



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

№ 2

Москва
Moscow

2019

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 25 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 завершенного 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 завершенного 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

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 (г. Москва, 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. В. В. Петровского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal

• It is covering questions of medicine of critical states
 • Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
 • It is indexed in SCOPUS (Since 2015), РИНЦ, RSCI (Russian Science Citation Index, WoS CA), it is included in the Supreme Certifying Commission List of Russian periodical and research issues in which the publication of Postgraduate education works (PhD, DSc) are recommended

EDITORS

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

Jean-Louis 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. ZABOLOTSKIY, 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)
В. А. НЕГОВСКОГО Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
Г. А. ЛИВАНОВ, д.м.н., профессор, НИИ скорой медицинской помощи им. И. И. Джанелидзе (г. С.-Петербург, Россия)
В. В. ЛИХВАНЦЕВ, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
И. Ф. ОСТРЕЙКОВ, профессор, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования (г. Москва)
Г. В. ПОРЯДИН, член-корр. РАН, профессор, Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
В. И. РЕШЕТНЯК, д.м.н., профессор, 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 ФНЦ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)
Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, академик РАН, профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)
И. В. ЯРЕМА, член-корр. РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет (Россия)

Технический секретарь Н. В. Голубева

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

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний»

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: 27.04.2019

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

Patrick M. KOCHANЕК, 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)

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

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

Alexander M. CHERNYSH, PhD, DS., 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, DS., 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: 27.04.2019

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА	
Качество жизни пациентов на программном гемодиализе <i>А. Е. Хрулев, Е. С. Кудрявцева, П. А. Егорова, А. Д. Родионова, С. Н. Сорокоумова, О. В. Суворова</i>	4 Quality of Life of Long-Term Hemodialysis Patients <i>Alexey E. Khrulev, Ekaterina S. Kudryavtseva, Polina A. Egorova, Alexandra D. Rodionova, Svetlana N. Sorokoumova, Olga V. Suvorova</i>
Лимфорей в послеоперационном периоде у онкохирургических больных <i>И. В. Ярема, О. Э. Фатуев, Н. С. Козлов, А. Г. Тагирова, И. М. Вагабова, А. Ш. Хасан, Р. А. Симанин, Г. М. Королюк, В. В. Сафронова</i>	13 Postoperative Lymphatic Leakage in Oncosurgical Patients <i>Ivan V. Yarema, Oleg E. Fatuev, Nikolay S. Kozlov, Aisha G. Tagirova, Iraisat M. Vagabova, Amer Sh. Hasan, Roman A. Simanin, Galina M. Korolyuk, Victoria V. Safronova</i>
Успешный исход острого отравления ядом зеленой мамбы (<i>Dendroaspis viridis</i>) (клиническое наблюдение) <i>А. Р. Насибуллина, А. Н. Лодягин, В. А. Вдовин, Н. Е. Филиппова, Б. В. Батоцыренов, С. И. Глушков</i>	21 Favorable Outcome of Severe Poisoning by Snake Green Mamba (<i>Dendroaspis viridis</i>) (Clinical Case) <i>Aliya R. Nasibullina, Alexey N. Lodyagin, Vladimir A. Vlovin, Nataliia E. Filippova, Bair V. Batotsyrenov, Sergey I. Glushkov</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование) <i>О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, М. А. Голубев, М. Л. Благодрагов, В. В. Гошкоев, А. А. Чурилов</i>	27 Pathologic Changes in the Liver During Acute Exposure to Clozapine and Its Combination with Ethanol (Experimental Study) <i>Olga L. Romanova, Dmitriy V. Sudukov, Mikhail A. Golubev, Mikhail L. Blagodarov, Vladimir V. Goshkoev, Alexey A. Churilov</i>
ОБЗОРЫ	
Тактика анестезии у пациентов с расслоением аорты типа А (обзор) <i>Дж. Сильвей, М. Хромава, М. Вайнер, Дж. Г. Августидес, Дж. Г. Кастильо</i>	36 Anesthetic Management of Patients with a Type A Aortic Dissection (Review) <i>George Silvay, Maryna Khromava, Menachem Weiner, John G. Augoustides, Javier G. Castillo</i>
Периоперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиология, патогенез и прогнозирование периоперационных кардиальных осложнений (обзор) <i>И. А. Козлов, А. М. Овезов, Э. Л. Петровская</i>	53 Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure in Noncardiac Surgery. Part 1. Etiopathogenesis and Prognosis of Perioperative Cardiac Complications (Review) <i>Igor A. Kozlov, Alexey M. Ovezov, Eleanor L. Petrovskaya</i>
Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний (обзор) <i>А. И. Глухов, Г. К. Грызунова, Л. И. Усай, Т. Л. Алейникова, Н. В. Черникова, А. Ю. Бурт</i>	79 The Role of Apoptosis in the Pathogenic Mechanism of Critical States (Review) <i>Alexander I. Glukhov, Galina K. Gryzunova, Ludmila I. Usai, Tatiana L. Aleynikova, Natalya V. Chernikova, Andrey Yu. Burt</i>
Фосфолипиды синаптических мембран в патогенезе энцефалопатии при геморрагическом шоке (обзор) <i>Г. Ф. Лескова</i>	99 Phospholipids of Synaptic Membranes in the Pathogenesis of Encephalopathy During Hemorrhagic Shock (Review) <i>Galina F. Leskova</i>
ERRATA 115 ERRATA	

Качество жизни больных на программном гемодиализе

А. Е. Хрулев¹, Е. С. Кудрявцева¹, П. А. Егорова²,
А. Д. Родионова², С. Н. Сорокоумова², О. В. Суворова³

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Россия, 603950, г. Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

³ Нижегородский государственный педагогический университет им. Козьмы Минина,
Россия, 603950, г. Н. Новгород, ул. Ульянова, д. 1

Quality of Life of Long-Term Hemodialysis Patients

Alexey E. Khrulev¹, Ekaterina S. Kudryavtseva¹, Polina A. Egorova², Alexandra D. Rodionova²,
Svetlana N. Sorokoumova², Olga V. Suvorova³

¹ Privolzhsky Research Medical University,

10/1 Minin and Pozharsky Square, N. Novgorod 603950, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

³ Kozma Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University,
1 Ulyanov street, Nizhny Novgorod 603950, Russia

Зачастую исходом ХБП является развитие терминальной почечной недостаточности, требующей проведения программного гемодиализа (ПГ). Увеличение продолжительности жизни пациентов, находящихся на длительном лечении ПГ, сопряжено с постоянными соматическими и психическими нагрузками для пациента, что может негативно влиять на качество жизни (КЖ) больного терминальной стадией ХБП.

Цель исследования: определение влияния возраста и стажа диализа на КЖ больных терминальной ХБП, находящихся на лечении ПГ.

Материалы и методы. Обследовали 50 пациентов, получающих лечение ПГ (23 мужчин и 27 женщин), в возрасте от 31 до 79 лет. Средний возраст составил $56,72 \pm 11,26$ лет. Длительность лечения ПГ колебалась в пределах от 1 месяца до 20 лет, что в среднем составило $5,26 \pm 4,82$ лет. В группу контроля включили 50 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Сбор данных по оценке КЖ осуществляли путем анкетирования по русскоязычной версии опросника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study), валидизированной «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург) и анализа историй болезни.

Результаты. В сфере физического здоровья выявили снижение КЖ пациентов, находящихся на ПГ, по следующим шкалам: PF-физического функционирования ($54,1 \pm 25,6$ против $85,0 \pm 21,4$), RP-ролевого функционирования, обусловленное физическим состоянием ($38,5 \pm 35,4$ против $74,5 \pm 29,7$), P-интенсивности боли ($64,7 \pm 32,1$ против $70,5 \pm 24,8$), GH-общего состояния здоровья ($51,3 \pm 15,9$ против $65,1 \pm 21,7$). Тенденцию к межгрупповым различиям также обнаружили по шкалам жизненной активности (VT) ($53,7 \pm 19,5$ против $61,0 \pm 19,4$), социального функционирования (SF) ($72,5 \pm 18,0$ против $79,5 \pm 23,5$). По результатам множественного регрессионного анализа выявили обратную зависимость между показателем физического компонента здоровья (РН) и возрастом пациентов ($r_s = -0,317$, $p < 0,05$).

Заключение. У больных, находящихся на ПГ, в наибольшей степени страдает физический компонент здоровья, а именно: физическое функционирование, ролевая деятельность, обусловленная физическим состоянием, интенсивность боли и общее состояние здоровья. Тенденция к статистическим различиям отмечается по шкалам жизненной активности и социального функционирования психологического компонента здоровья. Увеличение возраста и стажа диализа отрицательно влияют на физический и не влияют на психологический компоненты здоровья.

Ключевые слова: программный гемодиализ; качество жизни; опросник SF-36

The outcome of chronic kidney disease (CKD) is frequently development of end-stage kidney failure that requires program hemodialysis (PHD). Increase of the longevity of long-term PHD patients is associated with continuous somatic and psychic stress for the patient, which might adversely affect the quality of life (QoL) of an end-stage CKD patient.

Purpose: to determine the influence of age and dialysis duration on the QoL of end-stage CKD patients receiving PHD.

Адресс для корреспонденции:

Светлана Николаевна Сорокоумова
E-mail: 4013@bk.ru

Correspondence to:

Svetlana N. Sorokoumova
E-mail: 4013@bk.ru

Materials and methods. 50 patients receiving PHD (23 men and 27 women), aged 31 to 79 years, were examined. The mean age was 56.72 ± 11.26 years. The PHD duration ranged between 1 month to 20 years, the average figure being 5.26 ± 4.82 years. The control group included 50 healthy subjects of comparable gender and age. The QoL evaluation data were gathered through survey using the Russian version of SF-36 Questionnaire (Short Form Medical Outcomes Study), validated by the Institute of Clinical and Pharmacological Studies (Saint Petersburg) and analysis of case records.

Results. As regards the scales of physical health, a decrease of the QoL of PHD patients was found as follows: PF-physical functioning (54.1 ± 25.6 vs. 85.0 ± 21.4), RP-role functioning related to physical condition (38.5 ± 35.4 vs. 74.5 ± 29.7), P-bodily pain (64.7 ± 32.1 vs. 70.5 ± 24.8), GH-general health condition (51.3 ± 15.9 vs. 65.1 ± 21.7). A trend towards inter-group difference was also discovered as regards the scales of vitality (VT) (53.7 ± 19.5 vs. 61.0 ± 19.4), social functioning (SF) (72.5 ± 18.0 vs. 79.5 ± 23.5). Multiple regression analysis established inverse relationship between the patient's physical health component (PH) and age ($r_s = -0.317$, $P < 0.05$).

Conclusion. In PHD patients, the physical health component is the one that suffers most of all, namely: physical functioning, role functioning related to physical condition, pain intensity, and general health condition. The tendency to statistic differences is observed for the scales of vitality and social functioning of the mental health component. Increase of the age and dialysis duration affect adversely the physical health whereas render no influence on the mental health.

Keywords: program hemodialysis; quality of life; SF-36 Questionnaire

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-4-12

Введение

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) во всем мире сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями как гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и составляет, по данным различных источников, 10–20% [1, 2], и прогрессивно увеличивается, достигая, по мнению некоторых ученых, характера пандемии [3, 4]. Зачастую ХБП на ранних стадиях длительно протекает бессимптомно и диагностируется уже на этапе развития нефросклероза и ургентного состояния, терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [5, 6].

По данным Регистра Российского диализного общества, на 31.12.2015 г. в нашей стране 44136 больных терминальной стадии ХБП получают различные виды ЗПТ (программный гемодиализ (ПГ), перитонеальный диализ (ПД) или имеют трансплантированную почку). При этом количество обеспеченных ЗПТ пациентов, в пересчете на 1 млн. населения, в среднем по России составляет 301,2 больн./млн. В настоящий момент ПГ является доминирующим методом ЗПТ пациентов терминальной стадией ХБП (75,6% от числа получающих ЗПТ). Остальные получают ПД (5,3%) или имеют функционирующий почечный трансплантат (19,1%) [7, 8].

С одной стороны, необходимо отметить бесспорное позитивное значение для здравоохранения ПГ как метода экстракорпоральной детоксикации, который позволил увеличить продолжительность жизни больных в среднем на десятилетие. С другой стороны, увеличение продолжительности жизни пациентов, находящихся на длительном лечении ПГ, сопряжено с постоянными дополнительными соматическими и психическими нагрузками для пациен-

Introduction

The worldwide prevalence of chronic kidney disease (CKD) is comparable to such socially important diseases as hypertension, IHD, diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome and, according to various sources, amounts to 10–20% [1, 2], progressively increasing and, as some scientists think, reaching pandemic nature [3, 4]. At early stages CKD often has an asymptomatic course, being diagnosed only at the stage of nephrosclerosis and urgent condition, end-stage kidney failure requiring substitutive renal therapy (SRT) [5, 6].

According to the Russian Dialysis Society Register, as of 31.12.2015, in this country 44136 end-stage CKD patients receive different types of SRT (program hemodialysis (PHD), peritoneal dialysis (PD), or have a transplanted kidney). In Russia, the number of patients provided with SRT in terms of 1 million people equals to 301.2 patients/million. PHD is currently the predominant method of SRT in end-stage CKD patients (75.6% of those who receive SRT). The rest receive PD (5.3%) or have a functioning renal transplant (19.1%) [7, 8].

On the one hand, it is necessary to note the obvious positive importance of PHD for healthcare as a method of extracorporeal detoxication that has allowed increasing the patient's life by ten years on average. On the other hand, increase of the life of patients experiencing long-term PHD is associated with continuous additional somatic and psychic stress for the patient, which can affect adversely the quality of life (QoL) of an end-stage CKD patient [9, 10].

The contemporary concept of medical care demands not only to restore the biological function of the body, but to bring patient's mental and social functioning to norm as well. In this connection, in the contemporary medical literature, term 'health-related QoL' is used, which allows differentiated evaluation of

та, что может негативно влиять на качество жизни (КЖ) больного терминальной стадией ХБП [9, 10].

Современная концепция оказания медицинской помощи требует не только восстановления биологической функции организма, но и нормализацию его психологического и социального функционирования. В этой связи в современной медицинской литературе используется понятие «КЖ, обусловленное здоровьем», которое позволяет дифференцированно определять влияние болезни (в данном случае, терминальной стадии ХБП) и лечения (регулярные процедуры ГД) на физическое, психологическое, эмоциональное состояние больного и его социальный статус. Кроме того, оценка КЖ имеет существенное значение для оценки перспектив реабилитации и адаптации больных, получающих ПГ [11, 12].

Цель исследования: определение влияния возраста и стажа диализа на КЖ больных терминальной ХБП, находящихся на лечении ПГ.

Материал и методы

В отделении диализа и гравитационной хирургии крови Нижегородской ОКБ им. Н. А. Семашко обследовали 50 пациентов (основная группа), получавших лечение ПГ (23 мужчин и 27 женщин), в возрасте от 31 до 79 лет. Средний возраст составил $56,72 \pm 11,26$ лет. Длительность лечения ПГ колебалась в пределах от 1 месяца до 20 лет, что в среднем составило $5,26 \pm 4,82$ лет. В группу контроля включили 50 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Сбор данных по оценке КЖ осуществляли путем анкетирования и анализа историй болезни, при этом респондентам предоставили информацию о целях проведения исследования и дальнейшем использовании результатов. Исследование по оценке КЖ проводили с использованием русскоязычной версии опросника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study), который наиболее часто используется за рубежом (США, страны Европы) и в отечественных исследованиях по клинической медицине, и позволяет дать количественную характеристику физическому, психологическому и социальному компонентам КЖ. Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту) [13]. Русская версия SF-36 валидизирована «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург).

Опросник состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в 8 шкал (шкала физического функционирования, шкала ролевого функционирования, шкала интенсивности боли, шкала общего состояния здоровья, шкала жизненной активности, шкала социального функционирования, шкала ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и шкала психического здоровья). Из этих 8 шкал формируется два основных показателя: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» (включает в себя социальный компонент) [14]. Провели количествен-

the influence of a disease (in our case, end-stage CKD) and treatment (regular HD procedures) on patient's physical, mental and emotional condition and his social status. Besides, QoL assessment is essential for evaluation of the prospects of PHD patients' rehabilitation and adaptation [11, 12].

The purpose of study is to determine the influence of the age and dialysis duration on the QoL of end-stage CKD patients receiving PHD.

Materials and Methods

In the Dialysis and Gravitation Blood Surgery Department of N.A. Semashko B Regional Clinical Hospital, 50 patients (the main group), who received PHD (23 men and 27 women) and were 31 to 79 years of age, were examined. The mean age equaled to 56.72 ± 11.26 years. The PHD duration varied between 1 month to 20 years, the mean duration being 5.26 ± 4.82 years. The control group included 50 healthy subjects of comparable gender and age.

QoL assessment data were gathered through survey and case record analysis; the respondents were informed about the investigation purpose and subsequent use of the results. The QoL assessment study was carried out using the Russian version of SF-36 Questionnaire (Short Form Medical Outcomes Study), which is most frequently used abroad (the USA, European countries) and in domestic clinical medical studies and allows making quantitative characterization of the physical, mental, and social components of QoL. SF-36 has been normalized for the general population of the USA and representative samples in Australia, France, and Italy. In the USA and European countries, individual populations were examined and results were obtained as regards the norms for the healthy population and for groups of patients having different chronic diseases (with differentiation of groups by gender and age) [13]. The Russian version of SF-36 was validated by the Institute of Clinical and Pharmacological Studies (Saint Petersburg).

The Questionnaire consists of 36 questions grouped into 8 scales (the physical functioning scale, role functioning scale, pain scale, general health condition scale, vitality scale, social functioning scale, the scale of role functioning related to the emotional condition, and psychic health scale). Based on these 8 scales, two main indices are formed: 'the physical health component' and the 'mental health component' (including the social component) [14]. QoL assay of end-stage CKD patients receiving PHD has been carried out based on the above scales.

The physical health component (Physical Health – PH) is made up of the first four scales out of the above-mentioned scales, namely: the physical functioning scale (Physical Functioning – PF), the scale of role functioning (role activity) related to the physical condition (Role-Physical Functioning – RP), pain scale (Bodily Pain – P), and the scale of general health condition (General Health – GH).

1. The Physical Functioning Scale (PF) reflects the degree to which the physical condition limits performance by a patient of exercise (taking care of oneself, walking, going upstairs, carrying over heavy items, etc.). Low figures for this scale evidence that the patient's physical functioning is significantly limited by his health condition.

2. The Role-Physical Functioning Scale (RP) reflects the influence of physical condition on the everyday role functioning (work, performance of everyday duties). Low figures for this scale evidence that the patient's every-

ная оценка КЖ пациентов терминальной стадии ХБП, получающих ПГ, по вышеуказанным шкалам.

Физический компонент здоровья (Physical health — PH) составляют первые из четырех перечисленных шкал, а именно: шкала физического функционирования (Physical Functioning — PH), шкала ролевого функционирования (ролевая деятельность), обусловленного физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP), шкала интенсивности боли (Bodily pain — P), шкала общего состояния здоровья (General Health — GH).

1. Шкала физического функционирования (Physical Functioning — PF) отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение пациентом физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. Шкала ролевого функционирования (ролевая деятельность), обусловленного физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP) отражает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. Шкала интенсивности боли (Bodily pain — BP) свидетельствует о влиянии боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Шкала общего состояния здоровья (General Health — GH) выражает оценку больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

Психологический компонент здоровья (в т.ч. социальный) (Mental Health — MH) рассчитывается на основании последних четырех шкал: шкалы жизненной активности (Vitality — VT), шкалы социального функционирования (Social Functioning -SF), шкалы ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (Role Emotional — RE), шкалы психического здоровья (Mental Health — MH) [14].

5. Шкала жизненной активности (Vitality — VT) подразумевает самоощущение пациентом как полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Шкала социального функционирования (Social Functioning — SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Шкала ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничения в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

day activity is significantly limited by patient's physical condition.

3. The Bodily Pain Scale (BP) evidences the influence of pain on the ability to engage in everyday activity including household work and work outside home. Low figures for this scale evidence that pain significantly limits patient's activity.

4. The General Health Scale (GH) expresses the patient's evaluation of his current health condition and treatment prospects. The lower the score according to this scale, the lower is health condition evaluation.

The mental health component (including social) (Mental Health — MH) is calculated based on the last four scales: Vitality (VT), Social Functioning (SF), the scale of role functioning related to the emotional status (Role Emotional — RE), Mental Health (MH) [14].

5. The Vitality Scale (VT) implies patient's self-awareness as vibrant or, on the contrary, enervated. A low score evidences patient's fatigue, decrease of vitality.

6. The Social Functioning Score (SF) is determined by the degree to which the physical or emotional condition limits social activity (communication). A low score evidences significant limitation of social contacts, decrease of the level of communication due to aggravated physical and emotional condition.

7. The scale of role functioning related to emotional condition (Role-Emotional — RE) implies evaluation of the degree to which the emotional condition interferes with performance of work or other everyday activity (including large time cost, work scope reduction, work quality worsening). Low figures for this scale are interpreted as limitation in performance of everyday work due to emotional condition worsening.

8. The Mental Health Scale (MH) characterizes the mood, presence of depression, anxiety, total positive affect score [15, 16].

The score according to each scale vary between 0 and 100 where 100 is the maximal score reflecting full health.

Test results were processed following the instruction developed by Evidence Company for clinical and pharmacological studies. Statistical analysis of data obtained was done with the help of StatSoft Statistica 10 applied software package. To evaluate inter-group differences and effect of quantitative variables including social and demography data (age, PHD duration) on QoL, Spearman non-parametric correlation analysis was used (with regard to the type of quantitative data distribution according to Kolmogorov-Smirnov criterion). The descriptive statistics of qualitative features was presented in the evaluation of inter-group differences of QoL as absolute and relative frequencies (%). Difference reliability was determined with the help of Student's t-test. The critical level of zero statistic hypothesis reliability was adopted equal to 0.05.

Results and Discussion

Analysis of the structure of diseases that have led to development of end-stage CKD requiring PHD discovered that the leading medical condition of patients was chronic glomerular nephritis (20 patients or 40%). The second most frequent condition was diabetic nephropathy: 16 patients or 33% of cases. Pyelonephritis was the reason for development of end-stage CKD in 4 patients (8%), urolithiasis — 3 patients (6%), polycystosis — 3 patients (6%). Amyloidosis, gout, tubule-

8. Шкала психического здоровья (Mental Health – МН) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии [15, 16].

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100 баллов, где 100 – максимальное количество баллов, отражающее полное здоровье.

Обработку результатов тестирования проводили с использованием инструкции, разработанной компанией «Эвиденс» – клинично-фармакологические исследования. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10. Для оценки межгрупповых различий и влияния количественных переменных, в том числе социально-демографических данных (возраст, длительность лечения ПГ) на показатели КЖ, применяли непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (с учетом вида распределения количественных данных в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова). Описательную статистику качественных признаков при оценке межгрупповых различий КЖ представили в виде абсолютных и относительных частот (%). Достоверность различий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При рассмотрении структуры заболеваний, приведших к развитию терминальной ХБП с необходимостью проведения ПГ, выявили, что ведущей нозологической формой у больных явился хронический гломерулонефрит (у 20 пациентов, что составило 40%). Второе место занимала диабетическая нефропатия, у 16 больных или в 33% случаев. Пиелонефрит служил причиной развития терминальной ХБП у 4 человек (8%), мочекаменная болезнь – у 3 пациентов (6%), поликистоз – у 3 больных (6%). Амилоидоз, подагра, тубулоинтерстициальный нефрит и врожденная гипоплазия составили по 2% от общего числа заболеваний (по одному пациенту каждой нозологии в основной группе).

Исследование КЖ пациентов терминальной ХБП, корригируемой ПГ, и практически здоровых лиц с помощью опросника SF 36 представили в табл. 1–3.

Детальный анализ КЖ позволил установить, что у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на ПГ, на момент исследования показатели КЖ четырех из восьми шкал опросника SF-36, оказались достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц (табл. 1, 2).

В частности, в сфере физического здоровья выявили снижение КЖ пациентов, находящихся на ПГ, по следующим шкалам: PF-физического функционирования ($54,1 \pm 25,6$ против $85,0 \pm 21,4$), RP-ролевого функционирования, обусловленное физическим состоянием ($38,5 \pm 35,4$ против $74,5 \pm 29,7$), P-интенсивности боли ($64,7 \pm 32,1$ против $70,5 \pm 24,8$), GH-общего состояния здоровья ($51,3 \pm 15,9$ против $65,1 \pm 21,7$).

interstitial nephritis and congenital hypoplasia amounted to 2% of the total number of diseases (one patient of each nosology in the main group).

The investigation of QoL of PHD-corrected end-stage CKD patients and apparently healthy subjects performed using SF 36 Questionnaire is presented in tables 1–3.

Detailed analysis of QoL has allowed establishing that, as of the time of the study, in end-stage CKD patients receiving PHD, the QoL score of four out of the eight SF-36 scales were reliably lower ($P < 0.05$) that in healthy subjects (tables 1, 2).

In particular, as regards the physical health, a decrease of QoL of patients receiving PHD was found for the following scales: PF-physical functioning (54.1 ± 25.6 vs. 85.0 ± 21.4), RP-role functioning related to physical health (38.5 ± 35.4 vs. 74.5 ± 29.7), P-bodily pain (64.7 ± 32.1 vs. 70.5 ± 24.8), GH-general health (51.3 ± 15.9 vs. 65.1 ± 21.7).

The statistically reliable decrease of QoL in physical functioning (PF) (54.1 ± 25.6 vs. 85.0 ± 21.4) reflects the degree to which physical condition limits performance of exercise by PHD patients (taking care of oneself, walking, going upstairs, carrying heavy items, etc.). The low score according to this scale evidences that physical functioning of patients receiving PHD is significantly limited by patient's physical health.

The statistically reliable decrease of the score reflecting role functioning (RP) related to physical health (38.5 ± 35.4 vs. 74.5 ± 29.7) reflects the adverse influence of physical health on the everyday role functioning of patients receiving SRT procedures (work, performance of everyday duties).

The reliable decrease of bodily pain (BP) (64.7 ± 32.1 vs. 70.5 ± 24.8) reflects the adverse effect of pain syndrome in end-stage CKD patients receiving PHD on the ability to engage in everyday activity including household work and work outside home. The low score according to this scale evidences that pain substantially limits activities of the end-stage renal patient [14, 17], which should apparently be taken into account during follow-up of this category of patients.

The decreased general health score (GH) (51.3 ± 15.9 vs. 65.1 ± 21.7) reflects the critical evaluation by patients of this category of their current health condition and prospects of their treatment [14, 18]. A lower score according to this scale reflects a lower evaluation by a PHD patient of his health compared to the control group.

It should be noted that based on the SF-36 survey findings for the emotional health in the end-stage CKD receiving PHD, there was no significant decrease of the score ($P > 0.05$). In particular, no difference was found between the groups as regards the role functioning related to emotional condition (RE) (72.3 ± 25.1 vs. 66.7 ± 39.3), mental health (MH) (65.8 ± 11.5 vs. 65.7 ± 16.1).

For the vitality scale (VT) (53.7 ± 19.5 vs. 61.0 ± 19.4), a trend to statistically reliable differences

Таблица 1. Показатели физического компонента здоровья, качества жизни в обследованных группах ($M \pm m$).
Table 1. Physical health component of the quality of life in the groups studied ($M \pm m$).

Quality of Life Score (Scale)	Value of score in study groups		Reliability of Differences
	Patients Receiving PHD, $n=50$	Control Group, $n=50$	
PF	54.1±25.6*	85.0±21.4	$P<0.05$
RP	38.5±35.4*	74.5±29.7	$P<0.05$
BP	64.7±32.1*	70.5±24.8	$P<0.05$
GH	51.3±15.9*	65.1±21.7	$P<0.05$

Note. * – significance of differences between groups of patients ($P<0.05$).

Примечание. Для табл. 1–3: Value of score in study groups – значение баллов в исследуемых группах; patients receiving PHD – пациенты, получающие ПП; control – контроль; reliability of differences – достоверность различий. Для табл. 1, 2: quality of life score (scale) – показатель качества жизни (шкала). * – значимость различий между группами пациентов ($p<0,05$).

Таблица 2. Показатели психологического компонента здоровья, качества жизни в обследованных группах ($M \pm m$).
Table 2. Mental health component of the quality of life in the groups studied ($M \pm m$).

Quality of Life Score (Scale)	Value of score in study groups		Reliability of Differences
	Patients Receiving PHD, $n=50$	Control Group, $n=50$	
VT	53.7±19.5	61.0±19.4	$P>0.05$
SF	72.5±18.0	79.5±23.5	$P>0.05$
RE	72.3±25.1	66.7±39.3	$P>0.05$
MH	65.8±11.5	65.8±16.1	$P>0.05$

Note. The significance of differences between groups of patients not found.

Примечание. Значимость различий между группами пациентов не обнаружили.

Таблица 3. Физический и психологический компоненты здоровья в обследованных группах ($M \pm m$).
Table 3. Physical and mental health components in the groups studied ($M \pm m$).

Quality of Life Score (Scale)	Value of score in study groups		Reliability of Differences
	Patients Receiving PHD, $n=50$	Control Group, $n=50$	
PH – physical health	53.3±15.91*	71.5±20.75	$P<0.05$
MH – mental health	61.76±10.49	65.67±25.26	$P>0.05$

Note. * – significance of differences between groups of patients ($P<0.05$).

Примечание. Health Component – компонент здоровья; physical – физический; health – здоровье; mental – психологический. * – значимость различий между группами пациентов ($p<0,05$).

Статистически достоверное снижение КЖ в сфере физического функционирования (PF) (54,1±25,6 против 85,0±21,4), отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок пациентами, находящимися на ПП (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациентов, находящихся на ПП, значительно ограничивается состоянием его физического здоровья.

Статистически значимое снижение показателей, отражающих ролевое функционирование (RP), обусловленное физическим состоянием (38,5±35,4 против 74,5±29,7), отражает негативное влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность больных, получающих процедуры ЗПТ (работу, выполнение повседневных обязанностей).

Достоверное снижение показателей интенсивности боли (BP) (64,7±32,1 против 70,5±24,8) отражает негативное влияние болевого синдрома у больных терминальной ХБП, находящихся на ПП, на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность терминального почечного пациента [14, 17],

between the groups was observed. This fact apparently evidences a more frequent decrease of vitality, fatigue due to being on PHD, exhaustion and lessened vital power in patients receiving PHD procedures [19].

A trend to statistically significant inter-group differences was also found for the social functioning scale (SF) (72.5±18.0 vs. 79.5±23.5), which seems to be related to the fact that regular PHD procedures lead to considerable limitation of contacts, lessening of communication because of aggravated physical and emotional status of patients.

To determine the factors affecting PHD patients' QoL, multiple regressive modeling was carried out. Scattering diagrams reflecting statistically significant correlation between the patient's age and physical health (PH) and absence of statistically significant correlation between PHD duration and mental health (MH) are shown on the figures (fig. 1, 2). Physical and mental health scores were the dependent variables in the regression equations. As independent variables, the regression analysis included age and PHD duration. Since the distribution of demography data was not normal, non-parametric correlation analysis according to Spearman was performed, which showed a trend to inverse relation between patients' physical health (PH) and age ($r_s = -0.316949$, $P<0.05$). Hence, increase of the age adversely affects the physical health. No relation between the age and mental health

что, по-видимому, необходимо учитывать при курации данной категории больных.

Уменьшение показателей шкалы общего состояния здоровья (GH) ($51,3 \pm 15,9$ против $65,1 \pm 21,7$) отражает критическую оценку данной категорией пациентов состояния своего здоровья в настоящий момент и перспектив своего лечения [14, 18]. Более низкий балл по этой шкале отражает более низкую оценку состояния здоровья пациентом, находящимся на ПГ по сравнению с группой контроля.

Необходимо отметить, что по результатам опросника SF-36 в сфере эмоционального здоровья у пациентов терминальной ХБП, получающих ПГ, достоверно значимого снижения показателей выявлено не было ($p > 0,05$). В частности, не выявили различий в группах по шкалам ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) ($72,3 \pm 25,1$ против $66,7 \pm 39,3$), психического здоровья (MH) ($65,8 \pm 11,5$ против $65,7 \pm 16,1$).

По шкале жизненной активности (VT) ($53,7 \pm 19,5$ против $61,0 \pm 19,4$) отмечали тенденцию к статистически достоверным отличиям в группах. Данный факт, по-видимому, свидетельствует о более частом снижении жизненной активности, утомлении в следствие нахождения на ПГ, снижении сил и жизненной энергии у больных, получающих процедуры ПГ [19].

Тенденцию к статистически значимым межгрупповым различиям также обнаружили по шкале социального функционирования (SF) ($72,5 \pm 18,0$ против $79,5 \pm 23,5$), что, по-видимому, связано с тем, что регулярные процедуры ПГ приводят к значительному ограничению контактов, снижению уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния больных.

С целью определения факторов, влияющих на КЖ больных на ПГ, провели множественное регрессионное моделирование. Диаграммы рассеивания, отражающие статистически значимую корреляцию между возрастом пациента и показателем физической активности (PH) и отсутствие статистически значимой корреляции между стажем ПГ и показателем психического здоровья (MH) представили на рис. 1, 2. Зависимыми переменными в регрессионных уравнениях присутствовали показатели физического и психического здоровья. В качестве независимых переменных в регрессионный анализ включили возраст и продолжительность лечения ПГ. В связи с тем, что распределение демографических показателей не было нормальным, провели непараметрический корреляционный анализ по Спирмену, который показал тенденцию к обратной зависимости между показателем физического компонента здоровья (PH) и возрастом пациентов ($r_s = -0,316949$, $p < 0,05$). Следовательно, увеличение возраста отрицательно влияет на показатели физического здоровья. Взаимосвязи между возрастом и показателями психического здоровья не выявили, также как и статистически значимой

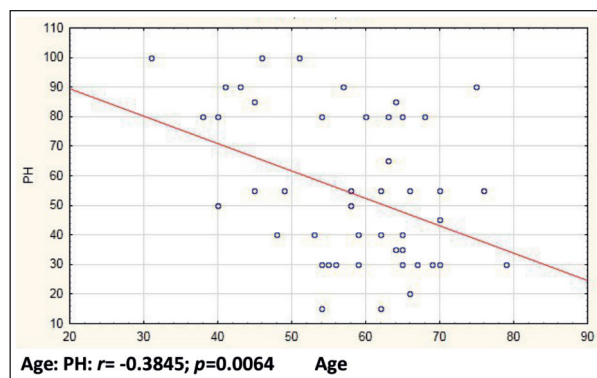


Рис. 1. Диаграмма рассеивания, отражающая статистически значимую корреляцию между возрастом пациента и показателем физической активности (PH).

Fig. 1. Scattering diagram reflecting statistically significant correlation between patient's age and physical health (PH).

Примечание. Age — возраст.

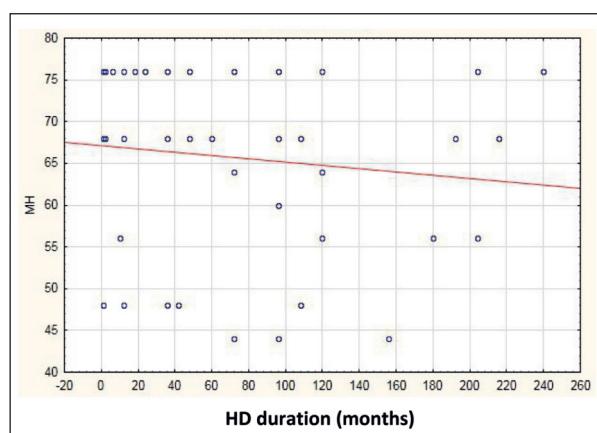


Рис. 2. Диаграмма рассеивания, отражающая отсутствие статистически значимой корреляции между стажем ПГ и показателем психического здоровья (MH).

Fig. 2. Scattering diagram reflecting absence of statistically significant correlation between PHD duration and mental health (MH).

Примечание. HD duration (months) — стаж гемодиализа, месяцев.

was found or statistically significant correlation between PHD duration and physical functioning (PF).

It can be assumed that physical health symptoms (PH) of PHD-corrected end-stage CKD patients change, first of all, under the influence of disease dynamics and age. The mental health score is relatively independent on treatment duration and overdetermined [20]. Absence of statistical relation between patients' age and mental health allows advancing a hypothesis of influence of other factors, and this needs to be further investigated, inter alia, to find patient's mental resources to maintain QoL in a situation of end-stage CKD correction with PHD.

Conclusion

It is worth mentioning that organic manifestations of somatic diseases directly affect patients' QoL

корреляции между длительностью лечения ПГ и показателем физической активности (PF).

Можно предполагать, что симптомы физического компонента здоровья (PH) пациентов с терминальной ХБП, корригируемой ПГ, изменяются, прежде всего, под влиянием динамики заболевания и возраста. Показатели психического здоровья относительно независимы от длительности лечения и полидетерминированы [20]. Отсутствие статистической связи между показателями возраста и психического здоровья пациентов позволяет выдвинуть гипотезу о влиянии других факторов, что требует дальнейших исследований, в том числе для поиска психологических ресурсов пациента к поддержанию КЖ в условиях коррекции терминальной ХБП с помощью ПГ.

Заключение

Следует отметить, что органические проявления соматических заболеваний непосредственно влияют на КЖ пациентов, внося в его жизнь различные ограничения. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что КЖ пациентов, получающих ПГ, значительно снижено по сравнению со здоровыми лицами, главным образом, за счет показателей физического здоровья и, в меньшей степени, за счет психологической дезадаптации. Увеличение возраста и стажа диализа отрицательно влияют на физический и не влияют на психологический компоненты здоровья. Анализ данных субсфер КЖ позволяет детально установить, в каких областях жизни пациент испытывает выраженное неблагополучие, а какие из них являются сохранными.

Результаты оценки КЖ пациентов терминальной ХБП, корригируемой ПГ, позволяют выявить особенности целостного, как физического, так и психического, реагирования организма пациента на патологический процесс и переносимость лечения, что необходимо учитывать при назначении плановых и экстренных лечебных мероприятий. КЖ пациентов, получающих ПГ, статистически значимо ниже по сравнению с людьми, не имеющими заболеваний ($p < 0,05$).

У больных, находящихся на ПГ, в наибольшей степени страдает физический компонент здоровья, а именно: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли и общее состояние здоровья, независимо от пола пациента. Это обстоятельство следует учитывать при ведении пациентов с терминальной ХБП, получающих ПГ. Психологический компонент здоровья больных, получающих ПГ, и здоровых людей не имеет столь существенных отличий, как физической. Тенденция к статистическим различиям отмечается по шкалам жизненной активности и социального функционирования.

Симптомы физического компонента здоровья пациентов с терминальной ХБП, корригируемой ПГ, изменяются, прежде всего, под влиянием динамики

by bringing various limitations into their life. The study results obtained evidence that QoL of patients receiving PHD is significantly lower compared to healthy subjects, mostly, because of the physical health score and, to a lesser degree, psychological maladaptation. Increase of the age and dialysis duration affects adversely the physical health but does not affect the mental health components. Analysis of QoL sub-spheres allows detailing the life spheres in which a patient experiences prominent ill-being and which of them are intact.

The results of QoL assessment of PHD-corrected end-stage CKD patients allow identifying the specific features of the total response of the patient's body, both physical and mental, to the pathological process and treatment tolerance, which should be taken into account when elective and urgent curative measures are prescribed. The QoL of patients receiving PHD is statistically significantly lower compared to control group with no diseases diagnosed ($P < 0.05$).

In PHD patients, it is the physical health component that suffers most, namely: physical functioning, role functioning related to physical condition, bodily pain, and general health, regardless of the patient's gender. This circumstance should be taken into account in the management of end-stage CKD patients receiving PHD. The mental health of patients receiving PHD and that of healthy population does not differ so drastically as the physical health. A trend to statistic difference is observed for the vitality and social functioning scales.

Symptoms of the physical health of PHD-corrected end-stage CKD patients change, first of all, under the influence of disease dynamics and age. The mental health score is relatively independent on treatment duration and overdetermined. This allows regarding psychosomatic status and subjective mental state of a patient as a kind of adaptive reserve in respect of end-stage kidney failure at the background of delivered PHD.

SF 36 Questionnaire might be recommended for QoL monitoring of healthy individuals and patients, particularly those receiving SRT with the aid of PHD, both in in-patient and out-patient environmental settings, for the purpose of evaluating the mental reserve.

заболевания и возраста. Показатели психического здоровья относительно независимы от длительности лечения и полидетерминированы. Это позволяет рассматривать психосоматический статус и субъективное психическое состояние пациента как определенный адаптивный ресурс к течению терминальной почечной недостаточности на фоне проводимого ПГ.

Таким образом, опросник SF 36 может быть рекомендован для мониторинга КЖ здоровых и больных людей, в частности, находящихся на ЗПТ с помощью ПГ, в условиях клиники и амбулаторного лечения, в том числе, для оценки психической ресурсности пациента.

Литература

1. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011; 80 (12): 1258–1270. DOI: 10.1038/ki.2011.368. PMID: 21993585
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 1–150.
3. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Состояние заместительной терапии при хронической почечной недостаточности в России 1998–2011 гг. (по данным регистра Российского диализного общества). *Вестн. трансплантол. искусств. органов.* 2015; 17 (1): 35–58. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-35-58
4. Васильева И.А. Особенности качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом. *Изв. Рос. Гос. педагог. университета им. А.И. Герцена.* 2008; 57: 75–86.
5. Коблова А.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Медико-социальное обоснование социального функционирования качества жизни больных с психическими расстройствами. *Фундаментальные исследования.* 2013; 10: 1381–1385.
6. Ware J.E., Snow K.K., Kosinsky M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston, Mass.: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
7. Маль Г.С., Дудка М.В., Бушueva О.Ю., Быканова М.А., Летова И.М. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36. *Качественная клин. практика.* 2016; 2: 52–56.
8. Lahoud R., Chongthammakun V., Wu Y., Hawwa N., Brennan D.M., Cho L. Comparing SF-36 scores versus biomarkers to predict mortality in primary cardiac prevention patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 46: 47–55. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.05.026. PMID: 28625611
9. Efremova G.I., Timoshenko G.V., Leonenko E.A., Bochkovskaya I.A., Sorokoumova S.N., Potekhina E.V. Diagnostics of psychosomatic risk in psychotherapeutic practice. *Int. J. Environ. Sci. Educ. (IJESE).* 2016; 11 (18): 12566–12575.
10. Efremova G.I., Timoshenko G.V., Leonenko E.A., Bochkovskaya I.A., Sorokoumova S.N., Potekhina E.V. The projective study of the impact of the vertical position of a person on the nosological specificity of psychosomatic risk. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2016; 7 (6): 685–691.

Поступила 27.11.18

References

1. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011; 80 (12): 1258–1270. DOI: 10.1038/ki.2011.368. PMID: 21993585
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 1–150.
3. Tomilina N.A., Bikbov B.T. Renal replacement therapy for end-stage renal disease patients in Russian Federation, 1998–2011 (Report of the Russian Registry of renal replacement therapy). *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2015; 17 (1): 35–58. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-35-58. [In Russ.]
4. Vasilyeva I.A. Life quality peculiarities among patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Izvestiya Rossiiskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta Imeni A.I. Gertsena.* 2008; 57: 75–86. [In Russ.]
5. Koblova A.A., Krom I.L., Novichkova I.Yu. Medical-sociological foundation of the social functioning and the quality of life of the patients with mental disorders. *Fundamentalnye Issledovaniya.* 2013; 10: 1381–1385. [In Russ.]
6. Ware J.E., Snow K.K., Kosinsky M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston, Mass.: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
7. Mal G.S., Dudka M.V., Bushueva O.Yu., Bykanova M.A., Letova I.M. The study of quality of life in patients with coronary artery disease using the SF-36 questionnaire. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2016; 2: 52–56. [In Russ.]
8. Lahoud R., Chongthammakun V., Wu Y., Hawwa N., Brennan D.M., Cho L. Comparing SF-36 scores versus biomarkers to predict mortality in primary cardiac prevention patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 46: 47–55. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.05.026. PMID: 28625611
9. Efremova G.I., Timoshenko G.V., Leonenko E.A., Bochkovskaya I.A., Sorokoumova S.N., Potekhina E.V. Diagnostics of psychosomatic risk in psychotherapeutic practice. *Int. J. Environ. Sci. Educ. (IJESE).* 2016; 11 (18): 12566–12575.
10. Efremova G.I., Timoshenko G.V., Leonenko E.A., Bochkovskaya I.A., Sorokoumova S.N., Potekhina E.V. The projective study of the impact of the vertical position of a person on the nosological specificity of psychosomatic risk. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2016; 7 (6): 685–691.

Received 27.11.18

Лимфорей в послеоперационном периоде у онкохирургических больных

И. В. Ярема¹, О. Э. Фатуев¹, Н. С. Козлов¹, А. Г. Тагирова¹, И. М. Вагабова²,
А. Ш. Хасан³, Р. А. Симанин¹, Г. М. Королюк¹, В. В. Сафронова¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова Минздрава России,

Россия, Москва, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Маммологический центр L7,

Россия, 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр. Акушинского, д. 24а

³ Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7

Postoperative Lymphatic Leakage in Oncosurgical Patients

Ivan V. Yarema¹, Oleg E. Fatuev¹, Nikolay S. Kozlov¹, Aisha G. Tagirova¹, Iraisat M. Vagabova²,
Amer Sh. Hasan³, Roman A. Simanin¹, Galina M. Korolyuk¹, Victoria V. Safronova¹

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia,
20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia

² Mammological Center L7,

24a Akushinskogo Av., 367000 Makhachkala, Dagestan Republic, Russia

³ City Clinical Hospital № 40, Moscow Department of Health
7 Kasatkina Str., 107014 Moscow, Russia

Цель: определить влияние объема и длительности послеоперационной лимфорей на гомеостаз и частоту развития послеоперационных осложнений у онкологических больных при различных хирургических вмешательствах.

Материал и методы. Оценили результаты лечения 310 пациентов, которым проводили стандартное плановое хирургическое вмешательство по поводу злокачественной патологии различных органов с регионарной лимфодиссекцией. Критерием отбора была длительная (более 7 дней) и выраженная (более 50 мл в сутки) лимфорей в послеоперационном периоде. Отделяемую в послеоперационном периоде жидкость идентифицировали как лимфу цитологически. Диагноз злокачественной патологии верифицировали у всех пациентов после гистологического исследования и больных распределили по нозологическим формам.

Результаты. Продолжительность лимфорей, включая амбулаторный этап лечения, в зависимости от вида операции составила от 9 дней до 1 года 2 месяцев. Максимально продолжительная лимфорей имела у 2-х пациентов после радикальной мастэктомии. В течение 1-й недели наблюдения пациентов с ежедневными лимфопотерями до 100 мл изменений в составе крови не отметили. Продолжительная лимфорей (1–2 недели после операции) объемом более 100 мл в сутки приводила к снижению содержания белка в плазме крови, выраженной лимфоцитопении, увеличению количества тромбоцитов. Осложнения в послеоперационном периоде выявили у 31 пациента, при этом у 27 больных в течение 1-й недели наблюдения исходная лимфорей была более 100 мл в сутки. Анализ смертельных исходов (7 человек) показал, что у всех пациентов лимфорей превышала 150 мл в сутки, длилась от 1 до 2 недель. Наиболее продолжительным пребыванием в стационаре характеризовались пациенты после операции Вертгейма и цистэктомии, амбулаторно дольше всего лечились пациенты после радикальных мастэктомий и пахово-бедренных лимфодиссекций.

Заключение. При лимфорее более 100 мл в сутки у пациентов онкохирургического профиля необходимо восполнение белковых потерь, а после 7 суток, при некупируемой лимфорее в таких объемах, возникает необходимость в постановке вопроса о применении активной хирургической тактики, направленной на ликвидацию лимфопотерь.

Ключевые слова: лимфорей; послеоперационные осложнения; онкологические больные; онкология; лимфодиссекция; лимфоцитопения; гипопротейнемия

Purpose: to evaluate the influence of postoperative lymphatic leakage volume and duration on homeostasis and incidence of postoperative complications in oncosurgery patients underwent different operative interventions.

Material and methods. The results of treatment of 310 patients subjected to standard elective surgical intervention for a malignant pathology of different organs with regional lymph node dissection were evaluated. The selection criterion was prolonged (more than 7 days) and prominent (over 50 ml a day) lymphatic leakage during the postoperative period. The fluid discharged during the postoperative period was identified as a lymph by cytology.

Адрес для корреспонденции:

Галина Михайловна Королюк
E-mail: halka29@mail.ru

Correspondence to:

Galina M. Korolyuk
E-mail: halka29@mail.ru

The diagnosis of a malignant pathology was verified in all patients after histological examination and patients were distributed according to established diagnosis.

Results. The duration of lymphatic leakage including the outpatient treatment stage varied from 9 days to 1 year and 2 months depending on the type of surgery. The longest lymphatic leakage occurred in 2 patients after radical mastectomy. During the 1st week of observation in patients with daily lymph losses up to 100 ml, no changes in the blood composition were noted. Prolonged lymphatic leakage (1–2 weeks after operation) in a volume over 100 ml a day resulted in reduced protein content in blood plasma, severe lymphocytopenia, increased platelet count. During the postoperative period, complications were detected in 31 patients; at that, during the 1st week of observation, 27 patients experienced initial lymphatic leakage over 100 ml a day. Analysis of fatal outcomes (7 patients) showed that in all patients the lymphatic leakage exceeded 150 ml a day and lasted 1 to 2 weeks. The longest inpatient time was typical for patients after Wertheim's hysterectomy and cystectomy, whereas the longest outpatient treatment was experienced by patients after radical mastectomy and inguinofemoral lymph node dissection.

Conclusion. In case of lymphatic leakage over 100 ml a day in oncosurgery patients, it was necessary to make up protein losses and after 7 days of persistent lymphatic leakage it became necessary to consider use of active surgical tactics aimed at liquidation of lymph losses.

Keywords: *lymphatic leakage; postoperative complications; oncological patients; oncology; lymph node dissection; lymphocytopenia; hypoproteinemia*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-13-20

Введение

Все чаще обращают на себя внимание хирургов проблемы послеоперационной лимфорей, связанные с увеличением объема лимфодиссекции при радикальных онкологических операциях [1, 2]. Однако, в настоящий момент, выполнение радикальных операций с регионарной лимфодиссекцией онкологическим больным, несомненно, увеличивает продолжительность их жизни [3–5].

Основной причиной развития послеоперационной лимфорей является ятрогенное повреждение лимфатических сосудов во время оперативных вмешательств из-за трудностей в визуализации коллекторных лимфатических сосудов [6–9]. Степень ее выраженности зависит от анатомической локализации удаляемого органа и объема оперативного пособия, которое включает лимфаденэктомию [10–12].

Длительно не прекращающаяся лимфорей приводит к нарушению заживления раны и удлинению времени лечения больного в стационаре [13–15], а иногда требует и повторной госпитализации для ее устранения, что диктует необходимость выбора адекватной методики ведения данной категории больных [16–19].

Цель исследования — определить влияние объема и длительности послеоперационной лимфорей на гомеостаз и частоту развития послеоперационных осложнений у онкологических больных при различных хирургических вмешательствах.

Материал и методы

Оценили результаты лечения 310 человек, которым проводили стандартное плановое хирургическое лечение злокачественных новообразований различных органов с регионарной лимфодиссекцией.

Больным, включенным в исследование, проводили стандартное клиническое обследование. Женщин было 212 человек, мужчин — 98. Основная масса оперированных

Introduction

The attention of surgeons is increasingly most often drawn to the problem of postoperative lymphatic leakage related to increased scope of lymph node dissection during radical oncological surgeries [1, 2]. At present, however, radical surgeries performed with regional lymph node dissection undoubtedly increase life expectancy of patients [3–5].

The main reason for development of postoperative lymphatic leakage is iatrogenic injury of lymphatic vessels during operative interventions due to difficulties in imaging collector lymphatic vessels [6–9]. Its severity depends on the anatomical location of the excised organ and operative support scope including lymphadenectomy [10–12].

Persistent lymphatic leakage interferes with wound healing and increases the duration of hospitalisation [13–15]. Sometimes re-hospitalization is required to stop the leakage that demands selection of an adequate method to manage this category of patients [16–19].

The purpose of this study was to determine the influence of postoperative lymphatic leakage volume and duration on homostasis and incidence of postoperative complications in oncological patients subjected to different surgical interventions.

Materials and Methods

The results of treatment of 310 patients subjected to standard elective surgical intervention for malignant pathologies of different organs with regional lymph node dissection were evaluated.

Patients included in the study were subjected to standard clinical examination. There were 212 women and 98 men. The majority of operated patients were 60 to 80 years of age, 205 patients in total (66.1%). The mean age of patients was equal to 71 ± 1.12 years.

A malignant pathology was verified in all patients after histological examination (table 1).

Таблица 1. Распределение оперированных больных по нозологическим формам.**Table 1. Distribution of Operated Patients by Nosology.**

Nosology	Number of patients
Breast cancer	136
Prostate cancer	37
Malignant tumors of low limb skin with metastases in groin and/or ileac lymph nodes	33
Rectal cancer	25
Endometrium cancer	24
Metastases in axillary or groin lymph nodes with the primary site having been cured	12
Cervical cancer	11
Urinary bladder cancer	10
Kidney cancer	5
Esophageal cancer	5
Lung cancer	4
Mediastinal malignant tumors	4
Non organ specific retroperitoneal tumors or pancreatic cancer	4
Total	310

Примечание. Nosology – нозология; cancer – рак; Prostate – простаты; Kidney – почки; Endometrium – эндометрия; Cervical – шейки матки; Urinary bladder – мочевого пузыря; Rectal – прямой кишки; Breast – молочной железы; Lung – легкого; Esophageal – пищевода; Malignant tumors – злокачественные опухоли; of low limb skin with metastases in groin and/or ileac lymph nodes – кожи нижних конечностей с метастазами в паховые и/или подвздошные лимфоузлы; Mediastinal – средостения; Metastases in axillary or groin lymph nodes with the primary site having been cured – метастазы в подмышечные или паховые лимфоузлы при излеченном первичном очаге; Non organ specific retroperitoneal tumors or pancreatic – неорганные забрюшинные опухоли или рак поджелудочной железы; Total – всего; Number of patients – число больных.

больных была в возрасте от 60 до 80 лет – 205 человек (66,1%). Средний возраст пациентов составил $71 \pm 1,12$ года.

Злокачественную патологию верифицировали у всех пациентов после выполнения гистологического исследования (табл. 1).

В исследуемой группе больных имела место длительная (более 7 дней) и выраженная (более 50 мл в сутки) лимфоррея.

В послеоперационном периоде объем лимфоптери учитывали по отделяемому из дренажных трубок (рис. 1) или с помощью пункций.

Пункции лимфокист в брюшной полости, забрюшинном пространстве или полости малого таза при продолжающейся лимфоррее после удаления дренажных трубок выполняли под УЗИ-навигацией. Лимфа с геморрагическим оттенком выделялась в течение 5–11 дней, затем приобретала прозрачный вид у 99% пациентов. Принадлежность отделяемой в послеоперационном периоде жидкости к лимфе определяли у всех пациентов цитологически. Для этого сразу после пункции жидкость забирали в пробирку с ЭДТА, чтобы предотвратить ее сворачивание. Цитоз, или клеточность, измеряли по стандартной методике в камере Горяева или на гематологическом анализаторе в режиме подсчета цельной крови. За количество ядерных клеток принимали значение WBC (white blood cell, или лейкоцитов) в тысячах клеток на миллилитр жидкости. После определения цитоза жидкость центрифугировали с получением осадка для микроскопического исследования. Супернатант исследовали на содержание белка.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ STATISTIKA-5 (США). При анализе материала рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В зависимости от вида операции различался объем и время лимфоистечения. Максимально продолжительную и объемную лимфоррею наблюдали



Рис. 1. Скопление лимфы по дренажу, 4-е сутки после удаления забрюшинной опухоли.

Fig. 1. Lymph accumulation via drainage, day 4 after excision of a retroperitoneal tumor.

The group of patients under study exhibited prolonged (more than 7 days) and severe (more than 50 ml a day) lymphatic leakage.

During the postoperative period, the lymph loss volume was accounted based on discharge from drainage tubes (fig. 1) or with the help of punctures.

Lymph cyst punctures in the abdominal, retroperitoneal, or pelvic cavity were performed with ultrasound navigation support when lymphatic leakage continued after drainage tubes were removed. Blood-tinted lymph excreted during 5–11 days; thereafter, it became clear in 99% of patients. The fact that the fluid postoperative discharge was lymph was established in all patients by cytology. To this end, immediately after a puncture, the fluid was sampled into a test tube with EDTA to prevent its clotting. Cytosis, or cellularity, was measured according to the standard

Таблица 2. Распределение пациентов по типам оперативных вмешательств, объему и времени лимфоистечения в послеоперационном периоде, $M \pm m$.**Table 2. Distribution of patients by types of surgeries, postoperative lymphatic leakage volume and duration, $M \pm m$.**

Type of surgery	Lymphatic leakage volume (ml per day) at the study stages		
	Day 1	Day 7	End Point
Wertheim operation, $n=35$	270 \pm 4.2	156 \pm 3.9	73 \pm 2.2
Cystectomy, $n=10$	263 \pm 6.6	121 \pm 5.8	77 \pm 3.0
Inguinofemoral lymph node dissection (Ducuing–Melnikov's operation), $n=43$	259 \pm 3.8	117 \pm 2.5	61 \pm 1.3
Pulmonectomy or esophagus resection with pleurotomy, $n=9$	216 \pm 3.4	184 \pm 1.6	72 \pm 2.6
Radical prostatectomy, $n=37$	210 \pm 5.2	98 \pm 4.2	63 \pm 2.3
Abdominoanal resection, abdominoperineal resection, or anterior resection of rectum $n=25$	175 \pm 1.6	102 \pm 0.7	38 \pm 0.4
Radical mastectomy, $n=136$	168 \pm 7.1	81 \pm 4.2	57 \pm 2.2
Removal of a mediastinal tumor, $n=4$	148 \pm 4.5	96 \pm 3.0	44 \pm 1.5
Pancreaticoduodenal resection, $n=2$	146 \pm 0.5	73 \pm 0.5	32 \pm 0.5
Removal of a retroperitoneal tumor or nephrectomy, $n=7$	112 \pm 3.9	83 \pm 1.4	34 \pm 2.0
Axillary lymph node dissection, $n=2$	94 \pm 0.5	48 \pm 0.5	45 \pm 0.5

Примечание. Для табл. 2, 4: Type of Surgery – вид операции; Wertheim operation – операция Вертгейма; cystectomy – цистэктомия; inguinofemoral lymph node dissection (Ducuing–Melnikov's operation) – пахово-бедренная лимфодиссекция (операция Дюкена–Мельникова); pulmonectomy or esophagus resection with pleurotomy – пульмонэктомия или резекция пищевода с торакотомией; radical prostatectomy – радикальная простатэктомия; abdominoanal resection, abdominoperineal resection, or anterior resection of rectum – брюшно-анальная резекция, брюшно-промежностная экстирпация, или передняя резекция прямой кишки; radical mastectomy – радикальная мастэктомия; removal of a mediastinal tumor – удаление опухоли средостения; pancreaticoduodenal resection – панкреатодуоденальная резекция; removal of a retroperitoneal tumor or nephrectomy – удаление забрюшинной опухоли или нефрэктомия; axillary lymph node dissection – подмышечная лимфодиссекция. Lymphatic leakage volume (ml per day) – объем лимфорей (мл в сутки); end point – на момент прекращения. Для табл. 2, 3: at the study stages – на этапах исследования; Day – сутки.

после пахово-бедренной лимфодиссекции по Дюкену–Мельникову, цистэктомии с лимфодиссекцией, после операции Вертгейма, и после операций на легком, пищеводе и органах средостения (табл. 2).

Клинически скопление лимфы под кожей после удаления вакуумного дренажа отмечали со 2–3-х суток. В целом, в течение первой недели ежедневные лимфопотери уменьшались практически в 2 раза и составили до 50 мл – у 4-х человек, от 50–100 мл у 224-х человек, более 100 мл у 82-х человек.

Продолжительность лимфорей, включая амбулаторный этап лечения, в зависимости от вида операции составила от 9 дней до 1 года 2 месяцев! Максимально продолжительная лимфорей имела у 2-х пациенток после радикальной мастэктомии.

Средние ежедневные показатели потерь лимфы при нахождении в стационаре составили 54,2 мл. Чаще продолжали амбулаторно лечиться пациенты после радикальных мастэктомий, операций на простате и пахово-бедренных лимфодиссекций. Средние ежедневные лимфопотери за время амбулаторного лечения составили 15,8 мл в день. Амбулаторно пункции осуществляли от 1 до 3 раз в неделю.

Исследование теряемой лимфы и изменения гомеокинеза, связанные с лимфоистечением.

Если отделяемое из мягких тканей, в общем, сомнений в принадлежности к лимфе не вызывало, то отделяемое по дренажам из грудной или брюшной полости или малого таза требовало идентификации как лимфы, поскольку не всякая жидкость из данных полостей может являться лимфой. Цитологическое исследование показало, что в отделяемой жидкости содержание форменных эле-

method in a Goryaev chamber or hemocytometer in the whole blood counting mode. The count of WBC (white blood cells, or leukocytes) in thousands cells per one milliliter of fluid was adopted as the quantity of nuclear cells. After cytosis determination, the fluid was centrifuged and sediment obtained was analyzed by microscopy. The supernatant was studied for protein content.

Statistic processing of data was carried out using STATISTIKA-5 software package (USA). Analysis included calculation of the means, standard errors of the means, and 95% confidence interval. The hypothesis about equality of the means was evaluated using the Student's *t*-test.

Results and Discussion

The volume and duration of lymphatic leakage differed depending on the type of surgery. The longest duration and maximal volume of lymphatic leakage was observed after Ducuing–Melnikov's inguinofemoral lymph node dissection, cystectomy with lymph node dissection, after Wertheim's operation, and after surgeries on the lung, esophagus, and mediastinal organs (table 2).

Clinically, lymph accumulation under the skin after vacuum drainage removal was noted since days 2–3. During the first week, daily lymph losses decreased almost two-fold and amounted to 50 ml in 4 patients, 50–100 ml in 224 patients, and over 100 ml in 82 patients.

The lymphatic leakage duration including the outpatient treatment stage varied between 9 days and 1 year and 2 months depending on the surgery. The longest lymphatic leakage was observed in 2 patients after radical mastectomy.

Mean daily lymph losses during the inpatient period equaled to 54.2 ml. Patients continued outpatient treatment most often after radical mastectomy, prostate surgeries and inguinofemoral lymph node dis-

Таблица 3. Основные показатели гомеокинеза у больных
Table 3. Basic parameters of homokinesis

Parameters	Values of parameters in the norm and at the study stages		
	Baseline	Day 7 post-surgery	Norm
Hemoglobin (g/l)	137.2±2.5	123.6±1.3	120–140
Erythrocytes (12/l)	4.4±0.7	4.1±0.9	4.0–5.0
Leukocytes (10/l)	5.2±0.3	6.7±0.3	4.0–8.0
Lymphocytes (%)	25±0.5	16±0.2	19–37%
Platelets (10/l)	226.3±1.0	310.4±2.0	180–300
Total Protein (g/l)	70.4±1.6	64.7±0.5	60.0–83.0
Albumin (g/l)	32.1±1.5	14.3±1.5	14.9–42.0

Примечание. Parameters — показатели; values of ... in the norm and — значения ... в норме и; platelets — тромбоциты; baseline — исходно; post-surgery — послеоперационный период.

ментов крови в виде лимфоцитов составило 100%. При лимфорее происходила невосполнимая потеря лимфоцитов, клеток иммунной системы, которые обеспечивают гуморальный и клеточный иммунитет, а также регулируют деятельность клеток других типов.

Помимо лимфоцитов с лимфой происходили потери: белка, в частности альбумина; калия, натрия и других элементов, что при длительном продолжении не могло не отразиться на общих показателях гомеокинеза. Однако в течение 1-й недели наблюдения пациентов с ежедневными лимфопотерями до 100 мл изменений в составе их крови не отмечали.

Предоперационное содержание общего белка и альбумина плазмы крови не влияли на продолжительность лимфорее. Изменения ряда показателей гомеокинеза у пациентов с начальной лимфореей более 100 мл в сутки представили в табл. 3.

Продолжительная лимфореея объемом более 100 мл в сутки через 1–2 недели после операции приводила к снижению содержания белка в плазме крови, выраженной лимфоцитопении (что объясняется потерей лимфоцитов с лимфой), увеличению количества тромбоцитов. На 20-е сутки лимфореея объемом более 100 мл в сутки приводила к снижению среднего содержания белка до $58,2 \pm 1,01$ ммоль/л (при изначальном значении $70,4 \pm 1,45$ ммоль/л).

По данным коагулограммы, выявили незначительное повышение содержания фибриногена, хотя с учетом проводимой всем онкохирургическим пациентам профилактики тромбообразования низкомолекулярными гепаринами, объективную оценку коагулограммы на фоне лимфорееи дать практически невозможно.

Послеоперационные осложнения на фоне лимфорееи. Из 310 пациентов осложнения в послеоперационном периоде выявили у 31 человека (10,0%), среди них встречались: нагноение раны, несостоятельность анастомозов и свищи (11), абсцессы брюшной полости или малого таза (4), эмпиема плевры (2), тромбоэмболии и тромбофлебиты (5), спаечная болезнь (6) из них — 2 случая спаечной кишечной непроходимости, пиелонефрит (2) и инфаркт миокарда (1). При этом в течение

section. Mean daily lymph losses during the outpatient treatment period equaled to 15.8 ml per day. To outpatients, punctures were performed 1 to 3 times a week.

Investigation of lymph being lost and homokinesis changes related to lymphatic leakage. If the discharge from soft tissues was undoubtedly lymph in general, the discharge via drainage from the thoracic, or abdominal, or pelvic cavity required its identification as lymph because not any fluid from these cavities might be lymph. Cytological analysis showed that the discharged fluid content of blood corpuscles in the form of lymphocytes was 100%. Lymphatic leakage was associated with irreplaceable loss of lymphocytes, immune system cells that provide humoral and cell-bound immunity and regulate activity of other types of cells.

In addition to lymphocytes, the lymph-related losses included: protein, specifically, albumin; potassium, sodium and other elements, which, in case of extended duration, could affect homokinesis. However, during the 1st week of follow-up of patients experiencing daily lymph losses of up to 100 ml, no changes in their blood composition were noted.

Preoperative blood plasma total protein and albumin rendered no influence on the duration of lymphatic leakage. Changes in a number of homokinesis parameters in patients suffering initial lymphatic leakage over 100 ml a day are shown in table 3.

Extended lymphatic leakage in a volume exceeding 100 ml a day 1–2 weeks after the surgery resulted in reduced blood plasma protein, severe lymphocytopenia (explained by a loss of lymphocytes with lymph), increased platelet count. On day 20, lymphatic leakage in a volume over 100 ml a day resulted in mean protein content decrease down to 58.2 ± 1.01 mmol/l (the baseline value being 70.4 ± 1.45 mmol/l).

Coagulogram revealed a minor increase of fibrinogen, though considering preventive anti-clotting therapy administered to all oncosurgical patients, an objective assessment of coagulogram at the background of lymphatic leakage seems impractical.

Postoperative complications at the background of lymphatic leakage. Of 310 patients, postoperative complications were detected in 31 patients (10.0%) and included: wound abscess, anastomotic leaks and fistulas (11), abdominal or pelvic cavity abscesses (4), pleural empyema (2), thromboembolism

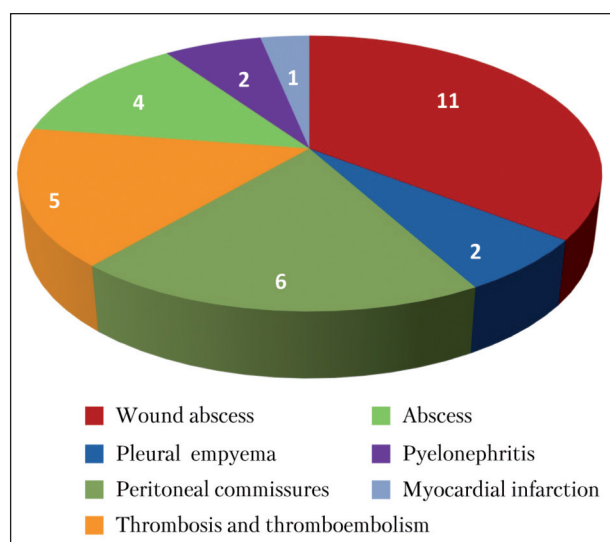


Рис. 2. Структура послеоперационных осложнений (абсолютные числа).

Fig. 2. The structure of postoperative complications (absolute numbers).

Примечание. Wound abscess — нагноение раны; Pleural empyema — эмпиема плевры; Peritoneal commissures — спаечная болезнь; Thrombosis and thromboembolism — тромбозы и тромбоэмболии; Abscess — абсцесс; Pyelonephritis — пиелонефрит; Myocardial infarction — инфаркт миокарда.

ние 1-й недели наблюдения исходная лимфоррея более 100 мл в сутки имела у 27 больных, что составило 87,1% от всех пациентов с осложнениями. 24 пациента (77,4%) были в возрасте более 75 лет. Осложнения в этой группе, по нашему мнению, могут быть связаны с наличием сопутствующих заболеваний.

Структура послеоперационных осложнений представлена на рис. 2.

Нагноения послеоперационных ран, несостоятельность культи бронхов и анастомозов происходили, несмотря на системное использование антибиотиков, а тромбозы и тромбоэмболии возникали, несмотря на все меры профилактики, включая применение низкомолекулярных гепаринов, раннюю активизацию пациентов и эластичное бинтование нижних конечностей.

На повторные операции при первичной госпитализации, в связи с лимфореей, взяли 8 человек (2,6 %): 5 после торакотомии при опухолях средостения, пищевода и легких, 3 после операций на малом тазу и забрюшинном пространстве. Выполнили еще 2 операции по поводу ранней спаечной кишечной непроходимости и 4 по поводу абсцессов брюшной полости и полости малого таза.

У 5-и больных, при выраженном хилотораксе, в связи с неэффективностью консервативной терапии, выполнили реторакотомию, перевязку грудного лимфатического протока проксимальнее и дистальнее места повреждения. Объем лимфопотерь у этих больных превышал 500 мл в сутки, повторную операцию выполнили на 4-е сутки.

and thrombophlebitis (5), peritoneal commissures (6), of them – 2 cases of commissural bowel obstruction, pyelonephritis (2) and myocardial infarction (1). During the 1st week of follow-up, 27 patients experienced initial lymphatic leakage exceeding 100 ml a day, which was 87.1% of all patients who had complications. 24 patients (77.4%) were older than 75 years of age. In our opinion, complications in this group might be related to co-morbidity.

The structure of postoperative complications is shown on figure 2.

Postoperative wound abscess, bronchi stump and anastomosis leaks occurred in spite of systematic use of antibiotics while thrombosis and thromboembolism occurred despite of all preventive measures including use of low-molecular heparins, early activation of patients and elastic bandaging of lower limbs.

Eight patients (2.6%) were subjected to revisions during initial hospitalization due to lymphatic leakage: five patients after thoracotomy for mediastinal, esophagus and lung tumors, three patients after pelvic and retroperitoneal surgeries. Two more surgeries were performed for early commissural bowel obstruction and four operations were complicated in patients with abscesses in the abdominal and pelvic cavities.

Five patients experiencing severe chylothorax due to conservative therapy inefficacy were subjected to peplorotomy, thoracic duct ligation more proximal and distal of the injury site. The volume of lymph losses in these patients exceeded 500 ml a day; the revision was done on day 4.

When there is severe loss of lymphocytes and proteins, there is a risk of infection of lymphocysts, especially in case of multiple punctures in patients with concomitant diabetes mellitus. Therefore, in patients with severe lymphatic leakage the process of treatment is drastically extended.

The in-hospital time and postoperative mortality. The longest duration of hospitalisation was typical for patients after Wertheim operation and cystectomy; the outpatient treatment was the longest after radical mastectomy and inguinofemoral lymph node dissection (table 4).

The mean inpatient bed days was 14.53 ± 1.36 , the mean outpatient follow-up days was equaled to 9.54 ± 1.13 . The mean preoperative bed days was equaled to 1.18.

Out of 310 patients, 6 patients (1.9%) were re-hospitalized to stop lymph leakage.

The total postoperative mortality was due to 7 patients (2.3%) after abdominal surgeries. According to clinical data and post mortem examination, the immediate cause of death was: multiple organ failure - 4 patients, PATE – 2 patients, respiratory failure at the background of pneumonia – 1 patient. Analysis of those fatal cases showed that all patients had lymphatic leakage over 150 ml a day lasting from 1 to 2 weeks.

In a group of patients with lethal outcome, lymphocyte count varied between 1.9 and 11.9% while protein decreased from 45.2 to 36.6 g/l.

Таблица 4. Сроки лечения в послеоперационном периоде.

Table 4. Postoperative treatment duration.

Type of Surgery	Average treatment time	
	Inpatient	Outpatient
Wertheim operation	19.8±1.4	–
Cystectomy	18.5±1.9	4.6± 1.0
Ducuing–Melnikov's operation	17.5±1.5	31.0±1.21
Radical mastectomy	16.3±1.2	47.0±1.43
Abdominoanal resection, abdominoperineal resection, or anterior resection of rectum	14.8±1.1	8.9±2.03
Pulmonectomy or esophagus resection	14.1±2.5	–
Pancreaticoduodenal resection	13.5±1.5	–
Removal of a mediastinal tumor	13.0±1.9	–
Axillary lymph node dissection	12.1±1.0	5.6± 1.15
Removal of a retroperitoneal tumor or nephrectomy	10.4±1.7	–
Prostatectomy	9.9±1.6	7.8± 1.12

Примечание. Average treatment time – средние сроки лечения; inpatient – стационар; outpatient – амбулаторно.

При выраженной потере лимфоцитов и белка имеется риск инфицирования лимфокист, особенно при многократных пункциях у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Таким образом, процесс лечения при выраженной лимфорее резко удлиняется.

Сроки пребывания в стационаре и послеоперационная летальность. Наиболее продолжительным пребыванием в стационаре характеризовались пациенты после операции Вертгейма и цистэктомии, амбулаторно дольше всего лечились пациенты после радикальных мастэктомий и пахово-бедерных лимфодиссекций (табл. 4).

Средний койко-день по стационару у пациентов составил 14,53±1,36, среднее амбулаторное наблюдение составило 9,54±1,13 дня. Средний предоперационный койко-день составил 1,18.

Из 310 больных 6-и пациентам (1,9%) потребовалась повторная госпитализация, для лечения, связанного непосредственно с лимфоистечением.

Общая послеоперационная летальность составила 7 человек (2,3%). Все пациенты после полостных операций. Непосредственной причиной смерти, по клиническим данным и данным патолого-анатомического исследования, стали: полиорганная недостаточность – 4 человека, ТЭЛА – 2 человека, дыхательная недостаточность на фоне пневмонии – 1 человек. Анализ этих смертельных исходов показал, что у всех пациентов лимфорее превышала 150 мл в сутки, длилась от 1 до 2 недель.

Установили, что уровень лимфоцитов у умерших колебался от 1,9 до 11,9%, а содержание белка снижалось от 45,2 до 36,6 г/л.

Полученные данные подтверждают актуальность контроля за лимфопотерями в послеоперационном периоде и свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований осложнений и летальных исходов у пациентов с лимфореей.

Заключение

Послеоперационные осложнения, связанные с выраженным и длительным лимфоистечением, довольно часто встречаются после операций у

The data obtained confirm the relevance of postoperative monitoring of lymph losses to outcome and ensure further studies on complications and outcomes of patients experiencing lymphatic leakage.

Conclusion

Postoperative complications related to severe and extended lymph leakage occur quite often after operations in oncosurgery patients and there is no generally accepted management thereof. In the contemporary cancer surgery, it is practically impossible not to perform the regional lymph node dissection that lead to postoperative lymphatic leakage. Extended and severe lymph losses are associated with severe lymphocytopenia and hypoproteinemia, which manifests in increase of the number of postoperative complications, extends the time of treatment, and assists development of lethal outcomes.

In case of lymphatic leakage over 100 ml a day in oncosurgical patients, it is necessary to make up protein losses; and after 7 days of persistent lymphatic leakage in such volumes, it becomes necessary to raise the issue of applying active surgical tactics aimed to eliminate lymph losses.

онкохирургических больных и не имеют общепризнанной тактики лечения. В современной онкохирургии практически невозможно отказаться от регионарных лимфодиссекций, что приводит к послеоперационной лимфорее. При длительных и выраженных лимфопотерях происходит выраженная лимфоцитопения и гипопропротеинемия. Это выражается в увеличении количества послеоперационных осложнений, удлиняет время лечения и способствует развитию фатальных исходов

При лимфорее более 100 мл в сутки у пациентов онкохирургического профиля необходимо восполнение белковых потерь, а после 7 суток, при некупируемой лимфорее в таких объемах, возникает необходимость в постановке вопроса о применении активной хирургической тактики, направленной на ликвидацию лимфопотерь.

Литература

1. Левченко Е.В., Тришин А.А., Шутов В.А., Попов А.В., Клочков М.В. Хиолоторакс в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого. *Грудная и сердо-сосуд. хирургия*. 2004; 5: 47–51.
2. Цараткин Ю.Е., Зыков А.Е., Ярема Р.И., Жидилева Е.А. Постмастэктомическая лимфорея. *Хирург*. 2010; 5: 43–46.
3. Францев Д.Ю. Послеоперационные лимфатические кисты таза: аналитический обзор. *Клин. эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2015; 4: 113–120.
4. Kong T.W., Chang S.J., Kim J., Paek J., Kim S.H., Won J.H., Ryu H.S. Risk factor analysis for massive lymphatic ascites after laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in gynecologic cancers and treatment using intranodal lymphangiography with glue embolization. *J. Gynecol. Oncol.* 2016; 27 (4): e44. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e44. PMID: 27171674
5. Добренский М.Н., Добренская Е.М. Влияние конституциональных особенностей больных, объема хирургического вмешательства и неoadъювантной терапии на прогнозирование течения постмастэктомической лимфомы. *Фундаментальные исследования*. 2009; 9: 42–44.
6. Okitsu T., Tsuji T., Fujii T., Mihara M., Hara H., Kisu I., Aoki D., Miyata C., Otake Y., Liu M. Natural history of lymph pumping pressure after pelvic lymphadenectomy. *Lymphology*. 2012; 45 (4): 165–176. PMID: 23700763
7. Takeno Y., Fujimoto E. Alterations of lymph flow after lymphadenectomy in rats revealed by real time fluorescence imaging system. *Lymphology*. 2013; 46 (1): 12–19. PMID: 23930437
8. Ярема И.В., Байбородин А.Б., Саранцев А.Н., Ярема В.И., Марченко А.И., Панова Н.С., Данилевская О.В., Смирнова Ю.Ю. Трансвагинальная эндовидео-пельвиолимфодистоскопия. *Хирург*. 2009; 1: 60–65.
9. Ahmed S., Sancheti M.S., Pickens A. Thoracoscopic thoracic duct ligation. *Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 17: 292–301. DOI: 10.1053/j.optechstcvs.2012.11.003
10. Хураши И.Ф. Оптимизация хирургического лечения пациенток, страдающих раком молочной железы путем применения сварки биологических тканей. *Онкологический журнал*. 2014; 8 (4): 17–21.
11. Царев О.Н., Гольдман Ю.И., Васильев Л.А., Сидоров Е.В. К вопросу о сокращении лимфореи после радикальных лимфодиссекций при раке молочной железы. *Туменский мед. журнал*. 2014; 16 (4): 47.
12. Яицкий А.Н., Данилов И.Н., Мельников О.Р. Лимфодиссекция при операциях по поводу рака желудка. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова*. 2009; 16 (4): 22–24.
13. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Чистяков И.В. Интраоперационное определение «сторожевых» лимфатических узлов при раке легкого. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2015; 174 (1): 96–102. PMID: 25962306.
14. Андрианов О.В., Сидоров Д.Б., Забелин М.В. Инновационный подход к проблеме комплексной реабилитации больных с постмастэктомическим синдромом: проблемы и реальность. Пути решения. *Врач скорой помощи*. 2013; 4: 57–64.
15. Бураева З.С., Саранцев А.Н., Аксенова С.Ю., Панова Н.П. Хирургическая анатомия лимфатической системы матки и ее придатков у женщин детородного и постклимактерического периода. *Хирург*. 2009; 2: 24–29.
16. Корытов О.В., Мясникова М.О., Олтаржевская Н.Д., Кричевский Г.Е., Коровина М.А. Способ профилактики лимфомы после мастэктомии. Патент РФ на изобретение RU № 2460476.
17. Горячев В.В., Хасянзянов А.К., Козева И.Г., Шорохов С.Е., Авраменко А.А., Суслина Е.А., Хохлунов С.М. Два случая успешного консервативного лечения хиолоторакса октреотидом после операции наложения верхнего двунаправленного кавопупмонального анастомоза. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2008; 4: 71–72.
18. Kimmig R., Iannaccone A., Aktas B., Buderath P., Heubner M. Embryologically based radical hysterectomy as peritoneal mesometrial resection (PMMR) with pelvic and para-aortic lymphadenectomy for loco-regional tumor control in endometrial cancer: first evidence for efficacy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294 (1): 153–160. DOI: 10.1007/s00404-015-3956-y. PMID: 26596725
19. Liu C.E., Lu Y., Yao D.S. Feasibility and safety of video endoscopic inguinal lymphadenectomy in vulvar cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0140873. DOI: 10.1371/journal.pone.0140873. PMID: 26496391

Поступила 06.11.18

References

1. Levchenko E.V., Trishin A.A., Shutov V.A., Popov A.V., Klochkov M.V. Chylothorax in the surgical treatment of nonsmall-cell carcinoma of the lung. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2004; 5: 47–51. [In Russ.]
2. Tsaraphkin Yu.E., Zykov A.E., Yarema R.I., Zhidileva E.A. Postmastectomy lymphorrhea. *Khirurg*. 2010; 5: 43–46. [In Russ.]
3. Frantsev D.Yu. Postoperative lymphatic pelvic cysts: analytical review. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Khirurgiya. Zhurnal Imeni Akad. B.V.Petrovskogo*. 2015; 4: 113–120. [In Russ.]
4. Kong T.W., Chang S.J., Kim J., Paek J., Kim S.H., Won J.H., Ryu H.S. Risk factor analysis for massive lymphatic ascites after laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in gynecologic cancers and treatment using intranodal lymphangiography with glue embolization. *J. Gynecol. Oncol.* 2016; 27 (4): e44. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e44. PMID: 27171674
5. Dobrenky M.N., Dobrenkaya E.M. Influence of the constitutional features of patients, the volume of surgical intervention and neoadjuvant therapy on the prognosis of the course of post-mastectomy lymphorrhea. *Fundamentalnye Issledovaniya*. 2009; 9: 42–44. [In Russ.]
6. Okitsu T., Tsuji T., Fujii T., Mihara M., Hara H., Kisu I., Aoki D., Miyata C., Otake Y., Liu M. Natural history of lymph pumping pressure after pelvic lymphadenectomy. *Lymphology*. 2012; 45 (4): 165–176. PMID: 23700763
7. Takeno Y., Fujimoto E. Alterations of lymph flow after lymphadenectomy in rats revealed by real time fluorescence imaging system. *Lymphology*. 2013; 46 (1): 12–19. PMID: 23930437
8. Yarema I.V., Baiborodin A.B., Sarantsev A.N., Yarema V.I., Marchenko A.I., Panova N.S., Danilevskaya O.V., Smirnova Yu.Yu. Transvaginal endovideo pelviolymphocystoscopy. *Khirurg*. 2009; 1: 60–65. [In Russ.]
9. Ahmed S., Sancheti M.S., Pickens A. Thoracoscopic thoracic duct ligation. *Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 17: 292–301. DOI: 10.1053/j.optechstcvs.2012.11.003
10. Khurani I.F. Optimization of breast cancer patients surgical treatment through the application of biological tissues welding. *Onkologicheskyy Zhurnal*. 2014; 8 (4): 17–21. [In Russ.]
11. Tsarev O.N., Goldman Yu.I., Vasilyev L.A., Sidorov E.V. On the issue of reducing lymphorrhea after radical lymph node dissection in breast cancer. *Tyumenskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2014; 16 (4): 47. [In Russ.]
12. Yaitsky A.N., Danilov I.N., Melnikov O.R. Lymphodissection in the gastric cancer surgery. *Uchenye Zapiski SPbGMU Imeni Akad. I.P.Pavlova*. 2009; 16 (4): 22–24. [In Russ.]
13. Akopov A.L., Papayan G.V., Chistyakov I.V. Intraoperative detection of the sentinel lymph nodes in lung cancer. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I.Grekova*. 2015; 174 (1): 96–102. PMID: 25962306. [In Russ.]
14. Andrianov O.V., Sidorov D.B., Zabelin M.V. An innovative approach to comprehensive rehabilitation of patients with postmastectomy syndrome: problems and reality. Solutions. *Vrach Skoroi Pomoshchi*. 2013; 4: 57–64. [In Russ.]
15. Buraeva Z.S., Sarantsev A.N., Aksenova S.Yu., Panova N.P. Surgical anatomy of the lymphatic system of the uterus and adnexae in women of childbearing and postmenopausal period. *Khirurg*. 2009; 2: 24–29. [In Russ.]
16. Korytov O.V., Myasnikova M.O., Oltarzhevskaya N.D., Krichevsky G.E., Korovina M.A. Method of preventing lymphorrhea after mastectomy. RF patent for invention RU № 2460476. [In Russ.]
17. Goryachev V.V., Khasyanzyanov A.K., Kozeva I.G., Shorokhov S.E., Avramenko A.A., Suslina E.A., Khokhlunov S.M. Two cases of successful chylothorax treatment with octreotide after superior bilateral cavopulmonary anastomosis. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov*. 2008; 4: 71–72. [In Russ.]
18. Kimmig R., Iannaccone A., Aktas B., Buderath P., Heubner M. Embryologically based radical hysterectomy as peritoneal mesometrial resection (PMMR) with pelvic and para-aortic lymphadenectomy for loco-regional tumor control in endometrial cancer: first evidence for efficacy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294 (1): 153–160. DOI: 10.1007/s00404-015-3956-y. PMID: 26596725
19. Liu C.E., Lu Y., Yao D.S. Feasibility and safety of video endoscopic inguinal lymphadenectomy in vulvar cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0140873. DOI: 10.1371/journal.pone.0140873. PMID: 26496391

Received 06.11.18

Успешный исход острого отравления ядом зеленой мамбы (*Dendroaspis viridis*) клиническое наблюдение

А. Р. Насибуллина¹, А. Н. Лодягин², В. А. Вдовин¹,
Н. Е. Филиппова², Б. В. Батоцыренов², С. И. Глушков²

¹ Городская клиническая больница №7,
Россия, 420103, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54

² НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3

Favorable Outcome of Severe Poisoning by Snake Green Mamba (*Dendroaspis viridis*) Clinical Case

Aliya R. Nasibullina¹, Alexey N. Lodyagin², Vladimir A. Vdovin²,
Nataliia E. Filippova², Bair V. Batotsyrenov², Sergey I. Glushkov²

¹ City Clinical Hospital №7,

54 Marshal Chuikov Str., 420103 Kazan, Russia

² I. I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine,
3 Budapeshtskaya Str., 192242 Saint-Petersburg, Russia

Данное клиническое наблюдение острого отравления после укуса змеи *Dendroaspis viridis* интересно в связи с его редкой встречаемостью в России и особенностями терапевтической тактики: интенсивная терапия проводилась без использования специфической антидотной терапии вследствие отсутствия антидота. В клинической картине преобладали признаки токсической миопатии с парезом скелетной и дыхательной мускулатуры приведшей к развитию острой дыхательной недостаточности и метаболическим расстройствам. Описанные процессы обусловлены действием дендротоксинов со свойствами блокаторов калиевых каналов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы, входящих в состав яда змеи. Интенсивная терапия включала проведение адекватной состоянию синдромальной терапии, направленной на поддержание систем жизнеобеспечения (протезирование функций дыхания и кровообращения), антибиотикотерапию и десенсибилизирующее лечение, и коррекцию метаболических нарушений путем введения препаратов с антигипоксантным/антиоксидантным механизмом действия. Примененная комплексная терапия обеспечила благоприятный исход острого отравления ядом зеленой мамбы и позволила избежать развития возможных осложнений без включения в схему антидотного препарата.

Ключевые слова: острые отравления; яды, укусы змей; зеленая мамба; метаболические расстройства; цитофлавин; реамберин

This clinical case of acute poisoning due to bite of snake *Dendroaspis viridis* seems interesting to share because of its rare incidence in Russia and management peculiarities: the critical care was conducted without specific antidote therapy due to absence of the antidote.

The prevailing clinical presentation included signs of toxic myopathy combined with paresis of skeletal and breathing muscles that led to development of acute respiratory failure and metabolic disorders. The processes described were induced by the action of snake poison dendrotoxins featuring the activities of potassium channel blockers and acetyl cholinesterase inhibitors.

The proper critical care included conduct of syndrome therapy aimed at maintaining life support systems adequately to condition (replacement of the breathing and circulation functions), antibiotic therapy and desensitizing treatment and metabolic care by administration of drugs characterized by antihypoxant/antioxidant mechanism of action.

The comprehensive therapy applied has resulted in a favorable outcome of acute poisoning by snake green mamba without development of possible complications even when the specific antidote drug has not been included into the treatment protocol.

Keywords: acute poisoning; poisons; snake bites; green mamba; metabolic disorders; Cytoflavin; Reamberin

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-21-26

Адресс для корреспонденции:

Баир Васильевич Батоцыренов
E-mail: bbair@mail.ru

Correspondence to:

Bair V. Batotsyrenov
E-mail: bbair@mail.ru

Введение

В медицинской литературе периодически появляются работы, описывающие острые отравления вследствие укусов экзотических змей [1–4].

В России и других странах мира (за исключением стран на территории Западной Африки) к таким змеям относится, в частности, зеленая или западная мамба (*Dendroaspis viridis*); класс — рептилии; отряд — чешуйчатые; семейство — Elapidae; род — *Dendroaspis*. Ареал обитания зеленой мамбы включает в себя юго-западный Бенин, Сенегал, Гвинею, Гану, Гамбию, Гвинею, Сьерра-Леоне, Кот-д'Ивуар, Либерию, Того [5]. Механизмы действия ядов змей семейства аспидовых включают две группы клинических признаков: местные и общие. К местным проявлениям относятся потемнение тканей вокруг места укуса, локальный отек, некроз поверхностных тканей. Наиболее опасный симптомокомплекс обусловлен нейротоксическим действием яда и характеризуется прогрессирующим развитием острой дыхательной недостаточности, а также развитием кардиотоксических и нефротоксических симптомов [6–8]. Компонентами яда зеленой мамбы являются нейротоксины: холинергические постсинаптические α -нейротоксины, дендротоксины, фасцикулины и мускариновые токсины [9]. Согласно данным литературы, летальный исход может наступить уже через 30 минут от момента укуса [10]. Одним из основных компонентов яда зеленой мамбы являются дендротоксины, которые относятся к классу пресинаптических нейротоксинов, блокирующих определенные подтипы потенциалзависимых калиевых каналов в нейронах, тем самым повышая высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах [11].

На ранней стадии в месте укуса отмечается жгучая боль и нарастающий отек вокруг раны, в дальнейшем возможно развитие некроза. Общие симптомы проявляются в виде атаксии (потеря координации движений), тошноты, рвоты, головной боли, головокружения, затруднения дыхания, артериальной гипертензии, диареи и паралича мышц. Без проведения антидотной терапии, в дальнейшем, отмечается прогрессирующее токсическое проявление. Летальный исход обычно наступает от асфиксии, вызванной параличом дыхательных мышц [3].

По данным Западного института токсикологии г. Сан-Диего, в ранней стадии острого отравления рекомендовано наложение бандажной повязки и шины на пораженную конечность. Основой же лечебных мероприятий при острых отравлениях вследствие укуса зеленой мамбы по указанным данным является проведение антидотной терапии противозмеиной сывороткой, при тяжелых формах острых отравлений доза может составлять до 12 флаконов [10]. Наряду с этим терапия при отравлении вследствие укусов змей заключается в про-

Introduction

From time to time, papers appear in medical literature, which describe acute poisoning because of bites of exotic snakes [1–4].

In Russia and other countries of the world (with the exception of West Africa's countries), such snakes include, in particular, green or western mamba (*Dendroaspis viridis*); class — Reptilia; order — Squamata; family — Elapidae; genus — *Dendroaspis*. The green mamba's range includes south-west Benin, Senegal, Guinea, Ghana, Gambia, Sierra Leone, Cote d'Ivoire, Liberia, Togo [5]. The mechanisms of action of Elapidae snake poisons include two groups of clinical signs: local and general. The local presentation includes darkening of skin around the bite site, surface tissue necrosis. The most dangerous symptom group is related to the neurotoxic effect of poison, characterized by progressing acute respiratory failure and development of cardiotoxic and nephrotoxic symptoms [6–8]. The components of green mamba's poison are neurotoxins: cholinergic postsynaptic α -neurotoxins, dendrotoxins, fasciculins, and muscarinic toxins [9]. According to the literature, the fatal outcome might occur as early as 30 minutes of the bite [10]. One of the main components of green mamba's poison is dendrotoxins, which belong to the class of presynaptic neurotoxins blocking specific subtypes of potential-dependent potassium channels in neurons, thus increasing release of acetylcholine in neuromuscular synapses [11].

At an early stage, in the bite site, burning pain and growing edema around the wound are observed; later, necrosis might develop. General symptoms manifest as ataxia (loss of motion coordination), nausea, vomiting, headache, dizziness, shortness of breath, arterial hypertension, diarrhea, and muscular paralysis. In the absence of antidote therapy, further progress of toxicity is later observed. The fatal outcome is usually caused by asphyxia due to paralysis of breathing muscles [3].

According to San Diego Western Institute of Toxicology, bandaging and splinting of the affected limb are recommended at an early stage of acute poisoning. Pursuant to the said data, the management of acute poisoning from green mamba's bite should be based on antidote therapy with anti-ophidic serum at a dose up to 12 bottles in the cases of severe acute poisoning [10]. Complementary therapy for snake bite poisoning includes an infusion desensitizing therapy with corticosteroids [3].

The present clinical case of acute poisoning after a bite by snake *Dendroaspis viridis* is interesting because of its rare incidence in Russia and management peculiarities: the critical care was conducted without specific antidote therapy due to absence of the antidote.

Clinical Case

Patient T., born in 1972, Inpatient Case Record #4217242, was delivered by ambulance to City Clinical Hospital No. 7, Kazan, 8.06. 2018.

ведении инфузионной, десенсибилизирующей терапии, с использованием кортикостероидов [3].

Данное клиническое наблюдение острого отравления после укуса змеи *Dendroaspis viridis* интересно в связи с его редкой встречаемостью в России и особенностями терапевтической тактики: интенсивная терапия проводилась без использования специфической антидотной терапии вследствие отсутствия антидота.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 1972 года рождения, № МКСБ 4217242, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в Городскую клиническую больницу №7 города Казани 8.06. 2018 г.

Из анамнеза заболевания: со слов пациента, серпентолога-любителя, 8.06. во время «общения» со змеей он заметил прикосновение головы змеи к своему правому предплечью. Примерно через 2 минуты на коже в месте соприкосновения были обнаружены две точечные кровотокающие ранки, соответствующие проекции зубов змеи. Пациент самостоятельно вырезал место укуса лезвием бритвы, прижег раскаленным ножом и вызвал скорую помощь. Бригада «03» прибыла через 6 минут, через 20 минут от момента укуса больной был госпитализирован в стационар.

При поступлении: состояние больного расценили как тяжелое, сохранялось ясное сознание, ориентирован в собственной личности, времени, пространстве, контактен. Пациент предъявлял жалобы на чувство выраженной слабости, нехватки воздуха (затруднение сделать вдох и выдох), озноба (со слов больного: «трясет внутри»), «ощущение не своего тела»).

Объективно: вес 75 кг, рост 170 см, дыхание самостоятельное, частота дыхания 20–22 в минуту, аускультативно жесткое, хрипы не выслушиваются. Насыщение крови кислородом 94% при подаче увлажненного кислорода через лицевую маску. Гемодинамика стабильна, АД 144/78 мм рт. ст., среднее артериальное давление 100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 120 в минуту, сердечные тоны ясные, ритмичные. По клинико-биохимических показателям: умеренная гемоконцентрация (гемоглобин 143 г/л, общее количество эритроцитов $4,95 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит 44,2), повышение общего билирубина до 33,1 ммоль/л, гипергликемия до 12,44 ммоль/л. По показателям кислотно-основного состояния в венозной крови у больного имело место незначительные отклонения от нормы: pH – 7,46; напряжение углекислого газа в венозной крови 27 мм рт. ст.; дефицит оснований (BE ecf) (-4,6); напряжение кислорода в венозной крови 43 мм рт. ст. Обращало внимание повышение содержания лактата до 6,0 ммоль/л. При исследовании электролитного баланса отметили снижение концентрации сывороточного калия до 2,0 ммоль/л.

Результаты и обсуждение

Согласно рекомендациям, представленным в алгоритмах ведения пациентов с укусом зеленой мамбой г. Сан-Диего [9] на пораженную конечность был наложен жгут. Местное лечение заключалось в ежедневных перевязках места укуса и наложении гепариновой мази.

Anamnesis morbi: according to the patient, an amateur serpentologist, on 8.06. 2018 during 'communication' with a snake, he noticed snake's head touching his right forearm. Two minutes later, two tiny bleeding wounds consistent with the snake teeth's projection were found on the skin at the point of contact. The patient himself cut out the bite site using a razor blade, burnt with a red-hot knife, and called an ambulance. The ambulance team arrived in 6 minutes, and 20 minutes after the bite the patient was delivered to the hospital.

On admission: the patient's condition was evaluated as severe, the patient was still alert, oriented to person, place and time, cooperative. The patient complained of the feeling of severe weakness, shortness of breath (breathing in and out was difficult), shivers (according to the patient: 'shaking inside', 'sensation of the body belonging to somebody else').

Objectively: weight 75 kg, height 170 cm, breathing is spontaneous, respiratory rate 20–22 per minute, harsh by auscultation, no rales. Oxygen saturation of blood was 94% upon wet oxygen delivery via a face mask. Hemodynamics was stable, BP 144/78 mm Hg., mean arterial pressure 100 mm Hg, HR 120 bpm, heart tones were clear, rhythmic. Clinical chemistry: moderate hemoconcentration (hemoglobin 143 g/l, total erythrocyte count $4.95 \cdot 10^{12}/л$, hematocrit 44.2), total bilirubin increased to 33.1 mmol/l, hyperglycemia up to 12.44 mmol/l. The acid-base balance of venous blood in the patient showed minor deviations from the normal range: pH – 7.46; pressure of CO₂ in venous blood was 27 mm Hg; base deficit (BE ecf) (-4.6); pressure of oxygen in venous blood was 43 mm Hg. Lactate increase to 6.0 mmol/l was noted. Electrolyte balance analysis revealed decreased concentration of serum potassium to 2.0 mmol/l.

Results and Discussion

Following to the San Diego recommended management paradigm for patients bitten by green mamba [9], a tourniquet was applied onto the affected limb. The local care included daily dressing of the bite site and application of heparin ointment.

The intensive care included: infusion therapy (Sterofundin 500.0 i/v × 2 times; to address hypoxia-related metabolic disorders, Cytoflavin 30.0 i/v × 2 times per 400 ml of 10% glucose solution, and Reamberin 200.0 i/v × 2 times a day), desensitizing therapy (Prednisolone 2 times/day: 90 mg – 8.00, 60 mg – 12.00), H₂-receptor blockers (Omeprazole 40 mg i/v – once a day), antibacterial therapy (Ceftriaxonum 2 g i/v – once a day), hypokalemia adjustment (4% KCl solution via infusion pump at 3.5 ml/hr.), antitetanic serum, antihistamine therapy (Sol Suprastini 20 mg i/v once a day), anticoagulant therapy (Fraxiparine 0.6 subcutaneously 2 times a day), Sol Atropini 0.1% – 0.5 ml subcutaneously.

During the follow-up, on 30 min of admission, progress of acute respiratory failure (ARF) in the form of complaints of shortness of breath, spontaneous fasciculation of intercostal muscles and right shoulder muscles became evident. Objectively, respiratory rate increased to 24 per minute, oxygen saturation fell down to 80% at the background of wet oxygen inhalation. Due to growing presentation of ARF, the patient was

Интенсивная терапия включала: инфузионную терапию (стерофундин 500,0 в/в 2 раза, с целью коррекции метаболических расстройств, связанных с гипоксией, использовали Цитофлавин 30,0 в/в 2 раза на 400 мл 10% раствора глюкозы и реамберин 200,0 в/в 2 раза в сутки), десенсибилизирующую терапию (преднизолон 2 раза/сут: 90 мг — 8,00, 60 мг — 12,00), блокаторы H₂-рецепторов (омепразол 40 мг в/в — 1 раз в сутки), антибактериальную терапию (цефтриаксон 2 г в/в — 1 раз в сутки), коррекцию гипокалиемии (раствор KCl 4% через инфузомат 3,5 мл/час), противостолбнячную сыворотку, антигистаминную терапию (Sol Suprastini 20 мг в/в 1 раз в день), антикоагулянтную терапию (фраксипарин 0,6 п/к 2 раза в сутки), Sol Atropini 0,1% — 0,5 мл п/к.

В динамике, через 30 минут от момента поступления — прогрессирование явлений острой дыхательной недостаточности (ОДН) в виде жалоб на чувство нехватки воздуха, возникновение спонтанных фасцикуляций межреберных мышц и мышц правого плеча. Объективно отметили увеличение частоты дыхательных движений до 24 в минуту, снижение показателя пульсоксиметрии до 80% на фоне ингаляции увлажненного кислорода. В связи с нарастанием явлений ОДН больного перевели на искусственную вентиляцию аппаратом «SAVINA 300» Dräger (Германия) в режиме SIMV (синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция) с параметрами: FiO₂ (концентрация кислорода в дыхательной смеси) — 40%, I:E=1:3,6, V_i=550 мл, ЧД (частота дыхания) 16 в мин., РЕЕР (положительное давление в конце выдоха)=4,0 см вод. ст. С целью медикаментозной седации и синхронизации дыхания больного с аппаратом ИВЛ назначили Sol. Na Oxybati 20%. После начала ИВЛ состояние стабильное, по данным КОС в пределах нормальных значений (pH — 7,40, напряжение углекислого газа 39 мм рт. ст., напряжения кислорода 42 мм рт. ст., избыток оснований (BEecf) (-0,6). Исследование электролитного состава показало, что сохранялось снижение калия до 2,1 ммоль/л. В качестве метода детоксикационной терапии провели сеанс гемофильтрации аппаратом Fresenius Multifiltrate с гемофильтром AV-1000S (Германия).

Через 15 часов 30 минут от момента начала лечения у больного отметили положительную динамику в виде восстановления самостоятельного дыхания, в связи с чем больного перевели на спонтанное дыхание через интубационную трубку. Показатель пульсоксиметрии 100%. Гемодинамически стабилен: АД 130/82 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 88 ударов в минуту, сердечные тоны приглушены, ритмичны. Через 1 час у больного появилась реакция на интубационную трубку, отметили восстановление ротоглоточного рефлекса и мышечного тонуса. После проведения санации

switched to artificial lung ventilation with SAVINA 300, Dräger (Germany), SIMV (synchronized intermittent mechanical ventilation) mode with parameters: FiO₂ (concentration of oxygen in inspired air) — 40%, I:E= 1:3.6, V_i=550 ml, RR (respiratory rate) 16 per minute, PEEP (positive end expiratory pressure)=4.0 cm water column. For pharmacological sedation and synchronization of patient's breathing with the artificial lung ventilation machine, Sol. Na Oxybati 20% was prescribed. After initiation of artificial lung ventilation, the condition was stable; according to data, the acid-base balance was within the normal range (pH — 7.40, pressure of carbon dioxide — 39 mm Hg, pressure of oxygen — 42 mm Hg, base excess (BEecf) was (-0.6). Electrolyte composition analysis showed that low potassium at 2.1 mmol/l persisted. As a detoxicative technique, a session of hemofiltration using Fresenius Multifiltrate apparatus fitted with hemofilter AV-1000S (Germany) was conducted.

15 hours and 30 minutes after commencement of care, positive dynamics was observed in the patient, such as restoration of spontaneous breathing, and the breathing was switched to spontaneous breathing through airway. Oxygen saturation was 100%. Hemodynamics was stable: BP — 130/82 mm Hg, HR — 88 bpm, heart tones were muffled, rhythmic. 1 hour later, the patient exhibited response to the airway, restoration of oropharyngeal reflex and muscle tone was observed. After performance of oropharyngeal tracheobronchial tree sanitation, tracheal extubation was conducted without any technical difficulties. 10 minutes after extubation, respiratory rate was 18 per minute, hemodynamics was stable with BP — 125/78 mm Hg, HR — 92 bpm, oxygen saturation in venous blood — 99% at the background of wet oxygen delivery via nasal cannulas. The patient was alert, oriented to person, place and time, judgement was intact. There were complaints of severe weakness, pain in the bite site. To decrease alpha-amylase (it was increased to 333 U/l), antiproteolytic therapy was commenced (Aprotex 50000 i/v 2 times a day).

17 hours after application, the tourniquet was removed from the right shoulder; however, at 1 hour of its removal, drastic aggravation of the patient's condition related to ARF progress was noted. The patient complained of 'suffocation feeling' (Could not fully breath in and out). Concurrently, progress of myopathy symptoms was detected, which manifested in bilateral eyelid ptosis and spontaneous muscle contractions. On the part of cardiovascular system, growing tachycardia (up to 128 bpm) and arterial hypertension (up to 140/90 mm Hg) were observed, the parameters of gas composition of venous blood being: pH 7.47, pressure of carbon dioxide — 37 mm Hg, pressure of oxygen — 45 mm Hg, base excess (BEecf) — 3.2 mmol/l. Lactate was increased to 5.0 mmol/l.

In connection with growing presentation of ARF, tachypnea at 27–28 per minute, saturation at the background of wet oxygen deliver was decreased to

трахео- бронхиального дерева и полости ротоглотки произвели экстубацию трахеи без технических трудностей. Через 10 минут после экстубации — частота дыхательных движений 18 в минуту, гемодинамически стабилен с АД 125/78 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 92 уд/мин, показатель пульсоксиметрии венозной крови 99% на подаче увлажненного кислорода через носовые канюли. Сознание ясное, ориентирован в пространстве, времени, собственной личности, критика сохранена. Жалобы на выраженную слабость, боли в области укуса. С целью снижения уровня альфа-амилазы (повышена до 333 U/l) начали антипротеолитическую терапию (Апротекс 50000 в/в 2 раза в сутки).

Через 17 часов после наложения жгут сняли с правого плеча, однако через 1 час от момента его снятия у больного отметили резкое ухудшение состояния, обусловленное нарастанием явлений ОДН. Больной жаловался на «ощущения удушья» («Не могу сделать полный вдох и выдох»). Наряду с этим выявили прогрессирование признаков миопатии, что проявлялось в формировании птоза обоих век и спонтанных мышечных сокращениях. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечали нарастание тахикардии (до 128 уд/мин) и артериальной гипертензии (до 140/90 мм рт. ст.). При этом показатели газового состава венозной крови были: рН 7,47, напряжение углекислого газа 37 мм рт. ст., напряжение кислорода 45 мм рт. ст., избыток оснований (BE_{сф}) 3,2 ммоль/л. Регистрировали повышение содержания лактата до 5,0 ммоль/л.

В связи с нарастанием явлений ОДН, тахипноэ с частотой 27–28 в минуту, уровень сатурации на подаче увлажненного кислорода снизился до 75%, больного перевели на ИВЛ аппаратом Dräger Savina 300 в режиме SIMV с параметрами FiO₂=40%, I:E=1:3,6, V_i=550 мл, ЧД 16 в мин., PEEP=4,0 см вод. ст. Дыхание проводилось с обеих сторон по всем отделам. Через 20 минут после перевода больного на ИВЛ отметили нормализацию показателей КОС.

На 3-и сутки отметили положительную динамику в состоянии больного. В связи с появлением реакции на интубационную трубку, восстановлением ротоглоточных рефлексов и мышечного тонуса произвели экстубацию трахеи без технических особенностей.

Сознание на уровне ясного, ориентирован во времени, пространстве и собственной личности, критичен к своему состоянию. Зрачки D=S, фотореакция живая. Вместе с тем, сохранялись жалобы на зрительные галлюцинации в виде падающих предметов, мелких мушек на потолке и жгучую боль в правой кисти и плече. Галлюцинации купировались самостоятельно на 4-е сутки от момента госпитализации.

В течение 10 суток от момента госпитализации пациент находился в отделении реанимации, где проводили инфузионную, дезинтоксикационную тера-

75%, the patient was switched to artificial lung ventilation with Dräger Savina 300 machine in SIMV mode with parameters: FiO₂=40%, I:E=1:3.6, V_i=550 ml, RR 16 per min., PEEP=4.0 cm water column. Breath sounds were heard bilaterally through all compartments. 20 minutes after the patient was switched to artificial lung ventilation, normalization of the acid-base balance was noted.

On day 3, positive dynamics in the patient's condition was noted. Since the response to the airway, oropharyngeal reflex and muscle tone have been restored, tracheal extubation has been performed without any technical peculiarities.

The patient was alert, oriented to person, place and time, judged his condition. Pupils D=S, photoreaction was live. At the same time, the patient still had complaints of visual hallucinations in the form of falling objects, fine spots on the ceiling and burning pain in the right hand and shoulder. Hallucinations resolved spontaneously on day 4 of admission to the hospital.

On day 10 from admission, the patient stayed in the IUC unit, where infusion and detoxicative therapies, and monitoring of vital parameters (cardiomonitoring, saturation) were performed. For adequate management of the bite site wound, the patient was attended by a vascular surgeon, along with a toxicologist and critical care physician. Wound dressing with application of heparin ointment was carried out on a daily basis. The bite site did not disturb the patient anymore (there was no pain, the color was physiological, the temperature was normal). Considering condition stabilization, the patient was transferred to the toxicology unit in a state of moderate severity. In the toxicology unit, the patient continued to receive the infusion therapy, antibacterial therapy, local dressing and application of heparin ointment.

The patient was discharged on day 17 after hospitalization. At the time of discharge, the patient received recommendations that included follow-up by a surgeon and a therapist at local outpatient facilities, blood chemistry check (ALT, AST, AMY, BIL T) in one month.

The present clinical case of development of a rare acute poisoning after a bite by snake *Dendroaspis viridis* agreed with the available descriptions [2–4, 10, 11]. The prevailing clinical presentation included signs of toxic myopathy combined with paresis of skeletal and breathing muscles that led to development of ARF and metabolic disorders, neurotoxic response. The processes described were induced by the action snake poison that contains dendrotoxins, which are potassium channel blockers, fasciculins inhibiting acetyl cholinesterase and causing neuromuscular block. The hallucinatory reaction might be explained by anticholinesterase effect of mamba's toxin.

Conclusion

Due to absence of specific antidote therapy, the intensive care included adequate, syndrome therapy aimed to maintain life support systems (replacement of the

пии, мониторовали жизненно важные показатели (кардиомониторинг, показатели сатурации). С целью адекватного ведения раны на месте укуса совместно с токсикологом, реаниматологом пациента наблюдал сосудистый хирург. Ежедневно проводили перевязки раны с наложением гепариновой мази. На 10-е сутки от момента поступления место укуса не доставляло неудобств пациенту (отсутствовал болевой синдром, цвет кожи — физиологической окраски, нормальной температуры). Учитывая стабилизацию состояния, пациента перевели в отделение токсикологии в состоянии средней степени тяжести. В токсикологическом отделении пациенту продолжили инфузионную терапию, антибактериальную терапию, местно проводили смену повязок и наложение гепариновой мази.

Пациента выписали на 17-е сутки от момента госпитализации. При выписке даны рекомендации (наблюдение у хирурга, терапевта амбулаторно по месту жительства, контроль биохимических показателей (ALT, AST, АМУ, ВIL T) через месяц.

Данное клиническое наблюдение развития редкого острого отравления после укуса змеи *Dendroaspis viridis*, соответствовало имеющимся описаниям [2–4, 10, 11]. В клинической картине преобладали признаки токсической миопатии с парезом скелетной и дыхательной мускулатуры, приведшей к развитию ОДН и метаболическим расстройствам, нейротоксической реакции. Описанные процессы обусловлены действием яда змеи, включающего дендротоксины, являющихся блокаторами калиевых каналов, фасцикулины, ингибирующие ацетилхолинэстеразу, вызы-

Литература

1. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Андрианов А.Ю., Кузнецов О.А., Лоладзе А.Т., Баранов Д.В. Благоприятный исход острого тяжелого отравления ядом животного происхождения вследствие укуса моноклещевой кобры. *Клиническая медицина*. 2014; 92 (9): 70–72. PMID: 25790716
2. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Андрианов А.Ю., Кузнецов О.А., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Благоприятный исход лечения укусов змей семейства аспидовых. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (2): 42–48. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2-42-48
3. Эллиенхорн М.Д. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. т.2. М.: Медицина; 2003: 1035. ISBN: 5-225-03323-7
4. Линг Л.Л., Кларк Р.Ф., Эрикссон Т.Б. Секреты токсикологии. М.: Бином; 2006: 376.
5. Bernheim A., Lorenzetti E., Licht A., Markwalder K., Schneemann M. Three cases of severe neurotoxicity after cobra bite (Naja kaouthia). *Swiss Med. Wkly*. 2001; 131 (15016): 227–228. DOI: 2001/15/smw-09731. PMID: 11400547
6. Орлов Б.Н., Омаров Ш.М., Гелашвили Д.Б., Корнева Н.В. Химия и фармакология змеиных ядов (обзор литературы). *Фармакология и токсикология*. 1979; 42 (2): 182–190. PMID: 374112
7. Tsetlin V.I. Snake venom alpha-neurotoxins and other «three-finger» proteins. *Eur. J. Biochem*. 1999; 264 (2): 281–286. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00623.x. PMID: 10491072
8. Kukhtina V.V., Weise C., Muranova T.A., Starkov V.G., Franke P., Hucho F., Wnendt S., Gillen C., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. Muscarinic toxin-like proteins from cobra venom. *Eur. J. Biochem*. 2000; 267 (23): 6784–6789. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2000.01775.x. PMID: 11082188
9. Bargar S., Johnson L. Mamba's. Immediate first aid for bites by Western green mamba (*Dendroaspis viridis*). USA, Rourke Publishing Group; 1987: 24. ISBN 978-0-86592-960-9
10. Harvey A.L., Rowan E.G., Vatanpour H., Engström A., Westerlund B., Karlsson E. Changes to biological activity following acetylation of dendrotoxin 1 from black mamb. *Toxicon*. 1997; 35 (8): 1263–1273. DOI: 10.1016/S0041-0101(97)00016-0. PMID: 9278975
11. Wang F.C., Bell N., Reid P., Smith L.A., McIntosh P., Robertson B., Dolly J.O. Identification of residues in dendrotoxin K responsible for its discrimination between neural K⁺ channels containing Kv1.1 and 1.2 alpha subunits. *Eur. J. Biochem*. 1999; 263 (1): 222–229. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00494.x. PMID: 10429207

Поступила 24.10.18

breathing and circulation functions), antibiotic therapy and desensitizing treatment and metabolic care by administration of drugs characterized by antihypoxant/antioxidant mechanism of action (Cytoflavin, Reamberin).

The utilized comprehensive therapy resulted in a favorable outcome of acute poisoning by green mamba's poison with no complications developed despite specific antidote drugs were not included into the treatment protocol.

вающие нейромышечную блокаду. Галлюцинаторная реакция может быть объяснена антихолинэстеразным действием токсина мамбы.

Заключение

В связи с отсутствием специфической антидотной терапии интенсивная терапия включала проведение адекватной состоянию синдромальной терапии, направленной на поддержание систем жизнеобеспечения (протезирование функций дыхания и кровообращения), антибиотикотерапию и десенсибилизирующее лечение и коррекцию метаболических нарушений путем введения препаратов с антигипоксантами/антиоксидантами механизмом действия (цитофлавин, реамберин).

Примененная комплексная терапия обеспечила благоприятный исход острого отравления ядом зеленой мамбы и позволила избежать развития возможных осложнений без включения в схему антидотного препарата.

References

1. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Andrianov A.Yu., Kuznetsov O.A., Loladze A.T., Baranov D.V. A case of favourable outcome of severe acute intoxication with an animal poison after a bite by the monocled cobra. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014; 92 (9): 70–72. PMID: 25790716. [In Russ.]
2. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Andrianov A.Y., Kuznetsov O.A., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Treatment for acute intoxications with venoms: cobra snakebites. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2015; 11 (2): 42–48. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-2-42-48. [In Russ., In Engl.]
3. Ellenohorn M.D. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. v.2. Moscow: Meditsina Publisher; 2003: 1035. ISBN: 5-225-03323-7. [In Russ.]
4. Ling L.L., Clark R.F., Eriksson T.B. Secrets of toxicology. Moscow: Binom; 2006: 376. [In Russ.]
5. Bernheim A., Lorenzetti E., Licht A., Markwalder K., Schneemann M. Three cases of severe neurotoxicity after cobra bite (Naja kaouthia). *Swiss Med. Wkly*. 2001; 131 (15016): 227–228. DOI: 2001/15/smw-09731. PMID: 11400547
6. Orlov B.N., Omarov Sh.M., Gelashevili D.B., Korneva N.V. Chemistry and pharmacology of snake venoms (review of the literature). *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1979; 42 (2): 182–190. PMID: 374112. [In Russ.]
7. Tsetlin V.I. Snake venom alpha-neurotoxins and other «three-finger» proteins. *Eur. J. Biochem*. 1999; 264 (2): 281–286. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00623.x. PMID: 10491072
8. Kukhtina V.V., Weise C., Muranova T.A., Starkov V.G., Franke P., Hucho F., Wnendt S., Gillen C., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. Muscarinic toxin-like proteins from cobra venom. *Eur. J. Biochem*. 2000; 267 (23): 6784–6789. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2000.01775.x. PMID: 11082188
9. Bargar S., Johnson L. Mamba's. Immediate first aid for bites by Western green mamba (*Dendroaspis viridis*). USA, Rourke Publishing Group; 1987: 24. ISBN 978-0-86592-960-9
10. Harvey A.L., Rowan E.G., Vatanpour H., Engström A., Westerlund B., Karlsson E. Changes to biological activity following acetylation of dendrotoxin 1 from black mamb. *Toxicon*. 1997; 35 (8): 1263–1273. DOI: 10.1016/S0041-0101(97)00016-0. PMID: 9278975
11. Wang F.C., Bell N., Reid P., Smith L.A., McIntosh P., Robertson B., Dolly J.O. Identification of residues in dendrotoxin K responsible for its discrimination between neural K⁺ channels containing Kv1.1 and 1.2 alpha subunits. *Eur. J. Biochem*. 1999; 263 (1): 222–229. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00494.x. PMID: 10429207

Received 24.10.18

Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование)

О. Л. Романова^{1,2}, Д. В. Сундуков¹, М. А. Голубев³,
М. Л. Благодоров¹, В. В. Гошкеев¹, А. А. Чурилов⁴

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

² Институт высшего и дополнительного профессионального образования ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

⁴ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Pathologic Changes in the Liver During Acute Exposure to Clozapine and Its Combination with Ethanol (Experimental Study)

Olga L. Romanova^{1,2}, Dmitriy V. Sudukov¹, Mikhail A. Golubev³,
Mikhail L. Blagonravov¹, Vladimir V. Goshkoev¹, Alexey A. Churilov⁴

¹ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclay Str., 117198 Moscow, Russia

² Institute of Higher and Additional Professional Education,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ Corporation «Medical electronic data»,
4 Sretensky tupik, Moscow 107045, Russia

⁴ 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

Цель исследования: выявление патологических изменений в печени на ранних сроках действия клозапина и клозапина в сочетании с этанолом для совершенствования диагностики острых отравлений.

Материалы и методы. Опыты проводили на беспородных крысах-самцах ($n=15$). Животных разделили на 3 группы по 5 особей в каждой: 1) контрольная (интактные крысы); 2) клозапин, 3) клозапин и этанол. Клозапин в дозе 150 мг/кг массы тела животного вводили перорально под наркозом (хлоролаза), клозапин (150 мг/кг) с этанолом в дозе 5 мл/кг — перорально. Крыс выводили из эксперимента через 3 часа путем декапитации. Образцы ткани печени исследовали методом световой микроскопии. При гистологическом исследовании оценивали следующие морфологические признаки: расстройство кровообращения (наличие венозного, капиллярного и артериального полнокровия, появление венозных кровоизлияний), отсутствие окрашивания ядер, глыбчатость цитоплазмы, вакуолизацию цитоплазмы, наличие очагов некроза, появление клеточной реакции (большое количество лейкоцитов в поле зрения). Оценку проводили с применением критерия Фишера. Судебно-химическое исследование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-детектором. Оценивали содержание клозапина, норклозапина и клозапин-N-оксида в сыворотке крови и гомогенате печени крыс.

Результаты. В контрольной группе в ткани печени патологических изменений не наблюдали. Через 3 часа после введения клозапина выявили венозное полнокровие. Через 3 часа после совместного введения клозапина и этанола наблюдали венозное полнокровие и отсутствие окрашивания ядер гепатоцитов. Выявили, что при совместном введении клозапина и этанола содержание клозапина в сыворотке крови в 1,94, клозапин-N-оксида — в 2,3 раза ниже, чем при введении клозапина как монопрепарата, а содержание норклозапина — не отличается.

Заключение. Изменения, выявленные в печени, в сочетании с изменениями в других органах и результатами судебно-химического анализа позволяют установить факт отравления клозапином. Понимание процессов, происходящих в организме при подобных интоксикациях, помогает более эффективно оказывать помощь пострадавшим.

Ключевые слова: морфологические изменения; печень, криминальные отравления, судебно-химический анализ, клозапин, этанол, метаболиты, норклозапин, клозапин-N-оксид

Адрес для корреспонденции:

Ольга Леонидовна Романова
E-mail: olgpharm@ya.ru

Correspondence to:

Olga L. Romanova
E-mail: olgpharm@ya.ru

Purpose: identification of pathological changes in the liver at early stages of the effect of clozapine and clozapine combined with ethanol to improve the diagnosis of this acute exposure.

Materials and methods. The experiments were carried out on outbred male rats ($n=15$). The animals were split into 3 groups, 5 animals in each: 1) control (intact rats); 2) clozapine, 3) clozapine and ethanol. Clozapine at a dose of 150 mg/kg of the animal's body weight was administered orally under anesthesia (chloralose), clozapine (150 mg/kg) with ethanol at a dose of 5 ml/kg — orally. Rats were removed from the experiment after 3 hours by decapitation. Samples of liver tissue were studied using light microscopy. During histological examination, the following morphological signs were evaluated: blood circulation disorder (presence of venous, capillary, and arterial congestion, appearance of venous hemorrhage), absence of nuclei staining, cytoplasm lumpiness, cytoplasm vacuolation, presence of necrosis foci, appearance of cellular response (a large quantity of leukocytes per power field). The assessment was done using the F-test. Forensic chemical analysis was carried out using a high-performance liquid chromatograph equipped with a mass detector. The content of clozapine, norclozapine, and clozapine-N-oxide in blood serum and liver homogenate of rats was evaluated.

Results. In the control group, no pathological changes in liver tissue were observed. 3 hours after clozapine administration, venous congestion was detected. 3 hours after administration of clozapine and ethanol combination, venous congestion and absence hepatocyte nuclei staining were observed. It was found that after combined administration of clozapine and ethanol, the blood serum clozapine was 1.94-fold and clozapine-N-oxide was 2.3-fold lower than when clozapine was administered as a single drug while the content of norclozapine showed no difference.

Conclusion. Changes detected in the liver, together with changes in other organs and findings of the forensic chemical analysis, allow establishing the fact of clozapine poisoning. Understanding of the processes going on in the body during such intoxications helps rendering medical assistance to victims more effectively.

Keywords: morphological changes; liver, criminal poisoning, forensic chemical analysis, clozapine, ethanol, metabolites, norclozapine, clozapine-N-oxide

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-27-35

Введение

Отравления являются на сегодняшний день одной из лидирующих причин насильственной смерти [1]. Клозапин (лепонекс, азалептин, клозарил) относится к так называемым «атипичным нейролептикам» [2–7]. Он широко применяется для лечения психических заболеваний [5–8]. По химическому строению это трициклическое соединение, молекулы которого имеют элементы сходства с производными 1,4-бензодиазепина [2, 3]. Препарат метаболизируется в печени. В первой фазе метаболизма клозапина происходят: N-окисление, деметилирование, гидроксильрование, S-окисление [9]. Во второй фазе при конъюгации происходит глюкуронизация (присоединение эндогенных молекул, находящихся в организме с образованием глюкуронидов) [9, 10]. Основными метаболитами клозапина являются дезметилклозапин (норклозапин) и клозапин-N-оксид [2, 3, 9, 10]. Дезметилклозапин образуется под воздействием ферментов системы цитохрома P450 (изоформы 1A2 и 2D6 и, возможно, изоформы 3A4, 2C9, 2C19), клозапин-N-оксид — под воздействием цитохрома P450 (возможно, изоформы 3A4 и 1A2) [11].

Метаболизм клозапина представлен на рис. 1 [11].

В головном мозге клозапин метаболизируется за счет каталазного окисления флавиносодержащей монооксигеназой с образованием клозапин-N-оксида [12]. Метаболизм клозапина может происходить посредством миелопероксидазного окисления [13].

В настоящее время достаточно велико число случаев использования клозапина злоумышленни-

Introduction

Poisoning is currently one of the leading reasons of violent death [1]. Clozapine (Leponex, Azaleptin, Clozaril) belong to the so-called 'atypical neuroleptic agents' [2–7]. It is widely used for mental diseases [5–8]. As regards its chemical structure, it is a tricyclic compound, which molecules have some similarity with 1,4-benzodiazepine derivatives [2, 3]. The drug is metabolized in the liver. At the first stage of clozapine metabolism the following takes place: N-oxidation, demethylation, hydroxylation, S-oxidation [9]. At the second stage, during conjugation, glucuronization (addition of endogenous molecules, which are present in the body, to produce glucuronides) takes place [9, 10]. The main metabolites of clozapine are desmethylclozapine (norclozapine) and clozapine-N-oxide [2, 3, 9, 10]. Desmethylclozapine is produced under the action of enzymes of the cytochrome P450 family (isoforms 1A2 and 2D6, and, probably, isoforms 3A4, 2C9, 2C19), clozapine-N-oxide — under the action of cytochrome P450 (probably, isoforms 3A4 and 1A2) [11].

Clozapine metabolism is shown on figure 1 [11].

In the brain, clozapine is metabolized through catalase-mediated oxidation by flavin-containing monooxygenase to produce clozapine-N-oxide [12]. Clozapine metabolism might occur by way of myeloperoxidase oxidation [13].

At present, the number of cases is rather high when clozapine is used by criminals for intentional profound depression of CNS to commit criminal acts in respect of victims. Poisoning by this drug is characterized by severity and high mortality [14, 15].

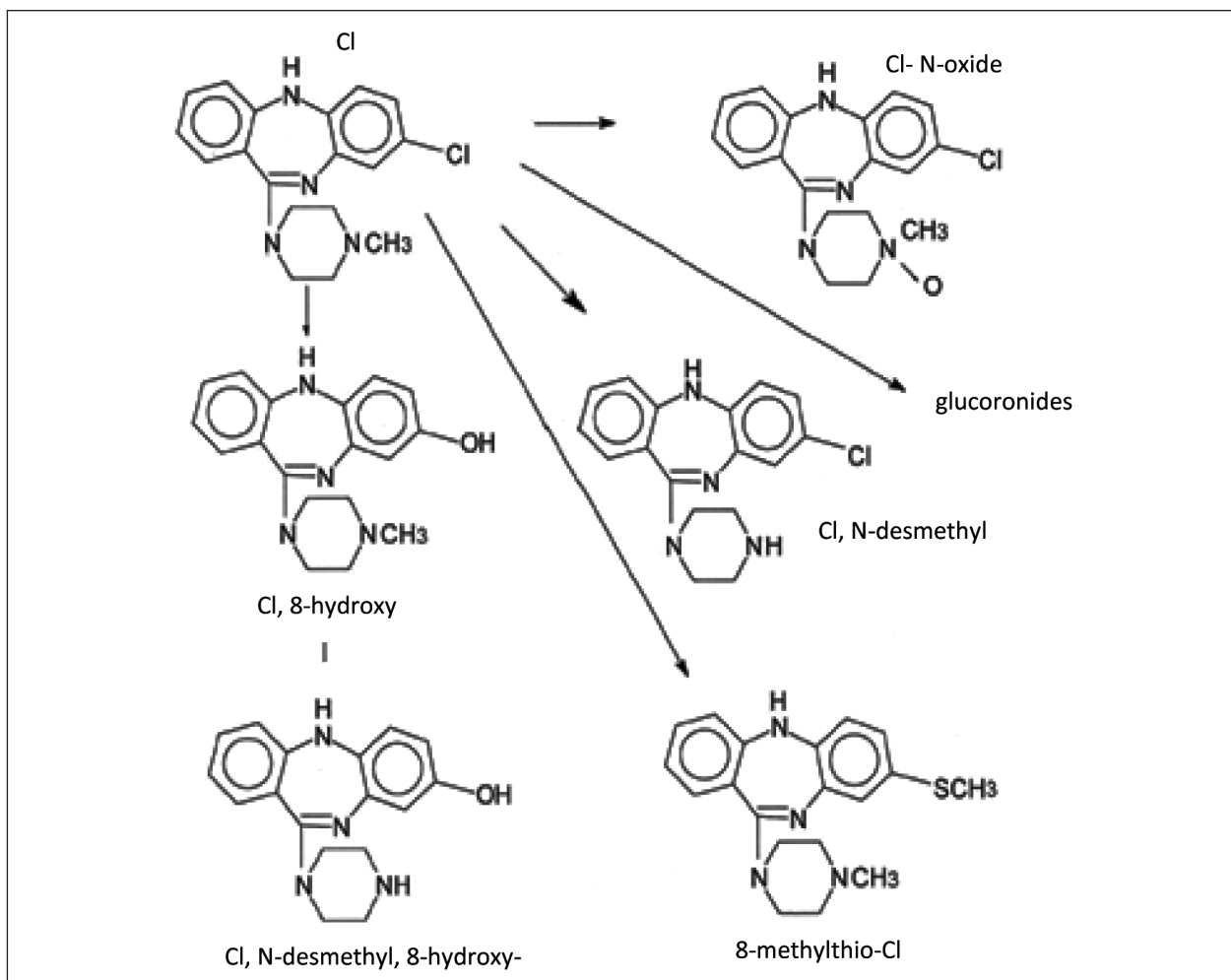


Рис 1. Метаболизм клозапина.

Fig. 1. Clozapine metabolism.

Note. Cl – clozapine.

Примечание. Cl – клозапин.

ками с целью преднамеренного глубокого угнетения ЦНС для осуществления криминальных действий по отношению к пострадавшим. Отравления этим препаратом отличаются тяжелым течением и высокой смертностью [14, 15].

Непосредственной причиной смерти после приема клозапина на 1–2-е сутки является интоксикация. К летальному исходу приводят, прежде всего, грубые нарушения гомеостаза, функций центральной и периферической нервной системы, а также развитие эндотоксикоза. Выделяют два варианта танатогенеза: паралич дыхательного центра и острую сердечно-сосудистую недостаточность [16]. На 3–6-е сутки после отравления (соматогенная фаза), основными причинами смерти являются пневмония и ТЭЛА [16–18].

Наиболее выраженное угнетающее действие на организм человека оказывает комбинация клозапина и этанола, что используется для совершения преступных действий [13].

Клозапин — это функциональный яд. Традиционно, в силу своей неочевидности, все случаи,

The immediate cause of death on day 1-2 after clozapine intake is intoxication. The fatal outcome results, first of all, from severe disorders of homeostasis, central and peripheral nervous system functions, and endotoxemia development. Two variants of thanatogenesis are distinguished: respiratory center paralysis and acute cardiovascular failure [16]. On day 3-6 after poisoning (the somatogenic phase), the main causes of death are pneumonia and PATE [16–18].

The combination of clozapine and ethanol renders the most prominent depressive effect on human body, and this is used to commit criminal acts [13].

Clozapine is a functional poison. Traditionally, due to its non-obviousness, all cases when such poisoning is suspected are subject to forensic medical investigation. At the same time, forensic medical diagnosis of such poisoning is still difficult up to the present day. In similar cases, diagnosis is made comprehensively taking into account all available data: the results of visual examination of cadaver and forensic anatomy, histology and forensic chemical investigation [14, 15].

подозреваемые на подобные отравления, подлежат судебно-медицинскому исследованию. Вместе с тем, судебно-медицинская диагностика таких отравлений до настоящего времени затруднена. Установление диагноза в подобных случаях производится комплексно с учетом всех доступных данных: результатов внешнего осмотра трупа и вскрытия, гистологического и судебно-химического исследования [14, 15].

Судебно-химическое исследование в случаях, подозрительных на отравление клозапином, представляет собой сложную аналитическую задачу, поскольку связано с изолированием небольшого количества вещества, введенного в организм, из достаточно большого объема биоматериала [19–21]. Необходимо отметить, что для клозапина характерен узкий терапевтический индекс (близость терапевтических и токсических концентраций) [2, 3, 22, 23], а это, в свою очередь, может послужить причиной, интоксикаций, в том числе, смертельных, поэтому особое внимание уделяется исследованию биожидкостей (крови, мочи) и внутренних органов.

Одним из органов-мишеней при отравлении клозапином (наряду с мозгом и легкими) является печень [24–28].

Согласно данным, полученным в НИИ им. Н. В. Склифосовского, у всех погибших от отравления клозапином наблюдался очаговый или диффузный стеатоз. Жировая дистрофия в вышеперечисленных случаях носила крупно- и мелкокапельный характер. В части наблюдений изменения печени были отмечены на фоне диагностированного гепатита (в том числе HCV-этиологии). Кроме того, часть пациентов длительно употребляла психотропные препараты с терапевтической целью, часть умерших злоупотребляли алкоголем. Тем не менее, в половине наблюдений мелкокапельный стеатоз печени не был обусловлен ни одной из указанных выше причин, поэтому можно думать, что он развился вследствие однократного употребления высоких доз психотропных препаратов [24].

Анализ источников литературы показал, что число публикаций о патологических изменениях в печени при отравлении клозапином ограничено. Кроме того, такие изменения изучались преимущественно в поздние сроки после интоксикации.

Цель исследования: выявление патологических изменений в печени на ранних сроках действия клозапина и клозапина в сочетании с этанолом для совершенствования диагностики острых отравлений.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 15 беспородных крысах-самцах возраста 20 нед. массой 290–350 гр. Животных разделили на 3 группы (по 5 животных в каждой группе): 1) контроль (интактные крысы); 2) клозапин; 3) комбинация клозапина и этанола.

In cases when clozapine poisoning is suspected, the forensic chemical investigation represents a difficult analytical problem as it is related to isolation of a small quantity of the substance administered to the body from a large volume of biological material [19–21]. It should be noted that clozapine is characterized by a narrow therapeutic index (closeness of therapeutic and toxic concentrations) [2, 3, 22, 23], which, in turn, might become a cause of intoxication, including a lethal one, so a particular attention is paid to analysis of biological fluids (blood, urine) and internal organs.

During clozapine poisoning, one of target organs (along with the brain and lungs) is the liver [24–28].

According to the data of N. V. Sklifosovsky Research Institute, all who died from clozapine poisoning exhibited focal or diffuse steatosis. Adipose degeneration in the above cases was macro and micro vesicle steatosis. In some cases, changes in the liver were observed at the background of diagnosed hepatitis (including of HCV etiology). Besides, some patients had used psychotropic medication for therapeutic purposes, some deceased had abused alcohol. Nevertheless, in half cases, microvesicle steatosis of the liver was not caused by any of the afore-mentioned reasons; therefore, it had presumably developed due to a single use of a high dose of psychotropic medication [24].

Analysis of literature has demonstrated that there are few publications concerning pathological changes in the liver during exposure to clozapine. Besides, such changes were studied mostly at a late stage after intoxication.

Purpose: identification of pathological changes in the liver at early stages of the effect of clozapine and clozapine combined with ethanol to improve diagnosis of these acute exposures.

Materials and Methods

The experiments were carried out on 15 outbred male rats of 20-week age and 290–350 g weight. The animals were split into 3 groups (5 animals in each): 1) control (intact rats); 2) clozapine; 3) a combination of clozapine and ethanol.

Clozapine at a dose of 150 mg/kg of the animal's body weight was administered orally under general anesthesia (chloralose); clozapine (150 mg/kg) combined with ethanol at a dose of 5 ml/kg of the animal's body weight was administered orally.

The animals of all groups were removed from the experiment 3 later by way of decapitation. Lung tissue samples were fixed using a standard technique in 4% neutral paraformaldehyde and then treated following the generally accepted method. 5 μ m-thick histological sections were made, applied onto slides, and stained with hematoxylin and eosin. Specimens were studied by light microscopy using Nikon Eclipse E-400 microscope equipped with a video system based on Watec 221S camera (Japan), at 200 \times and 400 \times .

Rat blood serum and liver homogenate were studied by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) using HPLC chromatograph complete with mass detector Agilent Technologies 430 Triple Quad LC/MS (Germany). Chromatograms were processed using Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis software vers. B 07.00 build 7.0.457.0.

Клозапин в дозе 150 мг/кг массы тела животного вводили перорально под общим наркозом (хлоролаза); клозапин (150 мг/кг) в сочетании с этанолом в дозе 5 мл/кг массы тела животного — перорально.

Животных всех групп выводили из эксперимента через 3 часа путем декапитации. Образцы ткани легких фиксировали стандартно в 4% нейтральном параформальдегиде и далее обрабатывали по общепринятой методике. Изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали методом световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S (Япония) при увеличении 200× и 400×.

Исследование сыворотки крови и гомогената печени крыс проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-детектором Agilent Technologies 430 Triple Quad LC/MS (Германия). Для обработки хроматограмм использовали программу Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis vers. B 07.00 build 7.0.457.0.

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

Судебно-химическое исследование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-детектором Agilent Technologies 430 Triple Quad LC/MS (Германия). Для получения хроматограмм применяли программу Agilent Mass Hunter Workstation for series tripple Quadrapole vers. B06.00 build 6.0.6.25.4sp.4. Для обработки хроматограмм использовали программу Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis vers. B07.00 build 7.0.457.0. Оценивали содержание клозапина и его основных метаболитов — норклозапина и клозапин-N-оксида в сыворотке крови и гомогенате печени крыс согласно валидированной методике [29].

Статистическая обработка данных. При проведении гистологического исследования оценивали наличие следующих морфологических признаков: расстройства кровообращения (наличие венозного, капиллярного и артериального полнокровия, появление венозных кровоизлияний), отсутствие окрашивание ядер, глыбчатость цитоплазмы, вакуолизация цитоплазмы, наличие очагов некроза, появление клеточной реакции (большое количество лейкоцитов в поле зрения). Оценку проводили с применением критерия Фишера. Наличие признака считали достоверными при его появлении в 4–5 случаях в одной группе и полном отсутствии в другой.

Статистическую обработку результатов химического исследования проводили в программе Statistica 10.0.1011x86 для Windows. Нормальность распределения величин проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий проверяли при помощи *U*-критерия Манна-Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$

Результаты и обсуждение

Морфологическое исследование ткани печени. Выявили, что через 3 часа после введе-

Animals were managed and handled in accordance with Order No.755 of the USSR Ministry of Health dated 12.08.1977 and European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 18.03.1986).

The forensic chemical analysis was performed using high-performance liquid chromatograph equipped with mass-detector Agilent Technologies 430 Triple Quad LC/MS (Germany). Chromatograms were obtained using Agilent Mass Hunter Workstation for series tripple Quadrapole vers. B06.00 build 6.0.6.25.4sp.4. Chromatograms were processed with the help of Agilent Mass Hunter Quantitative Analysis software vers. B07.00 build 7.0.457.0. The content of clozapine and its main metabolites — norclozapine and clozapine-N-oxide in rat blood serum and liver homogenate was evaluated following the validated method [29].

Statistic Processing of Data. During the histological study, presence of the following morphological signs was evaluated: blood circulation disorder (presence of venous, capillary, and arterial congestion, appearance of venous hemorrhage), absence nuclei staining, cytoplasm lumpiness, cytoplasm vacuolation, presence of necrosis foci, occurrence of cellular response (a large quantity of leukocytes per power field). The assessment was done using the F-test. Presence of a sign was considered reliable when it occurred in 4–5 cases in one group and was completely absent in another.

Statistic processing of the chemical analysis findings was performed using Statistica 10.0.1011x86 software for Windows. Normality of distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Reliability of difference was verified using the Mann-Whitney U test. Difference between groups was considered statistically significant at $P \leq 0.05$.

Results and Discussion

Morphological Analysis of Liver Tissue. It was found that 3 hours after clozapine administration, liver veins (including central) were dilated; as regards hepatocytes, nuclei were hypochromic, cytoplasm was lumpy. Minor isolated necrosis foci were detected. In these areas, hepatocyte contours were not distinguished and nuclei were not stained. Presence of hepatocytes with large nuclei was observed. It was established that portal tracts (veins and arteries) were moderately congested, bile duct lumens were free. 3 hours after clozapine administration, statistically significant venous congestion was established (fig. 2, a).

3 hours after combined administration of clozapine and ethanol, portal tract veins were dilated, congested; arteries were moderately congested, bile duct lumens were free. It was found that most cells had hypochromic nuclei. In the liver parenchyma, accumulation of segmental leukocytes was observed. Signs of hepatocyte alteration were detected.

3 hours after combined administration of clozapine and ethanol, the following statistically significant histological changes were established: absence of nucleus staining (fig. 2, b); venous congestion.

Forensic Chemical Analysis. The findings of measurement of clozapine and its main metabolites — norclozapine and clozapine-N-oxide — in blood serum and liver homogenate of experimental animals are given in tables 1 and 2.

ния клозапина вены печени (включая центральные) были расширены, в части гепатоцитов — ядра гипохромны, цитоплазма — глыбчатая. Обнаружили небольшие отдельные очаги некроза. В этих участках контуры гепатоцитов не определялись, а ядра были не окрашены. Отметим наличие гепатоцитов с крупными ядрами. Установили, что портальные тракты (вены и артерии) умеренно полнокровны, просветы желчных протоков свободны. Через 3 часа после введения клозапина выявили статистически значимое венозное полнокровие (рис. 2, *a*).

Через 3 часа после совместного введения клозапина и этанола вены портального тракта были расширены, полнокровны; артерии — умеренно полнокровны, просветы желчных протоков — свободны. Выявили, что большая часть клеток была с гипохромными ядрами. В паренхиме печени наблюдали скопление сегментоядерных лейкоцитов. Обнаружили признаки альтерации гепатоцитов.

Через 3 часа после совместного введения клозапина и этанола установили следующие статистически значимые гистологические изменения: отсутствие окрашивания ядер (рис. 2, *b*); венозное полнокровие.

Судебно-химическое исследование. Результаты измерения содержания клозапина и его основных метаболитов — норклозапина и клозапин-N-оксида в сыворотке крови и гомогенате печени подопытных животных представили в табл. 1 и 2.

Выявили, что в сыворотке крови крыс при совместном приеме клозапина и этанола содержание клозапина в 1,94, клозапин-N-оксида в 2,3 раза ниже, чем при приеме клозапина как монопрепарата, а содержание норклозапина — не отличается (табл. 1).

В гомогенате печени крыс статистически значимых различий в содержании клозапина, норклозапина и клозапин-N-оксида при применении клозапина и комбинации клозапина с этанолом не обнаружили (табл. 2).

В основе патологических изменений, появившихся в печени, вероятнее всего, лежит резкое повышение свертываемости крови, связанное с самим механизмом действия клозапина. Резкое повышение агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, наблюдаемое при введении клозапина и его комбинации с этанолом, связано, вероятнее всего, с блокадой 5-HT₃-рецепторов в тромбоцитах, что согласуется с данными других исследований [2, 3]. Известно, что клозапин вызывает холестаза и зональные некрозы гепатоцитов ввиду нарушения микроциркуляции — образования микротромбов, что объясняется вышеупомянутыми процессами [2, 3, 30]. Кровенаполнение различных отделов микроциркуляторного русла становится неравномерным. Важную роль в развитии поражения печени

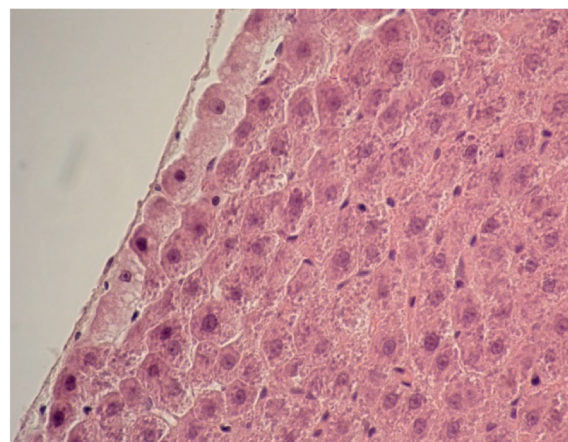
*a**b*

Рис. 2. Патологические изменения в печени крыс через 3 часа после острого отравления (гистологическое исследование).
Fig. 2. Pathological changes in the rat liver 3 hours after acute exposure (histological study).

Note. Staining with hematoxylin and eosin: *a* — group 2 (clozapine); dilated veins, venous congestion, $\times 200$. *b* — group 3 (clozapine and ethanol); hypochromic nuclei, $\times 400$.

Примечание. Окрашивание гематоксилином и эозином: *a* — группа 2 (клозапин); расширение вен, венозное полнокровие, увеличение $\times 200$. *b* — группа 3 (клозапин и этанол); гипохромные ядра, увеличение $\times 400$.

It was found that in case of combined administration of clozapine and ethanol to rats, their blood serum content of clozapine was 1.94-fold and clozapine-N-oxide was 2.3-fold lower than when clozapine was administered as a single drug while the content of norclozapine did not differ (table 1).

Statistically significant difference in the content of clozapine, norclozapine and clozapine-N-oxide between clozapine administration and clozapine plus ethanol administration was not found in the rat liver homogenate (table 2).

Drastic increase of blood clotting ability related to clozapine mechanism of action itself most probably underlies the pathological changes manifested in the liver. The jump of aggregative activity of erythrocytes and platelets observed upon administration of clozapine and

Таблица 1. Концентрации клозапина (мкг/мл) и его метаболитов в сыворотке крови крыс ($M \pm m$).
Table 1. Concentrations of clozapine ($\mu\text{g/ml}$) and its metabolites in blood serum of rats ($M \pm m$).

Parameters	Value of parameters in Groups		
	Control	Clozapine	Clozapine and ethanol
Clozapine	Not detected	1.98 \pm 0.13	1.02 \pm 0.39
Norclozapine	Not detected	0.28 \pm 0.05	0.28 \pm 0.018
Clozapine-N-oxide	Not detected	0.21 \pm 0.076	0.09 \pm 0.021
Norclozapine/clozapine ratio	–	0.14	0.27
Clozapine-N-oxide/clozapine ratio	–	0.11	0.088

Note. Differences between the groups are statistically reliable, $P \leq 0.05$.

Примечание. Для табл. 1, 2: parameters – показатели; value of ... in groups – значение ... в группах; control – контроль; clozapine – клозапин; and ethanol – и этанол; norclozapine – норклозапин; oxide – оксид; ratio – соотношение; not detected – не обнаружен. Различия между группами статистически достоверны, $P \leq 0,05$.

Таблица 2. Содержание клозапина и его метаболитов (мкг/г) в гомогенате печени крыс ($M \pm m$).
Table 2. Content of clozapine and its metabolites ($\mu\text{g/g}$) in liver homogenate of rats ($M \pm m$).

Parameters	Value of parameters in Groups		
	Control	Clozapine	Clozapine and ethanol
Clozapine	Not detected	300.73 \pm 42.65	274.73 \pm 27.63
Norclozapine	Not detected	41.01 \pm 17.09	39.25 \pm 3.73
Clozapine-N-oxide	Not detected	0.12 \pm 0.03	0.13 \pm 0.02
Norclozapine/clozapine ratio	–	0.14	0.14
Clozapine-N-oxide/clozapine ratio	–	0.00039	0.00047

Note. Differences between groups are not statistically reliable, $P > 0.05$.

Примечание. Различия между группами статистически недостоверны, $p > 0,05$.

также играет непосредственное повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла под действием самого клозапина, что согласуется с существующими исследованиями [30]. Все вышеперечисленные процессы отрицательно сказываются как на микроциркуляции, так и на тканевом метаболизме, что, в свою очередь, приводит к усугублению гипоксии и ацидозу тканей, гибели гепатоцитов [31–33]. Сходную картину гибели гепатоцитов наблюдали через 3 часа после совместного введения клозапина и этанола. Об их гибели свидетельствовало отсутствие окрашивания ядер и глыбчатость цитоплазмы. Кроме того, показано, что клозапин и его основной метаболит – норклозапин накапливаются в митохондриях гепатоцитов и вызывают их повреждение [32].

Таким образом, повреждение и гибель клеток печени связаны с развитием гипоксии, оксидативным стрессом и непосредственным токсическим влиянием клозапина и его метаболитов на гепатоциты.

Заключение

Комплекс изменений, выявленных в печени, в сочетании с изменениями в других органах и результатами судебно-химического анализа позволяет установить факт отравления клозапином. Понимание процессов, происходящих в организме при таких интоксикациях, помогает более эффективно оказывать помощь пострадавшим.

its combination with ethanol is likely to be connected with block of 5-HT₃-receptors in platelets, which concurs with other investigations [2, 3]. It is known that clozapine causes cholestasis and zonal necrosis of hepatocytes due to disturbed microcirculation – formation of microthroms, which is explained by the aforementioned processes [2, 3, 30]. Blood filling of different divisions of microvasculature becomes uneven. Direct damage of microvasculature vessel endothelium under the action of clozapine itself also plays an important role in the development of liver lesion, which concurs with existent studies [30]. All aforementioned processes adversely affect both microcirculation and tissue metabolism, which, in turn, leads to aggravation of hypoxia and acidosis of tissues, death of hepatocytes [31–33]. A similar picture of the death of hepatocytes was observed 3 hours after combined administration of clozapine and ethanol. Absence of nucleus staining and cytoplasm lumpiness evidenced their death. Besides, it has been shown that clozapine and its main metabolite – norclozapine – accumulate in mitochondrias of hepatocytes and cause their damage [32].

So, damage and death of liver cells are related to development of hypoxia, oxidative stress and direct toxic influence of clozapine and its metabolites on hepatocytes.

Conclusion

The complex of changes found in the liver, together with changes in other organs and forensic chemical findings, allows establishing the fact of clozapine poisoning. Understanding of processes taking place in the body during such intoxications helps rendering assistance to victims more effectively.

Литература

1. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамбернином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 18–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-18
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 21-е изд. М.: АстраФармСервис; 2014. 8. ISBN: 978-5-89892-165-1
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна; 2014. 73–74. ISBN 978-5-7864-0218-7
4. Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2001; 39 (1): 1–14. DOI: 10.1081/CLT-100102873. PMID: 11327216
5. Essali A., Al-Haj Haasan N., Li C., Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1:CD000059. DOI: 10.1002/14651858.CD000059.pub2. PMID: 19160174
6. Asenjo Lobos C., Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD006633. DOI: 10.1002/14651858.CD006633.pub2. PMID: 21069690
7. Stroup T.S., Gerhard T., Crystal S., Huang C., Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2016; 173 (2): 166–173. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15030332. PMID: 26541815
8. Barber S., Olotu U., Corsi M., Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3: CD006324. DOI: 10.1002/14651858.CD006324.pub3. PMID: 28333365
9. Dain J.G., Nicoletti J., Ballard F. Biotransformation of clozapine in humans. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25 (5): 603–609. PMID: 9152600
10. Калетина Н.И. (ред.). Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008. 1016. ISBN 978-5-9704-0613-7
11. Zhou S.F., Zhou Z.W., Yang L.P., Cai J.P. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16 (27): 3480–3675. DOI: 10.2174/092986709789057635. PMID: 19515014
12. Fang J. Metabolism of clozapine by rat brain: the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) and cytochrome P450 enzymes. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2000; 25 (2): 109–114. DOI: 10.1007/BF03190076. PMID: 11112091
13. Hsuanya Y., Dunford H.B. Oxidation of clozapine and ascorbate by myeloperoxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 368 (2): 413–420. DOI: 10.1006/abbi.1999.1328. PMID: 10441395
14. Слондин Д.Г., Ливанов А.С., Анучин В.В., Меркин А.Г., Бобринская И.Г., Тутова Е.В. Криминальные отравления клозапином. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 4: 61–64. PMID: 17929492
15. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Белова М.В., Ермохина Г.В., Лисовик Ж.А., Карева М.В., Ельков А.Н., Зимина Л.Н., Барينو М.В. Особности острых отравлений клозапином. *Токсикол. вестн.* 2009; 2: 2–5.
16. Богомолова И.Н., Богомолов Д.В. Танатогенез при отравлении психофармакологическими средствами. *Суд.-мед. экспертиза*. 2005; 48 (2): 19–22. PMID: 15881137
17. Coodin S., Ballegeer T. Clozapine therapy and pulmonary embolism. *Can. J. Psychiatry.* 2000; 45 (4): 395. PMID: 10813078
18. Hägg S., Spigset O., Söderström T.G. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet.* 2000; 355 (9210): 1155–1156. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02066-3. PMID: 10791380
19. Барсегян С.С., Николаева Н.О., Онищенко М.М., Саломатин Е.М., Сальникова Е.А. Определение клозапина при судебно-химическом исследовании трупной крови, мочи и печени с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Суд.-мед. экспертиза*. 2012; 55 (4): 43–47. PMID: 23008960
20. Соколова О.И., Малкова Т.Л., Неволин Н.И. Обнаружение азалептина при судебно-химическом исследовании трупного материала. *Суд.-мед. экспертиза*. 2007; 50 (2): 35–38. PMID: 17520906
21. Baldessarini R.J., Centorrino F., Flood J.G., Volpicelli S.A., Huston-Lyons D., Cohen B.M. Tissue concentration of clozapine and its metabolites in the rat. *Neuropsychopharmacology.* 1993; 9 (2): 117–124. DOI: 10.1038/npp.1993.50. PMID: 8216694
22. Subramanian S., Völm B.A., Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6: CD009555. DOI: 10.1002/14651858.CD009555.pub2. PMID: 28613395
23. Repetto M.R., Repetto M. Habitual, toxic, and lethal concentrations of 103 drugs of abuse in humans. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1997; 35 (1): 1–9. DOI: 10.3109/15563659709001158. PMID: 9022645
24. Зимина Л.Н., Михайлова Г.В., Барينو М.В., Павленко Е.Ю., Полозов М.А., Попов С.В., Розумный П.А., Ильяшенко К.К., Ермохина Т.В. Морфологические аспекты острых отравлений азалептином. *Суд.-мед. экспертиза*. 2008; 51 (3): 8–10. PMID: 18589664
25. Brown C.A., Telio S., Warmock C.A., Wong A.H. Clozapine toxicity and hepatitis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33 (4): 570–571. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182946586. PMID: 23764687
26. Douros A., Bronder E., Andersohn F., Klimpel A., Thomae M., Sarganas G., Kreutz R., Garbe E. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 79 (6): 988–999. DOI: 10.1111/bcp.12565. PMID: 25444550
27. Zlatković J., Todorović N., Tomanović N., Bošković M., Djurdjević S., Lazarević-Pašti T., Bernardi R.E., Djurdjević A., Filipović D. Chronic ad-

References

1. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Oxidative distress and its correction with reamberin in patients with acute poisoning by a mixture of psychotropic substances. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2013; 9 (5): 18–23. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-5-18. [In Russ., In Engl.]
2. VIDAL directory. Medicines in Russia. 21-st ed. Moscow: AstraFarm-Servis; 2014. 8. ISBN: 978-5-89892-165-1. [In Russ.]
3. Mashkovsky M.D. Medicinal products. 16-th ed. Moscow: Novaya Volna; 2014. 73–74. ISBN 978-5-7864-0218-7. [In Russ.]
4. Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2001; 39 (1): 1–14. DOI: 10.1081/CLT-100102873. PMID: 11327216
5. Essali A., Al-Haj Haasan N., Li C., Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1:CD000059. DOI: 10.1002/14651858.CD000059.pub2. PMID: 19160174
6. Asenjo Lobos C., Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD006633. DOI: 10.1002/14651858.CD006633.pub2. PMID: 21069690
7. Stroup T.S., Gerhard T., Crystal S., Huang C., Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2016; 173 (2): 166–173. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15030332. PMID: 26541815
8. Barber S., Olotu U., Corsi M., Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3: CD006324. DOI: 10.1002/14651858.CD006324.pub3. PMID: 28333365
9. Dain J.G., Nicoletti J., Ballard F. Biotransformation of clozapine in humans. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25 (5): 603–609. PMID: 9152600
10. Kaletina N.I. (ed.). Toxicological chemistry. Metabolism and toxicant analysis. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 1016. ISBN 978-5-9704-0613-7. [In Russ.]
11. Zhou S.F., Zhou Z.W., Yang L.P., Cai J.P. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16 (27): 3480–3675. DOI: 10.2174/092986709789057635. PMID: 19515014
12. Fang J. Metabolism of clozapine by rat brain: the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) and cytochrome P450 enzymes. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2000; 25 (2): 109–114. DOI: 10.1007/BF03190076. PMID: 11112091
13. Hsuanya Y., Dunford H.B. Oxidation of clozapine and ascorbate by myeloperoxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 368 (2): 413–420. DOI: 10.1006/abbi.1999.1328. PMID: 10441395
14. Slyundin D.G., Livanov A.S., Anuchin V.V., Bobrinskaya I.G., Gutova E.V. Criminal clozapine intoxications. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2007; 4: 61–64. PMID: 17929492. [In Russ.]
15. Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A., Belova M.V., Ermokhina G.V., Lisovik Zh.A., Kareva M.V., Elkov A.N., Zimina L.N., Barinova M.V. Features of acute poisonings by Klozapin. *Toksikologichesky Vestnik*. 2009; 2: 2–5. [In Russ.]
16. Bogomolova I.N., Bogomolov D.V. Thanatogenesis in poisoning with psychic drugs. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2005; 48 (2): 19–22. PMID: 15881137. [In Russ.]
17. Coodin S., Ballegeer T. Clozapine therapy and pulmonary embolism. *Can. J. Psychiatry.* 2000; 45 (4): 395. PMID: 10813078
18. Hägg S., Spigset O., Söderström T.G. Association of venous thromboembolism and clozapine. *Lancet.* 2000; 355 (9210): 1155–1156. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02066-3. PMID: 10791380
19. Barsегyan S.S., Nikolaeva N.O., Onishchenko M.M., Salomatina E.M., Salsnikova E.A. The determination of clozapine for the forensic chemical study of cadaveric blood, urine, and liver with the use of high performance liquid chromatography. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2012; 55 (4): 43–47. PMID: 23008960. [In Russ.]
20. Sokolova O.I., Malkova T.L., Nevolin N.I. Detection of azaleptine in forensic chemical examination of cadaveric material. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2007; 50 (2): 35–38. PMID: 17520906. [In Russ.]
21. Baldessarini R.J., Centorrino F., Flood J.G., Volpicelli S.A., Huston-Lyons D., Cohen B.M. Tissue concentration of clozapine and its metabolites in the rat. *Neuropsychopharmacology.* 1993; 9 (2): 117–124. DOI: 10.1038/npp.1993.50. PMID: 8216694
22. Subramanian S., Völm B.A., Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 6: CD009555. DOI: 10.1002/14651858.CD009555.pub2. PMID: 28613395
23. Repetto M.R., Repetto M. Habitual, toxic, and lethal concentrations of 103 drugs of abuse in humans. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1997; 35 (1): 1–9. DOI: 10.3109/15563659709001158. PMID: 9022645
24. Zimina L.N., Mikhailova G.V., Barinova M.V., Pavlenko E.Yu., Polozov M.A., Popov S.V., Rozumnyi P.A., Ilyashenko K.K., Ermokhina T.V. Morphological aspects of acute intoxication with Azaleptin. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2008; 51 (3): 8–10. PMID: 18589664. [In Russ.]
25. Brown C.A., Telio S., Warmock C.A., Wong A.H. Clozapine toxicity and hepatitis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33 (4): 570–571. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182946586. PMID: 23764687
26. Douros A., Bronder E., Andersohn F., Klimpel A., Thomae M., Sarganas G., Kreutz R., Garbe E. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 79 (6): 988–999. DOI: 10.1111/bcp.12565. PMID: 25444550
27. Zlatković J., Todorović N., Tomanović N., Bošković M., Djurdjević S., Lazarević-Pašti T., Bernardi R.E., Djurdjević A., Filipović D. Chronic ad-

- ministration of fluoxetine or clozapine induces oxidative stress in ratliver: a histopathological study. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014; 59: 20–30. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.04.010. PMID: 24768740
28. Tucker P. Liver toxicity with clozapine. *Aust. N.Z. J. Psychiatry.* 2013; 47 (10): 975–976. DOI: 10.1177/0004867413488224. PMID: 23636912
 29. Wu Chou A.I., Lu M.L., Shen W.W. Hepatotoxicity induced by clozapine: a case report and review of literature. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014; 10: 1585–1587. DOI: 10.2147/NDT.S67654. PMID: 25210451
 30. Романова О.Л., Степанова Е.С., Барсегян С.С., Сундуков Д.В., Чистяков В.В. Одновременное обнаружение клоzapина, норклоzapина и клоzapин-N-оксида в сыворотке крови и органах. *Фармация.* 2016; 65 (5): 27–29.
 31. Elmorsy E., Elzalabany L.M., Elsheikha H.M., Smith P.A. Adverse effects of antipsychotics on micro-vascular endothelial cells of the human blood-brain barrier. *Brain Res.* 2014; 1583: 255–268. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.08.011. PMID: 25139421
 32. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. *Consilium medicum.* 2006; 8 (7): 5–7.
 33. Orhan H. Extrahepatic targets and cellular reactivity of drug metabolites. *Curr. Med. Chem.* 2015; 22 (4): 408–437. DOI: 10.2174/0929867321666140826113716. PMID: 25174932
 34. Глушков С.И., Куценко С.А., Карпищенко А.И., Новикова Т.М. Состояние системы глутатиона и процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах пациентов в клинике острых отравлений веществами седативно-гипнотического действия. *Токсикол. вестн.* 2003; 5: 6–12.
 27. Zlatković J, Todorović N., Tomanović N., Bošković M., Djordjević S., Lazarević-Pašti T., Bernardi R.E., Djurdjević A., Filipović D. Chronic administration of fluoxetine or clozapine induces oxidative stress in ratliver: a histopathological study. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014; 59: 20–30. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.04.010. PMID: 24768740
 28. Tucker P. Liver toxicity with clozapine. *Aust. N.Z. J. Psychiatry.* 2013; 47 (10): 975–976. DOI: 10.1177/0004867413488224. PMID: 23636912
 29. Wu Chou A.I., Lu M.L., Shen W.W. Hepatotoxicity induced by clozapine: a case report and review of literature. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014; 10: 1585–1587. DOI: 10.2147/NDT.S67654. PMID: 25210451
 30. Romanova O.L., Stepanova E.S., Barsegyan S.S., Sundukov D.V., Chistyakov V.V. Simultaneous determination of clozapine, norclozapine, clozapine-n-oxide in serum and organs. *Farmatsiya.* 2016; 65 (5): 27–29. [In Russ.]
 31. Elmorsy E., Elzalabany L.M., Elsheikha H.M., Smith P.A. Adverse effects of antipsychotics on micro-vascular endothelial cells of the human blood-brain barrier. *Brain Res.* 2014; 1583: 255–268. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.08.011. PMID: 25139421
 32. Shulpekova Yu.O. Liver drug injury. *Consilium medicum.* 2006; 8 (7): 5–7. [In Russ.]
 33. Orhan H. Extrahepatic targets and cellular reactivity of drug metabolites. *Curr. Med. Chem.* 2015; 22 (4): 408–437. DOI: 10.2174/0929867321666140826113716. PMID: 25174932
 34. Glushkov S.I., Kutsenko S.A., Karpishchenko A.I., Novikova T.M. Status of glutathione system and lipide peroxidation processes in erythrocytes with patients in the clinic of acute poisonings by substances of sedative and hypnotic action. *Toksikologichesky Vestnik.* 2003; 5: 6–12. [In Russ.]

Поступила 09.08.18

Received 09.08.18

Анестезиологическое обеспечение пациентов с диссекцией аорты типа А

Г. Силвэй¹, М. Хромава¹, М. Вайнер¹, Дж. Г. Аугустидес², Х. Г. Кастилло³

¹ Медицинская Школа Айкана при Маунт-Синай, отделение анестезиологии, периоперационного лечения и лечения боли, площадь Густава Л. Леви, д. 1, Нью-Йорк, NY 10029, США

² Медицинская школа Перельмана, Пенсильванский университет, отделение сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, отделение анестезиологии и реаниматологии, Сивик Центр 3400, Филадельфия, PA 19104, США

³ Медицинская Школа Айкана при Маунт-Синай, отделение кардиохирургии, площадь Густава Л. Леви, д. 1, Нью-Йорк, NY 10029, США

Anesthetic Management of Patients with a Type A Aortic Dissection

George Silvay¹, Maryna Khromava¹, Menachem Weiner¹,
John G. Augoustides², Javier G. Castillo³

¹ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Management, 1 Gustave L. Levy Pl, New York, NY 10029, USA

² Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Cardiovascular and Thoracic Section, Department of Anesthesiology and Critical Care, 3400 Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104, USA

³ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Department of Cardiac Surgery, 1 Gustave L. Levy Pl, New York, NY 10029, US

«Этот тип хирургического вмешательства не предназначен для одного хирурга ... В операционной важна, несомненно, команда, в которой, помимо ассистентов-хирургов и хирургических сестер, анестезиолог играет основополагающую роль, что заслуживает особой награды.»

Рассел К. Брок, 1949

Глубокая гипотермическая остановка кровообращения (ГГОК) для хирургической коррекции дуги аорты у взрослых все еще ассоциируется с высоким уровнем летальности и осложнений. Кроме того, имеются существенные расхождения в выполнении этой сложной периоперативной техники. Вариации в практике ГГОК не были адекватно охарактеризованы и могут предоставить множество терапевтических возможностей для улучшения исхода и снижения риска процедуры. Недавно была создана Международная группа по исследованию дуги аорты, задачей которой является изучение оптимальной нейропротекции во время реконструкции грудного отдела аорты.

Ключевые слова: расслоение аорты; анестезия; мониторинг; глубокая гипотермическая остановка кровообращения; нейропротекция

«It is type of surgery that is not for the lone operator... Team is of course essential in the operating theater, where in addition to the surgical and nursing assistants, the anesthesiologist plays a part of fundamental importance which deserves a special tribute.»

Russel C. Brock, 1949

Deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) for the adult aortic arch repair is still associated with significant mortality and morbidity. Furthermore, there is significant variation in the conduct of this complex perioperative technique. The variation in the practice of DHCA has not been adequately characterized and may offer multiple therapeutic opportunities for outcome enhancement and reduction of procedural risk. The International Aortic Arch Study Group (IAASSG) was recently organized to investigate an optimal neuroprotection during the thoracic aortic reconstruction.

Keywords: aortic dissection; anesthesia; monitoring; deep hypothermic circulatory arrest; neuroprotection

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-36-52

Адресс для корреспонденции:

Джорж Силвэй
E-mail: george.silvay@msnyuhealth.org

Correspondence to:

George Silvay
E-mail: george.silvay@msnyuhealth.org

Введение

Расслоение аорты по типу А (РАА) определено в Стэнфордской классификации как расслоение восходящей аорты независимо от дистального размера. Дополнительно РАА определяется как проявление в течение 14 дней после клинического начала. Клиническое проявление после 2 недель от начала определяется как хроническое расслоение аорты по типу А. РАА — это один из острых аортальных синдромов, которые включают интрамуральную гематому и пенетрирующую язву [1].

Этиологии РАА включают гипертензию, атеросклероз, нарушения соединительной ткани, травму, инфекцию и операцию на сердце или сосудах в анамнезе. К унаследованным нарушениям, связанным с РАА, относятся аортопатии, связанные с синдромом Марфана, синдромом Эхлерса-Данлоса, синдромом Лойеса-Дитца и двустворчатым аортальным клапаном.

Тактика лечения РАА — срочная/неотложная операция после оптимальной медицинской стабилизации, включающей строгий контроль гипертензии и предотвращение разрыва [1–3].

Историческая справка

Первым наблюдавшимся заболеванием сердечно-сосудистой системы было расширение артерий. Наблюдения относятся к 1550-м годам до нашей эры и были сделаны в Египте. Гален позже ввел термин «аневризма». Прогресса в лечении аневризмы аорты не было до нового времени [4]. Делались попытки применять многие разные меры, однако их успех был ограниченным. В 1555 г. фламандский врач Везалиус, возможно, был первым, кто описал торакальные и абдоминальные аневризмы. В 1728 г. Ланциси описал этиологию и патологию аневризм. Позже английский хирург Джон Хантер начал лечить аневризмы периферических сосудов лигированием. В период с конца 1800-х годов до начала 1950-х хирурги также использовали разнообразные косвенные подходы, чтобы дать временное облегчение и предотвратить разрыв аорты. Сэр Вильям Ослер сказал: «Не существует болезни, которая бы в большей степени приводила к клинической смиренности, чем аневризмы аорты». В 1948 г. Рудольф Ниссен в Нью-Йорке смог обернуть целлофаном аневризму аорты Альберта Эйнштейна — известного ученого. Его аневризма разорвалась шесть лет спустя. Чарльз Дубост провел первую успешную резекцию аневризмы брюшной аорты в Париже 29 марта 1951 г. Реконструкция была выполнена трупным аллотрансплантатом аорты длиной 15 см. Анестезию проводил доктор ДюБуше [3–7]. Новая эра хирургического лечения аневризм аорты началась с внедрения и клинического применения экстрапульмонального кровообращения Гиббоном в 1953 г. (рис. 1, а) и Кирклином в 1956 г. [7–11]. Основными вехами развития в направлении современной клинической парадигмы были разжижение крови, гипотермия, гипотермическая остановка кровообращения, антероградная и ретроградная перфузия головного мозга, а также достижения в области анестетиков, фармакологии, мониторинга, эхокардиографии и интенсивной послеоперационной терапии. Эти

Introduction

A Type A aortic dissection (AAD) is specified in the Stanford classification as a dissection of the ascending aorta, regardless of the distal extent. Additionally, a Type AAD is defined as a presentation within 14 days of clinical onset. Clinical presentation after 2 weeks of onset is defined as a chronic Type A aortic dissection. A Type AAD is one of the acute aortic syndromes that include intramural hematoma and penetrating ulceration [1].

Etiologies of the AAD include hypertension, atherosclerosis, connective tissue disorders, trauma, infection, and previous cardiac or vascular surgery. The inherited disorders associated with the AAD include the aortopathies associated with Marfan syndrome, Ehler-Danlos syndrome, Loeys-Dietz syndrome, and the bicuspid aortic valve.

Management of the AAD is urgent—emergent surgery after optimal medical stabilization, including strict control of hypertension and prevention of rupture [1–3].

Historical Notes

The first observed disease of cardiovascular system was dilatation of arteries. Observations dated back to the 1550s BC in Egypt. Galen later introduced the term «aneurysm». The treatment of an aortic aneurysm did not progress until modern times [4]. Many different measures were tried, but their success was limited. In 1555, Flemish Physician Vesalius became probably the first to describe thoracic and abdominal aneurysms. In 1728, Lancisi described the etiology and pathology of aneurysms. Later, the English surgeon John Hunter started to treat aneurysms of the peripheral vessels by ligation. Between the late 1800s and early 1950s, surgeons also used a variety of indirect approaches to provide palliation and prevent the aortic rupture. Sir William Osler stated «there is no disease more conducive to clinical humility than aneurysms of the aorta». In 1948, Rudolph Nissen in New York was able to wrap with cellophane the aortic aneurysm of Albert Einstein, the renowned scientist. His aneurysm ruptured six years later. Charles Dubost performed the first successful resection of an abdominal aortic aneurysm in Paris on March 29, 1951. Reconstruction was performed by utilizing a 15-cm-long cadaver aortic homograft. Anesthesia was given by Doctor DuBouchet [3–7]. The new era of surgical treatment of aortic aneurysms was launched with the introduction and clinical application of cardiopulmonary bypass by Gibbon in 1953 (Fig. 1, a) and Kirklin in 1956 [7–11]. The major milestones in the development towards the contemporary clinical paradigm included hemodilution, hypothermia, hypothermic circulatory arrest, antegrade and retrograde cerebral perfusion, as well as advances in anesthetics, pharmacology, monitoring, echocardiography, and intensive postoperative care. These multi-

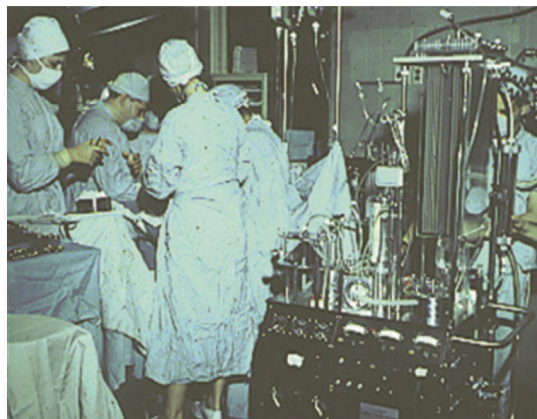
многочисленные разработки способствовали разработки способа реконструкции восходящей аорты и дуги аорты при РАА [12].

Работы Медицинского Центра «Маунт-Синай», Нью-Йорк, в области аорты

Больница «Маунт-Синай» открылась на Манхэттене в Нью-Йорке 5 июня 1852 г. и быстро достигла статуса полностью функционирующей больницы на 45 коек. В 1872 г. больница переехала и расширилась до 120 коек. 15 марта 1904 г. здание на перекрестке Пятой Аvenues и Стрита 100 стало новым домом больницы «Маунт-Синай». Расширение — десять павильонов и 456 коек — предоставило возможность для расширения программы лечения пациентов и исследований [13]. Быстрый рост торакальной хирургии стал ощутимым и привел к признанию во всем мире достижению, которым стала резекция легких, выполненная доктором Говардом Лилиенталем, которая проводилась под внутритрахеальной анестезией, проведенной доктором Чарльзом Элсбергом [14]. В 1960-х гг. была начата программа современной кардиоторакальной хирургии под руководством доктора Роберта Литвака и доктора Говарда Гэдбойза из Флориды [4]. Клиническая программа быстро расширялась и стала включать действующую научно-исследовательскую лабораторию. В 1970-х доктор Литвак открыл отделение кардиоторакальной интенсивной терапии и реанимации. В 1985 г. был приглашен доктор Рэндалл Грипп, чтобы возглавить отделение кардиоторакальной хирургии в больнице «Маунт-Синай». Доктор Грипп (рис. 1, *b*) продвигал метод глубокой гипотермической остановки кровообращения у взрослых для хирургической коррекции дуги аорты [15]; он оставался лидером хирургии грудного отдела аорты, включая РАА, больше 20 лет.

Работы Университета Пенсильвании в области аорты

Университет Пенсильвании был основан в 1751 г. Бенжаминем Франклином в городе Филадельфия. В 1765 г. Джон Морган организовал медицинский факультет для школы медицины. В то время Университет Пенсильвании был первой медицинской школой в американских колониях и, соответственно, является самым старым в Соединенных Штатах Америки [16]. Главой кардиоторакальной хирургии в Университете Пенсильвании до Второй мировой войны был доктор Джордж Мюллер, который специализировался на болезнях легких. Доктор Джулиан Джонсон возглавлял кардиоторакальную хирургию с 1938 г. по 1972 г. Он отстаивал операции на открытом сердце в Университете Пенсильвании, в том числе процедуры на аорте, был Президентом Американской Ассоци-



a



b

Рис. 1. Исторические фотографии.

Fig. 1. Historical photos.

Note. *a* — The Mayo-Gibbon heart-lung machine was used for the complex cases at the Mount Sinai Hospital, New York in 1960s. From the author's personal collection; *b* — Surgeons Randall B. Griep (left) and Denton A. Cooley (right) with Anesthesiologist Salwa S. Shenaq (middle). Obtained with permission from Dr. Shenaq's personal collection.

Примечание. *a* — в 60-х годах прошлого века в сложных случаях в больнице «Маунт-Синай» в Нью-Йорке использовали аппарат «искусственное сердце — легкие» Майо-Гиббона. Из личной коллекции автора; *b* — Хирурги Рэндалл Б. Грипп (слева) и Дентон А. Кули (справа) с анестезиологом Сальвой С. Шенак (в центре). Получено с разрешения из личной коллекции доктора Шенака.

ple developments facilitated the development of the technique for reconstruction of the ascending aorta and aortic arch for a Type AAD [12].

Aortic Perspective from Mount Sinai in New York

The Mount Sinai Hospital opened in Manhattan, New York on June 5, 1852 and rapidly achieved the fully functioning status with 45 beds. In 1872, the hospital moved and expanded to 120 beds. On March 15, 1904, Fifth Avenue at 100th Street became a new home of the Mount Sinai Hospital. The expanding fa-

ции торакальных хирургов (AATS) и являлся редактором учебника «Хирургия грудной клетки». Доктор Джозеф Бавария основал в Университете программу аорты грудного отдела и ввел системный междисциплинарный подход к сложным болезням аорты, таким как острая РАА; эта программа продолжается под его руководством до сегодняшнего дня [17].

Нынешняя ситуация — РАА

РАА — это тяжелое угрожающее жизни заболевание с высоким уровнем смерти в целом, если его не лечить. Смертность составляет 50%, если операцию не провести в течение 24–48 часов, при этом смертность составляет 1–2% в час в этот критический период. Тактика анестезии и хирургическое лечение РАА затруднены, особенно у пациентов старшего возраста. Ранняя диагностика и стабилизация, своевременное направление в центр по лечению болезней аорты и транспортировка непосредственно в операционную для проведения дальнейшей тактики всей командой существенно снижают смертность. Высококачественная и своевременная коммуникация внутри всей команды в операционной (анестезия, хирургия и перфузия) очень важна для разработки общей стратегии оптимизации лечения нестабильного пациента перед операцией. Предоперационный этап должен быть максимально сокращен, учитывая, что пациент может умереть от разрыва аорты во время лишних задержек. Роль команды анестезиологов в такой ситуации — стабилизировать состояние пациента при поступлении в операционную, включая получение точных данных от службы доставки, получение информированного согласия, если это возможно, обеспечение анальгезии и гемодинамического контроля, а также обеспечение внутривенного и артериального доступа. Крупные центры по лечению болезней аорты ассоциируются со значительным снижением смертности. В таких ситуациях всегда готова операционная для диагностического, терапевтического и хирургического вмешательства. Кроме того, для команды анестезиологов критически важно обеспечить наличие совместимой крови и организовать полную подготовку к возможной реанимации и срочному хирургическому вмешательству [17–19].

Новый взгляд на РАА

Международная группа по исследованию дуги аорты (IAASSG): Прогресс и дальнейшее продвижение в области реконструкции дуги аорты и РАА замедляли такие факторы, как ограниченность клинических испытаний, недостаточность однородного определения клинических результатов и многочисленные разные технические стратегии. В попытке устранить этот сбой в доказательствах недавно была создана группа IAASSG, объединяющая 41 хирурга из 10 стран. Эта многоцентровая группа

— ten pavilions and 456 beds, provided the opportunity for the increased patient care program and research [13]. Rapid growth of thoracic surgery was notable and led to the world-acclaimed accomplishment in pulmonary resection by Dr Howard Lilienthal, under intratracheal anesthesia administered by Dr Charles Elsberg [14]. In 1960s, a modern cardiothoracic surgery program was initiated under the leadership of Dr Robert Litwak and Dr Howard Gadboys from Florida [4]. A clinical program rapidly expanded and included an active research laboratory. In 1970s, Dr Litwak opened the Cardiothoracic Intensive Care Unit. In 1985, Dr Randall Griep was recruited as a Chair of the Department for Cardiothoracic Surgery at Mount Sinai. Dr Griep (Fig. 1, b) promoted the technique of a deep hypothermic circulatory arrest in adults for the surgical repair of an aortic arch [15]; he remained the leader in thoracic aortic surgery including a Type AAD for a period of over 20 years.

Aortic Perspective from the University of Pennsylvania

The University of Pennsylvania was founded in 1751 by Benjamin Franklin in the city of Philadelphia. In 1765, John Morgan organized a medical faculty for the school of medicine. The University of Pennsylvania was the first medical school in the American colonies at the time and, consequently, the oldest in the United States of America [16]. The chief of cardiothoracic surgery at Penn before the World War 2 was Dr George Muller who had a special interest in the lung diseases. Dr Julian Johnson was a chief of cardiothoracic surgery from 1938 until 1972. He championed open-heart surgery at Penn, including aortic procedures, served as a President of the American Association of the Thoracic Surgery (AATS), and was an editor of the textbook *Surgery of the Chest*. Dr Joseph Bavaria founded the thoracic aortic program at Penn, introducing a systematic multidisciplinary approach to the complex aortic diseases such as an acute Type AAD, that has continued under his leadership until present [17].

Present situation — a type AAD

A Type AAD is a severe life-threatening disease with a high overall mortality when untreated. Mortality rate is 50% if surgery is delayed beyond 24–48 hours with the average mortality rate of 1–2% per hour in this critical period. The anesthetic management and surgical treatment of a Type AAD is challenging, especially for the senior patients. Early diagnosis and stabilization, prompt referral to an aortic center, and direct transportation to the operating room for further team-based management significantly reduce mortality. High-quality and prompt communication between the entire OR team (anesthesia, surgery, and perfusion) is very important for the development of an overall strategy of optimization of an unstable patient in the preoperative period. The preoperative phase should be

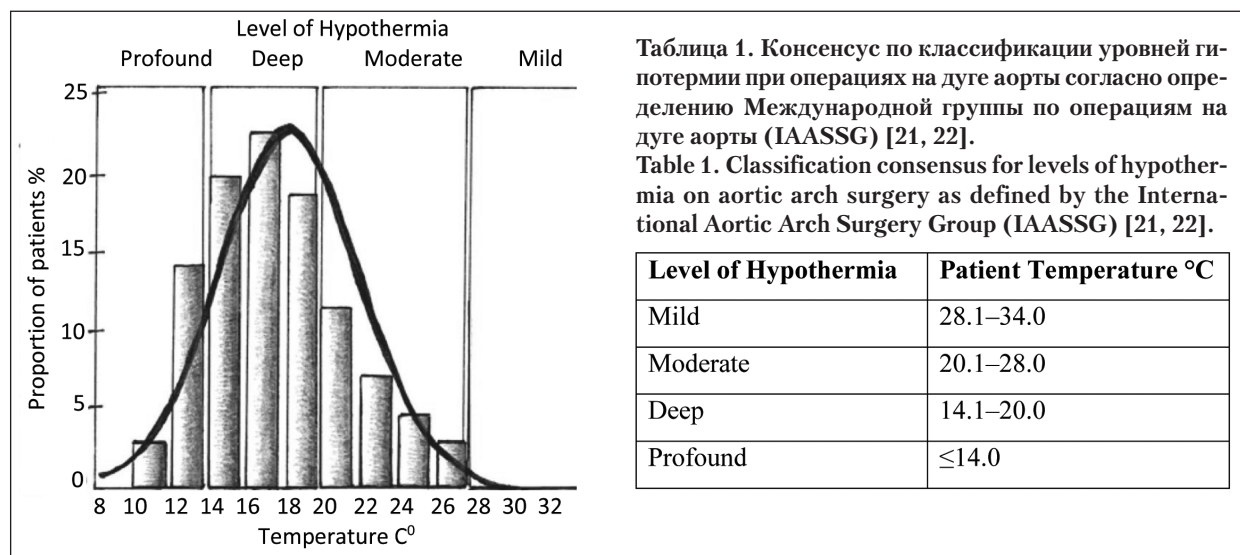


Рис. 2. Взаимосвязь между назофарингеальной температурой и электроцеребральным молчанием во время охлаждения на АИК [21–22].

Fig. 2. The relationship between nasopharyngeal temperature and the electrocerebral silence during cooling on cardiopulmonary bypass [21–22].

Примечание. Для рис. 2 и табл. 1: proportion of patients — доля пациентов; level of Hypothermia — уровень гипотермии; profound — очень глубокая; deep — глубокая; moderate — умеренная; mild — слабая.

Таблица 1. Консенсус по классификации уровней гипотермии при операциях на дуге аорты согласно определению Международной группы по операциям на дуге аорты (IAASSG) [21, 22].

Table 1. Classification consensus for levels of hypothermia on aortic arch surgery as defined by the International Aortic Arch Surgery Group (IAASSG) [21, 22].

Level of Hypothermia	Patient Temperature °C
Mild	28.1–34.0
Moderate	20.1–28.0
Deep	14.1–20.0
Profound	≤ 14.0

IAASSG планирует расширить существующую доказательную базу для процедур на дуге аорты у взрослых путем выработки консенсуса, разработки большой многоцентровой базы данных и рандомизированных контролируемых клинических исследований адекватной мощности. Группа IAASSG недавно разработала и опубликовала определение клинических точек для гипотермии при операциях на дуге аорты (табл. 1, рис. 2). Совместные усилия группы IAASSG является поворотным моментом в хирургическом лечении патологий, связанных с аневризмой аорты, включая РАА. Ее консенсус, анализ данных и проспективные многоцентровые исследования, скорее всего, продвинут и распространят науку и проведение этих сложных хирургических процедур по всему миру, что приведет к дальнейшему системному улучшению клинических результатов [20, 21].

План анестезии для оперативного лечения РАА — это общая эндотрахеальная анестезия с интенсивным мониторингом, который будет обсуждаться подробно в последующих специальных разделах. Нестабильные клинические проявления острого РАА включают острую регургитацию аорты, коронарную ишемию, тампонаду сердца и разрыв аорты (табл. 2). Эти сложные клинические проявления зачастую сопровождаются гемодинамической нестабильностью, которая может существенно осложнить индукцию общей анестезии. Хотя эндотрахеальная трубка с одним просветом обычно является интубационной трубкой выбора, для облегчения селективной вентиляции легких при увеличенном хирургическом доступе может потребоваться эндотрахеальная

appropriately abbreviated given that the patient can succumb from an aortic rupture during unnecessary delays. The role of the anesthesia team in this situation is to stabilize the patient on the admission to the OR, including taking an accurate report from the transport team, obtaining informed consent when possible, providing analgesia and hemodynamic control, as well as securing intravenous and arterial access. High-volume aortic centers are associated with the significant reduction in mortality. In such institutions, a modern operating room is readily available for the diagnostic, therapeutic, and surgical interventions. Moreover, it is essential for the anesthesia team to ensure the availability of compatible blood and to arrange all preparations for eventual resuscitation and emergent surgical intervention [17–19].

New Perspectives on a Type AAD

The International Aortic Arch Study Group (IAASSG). The progress and further advances in a Type AAD and aortic arch reconstruction has been hampered by such factors as clinical trials with limited power, paucity of a uniform definition of clinical endpoints, and multiple different technical strategies. In an effort to address this evidence malfunction, the IAASSG was recently organized connecting 41 surgeons from 10 countries. This multicenter IAASSG plans to expand the current evidence base for the adult aortic arch procedures through the consensus development, large multicenter database development, and adequately powered randomized controlled clinical studies. The IAASSG recently developed and published the definition of clinical points for hypothermia in aortic arch surgery (Table 1,

Таблица 2. План анестезии в зависимости от клинического проявления острого РАА.
Table 2. Anesthetic plan in depends on clinical presentations of an acute Type AAD.

Клиническое проявление	План анестезии для поддержания сердечного выброса	Clinical presentation	Anesthetic plan to maintain cardiac output
Регургитация аорты (несколько механизмов)	Синусовая тахикардия; системная вазодилатация: хорошо подходит титрированный пропофол	Aortic regurgitation (multiple mechanisms)	Sinus tachycardia; systemic vasodilation: titrated propofol is very suitable
Коронарная ишемия (коронарное расслоение)	Избегать повышенной потребности миокарда в кислороде из-за тахикардии и гипертензии: хорошо подходит титрированный этоmidат. Может потребоваться инотропная поддержка.	Coronary ischemia (coronary dissection)	Avoid increased myocardial oxygen demand due to tachycardia and hypertension: titrated etomidate is very suitable. Inotropic support may be required.
Тампонада сердца (локализованный разрыв аорты)	Синусовая тахикардия; системная вазоконстрикция: хорошо подходит титрированный кетамин	Cardiac tamponade (contained aortic rupture)	Sinus tachycardia; systemic vasoconstriction: titrated ketamine is very suitable
Гиповолемия (нелокализованный разрыв аорты)	Восполнение ОЦК: хорошо подходит титрированный кетамин или этоmidат	Hypovolemia (uncontained aortic rupture)	Volume resuscitation: titrated ketamine or etomidate are very suitable
Вазоплегия (тяжелый метаболический ацидоз; ишемия спинного мозга)	Восстановление сосудистого тонуса титрированным прессором и бикарбонатом натрия: хорошо подходит титрированный кетамин	Vasoplegia (severe metabolic acidosis; spinal ischemia)	Restore vascular tone with titrated pressor and sodium bicarbonate: titrated ketamine is very suitable

трубка с двумя просветами. Цели индукции анестезии в этих условиях включают гемодинамический контроль с особым упором на поддержании приемлемого уровня преднамеренной гипотензии, чтобы избежать разрыва аорты из-за избыточной нагрузки на стенку вследствие гипертензии. Цели индукции анестезии в оперативном ведении хроническим РАА включают поддержание гемодинамической стабильности с учетом сопутствующей регургитации аорты и предупреждение гипертензии, чтобы ослабить нагрузку на стенку в сегментах аорты, где присутствует аневризма. Кроме того, аневризма грудного отдела аорты может вызвать компрессию жизненно необходимых структур средостения, таких как трахеобронхиальное дерево, пищевод, легочная артерия и выводной отдел правого желудочка. Эта анатомическая компрессия может осложнить индукцию анестезии.

Тактика анестезии

Поддержание анестезии при этих сложных процедурах обычно представляет собой сбалансированную схему, титрированную для достижения адекватной анальгезии (с помощью опиоидного средства, например, фентанила), амнезии (с помощью ингаляции пареообразного анестетика, например, изофлурана и/или бензодиазепина, например, мидазолама), и нервно-мышечной блокады (с помощью парализующих средств, например, панкурониума, векурониума или рокурониума). Схема анестезии должна вводиться гибко с учетом вносящих изменения факторов, таких как показания у конкретного пациента, продолжительность в кон-

Fig. 2). The collaborative effort from the IAASSG is a turning point in the surgical management of aortic aneurysm pathologies, including a Type AAD. Their consensus, data analysis and prospective multicenter trials will likely advance and disseminate the science and conduct of these complex surgical procedures globally, leading to further improvements in clinical results in a systematic fashion [20, 21].

The anesthetic plan for operative management of a Type AAD is the general endotracheal anesthesia with extensive monitoring that will be discussed in detail in subsequent dedicated sections. The unstable clinical presentations of an acute Type AAD include acute aortic regurgitation, coronary ischemia, cardiac tamponade, and aortic rupture (Table 2). These challenging clinical presentations are often accompanied by hemodynamic instability that can significantly complicate the induction of general anesthesia. Although a single-lumen endotracheal tube is typically the airway of choice, a double-lumen endotracheal tube may be required to facilitate selective lung ventilation for enhanced surgical exposure. The goals of anesthetic induction in this setting include hemodynamic control with particular care to maintain an acceptable degree of deliberate hypotension so as to avoid aortic rupture due to the excessive wall stress from hypertension. The goals of the anesthetic induction in operative management of a chronic Type AAD include the maintenance of hemodynamic stability, taking into account concomitant aortic regurgitation and avoiding hypertension to relieve wall stress in the aneurysmal aortic segments. Furthermore, a thoracic aortic aneurysm can cause compression of vital mediastinal structures such as a tracheobronchial tree,

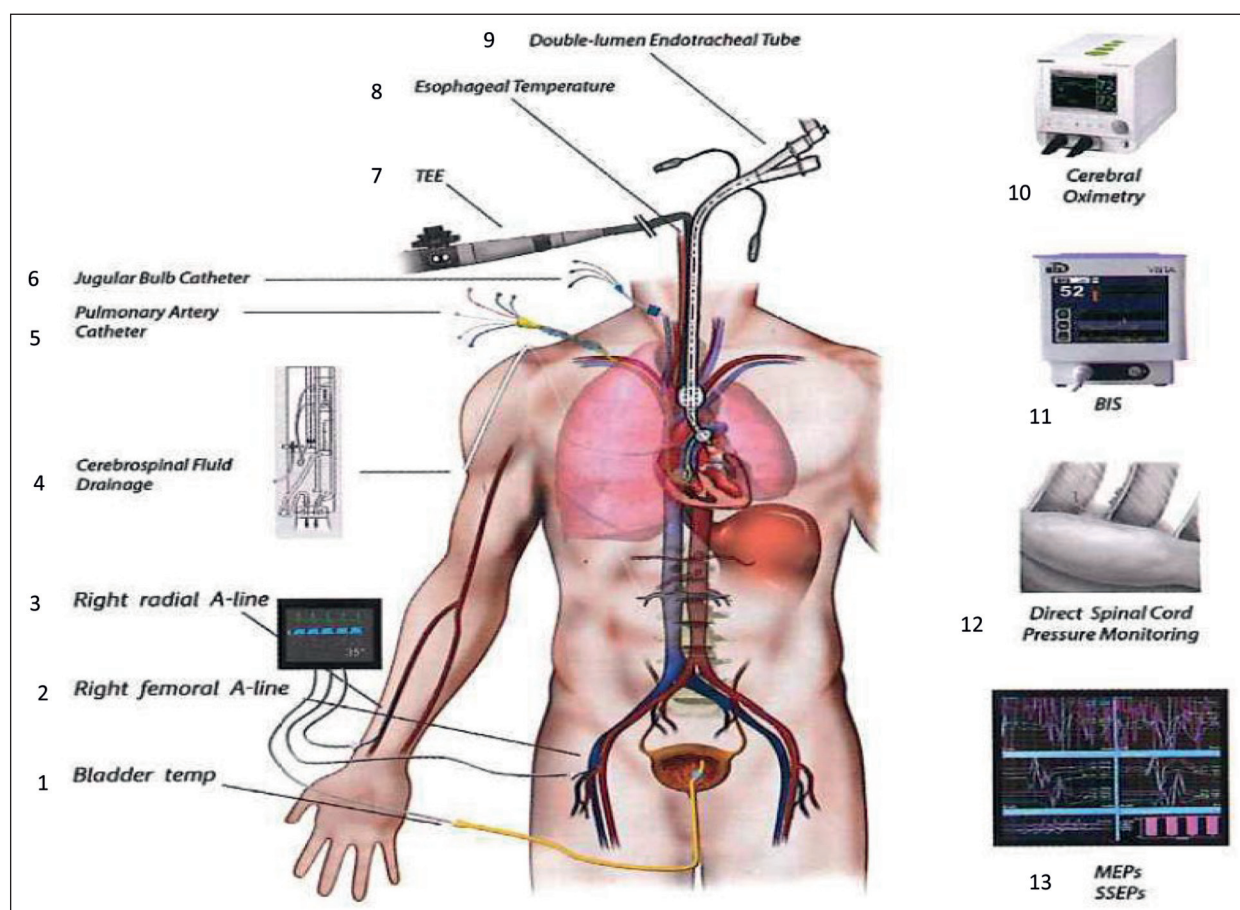


Рис. 3. Стандартный мониторинг у пациентов, оперируемых на аорте в медицинском центре «Маунт-Синай». Из личной коллекции автора.

Fig. 3. Standard monitoring in patients undergoing aortic surgery at the Mount Sinai Hospital. From the author's personal collection.

Примечание. 1 – температура мочевого пузыря; 2 – правая бедренная А-линия; 3 – правая радиальная А-линия; 4 – дренаж спинномозговой жидкости; 5 – катетер в легочной артерии; 6 – катетер в луковиче яремной вены; 7 – тройник; 8 – эзофагальная температура; 9 – двухпросветная эндотрахеальная трубка; 10 – церебральная оксиметрия; 11 – биоинструментальная система; 12 – прямой мониторинг давления спинного мозга; 13 – моторные вызванные потенциалы. Соматосенсорные вызванные потенциалы.

кретном случае, степень гипотермии, массовая кровопотеря и гемодилюция, а также нейромониторинг, например, ЭЭГ.

Мониторинг во время анестезии (рис. 3, 4)

Инвазивный мониторинг кровяного давления. Непрерывное точное измерение кровяного давления с инвазивным мониторингом существенно необходимо в течение всей продолжительности в этих случаях из-за таких факторов, как гемодинамическая нестабильность, хрупкость аорты и сложное проведение гипотермического экстракорпорального кровообращения (ЭКК) с непulsирующим потоком. Вторым равноценно важным обоснованием для постоянной артериальной линии является необходимость частого измерения газов артериальной крови для направления ведения анестезии. Выбор места артериальной канюляции для этих целей должен учитывать такие вносящие изменения факторы, как план операции и

esophagus, pulmonary artery and right ventricular outflow tract. This anatomic compression may complicate anesthetic induction.

Anesthetic Managment

The anesthetic maintenance in these complex procedures is typically a balanced regimen titrated to achieve adequate analgesia (with an opioid such as fentanyl), amnesia (with a volatile inhalational anesthetic such as isoflurane and/or benzodiazepine such as midazolam), and neuromuscular blockade (with paralyzing agents such as pancuronium, vecuronium or rocuronium). The anesthetic regimen must be flexibly administered to accommodate modifying features such as patient-specific indications, case length, degree of hypothermia, major blood loss and hemodilution, and neuromonitoring such as EEG.

Monitoring During Anesthesia (Fig. 3, 4)

Invasive blood pressure monitoring. A continuous accurate measurement of the blood pressure with

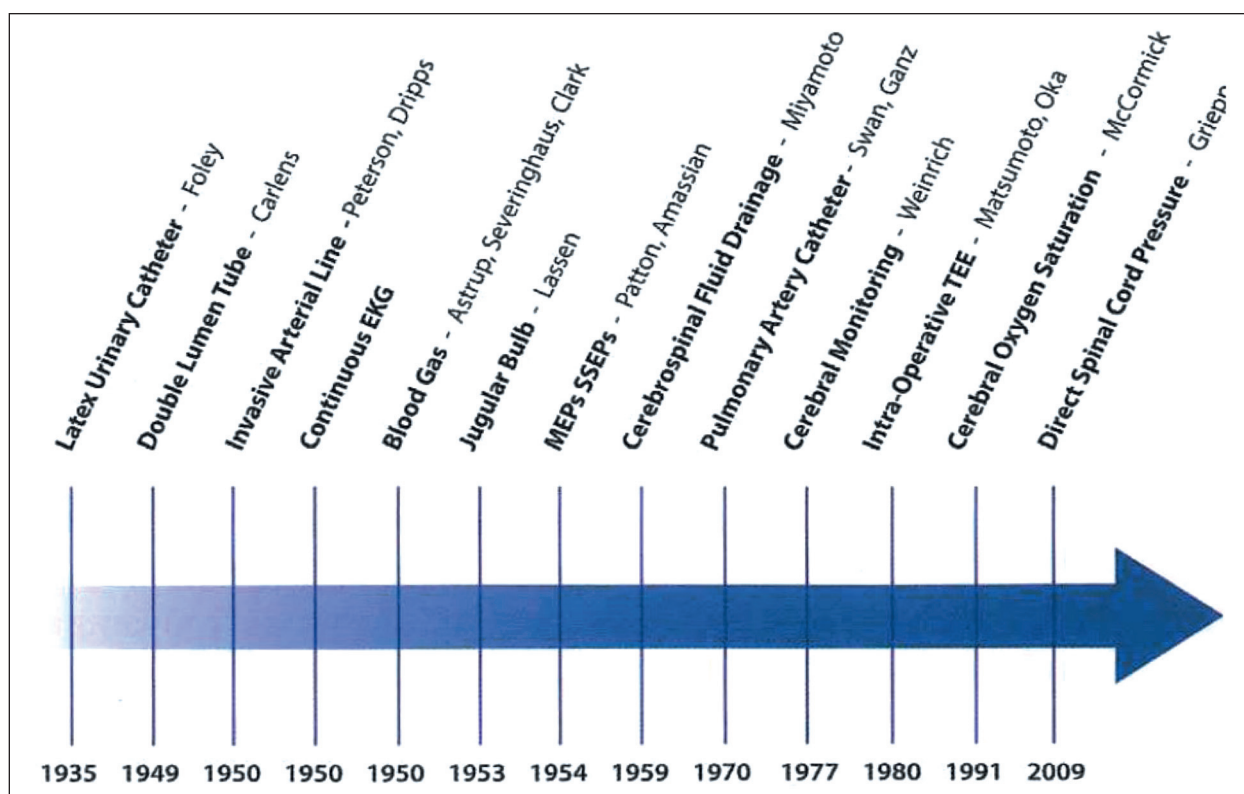


Рис. 4. Время и авторы некоторых самых важных открытий для мониторинга при операциях на аорте. Из личной коллекции автора.

Fig. 4. Timeline with some of the most important discoveries in monitoring for aortic surgery. From the author's personal collection.

Примечание. С 1935 г. и далее: латексный урологический катетер — Фолей; двухпросветная трубка — Карленс; инвазивная артериальная линия — Петерсон, Дриппс; непрерывная ЭЭГ; газы крови — Аструп, Северингхаус, Кларк; луковица яремной вены — Лассен; моторные вызванные потенциалы, соматосенсорные вызванные потенциалы — Паттон, Амассиан; дренаж спинномозговой жидкости — Мильямто; катетер в легочную артерию — Сван, Ганц; церебральный мониторинг — Вайнрих; внутри-операционный тройник — Мацумото, Ока; церебральная сатурация кислорода — макКормик; time yeas — время, годы.

характер расслоения ветви аорты. Например, правая радиальная артериальная линия может не подойти в случае экстенсивного безымянного расслоения с холодной правой верхней конечностью. Хотя правая радиальная артериальная линия может быть показана в случае плановой канюлизации правой подмышечной артерии для мониторинга перфузии правой верхней конечности и направления проведения антеградной перфузии головного мозга, она не будет надежным индикатором системной перфузии, поэтому для этой цели может быть показана вторая артериальная линия. Высококачественное взаимодействие между всеми членами команды часто способствует гладкому принятию таких решений.

Инвазивный мониторинг центрального давления. Показания к центральной венозной канюлизации в этих условиях включают сосудистый доступ большого диаметра для восполнения ОЦК, надежный внутривенный путь введения вазоактивных средств и доступ для катетеризации легочной артерии. В этих сложных случаях очень удобен оксиметрический катетер для легочной артерии для мониторинга центральных давлений, сердечного

invasive monitoring is essential throughout these cases due to such factors as hemodynamic instability, aortic fragility, and complex conduct of hypothermic cardiopulmonary bypass (CPB) with non-pulsatile flow. A second equally important rationale for an indwelling arterial line is the requirement for a frequent arterial blood gas measurement to guide anesthetic management. The selection of the site of arterial cannulation for these purposes should consider such modifying factors as the surgical plan and the pattern of an aortic branch dissection. For example, a right radial arterial line may not be suitable in the case of an extensive innominate dissection with a cold right upper extremity. Although a right radial arterial line may be indicated in the case of the planned right axillary artery cannulation to monitor right upper extremity perfusion and to guide the conduct of antegrade cerebral perfusion, it is not a reliable indicator of systemic perfusion and so a second arterial line elsewhere may be indicated for this purpose. High-quality communication between all team members will often smoothly facilitate these decisions.

Invasive central pressure monitoring. The indications for central venous cannulation in this set-

выброса и системного васкулярного сопротивления в реальном времени не только в операционной, но также впоследствии в ОРИТ, учитывая большую вероятность гемодинамической нестабильности перед и после ЭКК. Особым показанием для мониторинга центрального венозного давления является мониторинг давления для направления проведения ретроградной перфузии головного мозга во время коррекции дуги аорты. В этих условиях давление измеряется на уровне яремной внутренней вены выше конца перфузионной канюли в полую верхнюю вену. Цель состоит в поддержании центрального венозного давления в диапазоне 15–20 мм рт. ст., чтобы не допустить отека головного мозга. Кроме того, это давление можно отслеживать непрерывно во время реконструкции дуги аорты, чтобы можно было тщательно титровать скорость потока для оптимальной доставки вспомогательного средства при этой перфузии головного мозга [22].

Мониторинг температуры. Точный мониторинг температуры критичен для направления ведения гипотермической ЭКК в целях оптимальной нейропротекции во время реконструкции грудного отдела аорты, как указано в консенсусе группы IAASSG в отношении гипотермии при хирургических вмешательствах на дуге аорты [20, 21]. Хотя для мониторинга температуры возможно множество мест, таких как барабанная перепонка, носоглотка, пищевод, мочевого пузыря и прямая кишка, актуален вопрос о том, какое место лучше всего отражает температуру мозга, учитывая, что успешность гипотермии для нейропротекции зависит от подавления метаболизма. Исходя из результатов двух исследований, температура носоглотки давала очень точные приближения к температуре мозга по всему гипотермическому спектру [23, 24]. В этих исследованиях, проводившихся на закрытой грудной клетке, температура носоглотки в среднем отличалась от температуры мозга примерно на 0,5 °C в течение всего времени охлаждения и согревания. Хотя мониторинг температуры в дистальном отделе пищевода был немного более точным, чем в носоглотке, группа IAASSG не рекомендует мониторинг температуры в дистальном отделе пищевода, так как операция на ПАА является ситуацией открытой грудной клетки с соответствующей потерей тепла из этого места. Мониторинг температуры в мочевом пузыре и прямой кишке не совсем точно отражает температуру мозга во время гипотермической ЭКК. Эти температуры зачастую отстают от температур носоглотки, являясь значительно теплее на этапе охлаждения и значительно холоднее на этапе согревания. В свете всех этих факторов консенсус экспертов группы рекомендовал носоглотку для мониторинга температуры в целях направления проведения гипотермической ЭКК при реконструкции дуги аорты, включая ПАА [23].

ting include large bore vascular access for volume resuscitation, reliable intravenous route for administration of vasoactive agents, and access for pulmonary artery catheterization. An oximetric pulmonary arterial catheter is very useful in these challenging cases to monitor central pressures, cardiac output and systemic vascular resistance in real time not only in the operating room but also, subsequently, in the intensive care unit, given the abundant potential for hemodynamic instability before and after CPB. A special indication for central venous pressure monitoring is for pressure monitoring to guide the conduct of retrograde cerebral perfusion during an aortic arch repair. In this setting, the pressure is transduced at the level of the internal jugular vein above the tip of the perfusion cannula in the superior vena cava. The goal is to maintain the central venous pressure in the 15–20 mmHg range to avoid cerebral edema. Furthermore, this pressure can be continuously monitored during the aortic arch reconstruction to allow meticulous titration of flow rate for optimal delivery of this cerebral perfusion adjunct [22].

Temperature monitoring. Accurate temperature monitoring is essential to guide the management of hypothermic CPB for optimal neuroprotection during thoracic aortic reconstruction as outlined in the IAASSG consensus for hypothermia in aortic arch surgery [20, 21]. While multiple sites for temperature monitoring such as a tympanum, nasopharynx, esophagus, bladder and rectum are possible, the pertinent question is which site best reflects brain temperature, given that the success of hypothermia for neuroprotection depends on metabolic suppression. Based on results from 2 studies, nasopharyngeal temperature provided very accurate approximations of brain temperature throughout the hypothermic spectrum [23, 24]. In these closed chest studies, the nasopharyngeal temperature had a mean difference of about 0.5°C from brain temperature throughout cooling and rewarming. Although temperature monitoring in the distal esophagus was a little more accurate than in the nasopharynx, the distal esophagus temperature monitoring is not recommended by the IAASSG since surgery for a Type AAD is in the setting of an open chest with consequent heat loss from this site. Temperature monitoring in the bladder and rectum does not accurately reflect brain temperature during hypothermic CPB. These temperatures often lag behind nasopharyngeal temperatures, being significantly warmer during the cooling phase and significantly colder during the rewarming phase. In light of all these considerations, the IAASSG expert consensus has recommended the nasopharynx for temperature monitoring to guide the conduct of hypothermic CPB for aortic arch reconstruction, including a Type AAD [23].

Transesophageal echocardiography (TEE). TEE is a major imaging modality for perioperative evaluation of the thoracic aorta [25, 26]. Comprehensive TEE has major advantages in the diagnosis and

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ). ЧПЭхоКГ является основным методом визуализации в целях периоперативной оценки грудного отдела аорты [25, 26]. Полная ЧПЭхоКГ имеет существенные преимущества в диагностике и ведении РАА. ЧПЭхоКГ стала стандартным компонентом планового периоперативного подхода к РАА в обладающих большим опытом центрах по болезням аорты. Убедительную поддержку этого применения ЧПЭхоКГ дало недавнее одноцентровое наблюдательное исследование ($n=64$), в котором было документировано, что ЧПЭхоКГ подтвердила диагноз у 97% пациентов, достоверно выявила и количественно определила сопутствующие кардиологические осложнения, продемонстрировала новые результаты визуализации у 64% пациентов и существенным образом изменила план операции у 39% пациентов. Большим ограничением ЧПЭхоКГ является слепое пятно, а именно, ее неспособность визуализировать дистальный отдел восходящей аорты и проксимальный отдел дуги аорты из-за наполненного воздухом трахеобронхиального дерева, которое находится между пищеводом и грудным отделом аорты на этом уровне. Модифицированная ЧПЭхоКГ может преодолеть это ограничение благодаря размещению наполненного жидкостью баллона в трахее, который позволяет точно визуализировать всю дугу аорты, включая брахиоцефальные сосуды [12, 26–28]. Усиленная визуализация этих участков грудного отдела аорты может значительно помочь при канюлировании истинного просвета в расслоившейся восходящей аорте для ЭКК-метода, набирающего обороты в ведущих центрах по болезням аорты в качестве альтернативного пути использования преимуществ центрального артериального канюлирования при РАА. Другой альтернативой для центрального артериального канюлирования в целях ЭКК при РАА является безымянная артерия. Она легко доступна в хирургическом поле после стернотомии, не требует графта с анастомозом и одновременно дает все преимущества подмышечного канюлирования. Существенную роль в ЧПЭхоКГ при РАА играет полный анализ аортального клапана для количественной оценки тяжести и механизма регургитации аорты [29, 30]. Основной вопрос вмешательства в такой ситуации – можно ли откорректировать нативный клапан. Тщательный анализ эхокардиограммы может точно определить механизмы, облегчая принятие решения о том, будет ли аортальный клапан корректироваться или заменяться [30]. Целостность коррекции аортального клапана можно надежно оценить после отключения от ЭКК согласно стандартным критериям. Хотя ЧПЭхоКГ является золотым стандартом оперативной тактики ведения РАА, делающий эхокардиографию специалист должен оставаться бдительным, чтобы не было ложно положительной интерпретации.

management of a Type AAD. TEE has become a standard component of the programmatic perioperative approach of a Type AAD at experienced aortic centers. In strong support of this TEE application, a recent single center observational trial ($N=64$) documented that TEE confirmed the diagnosis in 97% of patients, reliably detected and quantified the associated cardiac complications, demonstrated new imaging findings in 64% of patients, and significantly altered the surgical plan in 39% of patients. A major limitation of TEE is the blind spot, namely its inability to image the distal ascending aorta and proximal aortic arch due to the air-filled tracheobronchial tree that lies between the esophagus and thoracic aorta at this level. Modified TEE can overcome this limitation with the placement of a fluid-filled balloon in the trachea that permits accurate visualization of the entire aortic arch, including the brachiocephalic vessels [12, 26–28]. Enhanced imaging of these thoracic aortic segments can significantly guide cannulation of a true lumen in the dissected ascending aorta for CPB, a technique that is gaining traction at leading aortic centers as an alternative route to harness the advantages of central arterial cannulation in a Type AAD. Another alternative for central arterial cannulation for CPB in a Type AAD is the innominate artery. It is readily accessible in the surgical field after sternotomy, avoids the requirement for an anastomosed graft, and yet offers all the advantages of axillary cannulation. A major role for TEE in a Type AAD is the comprehensive analysis of the aortic valve to quantify the severity and mechanism of aortic regurgitation [29, 30]. The main interventional question in this setting is whether the native valve can be repaired. Careful echocardiographic analysis can precisely delineate the mechanisms to guide decision-making about whether to repair or replace the aortic valve [30]. The integrity of the aortic valve repair can also be rigorously assessed after separation from CPB according to the standard criteria. Although TEE is the gold standard in the operative management for a Type AAS, the echocardiographer must remain vigilant for the false positive interpretation.

Cerebral oximetry for neuroprotection in a Type AAD. Cerebral oximetry via bilateral sensors on the forehead can be measured noninvasively by near-infrared spectroscopy (NIRS). The emission of near-infrared light in this setting allows the analysis of the reflected light to measure oxygenated and deoxygenated hemoglobin. The regional oxygen saturation (rSO_2) is calculated as the ratio of oxygenated hemoglobin to total hemoglobin, defined as oxygenated hemoglobin divided by the sum of oxygenated and deoxygenated hemoglobin. The determination of rSO_2 is not only noninvasive but also continuous as it is updated every few seconds to monitor the balance between cerebral oxygen delivery and consumption in a local section of the brain. Although there is a spectrum of commercial NIRS devices, the evidence base to guide device selection and utilization of NIRS is still

Церебральная оксиметрия для нейропротекции при РАА. Церебральную оксиметрию с помощью двухсторонних датчиков на лбу можно измерять неинвазивно путем ближней инфракрасной спектроскопии (БИКС). Излучение в ближней инфракрасной области света в этой ситуации позволяет анализировать отраженный свет для измерения оксигемоглобина и дезоксигемоглобина. Регионарная сатурация кислорода (rSO_2) вычисляется как отношение оксигемоглобина к общему гемоглобину, определяемое путем деления значения оксигемоглобина на сумму значений оксигемоглобина и дезоксигемоглобина. Определение rSO_2 не только неинвазивно, но также и непрерывно, так как обновляется каждые несколько секунд для мониторинга баланса между церебральной доставкой кислорода и его потреблением на локальном участке мозга. Хотя имеется ассортимент коммерческих устройств БИКС, доказательная база для направления выбора и использования устройства БИКС все еще ограничена. Несмотря на это ограничение, БИКС была постепенно принята для мониторинга перфузии головного мозга при операции на РАА в целях выявления нарушения кровотока в головном мозге и восстановления кровотока в головном мозге. Применение БИКС особенно широко было принято в центрах по болезням аорты, где односторонняя антеградная перфузия головного мозга является рутинным вспомогательным средством обеспечения кровотока во время реконструкции дуги аорты. В этой ситуации падение rSO_2 из контралатерального полушария головного мозга предупредит интраоперативную команду о необходимости систематической интервенции для коррекции перфузии головного мозга, включая такие действия, как исправление положения каниюли, повышение давления перфузии и/или переход на двустороннюю антеградную перфузию головного мозга. Клиническая ценность определения rSO_2 с помощью БИКС была подчеркнута в большом клиническом исследовании ($n=1,178$), проводившемся на взрослых кардиохирургических пациентах, получающих ЭКК. В этом наблюдательном исследовании многофакторный анализ продемонстрировал, что значения $rSO_2 < 50\%$ независимо предсказывали смерть и через 30 дней, и через 1 год. Ведутся дальнейшие исследования для оценки того, могут ли вмешательства с поддержкой в форме мониторинга rSO_2 улучшить клинический исход в кардиохирургии высокого риска. Эти высококачественные исследования значительно укрепят доказательную базу для направления обоснованного применения этой технологии мониторинга в кардиохирургии высокого риска, включая РАА [31–33].

Электроэнцефалография (ЭЭГ). Роль мониторинга ЭЭГ при проведении гипотермии при РАА была хорошо установлена. Целью гипотермии является достижение подавления метаболизма в

limited. Despite this limitation, NIRS has gradually been adopted as a monitor of cerebral perfusion during the Type AAD surgery to facilitate detection of cerebral malperfusion and restoration of cerebral perfusion. The adoption of NIRS has been particularly widespread in aortic centers where unilateral antegrade cerebral perfusion is the routine perfusion adjunct during the aortic arch reconstruction. In this setting, a fall in rSO_2 from the contralateral cerebral hemisphere would alert the intraoperative team to intervene systematically to correct cerebral perfusion, including maneuvers such as correction of cannula malposition, augmentation of perfusion pressure, and/or switching to bilateral antegrade cerebral perfusion. The clinical utility of rSO_2 determination by NIRS was highlighted in a large clinical trial ($N=1,178$) of adult cardiac surgical patients undergoing CPB. In this observational trial, multivariate analysis demonstrated that rSO_2 values $< 50\%$ independently predicted mortality both at 30 days and 1 year. Further trials are underway to evaluate whether interventions guided by rSO_2 monitoring can improve clinical outcome in high-risk cardiac surgery. These high-quality trials will considerably strengthen the evidence base to guide the rational application of this monitoring technology in high-risk cardiac surgery, including a Type AAD [31–33].

Electroencephalography (EEG). The role of EEG monitoring in the conduct of hypothermia for a Type AAD has been well-established. The goal of hypothermia is to achieve suppression of brain metabolism and hence a degree of ischemic tolerance in a dose-related fashion. The degree of hypothermia confers an increasing level of neuroprotection through greater suppression of cerebral metabolic rate to extend the safe duration of hypothermic circulatory arrest for the aortic arch reconstruction. The clinical end-point for maximal degree of cerebral metabolic suppression is electrocerebral silence indicated as an isoelectric EEG. Since the temperature at which this end-point is reached in a given individual varies, EEG monitoring during cooling on CPB offers precise determination of that temperature for the patient in question. In this setting, EEG monitoring can guide the conduct of hypothermia for neuroprotection before circulatory arrest in an accurate and reliable fashion for each patient, despite the variation in brain sensitivity to hypothermic suppression of metabolic rate. In the absence of EEG monitoring as it may occur in emergency settings such as an acute Type AAD, cooling to profound hypothermia or longer than an hour will typically achieve electrocerebral silence in more than 80–90% of patients. This clinical utility of an EEG explains its adoption in experienced aortic centers. In the present time, there has been a clinical drift away from the deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) towards moderate hypothermic circulatory arrest (MHCA) with the routine antegrade cerebral perfusion for the aortic arch reconstruction

головном мозге и, тем самым, какой-то ишемической переносимости зависимым от дозы образом. Степень гипотермии повышает уровень нейропротекции путем большего подавления скорости метаболизма в головном мозге, чтобы продлить безопасный период времени гипотермической остановки кровообращения для реконструкции дуги аорты. Клиническим результатом максимальной степени подавления метаболизма в головном мозге является электроцеребральное молчание, которое показывает изоэлектрическая ЭЭГ. Так как температура, при которой достигается этот клинический результат, у каждого конкретного пациента разная, мониторинг ЭЭГ на этапе охлаждения во время ЭКК дает точное определение такой температуры для данного пациента. В этой ситуации мониторинг ЭЭГ может направлять проведение гипотермии в целях нейропротекции до остановки кровообращения точно и достоверно для каждого пациента независимо от различий в чувствительности головного мозга к гипотермическому подавлению скорости метаболизма. В отсутствие мониторинга ЭЭГ, что может произойти в ситуации неотложной помощи, например, при остром РАА, охлаждение до глубокой гипотермии или дольше одного часа обычно приводит к достижению электроцеребрального молчания больше чем у 80–90% пациентов. Такое клиническое значение ЭЭГ объясняет ее применение в имеющих опыт центрах по заболеваниям аорты. В настоящее время произошел клинический сдвиг от глубокой гипотермической остановки кровообращения (ГГОК) к умеренной гипотермической остановке кровообращения (УГОК) с рутинной антеградной перфузией головного мозга для реконструкции дуги аорты при РАА. Эта парадигма УГОК дает эквивалентный клинический исход при существенном уменьшении времени операции и переливания крови без ущерба для защиты дистальных органов. В условиях УГОК с рутинной односторонней антеградной перфузией головного мозга мониторинг ЭЭГ сохраняет свою значимость для выявления пациентов с церебральной ишемией для направления вмешательств, таких как билатеральная антеградная перфузия головного мозга и/или дальнейшее системное охлаждение [34–37].

Нейропротекторная фармакология. Нейропротекторные препараты, такие как стероиды, тиопентал и лидокаин вводились при РАА во время проведения ЭКК в попытке минимизации рисков делирия, инсульта и комы. Хотя много средств было введено в клиническую практику для этой цели в такой клинической ситуации, доказательная база, подтверждающая это применение, ограничена. Лидокаин, вводимый внутривенно в болюсной дозе в целях нейропротекции, может приблизить интраоперативные припадки, которые можно обнаружить в ходе мониторинга ЭЭГ. В недавнем рассмотрении данных был сделан вывод, что тио-

in a Type AAD. This MHCA paradigm offers equivalent clinical outcomes with significant reductions in operative times and blood transfusion without the compromise of distal organ protection. In the setting of the MHCA with the routine unilateral antegrade cerebral perfusion, EEG monitoring remains valuable to identify patients with cerebral ischemia to guide interventions such as bilateral antegrade cerebral perfusion and/or further systemic cooling [34–37].

Neuroprotective pharmacology. Neuroprotective drugs such as steroids, thiopental and lidocaine have been administered in a Type AAD during the conduct of CPB in an effort to minimize the risks of delirium, stroke, and coma. Although multiple agents have entered clinical practice for this purpose in this clinical setting, the evidence base supporting this application is limited. Lidocaine administered as an intravenous bolus for neuroprotection may precipitate intraoperative seizures that can be detected during EEG monitoring. A recent evidence review concluded that thiopental as a part of a multimodal neuroprotective protocol was likely beneficial in adult thoracic aortic surgery with the DHCA like in a Type AAD repair. In a large German Type AAD registry analysis ($N=2.137$), intraoperative steroid administration was associated with improved neurological outcomes (odds ratio 0.5; 95% confidence interval 0.24–0.96; $P=0.0049$). Overall, further trials are required to strengthen the evidence base to guide the choice of perioperative pharmacology for neuroprotection in a Type AAD [38–40].

Management of coagulopathy. Significant coagulopathy is common after operative repair for a Type AAD due to multiple factors such as preoperative consumption of clotting factors, mesenteric ischemia, hemodilution, prolonged CPB, and hypothermia. The profound perioperative systemic activation of coagulation, fibrinolysis and platelets in a Type AAD may require aggressive hemostatic therapy to restore fibrin, clotting factors, and platelet homeostasis in a multimodal fashion. An individualized goal-directed hemostatic therapy may be the appropriate clinical approach in this complex clinical setting. This «theranostic» multimodal approach may include point-of-care viscoelastic testing with thromboelastometry or thromboelastography, point-of-care platelet function testing such as aggregometry, transfusion algorithms, antifibrinolytics, and low clinical thresholds for titrated fibrinogen, prothrombin complex concentrates, and recombinant activated factor VII. An integrated team-based approach significantly contributes to highly effective intervention in these complex scenarios [22, 41–48].

Postoperative anesthetic considerations for a Type AAD. After operative repair of a Type AAD, patients are admitted for further management to the intensive care unit (ICU) with the structured hand-off of care. The early postoperative care is focused on serial clinical assessments, hemodynamic resuscitation and

пентал как часть протокола мультимодальной нейропротекции вероятнее всего приносил пользу при хирургических операциях на грудном отделе аорты у взрослых пациентов на ГТОК, как в случае коррекции РАА. В большом аналитическом исследовании немецкого реестра РАА ($n=2,137$), интраоперативное введение стероидов ассоциировалось с улучшением неврологических исходов (отношение рисков 0,5; 95% доверительный интервал 0,24–0,96; $p=0,0049$). В целом необходимы дальнейшие исследования для подкрепления доказательной базы в целях направления выбора периоперативных фармакологических средств для осуществления нейропротекции при РАА [38–40].

Устранение коагулопатии. Серьезная коагулопатия часто возникает после хирургической коррекции РАА в силу множества факторов, таких как потребление факторов свертывания перед операцией, мезентериальный тромбоз, гемодилюция, продолжительное ЭКК и гипотермия. Глубокая периоперативная системная активация коагуляции, фибринолиза и тромбоцитов при РАА может требовать агрессивной терапии гемостатиками для восстановления фибрина, факторов свертывания и гомеостаза тромбоцитов мультимодальным образом. Персонализированная целенаправленная гемостатическая терапия может стать адекватным клиническим подходом в этой сложной клинической ситуации. Такой «лечебно-диагностический» мультимодальный подход может включать упруго-вязкую диагностику по месту лечения с тромбоэластометрией или тромбоэластографией, исследование функции тромбоцитов по месту лечения, в частности, агрегометрию, алгоритмы переливания, антифибринолитики и низкие клинические пороги для титрированного фибриногена, концентратов протромбинового комплекса и рекомбинантного активированного фактора VII. Интегрированный командный подход в значительной степени способствует высокоэффективному вмешательству в таких трудных сценариях [22, 41–48].

Аспекты постоперативной анестезии при РАА. После хирургической коррекции РАА пациентов кладут для дальнейшего ведения в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) со структурированной передачей пациента из рук в руки. Раннее постоперативное ведение фокусируется на стандартных клинических оценках, восстановлении и стабилизации гемодинамики, анальгезии и постепенного снятия с механической вентиляции. Продолжительное пребывание в ОРИТ в такой ситуации определяется как период времени дольше 5 дней. Частота возникновения продолжительного пребывания в ОРИТ в обладающих опытом центрах по болезням аорты составляет 20–25% и в значительной степени связана с дисфункциями основных органов, приводящих к инсульту, синдрому низкого сердечного выброса, острой дыхательной недостаточности и почечной недостаточ-

stabilization, analgesia, and gradual weaning from mechanical ventilation. Prolonged stay in the ICU in this setting has been defined as greater than 5 days. The incidence of prolonged ICU stay at experienced aortic centers is in the range of 20–25% and has been significantly associated with major organ dysfunctions resulting in stroke, low cardiac output syndrome, acute respiratory failure, and renal failure [49–50]. Acute respiratory failure is relatively common after surgery for a Type AAD [51]. In a large single center clinical trial conducted in 1994–2008 ($N=276$), acute respiratory failure was defined as an arterial oxygen/inspired oxygen ratio <150 within the first 72 hours after surgery. According to this definition, the incidence of acute respiratory failure was 13%. An independent predictor for this complication was preoperative malperfusion (odds ratio 3.2; 95% confidence interval 2.2–4.9; $P<0.05$). Prone positioning ventilation significantly improved oxygenation ($P<0.001$) with a tendency to both a shorter duration of mechanical ventilation ($P<0.2$) and ICU stay ($P<0.2$). The risk of acute respiratory failure also appears to be related to the extent of the dissection process and its accompanying systemic inflammatory reaction (odds ratio 1.32; 95% confidence interval 1.04–1.69; $P=0.03$) [51].

Future considerations for a Type AAD. Advanced age has been presented as a significant risk factor for mortality and morbidity after the Type AAD surgery, prompting debate about whether this complex surgery is indicted in octogenarians [52]. On the other hand, such intervention in octogenarians with a Type AAD may be associated with significant clinical benefits beyond the perioperative period [52, 53]. The unresolved and important question in this setting is: what does age really mean [53, 54]? An advanced age by itself does not provide an objective measure of a patient's physiologic reserve and ability to tolerate major thoracic aortic surgery. An octogenarian may exhibit sound physical and mental fitness with a high quality of life. A guiding principle in this setting may be to focus on frailty rather than an advanced age as a marker of limited reserve and resilience. A validated scoring system for frailty has been developed from the following 5 domains: weight loss, grip strength, exhaustion, low physical activity, and walking speed. Although this quantified approach to frailty significantly predicts outcomes after surgery, further trials are required to better clarify the role of frailty in outcomes after the operative repair of a Type AAD [55, 56]. A second evolving trend in a Type AAD is the growing role of endovascular intervention. A reasonable indication for aortic stenting in this setting is the frozen elephant trunk for distal aortic stabilization. A second role for endovascular therapy in a Type AAD is the hybrid arch repair that has the potential to offer a safe and efficient option for the total arch therapy in this complex setting. A third role for endovascular therapy in a Type AAD is the proximal thoracic aortic repair in patients deemed too high-risk for conventional surgery with CPB such as it may be the case in the frail elderly. It is

ности [49–50]. Острая дыхательная недостаточность относительно часто возникает после операций по поводу РАА [51]. В крупном одноцентровом клиническом исследовании, проводившемся в 1994–2008 гг. ($n=276$), острая дыхательная недостаточность определялась как отношение артериального кислорода к инспираторному кислороду <150 в течение первых 72 часов после операции. Согласно этому определению частота возникновения острой дыхательной недостаточности составила 13%. Независимым прогностическим фактором этого осложнения было нарушение кровотока перед операцией (отношение рисков 3,2; 95% доверительный интервал 2,2–4,9; $p<0,05$). Вентиляция в положении лежа на животе значительно улучшила оксигенацию ($p<0,001$) и обусловила тенденцию к более короткому пребыванию на механической вентиляции ($p<0,2$) и времени в ОРИТ ($p<0,2$). Риск острой дыхательной недостаточности, очевидно, также связан с масштабом расслоения и сопровождающего его системного воспалительного ответа (отношение рисков 1,32; 95% доверительный интервал 1,04–1,69; $p=0,03$) [51].

Другие аспекты РАА. Было показано, что преклонный возраст является существенным фактором риска смертности и осложнений после операций по поводу РАА, что вызвало споры о том, показано ли такое сложное хирургическое вмешательство восьмидесятилетним пациентам [52]. С другой стороны, такое вмешательство у восьмидесятилетних пациентов с РАА может ассоциироваться со значительными клиническими преимуществами, выходящими за рамки периоперативного периода [52, 53]. Нерешенный и важный вопрос в этой ситуации – что на самом деле означает возраст? [53, 54] Сам по себе преклонный возраст не является объективным измерением физиологического резерва пациента и его способности выдержать обширное хирургическое вмешательство на грудном отделе аорты. Восьмидесятилетний пациент может находиться в хорошем физическом и душевном состоянии с высоким качеством жизни. Руководящим принципом в такой ситуации может стать внимание на немощи, а не на преклонном возрасте в качестве маркера ограниченного резерва и жизнестойкости. На основании следующих 5 направлений была разработана бальная система оценки немощи, которая прошла валидацию, это: потеря веса, сила схвата, упадок сил, низкая физическая активность и скорость ходьбы. Хотя этот количественный поход к оценке немощи в значительной степени прогнозирует исход после операции, необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли немощи в исходе после хирургической коррекции РАА [55, 56]. Вторым развивающимся направлением в области РАА является растущая роль эндоваскулярного вмешательства. Обоснованным показанием к стентированию аорты в этой ситуации является метод «замороженного

highly likely that the roles for thoracic endovascular aortic repair in a Type AAD will expand in a steady fashion as it has already happened with the aortic diseases distal to the aortic arch [1, 52].

Another aspect of management of a Type AAD is the optimal approach to high-risk patients presenting with malperfusion, given their high perioperative mortality and a limited role of classic thoracic aortic reconstruction in this setting. The clinical presentation of malperfusion in a Type AAD may merit an organ-specific multidisciplinary therapeutic approach beyond the classic «tube graft», including options such as the hybrid operating room, aortic branch stenting, and intimal fenestration. This «theranostic» approach requires further evaluation in high-volume aortic centers with specialized aortic teams to advance the treatment paradigm for this challenging disease [29]. Due to the increasing appreciation of the protean presentations of a Type AAD and their relevance to clinical outcomes, the management approach is undergoing a paradigm shift to account for this presentation. The Penn classification of clinical presentations in a Type AAD offers a principle-based framework for these advances [1, 57].

Conclusion

An acute Type AAD involves the ascending aorta and is a surgical emergency. The anesthesia team must regard the operating room in this setting both as a diagnostic and therapeutic suite. Anesthetic priorities include securing the airway, achieving hemodynamic control, establishing invasive monitoring, and completing a comprehensive echocardiography examination to facilitate the operative plan. Thereafter, a team-based initiation of CPB should include TEE guidance of cannulation where appropriate. The anesthesia team must retain vigilance during CPB. This vigilance must include management of the following aspects: the metabolic milieu, anesthetic maintenance to include minimal interference with neuromonitoring, accurate temperature measurement of hypothermia, and appropriate monitoring of antegrade and retrograde cerebral perfusion. Intermittent echocardiographic scanning for surveillance is helpful for detection of complications. Preparation for separation from CPB should also be comprehensive. During separation from CPB, the anesthesia team must titrate mechanical ventilation and vasopressor support to restore and maintain systemic hemodynamics. Comprehensive TEE at this juncture should guide deairing procedures and assess the operative repair, including the aortic valve, the aortic root, and the aortic arch. The restoration of adequate hemostasis after protamine administration should proceed in a systematic protocol-based fashion with titrated transfusion, point-of-care testing, and a low threshold for specialized factor administration in refractory cases. Finally, the handover of care to the ICU team should be conducted in a structured and organized fashion.

хобота» для стабилизации дистального отдела аорты. Вторую роль в эндоваскулярной терапии при РАА играет гибридная коррекция дуги, которая потенциально может стать безопасным и эффективным вариантом тотальной терапии дуги в этой сложной ситуации. Третья роль в эндоваскулярной терапии при РАА принадлежит коррекции проксимального грудного отдела аорты у пациентов, риск которых считается слишком высоким для традиционного хирургического вмешательства с ЭКК, как это может быть в случае немощных пожилых пациентов. Высока вероятность того, что роли эндоваскулярной коррекции грудного отдела аорты при РАА будут постоянно расширяться, как это случилось с заболеваниями аорты в отделах, отдаленных от дуги аорты [1, 52].

Еще одним аспектом лечения РАА является оптимальный подход к пациентам с высоким риском, у которых присутствуют проявления нарушения кровотока, учитывая их высокую периоперативную смертность и ограниченную роль классической реконструкции грудного отдела аорты в такой ситуации. Клинические проявления нарушения кровотока при РАА, возможно, заслуживают органоспецифический междисциплинарный терапевтический подход, выходящий за рамки классического «графта в виде трубки», включая такие варианты, как гибридная операционная, стентирование ветвей аорты и фенестрация интимы. Такой «лечебно-диагностический» подход требует дальнейшей оценки в крупных центрах по заболеваниям аорты, где есть команды, специализирующиеся на аорте, чтобы совершенствовать парадигму лечения этого трудноизлечимого заболевания [29]. В силу все растущего понимания многосторонних проявлений РАА и их значения для клинического исхода, подход к тактике ведения претерпевает сдвиг парадигмы, чтобы учесть это проявление. Классификация Университета Пенсильвании клинических проявлений РАА создает основанный на принципах фундамент для такого развития [1, 57].

References

1. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., Bartolomeo R.D., Eggebrecht H., Evangelista A., Falk V., Frank H., Gaemperli O., Grabenwöger M., Haverich A., Jung B., Manolis A.J., Meijboom F., Nienaber C.A., Roffi M., Rousseau H., Sechtem U., Sirnes P.A., Allmen R.S., Vrints C.J.; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic disease; document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (41): 2873–2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281. PMID: 25173340
2. Stebbins W.E. History of aneurysm. *Med. Hist.* 1958; 2 (4): 274–280. DOI: 10.1017/S0025727300023978. PMID: 13599778
3. Cooley D.A. A brief history of aortic aneurysm surgery. *Aorta (Stamford)* 2013; 1 (1): 1–3. DOI: 10.12945/j.aorta.2013.12.006. PMID: 26798665
4. Litwack R.S., Lev R., Baron B., Silway G., Gadbois H.L. The surgical treatment of aortic aneurysms. *Geriatrics*. 1967; 22 (6): 105–121. PMID: 6024962
5. Wright W.C. (ed.). Lancisi G.M. De Aneurysmatibus. New York, NY: Macmillan; 1952.
6. Schechter D.C., Bergan J.J. Popliteal aneurysm: a celebration of the bicentennial of John Hunter's operation. *Ann. Vasc. Surg.* 1986; 1 (1): 118–126. DOI: 10.1016/S0890-5096(06)60712-7. PMID: 3333003
7. Silway G., Castillo J.G. History of anesthesia for aortic surgery. In: Chiesa R., Melissano G., Coselli J.S., Zangrillo A. (eds.). World history of aortic surgery. Italy: Minerva; 2015: 368–379.

Заключение

Острое РАА затрагивает восходящую аорту и является случаем, требующем срочного хирургического вмешательства. Команда анестезиологов в такой ситуации должна рассматривать операционную местом и для диагностики, и для терапии. Приоритетами анестезии являются обеспечение интубации трахеи, достижение гемодинамического контроля, постановку инвазивного мониторинга и проведение полного эхокардиографического обследования в целях оперативного планирования. Затем командная инициация ЭКК должна включать поддержку ЧПЭхоКГ для канюлирования, если требуется. Команда анестезиологов должна оставаться бдительной во время ЭКК. При этом команда должна контролировать, в том числе, следующие аспекты: метаболическую среду, поддержание анестезии с минимальными помехами для нейромониторинга, точное измерение температуры гипотермии и адекватный мониторинг антеградной и ретроградной перфузии головного мозга. Для выявления осложнений полезно контрольное периодическое эхокардиографическое сканирование. Подготовка к снятию с ЭКК также должна быть комплексной. Во время снятия с ЭКК команда анестезиологов должна дозировать механическую вентиляцию и вазопрессорную поддержку, чтобы восстановить и поддерживать системную гемодинамику. В этот момент процедуры ЧПЭхоКГ должна сопровождать процедуры удаления воздуха и оценку оперативной коррекции, включая аортальный клапан, аортальный корень и дугу аорты. Восстановление адекватного гемостаза после введения протамина должно происходить системно на основе протокола с дозированной трансфузией, исследованиями на месте и низким порогом для введения специальных факторов в трудно поддающихся лечению случаях. Наконец, передача ведения команде ОРИТ должна происходить структурированным и организованным образом.

8. Gibbon J.H.Jr. Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn. Med.* 1954; 37 (3): 171–185. PMID: 13154149
9. Castillo J.G., Silway G. The 60th anniversary of the first successful heart lung machine. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (2): 203–207. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.11.004. PMID: 23507012
10. Kirklin J.W., Donald D.E., Harshbarger H.G., Hetzel P.S., Patrick R.T., Swan H.J., Wood E.H. Studies in extracorporeal circulation. I. Applicability of Gibbon type pump-oxygenator to human intra-cardiac surgery: 40 cases. *Ann. Surg.* 1956; 144 (1): 2–8. DOI: 10.1097/0000658-195607000-00002. PMID: 13327835
11. Cooley D.A., DeBakey M.E. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass. *JAMA.* 1956; 162 (12): 1158–1159. DOI: 10.1001/jama.1956.72970290003013a. PMID: 13366724
12. Augoustides J.G., Patel P.A., Savino J.S., Bavaria J.E. The heart team approaches to acute type A dissection: a new paradigm in the era of the integrated Penn classification and the Essen concept. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43 (2): 404–405. DOI: 10.1093/ejcts/ezs229. PMID: 22564808
13. Aufses A.H., Niss B.J. The house of noble deeds. The Mount Sinai Hospital, 1852–2002. New York & London: New University Press; 2002: 495.
14. Lilienthal H. The first case of thoracotomy in the human being under anesthesia by intratracheal insufflation. *Ann. Surg.* 1910; 52 (1): 30–33. DOI: 10.1097/0000658-191007000-00005. PMID: 17862559
15. Griep R.B., Stinson E.B., Hollingsworth J.F., Buehler D. Prosthetic replacement of the aortic arch. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975; 70 (6): 1051–1063. PMID: 1186283

16. Friedman S.M. A brief history of the University of Pennsylvania. The University of Pennsylvania Archives and Records Center. August 8th 2016.
17. Acker M.A., Bavaria J.E., Barker C.F. History and current status of cardiovascular surgery at the University of Pennsylvania. *Semin. Thorac. Cardiovascular Surg.* 2015; 27 (4): 370–373. DOI: 10.1053/j.semctvs.2015.10.012. PMID: 26811043
18. Chikwe J., Cavallaro P., Itagaki S., Seigerman M., Diluozzo G., Adams D.H. National outcomes in acute aortic dissection: influence of surgeons and institutional volume on operative mortality. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 95 (5): 1563–1569. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.039. PMID: 23562465
19. Silvay G., Stone M. Repair of thoracic aneurysms, with special emphasis on the preoperative work up. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 10 (1): 11–16. DOI: 10.1177/108925320601000104. PMID: 16703229
20. Yan T.D., Bannon P.G., Bavaria J., Coselli J.S., Elefteriades J.A., Griep R.B., Hughes G.C., LeMaire S.A., Kazui T., Kouchochos N.T., Misfeld M., Mohr F.W., Oo A., Svensson L.G., Tian D.H. Consensus on hypothermia in aortic arch surgery. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013; 2 (2): 163–168. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.03. PMID: 23977577
21. Yan T.D., Tian D.H., LeMaire S.A., Hughes G.C., Chen E.P., Misfeld M., Griep R.B., Kazui T., Bannon P.G., Coselli J.S., Elefteriades J.A., Kouchochos N.T., Underwood M.J., Mathew J.P., Mohr F.W., Oo A., Sundt T.M., Bavaria J.E., Di Bartolomeo R., Di Eusanio M., Trimarchi S.; International Aortic Arch Surgery Study Group. Standardizing clinical end points in aortic arch surgery: a consensus statement from the International Aortic Arch Surgery Study Group. *Circulation.* 2014; 129 (15): 1610–1616. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006421. PMID: 24733540
22. Appou J.J., Augoustides J.G., Pochettino A., Savino J.S., McGarvey M.L., Cowie D.C., Gambone A.J., Harris H., Cheung A.T., Bavaria J.E.; Improving Clinical Outcomes through Clinical Research Investigators. Perioperative outcome in adults undergoing elective deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion in proximal aortic arch repair: evaluation of protocol-based care. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20 (1): 3–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.08.005. PMID: 16458205
23. Stone J.G., Young W.L., Smith C.R., Solomon R.A., Wald A., Ostapovich N., Shrebnick D.B. Do standard monitoring sites reflect true brain temperature when profound hypothermia is rapidly induced and reversed? *Anesthesiology.* 1995; 82 (2): 344–351. DOI: 10.1097/00000542-199502000-00004. PMID: 7856892
24. Whitby J.D., Dunkin L.J. Cerebral, oesophageal, and nasopharyngeal temperatures. *Br. J. Anaesth.* 1971; 43 (7): 673–676. DOI: 10.1093/bja/43.7.673. PMID: 5564234
25. Goldstein S.A., Evangelista A., Abbara S., Arai A., Asch F.M., Badano L.P., Bolen M.A., Connolly H.M., Cuéllar-Calábria H., Czerny M., Devereux R.B., Erbel R.A., Fattori R., Isselbacher E.M., Lindsay J.M., McCulloch M., Michelena H.I., Nienaber C.A., Oh J.K., Pepi M., Taylor A.J., Weinsaft J.W., Zamorano J.L., Dietz H., Eagle K., Elefteriades J., Jondeau G., Rousseau H., Schepens M. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging; endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (2): 119–182. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.015. PMID: 25623219
26. MacKnight B.M., Maldonado Y., Augoustides J.G., Cardenas R.A., Patel P.A., Ghadimi K., Gutsche J.T., Ramakrishna H. Advances in imaging for the management of acute aortic syndromes: focus on transesophageal echocardiography and type-A aortic dissection for the perioperative echocardiographer. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016; 30 (4): 1129–1141. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.01.020. PMID: 27179612
27. Augoustides J.G., Floyd T.F., Kolansky D.M. Echocardiography in suspected acute type A aortic dissection: detection and management of a false positive presentation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20 (6): 912–914. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.05.009. PMID: 17138108
28. Denault A., Lamarche Y., Rochon A., Cogan J., Liszkowski M., Lebon J.S., Ayoub C., Taillefer J., Blain R., Viens C., Couture P., Deschamps A. Innovative approaches to the perioperative care of the cardiac surgical patient in the operating room and intensive care unit. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30 (12 Suppl): S459–S477. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.09.029. PMID: 25432139
29. Augoustides J.G., Haris H., Pochettino A. Direct innominate artery cannulation in type A dissection and severe aortic atheroma. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2007; 21 (5): 727–729. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.05.003. PMID: 17905286
30. Augoustides J.G., Desai N.D., Szeto W.Y., Bavaria J.E. Innominate artery cannulation: the Toronto technique for antegrade cerebral perfusion in aortic arch reconstruction – a clinical trial opportunity for the International Aortic Arch Surgery Study Group. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148 (6): 2924–2926. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.009. PMID: 25433881
31. Gutsche J.T., Feinman J., Silvay G., Patel P.P., Ghadimi K., Landoni G., Yue Y., Augoustides J.G. Practice variations in the conduct of hypothermic circulatory arrest for adult aortic arch repair: focus on an emerging European paradigm. *Heart Lung Vessel.* 2014; 6 (1): 43–51. PMID: 24800197
32. Heringlake M., Garbers C., Käbler J.H., Anderson I., Heinze H., Schup J., Berger K.U., Dibbelt L., Sievers H.H., Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcome in cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011; 114 (1): 58–69. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181fe34e. PMID: 21178669
33. Deschamps A., Hall R., Grocott H., Mazer C.D., Choi P.T., Turgeon A.F., de Medicis E., Bussières J.S., Hudson C., Syed S., Seal D., Herd S., Lambert J., Denault A., Deschamps A., Mutch A., Turgeon A., Denault A., Todd A., Jerath A., Fayad A., Finnegan B., Kent B., Kennedy B., Cuthbertson B.H., Kawanagh B., Warriner B., MacAdams C., Lehmann C., Fudorow C., Hudson C., McCartney C., McIsaac D., Dubois D., Campbell D., Mazer D., Neilpovitz D., Rosen D., Cheng D., Drapeau D., Dillane D., Tran D., Mcken D., Wijey-sundera D., Jacobsohn E., Couture E., de Medicis E., Alam F., Abdallah F., Ralley F.E., Chung F., Lellouche F., Dobson G., Germain G., Djaiani G., Giron I., Hare G., Bryson G., Clarke H., McDonald H., Roman-Smith H., Grocott H., Yang H., Douketis J., Paul J., Beaubien J., Bussières J., Pridham J., Armstrong J.N., Parlow J., Murkin J., Gamble J., Duttchen K., Karkouti K., Turner K., Baghirzada L., Szabo L., Lalu M., Wasowicz M., Bautista M., Jacka M., Murphy M., Schmidt M., Verret M., Perrault M.A., Beaudet N., Buckley N., Choi P., MacDougall P., Jones P., Drolet P., Beaulieu P., Taneja R., Martin R., Hall R., George R., Chun R., McMullen S., Beattie S., Sampson S., Choi S., Kowalski S., McCluskey S., Syed S., Boet S., Ramsay T., Saha T., Mutter T., Chowdhury T., Uppal V., McKay W.; Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Cerebral oximetry monitoring to maintain normal cerebral oxygen saturation during high-risk cardiac surgery: a randomized controlled feasibility trial. *Anesthesiology.* 2016; 124 (4): 826–836. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001029. PMID: 26808629
34. Fischer G.W., Silvay G. Cerebral oximetry in cardiac and major vascular surgery. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* 2010; 2 (4): 249–256. PMID: 23439275
35. McCullough J.N., Zhang N., Reich D.L., Juwonen T.S., Klein J.J., Spielvogel D., Ergin M.A., Griep R.B. Cerebral metabolic rate during hypothermic circulatory arrest. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67 (6): 1895–1899. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)00441-5. PMID: 10391334
36. James M.L., Andersen N.D., Swaminathan M., Phillips-Bute B., Hanna J.M., Smigla G.R., Barfield M.E., Bhattacharya S.D., Williams J.B., Gaca J.G., Husain A.M., Hughes G.C. Predictors of electrocerebral inactivity with deep hypothermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (3): 1002–1007. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.022. PMID: 23582829
37. Gutsche J.T., Ghadimi K., Patel P.A., Robinson A.R.3rd, Lane B.J., Szeto W.Y., Augoustides J.G. New frontiers in aortic therapy: focus on deep hypothermic circulatory arrest. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014; 28 (4): 1159–1163. DOI: 10.1053/j.jvca.2014.03.018. PMID: 25107725
38. Dewhurst A.T., Moore S.J., Liban J.B. Pharmacological agents as cerebral protectants during deep hypothermic circulatory arrest in adult thoracic aortic surgery. A survey of current practice. *Anaesthesia.* 2002; 57 (10): 1016–1021. DOI: 10.1046/j.1365-2044.2002.02787.x. PMID: 12358961
39. Cheung A.T., Weiss S.J., Kent G., Pochettino A., Bavaria J.E., Stecker M.M. Intraoperative seizures in cardiac surgical patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest monitored with EEG. *Anesthesiology.* 2001; 94 (6): 1143–1147. DOI: 10.1097/00000542-200106000-00033. PMID: 11465610
40. Al-Hashimi S., Zaman M., Waterworth P., Bilal H. Does the use of thio-pental provide added cerebral protection during deep hypothermic circulatory arrest? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17 (2): 392–397. DOI: 10.1093/icvts/ivt184. PMID: 23644730
41. Krüger T., Hoffmann I., Blettner M., Borger M.A., Schlensak C., Weigang E.; GERAADA Investigators. Intraoperative neuroprotective drugs without beneficial effects? Results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 44 (5): 939–946. DOI: 10.1093/ejcts/ezt182. PMID: 23657546
42. Guan X.L., Wang X.L., Liu Y.Y., Lan F., Gong M., Li H.Y., Liu O., Jiang W.J., Liu Y.M., Zhu J.M., Sun L.Z., Zhang H.J. Changes in the hemostatic system of patients with acute aortic dissection undergoing aortic arch surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 101 (3): 945–951. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.047. PMID: 26603023
43. Czerny M., Schoenhoff F., Etz C., Englberger L., Khaladj N., Zierer A., Weigang E., Hoffmann I., Blettner M., Carrel T.P. The impact of preoperative malperfusion on outcome in acute type A aortic dissection: results from the GERAADA registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (24): 2628–2635. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.030. PMID: 26088302
44. Paparella D., Rotunno C., Guida P., Malvindi P.G., Scarscia G., De Palo M., de Cillis E., Bortone A.S., de Luca Tapputi Schinosa L. Hemostasis alterations in patients with acute aortic dissection. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91 (5): 1364–1369. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.058. PMID: 21396627
45. Goring K., Shore-Lesserson L., Dirkmann D., Hanke A.A., Rahe-Meyer N., Tanaka K.A. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (4 Suppl): S20–S34. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.05.014. PMID: 23910533
46. Brase J., Finger B., He J., Wirtz K., Stun L., McMillen R., Flynn B. Analysis of outcomes using low-dose and early administration of recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 102 (1): 35–40. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.004. PMID: 26874365
47. Tolis G., Sundt T.M. Contemporary insights into the management of type A aortic dissection. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; 14 (10): 1189–1196. DOI: 10.1080/14779072.2016.1216315. PMID: 27454184
48. Augoustides J.G., Pochettino A., Ochroch E.A., Cowie D., McGarvey M.L., Weiner J., Gambone A.J., Pinchasik D., Cheung A.T., Bavaria J.E. Clinical predictors for prolonged intensive care unit stay in adults undergoing thoracic aortic surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20 (1): 8–13. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.07.031. PMID: 16458206
49. Lei Q., Chen L., Jin M., Ji H., Yu Q., Cheng W., Li L. Preoperative and intraoperative risk factors for prolonged intensive care unit stay after aortic arch surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (6): 789–794. DOI: 10.1053/j.jvca.2009.05.028. PMID: 19729322

50. *Girdauskas E., Kuntze T., Borger M.A., Röhrich K., Schmitt D., Fassl J., Falk V., Mohr F.W.* Acute respiratory dysfunction after surgery for acute type A aortic dissection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37 (3): 691–696. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.07.016. PMID: 19695892
51. *Kurabayashi M., Okishige K., Azegami K., Ueshima D., Sugiyama K., Shimura T., Maeda M., Aoyagi H., Isobe M.* Reduction of the PaO₂/FiO₂ ratio in acute aortic dissection – relationship between the extent of dissection and inflammation. *Circ. J.* 2010; 74: 2066–2073. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0336. PMID: 20697178
52. *El-Hamamsy I., Ouzounian M., Demers P., McClure S., Hassan A., Dagenais F., Chu M.W., Pozeg Z., Bozinovski J., Peterson M.D., Boodhwani M., McArthur R.G., Appoo J.J., Canadian Thoracic Aortic Collaborative (CTAC).* State-of-the-art surgical management of acute type A aortic dissection. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32 (1): 100–109. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.736. PMID: 26604123
53. *Kondoh H., Satoh H., Daimon T., Tauchi Y., Yamamoto J., Abe K., Matsuda H.* Outcomes of limited proximal aortic replacement for type A aortic dissection in octogenarians. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 152 (2): 439–446. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.03.093. PMID: 27167019
54. *Bachet J.* Outcomes of limited proximal aortic replacement for type A aortic dissection in octogenarians: what does 'age' mean? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 152 (2): 447. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.03.070. PMID: 27234024
55. *Makary M.A., Segev D.L., Pronovost P.J., Syin D., Bandeen-Roche K., Patel P., Takenaga R., Devgan L., Holzmueller C.G., Tian J., Fried L.P.* Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 210 (6): 901–908. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028. PMID: 20510798
56. *Ronchey S., Serrao E., Alberti V., Fazzini S., Trimarchi S., Tolenaar J.L., Mangialardi N.* Endovascular stenting of the ascending aorta for type A aortic dissections in patients at high risk for open surgery. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013; 45 (5): 475–480. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.01.033. PMID: 23465453
57. *Augoustides J.G., Szeto W.Y., Desai N.D., Pochettino A., Cheung A.T., Savino J.S., Bavaria J.E.* Classification of acute type A dissection: focus on clinical presentation and extent. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 39 (4): 519–522. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.05.038. PMID: 20615719 (guidelines). Moscow: FGBU RTsSME; 2017: 32. [In Russ.]

Received 18.06.18

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

**Периоперационные повреждение миокарда
и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор).
Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периоперационных
кардиальных осложнений**

И. А. Козлов, А. М. Овезов, Э. Л. Петровская

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

**Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure
in Noncardiac Surgery. Part 1. Etiopathogenesis and Prognosis
of Perioperative Cardiac Complications (Review)**

Igor A. Kozlov, Alexey M. Ovezov, Eleanor L. Petrovskaya

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

Цель публикации – предоставить научно-практическую информацию по оценке риска развития миокардиальных повреждений после некардиохирургических операций (МПНО): ишемии или инфаркта миокарда (ИМ), и/или сердечной недостаточности (СН) и их предупреждению у взрослых пациентов. Настоящий обзор литературы состоит из двух частей. В 1-й части проанализированы эпидемиология, этиопатогенез и методы прогнозирования риска ПОКО, во 2-й – возможности адъювантной фармакологической кардиопротекции, а также подходы к оптимизации анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у больных высокого кардиального риска.

Проблема периоперационных кардиальных осложнений в некардиальной хирургии является одной из актуальных комплексных проблем современной медицины. В соответствии с современными представлениями МПНО стали рассматривают в качестве отдельного варианта патологического процесса в сердечной мышце. По данным обширных исследований у взрослых больных около 40% летальности при некардиальных оперативных вмешательствах обусловлено различными вариантами МПНО и/или СН. Особую актуальность рассматриваемая проблема имеет при оказании медицинской помощи пожилым.

Ключевые слова: *периоперационные кардиальные осложнения; некардиальные операции; инфаркт миокарда; повреждение миокарда; сердечная недостаточность; натрийуретические пептиды; тропонины*

The purpose of this paper is to provide scientific and practical information on assessment of the risk of myocardial damage development after noncardiac operations (NOMD): ischemia or myocardial infarction (MI), and/or heart failure (HF) and their prevention in adult patients. This overview of literature consists of two parts. The first part analyzes epidemiology, etiopathogenesis, and POCC risk prediction methods; the second part describes the possibilities of adjuvant pharmacological cardioprotection and approaches to optimizing anesthesiological support of operative interventions in high cardiac risk patients.

The problem of perioperative cardiac complications in noncardiac surgery is one of relevant complex issues of contemporary medicine. In line with contemporary views, NOMD is now regarded as a separate variant of a pathological process in the heart muscle. According to extensive studies, about 40% of mortality of adult patients during non-cardiac operative interventions are caused by various NOMD and/or HF. The problem under discussion is particularly relevant when medical assistance is rendered to elderly patients.

Keywords: *perioperative cardiac complications; noncardiac operations; myocardial infarction; myocardial damage; heart failure; natriuretic peptides; troponins*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-53-78

Введение

В 4-ом Универсальном определении инфаркта миокарда (ИМ) [1] периоперационное миокар-

Introduction

In the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (MI) [1], the perioperative myocardial

Адрес для корреспонденции:

Игорь Александрович Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence to:

Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

диальное повреждение при некардиохирургических операциях (МПНО) впервые выделено в качестве отдельного варианта патологического процесса в сердечной мышце. Это подчеркивает максимальное внимание клиницистов к кардиальным осложнениям у больных высокого риска, оперируемых на различных органах. Рассматриваемая проблема, несомненно, является одной из актуальных комплексных проблем современной медицины. По данным обширных исследований у взрослых больных более 40% от всей летальности при некардиальных оперативных вмешательствах обусловлено периоперационными кардиальными осложнениями (ПОКО), среди которых наиболее частыми являются различные варианты ИМ и сердечная недостаточность (СН) [2–4].

Важнейшим аспектом проблемы является профилактика и эффективное своевременное лечение этих осложнений на госпитальном этапе. Решение этой задачи, несомненно, требует мультидисциплинарного подхода с участием врачей разных специальностей — кардиологов, терапевтов, хирургов и др., однако координатором всего процесса в хирургическом стационаре обычно является анестезиолог-реаниматолог [5–10].

Особую актуальность рассматриваемая проблема приобретает при оказании медицинской помощи пожилым. В мире постоянно возрастает количество операций, выполняемых лицам пожилого и старческого возраста, доля которых в развитых странах постоянно увеличивается [10, 11]. Необходимость в хирургическом лечении пожилых возникает в несколько раз чаще, чем в среднем по популяции [12, 13]. Указывают, что в ближайшие 20 лет старение населения станет основным фактором, влияющим на особенности анестезиолого-реаниматологической тактики [13].

Помимо высокой летальности, периоперационные нарушения функции сердца и/или ИМ [14], приводящие к развитию острой СН (ОСН) или декомпенсации хронической СН (ХСН) становятся причиной целого ряда осложнений, в основе которых лежит несоответствие резервов сердечно-сосудистой системы потребностям организма и, как следствие, нарушение кислородо-транспортной функции и тканевая гипоксия [15]. Среди таких осложнений полиорганная дисфункция/недостаточность, нарушение репаративных процессов в зоне оперативного вмешательства, инфекции, когнитивные расстройства и др. В результате удлиняется пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и госпитализация в целом, резко возрастает затратность лечения [16–18]. Экономические затраты при ПОКО крайне дорогостоящи, например в США стоимость лечения подобных осложнений оценивается в 20 млрд USD в год [2].

По современным данным [18], ПОКО ассоциированы с повышенной летальностью, легочными, почечными и неврологическими осложнениями

injury during noncardiac surgeries (NOMD) is for the first time identified as a separate variant of a pathological process in the heart muscle. It emphasizes maximal attention of clinical physicians to cardiac complications in high-risk patients subjected to surgeries performed on different organs. The problem under study is undoubtedly one of the relevant complex issues of contemporary medicine. According to extensive studies, about 40% of mortality of adult patients during non-cardiac operative interventions are caused by perioperative cardiac complications (POCC), among which the most frequent are different variants of MI and heart failure (HF) [2–4].

An essential aspect of the problem is prophylaxis and effective timely treatment of these complications at the hospital stage. Solution of this problem surely requires a multi-disciplinary approach involving doctors specializing in different fields - cardiologists, therapists, surgeons and so on; however, in the in-patient surgical environment, the whole process is usually coordinated by an anesthesiologist-reanimatologist [5–10].

The problem under discussion is particularly relevant when medical assistance is rendered to elderly patients. In the world, the number of operations performed on elderly and senile patients, the share of whom is continuously growing in the developed countries, is continuously increasing [10, 11]. The elderly need surgery several times more frequently than the average population figure [12, 13]. They say that in the next 20 years, aging of the population will become the main factor influencing specifics of the anesthesiological-reanimatological tactics [13].

Beside high mortality, perioperative functional disturbances of the heart and/or MI [14], leading to the development of acute HF (AHF) or decompensation of chronic HF (CHF), become a reason of a whole number of complications explained by inconsistency between cardiovascular system reserves and body requirements resulting in oxygen-transport dysfunction and tissue hypoxia [15]. Such complications include multiple organ dysfunction/insufficiency, disturbed reparative processes in the operative intervention zone, infections, cognitive disorders, etc. As a result, the ICU and in-patient period in general becomes longer, the cost of treatment rises dramatically [16–18]. The economic costs during POCC are highly expensive; in the USA, for instance, the estimated cost of managing such complications amounts to USD 20 billion a year [2].

According to current data [18], POCC are associated with increased mortality, pulmonary, renal, and neurological complications, sepsis, requirement for blood transfusions, revisions and extended in-patient period. The said complications are similarly typical for vascular and major general surgeries. Increasingly greater attention is recently paid to post-hospitalization consequences of POCC, which include not only the 30-day mortality, but aggravation or development of CHF underlied by left ventricle (LV) remodeling

ми, сепсисом, потребностью в гемотрансфузиях, повторными операциями и продленной госпитализацией. Указанные осложнения одинаково характерны для сосудистых и обширных общехирургических вмешательств. В последнее время все большее внимание стали уделять постгоспитальным последствиям ПОКО, среди которых не только 30-суточная летальность, но и усугубление или развитие ХСН, в основе которой лежит ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) [19]. Кроме того, указывают на повышение риска 16-месячной летальности, нефатальных ИМ, периферических тромбозов и ампутаций конечностей, а также ишемических инсультов [20].

За рубежом публикуются детальные рекомендации по оптимальной диагностически-лечебной тактике, направленной на снижение риска ПОКО [13, 21, 22–25]. Аналогичные рекомендации издаются и обсуждаются и в нашей стране [12, 27, 28].

Риск ПОКО напрямую зависит от состояния пациента до хирургического вмешательства, наличия сопутствующих заболеваний и их тяжести. Кроме этого, на прогноз оказывают влияние срочность оперативного вмешательства, объем, сложность и длительность операции, а также изменение в ходе операции температуры тела, степень кровопотери, объем вводимой жидкости. Считают, что выбор оптимальной тактики периоперационного ведения пациентов позволяет снизить частоту и тяжесть ПОКО. Особенности лечебно-профилактической тактики, направленной на снижение риска ПОКО, варьируются в зависимости от характера сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, их стадии, перенесенных интервенционных процедур, кардиохирургических операций и др., что нашло отражение в подробных клинических рекомендациях, в которых проанализированы клинические особенности клапанных пороков, различных нарушений проводимости и ритма сердца, состояний после стентирования коронарных артерий, коронарного шунтирования, протезирования сердечных клапанов и др. [12, 13, 21–26].

Цель публикации — предоставить научно-практическую информацию по оценке риска развития МПНО (ишемия или ИМ) и/или СН и их предупреждению у взрослых пациентов. Настоящий обзор литературы состоит из двух частей. В 1-й части проанализированы эпидемиология, этиопатогенез и методы прогнозирования риска ПОКО, во второй — возможности адьювантной фармакологической кардиопротекции, а также подходы к оптимизации анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у больных высокого кардиального риска.

Эпидемиология и клиническая структура ПОКО

ПОКО могут развиваться у больных с диагностированной или бессимптомной ишемической

[19]. Besides, increased risk of 16-month mortality, non-fatal MI, peripheral thrombosis and limb amputations, also ischemic strokes is pointed out [20].

Detailed recommendations concerning optimal diagnostic and treatment tactics aimed at POCC risk reduction are published abroad [13, 21, 22–25]. Similar recommendations are published and discussed in this country, too [12, 27, 28].

POCC risk depends directly on the patient condition before surgery, concomitant diseases and their severity. Besides, prognosis is affected by operative intervention urgency, operation scope complexity and duration, also intraoperative change of the body temperature, blood loss level, and volume of administered liquid. The choice of the optimal tactics for perioperative management of patients is considered to reduce POCC occurrence and severity. Peculiarities of the treatment and prophylaxis tactics aimed at reduction of the POCC risk vary depending on the nature of concomitant cardiovascular diseases, their stage, earlier intervention procedures, cardiosurgeries etc., which has been reflected in detailed clinical recommendations through analysis of clinical peculiarities of valve defects, various disorders of conductivity and heart rhythm, conditions after coronary artery stenting, coronary bypass surgery, valve replacements, and so on. [12, 13, 21–26].

The purpose of this paper is to provide scientific and practical information on assessment of the risk of NOMD (ischemia or MI) and/or HF and their prevention in adult patients. This literature overview consists of two parts. The first part analyzes epidemiology, etiopathogenesis, and POCC risk prediction methods; the second part describes the possibilities of adjuvant pharmacological cardioprotection and approaches to optimizing anesthesiological support of operative interventions in high cardiac risk patients.

POCC epidemiology and clinical structure

POCC may develop in patients suffering from diagnosed or asymptomatic ischemic heart disease (IHD) and/or LV dysfunction, cardiac valve defects and arrhythmias. Development of MI associated with high mortality — 15–25% — is the most frequent complication. Among 100 million adults aged 45 years and older, who undergo extracardiac operative interventions, about 3 million develop MI [4]. Increasingly more attention is paid recently to the so-called isolated (without clinical symptoms) ischemic increase of troponin during the postoperative period, which is classified as NOMD along with MI [19,28]. The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction suggests considering NOMD as a separate variant of heart muscle injury that differ from typical MI [1]. Other POCC include: sudden cardiac death, severe disturbances of heart rhythm, CHF decompensation [13, 21, 26, 27].

It is mentioned that among 100 million patients undergoing noncardiac surgeries worldwide, POCC is

болезнью сердца (ИБС) и/или дисфункцией ЛЖ, клапанными пороками сердца и аритмиями. Наиболее частым осложнением является развитие ИМ, сопровождающееся высокой летальностью — 15–25%. Среди 100 миллионов взрослых в возрасте 45 лет и старше, подвергающихся экстракардиальным оперативным вмешательствам, ИМ переносят около 3 миллионов [4]. В последнее время все большее внимание уделяют так называемому изолированному (без клинических симптомов) ишемическому повышению тропонина в послеоперационный период, которое, наряду с ИМ, относят к МПНО [19, 28]. В 4-м Универсальном определении ИМ МПНО предложено рассматривать как отдельный вариант повреждения сердечной мышцы, отличающийся от обычного ИМ [1]. Среди других ПОКО: внезапная сердечная смерть, тяжелые нарушения ритма сердца, декомпенсация ХСН [13, 21, 26, 27].

Указывают, что среди 100 миллионов пациентов, подвергающихся во всем мире некардиальным операциям, у 500–900 тысяч диагностируют ПОКО [2]. Наиболее полно представлена информация о распространенности МПНО: в мире ежегодно 10–13 миллионов пациентов переносят МПНО [19]. Данные об удельном весе ИМ в группе больных с МПНО варьируются. При определении в качестве критерия тропонина Т по обычной методике частота ИМ составляет 41,8%, а при использовании высокочувствительной методики определения тропонина в структуре МПНО доля бессимптомного повышения маркера повышается, а доля ИМ снижается до 22–29% ИМ [19, 29]. Определенные экстраполяции позволяют оценить распространенность ПОКО в европейских странах. Установлено, что число ежегодно выполняемых в мире оперативных вмешательств составляет около 4% от численности населения [30]. Для Европы с численностью населения более 500 миллионов человек количество оперативных вмешательств составит около 19 миллионов, причем около 30% последних, т. е. не менее 5,7 миллионов — это обширные операции у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [13]. Исходя из представлений о частоте ПОКО, очевидно, что в странах Европейского союза ежегодно развивается не менее 167 000 ПОКО, в том числе 19 000 осложнений с летальным исходом [13].

Отечественные исследования, освещающие эпидемиологию ПОКО немногочисленны [5–7, 31, 32]. При полостных операциях, в том числе онкологических, у больных пожилого и старческого возраста частота ПОКО составляет около 10% [7], однако при наиболее травматичных вмешательствах может достигать 24% [32].

Для развития ПОКО характерны несколько «пиков»: 52% осложнений диагностируют в первые 3 суток периоперационного периода, и 32% — на 6–8-е сутки [7]. Установлено, что более 70% после-

diagnosed in 500 to 900 thousand [2]. Information about NOMD prevalence is presented most fully: 10–13 million patients suffer NOMD every year worldwide [19]. Data about specific weight of MI in the NOMD population vary. When troponin T is determined as a criterion following conventional method, MI occurrence equals to 41.8%; when a highly sensitive method of determining troponin is used, the fraction of asymptomatic increase of the marker grows while the fraction of MI falls down to 22–29% in the NOMD structure [19, 29]. Certain extrapolations allow assessing POCC prevalence in the European countries. It has been established that the number operative interventions performed in the world every year is about 4% of the population size [30]. For Europe that has a population exceeding 500 million, the number of operative interventions will amount to 19 million approximately, wherein about 30% of the latter, i.e. at least 5.7 million are major surgeries in patients with concomitant cardiovascular pathology [13]. Based on the idea of POCC prevalence, at least 167,000 POCC develop evidently in the European Union countries every year, including 19,000 complications with fatal outcome [13].

There are few domestic studies covering POCC epidemiology [5–7, 31, 32]. During abdominal operations including oncological ones, POCC occurrence in elderly and senile patients equals to 10% approximately [7], though it can reach 24% during most traumatic interventions [32].

POCC development is characterized by several 'peaks': 52% of complications are diagnosed during the first 3 perioperative days and 32% — on day 6–8 [7]. It has been established that more than 70% of postoperative MI develop within the first 48 hours, at that, in 75% of cases they are asymptomatic [33]. The reasons for the asymptomatic nature of early postoperative MI are postmedication after general anesthesia, wide prescription of analgetics, 'masking' pain in the operative intervention region etc. [33].

Analysis of the POCC spectrum in the Russian healthcare environment has found that MI at the background of initial subcompensated coronary insufficiency is diagnosed in 23.2% of cases, MI in patients without clinical symptoms of IHD — in 26.8%; sudden cardiac death occurs in 5.4% of patients, cardiac decompensation occurs in 44.6% of patients [7]. According to some investigations, nosocomial mortality during development of such complications may reach 45.5%, which is 9 times higher than the mortality in other patients [7].

POCC Etiopathogenesis

NOMD comprises: 1) MI conforming to modern criteria [1] — a combination of increased level of cardio-specific troponin (with the exception of MI of type 3) with one or more symptoms of myocardial ischemia; 2) an isolated ischemic increase of troponin [19].

операционных ИМ развиваются в первые 48 часов, причем в 75% наблюдений имеют бессимптомное течение [33]. Причинами бессимптомности ранних послеоперационных ИМ являются постмедикация после общей анестезии, широкое назначение анальгетиков, «маскирующие» боли в области оперативного вмешательства и др. [33].

При анализе спектра ПОКО в условиях российского здравоохранения установлено, что ИМ на фоне исходной субкомпенсированной коронарной недостаточности диагностируют в 23,2% наблюдений, ИМ у больных без клинических признаков ИБС — в 26,8%; у 5,4% больных наступает внезапная сердечная смерть, у 44,6% — декомпенсация сердечной деятельности [7]. По данным отдельных исследований госпитальная летальность при развитии таких осложнений может составить 45,5%, в 9 раз превышая летальность у остальных пациентов [7].

Этиопатогенез ПОКО

МПНО включает в себя: 1) ИМ, соответствующий современным критериям [1] — сочетание повышения уровня кардиоспецифического тропонина (за исключением ИМ 3-го типа) с одним или более признаками ишемии миокарда; 2) изолированное ишемическое повышение уровня тропонина [19].

Следует отметить, что определение МП [1], также как и определение ИМ, базируются, прежде всего, на определении уровня кардиоспецифического тропонина в крови. Термин МП рекомендуется использовать тогда, когда выявляется содержание тропонина в крови, превышающее 99-й перцентиль верхнего референсного предела («upper reference limit» — URL) [34]. МП считают острым, если в повторных анализах определяется повышение и/или снижение уровня тропонина [1, 34].

Критериями ИМ являются содержание тропонина в крови, превышающее 99-й перцентиль URL, с закономерной динамикой (повышение и/или снижение) в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: симптомы миокардиальной ишемии, новые ишемические изменения на ЭКГ, появление патологического зубца Q на ЭКГ, визуализация вновь развившихся потерь жизнеспособного миокарда или нарушений сегментарной сократимости ишемической этиологии, идентификация коронарного тромбоза на ангиографии или при патологоанатомическом исследовании [1].

Учитывая центральную роль определения кардиоспецифического тропонина в диагностике МПНО и ИМ, остановимся на методических аспектах этого лабораторного теста. Введение понятия 99-го перцентиль URL как уровня, выше которого диагностируется ИМ, связано с тем, что определение тропонина не является полностью стандартизованным. Референсные значения в различных лабораториях и при использовании раз-

It should be noted that the definition of MP [1], same as the definition of MI, is based, first of all, on determining cardio-specific troponin in blood. It is recommended to use term ‘MP’ when blood troponin content exceeding the 99th percentile of the upper reference limit is detected («upper reference limit» - URL) [34]. MP is considered acute when repeated analyses identify an increased and/or decreased troponin level [1, 34].

MI criteria are blood troponin content exceeding the 99th percentile of URL with consistent dynamics (increase and/or decrease) combined at least with one of the following signs: myocardial ischemia symptoms, new ischemic changes on ECG, appearance of pathological Q wave on ECG, visualization of newly developed losses of viable myocardium or disorders of segmental contractility of ischemic etiology, identification of coronary thrombosis during angiography or postmortem examination [1].

Considering the central role of cardio-specific troponin determination in the NOMD and MI diagnosis, we turn our attention to the methodical aspects of this laboratory test. Introduction of the notion of 99th percentile of URL as the level above which MI is diagnosed is connected with the fact that troponin determination is not fully standardized. Reference values may vary between different laboratories and different reagent sets. That is why for diagnostic purposes, the 99th percentile of URL — the biomarker level at which in the healthy population 99 of 100 subjects will have negative diagnosis and only 1 of 100 might have a false-positive result — is used rather than specific values [34]. The value of the 99th percentile of URL is given by manufacturers in inserts to analytical instruments, so troponin increase criteria are individual for each laboratory.

Perioperative MI pathophysiology vary comprising etiopathogenetic mechanisms of MI of type 1, 2, and 3 [1]. Type 1 MI develops as a result of rupture or erosion of an atherosclerotic plaque followed by coronary artery thrombosis. During the perioperative period, type 1 MI might occur both in patients with hemodynamically significant atherosclerotic plaques and in the zone of coronary arteries affected by atherosclerosis, but without hemodynamically significant stenosis [14]. Such variant of complication is usually related to rupture of an unstable atherosclerotic plaque [13, 35, 36].

The peculiarity of an unstable plaque is a large lipid nucleus enclosed in a fibrous capsule and containing thrombogenic lipids, macrophages and cytokines [38]. Various factors of an operative intervention (systemic inflammation, cytokine imbalance, endothelial dysfunction, hypercoagulation etc.) may induce rupture of an unstable atherosclerotic plaque and coronary artery thrombosis [24, 38]. The prevalence data about perioperative type 1 MI are heterogeneous. Some angiographic studies detect plaque ruptures in 50–60% of patients suffering from these complications [39, 40], while other studies do not support these data [14, 41].

личных наборов реактивов могут отличаться. Поэтому для диагностических целей используют не конкретные значения, а 99-й перцентиль URL — уровень биомаркера, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный диагноз и только 1 из 100 может иметь ложноположительный диагноз [34]. Значение 99-го перцентиля URL указывают производители на вкладышах аналитических наборов, поэтому критерии повышения тропонина индивидуальны для каждой лаборатории.

Патофизиология периоперационного ИМ варьируется, включая в себя этиопатогенетические механизмы ИМ 1-, 2- и 3-го типа [1]. ИМ 1-го типа развивается в результате разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом коронарной артерии. В периоперационный период ИМ 1-го типа может возникнуть как у больных с гемодинамически значимыми атеросклеротическими бляшками так и в зоне коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, но без гемодинамически значимых стенозов [14]. Такой вариант осложнения, как правило, связан с разрывом нестабильной атеросклеротической бляшки [13, 35, 36].

Особенностью нестабильной бляшки является большое липидное ядро, покрытое фиброзной капсулой и содержащее тромбогенные липиды, макрофаги и цитокины [38]. Различные факторы оперативного вмешательства (системное воспаление, цитокиновый дисбаланс, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция и др.) могут спровоцировать разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки и тромбоз коронарной артерии [24, 38]. Данные о распространенности периоперационного ИМ 1-го типа неоднородны. Отдельные ангиографические исследования выявляют разрывы бляшек у 50–60% больных с этим осложнением [39, 40], другие не подтверждают эти данные [14, 41].

Периоперационный ИМ 2-го типа некоторые авторы считают наиболее типичным осложнением [14, 41]. Нарушение баланса доставки и потребления кислорода в миокарде может возникать у больных с различным состоянием коронарных артерий: при выраженном стенотическом поражении, при коронароспазмах и микроциркуляторной дисфункции, эмболиях в коронарные артерии, диссекциях коронарных артерий и интрамуральных гематомах сосудистой стенки, а также при интактных коронарных артериях [1]. Этиопатогенетическими факторами ИМ 2-го типа являются: тахикардия, выраженная артериальная гипертензия, особенно в сочетании с гипертрофией миокарда, тяжелые брадикардия, дыхательная недостаточность, тяжелая анемия, артериальная гипотензия и шок [1]. В периоперационный период снижение доставки и/или повышение потребления кислорода сердечной мышцей может возникать и усугубляться на фоне гемодинамических, нейроэндокринных и метаболических нарушений, характерных для

Some authors consider perioperative type 2 MI a most typical complication [14, 41]. Upset of the myocardial oxygen delivery and uptake balance might occur in patients with different condition of coronary arteries: pronounced stenotic lesion, during coronary spasms and microcirculatory dysfunction, embolism into coronary arteries, coronary artery dissections and intramural hematomas of the vascular wall, also in case of intact coronary arteries [1]. The etiopathologic factors of type 2 MI are: tachyarrhythmia, pronounced arterial hypertension especially when it is combined with myocardial hypertrophy, severe bradyarrhythmia, respiratory distress, severe anemia, arterial hypotension and shock [1]. During the perioperative period, decreased delivery and/or increased consumption of oxygen by the heart muscle might occur and aggravate at a background of hemodynamic, neuroendocrinal and metabolic disorders typical for the perioperative period (arterial hypotension, hypovolemia, tachycardia, spastic responses and vasospasm, hypoxemia, electrolyte disorders, acidosis etc.) [1, 13, 25].

Finally, during the perioperative period, type 3 MI may develop, which is classified as a sudden death at the background of fresh ischemic changes on ECG, ventricle fibrillation or other symptoms of myocardial ischemia when the troponin level was not determined due to shortage of time [1].

An isolated increase of troponin as a variant of NOMD during the perioperative period of noncardiac surgeries is attracting increasingly more attention of clinicians [19, 28]. Identification of this complication is based on blood troponin level and diagnosed if within 30 days of the postoperative period, troponin T level equal to 0.03 ng/ml (established using highly sensitive instruments of the 4th generation) or higher caused by myocardial ischemia that did not result in MI and in the absence of alternative non-ischemic reasons for troponin increase (pulmonary artery embolia, sepsis, tachysystolic atrial fibrillation, cardioversions, chronic increase of troponin, etc.) was detected [19, 29]. NOMD without MI might be related to the same etiopathogenetic mechanisms that are realized during development of type 1 or 2 MI [19]. Unfortunately, in the absence of highly sensitive method of determining cardio-specific troponins, the diagnosis and verification of NOMD without MI might be difficult [1]. Nevertheless, usual laboratory tests for troponins might be acceptable. Detection of an isolated increase of the biomarker above the 99th percentile of URL subject to fulfillment of the said conditions gives grounds to diagnose NOMD [1].

Heart failure. According to the definition given by the American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA), HF is a complex clinical syndrome, which a result of any structural or functional disorder of filling heart ventricles with blood or ejection of the latter [42]. In the end, HF affects all organs and systems. During HF, structural and/or functional disorders might result not only in cardiac

периоперационного периода (артериальная гипотензия, гиповолемия, тахикардия, спастические реакции и вазоспазм, гипоксемия, электролитные расстройства, ацидоз и др.) [1, 13, 25].

Наконец, в периоперационный период может развиваться ИМ 3-го типа, который классифицируется как внезапная смерть на фоне свежих ишемических изменений на ЭКГ, фибрилляции желудочков или других признаков ишемии миокарда, когда определение уровня тропонина не выполнено вследствие дефицита времени [1].

Изолированное повышение уровня тропонина, как вариант МПНО, в периоперационный период некардиальных операций привлекает все большее внимание клиницистов [19, 28]. Определение этого осложнения базируется на уровне тропонина в крови и диагностируется, если в течение 30 суток послеоперационного периода зарегистрировано значение тропонина $T \geq 0,03$ нг/мл (определение с помощью высокочувствительных наборов 4-го поколения) или выше в результате миокардиальной ишемии, которая не результировалась в ИМ, при отсутствии альтернативных неишемических причин повышения тропонина — эмболии легочной артерии, сепсиса, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, кардиоверсий, хронического повышения тропонина и др.) [19, 29]. К МПНО без ИМ могут приводить те же этиопатогенетические механизмы, которые реализуются при развитии ИМ 1- и 2-го типа [19]. К сожалению, в отсутствие высокочувствительных методик определения кардиоспецифических тропонинов диагностика и верификация МПНО без ИМ могут быть затруднены [1]. Тем не менее, приемлемы и обычные лабораторные тесты на тропонины. Выявление изолированного повышения уровня биомаркера над 99-м перцентилем URL при соблюдении вышеуказанных условий дает основания диагностировать МПНО [1].

Сердечная недостаточность. По определению Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) СН — это сложный клинический синдром, который является результатом любого структурного или функционального нарушения заполнения желудочков сердца кровью или изгнания последней [42]. В конечном итоге СН затрагивает все органы и системы. При СН структурные и/или функциональные нарушения могут результироваться не только в уменьшении сердечного выброса, но и в повышении внутрисердечного давления в покое или при нагрузке [43]. У больных, которым выполняют некардиальные операции возможны как ХСН, так и вновь возникшая ОСН [13, 21, 24].

Распространенность ХСН, особенно среди лиц старшей возрастной группы, высока. В развитых странах ХСН страдают 1–2% населения, а у лиц старше 70 лет распространенность заболевания превышает 10% [42, 43]. В США ежегодно диагно-

outout lessening, but in increased intracardiac pressure at rest or on exertion [43]. Patients subjected to noncardiac surgeries might develop both CHF and de novo AHF [13, 21, 24].

CHF prevalence, particularly among the elderly population, is high. In the developed countries, В развитых странах CHF страдают 1–2% of the population suffer from CHF while in the population older than 70 years of age, the prevalence of this disease exceeds 10% [42, 43]. In the USA, more than 650,000 new cases of CHF are diagnosed every year [42]. Among people older than 65 years of age who have exertional dyspnea, at least one of six suffers from non-diagnosed CHF [44]. Correspondingly, many surgical patients have this concomitant disease. It is pointed out that CHF patients are up to 10% of the total number of in-patient subjects [21]. As exemplified by one of the USA states, it has been shown that 4631 hospitalizations for noncardiac reasons fall on 2762 CHF patients within 2 years [45]. In patients older than 65 years of age, CHF increases the risk of hospital mortality during noncardiac operations in 3.3 times versus the control group and in 2.6 times versus IHD patients [46].

CHF is a polyetiological disease; however, at least in 70% of cases observed it complicates IHD and/or hypertensive disease; other reasons include cardiomyopathies (up to 10% of cases observed), heart defects, myocardites, arrhythmias, some endocrine diseases, alcoholism, amyloidosis, sarcoidosis, etc. [43, 44]. Sepsis and anemia can also play a certain etiopathological role in HF development. The basic etiopathological factors of CHF (and AHF, too) are usually combined into three main groups: myocardial disease or injury, preload and afterload disorders, heart rhythm disorders [43].

According to the ACC/AHA classification [44], there are 4 clinical stages of CHF:

A — patients with a high risk of the disease without structural changes in the heart or symptoms;

B — structural changes in the heart without clinical manifestations;

C — structural changes in the heart with primary or persistent symptoms;

D — refractory CHF that requires special invasive treatment techniques.

Based on the prominence of clinical implications of CHF and exercise tolerance, 4 functional classes (FC) are identified according to the classification of the New York Heart Association (NYHA):

I — there is no limitation of exercise, usual exercise does not cause CHF symptoms;

II — moderate limitation of physical activity, usual physical activity causes CHF symptoms;

III — prominent limitation of physical activity; comfortable condition at rest, but a minimal exercise causes clinical manifestations of CHF;

IV — impossibility to do a minimal exercise or CHF at rest.

It is principal importance that the classification of CHF stages according to ACC/AHA and the

стируют более 650 000 новых случаев заболевания ХСН [42]. Среди людей старше 65 лет с одышкой при физической нагрузке, по крайней мере, один из шести имеет недиагностированную ХСН [44]. Соответственно, многие хирургические пациенты имеют это сопутствующее заболевание. Указывают, что пациенты с ХСН составляют до 10% общей численности лиц, находящихся в стационарах [21]. На примере одного из штатов США показано, что на 2762 больных ХСН за 2 года приходится 4631 госпитализация по некардиальным причинам [45]. У больных старше 65 лет ХСН увеличивает риск госпитальной летальности при некардиальных операциях в 3,3 раза по сравнению с контрольной группой и в 2,6 раза по сравнению с больными ИБС [46].

ХСН является полиэтиологичным заболеванием, однако не менее, чем в 70% наблюдений она осложняет ИБС и/или гипертоническую болезнь; среди остальных причин кардиомиопатии (до 10% наблюдений), пороки сердца, миокардиты, аритмии, некоторые эндокринные заболевания, алкоголизм, амилоидоз, саркоидоз и др. [43, 44]. Определенную этиопатогенетическую роль в развитии СН могут играть сепсис и анемия. Основные этиопатогенетические факторы ХСН (а также и ОСН) принято объединять в три основные группы: заболевание или повреждение миокарда, нарушения преднагрузки и постнагрузки, нарушения сердечного ритма [43].

В соответствии с американской классификацией ACC/AHA [44] выделяют 4 клинические стадии ХСН:

А — больные с высоким риском заболевания без структурных изменений в сердце и симптомов;

В — структурные изменения в сердце без клинических проявлений;

С — структурные изменения в сердце с первичными или постоянными симптомами;

Д — рефрактерная ХСН, требующая специальных инвазивных методов лечения.

На основании выраженности клинических проявлений ХСН и переносимости физической нагрузки выделяют 4 функциональных класса (ФК) по Функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA):

I — нет ограничения физической нагрузки, обычной физической нагрузкой не вызывает симптомов ХСН;

II — умеренное ограничение физической активности, обычная физическая нагрузка вызывает симптомы ХСН;

III — выраженное ограничение физической активности; комфортное состояние в покое, но минимальная физическая нагрузка вызывает клинические проявления ХСН;

IV — невозможность выполнять минимальную физическую нагрузку или симптомы ХСН в покое.

NYHA Functional Classification are not fully parallel [42], as it is often erroneously stated [21]. It is quite obvious that the condition of a patient with structural changes in the heart and manifested clinical symptoms of CHF (stage C according to ACC/AHA) might correspond to different NYHA FC depending on treatment efficacy (table 1).

In the domestic clinical practice, the well-known classification of CHF according to I.D. Strazhesko and V.H. Vasilenko (1935) is still used, which combines clinical symptoms and pathophysiological changes in the blood circulation system, that is why stages according to this classification cannot be unambiguously equaled to NYHA FC.

When there are clinical symptoms, depending on the LV ejection fraction (EF), a distinction is traditionally made between CHF with reduced (<40%) and normal (>50%) LVEF [21, 42]. At present, CHF with moderately decreased (40–49%) LVEF is singled out [43]. These variants of CHF differ not only by LVEF value, but by prevailing disorder of the processes of systolic contraction and diastolic compliance of the heart, too [21]. During CHF with reduced LVEF, the systolic function is predominantly disturbed while during CHF with normal LVEF — the diastolic one. During CHF with a moderately decreased LVEF, it is the diastolic function that is mostly disturbed though the initial signs of systolic dysfunction have already manifested [43]. Diastolic dysfunction is characterized by increased (on exertion or at rest) end-diastolic pressure in LV while LVEF remains at a level close to normal.

Patients with decreased LVEF belong, undoubtedly, to the higher operation risk group, especially when their LVEF is <30% [47, 48]. For an anesthesiologist/reanimatologist, it is important that the systolic and diastolic heart functions are closely interrelated. Diastolic CHF might be not diagnosed prior to a surgical intervention, at the same time, there is a risk of its decompensation during the perioperative period, in particular, as a result of hypervolemia [21].

The etiological factors of AHF might be [43]:

- acute coronary syndrome;
- tachyarrhythmias (including atrial fibrillation, ventricular tachycardia);
- severe arterial hypertension;
- contagious diseases (pneumonia, infective endocarditis, sepsis);
- failure to observe the recommended intake of water, salt, and/or medicines;
- bradyarrhythmia;
- toxic substances (alcohol, soft drugs);
- medicines (including non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, medicines featuring negative inotropic effect, cardiotoxic chemotherapeutic drugs);
- exacerbation of a chronic obstructive lung disease;
- pulmonary artery embolism;

Таблица 1. Соотношение стадий ХСН по АСС/АНА и ФК NYHA [42].
Table 1. Correlation of CHF stages according to ACC/AHA and NYHA FC [42].

CHF Stages according to ACC/AHA	NYHA FC
A	–
B	I
C	I
	II
	III
	IV
D	IV

Примечание. CHF Stages according to ACC/AHA – стадии ХСН по АСС/АНА; NYHA FC – ФК NYHA.

Принципиально важно, что между классификацией стадий ХСН по АСС/АНА и Функциональной классификацией NYHA нет полного параллелизма [42], как часто ошибочно указывают [21]. Вполне очевидно, что состояние больного со структурными изменениями в сердце и проявившимися клиническими симптомами ХСН (стадия С по АСС/АНА) может соответствовать разным ФК NYHA в зависимости от эффективности лечения (табл. 1).

В отечественной клинической практике продолжают использовать известную классификацию ХСН по И. Д. Стражеско и В. Х. Василенко (1935), объединяющую в себе клинические симптомы и патофизиологические изменения в системе кровообращения, поэтому стадии по этой классификации нельзя однозначно приравнивать к ФК NYHA.

При наличии клинических симптомов в зависимости от величины фракции изгнания (ФИ) ЛЖ традиционно различают ХСН со сниженной (<40%) и нормальной (>50%) ФИЛЖ [21, 42]. В настоящее время стали выделять ХСН с умеренно сниженной (40–49%) ФИЛЖ [43]. Эти варианты ХСН отличаются не только величиной ФИЛЖ, но и преимущественным нарушением процессов систолического сокращения и диастолического расслабления сердца [21]. При ХСН со сниженной ФИЛЖ преимущественно нарушена систолическая функция, при ХСН с нормальной ФИЛЖ – диастолическая. При ХСН с умеренно сниженной ФИЛЖ в основном нарушена диастолическая функция, хотя уже манифестировались начальные признаки систолической дисфункции [43]. Для диастолической дисфункции характерно повышенное (при нагрузке или в покое) конечно-диастолическое давление в ЛЖ, а ФИЛЖ остается на уровне, близком к нормальному.

Больные со сниженной ФИЛЖ, несомненно, относятся к группе повышенного операционного риска, особенно при значениях ФИЛЖ <30% [47, 48]. Для анестезиолога-реаниматолога важно, что систолическая и диастолическая функция сердца тесно взаимосвязаны. Диастолическая ХСН может не диагностироваться перед оперативным вмешательством, вместе с тем, существует риск ее декомпенсации в периоперационный период, в частности, в результате гипervолемии [21].

Этиологическими факторами ОСН могут быть [43]:

- surgical intervention and perioperative complications;
- increased sympathetic tone, stress cardiomyopathy;
- metabolic/hormonal disorders (including thyroid dysfunction, diabetic ketocidosis, adrenal dysfunction, pregnancy and periparturient disorders);
- cerebral apoplexy;
- ‘mechanic’ injuries: acute myocardial injuries aggravating acute coronary syndrome (free wall rupture, ventricular septal defect, acute mitral regurgitation), chest trauma or heart cavity catheterization, acute dysfunction of a native or artificial valve of the heart due to endocarditis, dissections of aorta or thrombosis.

During the perioperative period, the etiopathogenesis of CHF decompensation or de novo AHF tend to be multifactorial. In this clinical situation, the reasons for cardiac function decompensation might be NOMD, hypervolemia, activation of renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal system, hypercortisolemia, metabolic and electrolyte disorders, also reduced activity of elective oral drug therapy providing blood circulation compensation [13, 21, 49, 50]. To prevent worsening of a cardiovascular disease and reduce the risk of perioperative cardiac complications, mandatory continuation of the preoperative drug therapy during the postoperative period is recommended [21].

The most probable periods for development of AHF (or CHF decompensation) are:

- 1) direct operative and early postoperative period when the main etiopathogenetic factors are a prolonged operative intervention, myocardial ischemia and active infusions leading to hypervolemia;
- 2) postoperative day 3–4 when reabsorption of liquid from the third space might become the main reason of hypervolemia [13, 21, 49].

Assessment of the Risk of Cardiac Complications in noncardiac surgery

General. A detailed step-by-step algorithm of the assessment of cardiac complication risk in surgical patients is given in Russian and foreign recommendations [12, 13, 21, 24, 26]; therefore, we will turn our attention to the main aspects of the issue only.

The risk of cardiac complications depends on the operative intervention characteristics (type, urgency, expected duration), peculiarity of the condition of a

- острый коронарный синдром;
- тахикардии (в том числе, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия);
- тяжелая артериальная гипертензия;
- инфекционные заболевания (пневмония, инфекционный эндокардит, сепсис);
- не соблюдение рекомендованного режима потребления воды, соли и/или лекарственных средств;
- брадикардии;
- токсические вещества (алкоголь, «легкие» наркотики);
- лекарственные средства (в том числе, нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды, препараты с отрицательным инотропным эффектом, кардиотоксические химиотерапевтические препараты);
- обострение хронической обструктивной болезни легких;
- эмболия легочной артерии;
- хирургическое вмешательство и периоперационные осложнения;
- повышенный симпатический тонус, стрессорная кардиомиопатия;
- метаболические/гормональные расстройства (в том числе, тиреоидная дисфункция, диабетический кетоацидоз, надпочечниковая дисфункция, беременность и околородовые расстройства);
- мозговой инсульт;
- «механические» повреждения: острые повреждения миокарда, осложняющие острый коронарный синдром (разрыв свободной стенки, дефект межжелудочковой перегородки, острая митральная регургитация), травма грудной клетки или катетеризация полостей сердца, острая дисфункция нативного или искусственного клапана сердца вследствие эндокардита, диссекции аорты или тромбоза.

В периоперационный период этиопатогенез декомпенсации ХСН или вновь возникшей ОСН чаще всего многофакторный. Причинами декомпенсации сердечной деятельности в этой клинической ситуации могут быть МПНО, гипervолемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системы, гиперкортизолемиа, метаболические и электролитные нарушения, а также снижение активности плановой пероральной лекарственной терапии, обеспечивавшей компенсацию кровообращения [13, 21, 49, 50]. Для предупреждения прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания и снижения риска периоперационных кардиальных осложнений рекомендуют обязательное продолжение предоперационной лекарственной терапии в послеоперационный период [21].

Наиболее вероятными периодами развития ОСН (или декомпенсации ХСН) являются:

1) непосредственный операционный и ранний послеоперационный период, когда основными этиопатогенетическими факторами являются длитель-

particular patient (age, concomitant cardiovascular diseases and specific risk factors), specific features of perioperative management including pharmacotherapy and specifics of the anesthetic-resuscitation support.

Indications for abandonment of an elective operative intervention and targeted treatment occur when severe cardiovascular disorders are diagnosed in a patient (table 2) [24, 26, 51]. In this instance, it is recommended to evaluate angina severity in IHD patients according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society (CCS), which distinguishes five FC:

FC 0 — asymptomatic course of the disease;

FC I — angina only during a rigorous or prolonged exercise;

FC II — minor symptoms only during active exercise;

FC III — angina pain or equivalent — dyspnea during everyday activity;

FC IV — angina during a minor stress or at rest.

Earlier, only vascular operations (operations on the aorta, large and peripheral arteries) were regarded as operative interventions of high cardiac risk (the summary occurrence of cardiac death and non-fatal MI within 30 perioperative days exceeds 5%), with the exception of carotid endarterectomy [13, 26]. It used to be stressed that endoscopic operative interventions, for example, laparoscopic, have the same cardiac risk as laparotomic [13]. The risk of different endoscopic operative interventions should be obviously assessed based on their type and scope. Besides, different types of operative interventions performed in different hospitals of different countries might probably have a different cardiac risk. This is true, for example, of thoracic operations which some sources classify as operations of average risk and other - as high [13, 26, 52]. Without delving into discussion on this intricate problem, we will note that continuous review of opinion concerning the cardiac risk of operative interventions has been reflected in the recommendations of the RF Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists [53] and in the amendments published in 2017 and partial revision of the European recommendations [54] (table 3). It can be assumed that this version of POCC risk assessment is currently the most relevant.

According to contemporary thinking, during general surgical and vascular operative interventions, the POCC risk factors are [18]: age >65 years, patient's physical status according to ASA >3, operation urgency, preoperative CHF, chronic obstructive lung disease, acute renal failure or use of hemodialysis, creatinine >120 mg/l, hematocrit <34%, operation duration >240 min.

Previous focused studies identified a number of additional predictors of POCC [50]: MI in past medical history, verified IHD, heart rhythm disorders in past medical history, intermittent lameness, diabetes mellitus requiring treatment, preoperative use of ni-

ное оперативное вмешательство, ишемия миокарда и активные инфузии, приводящие к гиперволемии;

2) 3–4-е послеоперационные сутки, когда основной причиной гиперволемии может стать реабсорбция жидкости из третьего пространства [13, 21, 49].

Оценка риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии

Общие положения. Подробный пошаговый алгоритм оценки риска кардиальных осложнений у хирургических больных представлен в российских и зарубежных рекомендациях [12, 13, 21, 24, 26], поэтому остановимся лишь на основных аспектах проблемы. Риск кардиальных осложнений зависит от характеристик оперативного вмешательства (вид, срочность, ожидаемая длительность), особенностей состояния конкретного больного (возраст, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и специфических факторов риска), особенностей периоперационной лечебной тактики, включая фармакотерапию и особенности анестезиолого-реаниматологического обеспечения.

Показания к отмене планового оперативного вмешательства и целенаправленному лечению возникают, когда у пациента диагностируют тяжелые сердечно-сосудистые нарушения (табл. 2) [24, 26, 51]. При этом выраженность стенокардии у больных ИБС рекомендуют оценивать по классификации Канадского общества кардиологов (CCS), выделяющей пять ФК:

ФК 0 — бессимптомное течение заболевания;

ФК I — стенокардия только во время напряженной или длительной физической активности;

ФК II — незначительные симптомы только во время активной физической деятельности;

ФК III — стенокардитические боли или эквивалент — одышка при повседневной деятельности;

ФК IV — стенокардия при малейшей нагрузке или в покое.

Ранее к оперативным вмешательствам высокого кардиального риска (суммарная частота сердечной смерти и нефатальных ИМ в течение 30 суток послеоперационного периода более 5%) относили только сосудистые операции (операции на аорте, крупных и периферических артериях), за исключением каротидной эндартерэктомии [13, 26]. Причем подчеркивалось, что эндоскопические оперативные вмешательства, например лапароскопические, имеют такой же кардиальный риск, как и лапаротомические [13]. Очевидно, риск различных эндоскопических оперативных вмешательств следует оценивать, исходя из их вида и объема. Кроме того, вероятно, что различные виды оперативных вмешательств, выполняемые в различных стационарах различных стран могут иметь отличающийся кардиальный риск. Это относится, например к торакальным операциям, которые одни источники относят к операциям среднего риска, а другие

trates or digoxin, detection of myocardial ischemia during the perioperative period, general anesthesia based on narcotic analgesics. The authors drew a distinction of risk factors between coronarogenic complications and HF [55]. The first group of complications was predisposed by: lameness, drastic limitation of exercise, hypercreatinemia (>200 mg/l) and signs of myocardial ischemia during Holter monitoring after operation. The predictors of CH development were: heart rhythm disorders in past medical history, diabetes mellitus requiring treatment, prolonged anesthesia and operation, vascular surgery, general anesthesia based on narcotic analgesics or isoflurane combined with narcotic analgesics.

It should be noted that thanks to cardiology progress and high treatment and diagnostic level of medicine achieved over recent years, POCC predictors change, their list becomes shorter [51, 55]. According to Orion research (Italy), the main predictors of POCC are: high-risk operative intervention (based on the scale of risk of cardiac complications of noncardiac operations), severe renal failure, CHF, and age [55].

Evaluation of preoperative functional reserves.

Functional reserves of the body (the level of physical activity) can be determined during stress tests (bicycle exercise, treadmill test) or approximately using a computational method [56]. As a conventional unit of physical activity, 1 metabolic equivalent (MET) has been adopted, which corresponds to oxygen uptake at a rate of 3.5 ml/kg/min (oxygen uptake at rest in a man of 40 years of age with a body weight equal to 70 kg). In interviewing a patient, it is possible to evaluate his functional status approximately by assessing his everyday activity using targeted questions [13, 24, 26, 53] (table 4). Answers to the said simple questions allow determining whether the patient performs exercise <4 MET or >4 MET. When the functional capability exceeds 4 MET, no further examination is required. When it is impossible to perform exercise of more than 4 MET, the risk of POCC is high.

Indices of the risk of complications. Along with the qualitative determination of the POCC risk, a quantitative estimate of the latter is expedient (in percent and/or conventional points). The first quantitative index of POCC risk assessment was developed by Goldman L. et al. [57]. This index is referred to as the 'original cardiac risk index' (CRI) or 'Goldman index' [49]. The calculation should take into account not only the data of past medical history and physical examination, but some laboratory test values, calculation of ectopic beat of heart, etc. The maximal score might amount to 55 points. It is possible to calculate the index automatically with the help of calculator posted in Internet: <https://reference.medscape.com/calculator/cardiac-risk-noncardiac-surgery-goldman>

Later, Detsky A. S. et al. [58, 59] pointed out the insufficient predicting accuracy of the original CRI and suggested its modification — a further detailed 'modified CRI' or 'Detsky index', which maximal

Таблица 2. Сердечно-сосудистые нарушения, требующие отмены плановой операции, немедленного целенаправленного обследования и лечения [24, 26, 51].**Table 2. Cardiovascular disorders necessitating cancellation of an elective operation and immediate targeted examination and treatment [24, 26, 51].**

Патология	Примеры	Pathology	Examples
Нестабильные коронарные состояния	Острый коронарный синдром ИМ давностью менее 30 суток Нестабильная стенокардия Стабильная стенокардия III-IV ФК по классификации CCS	Unstable coronary condition	Acute coronary syndrome MI less than 30 days ago Unstable angina Stable angina & FC III-IV according CCS
Тяжелая ХСН	Декомпенсированная ХСН (III-IV ФК по классификации NYHA), прогрессирующая или впервые диагностированная ХСН	Severe CHF	Decompensated CHF (FC III-IV according to NYHA), progressing or first diagnosed CHF
Выраженные нарушения ритма и проводимости сердца	А-В блокада 2 степени типа Мобитц 2 А-В блокада 3 степени Симптомная желудочковая аритмия Впервые выявленная устойчивая желудочковая тахикардия, Суправентрикулярная аритмия с неконтролируемой частотой желудочкового ритма (более 100 в минуту в покое) Симптомная синусовая брадикардия, эпизоды асистолии > 3 с, фибрилляция предсердий (брадисистолия)	Marked disorders of cardiac rhythm and conduction	Mobitz type 2 second-degree atrioventricular block Second-degree atrioventricular block Third-degree atrioventricular block Symptomatic ventricular arrhythmia De novo steady ventricular tachycardia, Supraventricular arrhythmia with uncontrolled ventricular rhythm rate (more than 100 bpm at rest) Symptomatic sinus bradycardia, asystole episodes > 3 s, atrial fibrillation (bradysystole)
Тяжелые клапанные пороки	Тяжелый аортальный стеноз (средний градиент на аортальном клапане >40 мм рт.ст.; площадь отверстия аортального клапана <1 см ² или выраженная клиническая картина) Симптомный митральный стеноз (симптомы ХСН, прогрессирующая одышка при нагрузке, пресинкопальные состояния при нагрузке)	Severe valve defects	Severe aortic stenosis (mean gradient on aortic valve >40 mm Hg; aortic valve opening area <1 cm ² or pronounced clinical pattern) Symptomatic mitral stenosis (CHF symptoms, progressing stress dyspnea, presyncopal conditions on exertion)

источники — высокого [13, 26, 52]. Не углубляясь в дискуссию по этой сложной проблеме, отметим, постоянный пересмотр взглядов на кардиальный риск оперативных вмешательств нашел свое отражение в рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ [53] и в опубликованных в 2017 г. дополнениях и частичном пересмотре европейских рекомендаций [54] (табл. 3). Можно полагать, что этот вариант оценки риска ПОКО является в настоящее время наиболее актуальным.

По современным представлениям при общехирургических и сосудистых оперативных вмешательствах факторами риска ПОКО являются [18]: возраст >65 лет, физический статус пациента по классификации ASA >3, экстренность операции, предоперационная ХСН, хроническая обструктивная болезнь легких, острая почечная недостаточность или использование гемодиализа, уровень креатинина >120 мг/л, гематокрит <34%, длительность операции >240 мин.

В ранних целенаправленных исследованиях выявляли ряд дополнительных предикторов ПОКО [50]: ИМ в анамнезе, верифицированная ИБС, нарушения ритма сердца в анамнезе, перемежающаяся хромота, сахарный диабет, требующий лечения, предоперационное применение нитратов или дигоксина, выявление ишемии миокарда в

value might be 100 points. In the original version, this index took into account POCC occurrence in a particular medical institution during a given type of surgery [59]. Using the on-line calculator, it is possible to calculate the Detsky index without introducing the correcting factor for occurrence of complications in a particular medical institution: <https://reference.medscape.com/calculator/cardiac-risk-noncardiac-surgery-detsky>

Using calculators posted in Internet, one should bear in mind that they are intended for educational rather than clinical purposes.

In the domestic healthcare environment, during abdominal surgeries (laparotomy), for elderly population, the Goldman and Detsky CRI demonstrated only a moderate predictive capability (the area under ROC-curve was about 0.7), the sensitivity and specificity of both indices did not reach 70% [5, 7]. The model based on the Detsky index, which was built using the correcting factor for real occurrence of complications in a particular medical institution, provided an acceptable accuracy of the prognosis while the Goldman index predicted the 1.7-fold lesser occurrence in the same clinical environment [5, 7].

Current clinical recommendations do not contain specific indications of the choice of diagnostic and treatment tactics in case of this class or other accord-

Таблица 3. Степень кардиального риска некардиальных операций [53,54].
Table 3. Level of cardiac risk of noncardiac operations [53, 54].

Risk of Complications	Operative Interventions
Low (<1%)	Surface On breast Dental On thyroid Ophthalmological Reconstructive On carotid arteries in case of asymptomatic course (carotid endarterectomy or stenting) Minor gynecological Minor orthopedic Minor urological
Average (1–5%)	Intraperitoneal (splenectomy, hernioplasty, cholecystectomy) On carotid arteries when there are clinical symptoms (carotid endarterectomy or stenting) Peripheral artery angioplasty Endovascular prosthetics of aorta On the head and neck Neurosurgical Major orthopedic Major urological Major gynecological Kidney transplantation Minor thoracic
High (>5%)	Operations on aorta and large arteries Open surgeries on lower limb vessels, amputations or thrombectomy In pancreaticoduodenal region Hepatic resection, bile duct surgeries Esophagectomy Operations for enterobrosia Adrenalectomy Total cystectomy Pneumonectomy Liver or lung transplantation

Примечание. Risk of Complications — риск осложнений; Low — низкий; Average — средний; High — высокий; Operative Interventions — оперативные вмешательства; Surface — поверхностные; On breast — на молочных железах; Dental — стоматологические; On thyroid — на щитовидной железе; Ophthalmological — офтальмологические; Reconstructive- реконструктивные; On carotid arteries in case of asymptomatic course (carotid endarterectomy or stenting) — на сонных артериях при бессимптомном течении (каротидная эндартерэктомия или стентирование); Minor — малые; gynecological — гинекологические; orthopedic — ортопедические; urological — урологические; Intraperitoneal (splenectomy, hernioplasty, cholecystectomy) — интраперитонеальные (спленэктомия, герниоластик, холецистэктомия); On carotid arteries when there are clinical symptoms (carotid endarterectomy or stenting) — на сонных артериях при наличии клинических симптомов (каротидная эндартерэктомия или стентирование); Peripheral artery angioplasty — ангиопластики периферических артерий; Endovascular prosthetics of aorta — эндоваскулярные протезирования аорты; On the head and neck — на голове и шее; Neurosurgical — нейрохирургические; Major — обширные; Kidney transplantation — трансплантации почки; thoracic — торакальные; Operations on aorta and large arteries — операции на аорте и крупных артериях; Open surgeries on lower limb vessels, amputations or thrombectomy — открытые операции на сосудах нижних конечностей, ампутации или тромбэктомии; In pancreaticoduodenal region — на панкреатодуоденальной зоне; Hepatic resection, bile duct surgeries — резекции печени, вмешательства на желчных протоках; Esophagectomy — эзофагэктомии; Operations for enterobrosia — операции по поводу перфораций кишечника; Adrenalectomy — резекции надпочечников; Total cystectomy — тотальные цистэктомии; Pneumonectomy — пневмонэктомии; Liver or lung transplantation — трансплантации печени или легких.

периоперационный период, общая анестезия на основе наркотических анагетиков. При этом авторы дифференцировали факторы риска коронарогенных осложнений и СН [55]. К первой группе осложнений предрасполагали: хромота, резкое ограничение физической активности, гиперкреатинемия (>200 мг/л) и признаки ишемии миокарда при Холтеровском мониторинге после операции. Предикторами развития СН были: нарушения ритма сердца в анамнезе, сахарный диабет, требующий лечения, длительная анестезия и операция, сосудистая хирургия, общая анестезия на основе наркотических анагетиков или комбинации изофлурана и наркотических анагетиков.

ing to the original or modified CRI, which considerably diminishes their clinical significance. Besides, both indices require a set of laboratory tests, ECG data, their computation is rather laborious, etc., which might impede their introduction into the domestic clinical practice.

These drawbacks are absent in the much simpler 'revised CRI' (RCRI) or 'Lee index' [60]. This index was offered by the authors for a maximally wide use as the simplest and most meaningful predictive index (table 5). By now, RCRI (Lee index) is included in the recommendations on reduction of the risk of cardiac complications in noncardiac surgery of different countries and medical communities [13, 22–24, 26, 53]. In

Таблица 4. Примерная оценка энергетических затрат при различном уровне физической активности [13,24,26].
Table 4. Approximate estimation of energy consumption at different levels of physical activity [13, 24, 26].

Can you:	Can you:
1 MET	4 MET
Take care of yourself, eat, put on clothes, visit toilet?	Make 1–2 flights upstairs or go uphill?
Walk around your house?	Run a short distance?
	Make 1–2 flights upstairs or go uphill?
	Run a short distance?
Walk 100 m over an even surface at a speed of 3–5 km/hr?	Engage in energy-intensive sports such as swimming, tennis, football, basketball, skiing?
4 MET	>10 MET

Примечание. Can you – можете ли Вы; take care of yourself, eat, put on clothes, visit toilet – обслуживать себя, есть, одеваться, посещать туалет; walk around your house – гулять вокруг дома; walk 100 m over an even surface at a speed of 3–5 km/hr – пройти расстояние 100 м по ровной поверхности со скоростью 3–5 км/ч; make 1–2 flights upstairs or go uphill – подниматься на 1–2 лестничных пролета или идти в гору; run a short distance – пробежать короткую дистанцию; engage in energy-intensive sports such as swimming, tennis, football, basketball, skiing – заниматься спортом с высокими энергозатратами, таким как плавание, теннис, футбол, баскетбол, лыжи.

Следует отметить, что, благодаря прогрессу кардиологии и высокому лечебно-диагностическому уровню медицины, достигнутому за последние годы, предикторы ПОКО меняются, перечень их сокращается [51, 55]. Так, по данным итальянского исследования Orion, основными предикторами ПОКО являются: оперативное вмешательство высокого риска (по шкале риска кардиальных осложнений некардиальных операций), тяжелая почечная недостаточность, ХСН и возраст [55].

Оценка предоперационных функциональных резервов. Функциональные резервы организма (степень физической активности) можно определить во время нагрузочных тестов (велоэргометрия, тредмил-тест) или ориентировочно путем расчетной методики [56]. В качестве условной единицы измерения физической активности принят 1 метаболический эквивалент (MET), который соответствует потреблению кислорода со скоростью 3,5 мл/кг/мин (потребление кислорода в покое у мужчины 40 лет с массой тела 70 кг). При опросе больного есть возможность ориентировочно оценить его функциональный статус путем оценки его повседневной активности с помощью целенаправленных вопросов [13, 24, 26, 53] (табл. 4). Ответы на указанные простые вопросы позволяют определить, выполняет ли пациент физическую нагрузку <4 MET или >4 MET. При функциональной способности более 4 MET дальнейшее обследование не требуется. При невозможности выполнить нагрузку более 4 MET риск ПОКО повышен.

Индексы риска осложнений. Наряду с качественным определением риска ПОКО, целесообразна количественная оценка (в процентах и/или условных баллах) последних. Первый количественный индекс оценки риска ПОКО разработали Goldman L. и соавт. [57]. Этот индекс называют «оригальный индекс кардиального риска (ИКР)» или «индекс Goldman» [49]. При расчете следует учитывать не только данные анамнеза и физического обследования, но и некоторые лабораторные показатели, подсчет частоты экстрасистол и др.

the total cohort of patients, the RCRI score corresponds to POCC occurrence as follows: 0 – 0.4%, 1 – 0.9%, 2 – 7%, >3 – 11% [60].

At the same time, the interpretation of RCRI calculation results for different types of operative interventions vary considerably. To calculate the index, one can use the on-line calculator providing RCRI calculation for the surgery of abdominal aorta aneurysms, orthopedic, vascular, thoracic, and abdominal operations: https://reference.medscape.com/guide/medical-calculators#heart_and_chest

Though RCRI is included in most current recommendations, its predictive capability still remains a subject for discussion [56]. For example, the investigation undertaken in the Erasmus University Rotterdam Hospital (the Netherlands) [52] has shown insufficient accuracy of the forecast. The authors recommended to add into RCRI more details about the nature of operative intervention and patient's age (the 'adapted Lee index'). On the contrary, Canadian researchers [61] emphasize high accuracy of the forecast provided by RCRI. Moreover, the authors point out that the accuracy of prediction does not fall down when existence of insulin-dependent diabetes and renal dysfunction is not analyzed. It should be noted that the least significance of these two RCRI risk factors out of six available was mentioned by its developers themselves [60]. The RCRI validation studies carried out under real-life conditions of the domestic healthcare have shown that it falls short of forecast accuracy compared to the Detsky index [5, 7]. At the same time, the simplicity of RCRI usage paves undoubtedly the way to its wide application and inclusion into meaningful international recommendations, the more so as the specificity of diagnostic measures and preoperation preparation of patients in the real clinical environment rest on qualitative indices (low, intermediate, high risk) and such approximate signs as patients' physical activity (functional reserves) expressed in MET rather on precise prevalence of predicted complications.

Besides, the parameters studied by Lee T. H. et al. [60] are currently treated as 'clinical risk factors' (pres-

Максимальная оценка может составить 55 баллов. Автоматический расчет индекса возможен с помощью калькулятора, размещенного в Интернете: <https://reference.medscape.com/calculator/cardiac-risk-noncardiac-surgery-goldman>.

В дальнейшем Detsky A.S. и соавт. [58, 59] отметили недостаточную предикторную точность оригинального ИКР и предложили его модификацию — еще более подробный «модифицированный ИКР» или «индекс Detsky», максимальное значение которого может составить 100 баллов. В оригинальной редакции этот индекс учитывал частоту развития ПОКО в конкретном лечебном учреждении при данном виде хирургического лечения [59]. С помощью он-лайн калькулятора возможен расчет индекса Detsky без введения поправки на частоту осложнений в конкретном медицинском учреждении: <https://reference.medscape.com/calculator/cardiac-risk-noncardiac-surgery-detsky>.

Используя калькуляторы, размещенные в Интернете, следует иметь в виду, что они предназначены для образовательных, а не для клинических целей.

В условиях отечественного здравоохранения при выполнении абдоминальных (лапаротомия) вмешательств больным старшей возрастной группы ИКР Goldman и Detsky продемонстрировали лишь умеренную прогностическую способность (площадь под ROC-кривой около 0,7), чувствительность и специфичность обоих индексов не достигла 70% [5, 7]. Модель на основе индекса Detsky, построенная с использованием поправки на реальную частоту осложнений в конкретном медицинском учреждении, обеспечила приемлемую точность прогноза, а индекс Goldman в этой же клинической ситуации предсказал в 1,7 раза меньшую частоту [5, 7].

Современные клинические рекомендации не содержат конкретных указаний на выбор диагностически-лечебной тактики при том или ином классе по оригинальному или модифицированному ИКР, что существенно снижает их клиническую значимость. Кроме того, оба индекса требуют комплекса лабораторных исследований, данных ЭКГ, подсчет их достаточно трудоемок и т. д., что может затруднить их внедрение в отечественную клиническую практику.

Эти недостатки отсутствуют у значительно более простого «пересмотренного ИКР — ПИКР» (от англ. — Revised Cardiac Risk Index — RCRI) или «индекса Lee» [60]. Этот индекс был предложен авторами для максимально широкого использования как наиболее простой и информативный прогностический показатель (табл. 5). К настоящему времени ПИКР (индекс Lee) включен в рекомендации по снижению риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии различных стран и медицинских сообществ [13, 22–24, 26, 53]. В общей когорте больных бальная оценка по ПИКР соответ-

ence of angina and earlier MI occurred more than 30 days before, CHF, an acute cerebrovascular accident or transient ischemic attack in past medical history, blood plasma creatinine over 177 $\mu\text{mol/l}$ and/or creatinine clearance less than 60 ml/min, diabetes mellitus requiring insulin therapy) [24], which are recommended to be taken into account in determining the diagnostic and treatment tactics in patients with low functional reserves (<4 MET) [26]. The same factors are included in the three-level cardiac risk classification recommended by the Spanish authors (table 6) [21].

Thus, mandatory identification and assessment of the risk factors included in RCRI have apparent applied significance in implementation of a strategy aimed at reduction of the risk of cardiac complications. Taking into account that patients can develop perioperative type 1 MI without IHD signs, domestic authors recommend using the scale of atherosclerosis markers to predict the probability of such complication (table 7) [5, 7, 53]. Presence of 5 risk factors and more evidences a high risk of perioperative MI. Unfortunately, this predicting scale has not been validated on a large cohort of patients to the present day.

Among domestic developments, the individual risk index (IRI) of cardiac complications is worth mentioning, which is calculated by a special formula based on 5 signs: CHF in past medical history, age older than 70 years, presence of angina and FC II or FC III, non-sinus heart rhythm, >5 ventricular extrasystoles at sinus heart rhythm [33]. The index has been developed based on the logit regression method and can be calculated with the help of a special formula. According to the authors [32], in the population analyzed (elderly oncological patients), IRI possesses a better predictive capability than RCRI.

Search for and validation of new predictive indices continues abroad. The authors of the Orion study are validating a scale that includes 4 risk factors: a high-risk operative intervention, glomerular filtration rate <30 ml/min., presence of CHF in a patient older than 75 years of age or an age over 75 years in the absence of CHF [56]. Within the frames of the National Surgical Quality Program (NSQIP), based on the analysis of data of 211410 surgical patients, the American College of Surgeons has developed a scale for assessment of the risk of MI/cardiac arrest (MICA) [62]. Calculation of the NSQIP_MICA index (NSQIP index) includes the type of operative intervention, qualitative evaluation of the level of functional reserves' lessening, the degree of blood creatinine increase, and the anesthesiological risk according to ASA. It is impossible to calculate this index manually, but there is an on-line calculator available in Internet: <http://www.surgicalriskcalculator.com/mior-cardiacarrest>.

The NSQIP index is recommended for clinical use in the latest recommendations published in 2017–2018 [22, 23].

Natriuretic peptides (NUP) of type B in predicting POCC. Recently, the interest of clinicians to

Таблица 5. Факторы риска, входящие в расчет ПИКР [60].**Table 5. Risk factors included in RCRI calculation [60].**

Risk Factors	Points
High-risk surgery	1
Ischemic heart disease (myocardial infarction in past medical history, positive stress tests in past medical history, angina complaints, nitrate therapy, Q wave on ECG)	1
CHF (CHF signs in past medical history, pulmonary edema in past medical history, night dyspnea attacks, bubbling rale in the lungs or cantering rhythm, augmented lung markings on X-ray)	1
Acute cerebrovascular event or transient ischemic attack in past medical history	1
Insulin-dependent diabetes mellitus	1
Serum creatinine >180 $\mu\text{mol/l}$	1

Примечание. Risk Factors – факторы риска; high-risk surgery – хирургическое вмешательство высокого риска; ischemic heart disease (myocardial infarction in past medical history, positive stress tests in past medical history, angina complaints, nitrate therapy, Q wave on ECG) – ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, положительный нагрузочный тест в анамнезе, жалобы на стенокардию, терапия нитратами, Q зубец на ЭКГ); CHF (CHF signs in past medical history, pulmonary edema in past medical history, night dyspnea attacks, bubbling rale in the lungs or cantering rhythm, augmented lung markings on X-ray) – ХСН (признаки хсн в анамнезе, отёк легкого в анамнезе, приступы ночной одышки, влажные хрипы в легких или ритм галопа, усиленный легочный рисунок на рентгенограмме); acute cerebrovascular event or transient ischemic attack in past medical history – острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; insulin-dependent diabetes mellitus – инсулин-зависимый сахарный диабет; serum creatinine – креатинин сыворотки; Points – баллы.

ствлению частоте ПОКО следующим образом: 0 баллов – 0,4%, 1 – 0,9%, 2 – 7%, >3 – 11% [60].

Вместе с тем, интерпретация результатов расчета ПИКР для различных видов оперативных вмешательств существенно варьируется. Для расчета индекса можно использовать он-лайн калькулятор, обеспечивающий расчет ПИКР для хирургии аневризм брюшной аорты, ортопедических, сосудистых, торакальных и абдоминальных операций: https://reference.medscape.com/guide/medical-calculators#heart_and_chest.

Хотя ПИКР включен в большинство современных рекомендаций, его прогностическая способность продолжает оставаться предметом дискуссии [56]. Например, исследование, выполненное в клинике Университета им. Эразма Роттердамского (Нидерланды) [52], показало недостаточную точность прогноза. Авторы рекомендовали добавлять в ПИКР более подробную информацию о характере оперативного вмешательства и возраст больных («адаптированный» индекс Lee). Напротив, канадские исследователи [61] подчеркивают высокую точность прогноза, обеспечиваемого ПИКР. Более того, авторы указывают, что точность прогноза не снижается, если не анализировать наличие инсулин-зависимого диабета и почечной дисфункции. Надо отметить, что на наименьшую значимость этих двух среди шести факторов риска ПИКР указывали сами его разработчики [60]. Исследования по валидации ПИКР в реальных условиях ответственного здравоохранения показали, что он уступает в точности прогноза индексу Detsky [5, 7]. Вместе с тем, простота применения ПИКР, несомненно, является залогом его широкого применения и включения в доказательные международные рекомендации. Тем более, что особенности диагностических мер и предоперационной подготовки больных в реальных клинических условиях опираются не на точную частоту прогнозируемых осложнений, а на качественные показатели (низ-

usage of B type NUP as myocardial tension biomarkers grows increasingly. The contemporary understanding of the physiology and biochemistry of type B NUP secreted by the heart, which are components of a complex neuroendocrine system, is described quite explicitly [63, 64]. NUP of different types (A, B, C, urodilatin) have been identified. In addition to influence on the activity of sympathoadrenal system, water-salt metabolism, circulating blood volume and vascular tone, suppressing effect on the renin-angiotensin-aldosterone system, different types of NUP regulate proliferative processes, activate lipolysis, oxidation of nonesterified fatty acids, mitochondrial biogenesis, activate release of adiponectin and decrease secretion of leptin, increase glucose-stimulated secretion of insulin, cause relaxation of smooth muscles of bowels, are involved in inflammation and carcinogenesis processes [63, 65, 66]. NUP have a specific receptor apparatus and their enzyme-dependent breakdown takes place with the help of neutral endopeptidase enzyme (neprilysin).

Type B or 'brain' NUP (brain natriuretic peptide – BNP) is actively secreted by ventricular myocardium. BNP flux into blood is an autoregulatory heart reaction providing adaptation to overload by volume and other stress impacts that can lead to increased load on cardiomyocytes and their overdistension. In the course of BNP secretion into blood from the molecule of hormonal precursor proBNP under the action of specific enzyme corin, polypeptide molecule of inactive substance N-terminal segment proBNP (NT-proBNP) separates. BNP and NT-proBNP are biomarkers that can be used in the laboratory diagnosis of different diseases, but first of all in CHF patients [63, 64]. The interpretation of biomarker analysis findings should take into account the peculiarities of their physiology and morbid physiology (table 8).

During the latest 2–3 years, the clinicians' attitude to the diagnostic value of B type NUP has clearly changed including in official international recommendations on the CHF diagnosis and treatment. In the

Таблица 6. Трехуровневая шкала оценки риска ПОКО при некардиальных операциях [21].
Table 6. Three-level scale of POCC risk assessment during noncardiac surgeries [21].

Risk	Factors
Low level	A patient without a diagnosed cardiovascular disease subject to presence of <2 risk factors
Intermediate level	A patient without a diagnosed cardiovascular disease when 2 risk factors are present
High level	Acute coronary syndrome Angina CHF Clinically expressed cardiac valve defects Cyanotic congenital heart diseases or pulmonary hypertension
Cardiac risk	Insulin-dependent diabetes Renal failure Age > 65 years Acute cerebrovascular event or transient ischemic attack in past medical history

Примечание. Risk – риск; low – низкий; intermediate – промежуточный; high – высокий; level – уровень; cardiac – кардиальный; factors – факторы; a patient without a diagnosed cardiovascular disease – больной без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; subject to presence of <2 risk factors – при наличии <2 факторов риска; when 2 risk factors are present – при наличии 2 факторов риска; acute coronary syndrome – острый коронарный синдром; angina – стенокардия; CHF – ХСН; clinically expressed cardiac valve defects – клинически выраженные клапанные пороки сердца; cyanotic congenital heart diseases or pulmonary hypertension – сложные врожденные пороки сердца или легочная гипертензия; insulin-dependent diabetes – инсулин-зависимый диабет; renal failure – почечная недостаточность; age > 65 years – возраст > 65 лет; acute cerebrovascular event or transient ischemic attack in past medical history – острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

кий, промежуточный, высокий риск) и такие ориентировочные признаки, как физическая активность (функциональные резервы) больных, выраженные в MET.

Кроме того, показатели, изученные Lee T. H. и соавт. [60], в настоящее время рассматривают как «клинические факторы риска» (наличие стенокардии, перенесенный ИМ давностью более 30 суток, ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, креатинин плазмы крови более 177 мкмоль/л и/или клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сахарный диабет, требующий инсулинотерапии) [24], которые рекомендуют учитывать при определении лечебно-диагностической тактики у больных с низкими функциональными резервами (<4 MET) [26]. Эти же факторы входят в трехуровневую классификацию степеней кардиального риска, рекомендуемую испанскими авторами (табл. 6) [21].

Таким образом, обязательное выявление и оценка факторов риска, включенных в ПИКР, имеют несомненное прикладное значение в реализации стратегии, направленной на снижение риска кардиальных осложнений. Учитывая, что периоперационный ИМ 1-го типа может развиваться у больных без признаков ИБС, для прогнозирования вероятности такого осложнения отечественные авторы рекомендуют использовать шкалу маркеров атеросклероза (табл. 7) [5, 7, 53]. Наличие 5 и более факторов риска свидетельствует о высоком риске периоперационного ИМ. К сожалению, эта прогностическая шкала до настоящего времени не прошла валидации в обширной когорте больных.

Среди отечественных разработок следует отметить индекс индивидуального риска (ИИР) кардиальных осложнений, рассчитываемый по специальной формуле на основе 5 признаков: нали-

American guidelines on CHF diagnosis and treatment of 2013, a rather cautious attitude to assessment of the diagnostic value of B type NUP was observed [42]. Similarly, the European guidelines on use of B type NUP in acute cardiac care of 2012 note that though these biomarkers can be useful in CHF diagnosis and risk stratification in in-patients, they do not have significant advantages over other biomarkers and their specificity is to be further investigated [65]. Correspondingly, the European guidelines on reduction of the risk of cardiac complications for noncardiac surgery of 2014 say that BNP and NT-proBNP may be used to get independent predictive information about the risk of perioperative and delayed complications in high-risk patients; however, their routine use is not recommended [13].

In 2015, a systematic overview and meta-analysis dedicated to the diagnostic value of NUP assessment during AHF and CHF was published [67]. The authors pointed out high diagnostic value of the biomarkers. They emphasized that low NUP with high sensitivity eliminates CHF. The European guidelines on CHF diagnosis and treatment of 2016 pay much attention to B type NUP. The level of these biomarkers is given as one of the main diagnostic criteria for CHF with decreased and normal LVEF. BNP or NT-proBNP monitoring is recommended in different clinical situations, in case of dyspnea of unclear etiology, acute blood circulation decompensation, etc. [43]. The Spanish guidelines on reduction of the risk of cardiac complications in CHF patients (2015) recommend assessment of NUP to get independent diagnostic information about the risk of perioperative and delayed cardiac complications in high-risk patients [21]. Moreover, the authors recommended a CHF detection algorithm based on determination of the level of BNP or NT-proBNP and providing for obligatory echo-cardiography in patients whose blood BNP is higher than 100 pg/ml or

Таблица 7. Факторы риска/маркеры атеросклероза [5,7].
Table 7. Atherosclerosis Markers/Risk Factors [5, 7].

Показатели
Транзиторная ишемическая атака, инфаркт головного мозга, стеноз сонной артерии более 50% (по данным ультразвуковой доплерографии) и/или реконструктивные вмешательства на сонных артериях в анамнезе
Аневризма брюшного или грудного отдела аорты
Атеросклероз сосудов нижних конечностей: наличие гемодинамически значимых стенозов в сочетании с клиническими признаками недостаточности кровообращения или реконструктивные вмешательства на артериях нижних конечностей в анамнезе
Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе
Курение
Дислипидемия: индекс атерогенности (отношение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности к содержанию холестерина липопротеидов высокой плотности) более 3
Индекс массы тела более 25 кг/м ²
Артериальная гипертензия: АД >140/80 мм рт. ст. или применение гипотензивных препаратов

Parameters
Transient ischemic attack, brain infarction, carotid artery stenosis over 50% (according to Doppler US examination) and/or reconstructive interventions on carotid arteries in past medical history
Abdominal or thoracic aorta aneurysm
Lower limb atherosclerotic vascular disease: presence of hemodynamically significant stenosis combined with clinical signs of circulatory deficiency, or reconstructive interventions on low limb arteries in past medical history
Diabetes mellitus or impaired glucose tolerance
Smoking
Dyslipidemia: the atherogenic index (relation of the content of low density lipoprotein cholesterol to the content of high density lipoprotein cholesterol) more than 3
Body mass index over 25 kg/m ²
Arterial hypertension: ABP >140/80 mm Hg or use of antihypertensive agents

чие ХСН в анамнезе, возраст старше 70 лет, наличие стенокардии II ФК или III ФК, несинусовый ритм сердца, >5 желудочковых экстрасистол при синусовом ритме сердца [33]. Индекс разработан на основе метода логистической регрессии и может быть рассчитан с помощью специальной формулы. По мнению авторов [32], в проанализированной популяции (онкологические больные старшей возрастной группы) ИИР обладает лучшей предикторной способностью, чем ПИКР.

Продолжается поиск и валидизация новых прогностических индексов за рубежом. Авторы исследования Orion валидизируют шкалу, включающую 4 фактора риска: оперативное вмешательство высокого риска, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, наличие ХСН у больного старше 75 лет или возраст старше 75 лет при отсутствии ХСН [56]. Американский колледж хирургов в рамках программы Национальной программы улучшения качества хирургии (NSQIP) на основании анализа данных 211410 хирургических больных, разработал шкалу оценки риска ИМ/остановки сердца (MICA) и [62]. В расчет индекса NSQIP_MICA (индекс NSQIP) включаются вид оперативного вмешательства, качественная оценка степени снижения функциональных резервов, степень повышения уровня креатина в крови и анестезиологический риск по ASA. Расчет этого индекса вручную не возможен, но в Интернете доступен онлайн калькулятор: <http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest>.

Индекс NSQIP рекомендован для клинического использования в наиболее современных рекомендациях, опубликованных в 2017–2018 гг. [22, 23].

Натрийуретические пептиды (НУП) В-типа в прогнозировании ПОКО. В последнее время неуклонно возрастает интерес клиницистов к использованию в качестве биомаркеров напряжения миокарда НУП В-типа. Современные пред-

NT-proBNP is higher than 300 pg/ml. It is also mentioned that CHF probability equals to 95% at BNP>400 pg/ml and/or NT-proBNP>1800 pg/ml.

Finally, the American guidelines on CHF of 2017 paid maximal attention to type B NUP. According to the latest data, a number of important addenda were made concerning diagnostic and screening use of BNP and NT-proBNP [68]. In particular, for the first time it was mentioned that the NUP screening combined with early treatment measures can prevent CHF development.

So, application of NUP monitoring to predict the risk of cardiac complications, in particular, perioperative HF, looks extremely promising in the opinion of a number of researchers and deserves wide introduction into the clinical practice, and quite specific recommendations have appeared.

Canadian clinicians [23] recommend determining BNP or NT-proBNP prior to noncardiac surgery in patients of 65 years of age and older, in patients of 45–64 years of age who have concomitant cardiovascular diseases or RCRI>1. For patients with increased preoperative BNP or NT-proBNP, it is recommended to monitor cardio-specific troponin on a daily basis 48-72 hours after intervention and record ECG. According to the authors, BNP is increased when it is higher than 92 pg/ml and NT-proBNP — higher than 300 pg/ml [23].

According to domestic authors [5], in elderly patients subjected to elective abdominal surgery, preoperative blood NT-proBNP content is a better predictor of cardiac complications than the Lee, Goldman, and Detsky indices. The risk of complications is significantly higher in patients with biomarker level >750 pg/ml.

BNP and NT-proBNP determination is recommended not only to receive independent information about the POCC risk but the estimated risk of delayed cardiac complications as well [21, 22].

Таблица 8. Отличительные особенности BNP и NT-proBNP [63].

Table 8. Specific features of BNP and NT-proBNP [63].

Parameters	Biomarker	
	BNP	NT-proBNP
Half-life, min.	20	120
Elimination pathway	combined,	
mostly enzyme-dependent	renal	
Renal function influence	+	+++
Age influence	+	+++
Upper limit for hospitals, pg/ml	100 300–450	

Примечание. Parameters — показатели; biomarker — биомаркер; half-life, min — период полужизни, мин; elimination pathway — путь выведения; renal function — функция почек; influence — влияние; age — возраст; upper limit for hospitals — верхняя граница нормы для стационаров; combined — комбинированный; mostly enzyme-dependent — преимущественно фермент-зависимый; renal — почечный.

ставления о физиологии и биохимии секретируемых сердцем НУП В-типа, являющихся компонентами сложной нейроэндокринной системы, описаны в достаточной степени подробно [63, 64]. Идентифицированы НУП различных типов (А, В, С, уродилатин). Помимо влияния на активность симпато-адреналовой системы, водно-солевой обмен, объем циркулирующей крови и сосудистый тонус, угнетающего влияния на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, НУП различных типов регулируют пролиферативные процессы, активируют липолиз, окисление неэстерифицированных жирных кислот, митохондриальный биогенез, активируют выделение адипонектина и уменьшают секрецию лептина, увеличение глюкозо-стимулируемую секрецию инсулина, вызывают расслабление гладкой мускулатуры кишечника, участвуют в процессах воспаления и канцерогенеза [63, 65, 66]. НУП имеют специфический рецепторный аппарат, а их фермент-зависимое расщепление осуществляется с помощью фермента нейтральной эндопептидазы (неприлизин).

НУП В-типа или «мозговой» (brain natriuretic peptide — BNP) активно секретируется миокардом желудочков. Поступление BNP в кровь это — ауторегуляторная реакция сердца, обеспечивающая адаптацию к перегрузке объемом и другим стрессорным воздействиям, способным привести к повышению нагрузки на кардиомиоциты и их перерастяжению. В процессе секреции BNP в кровь от молекулы гормонального прешественика proBNP под действием специфического фермента корина отделяется полипептидная молекула неактивного вещества N-терминального отрезка proBNP (NT-proBNP). BNP и NT-proBNP являются биомаркерами, которые могут использоваться в лабораторной диагностике различных заболеваний, но, прежде всего, у больных ХСН [63, 64]. При интерпретации результатов исследования биомаркеров следует учитывать особенности их физиологии и патофизиологии (табл. 8).

В течение самых последних 2–3 лет отчетливо изменилось отношение клиницистов к диагностической ценности НУП В-типа, в том числе в официальных международных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН. В американских

Clinical significance of predicting the risk of cardiac complications. Evaluation of patient's functional reserve, the risk of forthcoming surgery, and cardiologic risk factors is necessary for implementation of an adequate tactics of preoperative examination and preparation (the risk reducing strategy). These algorithms are detailed in respective recommendations [13, 21–23, 25, 26, 53]. It is critically important that during planning a high-risk operative intervention, for example, vascular, in a patient with low reserves (<4 MET), the decision about the operation feasibility depends on existence of cardiac risk factors. When the number of risk factors (an equivalent of the Lee index) is < 2, no additional examination is required, preoperative statins and β -adrenergic blocking agents are indicated and in case of LV dysfunction — angiotensin transforming enzyme (ATE) inhibitors [13]. When >3 risk factors are present, an additional examination is indicated including stress tests, and when signs of a severe ischemia are detected — individual preparation including, if necessary, myocardial revascularization. Implementation, in the domestic healthcare practice, of the strategy aimed at reduction of the POCC risk with coronary artery stenting based on indications assures significant decrease both of prevalence of severe cardiac complications and mortality due to them [69].

Another provision important for rational treatment management is the necessity to do echocardiography in any patient with a suspected or earlier diagnosed cardiac valve defect [54]. The examination is required to assess severity of intracardiac hemodynamics disturbance and address disease correction expediency.

Conclusion

The problem of POCC in noncardiac surgery is one of topical complex issues of contemporary medicine. At present, NOMD is regarded as a separate variant of cardiac muscle pathology. According to extensive studies, in adult patients about 40% of mortality during noncardiac operative interventions are caused by various myocardial injuries and/or CH. The problem under discussion is especially relevant in medical care of the elderly population. An important component of management ensuring reduction

рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2013 г. прослеживалось достаточно осторожное отношение к оценке диагностической ценности НУП В-типа [42]. Сходным образом, в европейских рекомендациях по использованию НУП В-типа в неотложной кардиологии 2012 г. отмечается, что, хотя эти биомаркеры могут быть полезны в диагностике ХСН и стратификации риска у госпитализированных больных, они не имеют существенных преимуществ перед другими биомаркерами, а их специфичность нуждается в дальнейших исследованиях [65]. Соответственно, в европейских рекомендациях по снижению риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии 2014 г. указано, что BNP и NT-proBNP могут использоваться для получения независимой прогностической информации о риске периоперационных и отдаленных осложнений у больных высокого риска, однако рутинное их использование не рекомендовано [13].

В 2015 г. был опубликован систематический обзор и мета-анализ, посвященный диагностической ценности оценки НУП при ОСН и ХСН [67]. Авторы указали на высокую диагностическую ценность биомаркеров. Подчеркнули, что низкий уровень НУП с высокой чувствительностью исключает ХСН. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2016 г. НУП В-типа уделено большее внимание. Уровень этих биомаркеров приведен в качестве одного из основных диагностических критериев для ХСН со сниженной и нормальной ФИЛЖ. Контроль BNP или NT-proBNP рекомендован в различных клинических ситуациях, при одышке неясной этиологии, острой декомпенсации кровообращения и др. [43]. В испанских рекомендациях по снижению риска кардиальных осложнений у больных ХСН (2015 г.) оценка НУП рекомендована для получения независимой диагностической информации о риске периоперационных и отсроченных кардиальных осложнений у больных высокого риска [21]. Более того, авторы рекомендовали алгоритм выявления ХСН, базирующийся на определении уровня BNP или NT-proBNP и предусматривающий обязательное выполнение эхокардиографического обследования у больных с содержанием BNP в крови выше 100 пг/мл или NT-proBNP выше 300 пг/мл. Также указано, что вероятность ХСН составляет 95% при уровне BNP > 400 пг/мл и/или NT-proBNP > 1800 пг/мл.

Наконец, в американских рекомендациях по ХСН 2017 г. НУП В-типа уделили максимальное внимание. В соответствии с новейшими данными, сделан ряд важных дополнений по диагностическому и скрининговому использованию BNP и NT-proBNP [68]. В частности, впервые указано, что скрининг НУП в сочетании с ранними лечебными мерами способны предупреждать развитие ХСН.

of the risk of cardiac complications (the risk reducing strategy) is improved methods of preoperative examination and POCC risk assessment both using general clinical techniques and determination of up-to-date biomarkers. Reduction into practice of these diagnostic maneuvers will allow a more reliable prediction of the risk of different operative interventions in high cardiac risk patients, which is necessary for implementation of adequate anesthesiological-resuscitation treatment measures.

Таким образом, применение мониторинга НУП для прогнозирования риска кардиальных осложнений, в частности периоперационной СН, представляется чрезвычайно перспективным и, по мнению ряда исследователей, заслуживает широкого внедрения в клиническую практику, при этом появились вполне конкретные рекомендации.

Канадские клиницисты [23] рекомендуют определение BNP или NT-proBNP перед некардиальной хирургией у больных 65 лет и старше, у больных в возрасте 45-64 года с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или имеющими значения ПИКР > 1. У больных с повышенным предоперационным уровнем BNP или NT-proBNP рекомендуют через 48-72 часа после вмешательства ежедневно контролировать кардиоспецифический тропонин и обязательно регистрировать ЭКГ. Авторы считают повышенными значения BNP выше 92 пг/мл, а NT-proBNP — выше 300 пг/мл [23].

По данным отечественных авторов [5], у больных старшей возрастной группы, которым выполняют плановые полостные операции, предоперационное содержание NT-proBNP в крови является лучшим предиктором кардиальных осложнений, чем индексы Lee, Goldman и Detsky. Наиболее значимо риск осложнений повышен у больных с уровнем биомаркера > 750 пг/мл.

Определение BNP и NT-proBNP рекомендуют не только для получения независимой информации о риске ПОКО, но и оценке риска отдаленных кардиальных осложнений [21, 22].

Клиническая значимость прогнозирования риска кардиальных осложнений. Оценка функциональных резервов больного, степени риска предстоящей операции и факторов кардиологического риска необходимы для реализации адекватной тактики предоперационного обследования и подготовки (риск-снижающая стратегия). Эти алгоритмы детально описаны в соответствующих рекомендациях [13, 21–23, 25, 26, 53]. Принципиально важно, что при планировании оперативного вмешательства высокого риска, например сосудистого, у больного с низкими резервами (< 4 MET) решение о возможности выполнить операцию зависит от наличия факторов кардиологического риска. При количестве факторов риска (эквивалент индекса Lee) < 2 дополнительное обследова-

ние не требуется, показано предоперационное назначение статинов и β -адреноблокаторов, а при дисфункции ЛЖ — ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [13]. При наличии >3 факторов риска показано дополнительное обследование, включая нагрузочные тесты, а при выявлении признаков тяжелой ишемии индивидуальная подготовка, включая при необходимости реваскуляризацию миокарда. Реализация в практике отечественного здравоохранения стратегии, направленной на снижение риска ПОКО с выполнением по показаниям стентирования коронарных артерий обеспечивает существенное снижение как частоты тяжелых кардиальных осложнений, так и обусловленной ими летальности [69].

Еще одним, важным для рациональной организации лечебного процесса положением является необходимость выполнения эхокардиографического обследования у любого больного с подозрением или ранее диагностированным клапанным пороком сердца [54]. Исследование необходимо для оценки тяжести нарушения внутрисердечной гемодинамики и решения вопроса о целесообразности коррекции заболевания.

Литература

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40 (3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462. PMID: 30165617
2. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005; 173 (6): 627–634. DOI: 10.1503/cmaj.050011. PMID: 16157727
3. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (14): 1394–1395. DOI: 10.1056/NEJMc1516761. PMID: 27050228
4. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C., Xavier D., Chrolavicius S., Greenspan L., Pogue J., Pais P., Liu L., Xu S., Málaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISEtrial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9627): 1839–1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. PMID: 18479744
5. Мороз В.В., Добрушина О.Р., Стрельникова Е.П., Корниенко А.Н., Зинина Е.П. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 26–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-26
6. Корниенко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 57–66. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-57
7. Добрушина О.Р., Корниенко А.Н., Шкловский Б.Л., Царев М.И. Оценка риска кардиальных осложнений при обширных абдоминальных операциях у больных пожилого и старческого возраста. *Рос. мед. журнал.* 2012; 1: 14–18.
8. Дербугоев В.Н., Потанов А.Л., Потиевская В.И., Хмелевский Я.М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (4): 38–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45
9. Козлов И.А. Профилактика периоперационных кардиальных осложнений с помощью адьювантных лекарственных средств у некардиохирургических больных. *Вестн. интенс. терапии.* 2015; 5: 14–22.
10. Козлов И.А. Профилактика осложнений, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах. *Бюл. сибирской медицины.* 2016; 15 (3): 102–117. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-3-102-119
11. Медков В.М. Демография. М.: Инфра-М; 2003: 544. ISBN 5-16-001344-X
12. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., Овечкин А.М., Трёмбач Н.В., Хороненко В.Э. Периоперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР. *Вестн. интенс. терапии им. А.И.Салтанова.* 2018; 1: 60–74. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-1-60-74

Заключение

Проблема ПОКО в некардиальной хирургии является одной из актуальных комплексных проблем современной медицины. В настоящее время МПНО рассматривают в качестве отдельного варианта патологического процесса в сердечной мышце. По данным обширных исследований у взрослых больных около 40% летальности при некардиальных оперативных вмешательствах обусловлено различными вариантами повреждения миокарда и/или СН. Особую актуальность имеет рассматриваемая проблема при оказании медицинской помощи пожилым. Важным компонентом лечебной тактики, обеспечивающей снижение риска кардиальных осложнений («риск-снижающая» стратегия) являются усовершенствованные методики предоперационного обследования и оценки риска ПОКО как с помощью общеклинических методик, так и определения современных биомаркеров. Практическая реализация этих диагностических приемов позволит более надежно прогнозировать риск различных оперативных вмешательств у больных высокого кардиального риска, что необходимо для реализации адекватных анестезиолого-реаниматологических лечебных мер.

References

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40 (3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462. PMID: 30165617
2. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005; 173 (6): 627–634. DOI: 10.1503/cmaj.050011. PMID: 16157727
3. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (14): 1394–1395. DOI: 10.1056/NEJMc1516761. PMID: 27050228
4. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C., Xavier D., Chrolavicius S., Greenspan L., Pogue J., Pais P., Liu L., Xu S., Málaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISEtrial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9627): 1839–1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. PMID: 18479744
5. Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P., Kornienko A.N., Zimina E.P. Predictors of cardiac complications of abdominal and small pelvic surgery in elderly and senile patients. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2011; 7 (5): 26–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-26. [In Russ., In Engl.]
6. Kornienko A.N., Dobrushina O.R., Zimina E.P. Differentiated prevention of cardiac complications of extracardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2011; 7 (5): 57–66. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-57. [In Russ., In Engl.]
7. Dobrushina O.R., Kornienko A.N., Shklovsky B.L., Tsarev M.I. Assessment of cardiac risk during extensive abdominal surgery in elderly and senile patients. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2012; 1: 14–18. [In Russ.]
8. Dербугоев В.Н., Потанов А.Л., Потиевская В.И., Хмелевский Я.М. Exogenous phosphocreatine application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017; 13 (4): 38–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45. [In Russ., In Engl.]
9. Kozlov I.A. Prevention of perioperative cardiac complications with the use of adjuvant drugs in non-cardiac surgical patients. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2015; 5: 14–22. [In Russ.]
10. Kozlov I.A. Prevention of complications caused by myocardial ischemia-reperfusion in noncardiac surgical procedures. *Byulleten Sibirskoi Meditsiny.* 2016; 15 (3): 102–117. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-3-102-119. [In Russ.]
11. Medkov V.M. Demography. Moscow: Infra-M; 2003: 544. ISBN 5-16-001344-X. [In Russ.]
12. Zabolotskikh I.B., Gorobets E.S., Grigoryev E.V., Kozlov I.A., Lebedinsky K.M., Musaeva T.S., Ovechkin A.M., Trembach N.V., Khoronenko V.E. Perioperative management of geriatric patients. Project of clinical recommendations. *Vestnik Intensivnoi Terapii Imeni A.I.Saltanova.* 2018; 1: 60–74. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-1-60-74. [In Russ.]

13. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirmes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
14. Landesberg G., Beattie W.S., Mosseri M., Jaffe A.S., Alpert J.S. Perioperative myocardial infarction. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2936–2944. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228. PMID: 19506125
15. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988: 288. ISBN 5-225-00168-8
16. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobrada M., Alonso-Coello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccard B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto F., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizer R., Torres D., Wang C.Y., Vanhelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lamy A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1504–1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
17. Lau W.C., Froehlich J.B., Jewell E.S., Montgomery D.G., Eng K.M., Shields T.A., Henke P.K., Eagle K.A. Impact of adding aspirin to beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27 (4): 537–545. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.12.001. PMID: 23535525
18. Acheampong D., Guerrier S., Lavarias V., Pechman D., Mills C., Inabnet W., Boateng P., Leitman I.M. Risk factors contributing to cardiac events following general and vascular surgery. *Ann. Med. Surg. (Lond.)* 2018; 33: 16–23. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.08.001. PMID: 30147870
19. Devereaux P.J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after non-cardiac surgery: physicians can and should do more. *Circulation.* 2018; 137 (22): 2340–2343. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766. PMID: 29844070
20. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., Tandon V., Rodseth R., Biccard B.M., Xavier D., Szczeklik W., Meyhoff C.S., Vincent J., Franzosi M.G., Srinathan S.K., Erb J., Magloire P., Neary J., Rao M., Rahate P.V., Chaudhry N.K., Mayosi B., de Nadal M., Iglesias P.P., Berwanger O., Villar J.C., Botto F., Eikelboom J.W., Sessler D.I., Kearon C., Pettit S., Sharma M., Connolly S.J., Bangdiwala S.I., Rao-Melacini P., Hoeft A., Yusuf S.; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2325–2334. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30832-8. PMID: 29900874
21. Alvarez Escudero J., Calvo Vecino J.M., Veiras S., García R., González A.; Working Group of the CPG. Clinical Practice Guideline (CPG). Recommendation strategy for reducing risk of heart failure patients requiring non-cardiac surgery: reducing risk of heart failure patients in noncardiac surgery. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2015; 62 (7): 359–419. DOI: 10.1016/j.redar.2015.05.002. PMID: 26164471
22. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaitė V., Wagner G., Wappler F. Preoperative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407–465. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817. PMID: 29708905
23. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (1): 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PMID: 27865641
24. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F., Smith S.C. Jr., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (17): 1707–1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.001. PMID: 17950159
25. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography
13. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirmes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (35): 2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
14. Landesberg G., Beattie W.S., Mosseri M., Jaffe A.S., Alpert J.S. Perioperative myocardial infarction. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2936–2944. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228. PMID: 19506125
15. Ryabov G.A. Hypoxia of critical conditions. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 288. ISBN 5-225-00168-8. [In Russ.]
16. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobrada M., Alonso-Coello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccard B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto F., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizer R., Torres D., Wang C.Y., Vanhelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lamy A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (16): 1504–1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
17. Lau W.C., Froehlich J.B., Jewell E.S., Montgomery D.G., Eng K.M., Shields T.A., Henke P.K., Eagle K.A. Impact of adding aspirin to beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27 (4): 537–545. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.12.001. PMID: 23535525
18. Acheampong D., Guerrier S., Lavarias V., Pechman D., Mills C., Inabnet W., Boateng P., Leitman I.M. Risk factors contributing to cardiac events following general and vascular surgery. *Ann. Med. Surg. (Lond.)* 2018; 33: 16–23. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.08.001. PMID: 30147870
19. Devereaux P.J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after non-cardiac surgery: physicians can and should do more. *Circulation.* 2018; 137 (22): 2340–2343. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766. PMID: 29844070
20. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., Tandon V., Rodseth R., Biccard B.M., Xavier D., Szczeklik W., Meyhoff C.S., Vincent J., Franzosi M.G., Srinathan S.K., Erb J., Magloire P., Neary J., Rao M., Rahate P.V., Chaudhry N.K., Mayosi B., de Nadal M., Iglesias P.P., Berwanger O., Villar J.C., Botto F., Eikelboom J.W., Sessler D.I., Kearon C., Pettit S., Sharma M., Connolly S.J., Bangdiwala S.I., Rao-Melacini P., Hoeft A., Yusuf S.; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2325–2334. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30832-8. PMID: 29900874
21. Alvarez Escudero J., Calvo Vecino J.M., Veiras S., García R., González A.; Working Group of the CPG. Clinical Practice Guideline (CPG). Recommendation strategy for reducing risk of heart failure patients requiring non-cardiac surgery: reducing risk of heart failure patients in noncardiac surgery. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2015; 62 (7): 359–419. DOI: 10.1016/j.redar.2015.05.002. PMID: 26164471
22. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaitė V., Wagner G., Wappler F. Preoperative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407–465. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817. PMID: 29708905
23. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (1): 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PMID: 27865641
24. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F., Smith S.C. Jr., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (17): 1707–1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.001. PMID: 17950159
25. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography

- and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F.* 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (22): e13–e118. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.010. PMID: 19926002
26. Шукин Ю.В., Хохлунов С.М., Суркова Е.А., Дупляков Д.В., Вацев А.Н., Германов А.В., Землянова М.Е., Круглов В.Н., Кузьмин В.П., Ляс М.Н., Павлова Г.А., Павлова Т.В., Поляков В.П., Рябов А.Е., Скуратова М.А., Чомахидзе П.Ш., Шварц Ю.Г., Бойцов С.А., Веселкова Н.С., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Голыцын С.П., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Конрад А.О., Котовская Ю.В., Лебедев П.А., Лопатин Ю.М., Матюшин Г.В., Моисеев В.С., Олейников В.Э., Перепеч Н.Б., Першук И.В., Полтавская М.Г., Соколов И.М., Сторозжаков Г.И., Сулимов В.А., Тарловская Е.И., Чазова И.Е., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шлякто Е.В., Шутов А.М., Фомин И.В., Явелов И.С. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2011; 10 (6): Приложение 3: 1–28.
27. Sumin N.A., Sumin D.A. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях: есть ли различия между европейскими и американскими рекомендациями 2014 г.? *Креативная кардиология.* 2015; 1: 5–18.
28. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Xavier D., Chan M.T.V., Srinathan S.K., Walsh M., Abraham V., Pearce R., Wang C.Y., Sessler D.I., Kurz A., Szczeklik W., Berwanger O., Villar J.C., Malaga G., Garg A.X., Chow C.K., Ackland G., Patel A., Borges F.K., Belley-Cote E.P., Duceppe E., Spence J., Tandon V., Williams C., Sapsford R.J., Polanczyk C.A., Tiboni M., Alonso-Coello P., Faruqi A., Heels-Ansdell D., Lamy A., Whitlock R., LeManach Y., Roshanov P.S., McGillion M., Kavsak P., McQueen M.J., Thabane L., Rodseth R.N., Buse G.A.L., Bhandari M., Garutti I., Jacka M.J., Schünemann H.J., Cortes O.L., Coriat P., Dvirmik N., Botto F., Pettit S., Jaffe A.S., Guyatt G.H. Association of postoperative high-sensitivity Troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017; 317 (16): 1642–1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280
29. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S., Guyatt G., Cruz P., Graham M., Wang C.Y., Berwanger O., Pearce R.M., Biccard B.M., Abraham V., Malaga G., Hillis G.S., Rodseth R.N., Cook D., Polanczyk C.A., Szczeklik W., Sessler D.I., Sheth T., Ackland G.L., Lewuer M., Garg A.X., Lemanach Y., Pettit S., Heels-Ansdell D., Luratibuse G., Walsh M., Sapsford R., Schünemann H.J., Kurz A., Thomas S., Mrkobrada M., Thabane L., Gerstein H., Paniagua P., Nagele P., Raina P., Yusuf S., Devereaux P.J., Devereaux P.J., Sessler D.I., Walsh M., Guyatt G., McQueen M.J., Bhandari M., Cook D., Bosch J., Buckley N., Yusuf S., Chow C.K., Hillis G.S., Halliwell R., Li S., Lee V.W., Mooney J., Polanczyk C.A., Furtado M.V., Berwanger O., Suzumura E., Santucci E., Leite K., Santo J.A., Jardim C.A., Cavalcanti A.B., Guimaraes H.P., Jacka M.J., Graham M., McAlister F., McMurtry S., Townsend D., Pannu N., Bagshaw S., Bessisow A., Bhandari M., Duceppe E., Eikelboom J., Ganame J., Hankinson J., Hill S., Jolly S., Lamy A., Ling E., Magloire P., Pare G., Reddy D., Szalay D., Tittley J., Weitz J., Whitlock R., Darvish-Kazim S., Debeer J., Kavsak P., Kearon C., Mizera R., O'Donnell M., McQueen M., Pinthus J., Ribas S., Simunovic M., Tandon V., Vanhelder T., Winemaker M., Gerstein H., McDonald S., O'Bryne P., Patel A., Paul J., Punthakee Z., Raymer K., Salehian O., Spencer F., Walter S., Worcester A., Adili A., Clase C., Cook D., Crowther M., Douketis J., Gangji A., Jackson P., Lim W., Lovrics P., Mazzadi S., Orovan W., Rudkowski J., Soth M., Tiboni M., Acedillo R., Garg A., Hildebrand A., Lam N., Macneil D., Mrkobrada M., Roshanov P.S., Srinathan S.K., Ramsey C., John P.S., Thorlacius L., Siddiqui F.S., Grocott H.P., McKay A., Lee T.W., Amadeo R., Funk D., McDonald H., Zacharias J., Villar J.C., Cortés O.L., Chaparro M.S., Vásquez S., Castañeda A., Ferreira S., Coriat P., Monneret D., Goarin J.P., Esteve C.I., Royer C., Daas G., Chan M.T., Choi G.Y., Gin T., Lit L.C., Xavier D., Sigamani A., Faruqi A., Dhanpal R., Almeida S., Cherian J., Furrugh S., Abraham V., Afzal L., George P., Mala S., Schünemann H., Muti P., Vizza E., Wang C.Y., Ong G.S., Mansor M., Tan A.S., Shariifuddin I.I., Vasanthan V., Hashim N.H., Undok A.W., Ki U., Lai H.Y., Ahmad W.A., Razack A.H., Malaga G., Valderrama-Victoria V., Loza-Herrera J.D., De Los Angeles Lazo M., Rotta-Rotta A., Szczeklik W., Sokolowska B., Musial J., Gorka J., Iwaszczuk P., Kozka M., Chwala M., Raczek M., Mrowiecki T., Kaczmarek B., Biccard B., Cassimjee H., Gopalan D., Kisten T., Mugabi A., Naidoo P., Naidoo R., Rodseth R., Skinner D., Torborg A., Paniagua P., Urrutia G., Maestre M.L., Santaló M., Gonzalez R., Font A., Martínez C., Pelaez X., De Antonio M., Villamor J.M., García J.A., Ferré M.J., Popova E., Alonso-Coello P., Garutti I., Cruz P., Fernández C., Palencia M., Díaz S., Del Castillo T., Varela A., de Miguel A., Muñoz M., Piñeiro P., Cusati G., Del Barrio M., Membrillo M.J., Orozco D., Reyes F., Sapsford R.J., Barth J., Scott J., Hall A., Howell S., Lobbey M., Woods J., Howard S., Fletcher J., Dewhurst N., Williams C., Rushton A., Welters I., Lewuer M., Pearce R., Ackland G., Khan A., Niebrzegowska E., Benton S., Wragg A., Archbold A., Smith A., McAlees E., Ramballi C., Macdonald N., Januszewska M., Stephens R., Reyes A., Paredes L.G., Sultan P., Cain D., Whittle J., Del Arroyo A.G., Sessler D.I., Kurz A., Sun Z., Finnegan P.S., Egan C., Honar H., Shahinyan A., Panjasawatwong K., Fu A.Y., Wang S., Reineks E., Nagele P., Blood J., Kalin M., Gibson D., Wildes T. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective
- and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F.* 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (22): e13–e118. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.010. PMID: 19926002
26. Shchukin Yu.V., Khokhluinov S.M., Surkova E.A., Duplyakov D.V., Vachev A.N., Germanov A.V., Zemlyanova M.E., Kруглов V.N., Kuzmin V.P., Lyas M.N., Pavlova G.A., Pavlova T.V., Polyakov V.P., Ryabov A.E., Skuratova M.A., Chomakhidze P.Sh., Shvarts Yu.G., Boitsov S.A., Veselkova N.S., Gendlin G.E., Glezer M.G., Golitsyn S.P., Karпов Yu.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Kotoskaya Yu.V., Lebedev P.A., Lopatin Yu.M., Matyushin G.V., Moiseyev V.S., Oleinikov V.E., Perepech N.B., Pershukov I.V., Poltavskaya M.G., Sokolov I.M., Storozhakov G.I., Sulimov V.F., Tarlovskaya E.I., Chazova I.E., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shlyakhto E.V., Shutov A.M., Fomin I.V., Yavelov I.S. Prediction and prevention of cardiac complications of non-cardiac surgical interventions. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2011; 10 (6): Suppl 3: 1–28.
27. Sumin N.A., Sumin D.A. Assessment and reduction of cardiac complications risk in non-cardiac operations: whether there are differences between European and American guidelines in 2014? *Kreativnaya Kardiologiya.* 2015; 1: 5–18. [In Russ.]
28. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Xavier D., Chan M.T.V., Srinathan S.K., Walsh M., Abraham V., Pearce R., Wang C.Y., Sessler D.I., Kurz A., Szczeklik W., Berwanger O., Villar J.C., Malaga G., Garg A.X., Chow C.K., Ackland G., Patel A., Borges F.K., Belley-Cote E.P., Duceppe E., Spence J., Tandon V., Williams C., Sapsford R.J., Polanczyk C.A., Tiboni M., Alonso-Coello P., Faruqi A., Heels-Ansdell D., Lamy A., Whitlock R., LeManach Y., Roshanov P.S., McGillion M., Kavsak P., McQueen M.J., Thabane L., Rodseth R.N., Buse G.A.L., Bhandari M., Garutti I., Jacka M.J., Schünemann H.J., Cortes O.L., Coriat P., Dvirmik N., Botto F., Pettit S., Jaffe A.S., Guyatt G.H. Association of postoperative high-sensitivity Troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017; 317 (16): 1642–1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280
29. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S., Guyatt G., Cruz P., Graham M., Wang C.Y., Berwanger O., Pearce R.M., Biccard B.M., Abraham V., Malaga G., Hillis G.S., Rodseth R.N., Cook D., Polanczyk C.A., Szczeklik W., Sessler D.I., Sheth T., Ackland G.L., Lewuer M., Garg A.X., Lemanach Y., Pettit S., Heels-Ansdell D., Luratibuse G., Walsh M., Sapsford R., Schünemann H.J., Kurz A., Thomas S., Mrkobrada M., Thabane L., Gerstein H., Paniagua P., Nagele P., Raina P., Yusuf S., Devereaux P.J., Devereaux P.J., Sessler D.I., Walsh M., Guyatt G., McQueen M.J., Bhandari M., Cook D., Bosch J., Buckley N., Yusuf S., Chow C.K., Hillis G.S., Halliwell R., Li S., Lee V.W., Mooney J., Polanczyk C.A., Furtado M.V., Berwanger O., Suzumura E., Santucci E., Leite K., Santo J.A., Jardim C.A., Cavalcanti A.B., Guimaraes H.P., Jacka M.J., Graham M., McAlister F., McMurtry S., Townsend D., Pannu N., Bagshaw S., Bessisow A., Bhandari M., Duceppe E., Eikelboom J., Ganame J., Hankinson J., Hill S., Jolly S., Lamy A., Ling E., Magloire P., Pare G., Reddy D., Szalay D., Tittley J., Weitz J., Whitlock R., Darvish-Kazim S., Debeer J., Kavsak P., Kearon C., Mizera R., O'Donnell M., McQueen M., Pinthus J., Ribas S., Simunovic M., Tandon V., Vanhelder T., Winemaker M., Gerstein H., McDonald S., O'Bryne P., Patel A., Paul J., Punthakee Z., Raymer K., Salehian O., Spencer F., Walter S., Worcester A., Adili A., Clase C., Cook D., Crowther M., Douketis J., Gangji A., Jackson P., Lim W., Lovrics P., Mazzadi S., Orovan W., Rudkowski J., Soth M., Tiboni M., Acedillo R., Garg A., Hildebrand A., Lam N., Macneil D., Mrkobrada M., Roshanov P.S., Srinathan S.K., Ramsey C., John P.S., Thorlacius L., Siddiqui F.S., Grocott H.P., McKay A., Lee T.W., Amadeo R., Funk D., McDonald H., Zacharias J., Villar J.C., Cortés O.L., Chaparro M.S., Vásquez S., Castañeda A., Ferreira S., Coriat P., Monneret D., Goarin J.P., Esteve C.I., Royer C., Daas G., Chan M.T., Choi G.Y., Gin T., Lit L.C., Xavier D., Sigamani A., Faruqi A., Dhanpal R., Almeida S., Cherian J., Furrugh S., Abraham V., Afzal L., George P., Mala S., Schünemann H., Muti P., Vizza E., Wang C.Y., Ong G.S., Mansor M., Tan A.S., Shariifuddin I.I., Vasanthan V., Hashim N.H., Undok A.W., Ki U., Lai H.Y., Ahmad W.A., Razack A.H., Malaga G., Valderrama-Victoria V., Loza-Herrera J.D., De Los Angeles Lazo M., Rotta-Rotta A., Szczeklik W., Sokolowska B., Musial J., Gorka J., Iwaszczuk P., Kozka M., Chwala M., Raczek M., Mrowiecki T., Kaczmarek B., Biccard B., Cassimjee H., Gopalan D., Kisten T., Mugabi A., Naidoo P., Naidoo R., Rodseth R., Skinner D., Torborg A., Paniagua P., Urrutia G., Maestre M.L., Santaló M., Gonzalez R., Font A., Martínez C., Pelaez X., De Antonio M., Villamor J.M., García J.A., Ferré M.J., Popova E., Alonso-Coello P., Garutti I., Cruz P., Fernández C., Palencia M., Díaz S., Del Castillo T., Varela A., de Miguel A., Muñoz M., Piñeiro P., Cusati G., Del Barrio M., Membrillo M.J., Orozco D., Reyes F., Sapsford R.J., Barth J., Scott J., Hall A., Howell S., Lobbey M., Woods J., Howard S., Fletcher J., Dewhurst N., Williams C., Rushton A., Welters I., Lewuer M., Pearce R., Ackland G., Khan A., Niebrzegowska E., Benton S., Wragg A., Archbold A., Smith A., McAlees E., Ramballi C., Macdonald N., Januszewska M., Stephens R., Reyes A., Paredes L.G., Sultan P., Cain D., Whittle J., Del Arroyo A.G., Sessler D.I., Kurz A., Sun Z., Finnegan P.S., Egan C., Honar H., Shahinyan A., Panjasawatwong K., Fu A.Y., Wang S., Reineks E., Nagele P., Blood J., Kalin M., Gibson D., Wildes T. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective

- cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014; 120 (3): 564–578. DOI: 10.1097/ALN.000000000000113. PMID: 24534856
30. Weiser T.G., Regenberg S.E., Thompson K.D., Haynes A.B., Lipsitz S.R., Berry W.R., Gawande A.A. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372 (9633): 139–144. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8. PMID: 18582931
 31. Хороненко В.Э. Клинические аспекты периоперационного ведения гериатрических больных с ишемической болезнью сердца при плановых некардиальных хирургических вмешательствах (аналитический обзор). *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 5: 57–63. PMID: 16318057
 32. Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Лазутин М.Б., Шеметова М.М. Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у гериатрических пациентов в онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2009; 4: 22–27. PMID: 19827200
 33. Devereaux P.J., Xavier D., Pogue J., Guyatt G., Sigamani A., Garutti I., Leslie K., Rao-Melacini P., Chrolavicius S., Yang H., Macdonald C., Azeem A., Lanthier L., Hu W., Yusuf S.; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (8): 523–528. DOI: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003. PMID: 21502650
 34. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P., Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J.S., Biasucci L.M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (18): 2197–2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679
 35. Cohen M.C., Aretz T.H. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc. Pathol.* 1999; 8 (3): 133–139. DOI: 10.1016/S1054-8807(98)00032-5. PMID: 10722235
 36. Dawood M.M., Gupta D.K., Southern J., Walia A., Atkinson J.B., Eagle K.A. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int. J. Cardiol.* 1996; 57 (1): 37–44. DOI: 10.1016/S0167-5273(96)02769-6. PMID: 8960941
 37. Шлычкова Т.П., Жданов В.С., Карпов Ю.А., Чумаченко П.В. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда. *Арх. патологии*. 2005; 67 (3): 24–28. PMID: 16075608
 38. Kertai M.D., Westerhout C.M., Varga K.S., Acsady G., Gal J. Dihydropyridine calcium channel blockers and peri-operative mortality in aortic aneurysm surgery. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101(4): 458–465. DOI: 10.1093/bja/aen173. PMID: 18556693
 39. Gualandro D.M., Campos C.A., Calderaro D., Yu P.C., Marques A.C., Pastana A.F., Lemos P.A., Caramelli B. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012; 222 (1): 191–195. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.021. PMID: 22410124
 40. Hanson I., Kahn J., Dixon S., Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2013; 82 (4): 622–628. DOI: 10.1002/ccd.24626. PMID: 22926992
 41. Duvall W.L., Sealove B., Pungoti C., Katz D., Moreno P., Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012; 80 (5): 768–776. DOI: 10.1002/ccd.23446. PMID: 22419582
 42. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masouli F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1810–1852. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807. PMID: 23741057
 43. Ponikvarski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592. PMID: 27207191
 44. van Riet E.E., Hoes A.W., Limburg A., Landman M.A., van der Hoeven H., Rutten F.H. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 (7): 772–777. DOI: 10.1002/ejhf.110. PMID: 24863953
 45. Gerber Y., Weston S.A., Redfield M.M., Chamberlain A.M., Manemann S.M., Jiang R., Killian J.M., Roger V.L. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (6): 996–1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924. PMID: 25895156
 46. Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E., O'Connor C.M., Jollis J.G., Schulman K.A., Hernandez A.F. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (4): 559–567. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816725ef. PMID: 18362586
 - cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014; 120 (3): 564–578. DOI: 10.1097/ALN.000000000000113. PMID: 24534856
 30. Weiser T.G., Regenberg S.E., Thompson K.D., Haynes A.B., Lipsitz S.R., Berry W.R., Gawande A.A. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372 (9633): 139–144. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8. PMID: 18582931
 31. Хороненко В.Э. Clinical aspects of perioperative management of geriatric patients with coronary heart disease during planned extracardiac surgical interventions (an analytical review). *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2005; 5: 57–63. PMID: 16318057. [In Russ.]
 32. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Lagutin M.B., Shemetova M.M. Diagnosis and prediction of the risk of perioperative cardiovascular events in geriatric patients in oncosurgical care. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2009; 4: 22–27. PMID: 19827200. [In Russ.]
 33. Devereaux P.J., Xavier D., Pogue J., Guyatt G., Sigamani A., Garutti I., Leslie K., Rao-Melacini P., Chrolavicius S., Yang H., Macdonald C., Azeem A., Lanthier L., Hu W., Yusuf S.; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (8): 523–528. DOI: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003. PMID: 21502650
 34. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P., Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J.S., Biasucci L.M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (18): 2197–2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679
 35. Cohen M.C., Aretz T.H. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc. Pathol.* 1999; 8 (3): 133–139. DOI: 10.1016/S1054-8807(98)00032-5. PMID: 10722235
 36. Dawood M.M., Gupta D.K., Southern J., Walia A., Atkinson J.B., Eagle K.A. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int. J. Cardiol.* 1996; 57 (1): 37–44. DOI: 10.1016/S0167-5273(96)02769-6. PMID: 8960941
 37. Шлычкова Т.П., Жданов В.С., Карпов Ю.А., Чумаченко П.В. Major types of unstable atherosclerotic plaques and their distribution in coronary arteries in acute myocardial infarction. *Arkhiv Patologii*. 2005; 67 (3): 24–28. PMID: 16075608. [In Russ.]
 38. Kertai M.D., Westerhout C.M., Varga K.S., Acsady G., Gal J. Dihydropyridine calcium channel blockers and peri-operative mortality in aortic aneurysm surgery. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101(4): 458–465. DOI: 10.1093/bja/aen173. PMID: 18556693
 39. Gualandro D.M., Campos C.A., Calderaro D., Yu P.C., Marques A.C., Pastana A.F., Lemos P.A., Caramelli B. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012; 222 (1): 191–195. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.021. PMID: 22410124
 40. Hanson I., Kahn J., Dixon S., Goldstein J. Angiographic and clinical characteristics of type 1 versus type 2 perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2013; 82 (4): 622–628. DOI: 10.1002/ccd.24626. PMID: 22926992
 41. Duvall W.L., Sealove B., Pungoti C., Katz D., Moreno P., Kim M. Angiographic investigation of the pathophysiology of perioperative myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012; 80 (5): 768–776. DOI: 10.1002/ccd.23446. PMID: 22419582
 42. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masouli F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1810–1852. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807. PMID: 23741057
 43. Ponikvarski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592. PMID: 27207191
 44. van Riet E.E., Hoes A.W., Limburg A., Landman M.A., van der Hoeven H., Rutten F.H. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16 (7): 772–777. DOI: 10.1002/ejhf.110. PMID: 24863953
 45. Gerber Y., Weston S.A., Redfield M.M., Chamberlain A.M., Manemann S.M., Jiang R., Killian J.M., Roger V.L. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (6): 996–1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924. PMID: 25895156
 46. Hammill B.G., Curtis L.H., Bennett-Guerrero E., O'Connor C.M., Jollis J.G., Schulman K.A., Hernandez A.F. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (4): 559–567. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816725ef. PMID: 18362586

- going major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (4): 559–567. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816725ef. PMID: 18362586
47. Healy K.O., Waksmonski C.A., Altman R.K., Stetson P.D., Reyentovich A., Maurer M.S. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest. Heart Fail.* 2010; 16 (2): 45–49. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2009.00130.x. PMID: 20412467
 48. Xu-Cai Y.O., Brotman D.J., Phillips C.O., Michota F.A., Tang W.H., Whinney C.M., Panneerselvam A., Hixson E.D., Garcia M., Francis G.S., Jaffer A.K. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83 (3): 280–288. DOI: 10.4065/83.3.280. PMID: 18315993
 49. Hernandez A.F., Newby L.K., O'Connor C.M. Preoperative evaluation for major noncardiac surgery: focusing on heart failure. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (16): 1729–1736. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1729. PMID: 15364665
 50. Mangano D.T., Broerner W.S., Hollenberg M., London M.J., Tubau J.F., Tateo I.M. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (26): 1781–1788. DOI: 10.1056/NEJM199012273232601. PMID: 2247116
 51. Williams F.M., Bergin J.D. Cardiac screening before noncardiac surgery. *Surg. Clin. North Am.* 2009; 89 (4): 747–762, vii. DOI: 10.1016/j.suc.2009.05.001. PMID: 19782835
 52. Boersma E., Kertai M.D., Schouten O., Bax J.J., Noordzij P., Steyerberg E.W., Schinkel A.F., van Santen M., Simoons M.L., Thomson I.R., Klein J., van Urk H., Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am. J. Med.* 2005; 118 (10): 1134–1141. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.01.064. PMID: 16194645
 53. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Данилюк П.И., Киров М.Ю., Козлов И.А., Курापеев И.С., Лихачев В.В., Мизиков В.М., Потиевская В.И., Субботин В.В. Периперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. 54–89. В кн.: Заболотских И.Б., Шифман Е.М. (ред.). Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации. М.: GEOTAR-Media; 2016: 960. ISBN 978-5-9704-4036-0
 54. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2017; 78 (6): 327–332. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.6.327. PMID: 28614020
 55. Mureddu G.F. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2017; 87 (2): 848. DOI: 10.4081/monaldi.2017.848. PMID: 28967720
 56. Тарский Н.А., Дмитриев В.С., Мухин Е.П., Вейкин А.К., Соловьев Е.Ш. Оценка работоспособности и определение метаболического эквивалента по результатам тредмил-теста. *Кардиология*. 1998; 38 (7): 47–50.
 57. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R., Southwick F.S., Krogstad D., Murray B., Burke D.S., O'Malley T.A., Goroll A.H., Caplan C.H., Nolan J., Carabello B., Slater E.E. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297 (16): 845–850. DOI: 10.1056/NEJM197710202971601. PMID: 904659
 58. Detsky A.S., Abrams H.B., Forbath N., Scott J.G., Hilliard J.R. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (11): 2131–2134. DOI: 10.1001/archinte.1986.00360230047007. PMID: 3778043
 59. Detsky A.S., Abrams H.B., McLaughlin J.R., Drucker D.J., Sasson Z., Johnston N., Scott J.G., Forbath N., Hilliard J.R. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J. Gen. Intern. Med.* 1986; 1 (4): 211–219. DOI: 10.1007/BF02596184. PMID: 3772593
 60. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100 (10): 1043–1049. DOI: 10.1161/01.CIR.100.10.1043. PMID: 10477528
 61. Davis C., Tait G., Carroll J., Wijeyesundera D.N., Beattie W.S. The Revised Cardiac Risk Index in the new millennium: a single-centre prospective cohort re-evaluation of the original variables in 9,519 consecutive elective surgical patients. *Can. J. Anaesth.* 2013; 60 (9): 855–863. DOI: 10.1007/s12630-013-9988-5. PMID: 23813289
 62. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A., Kaushik M., Fang X., Miller W.J., Esterbrooks D.J., Hunter C.B., Pipinos I.I., Johanning J.M., Lynch T.G., Forse R.A., Mohiuddin S.M., Mooss A.N. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011; 124 (4): 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701. PMID: 21730309
 63. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 89–97. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-89
 64. Thygesen K., Mair J., Mueller C., Huber K., Weber M., Plebani M., Hasin Y., Biasucci L.M., Giannitsis E., Lindahl B., Koenig W., Tubaro M., Collinson P., Katus H., Galvani M., Venge P., Alpert J.S., Hamm C., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (16): 2001–2006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq509. PMID: 21292681
 65. Mezzasoma L., Peirce M.J., Minelli A., Bellezza I. Natriuretic peptides: the case of prostate cancer. *Molecules*. 2017; 22 (10): pii: E1680. DOI: 10.3390/molecules22101680. PMID: 28994721
 47. Healy K.O., Waksmonski C.A., Altman R.K., Stetson P.D., Reyentovich A., Maurer M.S. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest. Heart Fail.* 2010; 16 (2): 45–49. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2009.00130.x. PMID: 20412467
 48. Xu-Cai Y.O., Brotman D.J., Phillips C.O., Michota F.A., Tang W.H., Whinney C.M., Panneerselvam A., Hixson E.D., Garcia M., Francis G.S., Jaffer A.K. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83 (3): 280–288. DOI: 10.4065/83.3.280. PMID: 18315993
 49. Hernandez A.F., Newby L.K., O'Connor C.M. Preoperative evaluation for major noncardiac surgery: focusing on heart failure. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (16): 1729–1736. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1729. PMID: 15364665
 50. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., London M.J., Tubau J.F., Tateo I.M. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (26): 1781–1788. DOI: 10.1056/NEJM199012273232601. PMID: 2247116
 51. Williams F.M., Bergin J.D. Cardiac screening before noncardiac surgery. *Surg. Clin. North Am.* 2009; 89 (4): 747–762, vii. DOI: 10.1016/j.suc.2009.05.001. PMID: 19782835
 52. Boersma E., Kertai M.D., Schouten O., Bax J.J., Noordzij P., Steyerberg E.W., Schinkel A.F., van Santen M., Simoons M.L., Thomson I.R., Klein J., van Urk H., Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am. J. Med.* 2005; 118 (10): 1134–1141. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.01.064. PMID: 16194645
 53. Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Grigoryev E.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Danilyuk P.I., Kirov M.Yu., Kozlov I.A., Kurapeyev I.S., Likhvantssev V.V., Mizikov V.M., Potievskaya V.I., Subbotin V.V. Perioperative management of patients with concomitant coronary artery disease. Clinical guidelines. 54–89. In: Zabolotskikh I.B., Shifman E.N. (ed.). Clinical guidelines. Anesthesiology-Reanimatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 960. ISBN 978-5-9704-4036-0. [In Russ.]
 54. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2017; 78 (6): 327–332. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.6.327. PMID: 28614020
 55. Mureddu G.F. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2017; 87 (2): 848. DOI: 10.4081/monaldi.2017.848. PMID: 28967720
 56. Tarsky N.A., Dmitriev V.S., Mukhin E.P., Veikin A.K., Solov'yev E.Sh. Evaluation of health and determination of metabolic equivalent by the results of treadmill test. *Kardiologiya*. 1998; 38 (7): 47–50. [In Russ.]
 57. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R., Southwick F.S., Krogstad D., Murray B., Burke D.S., O'Malley T.A., Goroll A.H., Caplan C.H., Nolan J., Carabello B., Slater E.E. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297 (16): 845–850. DOI: 10.1056/NEJM197710202971601. PMID: 904659
 58. Detsky A.S., Abrams H.B., Forbath N., Scott J.G., Hilliard J.R. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146 (11): 2131–2134. DOI: 10.1001/archinte.1986.00360230047007. PMID: 3778043
 59. Detsky A.S., Abrams H.B., McLaughlin J.R., Drucker D.J., Sasson Z., Johnston N., Scott J.G., Forbath N., Hilliard J.R. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *J. Gen. Intern. Med.* 1986; 1 (4): 211–219. DOI: 10.1007/BF02596184. PMID: 3772593
 60. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100 (10): 1043–1049. DOI: 10.1161/01.CIR.100.10.1043. PMID: 10477528
 61. Davis C., Tait G., Carroll J., Wijeyesundera D.N., Beattie W.S. The Revised Cardiac Risk Index in the new millennium: a single-centre prospective cohort re-evaluation of the original variables in 9,519 consecutive elective surgical patients. *Can. J. Anaesth.* 2013; 60 (9): 855–863. DOI: 10.1007/s12630-013-9988-5. PMID: 23813289
 62. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A., Kaushik M., Fang X., Miller W.J., Esterbrooks D.J., Hunter C.B., Pipinos I.I., Johanning J.M., Lynch T.G., Forse R.A., Mohiuddin S.M., Mooss A.N. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011; 124 (4): 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701. PMID: 21730309
 63. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 89–97. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-1-89. [In Russ.]
 64. Thygesen K., Mair J., Mueller C., Huber K., Weber M., Plebani M., Hasin Y., Biasucci L.M., Giannitsis E., Lindahl B., Koenig W., Tubaro M., Collinson P., Katus H., Galvani M., Venge P., Alpert J.S., Hamm C., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (16): 2001–2006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq509. PMID: 21292681
 65. Mezzasoma L., Peirce M.J., Minelli A., Bellezza I. Natriuretic peptides: the case of prostate cancer. *Molecules*. 2017; 22 (10): pii: E1680. DOI: 10.3390/molecules22101680. PMID: 28994721

66. *Santhekadur P.K., Kumar D.P., Seneshaw M., Mirshahi F., Sanyal A.J.* The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 92: 826–835. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.136. PMID: 28599248
67. *Roberts E., Ludman A.J., Dworzynski K., Al-Mohammad A., Cowie M.R., McMurray J.J., Mant J.; NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure.* The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015; 350: h910. DOI: 10.1136/bmj.h910. PMID: 25740799
68. *Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.* 2017; 23 (8): 628–651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. PMID: 28461259
69. *Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.* Кардиологические осложнения при некардиальных хирургических операциях. Кемерово: Кузбассвузиздат; 2013: 175. ISBN 978-5-202-01205-1
66. *Santhekadur P.K., Kumar D.P., Seneshaw M., Mirshahi F., Sanyal A.J.* The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 92: 826–835. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.136. PMID: 28599248
67. *Roberts E., Ludman A.J., Dworzynski K., Al-Mohammad A., Cowie M.R., McMurray J.J., Mant J.; NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure.* The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015; 350: h910. DOI: 10.1136/bmj.h910. PMID: 25740799
68. *Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.* 2017; 23 (8): 628–651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. PMID: 28461259
69. *Sumin A.N., Barbarash O.L., Barbarash L.S.* Cardiac complications in non-cardiac surgery. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat; 2013: 175. ISBN 978-5-202-01205-1. [In Russ.]

Поступила 22.01.18

Received 22.01.18

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 2019

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

Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний

А. И. Глухов^{1,2}, Г. К. Грызунова¹, Л. И. Усай¹,
Т. Л. Алейникова¹, Н. В. Черникова¹, А. Ю. Бурт¹

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

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

The Role of Apoptosis in the Pathogenic Mechanism of Critical States (Review)

Alexander I. Glukhov^{1,2}, Galina K. Gryzunova¹, Ludmila I. Usai¹,
Tatiana L. Aleynikova¹, Natalya V. Chernikova¹, Andrey Yu. Burt¹

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

² M. V. Lomonosov Moscow State University,
1 Universitetskaya Plaza, 119234 Moscow, Russia

Цель обзора — анализ роли апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний и описание особенностей биохимических процессов, вовлеченных в его развитие. В статью включено 117 публикаций, в том числе 76 за последние пять лет. Анализ обсуждаемых работ показывает, что способность управлять эндогенными апоптотическими процессами открывает возможности для разработки подходов функциональной терапии ряда заболеваний.

Ключевые слова: апоптоз; гибель клетки; повреждение; биохимические механизмы

The purpose of the overview is to analyze the role of apoptosis in the pathogenesis of critical illness and discuss specific features of contributed biochemical processes. The paper reviews 117 publications, 76 of which were published during the recent five years. Published data show that the ability to control endogenic apoptotic processes offers opportunities for the development of functional therapy approaches to various diseases.

Keywords: apoptosis; cell death; damage; biochemical mechanisms

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-79-98

Введение

Апоптоз (от древнегреческого слова, обозначающего «листопад») представляет собой форму запрограммированной гибели клеток [1]. Биохимические события, происходящие при апоптозе, приводят к характерным изменениям и гибели клеток. Данные изменения включают сжатие ядра и его фрагментацию, а также фрагментацию хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и распад матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) [2].

Термин апоптоз был введен в 1972 г. J.F.R. Kerr et al. [3], а в 2002 году была присуждена Нобелевская премия Бреннеру, Р. Горвицу и Д. Салтону за работу по изучению генетической регуляции органогенеза и «программируемой смерти» клеток. В ряде публикаций подробно описаны механизмы индукции и регуляции апоптоза [4–14]. Однако данные о роли

Introduction

Apoptosis (from Classical Greek word meaning 'leaf fall') is a form of programmed death of cells [1]. Biochemical events occurring during apoptosis lead to characteristic changes and death of cells. Such changes include nucleus compression and fragmentation as well as fragmentation of chromosomal deoxyribonucleic acid (DNA) and degradation of messenger ribonucleic acid (mRNA) [2].

Term 'apoptosis' was introduced in 1972 by J.F.R. Kerr et al. [3], and in 2002 the Nobel prize was awarded jointly to Brenner, R. Horvitz and John Sulston for their investigation of «genetic regulation of organ development and programmed cell death». A plenty of papers have described apoptosis induction and regulation mechanisms in detail [4–14]. However, data concerning the role of apoptosis during different critical states have emerged only recently.

Адрес для корреспонденции:

Людмила Ивановна Усай
E-mail: usaylee@mail.ru

Correspondence to:

Ludmila I. Usay
E-mail: usaylee@mail.ru

апоптоза при различных критических состояниях появились только в последние годы.

На современном этапе развития науки апоптоз считается критическим фактором в отношении потенциальных клеточных ответов [15–21], однако более детальная картина вовлеченных в апоптоз внутриклеточных процессов еще не совсем ясна. Более того, много непонятого остается и в отношении регуляторных механизмов основного процесса «программируемой смерти» клеток. Доказано, что способность клетки модулировать процессы, приводящие к жизни или смерти имеет огромный терапевтический потенциал [22, 23]. В последние годы появилась возможность определять разнообразные сывороточные маркеры апоптоза [24–26]. В настоящее время изучение апоптоза, особенно при критических состояниях, фокусируется на выяснении и анализе молекулярных механизмов и сигнальных путей, которые контролируют остановку клеточного цикла и последующие процессы, приводящие к гибели клетки.

Основные этапы апоптоза

Апоптоз или запрограммированная гибель клеток — это важный биологический процесс, который помогает организму избавиться от потенциально опасных клеток. Когда клетка подвергается апоптозу, ее ДНК расщепляется на фрагменты при помощи «апоптоз-специфической ДНК-эндонуклеазы», известной как CAD ДНКазы (caspase-activated DNAase) [27]. В конечном итоге клетка распадается на мелкие фрагменты, которые в последующем будут поглощены здоровыми клетками ближайшего окружения (паренхиматозными клетками или макрофагами). Процесс гибели сопровождается конденсацией и фрагментацией хроматина в результате образования белковых комплексов, которые связывают лиганды апоптоза с их рецепторами. Указанные комплексы генерируют и активируют иницирующие каспазы, которые затем запускают и расщепляют эффекторные каспазы, нацеленные на конкретные клеточные субстраты для протеолиза [28–34]. Каспазы являются ключевыми ферментами, участвующими в апоптозе, и остаются каталитически активными только в процессе апоптоза. При этом каспазы напрямую ингибируются специфическими белками-ингибиторами апоптоза — Inhibitors of apoptosis proteins (IAP) [35–39]. Неактивные формы указанных протеаз называются прокаспазами, которые активируются другими каспазами путем ограниченного протеолитического расщепления. Активные каспазы способны расщеплять белок-ингибитор ДНКазы, тем самым вызывая активный гидролиз ДНК и последующую гибель клеток.

Сигналы вызова апоптоза

Существует два типа сигналов, которые могут вызывать апоптоз: «сигналы смерти» и элиминация

At the present stage of science development, apoptosis is considered a critical factor in respect to potential cell responses [15–21], though a more detailed picture of intracellular processes involved in apoptosis still remains not quite clear. Moreover, there is yet a lot to understand regarding regulatory mechanisms of the main process of ‘programmed death’ of cells. It has been proven that the cell ability to modulate processes leading to the life or death possesses strong therapeutic potential [22, 23]. In recent years, it has become possible to identify various serum markers of apoptosis [24–26]. Investigation of cell apoptosis, especially in critical illness, currently focuses on finding out and analyzing the molecular mechanisms and signal pathways that control the cell cycle and subsequent processes leading to cell death.

Main Stages of Apoptosis

Apoptosis, or programmed cell death, is a biological process that helps the body to get rid of potentially dangerous cells. When cell undergoes apoptosis, its DNA breaks down into fragments with the help of ‘apoptosis-specific DNA-endonuclease’ known as CAD DNAase (caspase-activated DNAase) [27]. In the end, the cell breaks down into subcellular fragments, which will be later absorbed by immediately surrounding healthy cells (parenchyma cells or macrophages). The process of death is accompanied by condensation and fragmentation of chromatin as a result of formation of protein complexes binding apoptosis ligands with their receptors. The said complexes generate and activate initiating caspases that thereafter start and break down effector caspases targeted to specific cell substrates for proteolysis [28–34]. Caspases are essential enzymes involved in apoptosis that remain catalytically active only in the course of apoptosis. At that, caspases are directly inhibited by specific proteins — apoptosis inhibitors: inhibitors of apoptosis proteins (IAP) [35–39]. Inactive forms of the said proteases are called procaspases, which are activated by other caspases through limited proteolytic degradation. Active caspases are capable of breaking down DNAase inhibitor protein, thus inducing intensive DNA hydrolysis and subsequent cell death.

Signals Causing Apoptosis

There are two types of signals that can induce apoptosis: ‘death signals’ and elimination of survival factors in cells [40]. In case of apoptosis induction via activation of ‘death signals’, cells express CD95 or other similar proteins referred to as ‘death signals’ on the surface, which would activate procaspases later and finally initiate apoptosis. In case of induction of apoptosis related to survival factors, mitochondria play an important role [41, 42]. Proteins called anti-apoptotic are found on the outer membrane of mitochondria. The function of these proteins is to prevent apoptosis development in cells exposed to survival

в клетках факторов выживания [40]. При индукции апоптоза, посредством «сигналов смерти», клетка будет накапливать на своей поверхности CD95 или другие подобные белки, которые называются «сигналами смерти», что впоследствии будет привлекать прокаспазы к поверхности клетки, их активацию, что в итоге приведет к инициации апоптоза. При индукции апоптоза, связанного с факторами выживания, важная роль отводится митохондриям [41, 42]. Белки, называемые антиапоптотическими, находятся на внешней мембране митохондрий. Функция этих белков заключается в предотвращении развития апоптоза в клетках, подвергающихся воздействию факторов выживания [43]. Другие белки, находящиеся в равновесии с антиапоптотическими белками и способные активировать апоптоз, называют проапоптотическими [44]. Когда факторы выживания выводятся из клетки, этот баланс нарушается, вследствие чего равновесие смещается в сторону синтеза и накопления проапоптотических белков. В результате увеличивается вероятность того, что такая клетка подвергнется апоптозу.

Некроз и апоптоз

Выделяют, по крайней мере, два основных типа гибели эукариотических клеток — некроз и апоптоз [45], существенно отличающихся морфологически и биохимически.

Считается, что некроз является ответом клетки на внешние воздействия: гипоксию, гипотермию, токсины, вирусы, т.е. воздействия, которые резко меняют нормальные физиологические условия жизнедеятельности клеток [4]. Некроз приводит к появлению побочных продуктов, образующихся при травме, или токсинов, что впоследствии может вызвать воспаление. Гибель клеток посредством некроза вредна для организма, хотя многие продукты некроза высвобождающиеся в кровяное русло, известны как сигналы, информирующие клетки организма об опасности, тогда как апоптоз является важным для жизни организма процессом, при котором клеточная смерть не оставляет за собой побочных продуктов или каких-либо других токсичных метаболитов.

Апоптоз можно представить, как активный суицидный процесс, направленный на предотвращение ДНК-зависимых синтетических реакций эмбрио- и морфогенеза [5].

Характерной особенностью апоптоза является коллапс ядра. Хроматин, который обычно состоит из смешанных открытых и конденсированных областей (гетерохроматин и эухроматин), становится суперконденсированным, представляя собой полумесяцы вокруг ядерной оболочки. Структурным коррелятом апоптоза является фрагментация ДНК [37, 46]. Эта деградация структуры хроматина отражает действие эндонуклеазы на межнуклеосомные участки ДНК, недостаточно

molecules [43]. Other proteins, which are in equilibrium with antiapoptotic proteins and capable of activating apoptosis, are called proapoptotic [44]. When survival factors are eliminated from the cell, this balance is upset, in consequence of which equilibrium shifts towards synthesis and accumulation of proapoptotic proteins. As a result, the probability that such cell will undergo apoptosis rises.

Necrosis and Apoptosis

At least two main types of cell death are distinguished: necrosis and apoptosis [45], which are essentially different in terms of morphology and biochemistry.

Necrosis is considered a cell response to external effects: hypoxia, hypothermia, toxins, viruses, i.e. effects that change drastically the normal physiological conditions of cell activity [4]. Necrosis leads to emergence of by-products formed during a trauma, or toxins, which might cause inflammation. Cell death by necrosis is harmful for the body, though many necrosis products released into blood stream are known as signals informing cells of the body about a danger, while apoptosis is a process important for the body life when cell death does not leave behind any toxic by-products including toxic metabolites.

Apoptosis can be imagined as an active suicidal process aimed at prevention of DNA-dependent embryo- and morphogenesis synthesis reaction [5].

Nucleus collapse is a characteristic feature of apoptosis. Chromatin, which usually consists of mixed open and condensed areas (heterochromatin and euchromatin), becomes supercondensed, looking like crescents around the nuclear envelope. The structural correlate of apoptosis is DNA fragmentation [37, 46]. This degradation of the chromatin structure reflects the action of endonuclease on internucleosomal DNA regions insufficiently protected by histones. This endonuclease has not yet been identified in spite of the fact that caspase-activated-DNAase has been attracting much attention of scientists [27].

It is known that the cell can repair a limited quantity of simultaneous double-stranded breaks in DNA and that during apoptosis DNA is damaged extensively (up to 300 000 DNA brakes per chromosome) [47].

Microscopy visualization reveals that during apoptosis the nucleus is destroyed and express structural features reminding bead-like structures. Their volume occupies one third of the nucleus volume approximately. The membrane remains intact, though membrane phospholipids are redistributed [7].

From the very beginning of apoptosis process, cells get heavily compressed losing about a third of their volume within a few minutes [11]. The mechanism of cell compaction remains unclear; however, it should include redistribution of ion and water, probably, due to atypical activation of ion channels related to plasma membrane [15]. This 'shrinkage' is well seen in the cell culture and in *in vivo*. It has been shown

защищенные гистонами. Данная эндонуклеаза еще не идентифицирована, несмотря на то, что каспазактивируемая-ДНКаза в последнее время привлекает значительное внимание ученых [27].

Известно, что клетка может восстанавливать ограниченное количество одновременных двухцепочечных разрывов в ДНК, а при апоптозе происходит обширное повреждение ДНК (до 300000 разрывов на хромосому) [47].

Под микроскопом при апоптозе визуализируется ядро, которое разрушилось и напоминает плотные бусиноподобные структуры. Их объем занимает примерно треть объема ядра. При этом мембрана остается нетронутой, однако ее фосфолипиды перераспределяются [7].

В начале апоптоза клетки сильно сжимаются, теряя около трети объема за несколько минут [11]. Механизм уплотнения клеток остается неизвестным, однако он должен включать перераспределение ионов, а также воды, возможно, благодаря необычной активации ионных каналов, связанных с плазматической мембраной [15]. Эта «усадка» хорошо видна в культуре клеток, а также *in vivo*. Показано, что в процессе «усадки» происходят значительные изменения в цитоскелете [6]. Результатом этого является своеобразное энергично «кипящее» действие плазматической мембраны. Вследствие этого апоптотическая клетка обычно разрывается на отдельные апоптотические тельца, некоторые из них содержат хроматин. Неизвестно, каким образом эти изменения приводят к гибели клеток. Известно, что в начале апоптоза, когда клетка еще жизнеспособна, она распознается другой клеткой и фагоцитируется, погибая внутри фагоцита [45]. Поэтому, предполагаемая цель всех этих изменений может заключаться в том, чтобы клетка во-время поглощалась другой клеткой, прежде чем у нее появится возможность высвободить свои токсические для клеточного окружения продукты и вызвать воспаление.

Апоптоз также сопровождается изменениями плазматической мембраны, наиболее очевидным из которых является накопление на внешней поверхности мембраны молекул фосфатидилсерина (PS) [48]. Фагоцитарные клетки, имеющие рецепторы к PS, распознают, связывают и поглощают еще живые клетки, находящиеся в состоянии апоптоза [49]. Таким образом, апоптотическая клетка не имеет возможности лизироваться и высвободить во внеклеточное пространство молекулы, вызывающие воспаление. Кроме того, макрофаг, который распознает клетку как апоптотическую, не активируется, поэтому удаление апоптотических клеток является физиологическим и незаметным процессом. Правильное удаление апоптотических клеток настолько важно, что в дополнение к системе рецепторов, связывающих PS, существует множество других механизмов для их распознавания [4, 50].

that in the process of 'shrinkage', significant changes take place in the cytoskeleton [6]. The result thereof is a peculiar, energetically 'boiling' action of plasma membrane. As a consequence, the apoptotic cell usually breaks into separate apoptotic bodies, some of which containing chromatin. It is unknown how these changes lead to cell death. What is known is that at the beginning of apoptosis, when the cell is still viable, it is recognized by another cell and gets phagocytosed dying inside the phagocyte [45]. Therefore, the surmised aim of all these changes might be to ensure that one cell would be timely absorbed by another cell before it will have an opportunity to release its products toxic to the cell surrounding and cause inflammation.

Apoptosis is also accompanied with plasma membrane changes, the most obvious of them include the accumulation of phosphatidyl serine (PS) molecules on the outer surface of membrane [48]. Phagocytic cells expressing receptors to PS recognize, bind and absorb still alive cells, in which apoptosis has been initiated [49]. Therefore, apoptotic cell release molecules causing inflammation into the extracellular space. Besides, the macrophages that recognizes a cell as apoptotic are not activated. This is why elimination of apoptotic cells is a physiological and unnoticeable process. Proper elimination of apoptotic cells is so important that in addition to the system of PS-binding receptors there are other mechanisms for their recognition [4, 50].

The Role of Steroids in Cell Death

In the study by A.Yu. Baryshnikov and Yu.V. Shishkin, it was demonstrated that thymocytes died in the culture during exposure to glucocorticoid at concentrations corresponding to concentrations of steroids that occur every day at a peak of circadian cycle [51]. *In vivo* more than 95% of cells formed by thymus die and less than 5% mature into competent T-cells. The death of thymocytes under the action of steroids has long been considered a physiological process [2]. An important role of steroids in the maturing of thymus cells has been proven [52]. It has been established that glucocorticoids eliminate thymus cells through apoptosis [53], manifesting their activity solely via gene transcription activation. However, when thymocytes were exposed to a lethal dose of dexamethasone, cells did not die in the presence of transcription blockers [45]. Steroids did not kill cells directly; most likely, they induced their death by activating other mechanisms. In the course of those experiments it was proven that if death genes are switched on in one type of cells, all cells in the human body might act similarly because they have the same genome [51]. That is why any cell in the body might undergo apoptosis, and if we can understand how to switch these genes on and off, then the cell that should die can be saved by use of a strategy switching these genes off.

Роль стероидов в гибели клеток

В исследовании А. Ю. Барышникова и Ю. В. Шишкина были получены интересные данные, показавшие, что тимоциты погибали в культуре при экспозиции с глюкокортикоидами в концентрации, соответствующей равной той концентрации стероидов, которая достигается каждый день на пике циркадного цикла [51]. *In vivo* умирает более 95% клеток, которые образуются в тимусе, и менее 5% созревают в компетентные Т-клетки. Смерть тимоцитов под действием стероидов давно считается физиологическим процессом [2]. Доказана важная роль стероидов в созревании клеток тимуса [52]. Установлено, что глюкокортикоиды элиминируют клетки тимуса через апоптоз [53], проявляя свою активность исключительно посредством активации транскрипции генов. Однако когда тимоциты были подвергнуты воздействию летальной дозы дексаметазона, в присутствии блокаторов транскрипции клетки не погибали [45]. Стероиды не убивали клетки непосредственно; скорее всего, они индуцировали их гибель, активируя другие механизмы. В процессе данных экспериментов было доказано, что если у одного типа клеток включаются гены смерти, то все клетки в организме человека могут поступать аналогично, поскольку они имеют одинаковый геном [51]. Поэтому любая клетка в организме может подвергаться апоптозу, и если мы сможем понять, как включать и выключать эти гены, то клетка, которая должна умереть, может быть сохранена при использовании стратегии выключения этих генов.

Пути реализации механизмов гибели клеток

Всякий раз, когда любая клетка подвергается апоптозу по какой-то причине, морфологические изменения носят стереотипный характер [11]. Это означает, что должны быть множественные пути, ведущие к окончательному, интегральному пути апоптоза.

Очевидно, что для некоторых лечебных целей, было бы лучше воздействовать на общий путь апоптоза, но в большинстве случаев терапевтические вмешательства должны действовать на конкретный сигнал, приводящий к апоптозу и специфичный для каждой конкретной клетки. Например, так можно было бы предотвратить апоптоз в кардиомиоцитах после окклюзии коронарных артерий или в нейронах на раннем этапе после инсульта.

Участие протеаз в развитии апоптоза

Пути реализации механизмов, которые составляют программу смерти клеток, еще не до конца понятны, однако отмечается одна последовательная картина: участие протеаз в качестве сигналов для развития последующих апоптотических событий [27].

Implementation Pathways of Cell Death Mechanisms

Every time when any cell undergoes apoptosis for some reason, morphological changes have a stereotypic nature [11]. It means that there must be multiple pathways leading to the final integral pathway of apoptosis.

For some therapeutic purposes, it would be obviously better to act upon the general pathway of apoptosis, but in most cases therapeutic interventions should act upon a specific signal leading to apoptosis and specific for each particular cell. For example, it would be possible to prevent apoptosis in cardiomyocytes after coronary occlusion or in neurons at an early stage after a stroke.

Involvement of Proteases in the Development of Apoptosis

Molecular mechanisms that contribute to the cell death program are not yet fully clarified; nevertheless, one consistent pattern is noted: involvement of proteases as signals for development of subsequent apoptotic events [27].

It is known that nematode *Caenorhabditis elegans* has 2 genes required for the programmed death of 131 cells, which develop but thereafter are lost during maturing. They are referred to as *Ced-3* and *Ced-4*. The product of gene *Ced-4* binds with protein *Ced-3*, activating it. *Ced-3* is a cysteine protease [8].

There is also a gene inhibiting the processes of death – *Ced-9*. If the product of gene *Ced-4* is bound to protein *Ced-9* rather than to *Ced-3*, protease *Ced-3* remains inactive and the cell does not die [8].

Humans have a number of cysteine proteases, which are homologous to *Ced-3* and linked with interleukine-1 β -converting enzyme. Such enzymes are referred to as caspases (cysteine proteases) [28].

A majority of morphological changes observed during apoptotic death of cells are induced by caspases [28, 31]. That is why these proteases are considered the central members of the apoptotic pathway. Caspases involved in apoptosis are divided into two groups: initiators and effectors [32]. It is known that caspases are synthesized as zymogenes – enzymatically inert proteins. The said inactive procaspases contain three domains: N-terminal domain, p20, and p10. An activated caspase is a heterotetramer containing two heterodimers p20/p10 and two active sites [28]. Initiator caspases, which are activated in response to proapoptotic stimuli, might be probably responsible for activation of effector caspases.

In spite of the fact that numerous caspase substrates have been found [29], the most studied features of apoptosis are currently explained only by some of caspase activities. In this group, caspase-3 seems to be the most important enzyme participating in apoptosis. It is activated in many apoptosis models,

Известно, что у нематодного червя *Caenorhabditis elegans* существует 2 гена, необходимых для запрограммированной гибели 131 клетки, которые развиваются, но затем теряются при созревании. Они называются *Ced-3* и *Ced-4*. Продукт гена *Ced-4* связывается с белком *Ced-3*, активируя его. *Ced-3* представляет собой цистеиновую протеазу [8].

Существует также ген, ингибирующий процессы гибели — *Ced-9*. Если продукт гена *Ced-4* связан с белком *Ced-9*, а не с *Ced-3*, протеаза *Ced-3* остается неактивной, и клетка не погибает [8].

У людей существует ряд цистеиновых протеаз гомологичных *Ced-3*, связанных с интерлейкин- 1β -превращающим ферментом. Эти ферменты называют каспазами (цистеиновые протеазы) [28].

Большинство морфологических изменений, наблюдаемых при апоптотической гибели клеток, вызывается каспазами [28, 31]. Поэтому данные протеазы считаются центральными участниками апоптотического пути. Каспазы, участвующие в апоптозе, подразделяются на две группы: инициаторные и эффекторные [32]. Известно, что каспазы синтезируются в виде зимогенов — ферментативно инертных белков. Указанные неактивные прокаспазы содержат три домена: N-терминальный домен, p20 и p10. Активированная каспаза представляет собой гетеротетрамер, содержащий два гетеродимера p20/p10 и два активных сайта [28]. Возможно, иницирующие каспазы, которые активируются в ответ на проапоптотические стимулы, ответственны за активацию эффекторных каспаз.

Несмотря на то, что выявлены многочисленные субстраты каспаз [29], характерные признаки апоптоза в настоящее время объясняются только некоторыми из них. Каспаза-3 в данной группе представляется наиболее важным ферментом, участвующим в апоптозе. Она активирована во многих, но не во всех моделях апоптоза [27], и имеет ряд субстратов. Например, каспаза-3 расщепляет ингибирующую субъединицу ДНКазы, приводящую к активации каталитической субъединицы и, таким образом, приводит к межнуклеосомной фрагментации ДНК [27, 37, 46, 47, 54].

Каспаза-3 может быть активирована другой каспазой по восходящему пути (например, каспазой-8) [33]. Сама каспаза-8 активируется, когда она взаимодействует с комплексом белков плазматической мембраны, включающем CD95 или First Apoptosis Signal Receptor — Fas, и адаптерный белок [55]. К активации каспазы-8 приводит путь клеточной гибели, инициированный посредством взаимодействия определенных членов семейства рецепторов фактора некроза опухоли (или рецепторов гибели, связанных с плазматической мембраной) [56]. Таким образом, внешние сигналы преобразуются в сигналы смерти внутри клетки. Каспаза-9 активируется при взаимодействии с

but not in all of them [27], and has a number of substrates. For example, caspase-3 breaks down the inhibiting subunit of DNAase that leads to activation of catalytic subunit that leads to internucleosomal fragmentation of DNA [27, 37, 46, 47, 54].

Caspase-3 can be activated by another caspase by the ascending pathway (for instance, by caspase-8) [33]. Caspase-8 itself is activated when it interacts with the plasma membrane protein complex, which includes CD95 or First Apoptosis Signal Receptor — Fas, and adaptor protein [55]. Caspase-8 activation results from the cell death pathway initiated by means of interaction of specific members of the family of tumor necrosis factor receptors (or death receptors related to the plasma membrane) [56]. So, external signals are converted into death signals inside the cell. Caspase-9 is activated through interaction with several factors including mammalian analogue of protein Ced-4, which is referred to as apoptotic protease activator [57, 58].

However, caspases are not the only proteases that are involved in apoptosis. For example, members of the family of calpain- Ca^{2+} -activated / calmodulin - proteases are capable of breaking down the same substrate as caspase [59]. Calpain—calcium-dependent cysteine protease is apparently necessary for apoptosis of a number of cells including thymocytes and neutrophils [45, 53, 60]. Inhibition of calpain lessens the level of brain damage in rats with experimental stroke, which supports the hypothesis that during a stroke it is apoptosis that causes a considerable portion of brain cortex injuries, which were previously considered purely necrotic [7, 61].

In this connection it has been surmised that proteases are involved in apoptosis as signals because, in contrast to other known signal pathways, proteolytic degradation in the cell during apoptosis is an irreversible process, which makes the cell to move along the path towards its destruction [12, 25].

Besides, apoptosis involves specific endonucleases and chromatin-modifying factors — endonuclease G and apoptosis-inducing factor (AIF), which might repeat some structural changes of the nucleus that are typical for the caspase-dependent apoptotic process. Some factors, such as the first receptor of apoptosis signal and caspases, promote apoptosis, while some members of Bcl-2 family (B-cell Lymphoma 2) inhibit apoptosis [58, 62–64].

Interestingly, cytotoxic T-lymphocytes facilitate apoptosis of contacting target cells by delivering granzyme B into cell, which has substrate specificity similar to caspases [65].

Factors Associated with Apoptosis Activation

There are three mechanisms by means of which a cell dies during apoptosis: one is generated by signals generated intracellularly, the second is initiated by death activators linked with receptors on the cell members,

несколькими факторами, включая аналог белка *Ced-4* млекопитающих, называемый апоптотическим активатором протеазы [57, 58].

Однако каспазы не являются единственными протеазами, которые вовлечены в апоптоз. Например, члены семейства кальпаин- Ca^{2+} активированных/ кальмодулин-протеаз, способны расщеплять такие же субстраты как каспаза [59]. Кальпаин – кальций-зависимая цистеиновая протеаза, по-видимому, необходима для апоптоза ряда клеток, включая тимоциты и нейтрофилы [45, 53, 60]. Ингибирование кальпаина уменьшает степень поражения мозга крыс, с экспериментальным инсультом, что подтверждает гипотезу о том, что при инсульте именно апоптоз обуславливает значительную часть поражений коры головного мозга, которые ранее считались чисто некротическими [7, 61].

В связи с этим было высказано предположение о том, что протеазы участвуют в апоптозе в качестве сигналов, потому что в отличие от других известных сигнальных путей, протеолитическое расщепление в клетке при апоптозе является необратимым процессом, что заставляет клетку продвигаться по пути к своему разрушению [12, 25].

Кроме того, в апоптоз вовлечены конкретные эндонуклеазы и хроматин-модифицирующие факторы – эндонуклеаза G и апоптоз-индуцирующий фактор (AIF), которые могут повторять некоторые структурные изменения ядра, которые характерны для каспаза-зависимого апоптотического процесса. При этом некоторые факторы, такие как первый рецептор сигнала апоптоза и каспазы, способствуют апоптозу, в то время как некоторые члены семейства Bcl-2 (B-cell Lymphoma 2) ингибируют апоптоз [58, 62–64].

Интересно, что цитотоксические Т-лимфоциты способствуют апоптозу контактирующих клеток-мишеней путем доставки в клетку гранзима В, который имеет сходную с каспазами субстратную специфичность [65].

Факторы, ассоциированные с активацией апоптоза

Существует три механизма, посредством которых клетка умирает при апоптозе: один генерируется сигналами, возникающими внутри клетки, второй инициируется активаторами гибели, связанными с рецепторами на мембране клетки, а третий может быть вызван активными формами кислорода [66, 67]. Вместе с этим, гибель клеток, наряду с клеточным ростом и дифференцировкой, является важной частью жизненного цикла. Предполагается, что гомеостатический контроль числа клеток является результатом динамического баланса между их пролиферацией и гибелью [68, 69]. Активация апоптоза наблюдалась в адипоцитах человека при развитии ожирения [70]. Другие исследования показали усиление развития апоп-

and the third can be caused by reactive oxygen species [66, 67]. At the same time, cell death, along with cell growth and differentiation, is an important part of the life cycle. It is believed that the homeostatic control of the number of cells is the result of dynamic balance between their proliferation and death [68, 69]. Apoptosis activation was observed in human adipocytes during development of obesity [70]. Other investigations demonstrated intensification of apoptosis development when allergens acted on human bronchial cells [71], in human cardiomyocytes during heart failure development [72], and during activation of cannabis receptors in human brain cells [73]. Toxic effect of cadmium intensified apoptosis process in the cells of heart, kidneys, small intestine, and vessels in mice, also in a cell line of astrocytes from the human brain [74]. Based on literature data, the review [75] analyzed in detail the biochemical mechanisms leading to apoptosis development. In critical states, a developing inflammation manifests as a protective response of the body to different pathogens or occurrence of a tissue injury. Occurrence of an inflammatory response plays an essential role in restoration of homeostasis in the body between its internal and external environment. In such instance, the inducers of programmed cell death are bacterial endo- and exotoxins. Massive cell apoptosis develops during sepsis, traumas and brain injuries, acute renal failure. Apoptosis is the predominant form of the death of myocytes during early infarction, in which the programmed death of cardiomyocytes is caused by the effect of toxins, increase of the intracellular concentration of calcium, developing hypoxia and ischemic processes. Development of apoptosis of the immune system cells is related to stress-induced dysregulation. During acute injury of the lungs and acute respiratory distress syndrome, intensified apoptosis of the respiratory system cells has been observed.

Toxic effects caused by biochemical substances during critical states can give rise to neurodegenerative processes leading to apoptosis through generation of reactive oxygen species (ROS) or caspase activation. Neurons may express suicidal genes in response to the chemical factors of brain tissue and products of activation pathway genes [39, 45, 76–82]. As a rule, neurotrophins regulate surviving of neurons through the action of protein kinase pathway members, such as phosphoinositide 3-kinases – PI-3K, Akt-kinase (protein kinase B – PKB), and mitogen-activated protein kinase – MAPK. Apoptosis is usually induced by an apoptosis inducing factor – AIF, flavoprotein found in the intermembrane space of mitochondria. As soon as it releases mitochondria, it migrates into the nucleus and binds DNA, which results in DNA destruction and apoptosis [67, 83].

Regulatory Role of Apoptosis

In the immune system, apoptosis regulates pools of lymphocytes. On the one hand, resistance of immune system cells to apoptosis is important for im-

тоза при воздействии аллергенов на бронхиальные клетки человека [71], в кардиомиоцитах человека при развитии сердечной недостаточности [72] и при активации каннабиоидных рецепторов в клетках головного мозга человека [73]. Токсическое действие кадмия усиливало процессы апоптоза в клетках сердца, почек, тонкого кишечника и сосудов у мышей, а также в клеточной линии астроцитов из мозга человека [74]. В обзорной статье [75] на основании данных литературы подробно проанализированы биохимические механизмы, приводящие к развитию апоптоза. В критических состояниях, развивающееся воспаление проявляется как защитная реакция организма на различные патогены или на появление травмы тканей. Появление воспалительной реакции играет ключевую роль в восстановлении гомеостаза в организме между его внутренней и окружающей средой. Индукторами программируемой клеточной гибели при этом служат бактериальные эндо- и экзотоксины. Массовый апоптоз развивается при сепсисе, при травмах и повреждениях головного мозга, при острой почечной недостаточности. Апоптоз является преобладающей формой гибели миоцитов при раннем инфаркте. При этом программируемая гибель кардиомиоцитов может быть обусловлена действием токсинов, воспалением, увеличением внутриклеточной концентрации кальция, процессами гипоксии и ишемии. Развитие апоптоза клеток иммунной системы связано с ее стресс-индуцированной дисрегуляцией. При остром повреждении легких и остром респираторном дистресс-синдроме наблюдается усиление апоптоза клеток дыхательной системы.

Токсичные воздействия, вызванные биохимическими субстанциями при критических состояниях, могут вызвать нейродегенеративные процессы, приводящие к апоптозу посредством генерации активных форм кислорода (ROS) или активации каспаз. Все нейроны несут суицидные гены, на экспрессию которых влияют химические факторы ткани мозга и продукты генов путей активации [39, 45, 76–82]. Как правило, нейротрофины регулируют выживаемость нейронов посредством действия участников протеинкиназных путей таких как, фосфатидилинозитол-3-киназа (Phosphoinositide 3-Kinases – PI-3K), Akt-киназа (Protein Kinase B – PKB) и митоген-активируемая протеинкиназа (Mitogen-Activated Protein Kinase – MAPK). Как правило, индукцию апоптоза вызывает апоптоз-индуцирующий фактор (Apoptosis Inducing Factor – AIF) – флавопротеин, расположенный в межмембранном пространстве митохондрий. Как только он высвобождается из межмембранного пространства митохондрий, то мигрирует в ядро и связывается с ДНК, что приводит к разрушению ДНК и апоптозу [67, 83].

immune response initiation [84, 85]; on the other hand, to prevent autoimmunity, timely occlusion of activated cells is important. Two members of the superfamily of tumor necrosis factor (TNF) receptors, namely, CD40 and CD95 differentiation cluster structures, play a role in this process: CD40-CD40L system stimulates survival while CD95-CD95L systems causes death of cells [51, 86–88].

Information about specific immune responses in human intestinal compartments is very limited. The authors of study [89] strived to establish differences in the immune compartmentalization between ileum and colon in the healthy and inflammatory mucous membrane by measuring T-cell profile and speed of T-cell apoptosis, analyzing surface antigens, cytokines and expression of their genes. A higher speed of lymphocyte apoptosis was found in the healthy intact colon cells compared to small intestine cells. Colon inflammation of any type led to a drastic decrease of apoptosis speed compared to the healthy ileum. In contrast to Crohn's disease patients, in patients having healthy colon, higher levels of cells containing active caspase-3 were found in the same regions [27, 89].

Apoptosis During Acute Lung Injury

Apoptosis is considered the main mechanism of cell death during acute lung injury, which causes severe respiratory failure and death in critical patients [90]. Acute lung injury is caused by several clinical disorders including direct injury of lungs by phlogogenic factors and aspiration, and indirect – due to a trauma or sepsis [90]. In spite of the fact that knowledge about the mechanisms leading to acute lung injury has grown, no particular variants of treating such states have been developed to the present day. Studies on several lung injury models have shown that activated lung macrophages and stimulated epithelial cells release cytokines and chemokines [91]. The said inflammation mediators play a decisive role in the inflammatory response initiation. Sequestration of neutrophils and their migration to alveoli remain the morphological signs of acute lung injury and neutrophils – the key effector cells that later destroy lung tissue. Apoptosis pathways converge at the level of caspase-3 activation [90], which results to destruction of proteins and DNA fragmentation. Apoptotic altered cells are eliminated by phagocytes. Inability to activate or inhibit the apoptosis process might lead to disease development because the content of 'undesirable' cells rises quantitative or because 'desirable' cells die prematurely [92].

Apoptosis During Sepsis

Previously, the traditional paradigm regarding sepsis considered sepsis as a result of uncontrolled inflammatory response [93]. It was thought that the successful therapeutic strategy should include agents blocking key mediators of inflammation, such as bacterial lipopolysaccharide, interleukin-1 and/or tumor

Регуляторная роль апоптоза

В иммунной системе апоптоз регулирует пулы лимфоцитов. С одной стороны, для инициирования иммунного ответа важно, чтобы клетки иммунной системы были устойчивы к апоптозу, что позволяет им выполнять свою функцию [84, 85], а с другой, для предотвращения аутоиммунитета важно своевременное выключение активированных клеток. Два члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor – TNF), а именно структуры кластера дифференцировки CD40 и CD95, играют роль в этом процессе: система CD40-CD40L стимулирует выживание, а система CD95-CD95L вызывает гибель клеток [51, 86–88].

Информация о специфических иммунологических ответах в отделах кишечника человека очень ограничена. Авторы исследования [89] стремились определить различия в иммунной компартиментализации между подвздошной кишкой и толстой кишкой в здоровой и воспаленной слизистой оболочке, измеряя Т-клеточный профиль и скорость апоптоза Т-клеток, проводя анализ поверхностных антигенов, цитокинов и экспрессию их генов. Более высокая скорость апоптоза лимфоцитов была обнаружена в здоровой интактной толстой кишке по сравнению с клетками тонкого кишечника. Все формы воспаления толстой кишки приводили к резкому снижению скорости апоптоза по сравнению со здоровой ободочной кишкой. В отличие от пациентов с болезнью Крона, у пациентов со здоровой толстой кишкой в аналогичных участках были выявлены более высокие уровни клеток, содержащих активную каспазу-3 [27, 89].

Апоптоз при остром повреждении легких

Апоптоз считается основным механизмом гибели клеток при остром повреждении легких, что вызывает тяжелую респираторную недостаточность и смерть у критических больных [90]. Острое повреждение легких вызывается несколькими клиническими нарушениями, включая прямое легочное повреждение флогогенными факторами и аспирацией, а также косвенное — вследствие травмы или сепсиса [90]. Несмотря на то, что знания о механизмах, ведущих к острому повреждению легких, увеличились, до настоящего времени не было разработано конкретных вариантов лечения подобных состояний. В исследованиях на нескольких моделях повреждения легких показано, что активированные легочные макрофаги и стимулированные эпителиальные клетки высвобождают цитокины и хемокины [91]. Указанные воспалительные медиаторы играют решающую роль в инициации воспалительного ответа. Секвестрация нейтрофилов и миграция их в альвеолы остаются морфологическими признаками острого повреждения лег-

necrosis factor- α [11]. However, when many of such pharmacological agents with anti-inflammatory activities were tested in randomized, well-controlled studies, they did not demonstrate a positive effect [94]. Therefore, therapeutic strategies aimed at suppression of inflammation during sepsis did not yield a positive result. During the recent decade, investigations on experimental models and patients have shown that the immune response during sepsis has a two-phase nature: the initial hyper-inflammatory phase characterized by a high level of pro-inflammatory cytokines and the second phase characterized by reduced reactivity of immune cells to phlogogenic factors – the immunity paralysis [95]. This phase is an extremely vulnerable period during which patients are exposed to high risk of bacterial infection. The mechanism of immunity paralysis phase apparently includes apoptosis of immune cells, in particular, lymphocytes. In their study, Wang et al. [42] discovered that intraperitoneal injection of gram-negative bacteria to mice was accompanied by apoptosis of CD4+ and CD8+ lymphocytes in the thymus. Hotchkiss et al. demonstrated that apoptosis of lymphocytes affects also lymphocytes of the spleen and a majority of other vital organs [96].

The Anti-apoptotic Defense Mechanism During Ischemia/Reperfusion

It is known that apoptosis might be caused by a wide range of stimuli encountered during critical conditions. In addition to specific stimuli including receptor agonists, other stimuli inducing extracellular and intracellular stresses might be activators of the apoptotic pathway [57, 97]. Pathological stimuli during heart attacks and strokes include ischemia and subsequent reperfusion. It was found that brief sub-lethal periods of blood stream stop and restart (ischemia/reperfusion) cause the phenotype later protecting the cell during longer ischemia /reperfusion periods [72]. Classical effect provides a temporary defense window that occurs a few minutes after stimulus effect (usually, these are 3–4 short periods of ischemia / reperfusion). The defense may last up to 120 minutes and includes a number of signaling proteins, several cascades of protein kinases such as extracellular signal-regulated kinases and Akt-kinase, which are known to possess antiapoptotic properties [86]. In response to the same stimuli, the second form of influence takes place, which is referred to as the late start influence and provides a long-time protection lasting for 24 hrs to 72 hrs after the stimulus. The said form of action requires protein synthesis and includes increased expression of a number of genes encoding stress-induced proteins like heat-shock proteins, antioxidants, ceramide-using enzymes, and a number of other anti-apoptotic genes [98].

Apoptosis During Acute Renal Failure

In some situations, receptor-mediated events caused by tumor necrosis factor-alpha or the first apop-

ких, а нейтрофилы – ключевыми эффекторными клетками, которые впоследствии разрушают легочную ткань. При этом пути апоптоза сходятся на уровне активации каспазы-3 [90], что приводит к разрушению белков, а также к фрагментации ДНК. Апоптотически измененные клетки удаляются фагоцитами. Неспособность активации или ингибции процесса апоптоза может привести к заболеванию, потому что содержание «нежелательных» клеток увеличиваются в количественном отношении, либо потому, что «желаемые» клетки умирают преждевременно [92].

Апоптоз при сепсисе

Традиционная парадигма в отношении сепсиса ранее заключалась в том, что сепсис является результатом неконтролируемого воспалительного ответа [93]. Считалось, что существуют агенты, направленные на блокирование ключевых медиаторов воспаления, таких как бактериальный липополисахарид, интерлейкин-1 и/или фактор некроза опухоли- α [11]. Однако, когда многие из этих агентов были протестированы в рандомизированных контролируемых исследованиях, они не продемонстрировали положительного эффекта [94]. Таким образом, терапевтические стратегии, направленные на подавление воспаления при сепсисе, не дали положительного результата. За последнее десятилетие исследования на экспериментальных моделях и пациентах показали, что иммунный ответ при сепсисе имеет двухфазный характер: с начальной гиперовоспалительной фазой, характеризующейся высоким уровнем провоспалительных цитокинов, и второй фазой, характеризующейся сниженной реактивностью иммунных клеток к флогенным факторам – фазой иммунопаралича [95]. Эта фаза является чрезвычайно уязвимым периодом, во время которого пациенты подвергаются повышенному риску заражения бактериями. Механизм фазы иммунного паралича, по-видимому, включает апоптоз иммунных клеток, в частности лимфоцитов. В своем исследовании Wang et al. [42] обнаружили, что внутрибрюшинная инъекция грамотрицательных бактерий мышам сопровождалась апоптозом CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов в тимусе. Hotchkiss и др. показали, что апоптоз лимфоцитов также затрагивает лимфоциты селезенки и большинства других жизненно важных органов [96].

Антиапоптотический механизм защиты при ишемии/реперфузии

Известно, что апоптоз может быть вызван широким спектром стимулов, встречающихся при критических состояниях. В дополнение к специфическим стимулам, таким, как агонисты рецепторов, другие раздражители, включая множество внеклеточных и внутриклеточных стрессов, могут служить

апоптоз signal receptor (FAS) – CD95 – might play a pathogenic role in the apoptosis of tubular epithelium cells during acute renal failure [29]. However, tubular epithelium cells injured due to acute ischemic or nephrotoxic lesion of kidneys can die by apoptosis [56, 94]. For instance, during ischemia, damaged cells sometimes express receptor CD95 and thus undergo apoptosis.

Formed ‘apoptotic bodies’ phagocytosed by macrophages and neighboring epithelial cells [5, 99]. In the experimental models of acute renal failure, *in vivo* process of apoptosis of renal cells might be subdivided in two different phases. The first phase of apoptosis takes place at an early stage, between 12 and 48 hours after acute ischemic or nephrotoxic injury of kidneys. The second phase of apoptosis takes place a few days later at the phase of restoration [100]. Apoptosis of tubular epithelium cells commencing soon after acute renal condition apparently facilitates loss of tubular epithelium cells and their subsequent dysfunction. On the contrary, apoptosis related to the phase of restoration promotes re-modeling of damaged tubules and facilitates their recovery to normal structural and functional condition [101].

In this connection, therapeutic interventions inhibiting apoptosis or assisting its development during different critical conditions can potentially minimize the damaging effect and speed up recovery of patients [24].

Mitochondrial Apoptotic Pathway Regulators

Members of Bcl-2 family are important regulators of the mitochondrial apoptotic pathway and include antiapoptotic proteins (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, A-1) and proapoptotic proteins (Bax, Bak, Bid, Bad, Bik) [102]. Bcl-2 family was named after the gene participating in the formation of B-cell lymphoma (Bcl). Bcl-2 family consists of three functional groups. Members of the first group (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) feature antiapoptotic activity. The second and third groups consist of proapoptotic members of Bcl-2 family: Bax, Bak, Bok, Bcl-xS, and Bik, Blk, BimL, Bid, Bad, correspondingly [103].

In this connection it is worth noting that ATP production is not the only vital function performed by mitochondria. Mitochondria are a vital component of the cell transduction network that is capable of initiating apoptosis and, thus, program cell death [40, 41, 43, 104, 105].

The main protein signal initiating this process is cytochrome C – the protein transporting electrons and releasing chemical messengers that activate caspases and start the apoptosis program [102, 106, 107]. Mitochondria continuously supply the cell with energy maintaining the proton gradient that is used for conversion of ADP into ATP with the help of ATP-synthase. At the same time, organelle can render influence on the cell death thanks to mass expression of the same membrane proteins that perform electron transport to

индукторами апоптотического пути [57, 97]. Патологические стимулы при сердечных приступах или инсультах включают ишемию и последующую реперфузию. Обнаружено, что кратковременные сублетальные периоды остановки и повторного запуска кровотока (ишемия/реперфузия) вызывают фенотип, защищающий впоследствии клетку при более длительных периодах ишемии/реперфузии [72]. Классическое воздействие обеспечивает временное окно защиты, которое возникает через несколько минут после воздействия стимула (обычно это 3–4 коротких периода ишемии/реперфузии). Защита может длиться до 120 минут и включает в себя ряд сигнальных белков, несколько каскадов протеинкиназ, таких как внеклеточные сигнал-регулируемые киназы и Akt-киназа, которые, как известно, обладают антиапоптотическими свойствами [86]. В ответ на одни и те же стимулы возникает вторая форма влияния, называемая влиянием позднего начала, что обеспечивает долговременную защиту, которая длится от 24 до 72 ч после влияния стимула. Указанная форма влияния требует синтеза белка и включает повышенную экспрессию ряда генов, которые кодируют белки, такие как белки теплового шока, антиоксиданты, церамид-использующие ферменты, а также ряд других антиапоптотических генов [98].

Апоптоз при острой почечной недостаточности

В некоторых ситуациях рецептор-опосредованные события, вызванные фактором некроза опухоли-альфа или первым рецептором сигнала апоптоза (Fas) — CD95, могут играть патогенетическую роль в апоптозе клеток тубулярного эпителия при острой почечной недостаточности [29]. Однако, клетки тубулярного эпителия, травмированные вследствие острого ишемического или нефротоксического поражения почек, могут погибнуть вследствие апоптоза [56, 94]. Например, при ишемии поврежденные клетки иногда экспрессируют рецептор CD95 и таким образом входят в апоптоз.

Апоптотические клетки в конечном счете распадаются на связанные с плазматической мембраной везикулы, называемые «апоптотическими телами», которые быстро фагоцитируются макрофагами и соседними эпителиальными клетками [5, 99]. В экспериментальных моделях острой почечной недостаточности *in vivo* апоптоз почечных клеток происходит в двух разных фазах. Первая фаза апоптоза происходит на ранней стадии, между 12 и 48 часами после острого ишемического или нефротоксического поражения почек. Вторая фаза апоптоза происходит несколько дней спустя, во время фазы восстановления [100]. Апоптоз клеток тубулярного эпителия, начинающийся вскоре после острого почечного состояния, вероятно, способствует потере клеток тубулярного эпителия и в

maintain the proton gradient. To prevent unintentional commencement of apoptosis, organelle starts expression Bcl-2 to oppose cytochrome C effects by preventing its translocation from mitochondria [103].

In the course of mitochondrial dysfunction, several main members of apoptosis are released into cytosol, among them procaspases, cytochrome C, apoptosis-inducing factor (AIF), and apoptotic protease-activating factor-1 (APAF-1). Formation of multimeric complexes of cytochrome C, APAF-1 and caspase 9 (the so-called apoptosome) later activates caspases causing cell death [28].

In the molecule of cytochrome C, four phosphorylation regions were discovered, which possess many functions including apoptosis regulation. Protein phosphorylation is typical for cells experiencing stress, but it can be less active in case of cancer [53]. Nowadays, the role of phosphorylation of cytochrome-C-oxidase and cytochrome C is studied in the context of human diseases including cancer, inflammation, sepsis, bronchial asthma, and ischemia/reperfusion observed during myocardial infarction and ischemic stroke [107].

The Role of Reactive Oxygen Species in Apoptosis

Apoptosis is necessary for normal functioning and survival of human body. However, the morphological and biochemical characteristics of apoptosis changed little in the course of evolution. Recent studies have shown that reactive oxygen species (ROS) and the oxidative stress arising at their background play a key role in apoptosis [7, 24]. The molecular products of O₂, reactive oxygen species (ROS), cause damage of DNA strands, oxidation of lipids and amino acids residues in proteins that alter the structure and activity of enzymes, ion channels, and other protein molecules. Alteration of the membrane protein structure may increase membrane permeability for Ca²⁺ ions. Besides, ROS are capable of activation of caspases. Increased intracellular concentration of Ca²⁺ and caspase induction might launch apoptosis. ROS play a special role in tissue damage resulting from transient ischemia that is accompanied by increased production of superoxide radical and hydrogen peroxide [94]. Antioxidants and thiol-containing reducing agents, such as N-acetylcysteine, and excessive expression of superoxide dismutase can block or slow down apoptosis. It has been shown that Bcl-2 protein prevents cell death from apoptosis, apparently, through anti-oxidative mechanism [10]. Therefore, ROS and subsequent cellular redox changes might be a part of the signal transmission pathway in the process of apoptosis.

Excessive production of free ROS leading to the oxidative stress in a biological system is related to the pathogenesis of various human inflammatory diseases. Though inflammation might act as a defense mechanism during the action of xenobiotics, it can heavily damage cells [93]. If the level of ROS exceeds the

последующей их дисфункции. Напротив, апоптоз, связанный с фазой восстановления, способствует ремоделированию поврежденных канальцев и облегчает их возвращение в нормальное структурное и функциональное состояние [101].

В связи с этим, терапевтические вмешательства, которые ингибируют апоптоз или способствуют его развитию при различных критических состояниях, имеют потенциал для минимизации повреждающего воздействия и ускорения восстановления пациентов [24].

Регуляторы митохондриального апоптотического пути

Члены семейства Bcl-2 являются важными регуляторами митохондриального апоптотического пути и включают антиапоптотические белки (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, A-1) и проапоптотические белки (Bax, Bak, Bid, Bad, Bik) [102]. Семейство Bcl-2 было названо в честь гена, участвующего в формировании В-клеточной лимфомы (Bcl). Семейство Bcl-2 состоит из трех функциональных групп. Члены первой группы (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) обладают антиапоптотической активностью. Вторая и третья группы состоят из проапоптотических членов семейства Bcl-2 – Bax, Bak, Bcl-xS и Bik, Blk, BimL, Bid, Bad, соответственно [103].

В этой связи следует отметить, что производство АТФ не является единственной важной функцией, которую выполняют митохондрии. Митохондрии являются жизненно важным компонентом клеточной трансдукционной сети, которая способна инициировать апоптоз и, следовательно, программировать гибель клеток [40, 41, 43, 104, 105].

Основным белковым сигналом, который инициирует этот процесс, является цитохром С-белок, переносящий электроны и высвобождающий химические мессенджеры, которые активируют каспазы и запускают программу апоптоза [102, 106, 107]. Митохондрии постоянно обеспечивают клетку энергией, поддерживая протонный градиент, который используется для превращения АДФ в АТФ с помощью АТФ-синтазы. Вместе с тем органелла способна влиять на клеточную гибель благодаря массовой экспрессии тех же мембранных белков, которые осуществляют перенос электронов для поддержания протонного градиента. Чтобы предотвратить непреднамеренное начало апоптоза, органелла включает экспрессию Bcl-2 для противодействия эффектов цитохрома С, предотвращая его транслокацию из митохондрий [103].

В процессе митохондриальной дисфункции в цитозоль выделяются несколько основных участников апоптоза, включая прокаспазы, цитохром С, апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) и апоптотический протеаз-активирующий фактор-1 (АРАФ-1). Формирование мультимерных комплексов цитохрома С, АРАФ-1 и каспазы 9 (так называемая

level of antioxidant mechanisms, the content of oxidative products increases, oxidation processes become more active, inflammation becomes uncontrollable and may take the chronic form [54]. It would be logical to assume that at the normal level of inflammatory processes, apoptosis is a regulated beneficial factor. At the same time, apoptosis induction dysregulation through increased production of ROS might lead to excessive strengthening of apoptosis, revealed in the pathogenic mechanism of HID. It seems that in this complex system – ‘inflammation-apoptosis’ – it is necessary to maintain a well-regulated balance. Antimicrobial peptides (AMP) might be a factor for maintaining such balance [66]. It cannot be ruled out that in the development of new drugs for HID, AMP might be promising candidates thanks to their size, numerous properties, and a wide range of biological effects including effect on causative pathogens resistant to antibiotics [75].

All three functional phases of apoptosis are under the regulatory control influence. Recently, the amount of evidence proving close relation of oxidative stress and apoptosis to physiological phenomena and critical state pathophysiology is growing [49].

Apoptosis Suppression

The family of proteins inhibiting apoptosis plays a protective role during the apoptotic process. Expression of inhibiting apoptosis proteins (IAP) is regulated at the transcription and post-transcription levels. For example, heat-shock proteins (HSP) – Hsp70 and Hsp27 – protect cells from stimuli causing their death [7, 12]. Hsp70 expression is typical for cells featuring high resistance to death caused by the tumor necrosis factor, oxidative stress, ceramides, excessive expression of caspase-3. It has been shown that Hsp70 can protect cells from apoptosis caused by TNF effect, after activation of effector caspases, and delay the process of death caused by cytochrome C [107]. Hsp70 can also oppose apoptosis by inhibiting AIF [63]. The antiapoptotic activity might also be related to prevention of stress-kinase activation, namely, with the complex of c-Jun N-terminal kinase/stress-activated kinase protein and p38/mitogen-activated protein kinase (MAPK) [94].

It is known that HSP modulate the effects of inflammatory cascades leading to endogenous generation of ROS and induction of apoptosis by inhibiting anti-inflammatory factors, thus playing an important role in the pathogenic mechanism of HID. The authors of paper [108] suppose that a thorough analysis of the level of HSP induction during HID, especially prior to onset of inflammation, can help in developing a HID treatment strategy.

Disturbance of the cell death mechanism is a key sign of malignant transformation of cells – a feature of an oncological disease [44, 109, 110]. Tumor cells can use different mechanisms to suppress apoptosis and ac-

апоптосома) активирует в последующем каспазы, вызывающие гибель клеток [28].

В молекуле цитохрома С были найдены четыре участка фосфорилирования, обладающие множественными функциями, включая регуляцию апоптоза. Фосфорилирование белков характерно для клеток в состоянии стресса, однако может быть менее активно при раке [53]. В настоящее время роль фосфорилирования цитохром-С-оксидазы и цитохрома С рассматривается в контексте заболеваний человека, включая рак, воспаление, сепсис, бронхиальную астму и ишемию/реперфузию, которые наблюдаются при инфаркте миокарда и ишемическом инсульте [107].

Роль активных форм кислорода в апоптозе

Апоптоз необходим для нормального функционирования и выживания человеческого организма. Однако морфологические и биохимические характеристики апоптоза в течение эволюции мало менялись. Недавние исследования показали, что активные формы кислорода (ROS) и возникающий на их фоне окислительный стресс, играют ключевую роль в апоптозе [7, 24]. Молекулярные продукты O_2 — ROS окисляют липиды, могут обуславливать повреждение нитей ДНК, окисляют свободные SH-группы белков, изменяя структуру и активность ферментов, ионных каналов и других белковых молекул. Изменение структуры белков мембран может повышать проницаемость мембран для ионов Ca^{2+} . Кроме того, ROS способны активировать каспазы. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и индукция каспаз могут запускать апоптоз. Особую роль ROS играют в повреждении тканей в результате транзиторной ишемии, которая сопровождается повышенным образованием супероксидного радикала и перекиси водорода [94]. Антиоксиданты и тиоловые восстановители, такие как N-ацетилцистеин, и сверхэкспрессия супероксиддисмутазы могут блокировать или замедлять апоптоз. Было показано, что Bcl-2, эндогенно продуцируемый белок, предотвращает смерть клеток от апоптоза, по-видимому, антиокислительным механизмом [10]. Так, ROS и последующие клеточные окислительно-восстановительные изменения могут быть частью пути передачи сигнала в процессе апоптоза.

Чрезмерное образование свободных радикалов, особенно ROS, приводящее к окислительному стрессу в биологической системе, связано с патогенезом и патологическими состояниями, обусловленными различными воспалительными заболеваниями человека. Хотя воспаление может выступать в качестве защитного механизма при действии ксенобиотиков, оно может приводить к повреждению клеток [93]. Если уровень радикалов кислорода не соответствует уровню антиоксидант-

quire resistance to apoptotic agents. For instance, an increased expression of antiapoptotic proteins (Bcl-2) or mutations in the genes of proapoptotic proteins (Bax) may be observed [102, 103].

Apoptosis defects might be the reason for survival of epithelial cells without linking to extracellular matrix, which, in case of malignant cells, promote metastasing [111, 112]. Such defects provide also resistance to cytolytic T-cells and antitumoral natural killer cells (NK-cells) [37]. These defects play an important role in tumor resistance to chemotherapy and radiation therapy, increasing the cell death threshold and requiring higher doses of anticancer drugs. It is considered that successful removal of cancer cells with the help of non-surgical aids might be achieved as a result of apoptosis induction [113–116]. Such inductors may include viruses. For instance, Borna's disease virus (BDV) is a neurotropic and non-cytolytic virus that causes behavioral problems in a wide range of warm-blooded animals. BDV induces neurodegenerative changes, disturbing neurogenesis and impeding neuron functioning in the limbic system. The comparison of BDV-infected cells of neuroblastoma SH-SY5Y by two original BDV strains (human strain Hu-H1 and laboratory strain V) revealed that both groups of cells infected by BDV strains featured reduced proliferative activity and cell cycle block compared to the control (not infected) group of cells. Strain Hu-H1 that demonstrated more prominent effects did not induce apoptosis in neuroblastoma cells. On the contrary, strain V led to noticeable intensification of the process of apoptotic death of infected cells as early as the first infection introduction. Western blotting technique supported increase intracellular level of apoptosis activator (proapoptotic protein Bax) and decreased content of antiapoptotic protein Bcl-2 [117]. The results demonstrate that cell infection by Borna's disease virus suppresses proliferative activity and stimulates apoptotic death of neuroblastoma cells, wherein apoptosis induction depends on the properties of a particular strain of BDV. That study demonstrated possible approaches to inducing apoptosis in tumor cells with the help of virus strains.

Conclusion

Biochemical mechanisms responsible for cell apoptosis during different critical state (traumatic, ischemic, and hemorrhagic brain injuries, stress-induced immune system dysregulation, acute lung injury and acute respiratory distress syndrome, sepsis, myocardial infarction and ischemic stroke, acute renal failure) are rather intricate. The available data allow supposing the drug effect on the apoptosis processes. In a number of critical states, immune system cells, neutrophils, attracted to the site of injury or infection undergo apoptosis themselves directly in tissue. Fragments of died cells and apoptotic neutrophils are quickly phagocytosed by macrophages or neighboring healthy cells, bypassing inflammatory response devel-

ных механизмов, то чрезмерно повышается уровень содержания проокислительных продуктов, активируются процессы окисления, воспаление становится неконтролируемым и может перейти в хроническую форму [54]. Логично полагать, что при нормальном уровне воспалительных процессов апоптоз является регулируемым полезным фактором. Вместе с тем, дисрегуляция в индукции апоптоза путем усиления продукции ROS может привести к чрезмерному усилению апоптоза, выявляемому в патогенезе НІД. По-видимому, в этой сложной системе «воспаление-апоптоз» необходимо поддерживать хорошо отрегулированный баланс. Фактором поддержания такого баланса могут быть антимикробные пептиды (AMP) [66]. Не исключено, что при разработке новых лекарств для лечения НІД, AMP смогут служить перспективными кандидатами из-за их размера, множественных свойств, широкого спектра биологических эффектов включая воздействие на резистентные к антибиотикам возбудители [75].

Итак, все три функциональные фазы апоптоза находятся под влиянием регуляторного контроля. Таким образом, в последнее время увеличивается количество доказательств, свидетельствующих о том, что окислительный стресс и апоптоз тесно связаны с физиологическими явлениями и с патофизиологией критических состояний [49].

Подавление апоптоза

Семейство белков, ингибирующих апоптоз, играет защитную роль при апоптотическом процессе. Уровень экспрессии белков — ингибиторов апоптоза (IAP) регулируется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Например, белки теплового шока (БТШ) — Hsp70 и Hsp27 защищают клетки от вызывающих их гибель стимулов [7, 12]. Экспрессия Hsp70 характерна для клеток с высокой устойчивостью к гибели, вызванной фактором некроза опухоли, окислительным стрессом, церамидами, избыточной экспрессией каспазы-3. Показано, что Hsp70 может защитить клетки от апоптоза, вызванного действием TNF, после активации эффекторных каспаз и задержать процесс гибели, вызванный цитохромом С [107]. Hsp70 также может противодействовать апоптозу путем ингибирования AIF [63]. Также антиапоптотическая активность может быть связана с предотвращением активации стресс-киназ, а именно: с комплексом с-Jun N-терминальная киназа/стресс-активированный белок киназы и p38/ митоген-активированная протеинкиназа (МАРК) [94].

Известно, что БТШ модулируют эффекты воспалительных каскадов, приводящих к эндогенной генерации ROS и индукции апоптоза посредством ингибирования провоспалительных факторов, тем самым играя важную роль в патогенезе НІД. Авторы работы [108] предполагают, что тща-

тельно, which assists fast regeneration of the damaged tissue. The process of phagocytosis of apoptotic bodies by macrophages is regulated via receptors on the surface of those cells. Development of methods to manage the endogenous apoptotic processes, including induction of apoptosis with drugs, possesses a therapeutic potential and, therefore, is a relevant direction of further contemporary scientific research.

тельный анализ уровня индукция БТШ при НІД, особенно до начала воспаления, сможет помочь в разработке стратегии лечения НІД.

Нарушение механизма клеточной смерти — ключевой признак онкологического заболевания [44, 109, 110]. Опухолевые клетки могут использовать различные механизмы для подавления апоптоза и приобретения устойчивости к апоптотическим агентам. Например, может наблюдаться повышенная экспрессия антиапоптотических белков (Bcl-2) или мутации в генах проапоптотических белков (Bax) [102, 103].

Дефекты апоптоза могут обусловить выживание эпителиальных клеток без прикрепления к внеклеточному матриксу, что в случае злокачественных клеток способствует метастазированию [111, 112]. Эти дефекты также обеспечивают устойчивость к цитолитическим Т-клеткам и противоопухолевым естественным клеткам-киллерам (NK-клетки) [37]. Эти дефекты играют важную роль в устойчивости опухолей к химиотерапии и лучевой терапии, увеличивая порог гибели клеток и требуя более высоких доз противоопухолевых препаратов. Считается, что успешное удаление раковых клеток с помощью нехирургических средств может быть достигнуто в результате индукции апоптоза [113–116]. Одним из таких индукторов могут явиться вирусы. Так, вирус болезни Борна (BDV) представляет собой нейротропный и нецитолитический вирус, который вызывает поведенческие расстройства у широкого круга теплокровных видов. BDV индуцирует нейродегенеративные изменения, нарушая нейрогенез и затрудняя функционированию нейронов в лимбической системе. При сравнении BDV-инфицированных клеток нейробластомы SH-SY5Y двумя оригинальными штаммами BDV (человеческим штаммом Hu-N1 и лабораторным штаммом V) выявили, что обе инфицированные штаммами BDV группы клеток обладали сниженной пролиферативной активностью и остановкой клеточного цикла по сравнению с контрольной (незараженной) группой клеток. При этом штамм Hu-N1, показавший более выраженные эффекты, не индуцировал апоптоз в клетках нейробластомы. Напротив, штамм V приводил к заметному усилению процесса апоптотической гибели зараженных клеток уже при первичном инфицировании. Вестерн-блот-анализ подтвердил увеличение в клетках уровня проапоптотического белка Bax,

являющегося активатором апоптоза, а также снижение содержания антиапоптотического белка Bcl-2 [117]. Результаты свидетельствуют о том, что инфекция клеток вирусом болезни Борна приводит к подавлению пролиферативной активности и стимуляции апоптотической гибели клеток нейробластомы, при этом индукция апоптоза зависит от свойств конкретного штамма вируса BDV. Данное исследование продемонстрировало возможные подходы к возможностям индукции апоптоза в опухолевых клетках с помощью штаммов вирусов.

Заключение

Таким образом, биохимические механизмы, ответственные за апоптоз клеток при различных критических состояниях (травматическом, ишемическом и геморрагическом повреждении головного мозга, стресс-индуцированной дисрегуляции иммунной системы, острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса, инфаркта миокарда и

ишемического инсульта, острой почечной недостаточности) достаточно сложны. Имеющиеся данные позволяют предполагать возможности лекарственного воздействия на процессы апоптоза. При ряде критических состояний иммунные клетки — нейтрофилы, привлеченные к месту повреждения или инфекции, сами подвергаются апоптозу непосредственно в ткани. Фрагменты погибших клеток и апоптотических нейтрофилов быстро фагоцитируются макрофагами, либо соседними здоровыми клетками, минуя развитие воспалительной реакции, что способствует быстрой регенерации поврежденной ткани. Процесс фагоцитоза апоптотических телец макрофагами регулируется через рецепторы на поверхности этих клеток. Разработка способов управления эндогенными апоптотическими процессами, в том числе с помощью лекарственных средств, несет терапевтический потенциал, и поэтому является актуальным направлением дальнейших современных научных исследований.

Литература

- Xiao J., Pan Y., Li X.H., Yang X.Y., Feng Y.L., Tan H.H., Jiang L., Feng J., Yu X.Y. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. *Cell. Death Dis.* 2016; 7 (6): e2277. DOI: 10.1038/cddis.2016.181. PMID: 27336721
- Shen C.R., Yang W.C., Chen H.W. The fate of regulatory T Cells: survival or apoptosis. *Cell. Mol. Immunol.* 2014; 11 (1): 11–13. DOI: 10.1038/cmi.2013.49. PMID: 24185711
- Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer.* 1972; 26 (4): 239–257. DOI: 10.1038/bjc.1972.33. PMID: 4561027
- Белушкина Н.Н., Белецкий И.П. Молекулярно-медицинские аспекты клеточной гибели. В кн.: Пальцев М.А. (ред.). Введение в молекулярную медицину. М.: Медицина; 2004: 414–445. ISBN 5-225-04838-2
- Варга О.Ю., Рязков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. *Экология человека.* 2006; 7: 28–32.
- Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Звягильская Р.А. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция. Обзор. *Биохимия.* 2004; 69 (10): 1301–1313. DOI: 10.1023/B:BIRY.0000046879.54211.ab. PMID: 15527405
- Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз. Винница: Nova Книга; 2015: 360. ISBN 978-966-382-548-9
- Льюин Б., Кассимерис Л., Лингappa В.П., Поппер Д. (ред.). Клетки. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011: 951. ISBN 9785906828231
- Майборода А.А. Апоптоз – гены и белки. *Сибирский мед. журнал.* 2013; 118 (3): 130–135.
- Москалева Е.Ю., Северин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 2006; 2: 2–16. PMID: 16841651
- Рязков С.В., Новиков В.В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов. *Рос. биотерапевт. журнал.* 2002; 1 (3): 27–33.
- Самуилов В.Д., Олескин А.В., Лагунова Е.М. Программируемая клеточная смерть. *Биохимия.* 2000; 65 (8): 1029–1046. PMID: 11002180
- Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407 (6805): 770–776. DOI: 10.1038/35037710. PMID: 11048727
- Williams A.A., Mehler V.J., Mueller C., Vonhoff F., White R., Duch C. Apoptotic activity of MeCP2 is enhanced by C-terminal truncating mutations. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0159632. DOI: 10.1371/journal.pone.0159632. PMID: 27442528
- Широкова А.В. Апоптоз. Сигнальные пути и изменение ионного и водного баланса клетки. *Цитология.* 2007; 49 (5): 385–394. PMID: 17654826
- Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Childs B.G., van de Sluis B., Kirkland J.L., van Deursen J.M. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature.* 2011; 479 (7372): 232–236. DOI: 10.1038/nature10600. PMID: 22048312
- Bedelbaeva K., Snyder A., Gourevitch D., Clark L., Zhang X.M., Leferovich J., Cheverud J.M., Lieberman P., Heber-Katz E. Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (13): 5845–5850. DOI: 10.1073/pnas.1000830107. PMID: 20231440
- Bucchieri F., Marino Gammazza A., Pitruzzella A., Fucarino A., Farina F., Howarth P., Holgate S.T., Zumbo G., Davies D.E. Cigarette smoke causes

References

- Xiao J., Pan Y., Li X.H., Yang X.Y., Feng Y.L., Tan H.H., Jiang L., Feng J., Yu X.Y. Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. *Cell. Death Dis.* 2016; 7 (6): e2277. DOI: 10.1038/cddis.2016.181. PMID: 27336721
- Shen C.R., Yang W.C., Chen H.W. The fate of regulatory T Cells: survival or apoptosis. *Cell. Mol. Immunol.* 2014; 11 (1): 11–13. DOI: 10.1038/cmi.2013.49. PMID: 24185711
- Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer.* 1972; 26 (4): 239–257. DOI: 10.1038/bjc.1972.33. PMID: 4561027
- Belushkina N.N., Beletsky I.P. Molecular and medical aspects of cell death. In: Paltsev M.A. (ed.). Introduction to molecular medicine. Moscow: Meditsina Publisher; 2004: 414–445. ISBN 5-225-04838-2. [In Russ.]
- Varga O.Yu., Ryzakov V.A. Apoptosis: concept, mechanisms of realization, significance. *Ekologiya Cheloveka.* 2006; 7: 28–32. [In Russ.]
- Gordeyeva A.V., Labas Yu.A., Zvyagilskaya R.A. Apoptosis in unicellular organisms: mechanisms and evolution. Review. *Biochemistry (Moscow).* 2004; 69 (10): 1055–1066. DOI: 10.1023/B:BIRY.0000046879.54211.ab. PMID: 15527405. [In Russ.]
- Gubsky Yu.I. Cell death: free radicals, necrosis, apoptosis. Vinitsa: Nova Kniga; 2015: 360. ISBN 978-966-382-548-9. [In Russ.]
- Lewin B., Kassimeris L., Lingappa V.P., Popper D. (eds.). Cells. Moscow: BINOM. Laboratoriya Znaniy; 2011: 951. ISBN 9785906828231. [In Russ.]
- Maiboroda A.A. Apoptosis – genes and proteins. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal.* 2013; 118 (3): 130–135. [In Russ.]
- Moskaleva E.Yu., Severin S.E. Potential mechanisms of cellular damage inducing preset cell loss. Association with pathology. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2006; 2: 2–16. PMID: 16841651. [In Russ.]
- Ryzhov S.V., Novikov V.V. Molecular mechanisms of apoptotic process. *Rossiyskiy Bioterapevicheskiy Zhurnal.* 2002; 1 (3): 27–33. [In Russ.]
- Samuilov V.D., Oleskin A.V., Lagunova E.M. Programmed cell death. *Biochemistry (Moscow).* 2000; 65 (8): 873–887. PMID: 11002180. [In Russ.]
- Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407 (6805): 770–776. DOI: 10.1038/35037710. PMID: 11048727
- Williams A.A., Mehler V.J., Mueller C., Vonhoff F., White R., Duch C. Apoptotic activity of MeCP2 is enhanced by C-terminal truncating mutations. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0159632. DOI: 10.1371/journal.pone.0159632. PMID: 27442528
- Shirokova A.V. Apoptosis. Signaling network and changes of cell ion and water balance. *Tsitologiya.* 2007; 49 (5): 385–394. PMID: 17654826. [In Russ.]
- Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Childs B.G., van de Sluis B., Kirkland J.L., van Deursen J.M. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature.* 2011; 479 (7372): 232–236. DOI: 10.1038/nature10600. PMID: 22048312
- Bedelbaeva K., Snyder A., Gourevitch D., Clark L., Zhang X.M., Leferovich J., Cheverud J.M., Lieberman P., Heber-Katz E. Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (13): 5845–5850. DOI: 10.1073/pnas.1000830107. PMID: 20231440
- Bucchieri F., Marino Gammazza A., Pitruzzella A., Fucarino A., Farina F., Howarth P., Holgate S.T., Zumbo G., Davies D.E. Cigarette smoke causes

- caspase-independent apoptosis of bronchial epithelial cells from asthmatic donors. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120510. DOI: 10.1371/journal.pone.0120510. PMID: 25793769
19. *Dotto G.P.* p21 (WAF1/Cip1): more than a break to the cell cycle? *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1471 (1): M43–M56. PMID: 10967424
 20. *Frisina R.D., Ding B., Zhu X., Walton J.P.* Age-related hearing loss: prevention of threshold declines, cell loss and apoptosis in spiral ganglion-neurons. *Aging (Albany NY)*. 2016; 8 (9): 2081–2099. DOI: 10.18632/aging.101045. PMID: 27667674
 21. *Wu G., Cai J., Han Y., Chen J., Huang Z.P., Chen C., Cai Y., Huang H., Yang Y., Liu Y., Xu Z., He D., Zhang X., Hu X., Pinello L., Zhong D., He F., Yuan G.C., Wang D.Z., Zeng C.* LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014; 130 (17): 1452–1465. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675. PMID: 25156994
 22. *Martí-Clúa J.* Natural apoptosis in developing mice dopamine midbrain neurons and vermal Purkinje cells. *Folia Neuropathol*. 2016; 54 (2): 180–189. DOI: 10.5114/fn.2016.60385. PMID: 27543775
 23. *Mayer M., Kaiser N., Layer P.G., Frohns F.* Cell cycle regulation and apoptotic responses of the embryonic chick retina by ionizing radiation. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155093. DOI: 10.1371/journal.pone.0155093. PMID: 27163610
 24. *Кльчичикова Е.В., Тазина Е.В., Рей С.И., Александрова И.В., Годков М.А.* Оценка прогностической значимости биохимических маркеров окислительного стресса, эндогенной интоксикации и сосудистой регуляции в развитии неблагоприятных исходов у больных с сепсисом. *Журн. им. Н.В.Склифосовского. Неотложная мед. помощь*. 2016; 2: 25–30.
 25. *Giannotta M., Fragassi G., Tamburro A., Vanessa C., Luini A., Sallèse M.* Prohibitin: a novel molecular player in KDEL receptor signalling. *Bio-med Res. Int*. 2015; 2015: 319–454. DOI: 10.1155/2015/319454. PMID: 26064897
 26. *Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M.R., Kovalev G.I., Al-Regaiey K., Su L., Sharpless N.E.* Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J. Clin. Invest*. 2004; 114 (9): 1299–1307. DOI: 10.1172/JCI22475. PMID: 15520862
 27. *Lui X., Zou H., Slaughter C., Wang X.* DFF, a heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis. *Cell*. 1997; 89 (2): 175–184. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80197-X. PMID: 9108473
 28. *Мартынова Е.А.* Регуляция активности каспаз в апоптозе. *Биоорг. химия*. 2003; 29 (5): 518–543. PMID: 14601408
 29. *Koizumi Y., Nagase H., Nakajima T., Kawamura M., Ohta K.* Toll-like receptor 3 ligand specifically induced bronchialepithelial cell death in caspase dependent manner and functionally upregulated Fas expression. *Allergol. Int*. 2016; 65 Suppl: S30–S37. DOI: 10.1016/j.alit.2016.05.006. PMID: 27321649
 30. *Li F., Chen Q., Song X., Zhou L., Zhang J.* miR-30b is involved in the homocysteine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells by regulating the expression of caspase 3. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16 (8): 17682–17695. DOI: 10.3390/ijms160817682. PMID: 26263983
 31. *Mahata B., Biswas S., Rayman P., Chahlavi A., Ko J., Bhattacharjee A., Li Y.T., Li Y., Das T., Sa G., Raychaudhuri B., Vogelbaum M.A., Tannenbaum C., Finke J.H., Biswas K.* GBM derived gangliosides induce T cell apoptosis through activation of the caspase cascade involving both the extrinsic and the intrinsic pathway. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134425. DOI: 10.1371/journal.pone.0134425. PMID: 26226135
 32. *McIlwain D.R., Berger T., Mak T.W.* Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2013; 5 (4): a008656. DOI: 10.1101/cshperspect.a008656. PMID: 23545416
 33. *Salmena L., Lemmers B., Hakem A., Matysiak-Zablocki E., Murakami K., Au P.Y., Berry D.M., Tamblin L., Shehabeldin A., Migon E., Wakeham A., Bouuchard D., Yeh W.C., McGlade J.C., Ohashi P.S., Hakem R.* Essential role for caspase-8 in T-cell homeostasis and T-cell-mediated immunity. *Genes. Dev*. 2003; 17 (7): 883–895. DOI: 10.1101/gad.1063703. PMID: 12654726
 34. *Susin S.A., Lorenzo H.K., Zamzami N., Marzo I., Brenner C., Larochette N., Prévost M.C., Alzari P.M., Kroemer G.* Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process. *J. Exp. Med*. 1999; 189 (2): 381–394. DOI: 10.1084/jem.189.2.381. PMID: 9892620
 35. *Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadis G., Liakopoulos V., Stefanidis I.* Malate dehydrogenase-2 inhibitor LW6 promotes metabolic adaptations and reduces proliferation and apoptosis in activated human T-cells. *Exp. Ther. Med*. 2015; 10 (5): 1959–1966. DOI: 10.3892/etm.2015.2763. PMID: 26640580
 36. *Ising C., Koehler S., Brähler S., Merkwirth C., Höhne M., Baris O.R., Hagemann H., Kamm M., Fabretti F., Dafinger C., Bloch W., Schermer B., Linkermann A., Brüning J.C., Kurschat C.E., Müller R.U., Wiesner R.J., Langer T., Benzing T., Brinkkoetter P.T.* Inhibition of insulin/IGF-1 receptor signaling protects from mitochondriamediated kidney failure. *EMBO Mol. Med*. 2015; 7 (3): 275–287. DOI: 10.15252/emmm.201404916. PMID: 25643582
 37. *Ruiz-Magaña M.J., Rodríguez-Vargas J.M., Morales J.C., Saldivia M.A., Schulze-Osthoff K., Ruiz-Ruiz C.* The DNA methyltransferase inhibitors zebularine and decitabine induce mitochondria-mediated apoptosis and DNA damage in p53 mutant leukemic T cells. *Int. J. Cancer*. 2011; 130 (5): 1195–1207. DOI: 10.1002/ijc.26107. PMID: 21455989
 38. *Yu T., Lin W.* Small-molecule GSK-3 inhibitor rescued apoptosis and neurodegeneration in anesthetics-injured dorsal root ganglion neurons. *Bio-med. Pharmacother*. 2016; 84: 395–402. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.059. PMID: 27668540
 39. *Dotto G.P.* p21 (WAF1/Cip1): more than a break to the cell cycle? *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1471 (1): M43–M56. PMID: 10967424
 40. *Frisina R.D., Ding B., Zhu X., Walton J.P.* Age-related hearing loss: prevention of threshold declines, cell loss and apoptosis in spiral ganglion-neurons. *Aging (Albany NY)*. 2016; 8 (9): 2081–2099. DOI: 10.18632/aging.101045. PMID: 27667674
 41. *Wu G., Cai J., Han Y., Chen J., Huang Z.P., Chen C., Cai Y., Huang H., Yang Y., Liu Y., Xu Z., He D., Zhang X., Hu X., Pinello L., Zhong D., He F., Yuan G.C., Wang D.Z., Zeng C.* LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014; 130 (17): 1452–1465. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675. PMID: 25156994
 42. *Martí-Clúa J.* Natural apoptosis in developing mice dopamine midbrain neurons and vermal Purkinje cells. *Folia Neuropathol*. 2016; 54 (2): 180–189. DOI: 10.5114/fn.2016.60385. PMID: 27543775
 43. *Mayer M., Kaiser N., Layer P.G., Frohns F.* Cell cycle regulation and apoptotic responses of the embryonic chick retina by ionizing radiation. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155093. DOI: 10.1371/journal.pone.0155093. PMID: 27163610
 44. *Кльчичикова Е.В., Тазина Е.В., Рей С.И., Александрова И.В., Годков М.А.* Evaluation of prognostic significance for biochemical markers of oxidative stress, endogenous intoxication and vascular regulation in the development of unfavorable outcomes in patients with sepsis. *Zhurnal Imeni N.V.Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*. 2016; 2: 25–30. [In Russ.]
 45. *Giannotta M., Fragassi G., Tamburro A., Vanessa C., Luini A., Sallèse M.* Prohibitin: a novel molecular player in KDEL receptor signalling. *Bio-med Res. Int*. 2015; 2015: 319–454. DOI: 10.1155/2015/319454. PMID: 26064897
 46. *Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M.R., Kovalev G.I., Al-Regaiey K., Su L., Sharpless N.E.* Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J. Clin. Invest*. 2004; 114 (9): 1299–1307. DOI: 10.1172/JCI22475. PMID: 15520862
 47. *Lui X., Zou H., Slaughter C., Wang X.* DFF, a heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis. *Cell*. 1997; 89 (2): 175–184. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80197-X. PMID: 9108473
 48. *Мартынова Е.А.* Regulation of caspase activity in apoptosis. *Bioorganic Chemistry*. 2003; 29 (5): 518–543. PMID: 14601408. [In Russ.]
 49. *Koizumi Y., Nagase H., Nakajima T., Kawamura M., Ohta K.* Toll-like receptor 3 ligand specifically induced bronchialepithelial cell death in caspase dependent manner and functionally upregulated Fas expression. *Allergol. Int*. 2016; 65 Suppl: S30–S37. DOI: 10.1016/j.alit.2016.05.006. PMID: 27321649
 50. *Li F., Chen Q., Song X., Zhou L., Zhang J.* miR-30b is involved in the homocysteine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells by regulating the expression of caspase 3. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16 (8): 17682–17695. DOI: 10.3390/ijms160817682. PMID: 26263983
 51. *Mahata B., Biswas S., Rayman P., Chahlavi A., Ko J., Bhattacharjee A., Li Y.T., Li Y., Das T., Sa G., Raychaudhuri B., Vogelbaum M.A., Tannenbaum C., Finke J.H., Biswas K.* GBM derived gangliosides induce T cell apoptosis through activation of the caspase cascade involving both the extrinsic and the intrinsic pathway. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0134425. DOI: 10.1371/journal.pone.0134425. PMID: 26226135
 52. *McIlwain D.R., Berger T., Mak T.W.* Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2013; 5 (4): a008656. DOI: 10.1101/cshperspect.a008656. PMID: 23545416
 53. *Salmena L., Lemmers B., Hakem A., Matysiak-Zablocki E., Murakami K., Au P.Y., Berry D.M., Tamblin L., Shehabeldin A., Migon E., Wakeham A., Bouuchard D., Yeh W.C., McGlade J.C., Ohashi P.S., Hakem R.* Essential role for caspase-8 in T-cell homeostasis and T-cell-mediated immunity. *Genes. Dev*. 2003; 17 (7): 883–895. DOI: 10.1101/gad.1063703. PMID: 12654726
 54. *Susin S.A., Lorenzo H.K., Zamzami N., Marzo I., Brenner C., Larochette N., Prévost M.C., Alzari P.M., Kroemer G.* Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process. *J. Exp. Med*. 1999; 189 (2): 381–394. DOI: 10.1084/jem.189.2.381. PMID: 9892620
 55. *Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadis G., Liakopoulos V., Stefanidis I.* Malate dehydrogenase-2 inhibitor LW6 promotes metabolic adaptations and reduces proliferation and apoptosis in activated human T-cells. *Exp. Ther. Med*. 2015; 10 (5): 1959–1966. DOI: 10.3892/etm.2015.2763. PMID: 26640580
 56. *Ising C., Koehler S., Brähler S., Merkwirth C., Höhne M., Baris O.R., Hagemann H., Kamm M., Fabretti F., Dafinger C., Bloch W., Schermer B., Linkermann A., Brüning J.C., Kurschat C.E., Müller R.U., Wiesner R.J., Langer T., Benzing T., Brinkkoetter P.T.* Inhibition of insulin/IGF-1 receptor signaling protects from mitochondriamediated kidney failure. *EMBO Mol. Med*. 2015; 7 (3): 275–287. DOI: 10.15252/emmm.201404916. PMID: 25643582
 57. *Ruiz-Magaña M.J., Rodríguez-Vargas J.M., Morales J.C., Saldivia M.A., Schulze-Osthoff K., Ruiz-Ruiz C.* The DNA methyltransferase inhibitors zebularine and decitabine induce mitochondria-mediated apoptosis and DNA damage in p53 mutant leukemic T cells. *Int. J. Cancer*. 2011; 130 (5): 1195–1207. DOI: 10.1002/ijc.26107. PMID: 21455989
 58. *Yu T., Lin W.* Small-molecule GSK-3 inhibitor rescued apoptosis and neurodegeneration in anesthetics-injured dorsal root ganglion neurons. *Bio-med. Pharmacother*. 2016; 84: 395–402. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.059. PMID: 27668540

39. Zhao Z.H., Deng B., Xu H., Zhang J.F., Mi Y.J., Meng X.Z., Gou X.C., Xu L.X. PirB overexpression exacerbates neuronal apoptosis by inhibiting TrkB and mTOR phosphorylation after oxygen and glucose deprivation injury. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017; 37 (4): 707–715. DOI: 10.1007/s10571-016-0406-8. PMID: 27443384
40. Baris O.R., Klose A., Klopper J.E., Weiland D., Neuhaus J.F., Schauen M., Wille A., Müller A., Merkwirth C., Langer T., Larsson N.G., Krieg T., Tobin D.J., Paus R., Wiesner R.J. The mitochondrial electron transport chain is dispensable for proliferation and differentiation of epidermal progenitor cells. *Stem. Cells.* 2011; 29 (9): 1459–1468. DOI: 10.1002/stem.695. PMID: 21780252
41. Coughlan M.T., Higgins G.C., Nguyen T.V., Penfold S.A., Thallas-Bonke V., Tan S.M., Ramm G., Van Bergen N.J., Henstridge D.C., Sourris K.C., Harcourt B.E., Trounce I.A., Robb P.M., Laskowski A., McGee S.L., Genders A.J., Walder K., Drew B.G., Gregorevic P., Qian H., Thomas M.C., Jerums G., Macisaac R.J., Skene A., Power D.A., Ekinci E.I., Wijeyeratne X.W., Gallo L.A., Herman-Edelstein M., Ryan M.T., Cooper M.E., Thorburn D.R., Forbes J.M. Deficiency in apoptosis-inducing factor recapitulates chronic kidney disease via aberrant mitochondrial homeostasis. *Diabetes.* 2016; 65 (4): 1085–1098. DOI: 10.2337/db15-0864. PMID: 26822084
42. Wang Y., Cai B., Shao J., Wang T.T., Cai R.Z., Ma C.J., Han T., Du J. Genistein suppresses the mitochondrial apoptotic pathway in hippocampal neurons in rats with Alzheimer's disease. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11 (7): 1153–1158. DOI: 10.4103/1673-5374.187056. PMID: 27630702
43. Jiang X., Li L., Ying Z., Pan C., Huang S., Li L., Dai M., Yan B., Li M., Jiang H., Chen S., Zhang Z., Wang X. A small molecule that protects the integrity of the electron transfer chain blocks the mitochondrial apoptotic pathway. *Mol. Cell.* 2016; 63 (2): 229–239. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.06.016. PMID: 27447985
44. Fu Q., Shi D., Zhou Y., Zheng H., Xiang H., Tian X., Gao F., Manyande A., Cao F., Tian Y., Ye D. MHC-I promotes apoptosis of GABAergic interneurons in the spinal dorsal horn and contributes to cancer induced bone pain. *Exp. Neurol.* 2016; 286: 12–20. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.09.002. PMID: 27619625
45. Потанин М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология.* 2014; 35 (2): 95–102.
46. Bunz F., Dutriaux A., Lengauer C., Waldman T., Zhou S., Brown J.P., Sedivy J.M., Kinzler K.W., Vogelstein B. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science.* 1998; 282 (5393): 1497–1501. DOI: 10.1126/science.282.5393.1497. PMID: 9822382
47. Ruiz-Magaña M.J., Martínez-Aguilar R., Lucendo E., Campillo-Davo D., Schulze-Osthoff K., Ruiz-Ruiz C. The antihypertensive drug hydralazine activates the intrinsic pathway of apoptosis and causes DNA damage in leukemic T cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (16): 21875–21886. DOI: 10.18632/oncotarget.7871. PMID: 26942461
48. Guccardi M.E., Gores G.J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut.* 2005; 54 (7): 1024–1033. DOI: 10.1136/gut.2004.053850. PMID: 15951554
49. Голубев А.М., Москалева Е.Ю., Северин С.Е., Веснянко Т.П., Кузовлев А.Н., Алкадарский А.С., Порошенко Г.Г. Апоптоз при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (5-6): 184–190. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-6-184-190
50. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116 (2): 205–219. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00046-7. PMID: 14744432
51. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС; 2002: 320. ISBN 5-8360-0328-9.
52. Madapura H.S., Salamon D., Wiman K.G., Lain S., Klein E., Nagy N. cMyc-p53 feedback mechanism regulates the dynamics of T lymphocytes in the immuneresponse. *Cell. Cycle.* 2016; 15 (9): 1267–1275. DOI: 10.1080/15384101.2016.1160975. PMID: 26985633
53. Milasta S., Dillon C.P., Sturm O.E., Verbist K.C., Brewer T.L., Quarato G., Brown S.A., Frase S., Janke L.J., Perry S.S., Thomas P.G., Green D.R. Apoptosis-inducing-factor-dependent mitochondrial function is required for T cell but not B cell function. *Immunity.* 2016; 44 (1): 88–102. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.12.002. PMID: 26795252
54. Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. *Cell. Death Dis.* 2017; 3: 17018. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.18. PMID: 28417018
55. Farina B., Di Sorbo G., Chambery A., Caporale A., Leoni G., Russo R., Mascanzoni F., Raimondo D., Fattorusso R., Ruvo M., Doti N. Structural and biochemical insights of CypA and AIF interaction. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1138–1145. DOI: 10.1038/s41598-017-01337-8. PMID: 28442737
56. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Новости хирургии.* 2018; 26 (2): 226–237. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.2.226
57. Klein J.A., Longo-Guess C.M., Rossmann M.P., Seburn K.L., Hurd R.E., Frankel W.N., Bronson R.T., Ackerman S.L. The harlequin mouse mutation downregulates apoptosis-inducing factor. *Nature.* 2002; 419 (6905): 367–374. DOI: 10.1038/nature01034. PMID: 12353028
58. Thal S.E., Zhu C., Thal S.C., Blomgren K., Plesnila N. Role of apoptosis inducing factor (AIF) for hippocampal neuronal cell death following global cerebral ischemia in mice. *Neurosci. Lett.* 2011; 499 (1): 1–3. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.016. PMID: 21616126
59. Bahar E., Kim H., Yoon H. ER stress-mediated signaling: action potential and Ca(2+) as key players. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1558. DOI: 10.3390/ijms17091558. PMID: 27649160
39. Zhao Z.H., Deng B., Xu H., Zhang J.F., Mi Y.J., Meng X.Z., Gou X.C., Xu L.X. PirB overexpression exacerbates neuronal apoptosis by inhibiting TrkB and mTOR phosphorylation after oxygen and glucose deprivation injury. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2017; 37 (4): 707–715. DOI: 10.1007/s10571-016-0406-8. PMID: 27443384
40. Baris O.R., Klose A., Klopper J.E., Weiland D., Neuhaus J.F., Schauen M., Wille A., Müller A., Merkwirth C., Langer T., Larsson N.G., Krieg T., Tobin D.J., Paus R., Wiesner R.J. The mitochondrial electron transport chain is dispensable for proliferation and differentiation of epidermal progenitor cells. *Stem. Cells.* 2011; 29 (9): 1459–1468. DOI: 10.1002/stem.695. PMID: 21780252
41. Coughlan M.T., Higgins G.C., Nguyen T.V., Penfold S.A., Thallas-Bonke V., Tan S.M., Ramm G., Van Bergen N.J., Henstridge D.C., Sourris K.C., Harcourt B.E., Trounce I.A., Robb P.M., Laskowski A., McGee S.L., Genders A.J., Walder K., Drew B.G., Gregorevic P., Qian H., Thomas M.C., Jerums G., Macisaac R.J., Skene A., Power D.A., Ekinci E.I., Wijeyeratne X.W., Gallo L.A., Herman-Edelstein M., Ryan M.T., Cooper M.E., Thorburn D.R., Forbes J.M. Deficiency in apoptosis-inducing factor recapitulates chronic kidney disease via aberrant mitochondrial homeostasis. *Diabetes.* 2016; 65 (4): 1085–1098. DOI: 10.2337/db15-0864. PMID: 26822084
42. Wang Y., Cai B., Shao J., Wang T.T., Cai R.Z., Ma C.J., Han T., Du J. Genistein suppresses the mitochondrial apoptotic pathway in hippocampal neurons in rats with Alzheimer's disease. *Neural. Regen. Res.* 2016; 11 (7): 1153–1158. DOI: 10.4103/1673-5374.187056. PMID: 27630702
43. Jiang X., Li L., Ying Z., Pan C., Huang S., Li L., Dai M., Yan B., Li M., Jiang H., Chen S., Zhang Z., Wang X. A small molecule that protects the integrity of the electron transfer chain blocks the mitochondrial apoptotic pathway. *Mol. Cell.* 2016; 63 (2): 229–239. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.06.016. PMID: 27447985
44. Fu Q., Shi D., Zhou Y., Zheng H., Xiang H., Tian X., Gao F., Manyande A., Cao F., Tian Y., Ye D. MHC-I promotes apoptosis of GABAergic interneurons in the spinal dorsal horn and contributes to cancer induced bone pain. *Exp. Neurol.* 2016; 286: 12–20. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.09.002. PMID: 27619625
45. Potapnev M.P. Autophagy, apoptosis, necrosis and immune recognition of self and nonself. *Immunologiya.* 2014; 35 (2): 95–102. [In Russ.]
46. Bunz F., Dutriaux A., Lengauer C., Waldman T., Zhou S., Brown J.P., Sedivy J.M., Kinzler K.W., Vogelstein B. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science.* 1998; 282 (5393): 1497–1501. DOI: 10.1126/science.282.5393.1497. PMID: 9822382
47. Ruiz-Magaña M.J., Martínez-Aguilar R., Lucendo E., Campillo-Davo D., Schulze-Osthoff K., Ruiz-Ruiz C. The antihypertensive drug hydralazine activates the intrinsic pathway of apoptosis and causes DNA damage in leukemic T cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (16): 21875–21886. DOI: 10.18632/oncotarget.7871. PMID: 26942461
48. Guccardi M.E., Gores G.J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut.* 2005; 54 (7): 1024–1033. DOI: 10.1136/gut.2004.053850. PMID: 15951554
49. Golubev A.M., Moskaleva E.Y., Severin S.E., Vesnyanko T.P., Kuzovlev A.N., Alkadarsky A.S., Poroshenko G.G. Apoptosis in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2006; 2 (5-6): 184–190. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-6-184-190. [In Russ., In Engl.]
50. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. *Cell.* 2004; 116 (2): 205–219. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00046-7. PMID: 14744432
51. Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunological problems of apoptosis. Moscow: Editorial URSS; 2002: 320. ISBN 5-8360-0328-9. [In Russ.]
52. Madapura H.S., Salamon D., Wiman K.G., Lain S., Klein E., Nagy N. cMyc-p53 feedback mechanism regulates the dynamics of T lymphocytes in the immuneresponse. *Cell. Cycle.* 2016; 15 (9): 1267–1275. DOI: 10.1080/15384101.2016.1160975. PMID: 26985633
53. Milasta S., Dillon C.P., Sturm O.E., Verbist K.C., Brewer T.L., Quarato G., Brown S.A., Frase S., Janke L.J., Perry S.S., Thomas P.G., Green D.R. Apoptosis-inducing-factor-dependent mitochondrial function is required for T cell but not B cell function. *Immunity.* 2016; 44 (1): 88–102. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.12.002. PMID: 26795252
54. Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. *Cell. Death Dis.* 2017; 3: 17018. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.18. PMID: 28417018
55. Farina B., Di Sorbo G., Chambery A., Caporale A., Leoni G., Russo R., Mascanzoni F., Raimondo D., Fattorusso R., Ruvo M., Doti N. Structural and biochemical insights of CypA and AIF interaction. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1138–1145. DOI: 10.1038/s41598-017-01337-8. PMID: 28442737
56. Orlov Yu.P., Afanasyev V.V. Hypoxia and hyperoxia in anesthesiologist-reanimatologist practice. The role of succinates in critical conditions. *Novosti Khirurgii.* 2018; 26 (2): 226–237. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.2.226. [In Russ.]
57. Klein J.A., Longo-Guess C.M., Rossmann M.P., Seburn K.L., Hurd R.E., Frankel W.N., Bronson R.T., Ackerman S.L. The harlequin mouse mutation downregulates apoptosis-inducing factor. *Nature.* 2002; 419 (6905): 367–374. DOI: 10.1038/nature01034. PMID: 12353028
58. Thal S.E., Zhu C., Thal S.C., Blomgren K., Plesnila N. Role of apoptosis inducing factor (AIF) for hippocampal neuronal cell death following global cerebral ischemia in mice. *Neurosci. Lett.* 2011; 499 (1): 1–3. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.05.016. PMID: 21616126
59. Bahar E., Kim H., Yoon H. ER stress-mediated signaling: action potential and Ca(2+) as key players. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (9): pii: E1558. DOI: 10.3390/ijms17091558. PMID: 27649160

60. Creagh E.M. Caspase crosstalk: integration of apoptotic and innate immune signalling pathways. *Trends Immunol.* 2014; 35 (12): 631–640. DOI: 10.1016/j.it.2014.10.004. PMID: 25457353
61. Yildiz-Unal A., Korulu S. Q11qc vSpeedyRINGO inhibits calpain-directed apoptosis in neurons. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 53 (2): 743. DOI: 10.3233/JAD-169003. PMID: 27434285
62. Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности. *Ученые записки Забайкальского Гос. университета. Серия: Естественные науки.* 2014; 1 (54): 82–88.
63. Hangen E., Féraud O., Lachkar S., Mou H., Doti N., Fimia G.M., Lam N.V., Zhu C., Godin I., Muller K., Chatzi A., Nuebel E., Ciccocanti F., Flamant S., Bénit P., Perfettini J.L., Sawat A., Bennaceur-Griscelli A., Ser-Le Roux K., Gonin P., Tokatlidis K., Rustin P., Piacentini M., Ruvo M., Blomgren K., Kroemer G., Modjtahedi N. Interaction between AIF and CHCHD4 regulates respiratory chain biogenesis. *Mol. Cell.* 2015; 58 (6): 1001–1014. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.04.020. PMID: 26004228
64. Vahsen N., Candé C., Brière J.J., Bénit P., Joza N., Larochette N., Mastroberardino P.G., Pequignot M.O., Casares N., Lazar V., Feraud O., Debili N., Wissing S., Engelhardt S., Madeo F., Piacentini M., Penninger J.M., Schägger H., Rustin P., Kroemer G. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J.* 2004; 23 (23): 4679–4689. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600461. PMID: 15526035
65. Li Z.J., Yao C., Liu S.F., Chen L., Xi Y.M., Zhang W., Zhang G.S. Cytotoxic effect of icaritin and its mechanisms in inducing apoptosis in human Burkitt lymphoma cell line. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 391512. DOI: 10.1155/2014/391512. PMID: 24895574
66. Oyinloye B.E., Adenowo A.F., Kappo A.P. Reactive oxygen species, apoptosis, antimicrobial peptides and human inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015; 8 (2): 151–175. DOI: 10.3390/ph8020151. PMID: 25850012
67. Qi Z., Qi S., Gui L., Shen L., Feng Z. Daphnetin protects oxidative stress-induced neuronal apoptosis via regulation of MAPK signaling and HSP70 expression. *Oncol. Lett.* 2016; 12 (3): 1959–1964. DOI: 10.3892/ol.2016.4849. PMID: 27588145
68. Москалева А.А. Перспективные направления генетики старения и продолжительности жизни. *Успехи геронтологии.* 2009; 22 (1): 92–103. PMID: 19827680
69. Tao X., Xie L., Duan C., Dai S., Ren J., Yan Y., Shen J., Lu H., Ge J. Up-regulation of interferon regulatory factor 3 involves in neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage in adult rats. *Neurochem. Res.* 2016; 41 (11): 2937–2947. DOI: 10.1007/s11064-016-2012-z. PMID: 27447882
70. Kolonin M.G., Saha P.K., Chan L., Pasqualini R., Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat. Med.* 2004; 10 (6): 625–632. DOI: 10.1038/nm1048. PMID: 15133506
71. Lin C.H., Hong Y.C., Kao S.H. Aeroallergen Der p 2 induces apoptosis of bronchial epithelial BEAS-2B cells via activation of both intrinsic and extrinsic pathway. *Cell. Biosci.* 2015; 5: 71. DOI: 10.1186/s13578-015-0063-5. PMID: 26697166
72. Wong A.P., Niedzwiecki A., Rath M. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2016; 6 (3): 81–92. PMID: 27679743
73. Xu Z., Lu X.A., Dai Q., Ge Y.Q., Xu J. Acute upregulation of neuronal mitochondrial type1 cannabinoid receptor and its role in metabolic defects and neuronal apoptosis after TBI. *Mol. Brain.* 2016; 9 (1): 75. DOI: 10.1186/s13041-016-0257-8. PMID: 27485212
74. Lee J.Y., Tokumoto M., Hattori Y., Fujiwara Y., Shimada A., Satoh M. Different regulation of p53 expression by cadmium exposure in kidney, liver, intestine, vasculature, and brain astrocytes. *Toxicol. Res.* 2016; 32 (1): 73–80. DOI: 10.5487/TR.2016.32.1.073. PMID: 26977261
75. Greenlee-Wacker M.C. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol. Rev.* 2016; 273 (1): 357–370. DOI: 10.1111/immr.12453. PMID: 27558346
76. Balez R., Steiner N., Engel M., Muñoz S.S., Lum J.S., Wu Y., Wang D., Vallotton P., Sachdev P., O'Connor M., Sidhu K., Münch G., Ooi L. Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31450. DOI: 10.1038/srep31450. PMID: 27514990
77. Cheon S.Y., Cho K.J., Kim S.Y., Kam E.H., Lee J.E., Koo B.N. Blockade of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates matrix metalloproteinase 9 activity in brain endothelial cells and the subsequent apoptosis in neurons after ischemic injury. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 213. DOI: 10.3389/fncel.2016.00213. PMID: 27642277
78. Kim J.H., Kim S.H., Cho S.R., Lee J.Y., Kim J.H., Baek A., Jung H.S. The modulation of neurotrophin and epigenetic regulators: implication for astrocyte proliferation and neuronal cell apoptosis after spinal cord injury. *Ann. Rehabil. Med.* 2016; 40 (4): 559–567. DOI: 10.5535/arm.2016.40.4.559. PMID: 27606261
79. Liu L., Liu L., Shi J., Tan M., Xiong J., Li X., Hu Q., Yi Z., Mao D. MicroRNA-34b mediates hippocampal astrocyte apoptosis in a rat model of recurrent seizures. *BMC Neurosci.* 2016; 17 (1): 56. DOI: 10.1186/s12868-016-0291-6. PMID: 27514646
80. Liu X., Hou L., Huang W., Gao Y., Lv X., Tang J. The mechanism of long non-coding RNA MEG3 for neurons apoptosis caused by hypoxia: mediated by miR-181b-12/15-LOX signaling pathway. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 201. DOI: 10.3389/fncel.2016.00201. PMID: 27642276
81. Papparone S., Severini C., Ciotti M.T., D'Agata V., Calissano P., Cavallaro S. Transcriptional landscapes at the intersection of neuronal apoptosis and substance P-induced survival: exploring pathways and drug targets.
60. Creagh E.M. Caspase crosstalk: integration of apoptotic and innate immune signalling pathways. *Trends Immunol.* 2014; 35 (12): 631–640. DOI: 10.1016/j.it.2014.10.004. PMID: 25457353
61. Yildiz-Unal A., Korulu S. Q11qc vSpeedyRINGO inhibits calpain-directed apoptosis in neurons. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 53 (2): 743. DOI: 10.3233/JAD-169003. PMID: 27434285
62. Alfonsova E.V., Zbrodina L.A. Role of acidosis in the mechanisms of formation of Multiple organ Failure (MoF). *Uchenye Zapiski Zabaikalskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Estestvennye Nauki.* 2014; 1 (54): 82–88. [In Russ.]
63. Hangen E., Féraud O., Lachkar S., Mou H., Doti N., Fimia G.M., Lam N.V., Zhu C., Godin I., Muller K., Chatzi A., Nuebel E., Ciccocanti F., Flamant S., Bénit P., Perfettini J.L., Sawat A., Bennaceur-Griscelli A., Ser-Le Roux K., Gonin P., Tokatlidis K., Rustin P., Piacentini M., Ruvo M., Blomgren K., Kroemer G., Modjtahedi N. Interaction between AIF and CHCHD4 regulates respiratory chain biogenesis. *Mol. Cell.* 2015; 58 (6): 1001–1014. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.04.020. PMID: 26004228
64. Vahsen N., Candé C., Brière J.J., Bénit P., Joza N., Larochette N., Mastroberardino P.G., Pequignot M.O., Casares N., Lazar V., Feraud O., Debili N., Wissing S., Engelhardt S., Madeo F., Piacentini M., Penninger J.M., Schägger H., Rustin P., Kroemer G. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J.* 2004; 23 (23): 4679–4689. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600461. PMID: 15526035
65. Li Z.J., Yao C., Liu S.F., Chen L., Xi Y.M., Zhang W., Zhang G.S. Cytotoxic effect of icaritin and its mechanisms in inducing apoptosis in human Burkitt lymphoma cell line. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 391512. DOI: 10.1155/2014/391512. PMID: 24895574
66. Oyinloye B.E., Adenowo A.F., Kappo A.P. Reactive oxygen species, apoptosis, antimicrobial peptides and human inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015; 8 (2): 151–175. DOI: 10.3390/ph8020151. PMID: 25850012
67. Qi Z., Qi S., Gui L., Shen L., Feng Z. Daphnetin protects oxidative stress-induced neuronal apoptosis via regulation of MAPK signaling and HSP70 expression. *Oncol. Lett.* 2016; 12 (3): 1959–1964. DOI: 10.3892/ol.2016.4849. PMID: 27588145
68. Moskalev A.A. Prospective trends in genetics of aging and longevity. *Uspekhi Gerontologii.* 2009; 22 (1): 92–103. PMID: 19827680. [In Russ.]
69. Tao X., Xie L., Duan C., Dai S., Ren J., Yan Y., Shen J., Lu H., Ge J. Up-regulation of interferon regulatory factor 3 involves in neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage in adult rats. *Neurochem. Res.* 2016; 41 (11): 2937–2947. DOI: 10.1007/s11064-016-2012-z. PMID: 27447882
70. Kolonin M.G., Saha P.K., Chan L., Pasqualini R., Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat. Med.* 2004; 10 (6): 625–632. DOI: 10.1038/nm1048. PMID: 15133506
71. Lin C.H., Hong Y.C., Kao S.H. Aeroallergen Der p 2 induces apoptosis of bronchial epithelial BEAS-2B cells via activation of both intrinsic and extrinsic pathway. *Cell. Biosci.* 2015; 5: 71. DOI: 10.1186/s13578-015-0063-5. PMID: 26697166
72. Wong A.P., Niedzwiecki A., Rath M. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2016; 6 (3): 81–92. PMID: 27679743
73. Xu Z., Lu X.A., Dai Q., Ge Y.Q., Xu J. Acute upregulation of neuronal mitochondrial type1 cannabinoid receptor and its role in metabolic defects and neuronal apoptosis after TBI. *Mol. Brain.* 2016; 9 (1): 75. DOI: 10.1186/s13041-016-0257-8. PMID: 27485212
74. Lee J.Y., Tokumoto M., Hattori Y., Fujiwara Y., Shimada A., Satoh M. Different regulation of p53 expression by cadmium exposure in kidney, liver, intestine, vasculature, and brain astrocytes. *Toxicol. Res.* 2016; 32 (1): 73–80. DOI: 10.5487/TR.2016.32.1.073. PMID: 26977261
75. Greenlee-Wacker M.C. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol. Rev.* 2016; 273 (1): 357–370. DOI: 10.1111/immr.12453. PMID: 27558346
76. Balez R., Steiner N., Engel M., Muñoz S.S., Lum J.S., Wu Y., Wang D., Vallotton P., Sachdev P., O'Connor M., Sidhu K., Münch G., Ooi L. Neuroprotective effects of apigenin against inflammation, neuronal excitability and apoptosis in an induced pluripotent stem cell model of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31450. DOI: 10.1038/srep31450. PMID: 27514990
77. Cheon S.Y., Cho K.J., Kim S.Y., Kam E.H., Lee J.E., Koo B.N. Blockade of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates matrix metalloproteinase 9 activity in brain endothelial cells and the subsequent apoptosis in neurons after ischemic injury. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 213. DOI: 10.3389/fncel.2016.00213. PMID: 27642277
78. Kim J.H., Kim S.H., Cho S.R., Lee J.Y., Kim J.H., Baek A., Jung H.S. The modulation of neurotrophin and epigenetic regulators: implication for astrocyte proliferation and neuronal cell apoptosis after spinal cord injury. *Ann. Rehabil. Med.* 2016; 40 (4): 559–567. DOI: 10.5535/arm.2016.40.4.559. PMID: 27606261
79. Liu L., Liu L., Shi J., Tan M., Xiong J., Li X., Hu Q., Yi Z., Mao D. MicroRNA-34b mediates hippocampal astrocyte apoptosis in a rat model of recurrent seizures. *BMC Neurosci.* 2016; 17 (1): 56. DOI: 10.1186/s12868-016-0291-6. PMID: 27514646
80. Liu X., Hou L., Huang W., Gao Y., Lv X., Tang J. The mechanism of long non-coding RNA MEG3 for neurons apoptosis caused by hypoxia: mediated by miR-181b-12/15-LOX signaling pathway. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 201. DOI: 10.3389/fncel.2016.00201. PMID: 27642276
81. Papparone S., Severini C., Ciotti M.T., D'Agata V., Calissano P., Cavallaro S. Transcriptional landscapes at the intersection of neuronal apoptosis and substance P-induced survival: exploring pathways and drug targets.

- Cell. Death Discov.* 2016; 2: 16050. DOI: 10.1038/cddiscovery.2016.50. PMID: 27551538
82. Ye G., Tao L., Ma C., Wen D., Yu L., Fan Y., Hu H., Chen X., Chu Y., Gao Y., Gao C., Wang H. Influences of CCK-8 on expressions of apoptosis-related genes in prefrontal cortex neurons of morphine-relapse rats. *Neurosci. Lett.* 2016; 631: 115–121. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.08.028. PMID: 27544013
 83. Song N., Zhang T., Xu X., Lu Z., Yu X., Fang Y., Hu J., Jia P., Teng J., Ding X. miR-21 protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by preventing epithelial cell apoptosis and inhibiting dendritic cell maturation. *Front. Physiol.* 2018; 9: 790. DOI: 10.3389/fphys.2018.00790. PMID: 30013485
 84. Daszkiewicz L., Vázquez-Mateo C., Rackov G., Ballesteros-Tato A., Weber K., Madrigal-Avilés A., Di Pilato M., Fotedar A., Fotedar R., Flores J.M., Esteban M., Martínez-A C., Balomenos D. Distinct p21 requirements for regulating normal and self-reactive T cells through IFN- production. *Sci. Rep.* 2015; 5: 76–91. DOI: 10.1038/srep07691. PMID: 25573673
 85. Nagy N., Matskova L., Kis L.L., Hellman U., Klein G., Klein E. The proapoptotic function of SAP provides a clue to the clinical picture of X-linked lymphoproliferative disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (29): 11966–11971. DOI: 10.1073/pnas.0905691106. PMID: 19570996
 86. Abeyathna P., Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vascul. Pharmacol.* 2015; 74: 38–48. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.008. PMID: 26025205
 87. Liggett W.H.Jr., Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (3): 1197–1206. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1197. PMID: 9508208
 88. Martín-Caballero J., Flores J.M., García-Palencia P., Serrano M. Tumor susceptibility of p21 (Waf1/Cip1) deficient mice. *Cancer. Res.* 2001; 61 (16): 6234–6238. PMID: 11507077
 89. Carrasco A., Fernández-Bañares F., Pedrosa E., Salas A., Loras C., Rosinach M., Aceituno M., Andújar X., Forné M., Zabana Y., Esteve M. Regional specialisation of T cell subsets and apoptosis in the human gut mucosa: differences between ileum and colon in healthy intestine and inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis.* 2016; 10 (9): 1042–1054. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw066. PMID: 26995182
 90. Gill S.E., Rohan M., Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury *in vivo*. *Respir. Res.* 2015; 16: 109. DOI: 10.1186/s12931-015-0266-7. PMID: 26376777
 91. Schäker K., Bartsch S., Patry C., Stoll S.J., Hillebrands J.L., Wieland T., Kröll J. The bipartite rac1 guanine nucleotide exchange factor engulfment and cell motility 1/dedicator of cytokinesis 180 (elmo1/dock180) protects endothelial cells from apoptosis in blood vessel development. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (10): 6408–6418. DOI: 10.1074/jbc.M114.633701. PMID: 25586182
 92. Li K., Cao R.J., Zhu X.J., Liu X.Y., Li L.Y., Cui S.S. Erythropoietin attenuates the apoptosis of adult neurons after brachial plexus root avulsion by downregulating JNK phosphorylation and c-Jun expression and inhibiting c-PARP cleavage. *J. Mol. Neurosci.* 2015; 56 (4): 917–925. DOI: 10.1007/s12031-015-0543-4. PMID: 25877688
 93. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Пожилкова Е.А., Горина Я.В., Гасымлы Э.Д., Панина Ю.А., Морзун А.В., Малиновская Н.А. Воспаление и старение мозга. *Вестн. РАМН.* 2015; 70 (1): 17–25. DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1227. PMID: 26027267
 94. Никонов В.В., Курсов С.В., Белецкий А.В. Дикарбонильный стресс: гипотеза клеточного повреждения в условиях гипоксии. Пусковой механизм развития мультиорганной дисфункции. *Медицина неотложных состояний.* 2017; 4 (83): 78–85. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107428
 95. Pauly D., Hamed S., Behnes M., Lepiorz D., Lang S., Akin I., Borggrefe M., Bertsch T., Hoffmann U. Endothelial cell-specific molecule-1/endoCan: diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care.* 2016; 31 (1): 68–75. DOI: 10.1016/j.jccr.2015.09.019. PMID: 26489483
 96. Ma T., Huang C., Meng X., Li X., Zhang Y., Ji S., Li J., Ye M., Liang H. A potential adjuvant chemotherapeutics, 18-glycyrrhetic acid, inhibits renal tubular epithelial cells apoptosis via enhancing BMP-7 epigenetically through targeting HDAC2. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25396. DOI: 10.1038/srep25396. PMID: 27145860
 97. Liu J., Yang J.R., Chen X.M., Cai G.Y., Lin L.R., He Y.N. Impact of ER stressregulated ATF4/p16 signaling on the premature senescence of renal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015; 308 (8): C621–C630. DOI: 10.1152/ajpcell.00096.2014. PMID: 25567807
 98. Sorrentino L., Cossu F., Milani M., Aliverti A., Mastrangelo E. Structural bases of the altered catalytic properties of a pathogenic variant of apoptosis inducing factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 490 (3): 1011–1017. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.156. PMID: 28666871
 99. Kaushal G.P., Shah S.V. Autophagy in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016; 89 (4): 779–791. DOI: 10.1016/j.kint.2015.11.021. PMID: 26924060
 100. Зилбернагл С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. М.: Практическая медицина; 2018: 448. ISBN 978-5-98811-321-8
 101. Xu Y., Shen X., Ma R., Jiang W., Zhang W. Protection of renal tubular epithelial cells from apoptosis by Cyr61 expression under hypoxia. *Cell. Biol. Int. Rep.* 2014; 21 (2): 47–52. DOI: 10.1002/cbi3.10016
 102. Brustozetsky N., Dubinsky J.M., Antonsson B., Jemmerson R. Two pathways for tBID-induced cytochrome c release from rat brain mitochondria: BAK-versus BAX-dependence. *J. Neurochem.* 2003; 84 (1): 196–207. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01545.x. PMID: 12485416
 82. Ye G., Tao L., Ma C., Wen D., Yu L., Fan Y., Hu H., Chen X., Chu Y., Gao Y., Gao C., Wang H. Influences of CCK-8 on expressions of apoptosis-related genes in prefrontal cortex neurons of morphine-relapse rats. *Neurosci. Lett.* 2016; 631: 115–121. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.08.028. PMID: 27544013
 83. Song N., Zhang T., Xu X., Lu Z., Yu X., Fang Y., Hu J., Jia P., Teng J., Ding X. miR-21 protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by preventing epithelial cell apoptosis and inhibiting dendritic cell maturation. *Front. Physiol.* 2018; 9: 790. DOI: 10.3389/fphys.2018.00790. PMID: 30013485
 84. Daszkiewicz L., Vázquez-Mateo C., Rackov G., Ballesteros-Tato A., Weber K., Madrigal-Avilés A., Di Pilato M., Fotedar A., Fotedar R., Flores J.M., Esteban M., Martínez-A C., Balomenos D. Distinct p21 requirements for regulating normal and self-reactive T cells through IFN- production. *Sci. Rep.* 2015; 5: 76–91. DOI: 10.1038/srep07691. PMID: 25573673
 85. Nagy N., Matskova L., Kis L.L., Hellman U., Klein G., Klein E. The proapoptotic function of SAP provides a clue to the clinical picture of X-linked lymphoproliferative disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (29): 11966–11971. DOI: 10.1073/pnas.0905691106. PMID: 19570996
 86. Abeyathna P., Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vascul. Pharmacol.* 2015; 74: 38–48. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.008. PMID: 26025205
 87. Liggett W.H.Jr., Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (3): 1197–1206. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1197. PMID: 9508208
 88. Martín-Caballero J., Flores J.M., García-Palencia P., Serrano M. Tumor susceptibility of p21 (Waf1/Cip1) deficient mice. *Cancer. Res.* 2001; 61 (16): 6234–6238. PMID: 11507077
 89. Carrasco A., Fernández-Bañares F., Pedrosa E., Salas A., Loras C., Rosinach M., Aceituno M., Andújar X., Forné M., Zabana Y., Esteve M. Regional specialisation of T cell subsets and apoptosis in the human gut mucosa: differences between ileum and colon in healthy intestine and inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis.* 2016; 10 (9): 1042–1054. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw066. PMID: 26995182
 90. Gill S.E., Rohan M., Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury *in vivo*. *Respir. Res.* 2015; 16: 109. DOI: 10.1186/s12931-015-0266-7. PMID: 26376777
 91. Schäker K., Bartsch S., Patry C., Stoll S.J., Hillebrands J.L., Wieland T., Kröll J. The bipartite rac1 guanine nucleotide exchange factor engulfment and cell motility 1/dedicator of cytokinesis 180 (elmo1/dock180) protects endothelial cells from apoptosis in blood vessel development. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (10): 6408–6418. DOI: 10.1074/jbc.M114.633701. PMID: 25586182
 92. Li K., Cao R.J., Zhu X.J., Liu X.Y., Li L.Y., Cui S.S. Erythropoietin attenuates the apoptosis of adult neurons after brachial plexus root avulsion by downregulating JNK phosphorylation and c-Jun expression and inhibiting c-PARP cleavage. *J. Mol. Neurosci.* 2015; 56 (4): 917–925. DOI: 10.1007/s12031-015-0543-4. PMID: 25877688
 93. Salmina A.B., Komлева Yu.K., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L., Pozhilnikova E.A., Gorina Ya.V., Gasymlly E.D., Panina Yu.A., Morzun A.V., Malinovskaya N.A. Inflammation and brain aging. *Vestnik RAMN.* 2015; 70 (1): 17–25. DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1227. PMID: 26027267. [In Russ.]
 94. Nikonov V.V., Kursov S.V., Beletsky A.V. Dicarbonyl stress: the hypothesis of cell damage in conditions of hypoxia. The trigger mechanism for the development of multiorgan dysfunction. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy.* 2017; 4 (83): 78–85. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107428. [In Russ.]
 95. Pauly D., Hamed S., Behnes M., Lepiorz D., Lang S., Akin I., Borggrefe M., Bertsch T., Hoffmann U. Endothelial cell-specific molecule-1/endoCan: diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. *J. Crit. Care.* 2016; 31 (1): 68–75. DOI: 10.1016/j.jccr.2015.09.019. PMID: 26489483
 96. Ma T., Huang C., Meng X., Li X., Zhang Y., Ji S., Li J., Ye M., Liang H. A potential adjuvant chemotherapeutics, 18-glycyrrhetic acid, inhibits renal tubular epithelial cells apoptosis via enhancing BMP-7 epigenetically through targeting HDAC2. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25396. DOI: 10.1038/srep25396. PMID: 27145860
 97. Liu J., Yang J.R., Chen X.M., Cai G.Y., Lin L.R., He Y.N. Impact of ER stressregulated ATF4/p16 signaling on the premature senescence of renal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015; 308 (8): C621–C630. DOI: 10.1152/ajpcell.00096.2014. PMID: 25567807
 98. Sorrentino L., Cossu F., Milani M., Aliverti A., Mastrangelo E. Structural bases of the altered catalytic properties of a pathogenic variant of apoptosis inducing factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 490 (3): 1011–1017. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.156. PMID: 28666871
 99. Kaushal G.P., Shah S.V. Autophagy in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016; 89 (4): 779–791. DOI: 10.1016/j.kint.2015.11.021. PMID: 26924060
 100. Зилбернагл С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. Москва: Практическая медицина; 2018: 448. ISBN 978-5-98811-321-8. [In Russ.]
 101. Xu Y., Shen X., Ma R., Jiang W., Zhang W. Protection of renal tubular epithelial cells from apoptosis by Cyr61 expression under hypoxia. *Cell. Biol. Int. Rep.* 2014; 21 (2): 47–52. DOI: 10.1002/cbi3.10016
 102. Brustozetsky N., Dubinsky J.M., Antonsson B., Jemmerson R. Two pathways for tBID-induced cytochrome c release from rat brain mitochondria: BAK-versus BAX-dependence. *J. Neurochem.* 2003; 84 (1): 196–207. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01545.x. PMID: 12485416

103. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gong Q.H. Icarin attenuates OGD/R-induced autophagy via Bcl-2-dependent cross talk between apoptosis and autophagy in PC12 cells. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2016; 2016: 4343084. DOI: 10.1155/2016/4343084. PMID: 27610184
104. Mishiro K., Imai T., Sugitani S., Kitashoji A., Suzuki Y., Takagi T., Chen H., Oumi Y., Tsuruma K., Shimazawa M., Hara H. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103818. DOI: 10.1371/journal.pone.0103818. PMID: 25133692
105. Van Aken O., Pecenková T., van de Cotte B., De Rycke R., Eeckhout D., Fromm H., De Jaeger G., Witters E., Beebster G.T., Inzé D., Van Breusegem F. Mitochondrial type-I prohibitins of *Arabidopsis thaliana* are required for supporting proficient meristem development. *Plant J.* 2007; 52 (5): 850–864. DOI: 10.1111/j.1365-313X.2007.03276.x. PMID: 17883375
106. Hossen M.N., Kajimoto K., Akita H., Hyodo M., Ishitsuka T., Harashima H. Therapeutic assessment of cytochrome C for the prevention of obesity through endothelial cell-targeted nanoparticulate system. *Mol. Ther.* 2013; 21 (3): 533–541. DOI: 10.1038/mt.2012.256. PMID: 23295953
107. Huttemann M., Lee I., Grossman L.L., Doan J.W., Sanderson T.H. Phosphorylation of mammalian cytochrome c and cytochrome c oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 748: 237–264. DOI: 10.1007/978-1-4614-3573-0_10. PMID: 22729861
108. Ikwegbue P.C., Masamba P., Oyinloye B.E., Kappo A.P. Roles of heat shock proteins in apoptosis, oxidative stress, human inflammatory diseases, and cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2017; 11 (1): pii: E2. DOI: 10.3390/ph11010002. PMID: 29295496
109. Ноаик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Введение в молекулярную биологию онкогенеза. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005: 224. ISBN 978-5-9231-0364-9
110. Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Толмачёв В.Е., Ким А.Р., Калинин О.Б., Калинин И.О., Фисенко А.Ю., Грахова Н.В. Апоптоз в канцерогенезе. *Успехи соврем. естествознания.* 2015; 2: 103–110.
111. Chiu C.F., Ho M.Y., Peng J.M., Hung S.W., Lee W.H., Liang C.M., Liang S.M. Raf activation by Ras and promotion of cellular metastasis require phosphorylation of prohibitin in the raft domain of the plasma membrane. *Oncogene.* 2013; 32 (6): 777–787. DOI: 10.1038/onc.2012.86. PMID: 22410782
112. Ho M.Y., Liang C.M., Liang S.M. MIG-7 and phosphorylated prohibitin coordinately regulate lung cancer invasion/ metastasis. *Oncotarget.* 2015; 6 (1): 381–393. DOI: 10.18632/oncotarget.2804. PMID: 25575814
113. Hasan I., Sugawara S., Fujii Y., Koide Y., Terada D., Iimura N., Fujiwara T., Takahashi K.G., Kojima N., Rajia S., Kawasar S.M., Kanaly R.A., Uchiyama H., Hosono M., Ogawa Y., Fujita H., Hamako J., Matsui T., Ozeki Y. Mytilin, a mussel R-type lectin, interacts with surface glycan Gb3 on Burkitt's lymphoma cells to trigger apoptosis through multiple pathways. *Mar. Drugs.* 2015; 13 (12): 7377–7389. DOI: 10.3390/md13127071. PMID: 26694420
114. Li J., Xiong J., Yang B., Zhou Q., Wu Y., Luo H., Zhou H., Liu N., Li Y., Song Z., Zheng Q. Endothelial cell apoptosis induces TGF- signaling-dependent host endothelialmesenchymal transition to promote transplant arteriosclerosis. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (12): 3095–3111. DOI: 10.1111/ajt.13406. PMID: 26372910
115. Pastore D., Della-Morte D., Coppola A., Capuani B., Lombardo M.F., Pacifici F., Ferrelli F., Arriga R., Mammi C., Federici M., Bellia A., Di Daniele N., Tesaro M., Donadel G., Noto D., Sbraccia P., Sconocchia G., Lauro D. SGK-1 protects kidney cells against apoptosis induced by ceramide and TNF- α . *Cell. Death Dis.* 2015; 6: e1890. DOI: 10.1038/cddis.2015.232. PMID: 26379195
116. Peng Y.T., Chen P., Ouyang R.Y., Song L. Multifaceted role of prohibitin in cell survival and apoptosis. *Apoptosis.* 2015; 20 (9): 1135–1149. DOI: 10.1007/s10495-015-1143-z. PMID: 26091791
117. Huang H., Zhang H., Li D., Chen S., Zhou C., Li Q., He P., Fang L., Zhang Y., Li X., Zhou J., Sun L., Liu S., Guo Y., Huang Y., Xie P. Different inhibitory effects on the proliferation and apoptosis of human and laboratory Borna disease virus-infected human neuroblastoma SH-SY5Y cells *in vitro*. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (1): 925–931. DOI: 10.3892/mmr.2017.8011. PMID: 29115502
- BAK-versus BAXdependence. *J. Neurochem.* 2003; 84 (1): 196–207. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01545.x. PMID: 12485416
103. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gong Q.H. Icarin attenuates OGD/R-induced autophagy via Bcl-2-dependent cross talk between apoptosis and autophagy in PC12 cells. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2016; 2016: 4343084. DOI: 10.1155/2016/4343084. PMID: 27610184
104. Mishiro K., Imai T., Sugitani S., Kitashoji A., Suzuki Y., Takagi T., Chen H., Oumi Y., Tsuruma K., Shimazawa M., Hara H. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e103818. DOI: 10.1371/journal.pone.0103818. PMID: 25133692
105. Van Aken O., Pecenková T., van de Cotte B., De Rycke R., Eeckhout D., Fromm H., De Jaeger G., Witters E., Beebster G.T., Inzé D., Van Breusegem F. Mitochondrial type-I prohibitins of *Arabidopsis thaliana* are required for supporting proficient meristem development. *Plant J.* 2007; 52 (5): 850–864. DOI: 10.1111/j.1365-313X.2007.03276.x. PMID: 17883375
106. Hossen M.N., Kajimoto K., Akita H., Hyodo M., Ishitsuka T., Harashima H. Therapeutic assessment of cytochrome C for the prevention of obesity through endothelial cell-targeted nanoparticulate system. *Mol. Ther.* 2013; 21 (3): 533–541. DOI: 10.1038/mt.2012.256. PMID: 23295953
107. Huttemann M., Lee I., Grossman L.L., Doan J.W., Sanderson T.H. Phosphorylation of mammalian cytochrome c and cytochrome c oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 748: 237–264. DOI: 10.1007/978-1-4614-3573-0_10. PMID: 22729861
108. Ikwegbue P.C., Masamba P., Oyinloye B.E., Kappo A.P. Roles of heat shock proteins in apoptosis, oxidative stress, human inflammatory diseases, and cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2017; 11 (1): pii: E2. DOI: 10.3390/ph11010002. PMID: 29295496
109. Novik A.A., Kamilova T.A., Tsygan V.N. Introduction to molecular biology of carcinogenesis. Moscow: GEOTAR-Media; 2005: 224. ISBN 978-5-9231-0364-9
110. Reva I.V., Reva G.V., Yamamoto T., Tolmachev V.E., Kim A.R., Kalinin O.B., Kalinin I.O., Fisenko A.Yu., Grakhova N.V. Apoptosis in carcinogenesis. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2015; 2: 103–110. [In Russ.]
111. Chiu C.F., Ho M.Y., Peng J.M., Hung S.W., Lee W.H., Liang C.M., Liang S.M. Raf activation by Ras and promotion of cellular metastasis require phosphorylation of prohibitin in the raft domain of the plasma membrane. *Oncogene.* 2013; 32 (6): 777–787. DOI: 10.1038/onc.2012.86. PMID: 22410782
112. Ho M.Y., Liang C.M., Liang S.M. MIG-7 and phosphorylated prohibitin coordinately regulate lung cancer invasion/ metastasis. *Oncotarget.* 2015; 6 (1): 381–393. DOI: 10.18632/oncotarget.2804. PMID: 25575814
113. Hasan I., Sugawara S., Fujii Y., Koide Y., Terada D., Iimura N., Fujiwara T., Takahashi K.G., Kojima N., Rajia S., Kawasar S.M., Kanaly R.A., Uchiyama H., Hosono M., Ogawa Y., Fujita H., Hamako J., Matsui T., Ozeki Y. Mytilin, a mussel R-type lectin, interacts with surface glycan Gb3 on Burkitt's lymphoma cells to trigger apoptosis through multiple pathways. *Mar. Drugs.* 2015; 13 (12): 7377–7389. DOI: 10.3390/md13127071. PMID: 26694420
114. Li J., Xiong J., Yang B., Zhou Q., Wu Y., Luo H., Zhou H., Liu N., Li Y., Song Z., Zheng Q. Endothelial cell apoptosis induces TGF- signaling-dependent host endothelialmesenchymal transition to promote transplant arteriosclerosis. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (12): 3095–3111. DOI: 10.1111/ajt.13406. PMID: 26372910
115. Pastore D., Della-Morte D., Coppola A., Capuani B., Lombardo M.F., Pacifici F., Ferrelli F., Arriga R., Mammi C., Federici M., Bellia A., Di Daniele N., Tesaro M., Donadel G., Noto D., Sbraccia P., Sconocchia G., Lauro D. SGK-1 protects kidney cells against apoptosis induced by ceramide and TNF- α . *Cell. Death Dis.* 2015; 6: e1890. DOI: 10.1038/cddis.2015.232. PMID: 26379195
116. Peng Y.T., Chen P., Ouyang R.Y., Song L. Multifaceted role of prohibitin in cell survival and apoptosis. *Apoptosis.* 2015; 20 (9): 1135–1149. DOI: 10.1007/s10495-015-1143-z. PMID: 26091791
117. Huang H., Zhang H., Li D., Chen S., Zhou C., Li Q., He P., Fang L., Zhang Y., Li X., Zhou J., Sun L., Liu S., Guo Y., Huang Y., Xie P. Different inhibitory effects on the proliferation and apoptosis of human and laboratory Borna disease virus-infected human neuroblastoma SH-SY5Y cells *in vitro*. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (1): 925–931. DOI: 10.3892/mmr.2017.8011. PMID: 29115502

Поступила 12.11.18

Received 12.11.18

Фосфолипиды синаптических мембран в патогенезе энцефалопатии при геморрагическом шоке (обзор)

Г. Ф. Лескова

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

Phospholipids of Synaptic Membranes in the Pathogenesis of Encephalopathy During Hemorrhagic Shock (Review)

Galina F. Leskova

Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology
8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russia

Коррекция клеточных повреждений головного мозга, вызванных массивной кровопотерей, является одной из наиболее трудно решаемых проблем при геморрагическом шоке, что создает необходимость изучения механизмов таких повреждений с перспективой теоретического обоснования подходов к восстановлению функциональной активности нейронов. Анализ представленных в статье данных позволяет считать, что дисрегуляция метаболизма фосфолипидов лежит в основе как структурных повреждений синаптических мембран, так и их функций, включая рецепторную сигнализацию, нарушения которой при геморрагическом шоке приводят к энцефалопатии. Коррекция фосфолипидного состава синаптических мембран имеет особую значимость для повышения эффективности лечения шокогенных нарушений функций головного мозга.

Ключевые слова: фосфолипиды; синаптические мембраны; геморрагический шок

Correction of brain cell damages caused by massive blood loss is one of the urgent problems of hemorrhagic shock, which ensures the need in clarification of mechanisms of such damages with the prospect of developing strategies to restore the functional activity of neurons. Analysis of the data presented in the review suggests that the dysregulation of phospholipid metabolism underlies both structural damage of synaptic membranes and their functions, including receptor signaling, the disturbances of which lead to encephalopathy in hemorrhagic shock. Correction of synaptic membranes phospholipid composition seems to possess a potential for increasing the effectiveness of treatment of shock-induced brain function disorders.

Keywords: phospholipids; synaptic membranes; hemorrhagic shock

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-99-114

Введение

Высокая ранимость ЦНС при шокогенных воздействиях определяет трудность решения проблемы восстановления ее функций при геморрагическом шоке (ГШ). Одним из важнейших элементов повреждения ЦНС в постреанимационном периоде ГШ является феномен невосстановления синаптических контактов нейронов, проявляющийся в изменении структуры пре- и постсинаптических мембран [1]. Изменения рецепторных систем, процессов генерации и трансдукции сигналов в ткани мозга при нарушениях кровообращения и постреанимационном периоде являются ведущим патогенетическим компонентом постишемической энцефалопатии [2]. Известно, что деятельность головного мозга в значительной степени

Introduction

High vulnerability of CNS during shock-producing impacts the complexity of the problem of restoring its functions during hemorrhagic shock (HS). One of the most important elements of CNS damage during HS post-resuscitative period is the phenomenon of non-recovery of neurons' synaptic contacts, which manifests as the changed structure of pre- and postsynaptic membranes [1]. Changes in the receptor systems, signal generation and transduction processes in the brain tissue during circulation failures and post-resuscitative period are the leading pathogenic component of post-ischemic encephalopathy [2]. Brain activity is known to be largely dependent on the metabolism of neuron membrane phospholipids, which are active universal neuromodulators. Phospholipid

Адрес для корреспонденции:

Галина Федоровна Лескова
E-mail: leskovagalina@rambler.ru

Correspondence to:

Galina F. Leskova
E-mail: leskovagalina@rambler.ru

определяется метаболизмом фосфолипидов нейрональных мембран, являющихся активными универсальными нейромодуляторами. Метаболиты фосфолипидов синаптических мембран нейронов эффективно активируют многие мембрано-связанные ферменты, эндоцитоз и экзоцитоз нейромедиаторов, контролируют механизмы патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний [3, 4]. Разрушение мембранных фосфолипидов вносит значительный вклад в гибель нейронов при патологических состояниях [5–7]. С учетом изложенного, исследование особенностей метаболизма фосфолипидов синаптических мембран в различных отделах ЦНС представляется перспективным в связи с разработкой новых подходов к лечению ГШ.

В настоящем обзоре анализируются механизмы воздействия нарушений метаболизма фосфолипидов синаптических мембран при развитии ГШ на процессы нейротрансмиссии в лобных долях головного мозга и продолговатом мозге. В лобных долях головного мозга располагается ассоциативная зона коры. Значимость изучения механизмов нарушения компенсаторных возможностей клеток продолговатого мозга при ГШ связана с участием его структур в регуляции сосудистого тонуса и в осуществлении координации процессов кровообращения и дыхания, а также с функцией регуляции активности высших отделов головного мозга. В продолговатом мозгу находятся нервные клетки, содержащие такие нейромедиаторы как ацетилхолин, катехоламины, серотонин, нейропептиды (включающие мет- и лейэнкефалин, субстанцию Р, соматостатин, нейротензин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, панкреатический полипептид) [8], что подчеркивает сложность регуляции работы этого отдела ЦНС.

Роль метаболизма фосфатидилинозитола в компенсаторных и патологических изменениях нейротрансмиссии

Несмотря на ограниченное содержание фосфоинозитидов в клеточных мембранах, они являются решающими регуляторами клеточных функций в нервной системе, включая рецепторную сигнализацию, секрецию, эндоцитоз и выживаемость [4, 9]. Фосфоинозитиды помогают определять зоны эндоцитоза, а также фузии синаптических везикул, регулируют работу ионных каналов, активность которых лежит в основе нейрональной возбудимости [10]. Некоторые белки, участвующие в механизмах нейротрансмиссии, специфически распознают определенные мембранные фосфоинозитиды, причем состав фосфоинозитидов мембран определяет, какие белки должны закориваться. Взаимодействие освобождающихся из пресинаптических мембран медиаторов с рецепторами постсинаптической клеточной поверхности приво-

metabolites of synaptic membranes of neurons activate effectively many membrane-linked enzymes, endocytosis and exocytosis of neurotransmitters, control pathogenic mechanisms of a number of neurodegenerative diseases [3, 4]. Destruction of membrane phospholipids contribute significantly to the death of neurons during pathological states [5–7]. It seems promising to study the peculiarities of phospholipid metabolism of synaptic membranes in different segments of CNS as new approaches to HS treatment are developing.

This review analyzes the mechanisms of action of metabolic disturbances of synaptic membrane phospholipids during HS development on neurotransmission processes in the brain frontal lobes and oblongata. The association cortex is located in the frontal lobes. The importance of studying the mechanisms of disturbed compensation abilities of oblongata cells during HS is connected with involvement of its structures in the vascular tone regulation and coordination of blood circulation and breathing processes as well as with its function of higher cerebral regulation. In oblongata there are nerve cells containing such neurotransmitters as acetylcholine, catecholamines, serotonin, neuropeptides (including Met- and Leu-enkephalin, substance P, somatostatin, neurotensin, cholecystokinin, vasoactive interstitial peptide, pancreatic polypeptide) [8], which emphasizes the complexity of this CNS segment regulation.

The Role of Phosphatidylinositol Metabolism in Compensatory and Pathological Changes of Neurotransmission

In spite of the limited phosphoinositide content in cellular membranes, phosphoinositides are decisive regulators of cell functions in the nervous system including receptor signaling, secretion, endocytosis, and survivability [4, 9]. Phosphoinositides help determine endocytosis zones and fusions of synaptic vesicles; they regulate functioning of ion channels which activity underlies neuronal excitability [10]. Some proteins involved in the neurotransmission mechanisms recognize certain membrane phosphoinositides, and the membrane phosphoinositide composition determines the anchorage of proteins. Interaction of mediators released from pre-synaptic membranes with receptors of post-synaptic cell surfaces produces an activated receptor-ligand complex initiating stimulation of neurotransmission along the path operating phosphorylated forms of phosphatidylinositol (PI).

The 1.6–2.0-fold drop of PI content is a common pattern of phospholipid changes in synaptic membranes of frontal lobes of the brain and oblongata at an early stage of HS (30 min from onset of blood loss) [11, 12]. Taking into account that activation of cholino- and adrenoreceptors is a factor stimulating phosphoinositide hydrolysis by phospholipase C [13–16], one can assume

дит к образованию активированного рецептор-лигандного комплекса, инициирующего стимуляцию нейротрансмиссии по пути, оперирующим фосфорилированными формами фосфатидилинозитола (ФИ).

Общей закономерностью изменений фосфолипидного состава синаптических мембран лобных долей головного мозга и продолговатого мозга на ранней стадии ГШ (30 мин от начала кровопотери) является падение содержания ФИ в 1,6–2,0 раза [11, 12]. Учитывая, что активация холино-, а также адренорецепторов является фактором стимуляции гидролиза фосфоинозитидов фосфолипазой С [13–16], можно полагать, что адренергическая и холинергическая гиперактивация, инициированная массивной кровопотерей, приводит к существенному накоплению продукта распада ФИ — инозитол-1,4,5-трифосфата, — способного активировать Ca^{2+} -каналы для захвата Ca^{2+} из внеклеточного пространства [17, 18]. Поскольку гидролиз ФИ-4-фосфата и ФИ-4,5-бифосфата может проходить при концентрациях Ca^{2+} в цитоплазме клеток, соответствующих состоянию покоя (около 10^{-7}), в то время как расщепление ФИ фосфолипазой С требует повышенных концентраций Ca^{2+} , опосредованное массивной кровопотерей начальное усиление гидролиза фосфоинозитидов необходимо для дальнейшей активации распада ФИ. Активация фосфоинозитид-чувствительной фосфолипазы С может быть также опосредована стимуляцией метаботропных глутаматных рецепторов, причем показана зависимость такой активации от поступления внеклеточного Ca^{2+} [19–21].

Вклад в обеднение синаптических мембран ФИ на начальной стадии ГШ может вносить фосфолипаза А2, проявляющая свою активность как при увеличении концентрации Ca^{2+} , так и в его отсутствии при условии наличия метаболитов ФИ [22]. Активация фосфолипазы А2 отчасти является механизмом, опосредующим изменения свойств АМРА-чувствительных глутаматных рецепторов, играя важную роль в постсинаптической модуляции нейротрансмиссии [23, 24]. Можно отметить также роль фосфолипазы А2 в усилении секреции нейротрансмиттеров в нервной системе, опосредованном независимым от Ca^{2+} освобождением жирных кислот (особенно арахидоновой) из фосфолипидов синаптических мембран, которое инициирует слияние везикул медиаторов с акцептором [25]. Считают, что фосфолипаза А2 играет решающую роль в клеточном повреждении ЦНС, учитывая ее значимость в предпочтительном гидролизе фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту, обладающую исключительной как физиологической, так и патофизиологической важностью. Известно, что арахидоновая кислота является регулятором таких клеточных процессов как активация протеинкиназы С и модуляция работы ионных каналов [22, 26–28]. Она стимули-

рует адренергическую и холинергическую гиперактивацию, инициированную массивной кровопотерей, что приводит к значительному накоплению продукта распада ФИ — инозитол-1,4,5-трифосфата, — способного активировать Ca^{2+} -каналы для захвата Ca^{2+} из внеклеточного пространства [17, 18]. Поскольку гидролиз ФИ-4-фосфата и ФИ-4,5-бифосфата может происходить при концентрациях Ca^{2+} в цитоплазме клеток, соответствующих состоянию покоя (около 10^{-7}), в то время как расщепление ФИ фосфолипазой С требует повышенных концентраций Ca^{2+} , опосредованное массивной кровопотерей начальное усиление гидролиза фосфоинозитидов необходимо для дальнейшей активации распада ФИ. Активация фосфоинозитид-чувствительной фосфолипазы С может быть также опосредована стимуляцией метаботропных глутаматных рецепторов; moreover, the dependence of such activation on extracellular Ca^{2+} inflow has been shown [19–21].

Деплеция синаптической мембраны ФИ на начальной стадии ГШ может быть assisted by фосфолипазой А2, проявляющей свою активность как при увеличении концентрации Ca^{2+} , так и в его отсутствие при условии наличия метаболитов ФИ [22]. Активация фосфолипазы А2 отчасти является механизмом, опосредующим изменения свойств АМРА-чувствительных глутаматных рецепторов, играя важную роль в постсинаптической модуляции нейротрансмиссии [23, 24]. Можно отметить также роль фосфолипазы А2 в усилении секреции нейротрансмиттеров в нервной системе, опосредованном независимым от Ca^{2+} освобождением жирных кислот (особенно арахидоновой) из фосфолипидов синаптических мембран, которое инициирует слияние везикул медиаторов с акцептором [25]. Считают, что фосфолипаза А2 играет решающую роль в клеточном повреждении ЦНС, учитывая ее значимость в предпочтительном гидролизе фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту, обладающую исключительной как физиологической, так и патофизиологической важностью. Известно, что арахидоновая кислота является регулятором таких клеточных процессов как активация протеинкиназы С и модуляция работы ионных каналов [22, 26–28]. Она стимули-

рует адренергическую и холинергическую гиперактивацию, инициированную массивной кровопотерей, что приводит к значительному накоплению продукта распада ФИ — инозитол-1,4,5-трифосфата, — способного активировать Ca^{2+} -каналы для захвата Ca^{2+} из внеклеточного пространства [17, 18]. Поскольку гидролиз ФИ-4-фосфата и ФИ-4,5-бифосфата может происходить при концентрациях Ca^{2+} в цитоплазме клеток, соответствующих состоянию покоя (около 10^{-7}), в то время как расщепление ФИ фосфолипазой С требует повышенных концентраций Ca^{2+} , опосредованное массивной кровопотерей начальное усиление гидролиза фосфоинозитидов необходимо для дальнейшей активации распада ФИ. Активация фосфоинозитид-чувствительной фосфолипазы С может быть также опосредована стимуляцией метаботропных глутаматных рецепторов; moreover, the dependence of such activation on extracellular Ca^{2+} inflow has been shown [19–21].

Depletion of synaptic membrane PI at the initial stage of HS may be assisted by phospholipase A2 that manifests its activity both at increased Ca^{2+} concentration and during its absence subject to availability of PI metabolites [22]. Phospholipase A2 activation is partly a mechanism mediating changes of properties of AMPA-sensitive glutamate receptors as it plays an important role in the post-synaptic modulation of neurotransmission [23, 24]. One can also note the role of phospholipase A2 in promoting secretion of neurotransmitters in the nervous system, which is mediated by Ca^{2+} -independent release of fatty acids (especially, arachidonic acid) from phospholipids of synaptic membranes, initiating fusion of mediators' vesicles with the acceptor [25]. Phospholipase A2 is believed to play a decisive role in the cellular damage of CNS, taking into account its significance in the preferential hydrolysis of phospholipids containing arachidonic acid featuring both exceptional physiological and pathophysiological importance. It is known that arachidonic acid is a regulator of such cellular processes as protein kinase C activation and modulation of ion channel function [22, 26–28]. It stimulates NMDA-receptors and assists increase of glutamate concentration in synaptic slit as its release increases and/or via reuptake inhibition [29, 30]. Arachidonic acid can render direct influence of membrane integrity, acting as a detergent.

Brain stimulation leads to increased inclusion of phosphate into inositol-containing lipids [31]. It is known that activated Ca^{2+} -binding protein – neuronal calcium sensor-1 (NCS-1), which is present both in synaptic membranes and in synaptic vesicle membranes [32, 33], interacts directly with PI-4-kinase catalyzing the initial stage of PI phosphorylation, mediating its delivery to synaptic membrane and intensifying enzyme activity [34]. This is accompanied by the increased production of PI-4-phosphate – a precursor metabolite for PI-4,5-biphosphate, which is the main substrate of phosphoinositide-sensitive phospholipase C. Phosphatidic acid directly promotes synthesis of PI-4,5-biphosphate during activation of PI-4-phosphate-5-kinase [35]. Induction of activation

рует NMDA-рецепторы, а также способствует повышению концентрации глутамата в синаптической щели при увеличении его освобождения и/или через блокаду обратного захвата [29, 30]. Арахидоновая кислота может напрямую воздействовать на целостность мембран, выступая в качестве детергента.

Стимуляция головного мозга приводит к увеличению включения фосфата в инозитол-содержащие липиды [31]. Известно, что активированный Ca^{2+} -связывающий белок — нейрональный кальциевый сенсор-1 (NCS-1), — присутствующий как в синаптических мембранах, так и в мембранах синаптических везикул [32, 33], напрямую взаимодействует с ФИ-4-киназой, катализирующей начальную стадию фосфорилирования ФИ, опосредуя ее доставку в синаптическую мембрану и повышая активность фермента [34]. При этом происходит увеличенное образование ФИ-4-фосфата — метаболита, из которого в дальнейшем образуется ФИ-4,5-бифосфат, являющийся основным субстратом фосфоинозитид-чувствительной фосфолипазы С. Фосфатидная кислота напрямую стимулирует синтез ФИ-4,5-бифосфата при активации ФИ-4-фосфат-5-киназы [35]. Индукция активации ионотропных NMDA-рецепторов запускает сигнальный каскад ФИ-3-киназы [36].

Активация ФИ-4-киназы необходима для переноса резервного пула синаптических везикул в пул, который быстро освобождается в ответ на гиперстимуляцию [37]. Изменение концентрации ФИ-4-фосфата в акцепторной мембране оказывает воздействие на физико-химические свойства окружения рецепторов и таким образом регулирует их взаимодействие с медиаторными везикулами [38]. Повышение содержания ФИ-4,5-бифосфата в синаптической мембране также способствует фузии медиаторных везикул. Связывание белков синаптических везикул с ФИ-4,5-бифосфатом определяет специфичность везикулярной фузии с мембраной [31]. ФИ-4,5-бифосфат способствует встраиванию в синаптическую мембрану адапторных белков, клатрина и других факторов эндоцитоза, включая динамин и актин-регулирующие белки. Метаболиты ФИ-4,5-бифосфата — диглицериды — контролируют этот процесс, начиная с заякоривания медиаторных везикул до их полного слияния с мембраной. В присутствии фосфатидилсерина (ФС) диглицериды активируют протеинкиназу С, регулирующую синтез и секрецию нейротрансмиттеров, а также изменение чувствительности рецепторов [39]. После эндоцитоза дефосфорилирование ФИ-4,5-бифосфата вызывает отсоединение клатрина, позволяя везикуле вступить в новый везикулярный цикл. ФИ-3,4,5-трифосфат, уровень которого в мембранах резко, но транзитивно увеличивается при клеточной стимуляции [40], во время эндоцитоза медиаторных везикул действует совместно с ФИ-4,5-бифосфа-

of ionotropic NMDA-receptors starts the signaling cascade of PI-3-kinase [36].

Activation of PI-4-kinase is necessary for transfer of the reserve pool of synaptic vesicles into the pool that releases fast in response to hyperstimulation [37]. A change in the PI-4-phosphate concentration in the acceptor membrane affects the physical and chemical properties of the receptors' environment and thus regulates their interaction with mediator vesicles [38]. The synaptic membrane PI-4,5-biphosphate content increase also assists fusion of mediator vesicles. Binding of synaptic vesicles' proteins with PI-4,5-biphosphate determines the specificity of vesicular fusion with membrane [31]. PI-4,5-biphosphate assists insertion of adaptor proteins, clathrin and other endocytosis factors, including dynamin and actin regulatory proteins, into synaptic membrane. This process is controlled by PI-4,5-biphosphate metabolites — diglycerides — starting from mediator vesicles anchoring until they are fully fused with the membrane. In the presence of phosphatidyl serine (PS), diglycerides activate protein kinase C that regulates the synthesis and secretion of neurotransmitters and alteration of receptors' sensitivity [39]. After endocytosis, PI-4,5-biphosphate dephosphorylation causes clathrin separation, allowing the vesicle to enter a new vesicular cycle. PI-3,4,5-triphosphate, which membrane content rises drastically but transiently during cell stimulation [40], acts jointly with PI-4,5-biphosphate during endocytosis of mediator vesicles, mediating insertion of proteins into the synaptic membrane [31]. The role of PI-3,4,5-triphosphate in maintaining neuron viability mediated by activation of protein kinase B (Akt) should also be noted [39].

AMPA ionotropic glutamate receptors mediate excitatory transmission in the brain. Their increase or decrease in synapses regulates the long-term synaptic plasticity such as long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) [36]. Endocytosis of AMPA-receptors in the post-synaptic membrane is controlled by stimulation of NMDA-receptors at the background of activation of PI-4-phosphate-5-kinase $\gamma 661$ [41]. Binding with adaptor protein complex 2 (AP-2) activates PI-4-phosphate-5-kinase $\gamma 661$ to produce PI-4,5-biphosphate, which, in turn, intensifies AP-2 insertion into the synaptic membrane. By mediating insertion of components involved in the endocytosis mechanism into synaptic membranes, PI-4,5-biphosphate stimulates the clathrin-dependent endocytosis of AMPA-receptors. A number of mechanisms underlying regulation of the transfer of AMPA-receptors into the post-synaptic membrane are controlled by PI-3-kinase. In particular, transfer of AMPA-receptors containing GluA1 rises in response to PI-3,5-biphosphate injection [42]. PI-3,4,5-triphosphate is the decisive factor to hold AMPA-receptors in the post-synaptic membrane, acting very locally in providing AMPA-receptor clustering mediated by adaptor protein PSD-95 [41].

том, опосредуя встраивание белков в синаптическую мембрану [31]. Следует также отметить роль ФИ-3,4,5-трифосфата в поддержании жизнеспособности нейронов, опосредованной активацией протеинкиназы В (Akt) [39].

Ионотропные глутаматные рецепторы AMPA опосредуют возбуждающую трансмиссию в мозгу. Их увеличение или уменьшение в синапсах регулирует долгосрочные формы пластичности синапсов, таких как долгосрочная потенция (LTP) и долгосрочная депрессия (LDP) [36]. Эндцитоз AMPA-рецепторов в постсинаптической мембране контролирует стимуляция NMDA-рецепторов на фоне активации ФИ-4-фосфат-5-киназы γ 661 [41]. Связывание с адапторным белковым комплексом 2 (AP-2) активирует ФИ-4-фосфат-5-киназу γ 661 с образованием ФИ-4,5-бифосфата, который, в свою очередь, усиливает встраивание AP-2 в синаптическую мембрану. Опосредуя встраивание в синаптические мембраны компонентов, участвующих в механизме эндцитоза, ФИ-4,5-бифосфат стимулирует клатрин-зависимый эндцитоз AMPA-рецепторов. Ряд механизмов, лежащих в основе регуляции переноса рецепторов AMPA в постсинаптическую мембрану, контролируется ФИ-3-киназой. В частности, перенос рецепторов AMPA, содержащих субъединицу GluA1, повышается в ответ на инъекцию ФИ-3,5-бифосфата [42]. Решающим фактором удержания AMPA-рецепторов в постсинаптической мембране является ФИ-3,4,5-трифосфат, причем он действует очень локально при обеспечении опосредованной адапторным белком PSD-95 кластеризации AMPA-рецепторов [41].

Мембранными фосфоинозотидами регулируется большое количество ионных каналов [43–48]. Эта регуляция лежит в основе изменений активности каналов и электрической возбудимости нейронов в ответ на активацию рецепторов. ФИ-4,5-бифосфат напрямую регулирует различные ионные каналы с широким варьированием чувствительности, изменяя их конформацию обычно при связывании с положительно заряженными участками белков, локализованных вблизи мембраны. В частности, он играет решающую роль в модулировании функций Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов большой проводимости (BKCa) [49]. Эти каналы широко распространены в ряде клеток разного типа и регулируют многие решающие физиологические процессы, включая нейрональную возбудимость и синаптическую трансмиссию. ФИ-4,5-бифосфат является также ключевым регулятором активности семейства потенциал-зависимых K^{+} -каналов — Kv7 [50], которая во многом определяется содержанием в мембранах этого фосфоинозида, необходимого для открытия каналов. Управляемые рецепторами, сопряженными с G-белками, каналы Kv7 играют большую роль в регуляции нейрональной возбудимости [43].

Membrane phosphoinositides regulate many ion channels [43–48]. This regulation includes changes of channel activity and electrical excitability of neurons in response to activation of receptors. PI-4,5-biphosphate regulates directly different ion channels characterized by a wide variability of sensitivity by changing their conformation usually in binding with positively charged segments of proteins localized close to a membrane. In particular, it plays a decisive role in the modulation of functions of highly conductive Ca^{2+} -activated K^{+} -channels (BKCa) [49]. These channels are common in different types of cells and regulate many significant physiological processes including neural excitability and synaptic transmission. PI-4,5-biphosphate is also a key regulator of activity of the family of potential-dependent K^{+} -channels - Kv7 [50], which largely depends on the membrane content of this phosphoinositide required for channel opening. Controlled by receptors conjugated with G-proteins, channels Kv7 play an important role in the regulation of neuronal excitability [43]. Physiologically essential channels featuring transient receptor potential (TRP) form various super-families. Most of them are non-selective cation channels somewhat permeable by Ca^{2+} . PI-4,5-biphosphate assists opening of most of them by supporting, specifically, TRPC4 activation, which regulate release of neurotransmitters [51, 52]. TRPC4 mediates entry of Na^{+} and Ca^{2+} leading to membrane depolarization and increasing intracellular Ca^{2+} , which, in turn, changes cell functions. ATP-controlled P2X-receptor ion channels that are opened by ATP are widely expressed in neurons and form homomers and heteromers. All functioning homomers are sensitive to PI-4,5-biphosphate, at that, PI-4,5-biphosphate strengthens the activity of P2X-receptor channels [43].

Data demonstrate that the increase of PI metabolism in synaptic membranes initiated by cholinergic and adrenergic hyper-activation and amplified by glutamatergic activation is the fundamental mechanism of activation of neurotransmission in oblongata and frontal lobes of the brain at the initial stage of hemorrhagic shock.

The initiated by neurotransmitters stimulation of phospholipase C is regulated by guanosine triphosphate (GTP)-activated G-protein, which connects the receptor stimulus with the signal path inside the cell. Signaling transduction at the background of receptors stimulation related to activation of G-proteins is impeded as a result of aggravation of processes aimed at desensitization initiated by agonist-dependent phosphorylation of receptors conjugated with G-proteins by special kinases [53, 54]. Kinase stimulation disrupts conjugation of receptors with G-proteins causing weakening of agonist-receptor interaction induced activation of phospholipase, thus limiting the amount and duration of receptor signaling. One can assume that as HS severity progresses, mediated by kinase activation, the agonist-dependent phosphorylation of receptors

Физиологически важные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) образуют различные суперсемейства. Большинство из них является неселективными катионными каналами, с некоторой проницаемостью для Ca^{2+} . ФИ-4,5-бифосфат способствует открытию большинства из них, поддерживая, в частности, активацию TRPC4, которые регулируют освобождение нейротрансмиттеров [51, 52]. TRPC4 опосредуют вход Na^+ и Ca^{2+} , приводя к деполяризации мембраны и повышению внутриклеточного Ca^{2+} , который, в свою очередь, изменяет клеточные функции. АТФ-управляемые P2X-рецепторные ионные каналы, которые открываются АТФ, широко экспрессированы в нейронах и образуют гомомеры и гетеромеры. Все функционирующие гомомеры чувствительны к ФИ-4,5-бифосфату, причем ФИ-4,5-бифосфат усиливает активность P2X-рецепторных каналов [43].

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать, что инициированное холинергической и адренергической гиперактивацией и усиленное глутаматергической активацией повышение метаболизма ФИ в синаптических мембранах является фундаментальным механизмом активизации нейротрансмиссии в продолговатом мозге и лобных долях головного мозга на начальной стадии геморрагического шока.

Иницируемая нейротрансмиттерами стимуляция фосфолипазы С регулируется гуанизинтрифосфат(ГТФ)-активируемым G-белком, который соединяет рецепторный стимул с сигнальным путем внутри клетки. Проведение сигналов на фоне стимуляции рецепторов, связанной с активацией G-белков, осложняется в результате усиления процессов, направленных на десенситизацию, в которых инициирующую роль играет агонист-зависимое фосфорилирование рецепторов, сопряженных с G-белками, специальными киназами [53, 54]. Стимуляция киназ нарушает сопряжение рецепторов с G-белками, вследствие чего ослабляется активирующее воздействие агонистов на рецептор-опосредованную активацию фосфолипаз, ограничивая величину и продолжительность рецепторной сигнализации. Можно полагать, что при углублении тяжести ГШ опосредованное активацией киназ агонист-зависимое фосфорилирование сопряженных с G-белками рецепторов, ослабляющее стимуляцию фосфолипазы С, является решающим фактором восстановления до базального уровня содержания ФИ в синаптических мембранах продолговатого мозга и лобных долей головного мозга [11, 12].

Другим фактором супрессии гиперактивации молекулярных событий, вызванных активацией фосфолипазы С и образованием фосфорилированных форм ФИ, является активация фосфатаз [37, 40]. В частности, инозитол-полифосфат-фосфатаза 4А (INPP4A) — ФИ(3,4)-фосфатаза — является супрессором глутаматной эксайтотоксичности в

conjugated to G-proteins that weakens phospholipase C stimulation is the key factor for the restoring the PI content in the synaptic membranes of oblongata and frontal lobes of the brain to the basal level [11, 12].

Activation of phosphatases is another factor of suppression of the hyper-activation of molecular events caused by phospholipase C activation and production of phosphorylated PI forms [37, 40]. In particular, inositol-polyphosphate-phosphatase 4A (INPP4A) – PI(3,4)-phosphatase – is a suppressor of glutamate excitotoxicity in CNS [39]. INPP4A is present on the post-synaptic membrane and regulates localization of NMDA-receptors and NMDA-mediated exciting signaling. Hence, one cannot exclude that at a late stage of HS, phosphatase activation is an essential factor of decreased phosphoinositide content in synaptic membranes and weakened phosphoinositide-mediated neurotransmission.

Besides, there are at least 3 different, dependent on cytosolic Ca^{2+} concentration, isozymes of phospholipase D, which control PI-3,4,5-triphosphate degradation to inositol-3,4,5-triphosphate [55]. Activation of PI-sensitive phospholipase D is believed to promote short-term increase of the phosphatidic acid content in a different way than phosphatidylcholine (PC)-sensitive phospholipase D. In this connection, the role of phosphatidic acid in intensifying superoxide formation through stimulation of NADPH-oxidase activity is relevant [56]. However, it can be presumed that, at the initial stage of HS development, the activity of superoxides in the synaptic membranes of oblongata is somewhat limited due to a high content of PC [11] exhibiting antioxidant properties [57] in these membranes. It is generally believed that the activation of PI-sensitive phospholipase D is a risk factor for pathological states.

It should be taken into account that protein kinase C activated by diglycerides released from phosphoinositides phosphorylates submembrane substrates and eventually internalizes AMPA-receptors of the post-synaptic membrane with AMPA-receptors internalization leading to cell activity suppression [58]. A similar process can be expected to develop at a late stage of hemorrhagic shock, causing decrease of neuronal excitability mediated by release of AMPA-receptors from post-synaptic membranes.

At the stage of developed hemorrhagic shock (1.5 hours from the beginning of blood loss), the PI level in synaptic membranes of frontal lobes of the brain doubles [12]. There are data demonstrating that during cerebral ischemia PI-4-kinase III α expression in pyramidal neurons of the cortex decreases by 30–80% [37]. Decreased production of PI-4-phosphate leads to neuropathology: viability of neurons weakens preceding their delayed apoptosis. On the other hand, there are data on delayed post-ischemic regional reduction of phospholipase C expression in the brain, which is linked to the final degradation of dendrites [59]. It cannot be excluded that as HS severity grows, the ac-

ЦНС [39]. INPP4A находится на постсинаптической мембране, регулируя локализацию NMDA-рецепторов и NMDA-опосредованную возбуждающую сигнализацию. Следовательно, не исключено, что на отдаленной стадии ГШ активация фосфатаз является существенным фактором уменьшения содержания фосфоинозитидов в синаптических мембранах и ослабления фосфоинозитид-опосредованной нейротрансмиссии.

Кроме того, существуют по крайней мере 3 различные, зависимые от концентрации цитозольного Ca^{2+} изоэнзима фосфолипазы D, контролирующей распад ФИ-3,4,5-трифосфата до инозитол-3,4,5-трифосфата [55]. Считают, что активация ФИ-чувствительной фосфолипазы D способствует кратковременному увеличению содержания фосфатидной кислоты способом, отличным от такового фосфатидилхолин (ФХ)-чувствительной фосфолипазы D. В связи с этим представляет интерес роль фосфатидной кислоты в усилении образования супероксидов через стимуляцию активности NADPH-оксидазы [56]. Можно, однако, полагать, что активность супероксидов в синаптических мембранах продолговатого мозга на начальном этапе развития ГШ в определенных пределах ограничена из-за высокого содержания в этих мембранах ФХ [11], проявляющего антиоксидантные свойства [57]. В целом считают, что активация ФИ-чувствительной фосфолипазы D является фактором риска патологических состояний.

Следует принять во внимание, что протеинкиназа C, активированная освобождающимися из фосфоинозитидов диглицеридами, фосфорилирует субмембранные субстраты и, в конце концов, интернализирует AMPA-рецепторы постсинаптической мембраны, причем интернализация AMPA-рецепторов приводит к подавлению клеточной активности [58]. Можно ожидать, что сходный процесс развивается на отдаленной стадии геморрагического шока, вызывая снижение возбудимости нейронов, опосредованное освобождением AMPA-рецепторов из постсинаптических мембран.

На стадии развитого геморрагического шока (1,5 ч от начала кровопотери) уровень ФИ в синаптических мембранах лобных долей головного мозга увеличивается в 2 раза [12]. Существуют сведения о том, что при ишемии головного мозга экспрессия ФИ-4-киназы $PI4K$ в пирамидальных нейронах коры снижается на 30–80% [37]. Уменьшение образования ФИ-4-фосфата приводит к нейропатологии: ослабляется жизнеспособность нейронов, предшествуя их отсроченному апоптозу. С другой стороны, существуют данные об отсроченном постишемическом региональном уменьшении экспрессии фосфолипазы C в головном мозге, что связывают с окончательной деградацией дендритов [59]. Таким образом, не исключено, что при углублении тяжести ГШ накопление ФИ в синаптических мембранах лобных долей головного мозга в основ-

кумуляции PI в синаптических мембранах лобных долей головного мозга в основном связано с уменьшением производства PI-4-фосфата, предшественника фосфоинозитида, который контролирует ключевые механизмы нейротрансмиссии, и ослаблением активности фосфолипазы C, являясь решающим фактором развития энцефалопатии.

Phosphatidylcholine Depletion is the Fundamental Mechanism of Synaptic Membranes' Structural Damage

Depletion of the main synaptic membrane phospholipid - phosphatidylcholine (PC) belongs to the key factors of oblongata synaptic membrane damage observed at a late stage of HS development; at the developed HS stage, the PC level decreases 2-fold [11]. A number of mechanisms of PC hydrolysis modulation have been described, both dependent on protein kinase C activity and, on the contrary, independent on it. Against the background of cholinergic hyperactivation during increased requirement for acetylcholine precursor, choline, stimulation of PC-sensitive phospholipase D controlling the mechanism of acetylcholine production from cellular membrane PC in CNS becomes especially important [60]. Protein kinase C features duplicity of effect on the level of catalytic activity of phospholipase D. On the one side, protein kinase C stimulates phospholipase D (via the path that does not require ATP), and on the other, phosphorylation by protein kinase C of this enzyme correlates with its inhibition [61, 62]. Considering the energy deficit typical for the late stages of HS, one would expect dominance of the stimulating effect of protein kinase C on PC catabolism in synaptic membranes of the oblongata during this period. There is also the mechanism of phospholipase D activation that is connected to stimulation of α_1 -adrenoceptors [63]; the role of glutamate in the activation of PC-sensitive phospholipase A2, C, and D has been established [64, 65].

In the synaptic membranes of frontal lobes of the brain, the concentration of PC is decreasing (about 25%) at the initial stage of HS that is accompanied by decrease of PI concentration [12]. In this context, observations are of interest that during aggravation of neurotoxic processes, increased hydrolysis of PI is the initial step of Ca^{2+} -dependent processes resulting in neural structural damage [4]. It has been found that mobilization of the PI-dependent signaling path is frequently accompanied by activation of PC-sensitive phospholipase D with PI-4,5-biphosphate being a special activator of this enzyme [66]. On the other hand, one should take into account that activation of PC-sensitive phospholipase D leads to increased release of phosphatidic acid from PC. Observations of PI-4,5-biphosphate ability to activate PC-sensitive phospholipase D and data about involvement of phosphatidic acid in the activation of PI-4-phosphate-5-kinase pro-

ном связано со снижением образования ФИ-4-фосфата — предшественника фосфоинозитидов, контролируемых ключевые механизмы нейротрансмиссии, — и ослабления активности фосфолипазы C, являясь решающим фактором развития энцефалопатии.

Истощение фосфатидилхолина — фундаментальный механизм повреждения структуры синаптических мембран

К ключевым факторам повреждения синаптических мембран продолговатого мозга, наблюдающимся на отдаленном этапе развития ГШ, можно отнести их обеднение основным мембранным фосфолипидом — фосфатидилхолином (ФХ): на стадии развитого ГШ уровень ФХ уменьшается в 2 раза [11]. Описан ряд механизмов модуляции гидролиза ФХ, — зависящих от активности протеинкиназы C и, напротив, независящих от нее. В условиях холинергической гиперактивации при повышенной потребности в предшественнике ацетилхолина — холине — особенную важность приобретает стимуляция ФХ-чувствительной фосфолипазы D, контролирующей механизм образования ацетилхолина из ФХ клеточных мембран в ЦНС [60]. Для протеинкиназы C характерна двойственность воздействия на уровень каталитической активности фосфолипазы D. С одной стороны, протеинкиназа C стимулирует фосфолипазу D (по пути, не требующем АТФ), а с другой — фосфорилирование протеинкиназой C этого фермента коррелирует с его ингибированием [61, 62]. Учитывая энергетический дефицит, характерный для отдаленных стадий ГШ, в этот период можно ожидать преобладания стимулирующего воздействия протеинкиназы C на катаболизм ФХ в синаптических мембранах продолговатого мозга. Существует также механизм активации фосфолипазы D, связанный со стимуляцией α_1 -адренорецепторов [63]; установлена роль глутамата в активации ФХ-чувствительных фосфолипаз A2, C и D [64, 65].

В синаптических мембранах лобных долей головного мозга снижение содержания ФХ (около 25%) имеет место на начальном этапе ГШ и сочетается с уменьшением концентрации ФИ [12]. В связи с этим представляют интерес наблюдения, что при усилении нейротоксических процессов увеличение гидролиза ФИ является начальной ступенью Ca^{2+} -зависимых процессов, приводящих к повреждению структуры нейронов [4]. Установлено, что мобилизация ФИ-зависимого сигнального пути зачастую сопровождается активацией ФХ-чувствительной фосфолипазы D, причем ФИ-4,5-бифосфат является специальным активатором этого фермента [66]. С другой стороны, следует учесть, что активация ФХ-чувствительной фосфолипазы D приводит к увеличению освобож-

денной основы модели, где производство фосфатидной кислоты и PI-4,5-бифосфата участвует в обороте, играя важную роль в слиянии везикул с мембраной-рецепторами [67].

Взаимодействие медиаторов с мембраной-рецепторами считается активирующим фосфолипазу D, связанную с этой мембраной, что приводит к высвобождению фосфатидной кислоты из PC, что сопровождается увеличением активности PI-4-фосфата-5-киназы, предположительно локализованной на мембране-рецептора. Данное обстоятельство рассматривается как причина увеличения производства PI-4,5-бифосфата, активирующего, в свою очередь, PC-чувствительную фосфолипазу D. Описанный метаболический путь может вызывать очень быстрые изменения состава мембран, что сопровождается образованием микрообластов, обедненных PI и впоследствии PC, а также. На развитой стадии ГШ, содержание PC в синаптической мембране PC в лобных долях головного мозга становится нормальным [12]. Это может быть следствием осложнения PI фосфорилирования, связанного с церебральной ишемией [37].

Высокая биохимическая активность PC метаболитов позволяет рассматривать снижение содержания этого фосфолипида в синаптических мембранах как один из ключевых факторов повреждения нейронов во время ГШ. В этом отношении, роль фосфатидной кислоты в стимулировании производства супероксидов кажется значимой [56]. Учитывая, что PC является основным фосфолипидом мембраны клетки, можно ожидать усиления повреждающего действия другого PC метаболита — арахидоновой кислоты.

Известно, что стимуляция NMDA-рецепторов путем высвобождения холина из PC предотвращает включение этого метаболита обратно в PC, ингибируя холинфосфотрансферазу, и этот путь глутаматергического активационного эффекта предшествует гибели нейронов [68]. Следовательно, на поздней стадии ГШ, в синаптических мембранах облонгаты может наблюдаться осложнение восстановления содержания PC за счет образования цитидиндифосфата (CDP) холина, который является необходимым для синтеза этого фосфолипида в головном мозге [69]. PC истощение в синаптических мембранах может рассматриваться как фактор, увеличивающий неспецифическую проницаемость нейронов (включая для Ca^{2+}), что приводит к набуханию, а также, облонгата подвергается наиболее сильному повреждающему воздействию.

Phosphatidylethanolamine Metabolism Dysregulation and Excitotoxicity of Excitatory Amino Acids

В синаптических мембранах нейронов, метаболический путь фосфатидилэтанолamina (PE) имеет особое физиологическое значение. Он контролируется N-метилтрансферазой и связан с PC синтезом, способствуя образованию ацетилхолина-предшественника — холина. Увеличение содержания PE в сочетании со снижением содержания PC является специфическим признаком изменений спектра фосфолипидов синаптических мембран лобных долей головного мозга

дения из ФХ фосфатидной кислоты. Наблюдения о способности ФИ-4,5-бифосфата активировать ФХ-чувствительную фосфолипазу D и данные об участии фосфатидной кислоты в активации ФИ-4-фосфат-5-киназы легли в основу модели, при которой образование фосфатидной кислоты и ФИ-4,5-бифосфата принимает участие в кругообороте, играющим важную роль в слиянии везикул с акцепторами мембран [67].

Считают, что взаимодействие медиаторов с акцепторами мембран активирует фосфолипазу D, связанную с этой мембраной, что приводит к освобождению фосфатидной кислоты из ФХ, сопровождающемуся повышением активности ФИ-4-фосфат-5-киназы, предположительно локализованной на акцепторной мембране. Указанное обстоятельство рассматривают в качестве причины увеличения образования ФИ-4,5-бифосфата, активирующего, в свою очередь, ФХ-чувствительную фосфолипазу D. Описанный метаболический путь может вызывать очень быстрые изменения липидного состава мембран, сопровождающиеся образованием микродоменов, обедненных ФИ, а в дальнейшем — и ФХ. На стадии развитого ГШ содержание ФХ синаптических мембран лобных долей головного мозга нормализуется [12]. Указанное обстоятельство может являться следствием связанного с ишемией мозга осложнением фосфорилирования ФИ [37].

Высокая биохимическая активность метаболитов ФХ позволяет рассматривать снижение содержания этого фосфолипида в синаптических мембранах среди ключевых факторов повреждения нейронов при ГШ. В этой связи важной представляется роль фосфатидной кислоты в стимуляции образования супероксидов [56]. Учитывая, что ФХ является основным фосфолипидом клеточных мембран, можно ожидать усиления повреждающего воздействия другого метаболита ФХ — арахидоновой кислоты.

Известно, что стимуляция NMDA-рецепторов, опосредуя освобождение холина из ФХ, препятствует включению этого метаболита обратно в ФХ, ингибируя активность холинфосфотрансферазы, причем этот путь воздействия глутаматергической активации предшествует гибели нейронов [68]. Следовательно, не исключено, что на отдаленной стадии ГШ в синаптических мембранах продолговатого мозга имеет место осложнение восстановления содержания ФХ по пути образования цитидиндифосфат(ЦДФ)-холина, являющегося основным при синтезе этого фосфолипида в головном мозге [69]. Обеднение синаптических мембран ФХ можно рассматривать в качестве фактора увеличения неспецифической проницаемости нейронов (в том числе для Ca^{2+}), опосредующей их набухание, причем наибольшему повреждающему воздействию подвергается продолговатый мозг.

and oblongata during HS development [11, 12], which does not eliminate the possibility of slowing down PE methylation in nerve terminals. This circumstance might be associated with accumulation of cytoplasmic Ca^{2+} observed in neurons during massive blood loss [70], which suppresses the activity of phosphatidylethanolamine-sensitive N-methyltransferase [71] and is followed by further complication of PC production. N-methyltransferase is assigned as a special part in the regulation of neuronal activity. In particular, PL methylation is considered critical since the neurotransmission mechanism is mediated via amino acids [72]. A high level of phospholipid methylation in synaptic membranes is accompanied by reduced capture of excitatory amino acids (EAA) by nerve terminals while at a low level of phospholipid methylation, the EAA capture inhibition decreases [72]. Hence, PE accumulation in synaptic membranes during HS development might be accompanied by qualitative changes of the environment of synaptic membrane shuttle molecule by metabolites of this phospholipid, which are required for normal functioning of the system of high-affinity capture of mediator amino acids, thus, facilitating EAA interaction with receptors. Presumably the disturbance of the membrane PE metabolism in frontal lobes of the brain over the whole period of HS development and in oblongata at a late stage of the shock is the decisive mechanism of neurotoxic damage of neurons.

Dysregulation of Phosphatidyl Serine Metabolism and Encephalopathy

Phosphatidyl serine (PS) is a phospholipid of opiate receptors capable of binding opioid peptides. Taking this fact into account as well as observations of inhibited capture of opioids by receptors under the action of PS-sensitive carboxylase on synaptic membranes [73], it can be presumed that PS depletion of synaptic membranes of the oblongata (2.4-fold 1 hr. after a blood loss begins), and on the frontal region of the brain (2-fold 1.5 hrs. after a blood loss begins) [11, 12] is combined with decreased binding of endogenic peptides with receptors. Information about PS content reduction in synaptic membranes during HS is consistent with the idea that cholinergic hyperactivation accompanying, in particular, a massive blood loss leads to lessening the effect of opioid peptides on the brain neurons by decreasing their specific binding within the cell membrane [74]. On the other hand, opioid peptides inhibit glutamate release along the path of cell signaling mediated by activation of phospholipase A2 [75, 76]. Thus, it can be assumed that PS depletion of synaptic membranes of the frontal lobes of the brain and oblongata is a mechanism facilitating increased entry of glutamate into the synaptic slit and uncontrolled release of glutamate into the extracellular space, which is observed in the brain during long-term arterial hypertension [77–79].

Дисрегуляция обмена фосфатидилэтаноламина и эксайтотоксичность возбуждающих аминокислот

В синаптических мембранах нейронов особую физиологическую значимость представляет метаболический путь фосфатидилэтаноламина (ФЭ). Он контролируется N-метилтрансферазой и связан с синтезом ФХ, внося вклад в образование предшественника ацетилхолина — холина. Повышение содержания ФЭ, сочетающееся с уменьшением доли ФХ — отличительная черта изменений фосфолипидного спектра синаптических мембран лобных долей головного мозга и продолговатого мозга при развитии ГШ [11, 12], не исключающая возможности замедления процесса метилирования ФЭ в нервных окончаниях. Это обстоятельство может быть связано с накоплением цитоплазматического Ca^{2+} , наблюдающегося в нейронах при массивной кровопотере [70], которое подавляет активность фосфатидилэтаноламин-чувствительной N-метилтрансферазы [71], сопровождаемая дальнейшим осложнением образования ФХ. N-метилтрансфераза отводит особую роль в регуляции активности нервных клеток. В частности, процессам метилирования ФЛ придается важное значение как механизму передачи нервных импульсов, опосредованному через аминокислоты [72], посредством которого нервные клетки регулируют концентрацию аминокислот в нейронах. Высокий уровень метилирования фосфолипидов синаптических мембран сопровождается снижением захвата возбуждающих аминокислот (ВАК) нервными окончаниями, в то время как при низком уровне метилирования фосфолипидов ингибирование захвата ВАК уменьшается [72]. Следовательно, накопление ФЭ в синаптических мембранах при развитии ГШ может сопровождаться качественными изменениями окружения молекулы-переносчика синаптической мембраны метаболитами этого фосфолипида, необходимыми для нормального функционирования системы высокоаффинного захвата медиаторных аминокислот, облегчая взаимодействие ВАК с рецепторами. Таким образом, можно полагать, что нарушение обмена мембранного ФЭ в лобных долях головного мозга на всем протяжении развития ГШ, а также в продолговатом мозге в поздней стадии шока является решающим механизмом нейротоксического повреждения нейронов.

Дисрегуляция обмена фосфатидилсерина и энцефалопатия

Фосфатидилсерин (ФС) является аннулярным фосфолипидом опиатных рецепторов и способен связывать опиоидные пептиды. Принимая во внимание это обстоятельство, а также наблюдения об ингибировании захвата опиоидов рецепто-

It is known that PS plays an important role in the protein kinase C activation mechanisms, which is incorporated into plasmolemma thanks to ion interaction and is held therein [3]. Consequently, PS depletion of synaptic membranes impedes anchoring of cytoplasmic protein kinase C therein, weakening its activity in these segments of neurons and, as a result, promoting increase of EAA excitotoxicity. Decrease of PS in synaptic membranes of the frontal lobes of the brain can be judged the key factor of encephalopathy development during HS, because this phospholipid is assigned an important part in the memory and cognitive functions' mechanisms. Exogenous PS improves significantly the memory, learning ability, concentration, psychoemotional state [3, 80, 81].

Therefore, it can be presumed that during HS development, the decrease of PS content is one of the factors amplifying degenerative processes in the frontal lobes of the brain and oblongata due to activation of glutamate excitotoxicity. The said mechanisms seem to render a particular damaging effect on neurons of the frontal lobes of the brain at the stage of developed HS, while in the oblongata, at this stage of HS, recovery of PS concentration in synaptic membranes to the basal level takes place [11, 12].

Damaging Effect of Lysophosphatidylcholine

Glutamatergic hyper-activation accompanied by stimulation of phospholipase A2 seems to be the main reason for accumulation of active PC metabolite – lyso-PC – in synaptic membranes of the oblongata at a developed HS stage: its level grows 3-fold [11]. Lyso-PC is capable of causing fast entry of extracellular Ca^{2+} into cytosol and intensify mobilization of intracellular Ca^{2+} [82, 83]. It renders action on this process both via stimulating phospholipase C phosphorylation [84] and without hydrolysis of phosphoinositides by damaging cell membranes. At the same time, lyso-PC is known to inhibit the activity of PI-4-kinase in a dose-dependent manner [85]. Hence, it is not improbable that despite the level of membrane PI consistent with the norm [11], production of phosphorylated forms of PI in synaptic membranes of the oblongata at the developed HS stage decreases, being a key factor of disturbed neurotransmission. Simultaneously, degradation of phosphoinositides present in synaptic membranes seems to become stronger due to increased activity of phospholipase C. Lyso-PC exhibits the properties of inhibitor of cytidine triphosphate (CTP): phosphocholine cytidyltransferase – an enzyme which is particularly significant for PC production in the brain [69]. At the same time, lyso-PC is able to stimulate enzymes controlling PC catabolism: it strengthens phospholipase D activity [86] and facilitates phospholipase A2 translocation from cytosol into membrane [87]. Therefore, accumulation of membrane lyso-PC can be considered as one of the reasons

рами при воздействии на синаптические мембраны ФС-чувствительной карбоксилазы [73], можно полагать, что обеднение ФС синаптических мембран продолговатого мозга (в 2,4 раза, через 1 ч от начала кровопотери), а также лобного отдела головного мозга (в 2 раза, через 1,5 ч от начала кровопотери) [11, 12] сочетается с уменьшением связывания эндогенных пептидов с рецепторами. Сведения об уменьшении содержания ФС в синаптических мембранах при ГШ согласуются с представлениями о том, что холинергическая гиперактивация, сопровождающая в частности, массивную кровопотерю, приводит к ослаблению действия опиоидных пептидов на нейроны головного мозга за счет уменьшения их специфического связывания в клеточных мембранах [74]. С другой стороны, опиоидные пептиды являются ингибиторами освобождения глутамата по пути клеточной сигнализации, опосредованной активацией фосфолипазы A2 [75, 76]. Таким образом, можно полагать, что обеднение ФС синаптических мембран лобных долей головного мозга и продолговатого мозга является механизмом, способствующим усилению поступления глутамата в синаптическую щель, а также неконтролируемому выходу глутамата во внеклеточное пространство, наблюдаемому в головном мозге при длительной артериальной гипотензии [77–79].

Известно, что ФС выполняет важную роль в механизмах активации протеинкиназы C, которая за счет ионных взаимодействий с этим ФЛ встраивается в плазматическую мембрану и удерживается в ней [3]. Следовательно, обеднение синаптических мембран ФС затрудняет закрепление в них цитоплазматической протеинкиназы C, ослабляя ее активность в этих участках нейронов, и, как следствие, способствует повышению эксайтотоксичности ВАК. Снижение ФС в синаптических мембранах лобных долей головного мозга можно оценить как ключевой фактор развития энцефалопатии при ГШ, поскольку этому фосфолипиду отводят важную роль в механизмах памяти и когнитивных функций. Экзогенный ФС существенно улучшает память, способность к обучению, концентрацию внимания, психоэмоциональное состояние [3, 80, 81].

Таким образом можно полагать, что при развитии ГШ снижение содержания ФС в синаптических мембранах является одним из факторов усиления дегенеративных процессов в лобных долях головного мозга и продолговатом мозге, связанного с активацией глутаматной эксайтотоксичности. Указанные механизмы, по-видимому, оказывают особенное повреждающее воздействие на нейроны лобных долей головного мозга на стадии развитого ГШ, в то время как в продолговатом мозге на этом этапе ГШ происходит восстановление концентрации ФС в синаптических мембранах до базального уровня [11, 12].

for PC depletion in synaptic membranes of the oblongata at a developed stage of HS.

Conclusion

Decrease of PI content is a general regularity of changes of the synaptic membranes' phospholipid composition in the frontal lobes of the brain and oblongata at the initial stage of HS development and, apparently, largely dependent on strengthening of cholinergic, adrenergic, and glutamatergic stimulation. PI catabolism, in turn, initiates a whole number of membrane mechanisms activating neurotransmission, which can be evaluated as compensative-adaptive mechanisms. Dysregulation of membrane PI metabolism is the decisive path of neurotransmission disturbance in the frontal lobes of the brain at the developed HS stage. Decreased metabolism of membrane PE in the frontal lobes of the brain during the whole period of HS development and PS depletion at the developed HS stage are factors activating excitotoxic processes. Taking into account the nootropic function of PS, reduction of its concentration in synaptic membranes of the frontal lobes of the brain at the developed HS stage is likely to be the decisive mechanism of posthemorrhagic cognitive disturbances. PC depletion and lyso-PC accumulation in synaptic membranes of the oblongata can be regarded as the essential factors of damage in this region of the brain, which evidence significance of hyperactivation of the cholinergic nervous system in the pathogenesis of functional alterations within the CNS. Membrane PS depletion at a late stage of HS and membrane PE accumulation during the developed HS phase demonstrate the paths of initiation of phospholipid-dependent excitotoxicity of EAA in the oblongata.

Dysregulation of synaptic membrane phospholipid metabolism seems to be the crucial mechanism of encephalopathy during HS. Correction of membrane phospholipid composition is particularly important to improve the efficacy of treatment of shock-induced alterations of the brain functions.

Повреждающее действие лизофосфатидилхолина

Глутаматергическая гиперактивация, сопровождающаяся стимуляцией фосфолипазы A2, является, по-видимому, главной причиной накопления в синаптических мембранах продолговатого мозга на стадии развитого ГШ активного метаболита ФХ — лизо-ФХ: его уровень увеличивается в 3 раза [11]. Лизо-ФХ способен вызывать быстрый вход Ca^{2+} из внеклеточной среды в цитозоль и усиливать мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} [82, 83]. Он воздействует на этот процесс как через стимуляцию фосфорилирования фосфолипазы C [84], так и без гидролиза фосфоинозитидов, повреждая клеточные мембраны. Вместе с тем известно, что лизо-ФХ дозозависимо ингибирует активность

ФИ-4-киназы [85]. Следовательно, не исключено, что несмотря на уровень мембранного ФИ, соответствующий норме [11], образование фосфорилированных форм ФИ в синаптических мембранах продолговатого мозга на стадии развитого ГШ уменьшается и является одним из ключевых факторов нарушения нейротрансмиссии. Одновременно, по-видимому, усиливается распад присутствующих в синаптических мембранах фосфоинозитидов вследствие увеличения активности фосфолипазы С. Лизо-ФХ проявляет свойства ингибитора цитидинтрифосфат(ЦТФ):фосфохолинцитидилтрансферазы — фермента, значимость которого для образования ФХ в головном мозге особенно высока [69]. Вместе с тем, лизо-ФХ способен стимулировать ферменты, контролирующие катаболизм ФХ: он увеличивает активность фосфолипазы D [86] и способствует транслокации фосфолипазы A2 из цитозоля в мембрану [87]. Следовательно, накопление мембранного лизо-ФХ можно рассматривать среди причин истощения ФХ в синаптических мембранах продолговатого мозга на стадии развитого ГШ.

Заключение

Снижение содержания ФИ является общей закономерностью изменений фосфолипидного состава синаптических мембран лобных долей головного мозга и продолговатого мозга на начальном этапе развития ГШ и, по-видимому, во многом определяется усилением холинергической, адренергической и глутаматергической стимуляции. Катаболизм ФИ, в свою очередь, инициирует целый ряд мембранных механизмов активации нейротранс-

миссии, которые можно оценить как компенсаторно-приспособительные. Дисрегуляция обмена мембранного ФИ — решающий путь нарушения нейротрансмиссии в лобных долях головного мозга на стадии развитого ГШ. Снижение обмена мембранного ФЭ, имеющее место в лобных долях головного мозга на всем протяжении развития ГШ, и обеднение ФС на стадии развитого ГШ являются факторами активации эксайтотоксических процессов. С учетом ноотропной функции ФС уменьшение его концентрации в синаптических мембранах лобных долей головного мозга на стадии развитого ГШ представляется решающим механизмом постгеморрагических когнитивных нарушений. Истощение ФХ и накопление лизо-ФХ в синаптических мембранах продолговатого мозга можно оценить как основные факторы повреждения этого отдела головного мозга, свидетельствующие о важности гиперактивации холинергической нервной системы в патогенезе функциональных нарушений в ЦНС. Истощение мембранного ФС на отдаленной стадии ГШ и накопление мембранного ФЭ в фазе развитого ГШ указывают на пути инициирования фосфолипид-зависимой эксайтотоксичности ВАК в продолговатом мозге.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать, что дисрегуляция метаболизма фосфолипидов синаптических мембран является решающим механизмом энцефалопатии при ГШ, в то время как коррекция их фосфолипидного состава имеет особенную значимость для повышения эффективности лечения шокогенных нарушений функций головного мозга.

Литература

1. Кожура В.Л., Соловьева Ж.В., Новодержкина И.С., Носова Н.В. Нейрохимические, молекулярные и ультраструктурные механизмы формирования скрытой постреанимационной энцефалопатии. *Анестезиология и реаниматология*. 1996; 5: 52–56. PMID: 9027257
2. Мороз В.В. Постреанимационная болезнь как дисрегуляторная патология. В кн.: *Крыжановский Г.Н. (ред.). Дисрегуляторная патология*. М.: Медицина; 2002: 233–259.
3. Kim H.Y., Huang B.X., Spector A.A. Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function. *Prog. Lipid Res.* 2014; 56: 1–18. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.06.002. PMID: 24992464
4. Waugh M.C. PIPs in neurological diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 (8): 1066–1082. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2015.02.002. PMID: 25680866
5. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2000; 107 (8–9). 1027–1063. DOI: 10.1007/s007020070051. PMID: 11041281
6. Неведов А.А., Мамчур В.И. Применение цитиколина для коррекции ультраструктурных изменений ЦНС, индуцированных экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом. *Вестн. проблем биол. мед.* 2016; 2 (129): 235–240.
7. Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н., Чипова Д.Т. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга. *Журн. неврол. психиат. им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (1): 104–112. DOI: 10.17116/jnevro20161161104-112. PMID: 27045147
8. Цырлин В.А. Бульбарный вазомоторный центр — морфофункциональная и нейрохимическая организация. *Артериальная гипертензия*. 2003; 9 (3): 77–81.
9. Papadopoulos T., Rhee H.J., Subramanian D., Paraskevopoulou F., Mueller R., Schultz C., Brose N., Rhee J.S., Betz H. Endosomal phosphatidylinositol 3-phosphate promotes gephyrin clustering and GABAergic neurotransmission at inhibitory postsynapses. *J. Biol. Chem.* 2017; 292 (4): 1160–1177. DOI: 10.1074/jbc.M116.771592. PMID: 27941024
10. Lauwers E., Goodchild R., Verstreken P. Membrane lipids in presynaptic function and disease. *Neuron*. 2016; 90 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.02.033. PMID: 27054615

References

1. Kozhura V.L., Solovyeva Zh.V., Novoderzhkina I.S., Nosova N.V. The neurochemical, molecular and ultrastructural mechanisms of the formation of latent postresuscitation encephalopathy. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 1996; 5: 52–56. PMID: 9027257. [In Russ.]
2. Moroz V.V. Postresuscitation disease as a dysregulated pathology. In: *Kryzhanovskiy G.N. (ed.). Dysregulated pathology*. Moscow: Meditsina Publisher; 2002: 233–259. [In Russ.]
3. Kim H.Y., Huang B.X., Spector A.A. Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function. *Prog. Lipid Res.* 2014; 56: 1–18. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.06.002. PMID: 24992464
4. Waugh M.C. PIPs in neurological diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 (8): 1066–1082. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2015.02.002. PMID: 25680866
5. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2000; 107 (8–9). 1027–1063. DOI: 10.1007/s007020070051. PMID: 11041281
6. Nefedov A.A., Mamchur V.I. Use of citicoline for the correction of ultrastructural changes in the central nervous system induced by experimental allergic encephalomyelitis. *Vestnik Problem Biologii i Meditsiny*. 2016; 2 (129): 235–240. [In Ukr.]
7. Solovyeva E.Yu., Farrakhova K.I., Karneyev A.N., Chipova D.T. Phospholipid metabolism disorders in acute stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S.Korsakova*. 2016; 116 (1): 104–112. DOI: 10.17116/jnevro20161161104-112. PMID: 27045147. [In Russ.]
8. Tsyrlin V.A. Bulbar vasomotor center — morphofunctional and neurochemical organization. *Arteriálnaya Gipertenziya*. 2003; 9 (3): 77–81. [In Russ.]
9. Papadopoulos T., Rhee H.J., Subramanian D., Paraskevopoulou F., Mueller R., Schultz C., Brose N., Rhee J.S., Betz H. Endosomal phosphatidylinositol 3-phosphate promotes gephyrin clustering and GABAergic neurotransmission at inhibitory postsynapses. *J. Biol. Chem.* 2017; 292 (4): 1160–1177. DOI: 10.1074/jbc.M116.771592. PMID: 27941024
10. Lauwers E., Goodchild R., Verstreken P. Membrane lipids in presynaptic function and disease. *Neuron*. 2016; 90 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.02.033. PMID: 27054615

11. Leskova G.F. Роль фосфолипидов синаптических мембран в механизмах регуляции нейротрансмиссии в продолговатом мозге при геморрагическом шоке у кошек. *Патогенез*. 2006; 4 (3): 57–65.
12. Leskova G.F. Изменения состава фосфолипидов синаптических мембран лобных долей больших полушарий головного мозга кошек на разных стадиях геморрагического шока. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2008; 146 (10): 381–384.
13. Borda T.G., Cremaschi G., Sterin-Borda L. Haloperidol-mediated phosphoinositide hydrolysis via direct activation of alpha1-adrenoceptors in frontal cerebral rat cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 77 (1): 22–28. DOI: 10.1139/cjpp-77-1-22. PMID: 10535662
14. Kubista H., Kosenburger K., Mahlknecht P., Drobny H., Boehm S. Inhibition of transmitter release from rat sympathetic neurons via presynaptic M1 muscarinic acetylcholine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 156 (8): 1342–1352. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00136.x. PMID: 19309359
15. Wang H., Treadway T., Covey D.P., Cheer J.F., Lupica C.R. Cocaine-induced endocannabinoid mobilization in the ventral tegmental area. *Cell. Rep.* 2015; 12 (12): 1997–2008. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.041. PMID: 26365195
16. Sodhi P., Hartwick A.T. Muscarinic acetylcholine receptor-mediated stimulation of retinal ganglion cell photoreceptors. *Neuropharmacology*. 2016; 108: 305–315. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.04.001. PMID: 27055770
17. Berridge M.J., Bootman M.D., Lipp P. Calcium – a life and death signal. *Nature*. 1998; 395 (6703): 645–648. DOI: 10.1038/27094. PMID: 9790183
18. Staudt E., Ramasamy P., Plattner H., Simon M. Differential subcellular distribution of four phospholipase C isoforms and secretion of GPI-PLC activity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1858 (12): 3157–3168. DOI: 10.1016/j.bbame.2016.09.022. PMID: 27693913
19. Masgrau R., Servitja J.M., Yong K.W., Pardo R., Sarri E., Nahorski S.R., Picatoste F. Characterization of the metabotropic glutamate receptors mediating phospholipase C activation and calcium release in cerebellar granule cells: calcium-dependence of the phospholipase C response. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13 (2): 248–256. DOI: 10.1046/j.0953-816X.2000.01384.x. PMID: 11168529
20. Shin J., Gireesh G., Kim S.W., Kim D.S., Lee S., Kim Y.S., Watanabe M., Shin H.S. Phospholipase C beta 4 in the medial septum controls cholinergic theta oscillations and anxiety behaviors. *J. Neurosci.* 2009; 29 (49): 15375–15385. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3126-09.2009. PMID: 20007462
21. Dai J., Fu Y., Zeng Y., Li S., Qin Yin Z. Improved retinal function in RCS rats after suppressing the over-activation of mGluR5. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 3546. DOI: 10.1038/s41598-017-03702-z. PMID: 28615682
22. Hirabayashi T., Murayama T., Shimizu T. Regulatory mechanism and physiological role of cytosolic phospholipase a2. *Biol. Pharm. Bull.* 2004; 27 (8): 1168–1173. DOI: 10.1248/bpb.27.1168. PMID: 15305015
23. Massicotte G. Modification of glutamate receptors by phospholipase A2: its role in adaptive neural plasticity. *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57 (11): 1542–1550. DOI: 10.1007/PL00000639. PMID: 11092449
24. St-Gelas F., Ménard C., Congar P., Trudeau L.E., Massicotte G. Postsynaptic injection of calcium-independent phospholipase A2 inhibitors selectively increases AMPA receptor-mediated synaptic transmission. *Hippocampus*. 2004; 14 (3): 319–325. DOI: 10.1002/hipo.10176. PMID: 15132431
25. Nishio H., Takeuchi T., Hata F., Yagasaki O. Ca(2+)-independent fusion of synaptic vesicles with phospholipase A2-treated presynaptic membranes *in vitro*. *Biochem. J.* 1996; 318 (Pt 3): 981–987. PMID: 8836147
26. Schmidt J.T., Mariconda L., Morillo F., Apraku E. A role for the polarity complex and PI3 kinase in branch formation within retinotectal arbors of zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 2014; 74 (6): 591–601. DOI: 10.1002/dneu.22152. PMID: 24218155
27. Albarran L., Lopez J.J., Woodard G.E., Salido G.M., Rosado J.A. Store-operated Ca²⁺ entry-associated regulatory factor (SARAF) plays an important role in the regulation of arachidonate-regulated Ca²⁺ (ARC) channels. *J. Biol. Chem.* 2016; 291 (13): 6982–6988. DOI: 10.1074/jbc.M115.704940. PMID: 26817842
28. Hayashi Y., Morinaga S., Zhang J., Satoh Y., Meredith A.L., Nakata T., Wu Z., Kohsaka S., Inoue K., Nakanishi H. BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11697. DOI: 10.1038/ncomms11697. PMID: 27241733
29. DeCoster M.A., Lambeau G., Lazdunski M., Bazan N.G. Secreted phospholipase A2 potentiates glutamate-induced calcium increase and cell death in primary neuronal cultures. *J. Neurosci. Res.* 2002; 67 (5): 634–645. DOI: 10.1002/jnr.10131. PMID: 11891776
30. Taylor A.L., Hewett S.J. Potassium-evoked glutamate release liberates arachidonic acid from cortical neurons. *J. Biol. Chem.* 1992; 277 (46): 43881–43887. DOI: 10.1074/jbc.M205872200. PMID: 12235140
31. Wenk M.R., De Camilli P. Protein-lipid interactions and phosphoinositide metabolism in membrane traffic: insights from vesicle recycling in nerve terminals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (22): 8262–8269. DOI: 10.1073/pnas.0401874101. PMID: 15146067
32. Koizumi S., Rosa P., Willars G.B., Challiss R.A., Taverna E., Francolini M., Bootman M.D., Lipp P., Inoue K., Roder J., Jeromin A. Mechanisms underlying the neuronal calcium sensor-1-evoked enhancement of exocytosis in PC12 cell. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (33): 30315–30324. DOI: 10.1074/jbc.M201132200. PMID: 12034721
33. Zheng Q., Bobich J.A., Vidugiriene J., McFadden S.C., Thomas F., Roder J., Jeromin A. Neuronal calcium sensor-1 facilitates neuronal exocytosis through
11. Leskova G.F. The role of phospholipid synaptic membranes in the mechanisms of regulation of neurotransmission in the medulla oblongata in hemorrhagic shock in cats. *Patogenez*. 2006; 4 (3): 57–65. [In Russ.]
12. Leskova G.F. Changes in the composition of phospholipids in synaptic membranes of the frontal lobes of the cerebral hemispheres of cats at different stages of hemorrhagic shock. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2008; 146 (10): 381–384. [In Russ.]
13. Borda T.G., Cremaschi G., Sterin-Borda L. Haloperidol-mediated phosphoinositide hydrolysis via direct activation of alpha1-adrenoceptors in frontal cerebral rat cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 77 (1): 22–28. DOI: 10.1139/cjpp-77-1-22. PMID: 10535662
14. Kubista H., Kosenburger K., Mahlknecht P., Drobny H., Boehm S. Inhibition of transmitter release from rat sympathetic neurons via presynaptic M1 muscarinic acetylcholine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 156 (8): 1342–1352. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00136.x. PMID: 19309359
15. Wang H., Treadway T., Covey D.P., Cheer J.F., Lupica C.R. Cocaine-induced endocannabinoid mobilization in the ventral tegmental area. *Cell. Rep.* 2015; 12 (12): 1997–2008. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.041. PMID: 26365195
16. Sodhi P., Hartwick A.T. Muscarinic acetylcholine receptor-mediated stimulation of retinal ganglion cell photoreceptors. *Neuropharmacology*. 2016; 108: 305–315. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.04.001. PMID: 27055770
17. Berridge M.J., Bootman M.D., Lipp P. Calcium – a life and death signal. *Nature*. 1998; 395 (6703): 645–648. DOI: 10.1038/27094. PMID: 9790183
18. Staudt E., Ramasamy P., Plattner H., Simon M. Differential subcellular distribution of four phospholipase C isoforms and secretion of GPI-PLC activity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1858 (12): 3157–3168. DOI: 10.1016/j.bbame.2016.09.022. PMID: 27693913
19. Masgrau R., Servitja J.M., Yong K.W., Pardo R., Sarri E., Nahorski S.R., Picatoste F. Characterization of the metabotropic glutamate receptors mediating phospholipase C activation and calcium release in cerebellar granule cells: calcium-dependence of the phospholipase C response. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13 (2): 248–256. DOI: 10.1046/j.0953-816X.2000.01384.x. PMID: 11168529
20. Shin J., Gireesh G., Kim S.W., Kim D.S., Lee S., Kim Y.S., Watanabe M., Shin H.S. Phospholipase C beta 4 in the medial septum controls cholinergic theta oscillations and anxiety behaviors. *J. Neurosci.* 2009; 29 (49): 15375–15385. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3126-09.2009. PMID: 20007462
21. Dai J., Fu Y., Zeng Y., Li S., Qin Yin Z. Improved retinal function in RCS rats after suppressing the over-activation of mGluR5. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 3546. DOI: 10.1038/s41598-017-03702-z. PMID: 28615682
22. Hirabayashi T., Murayama T., Shimizu T. Regulatory mechanism and physiological role of cytosolic phospholipase a2. *Biol. Pharm. Bull.* 2004; 27 (8): 1168–1173. DOI: 10.1248/bpb.27.1168. PMID: 15305015
23. Massicotte G. Modification of glutamate receptors by phospholipase A2: its role in adaptive neural plasticity. *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57 (11): 1542–1550. DOI: 10.1007/PL00000639. PMID: 11092449
24. St-Gelas F., Ménard C., Congar P., Trudeau L.E., Massicotte G. Postsynaptic injection of calcium-independent phospholipase A2 inhibitors selectively increases AMPA receptor-mediated synaptic transmission. *Hippocampus*. 2004; 14 (3): 319–325. DOI: 10.1002/hipo.10176. PMID: 15132431
25. Nishio H., Takeuchi T., Hata F., Yagasaki O. Ca(2+)-independent fusion of synaptic vesicles with phospholipase A2-treated presynaptic membranes *in vitro*. *Biochem. J.* 1996; 318 (Pt 3): 981–987. PMID: 8836147
26. Schmidt J.T., Mariconda L., Morillo F., Apraku E. A role for the polarity complex and PI3 kinase in branch formation within retinotectal arbors of zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 2014; 74 (6): 591–601. DOI: 10.1002/dneu.22152. PMID: 24218155
27. Albarran L., Lopez J.J., Woodard G.E., Salido G.M., Rosado J.A. Store-operated Ca²⁺ entry-associated regulatory factor (SARAF) plays an important role in the regulation of arachidonate-regulated Ca²⁺ (ARC) channels. *J. Biol. Chem.* 2016; 291 (13): 6982–6988. DOI: 10.1074/jbc.M115.704940. PMID: 26817842
28. Hayashi Y., Morinaga S., Zhang J., Satoh Y., Meredith A.L., Nakata T., Wu Z., Kohsaka S., Inoue K., Nakanishi H. BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11697. DOI: 10.1038/ncomms11697. PMID: 27241733
29. DeCoster M.A., Lambeau G., Lazdunski M., Bazan N.G. Secreted phospholipase A2 potentiates glutamate-induced calcium increase and cell death in primary neuronal cultures. *J. Neurosci. Res.* 2002; 67 (5): 634–645. DOI: 10.1002/jnr.10131. PMID: 11891776
30. Taylor A.L., Hewett S.J. Potassium-evoked glutamate release liberates arachidonic acid from cortical neurons. *J. Biol. Chem.* 1992; 277 (46): 43881–43887. DOI: 10.1074/jbc.M205872200. PMID: 12235140
31. Wenk M.R., De Camilli P. Protein-lipid interactions and phosphoinositide metabolism in membrane traffic: insights from vesicle recycling in nerve terminals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (22): 8262–8269. DOI: 10.1073/pnas.0401874101. PMID: 15146067
32. Koizumi S., Rosa P., Willars G.B., Challiss R.A., Taverna E., Francolini M., Bootman M.D., Lipp P., Inoue K., Roder J., Jeromin A. Mechanisms underlying the neuronal calcium sensor-1-evoked enhancement of exocytosis in PC12 cell. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (33): 30315–30324. DOI: 10.1074/jbc.M201132200. PMID: 12034721
33. Zheng Q., Bobich J.A., Vidugiriene J., McFadden S.C., Thomas F., Roder J., Jeromin A. Neuronal calcium sensor-1 facilitates neuronal exocytosis through

- phosphatidylinositol 4-kinase. *J. Neurochim.* 2005; 92 (3): 442–451. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02897.x PMID: 15659215
34. Ames J.B., Lim S., Ikura M. Molecular structure and target recognition of neuronal calcium sensor proteins. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 10. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00010. PMID: 22363261
 35. Elvers M., Stegner D., Hagedorn I., Kleinschmitz C., Braun A., Kuijpers M.E., Boels M., Chen Q., Heemskerk J.W., Stoll G., Frohman M.A., Nieswaend B. Impaired alpha(IIb)beta(3) integrin activation and shear-dependent thrombus formation in mice lacking phospholipase D1. *Sci. Signal.* 2010; 3 (103): ra1. DOI: 10.1126/scisignal.2000551. PMID: 20051593
 36. Arendt K.L., Rojo M., Fernández-Monreal M., Knafo S., Petrok C.N., Martens J.R., Esteban J.A. PIP3 controls synaptic function by maintaining AMPA receptor clustering at the postsynaptic membrane. *Nat. Neurosci.* 2010; 13 (1): 36–44. DOI: 10.1038/nn.2462. PMID: 20010819
 37. Clayton E.L., Minogue S., Waugh M.G. Mammalian phosphatidylinositol 4-kinases as modulators of membrane trafficking and lipid signaling networks. *Prog. Lipid Res.* 2013; 52 (3): 294–304. DOI: 10.1016/j.plipres.2013.04.002. PMID: 23608234
 38. Bajjalieh S.M., Scheller R.H. The biochemistry of neurotransmitter secretion. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (5): 1971–1974. DOI: 10.1074/jbc.270.5.1971. PMID: 7836421
 39. Smith C.U.M. Elements of molecular neurology. 3-rd ed. Wiley & Sons LTD; 2002: 630. ISBN: 0471560383
 40. Sasaki J., Kofuji S., Itoh R., Momiyama T., Takayama K., Murakami H., Chida S., Tsuya Y., Takasuga S., Eguchi S., Asanuma K., Horie Y., Miura K., Davies E.M., Mitchell C., Yamazaki M., Hirai H., Takenawa T., Suzuki A., Sasaki T. The PtdIns(3,4)P(2) phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature.* 2010; 465 (7297): 497–501. DOI: 10.1038/nature09023. PMID: 20463662
 41. Unoki T., Matsuda S., Kakegawa W., Van N.T., Kohda K., Suzuki A., Funakoshi Y., Hasegawa H., Yuzaki M., Kanaho Y. NMDA receptor-mediated PIP5K activation to produce PI(4,5)P₂ is essential for AMPA receptor endocytosis during LTD. *Neuron.* 2012; 73 (1): 135–148. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.034. PMID: 22243752
 42. Seeböhm G., Neumann S., Theiss C., Novkovic T., Hill E.V., Tavarü J.M., Lang F., Hollmann M., Manahan-Vaughan D., Strutz-Seeböhm N. Identification of a novel signaling pathway and its relevance for GluA1 recycling. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33889. DOI: 10.1371/journal.pone.0033889. PMID: 22470488
 43. Hille B., Dickson E.J., Kruse M., Vivas O., Suh B.C. Phosphoinositides regulate ion channels. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 (6): 844–856. DOI: 10.1016/j.bbali.2014.09.010. PMID: 25241941
 44. Hamilton P.J., Belovich A.N., Khelashvili G., Saunders C., Erreger K., Javitch J.A., Sitte H.H., Weinstein H., Matthies H.J.G., Galli A. PIP2 regulates psychostimulant behaviors through its interaction with a membrane protein. *Nat. Chem. Biol.* 2014; 10 (7): 582–589. DOI: 10.1038/nchembio.1545. PMID: 24880859
 45. Keum D., Baek C., Kim D.I., Kweon H.J., Suh B.C. Voltage-dependent regulation of CaV2.2 channels by Gq-coupled receptor is facilitated by membrane-localized subunit. *J. Gen. Physiol.* 2014; 144 (4): 297–309. DOI: 10.1085/jgp.201411245. PMID: 25225550
 46. Jeong J.Y., Kweon H.J., Suh B.C. Dual regulation of R-type CaV2.3 channels by M1 muscarinic receptors. *Mol. Cells.* 2016; 39 (4): 322–329. DOI: 10.14348/molcells.2016.2292. PMID: 26923189
 47. Kim K.S., Duignan K.M., Hawrylyuk J.M., Soh H., Tzingounis A.V. The voltage activation of cortical KCNQ channels depends on global PIP2 levels. *Biophys. J.* 2016; 110 (5): 1089–1098. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.01.006. PMID: 26958886
 48. Kim R.Y., Pless S.A., Kurata H.T. PIP2 mediates functional coupling and pharmacology of neuronal KCNQ channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (45): E9702–E9711. DOI: 10.1073/pnas.1705802114. PMID: 29078287
 49. Tian Y., Ullrich F., Xu R., Heinemann S.H., Hou S., Hoshi T. Two distinct effects of PIP2 underlie auxiliary subunit-dependent modulation of Slo1 BK channels. *J. Gen. Physiol.* 2015; 145 (4): 331–343. DOI: 10.1085/jgp.201511363. PMID: 25825171
 50. Salzer I., Erdem F.A., Chen W.Q., Heo S., Koenig X., Schicker K.W., Kubista H., Lubec G., Boehm S., Yang J.W. Phosphorylation regulates the sensitivity of voltage-gated Kv7.2 channels towards phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *J. Physiol.* 2017; 595 (3): 759–776. DOI: 10.1113/JP273274. PMID: 27621207
 51. Thakur D.P., Tian J.B., Jeon J., Xiong J., Huang Y., Flockerzi V., Zhu M.X. Critical roles of Gi/o proteins and phospholipase C-1 in the activation of receptor-operated TRPC4 channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (4): 1092–1097. DOI: 10.1073/pnas.1522294113. PMID: 26755577
 52. Kim E.C., Zhang J., Pang W., Wang S., Lee K.Y., Cavaretta J.P., Walters J., Procko E., Tsai N.P., Chung H.J. Reduced axonal surface expression and phosphoinositide sensitivity in Kv7 channels disrupts their function to inhibit neuronal excitability in Kcnq2 epileptic encephalopathy. *Neurobiol. Dis.* 2018; 118: 76–93. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.07.004. PMID: 30008368
 53. Авдонин П.В. Структура и сигнальные свойства сопряженных с G-белками рецепторных комплексов. *Биол. мембраны: Журн. molec. клеточ. биологии.* 2005; 22 (1): 3–26.
 54. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции. *Соросовский образовательный журнал.* 1998; 4 (6): 16–21.
 55. Ching T.T., Wang D.S., Hsu A.L., Lu P.J., Chen C.S. Identification of multiple phosphoinositide-specific phospholipases D as new regulatory enzymes for phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (13): 8611–8617. DOI: 10.1074/jbc.274.13.8611. PMID: 10085097
 - phosphatidylinositol 4-kinase. *J. Neurochim.* 2005; 92 (3): 442–451. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02897.x PMID: 15659215
 34. Ames J.B., Lim S., Ikura M. Molecular structure and target recognition of neuronal calcium sensor proteins. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 10. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00010. PMID: 22363261
 35. Elvers M., Stegner D., Hagedorn I., Kleinschmitz C., Braun A., Kuijpers M.E., Boels M., Chen Q., Heemskerk J.W., Stoll G., Frohman M.A., Nieswaend B. Impaired alpha(IIb)beta(3) integrin activation and shear-dependent thrombus formation in mice lacking phospholipase D1. *Sci. Signal.* 2010; 3 (103): ra1. DOI: 10.1126/scisignal.2000551. PMID: 20051593
 36. Arendt K.L., Rojo M., Fernández-Monreal M., Knafo S., Petrok C.N., Martens J.R., Esteban J.A. PIP3 controls synaptic function by maintaining AMPA receptor clustering at the postsynaptic membrane. *Nat. Neurosci.* 2010; 13 (1): 36–44. DOI: 10.1038/nn.2462. PMID: 20010819
 37. Clayton E.L., Minogue S., Waugh M.G. Mammalian phosphatidylinositol 4-kinases as modulators of membrane trafficking and lipid signaling networks. *Prog. Lipid Res.* 2013; 52 (3): 294–304. DOI: 10.1016/j.plipres.2013.04.002. PMID: 23608234
 38. Bajjalieh S.M., Scheller R.H. The biochemistry of neurotransmitter secretion. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (5): 1971–1974. DOI: 10.1074/jbc.270.5.1971. PMID: 7836421
 39. Smith C.U.M. Elements of molecular neurology. 3-rd ed. Wiley & Sons LTD; 2002: 630. ISBN: 0471560383
 40. Sasaki J., Kofuji S., Itoh R., Momiyama T., Takayama K., Murakami H., Chida S., Tsuya Y., Takasuga S., Eguchi S., Asanuma K., Horie Y., Miura K., Davies E.M., Mitchell C., Yamazaki M., Hirai H., Takenawa T., Suzuki A., Sasaki T. The PtdIns(3,4)P(2) phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature.* 2010; 465 (7297): 497–501. DOI: 10.1038/nature09023. PMID: 20463662
 41. Unoki T., Matsuda S., Kakegawa W., Van N.T., Kohda K., Suzuki A., Funakoshi Y., Hasegawa H., Yuzaki M., Kanaho Y. NMDA receptor-mediated PIP5K activation to produce PI(4,5)P₂ is essential for AMPA receptor endocytosis during LTD. *Neuron.* 2012; 73 (1): 135–148. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.034. PMID: 22243752
 42. Seeböhm G., Neumann S., Theiss C., Novkovic T., Hill E.V., Tavarü J.M., Lang F., Hollmann M., Manahan-Vaughan D., Strutz-Seeböhm N. Identification of a novel signaling pathway and its relevance for GluA1 recycling. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33889. DOI: 10.1371/journal.pone.0033889. PMID: 22470488
 43. Hille B., Dickson E.J., Kruse M., Vivas O., Suh B.C. Phosphoinositides regulate ion channels. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 (6): 844–856. DOI: 10.1016/j.bbali.2014.09.010. PMID: 25241941
 44. Hamilton P.J., Belovich A.N., Khelashvili G., Saunders C., Erreger K., Javitch J.A., Sitte H.H., Weinstein H., Matthies H.J.G., Galli A. PIP2 regulates psychostimulant behaviors through its interaction with a membrane protein. *Nat. Chem. Biol.* 2014; 10 (7): 582–589. DOI: 10.1038/nchembio.1545. PMID: 24880859
 45. Keum D., Baek C., Kim D.I., Kweon H.J., Suh B.C. Voltage-dependent regulation of CaV2.2 channels by Gq-coupled receptor is facilitated by membrane-localized subunit. *J. Gen. Physiol.* 2014; 144 (4): 297–309. DOI: 10.1085/jgp.201411245. PMID: 25225550
 46. Jeong J.Y., Kweon H.J., Suh B.C. Dual regulation of R-type CaV2.3 channels by M1 muscarinic receptors. *Mol. Cells.* 2016; 39 (4): 322–329. DOI: 10.14348/molcells.2016.2292. PMID: 26923189
 47. Kim K.S., Duignan K.M., Hawrylyuk J.M., Soh H., Tzingounis A.V. The voltage activation of cortical KCNQ channels depends on global PIP2 levels. *Biophys. J.* 2016; 110 (5): 1089–1098. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.01.006. PMID: 26958886
 48. Kim R.Y., Pless S.A., Kurata H.T. PIP2 mediates functional coupling and pharmacology of neuronal KCNQ channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (45): E9702–E9711. DOI: 10.1073/pnas.1705802114. PMID: 29078287
 49. Tian Y., Ullrich F., Xu R., Heinemann S.H., Hou S., Hoshi T. Two distinct effects of PIP2 underlie auxiliary subunit-dependent modulation of Slo1 BK channels. *J. Gen. Physiol.* 2015; 145 (4): 331–343. DOI: 10.1085/jgp.201511363. PMID: 25825171
 50. Salzer I., Erdem F.A., Chen W.Q., Heo S., Koenig X., Schicker K.W., Kubista H., Lubec G., Boehm S., Yang J.W. Phosphorylation regulates the sensitivity of voltage-gated Kv7.2 channels towards phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *J. Physiol.* 2017; 595 (3): 759–776. DOI: 10.1113/JP273274. PMID: 27621207
 51. Thakur D.P., Tian J.B., Jeon J., Xiong J., Huang Y., Flockerzi V., Zhu M.X. Critical roles of Gi/o proteins and phospholipase C-1 in the activation of receptor-operated TRPC4 channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (4): 1092–1097. DOI: 10.1073/pnas.1522294113. PMID: 26755577
 52. Kim E.C., Zhang J., Pang W., Wang S., Lee K.Y., Cavaretta J.P., Walters J., Procko E., Tsai N.P., Chung H.J. Reduced axonal surface expression and phosphoinositide sensitivity in Kv7 channels disrupts their function to inhibit neuronal excitability in Kcnq2 epileptic encephalopathy. *Neurobiol. Dis.* 2018; 118: 76–93. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.07.004. PMID: 30008368
 53. Авдонин П.В. Структура и сигнальные свойства сопряженных с G-белками рецепторных комплексов. *Биологические Мембраны: Журнал Membranoi i Kletochmoi Biologii.* 2005; 22 (1): 3–26. [In Russ.]
 54. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции. *Соросовский Образовательный Журнал.* 1998; 4 (6): 16–21. [In Russ.]
 55. Ching T.T., Wang D.S., Hsu A.L., Lu P.J., Chen C.S. Identification of multiple phosphoinositide-specific phospholipases D as new regulatory enzymes for phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (13): 8611–8617. DOI: 10.1074/jbc.274.13.8611. PMID: 10085097

56. Sang Y., Cui D., Wang X. Phospholipase D and phosphatidic acid-mediated generation of superoxide in Arabidopsis. *Plant Physiol.* 2001; 126 (4): 1449–1458. DOI: 10.1104/pp.126.4.1449. PMID: 11500544
57. Kim S.T., Chung Y.H., Lee H.S., Chung S.J., Lee J.H., Sohn U.D., Shin Y.K., Park E.S., Kim H.C., Bang J.S., Jeong J.H. Protective effects of phosphatidylcholine on oxaliplatin-induced neuropathy in rats. *Life Sci.* 2015; 130: 81–87. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.013. PMID: 25817232
58. Brown S.A., Morgan F., Watras J., Loew L.M. Analysis of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate signaling in cerebellar Purkinje spines. *Biophys. J.* 2008; 95 (4): 1795–1812. DOI: 10.1529/biophysj.108.130195. PMID: 18487300
59. Sieber F.E., Traystman R.J., Martin L.J. Delayed neuronal death after global incomplete ischemia in dogs is accompanied by changes in phospholipase C protein expression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997; 17 (5): 527–533. DOI: 10.1097/00004647-199705000-00006. PMID: 9183290
60. Billah M.M., Anthes J.C. The regulation and cellular functions of phosphatidylcholine hydrolysis. *Biochem. J.* 1990; 269 (2): 281–291. DOI: 10.1042/bj2690281. PMID: 2201284
61. Bollag W.B., Zhong X., Dodd M.E., Hardy D.M., Zheng X., Allred W.T. Phospholipase d signaling and extracellular signal-regulated kinase-1 and -2 phosphorylation (activation) are required for maximal phorbol ester-induced transglutaminase activity, a marker of keratinocyte differentiation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 312 (3): 1223–1231. DOI: 10.1124/jpet.104.075622. PMID: 15537826
62. Min D.S., Park S.K., Exton J.H. Characterization of a rat brain phospholipase D isozyme. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (12): 7044–7051. DOI: 10.1074/jbc.273.12.7044. PMID: 9507013
63. Llahi S., Fain J.N. Alpha 1-adrenergic receptor-mediated activation of phospholipase D in rat cerebral cortex. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 (6): 3679–3685. PMID: 1310979
64. Bazan N.G., Tu B., Rodriguez de Turco E.B. What synaptic lipid signaling tells us about seizure-induced damage and epileptogenesis. *Prog. Brain Res.* 2002; 135: 175–185. DOI: 10.1016/S0079-6123(02)35017-9. PMID: 12143339
65. Sun Y.G., Rupprecht V., Zhou L., Dasgupta R., Seibt F., Beierlein M. mGluR1 and mGluR5 synergistically control cholinergic synaptic transmission in the thalamic reticular nucleus. *J. Neurosci.* 2016; 36 (30): 7886–7896. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0409-16.2016. PMID: 27466334
66. McDermontti M., Wakelam M.J., Morris A.J. Phospholipase D. *Biochem. Cell Biol.* 2004; 82 (1): 225–253. DOI: 10.1139/o03-079. PMID: 15052340
67. Liscovitch M., Chalifa V., Pertile P., Chen C.S., Cantley L.C. Novel function of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate as a cofactor for brain membrane phospholipase D. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (34): 21403–21406. PMID: 8063770
68. Gasull T., Sarri E., Degregorio-Rocasolano N., Trullas R. NMDA receptor overactivation inhibits phospholipid synthesis by decreasing choline-ethanolamine phosphotransferase activity. *J. Neurosci.* 2003; 23 (10): 4100–4107. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04100.2003. PMID: 12764097
69. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Cytidine-5'-diphosphocholine affects CTP-phosphocholine cytidyltransferase and lyso-phosphatidylcholine after transient brain ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2004; 767 (3): 390–396. DOI: 10.1002/jnr.20078. PMID: 15079868
70. Кожура В.Л. Нейробиологические механизмы массивной кровопотери. *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 6: 51–53. PMID: 11855064
71. Persard S., Panagia V. Abnormal synthesis of N-methylated phospholipids during calcium paradox of the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27 (1): 579–587. DOI: 10.1016/S0022-2828(08)80052-1. PMID: 7760378
72. Вартанян А.А., Априкян Г.В., Ванюшин В.Ф. Метилирование фосфолипидов и синтактический захват медиаторных аминокислот. *Изв. АН СССР. Сер. биол.* 1990; 5: 786–789.
73. Белоконева О.С., Зайцев С.В. Роль мембранных липидов в регуляции функций нейромедиаторных рецепторов. *Биохимия.* 1993; 58 (11): 1685–1708. PMID: 7903554 [In Russ.]
74. Фисенко В.П. Нейрохимические закономерности действия опиоидных анальгетиков на кору головного мозга. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2001; 132 (7): 4–11. PMID: 11687833 [In Russ.]
75. Zhu W., Pan Z.Z. Mu-opioid-mediated inhibition of glutamate synaptic transmission in rat central amygdala neurons. *Neuroscience.* 2005; 133 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.02.004. PMID: 15893634
76. Pourzitati C., Tsaousi G., Papazisis G., Kyrgidis A., Zacharis C., Kritis A., Malliou F., Kouvelas D. Fentanyl and naloxone effects on glutamate and GABA release rates from anterior hypothalamus in freely moving rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 834: 169–175. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.07.029. PMID: 30030987
77. Кожура В.Л., Носова Н.В. Апоптоз как механизм отсроченной постгипоксической энцефалопатии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2000; приложение 2: 30–32. [In Russ.]
78. Aki H.S., Fujita M., Yamashita S., Fujimoto K., Kumagai K., Tsuruta R., Kasaoka S., Aoki T., Namba M., Murata H., Yuasa M., Maruyama I., Maeakawa T. Elevation of jugular venous superoxide anion radical is associated with early inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in forebrain ischemia-reperfusion rats. *Brain Res.* 2009; 1292: 180–190. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.054. PMID: 19635469
79. Hwabejire J.O., Jin G., Imam A.M., Duggan M., Sillesen M., Deperalta D., Jepsen C.H., Lu J., Li Y., deMoya M.A., Alam H.B. Pharmacologic modulation of cerebral metabolic derangement and excitotoxicity in a porcine
56. Sang Y., Cui D., Wang X. Phospholipase D and phosphatidic acid-mediated generation of superoxide in Arabidopsis. *Plant Physiol.* 2001; 126 (4): 1449–1458. DOI: 10.1104/pp.126.4.1449. PMID: 11500544
57. Kim S.T., Chung Y.H., Lee H.S., Chung S.J., Lee J.H., Sohn U.D., Shin Y.K., Park E.S., Kim H.C., Bang J.S., Jeong J.H. Protective effects of phosphatidylcholine on oxaliplatin-induced neuropathy in rats. *Life Sci.* 2015; 130: 81–87. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.013. PMID: 25817232
58. Brown S.A., Morgan F., Watras J., Loew L.M. Analysis of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate signaling in cerebellar Purkinje spines. *Biophys. J.* 2008; 95 (4): 1795–1812. DOI: 10.1529/biophysj.108.130195. PMID: 18487300
59. Sieber F.E., Traystman R.J., Martin L.J. Delayed neuronal death after global incomplete ischemia in dogs is accompanied by changes in phospholipase C protein expression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997; 17 (5): 527–533. DOI: 10.1097/00004647-199705000-00006. PMID: 9183290
60. Billah M.M., Anthes J.C. The regulation and cellular functions of phosphatidylcholine hydrolysis. *Biochem. J.* 1990; 269 (2): 281–291. DOI: 10.1042/bj2690281. PMID: 2201284
61. Bollag W.B., Zhong X., Dodd M.E., Hardy D.M., Zheng X., Allred W.T. Phospholipase d signaling and extracellular signal-regulated kinase-1 and -2 phosphorylation (activation) are required for maximal phorbol ester-induced transglutaminase activity, a marker of keratinocyte differentiation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 312 (3): 1223–1231. DOI: 10.1124/jpet.104.075622. PMID: 15537826
62. Min D.S., Park S.K., Exton J.H. Characterization of a rat brain phospholipase D isozyme. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (12): 7044–7051. DOI: 10.1074/jbc.273.12.7044. PMID: 9507013
63. Llahi S., Fain J.N. Alpha 1-adrenergic receptor-mediated activation of phospholipase D in rat cerebral cortex. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 (6): 3679–3685. PMID: 1310979
64. Bazan N.G., Tu B., Rodriguez de Turco E.B. What synaptic lipid signaling tells us about seizure-induced damage and epileptogenesis. *Prog. Brain Res.* 2002; 135: 175–185. DOI: 10.1016/S0079-6123(02)35017-9. PMID: 12143339
65. Sun Y.G., Rupprecht V., Zhou L., Dasgupta R., Seibt F., Beierlein M. mGluR1 and mGluR5 synergistically control cholinergic synaptic transmission in the thalamic reticular nucleus. *J. Neurosci.* 2016; 36 (30): 7886–7896. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0409-16.2016. PMID: 27466334
66. McDermontti M., Wakelam M.J., Morris A.J. Phospholipase D. *Biochem. Cell Biol.* 2004; 82 (1): 225–253. DOI: 10.1139/o03-079. PMID: 15052340
67. Liscovitch M., Chalifa V., Pertile P., Chen C.S., Cantley L.C. Novel function of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate as a cofactor for brain membrane phospholipase D. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (34): 21403–21406. PMID: 8063770
68. Gasull T., Sarri E., Degregorio-Rocasolano N., Trullas R. NMDA receptor overactivation inhibits phospholipid synthesis by decreasing choline-ethanolamine phosphotransferase activity. *J. Neurosci.* 2003; 23 (10): 4100–4107. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04100.2003. PMID: 12764097
69. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Cytidine-5'-diphosphocholine affects CTP-phosphocholine cytidyltransferase and lyso-phosphatidylcholine after transient brain ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2004; 767 (3): 390–396. DOI: 10.1002/jnr.20078. PMID: 15079868
70. Кожура В.Л. Нейробиологические механизмы массивной кровопотери. *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 6: 51–53. PMID: 11855064
71. Persard S., Panagia V. Abnormal synthesis of N-methylated phospholipids during calcium paradox of the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27 (1): 579–587. DOI: 10.1016/S0022-2828(08)80052-1. PMID: 7760378
72. Вартанян А.А., Априкян Г.В., Ванюшин В.Ф. Метилирование фосфолипидов и синтактический захват медиаторных аминокислот. *Изв. АН СССР. Сер. биол.* 1990; 5: 786–789. [In Russ.]
73. Белоконева О.С., Зайцев С.В. Роль мембранных липидов в регуляции функций нейромедиаторных рецепторов. *Биохимия.* 1993; 58 (11): 1685–1708. PMID: 7903554 [In Russ.]
74. Фисенко В.П. Нейрохимические закономерности действия опиоидных анальгетиков на кору головного мозга. *Бюллетен Экспериментальной Биологии и Медицины.* 2001; 132 (7): 4–11. PMID: 11687833 [In Russ.]
75. Zhu W., Pan Z.Z. Mu-opioid-mediated inhibition of glutamate synaptic transmission in rat central amygdala neurons. *Neuroscience.* 2005; 133 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.02.004. PMID: 15893634
76. Pourzitati C., Tsaousi G., Papazisis G., Kyrgidis A., Zacharis C., Kritis A., Malliou F., Kouvelas D. Fentanyl and naloxone effects on glutamate and GABA release rates from anterior hypothalamus in freely moving rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 834: 169–175. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.07.029. PMID: 30030987
77. Кожура В.Л., Носова Н.В. Апоптоз как механизм отсроченной постгипоксической энцефалопатии. *Бюллетен Экспериментальной Биологии и Медицины.* 2000; Supplement 2: 30–32. [In Russ.]
78. Aki H.S., Fujita M., Yamashita S., Fujimoto K., Kumagai K., Tsuruta R., Kasaoka S., Aoki T., Namba M., Murata H., Yuasa M., Maruyama I., Maeakawa T. Elevation of jugular venous superoxide anion radical is associated with early inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in forebrain ischemia-reperfusion rats. *Brain Res.* 2009; 1292: 180–190. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.054. PMID: 19635469
79. Hwabejire J.O., Jin G., Imam A.M., Duggan M., Sillesen M., Deperalta D., Jepsen C.H., Lu J., Li Y., deMoya M.A., Alam H.B. Pharmacologic modulation of cerebral metabolic derangement and excitotoxicity in a porcine

- model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *Surgery*. 2013; 154 (2): 234–243. DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.008. PMID: 23889951
80. *McDaniel M.A., Maier S.F., Einstein G.O.* «Brain-specific» nutrients: a memory cure? *Nutrition*. 2003; 19 (11–12): 957–975. DOI: 10.1016/S0899-9007(03)00024-8. PMID: 14624946
81. *Kingsley M.* Effects of phosphatidylserine supplementation on exercising humans. *Sports Med*. 2006; 36 (8): 657–669. DOI: 10.2165/00007256-200636080-00003. PMID: 16869708
82. *Wong J.T., Tran K., Pierce G.N., Chan A.C., O K., Choy P.C.* Lysophosphatidylcholine stimulates the release of arachidonic acid in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (12): 6830–6836. DOI: 10.1074/jbc.273.12.6830. PMID: 9506985
83. *Ozaka H., Ishii K., Arai H., Kume N., Kita T.* Lysophosphatidylcholine activates mitogen-activated protein kinases by a tyrosine kinase-dependent pathway in bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 1999; 143 (2): 261–266. DOI: 10.1016/S0021-9150(98)00297-4. PMID: 10217354
84. *Bassa B.V., Roh D.D., Varzirl N.D., Kirschenbaum M.A., Kamanna V.S.* Lysophosphatidylcholine activates mesangial cell PKC and MAP kinase by PLCgamma-1 and tyrosine kinase-Ras pathways. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (3): F328–F337. DOI: 10.1152/ajprenal.1999.277.3.F328. PMID: 10484515
85. *Liu S.Y., Yu C.H., Hays J.A., Panagia V., Dhalla N.S.* Modification of heart sarcolemmal phosphoinositide pathway by lysophosphatidylcholine. *Biochim. Biophys. Acta*. 1997; 1349 (3): 264–274. DOI: 10.1016/S0005-2760(97)00142-2. PMID: 9434141
86. *Cox D.A., Cohen M.L.* Lysophosphatidylcholine stimulates phospholipase D in human coronary endothelial cells: role of PKC. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (4 Pt 2): H1706–H1710. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1706. PMID: 8897967
87. *Golfman L.S., Haughey N.J., Wong J.T., Jiang J.Y., Lee D., Geiger J.D., Choy P.C.* Lysophosphatidylcholine induces arachidonic acid release and calcium overload in cardiac myoblastic H9c2 cells. *J. Lipid. Res.* 1999; 40 (10): 1818–1826. PMID: 10508201

Поступила 14.10.18

Received 14.10.18

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

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

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

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

ПОДПИСКА

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

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

ERRATA

Общая реаниматология. 2019; 15 (1): 47–53.
Erratum заявлен автором. Автор добавил аффилиацию.

Исправление к статье: «Мониторинг редокс-потенциала плазмы крови в процессе ее карантинизации (предварительное сообщение)» DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-47-53

Четвертый по счету автор, А. К. Шабанов, добавил на с. 47 свою пропущенную аффилиацию, имеющую отношение к выполненной работе на стадии анализа данных.

Правильный вариант:

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

И. В. Горончаровская¹, В. Б. Хватов¹,
А. К. Евсеев¹, А. К. Шабанов^{1,2},
М. М. Гольдин¹, С. С. Петриков¹

¹ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Россия, 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

ERRATA

Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology. 2019; 15 (1): 47–53

Erratum is claimed by the author. The author has added affiliation. Correction to the article: «Monitoring of the redox potential of blood plasma during its quarantine process (preliminary report)» DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-47-53

The fourth author, A.K. Shabanov, added on p. 47 his missed affiliation relating to the work performed at the data analysis stage.

The correct option is:

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

Irina V. Goroncharovskaya¹,
Valeriy B. Khvatov¹, Anatoliy K. Evseev¹,
Aslan K. Shabanov^{1,2}, Mikhail M. Gol'din¹,
Sergey S. Petrikov¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

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

**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

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.

Согласие на публикацию отредактированного материала выражает автор, ответственный за переписку с редакцией. После ознакомления с версткой он направляет в редакцию электронное письмо по одной из представленных форм:

1) Авторы* согласны на публикацию рукописи** в представленном виде.

2) Авторы* согласны на публикацию рукописи** после внесения в верстку следующих правок:... (далее следует перечень с указанием номера страницы гранок верстки, номера абзаца, номера строки в абзаце и самой правки).

*Указывается весь авторский состав. ** Указывается название рукописи.

Срок оповещения редакции о принятом авторами решении — не более 3-х дней с момента отправки верстки автору, ответственному за переписку с редакцией.

Внимание! На стадии верстки допускается правка опечаток, ошибочных цифр и слов. Редактирование материала (замена, исключение, добавление предложений, абзацев и иллюстративных блоков) не принимается. Существенные изменения верстки приводят к ее удорожанию и задержке выпуска в связи с переформатированием и обновлением перевода текста на английский язык. В таком случае редакция снимает материал с печати и переносит его публикацию в другой номер в отредактированном авторами виде.

Сроки продвижения рукописи

— Экспертиза на соответствие профилю журнала и правилам оформления — не более 3-х рабочих дней с момента поступления рукописи в редакцию.

— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

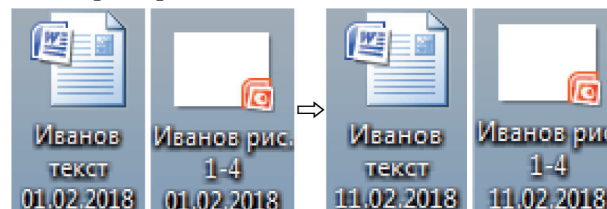
— Ответ автора рецензентам — не более 7-и рабочих дней с момента электронной отправки автору рецензии.

— Заседание редколлегии в очно-заочной форме — 1 раз в 2 месяца (в январе, марте, мае, июле, сентябре и ноябре) не позднее, чем за 1 месяц до выпуска тиража журнала.

Отправка материалов для публикации

Материалы для публикации на русском и английском языках следует направлять в виде электронных файлов на сайт журнала: www.reanimatology.com, или по адресу редакции: journal_or@mail.ru. Формат подписи файлов: фамилия первого автора, обозначение материала (текст, иллюстрации и др.), дата (число, месяц, год). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

Пример:



Внимание! Полностью автоматизированный перевод с русского языка на английский имеет низкое качество и не принимается. НКО Фонд «Медицина критических состояний» оказывает содействие в переводе материалов для публикации с русского языка на английский (справки по адресу редакции: journal_or@mail.ru).

Материал статей включает: 1) титульный лист 2) резюме и ключевые слова; 3) полный текст рукописи с подписями всех авторов на последней странице, подтверждающими их авторство и согласие с содержанием рукописи (последняя страница предоставляется в виде скана); 4) таблицы и иллюстрации (графики, диаграммы, фотографии, рисунки и т. п.) с номером, названием и примечанием; 5) библиографический список; 6) сопроводительное письмо.

Форма сопроводительного письма:

Главному редактору журнала
«Общая реаниматология»
Заслуженному деятелю науки России,
член-корреспонденту РАН, профессору
В. В. Морозу

Просим Вас рассмотреть возможность публикации ... (вид рукописи; Фамилии, Имена, Отчества всех авторов; название рукописи) в журнале «Общая реаниматология».

Авторы рукописи ознакомлены с Информацией для авторов журнала «Общая реаниматология» и согласны с правилами подготовки, подачи и публикации рукописи.

Данная рукопись не дублирует предыдущие публикации, в ней не затрагиваются интересы третьих сторон и не нарушаются этические нормы публикации.

Ответственный за переписку с редакцией: Имя, Отчество, Фамилия одного из авторов рукописи, e-mail, телефон.

Подпись руководителя учреждения.

Сопроводительное письмо должно быть напечатано на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

Далее см. на сайте www.reanimatology.com.



Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

- обеспечивает усиление аэробного гликолиза и утилизации глюкозы в нейронах ¹
- способствует увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии ¹
- высокая эффективность при лечении инсульта, доказана в многоцентровом РКИ* ²
- высокий уровень доказательности подтвержден результатами мета-анализа ³

