



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

№ 5

Москва
Moscow
2019

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

А. БАКУРИДЗЕ, профессор, Государственный медицинский университет (г. Тбилиси, Грузия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aliosha BAKURIDZE, Professor, PhD, Tbilisi State Medical University (Georgia)

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)

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

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)

П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (США)

А. Н. КУЗОВЛЕВ, д.м.н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Г. А. ЛИВАНОВ, д.м.н., профессор, НИИ скорой медицинской помощи им. И. И. Джanelидзе (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 последилового образования (г. Москва)

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)

Е. А. СПИРИДОНОВА, д.м.н., профессор, Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, Россия)

Н. Д. УШАКОВА, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)

А. М. ХАДЖИБАЕВ, д.м.н., профессор, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (г. Ташкент, Узбекистан)

С. Е. ХОРОШИЛОВ, д.м.н., Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко (г. Москва, Россия)

А. М. ЧЕРНЫШ, д.м.н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКИ реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Ю. Л. ШЕВЧЕНКО, академик РАН, профессор, Национальный медико-хирургического центр им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

И. В. ЯРЕМА, член-корр. РАН, профессор, Московский государственный медико-стоматологического 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: 30.10.2019

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

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

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

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

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

Georgiy 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. Vladimirovsky Moscow Region Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

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

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

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)

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: 30.10.2019

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА	CLINICAL STUDIES AND PRACTICE
Однородная деформация нативных эритроцитов при их длительном хранении <i>Е. А. Манченко, Е. К. Козлова, В. А. Сергунова, А. М. Черныш</i>	4 Homogeneous Deformation of Native Erythrocytes During Long-Term Storage <i>Ekaterina A. Manchenko, Elena K. Kozlova, Viktoriya A. Sergunova, Alexander M. Chernysh</i>
Молекулярные маркеры ишемического инсульта <i>А. М. Голубев, М. В. Петрова, А. В. Гречко, В. Е. Захарченко, А. Н. Кузовлев, А. В. Еришов</i>	11 Molecular Markers of Ischemic Stroke <i>Arkady M. Golubev, Marina V. Petrova, Andrey V. Grechko, Vladislav E. Zakharchenko, Artem N. Kuzovlev, Anton V. Ershov</i>
Применение непрерывной вспомогательной вентиляции легких при гиперкапнической дыхательной недостаточности <i>П. Капралова, П. Житва, С. Мишикова, Л. Кочан, П. Фирмент</i>	23 The use of continuous Flow Ventilatory Support for Hypercapnic Respiratory Failure <i>Petra Kapralová, Peter Žitva, Sylvia Mišíková, Ladislav Kočan, Peter Firment</i>
Заместительная терапия препаратами антитромбина в комплексном лечении сепсиса. <i>И. В. Редкин, А. Ф. Лопатин, А. Г. Яворовский, В. В. Лихванцев</i>	34 Supplementation therapy with Antithrombin Drugs in the Combined Treatment of Sepsis <i>Ivan V. Redkin, Andrey F. Lopatin, Andrey G. Yavorovskiy, Valery V. Likhvantsev</i>
Действие золпидема при длительном нарушении сознания (клиническое наблюдение) <i>Е. А. Кондратьева, М. В. Синкин, Е. В. Шарова, С. Лоуренс, А. Н. Кондратьев</i>	44 Zolpidem Action During Prolonged Disorders of Consciousness (Case Report) <i>Ekaterina A. Kondratyeva, Mikhail V. Sinkin, Elena V. Sharova, Stiven Laureys, Anatoly N. Kondratyev</i>
Чувствительность барорецепторов и состояние автономной нервной системы у пациентов с хроническими нарушениями сознания <i>В. Н. Дороговцев, Д. С. Янкевич, А. Л. Парфенов, А. Е. Скворцов, А. В. Котельникова</i>	61 Sensitivity of the Baroreceptors and the State of the Autonomic Nervous System in Patients with Chronic Impairment of Consciousness Due to Severe Brain Damage <i>Viktor N. Dorogovtsev, Dmitriy S. Yankevich, Alexander L. Parfenov, Artem E. Skvortsov, A. V. Kotelnikova</i>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз <i>В. И. Решетняк, И. В. Маев, Т. М. Решетняк, С. В. Журавель, В. М. Писарев</i>	74 Liver Diseases and the Hemostasis (Review) Part 1. Non-Cholestatic Diseases of the Liver and Hemostasis <i>Vasiliy I. Reshetnya1, Igor V. Maev, Tatiana M. Reshetnyak, Sergei V. Zhuravel, Vladimir M. Pisarev</i>
Постинсультный таламический синдром (обзор) <i>С. А. Перепелица, Т. А. Тумилович, А. А. Щербак ова</i>	88 Post-Stroke Thalamic Syndrome (Review) <i>Svetlana A. Perepelitsa, Taisiya A. Tumilovich, Alena A. Shcherbakova</i>
Роль протеолитических систем стромы в опухолевой прогрессии (обзор) <i>Е. В. Кугаевская, О. С. Тимошенко, Т. А. Гуреева, Н. И. Соловьева</i>	106 The Role of Stromal Proteolytic Systems in Cancer Progression (Review) <i>Elena V. Kugaevskaya, Olga S. Timoshenko, Tatiana A. Gureeva, Nina I. Solovieva</i>

Однородная деформация нативных эритроцитов при их длительном хранении

Е. А. Манченко^{1,2}, Е. К. Козлова^{1,2}, В. А. Сергунова¹, А. М. Черныш^{1,2}

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

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

Homogeneous Deformation of Native Erythrocytes During Long-Term Storage

Ekaterina A. Manchenko^{1,2}, Elena K. Kozlova^{1,2},
Viktoria A. Sergunova¹, Alexander M. Chernysh^{1,2}

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

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

Цель исследования — выявление биомеханических закономерностей глубокой деформации мембран нативных эритроцитов при длительном (до 32 суток) хранении эритроцитарной взвеси.

Материалы и методы. Методом решения указанной проблемы является атомно-силовая спектроскопия. Измеряли h_{Hz} — глубину, до которой процесс погружения зонда описывается взаимодействием с однородной средой. Получали эмпирические и теоретические зависимости силы взаимодействия F (нН) от глубины погружения зонда h (нм) — $F(h)$. Строили гистограммы плотности относительных частот модуля Юнга E .

Результаты. Модуль E менялся от $9,3 \pm 3,2$ кПа — для 3 суток хранения, до $22,7 \pm 8,7$ кПа — для 32 суток. Коэффициент асимметрии для 3 суток составил $0,52 \pm 0,04$, а для 32 суток — $0,82 \pm 0,09$. Величина h_{Hz} при этом оставалась постоянной.

Заключение. По мере хранения эритроцитарной взвеси мембраны эритроцитов до глубин 700 нм прогибались однородно, несмотря на то, что модуль Юнга возрастал в 2.4 раза.

Ключевые слова: эритроциты; жесткость мембраны; деформация; хранение крови; атомно-силовая спектроскопия

Purpose of the study — to evaluate biomechanical regularities of deep deformation of native erythrocytes' membranes during long-term (up to 32 days) storage of erythrocyte suspension.

Materials and methods. The method for addressing the said problem was atomic-force spectroscopy. The measured value was h_{Hz} comprising the depth to which the probe immersion process was described by interaction with a homogeneous medium. Empirical and theoretical dependence of the interaction force F (nN) on the probe immersion depth h (nm) — $F(h)$ were obtained. Bar charts of relative frequency density of Young's modulus E were built.

Results. Modulus E changed from 9.3 ± 3.2 kPa — for 3 days of storage, to 22.7 ± 8.7 kPa — for 32 days. Coefficients of skewness were 0.52 ± 0.04 (for day 3) and 0.82 ± 0.09 (for day 32 d), h_{Hz} value remaining constant.

Conclusion. Progressively as erythrocyte suspension was stored, erythrocyte membranes to the depth of 700 nm deflected homogeneously in spite of 2.4-fold increase of Young's modulus.

Key words: erythrocytes; membrane stiffness; deformation; blood storage; atomic-force spectroscopy

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-4-10

Введение	Introduction
При длительном хранении эритроцитов в гемоконсерванте (до 32 суток) меняются биохимические свойства.	In case of long-term (up to 32 days) storage of erythrocytes in blood preservative, biochemical properties change.
Адресс для корреспонденции: Александр Михайлович Черныш E-mail: orbf@mail.ru	Correspondence to: Alexander M. Chernysh E-mail: orbf@mail.ru

мические и биомеханические свойства этих клеток крови [1]. Каким образом меняется биомеханика и как при этом меняется эластичность мембран — это важная, но малоизученная тема. Особый интерес представляет глубокий прогиб мембран, соизмеримый с деформациями этих клеток в капиллярном русле.

Функциональное состояние эритроцитов во многом определяет биомеханические свойства их мембран и клетки в целом. Изменения механических характеристик клеток, например, снижение их деформируемости, то есть увеличение жесткости, может приводить к нарушениям капиллярного кровотока [2–5]. В ряде работ модуль Юнга определяют на глубинах погружения зонда на 10–50 нм [6]. Однако наибольший интерес представляет изучение закономерностей прогибов мембран внутрь клеток на глубины 0,5–1,8 микрон. Именно такие глубины соизмеримы с физиологическими деформациями эритроцитов [7]. Очевидно, что измерение деформаций эритроцитов необходимо проводить только на нативных клетках [7, 8], и полностью исключая применение фиксаторов [9, 10]. Если в эксперименте использовать сухие эритроциты, то результаты таких измерений будут «смещены», так как при высушивании мембраны существенно меняются ее механические свойства [11].

Ранее показано, что при длительном хранении эритроцитарной взвеси (до 32 суток при температуре 4°C) мембраны фильтрованных эритроцитов теряют эластичные свойства, а их жесткость возрастает [1, 5, 6, 12, 13]. Не ясно, меняется ли в этом случае способность мембран прогибаться на большие глубины и меняются ли при этом закономерности механического взаимодействия мембран. Поэтому изучение способности мембран нативных эритроцитов прогибаться на большие глубины представляет собой важную научную проблему.

Наиболее перспективным методом ее решения является атомно-силовая спектроскопия (АСС) [8–11, 14].

Цель работы — изучение биомеханических закономерностей глубокой деформации мембран нативных эритроцитов при длительном (до 32 суток) хранении эритроцитарной взвеси.

Материал и методы

Для проведения исследования использовали эритроцитарную взвесь (ЭВ) с разными группами крови, герметично запакованную с антикоагулянтном CPD (цитрат, фосфат, декстроза) и ресуспендирующим раствором SAGM (физиологический раствор, аденин, глюкоза, маннит). Донорскую кровь получали на станции переливания крови. В течение 32 дней эритроцитарную взвесь хранили при 4°C в

and biomechanical properties of blood cells undergo changes [1]. How biomechanics changes and how membrane elasticity changes in this instance is an important but poorly studied topic. Deep deflection of membranes commensurate with deformations of these cells in the capillary bed is of particular interest.

The functional condition of erythrocytes largely determines the biomechanical properties of their membranes and cell on the whole. Changes of mechanical patterns of cells, for example, lessening of their deformability, i.e. increase of stiffness, might lead to capillary blood flow disturbances [2–5]. In a number of papers, Young's modulus is determined at a probe immersion depth of 10–50 nm [6]. However, investigation of the regularities of membranes' deflection into cells to the depth of 0.5–1.8 microns is particularly interesting. These are the depths that are commensurate with physiological deformations of erythrocytes [7]. Measurement of erythrocytes' deformations should be evidently carried out on native cells only [7, 8], and completely excluding the employment of fixatives [9, 10]. If only dry erythrocytes are used in an experiment, the results of such measurements would be 'shifted' because when a membrane dries its mechanical properties alter cardinally [11].

It has been earlier shown that in case of long-term storage of erythrocyte suspension (up to 32 days at 4°C), membranes of filtered erythrocytes lose their elastic properties and their stiffness grows [1, 5, 6, 12, 13]. It is unclear whether the membrane's ability to deflect to greater depths changes and whether the regularities of mechanical interaction of membranes changes in such case. Therefore, determining the ability of native erythrocytes' membranes to deflect to greater depths is an urgent scientific problem. Atomic-force spectroscopy (AFS) is the most promising method to address this problem [8–11, 14].

Purpose: to study biomechanical regularities of deep deformation of native erythrocytes' membranes during a long-term (up to 32 days) storage of erythrocyte suspension.

Materials and Methods

To perform the study, erythrocyte suspensions (ES) of different blood specimens, which were tightly packed with anticoagulant CPD (citrate, phosphate, dextrose) and resuspending solution SAGM (saline, adenine, glucose, mannitol), were used. Donated blood samples were received at a blood transfusion center. The erythrocyte suspension was stored at 4°C pursuant to WHO guidelines [15] for 32 days.

On the day of experiment, a 200 µl specimen was sampled from each container without compromising its tightness. At first, 100 µl of blood was three times washed in phosphate-salt buffer, pH 7.4 (PBS Tablets, MP Bio-medicals, USA) by centrifugation at 1500 rpm for 5 minutes to remove residual preservative solution. Thereafter,

соответствии с рекомендациям ВОЗ [15].

В день проведения опыта из каждого контейнера отбирали пробу 200 мкл, при этом его герметичность не нарушалась. Сначала 100 мкл крови трижды промывали в фосфатно-солевом буфере pH 7,4 (PBS Tablets MP Biomedicals, USA), центрифугируя при 1500 об. 5 минут, чтобы удалить остаток консервирующего раствора. Затем приготавливали суспензию эритроцитов. Для этого в 6 мл фосфатного буфера добавляли 30 мкл эритроцитов. 200 мкл полученной суспензии наносили на стекло, предварительно покрытое раствором полилизина (MP Biomedicals, France) [16]. Время адгезии эритроцитов на стекло с полилизинным покрытием составляло 30 минут. Полученный образец промывали в буфере pH 7,4 в течение 10 секунд и измеряли силовые кривые.

Оценку деформации нативных эритроцитов проводили с помощью атомного силового микроскопа (АСМ) NTEGRA Prima, (NT-MDT, Russian Federation). При работе в жидкости необходимо правильно подобрать параметры кантилевера с учетом биомеханических характеристик исследуемого объекта [7, 17–20]. Для измерения нативных эритроцитов использовали кантилеверы SD-R150-T3L450B-10 (Nanosensor, Switzerland) с радиусом зонда $R = 150$ нм, резонансной частотой 21 кГц, коэффициентом упругости кантилевера $K = 1$ Н/м.

В процессе подготовки к измерениям для каждого образца проводили калибровку кантилевера на стекле [8, 17, 18]. Для получения эмпирической силовой кривой $I(Z)$ задавали максимальную величину подъема пьезосканера $Z_{max} = 4000$ нм и величину тока фотодиода $I = 0,5$ нА. Время погружения зонда составляло $t = 5$ секунд, так как при более быстрых измерениях смещается оценка жесткости мембраны [20].

Для каждого пакета проводили сканирование поверхности мембран эритроцитов в поле 50×50 мкм² с помощью АСМ. Затем в режиме атомно-силовой спектроскопии действовали на клетки с заданной силой F и получали силовые кривые. На каждом образце измеряли по 100 нативных клеток. Для каждой эмпирической кривой $I(Z)$ производили переход к зависимости $F(h)$ для расчета модуля Юнга мембран эритроцитов [7, 9]. Всего в исследовании было проанализировано 4400 нативных клеток. Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью программы Origin Pro (Origin Lab Corporation, Northampton, Massachusetts, USA). Все данные представлены в виде: среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Деформируемость эритроцитов определяли по способности их мембран прогибаться внутрь клетки под действием приложенной силы. Сила в эксперименте оценивалась по кривым:

$$F = f(h), (1)$$

где F (нН) — сила, действующая на мембрану эритроцита со стороны зонда; h (нм) — глубина прогиба мембраны. Функции (1) получены после преобразования начальных эмпирических зависимостей вида $I(Z)$; I (нА) — ток

erythrocyte suspension was prepared. To this end, 30 μ l of erythrocytes were added to 6 ml of phosphate buffer. 200 μ l of the resultant suspension was applied onto a glass preliminarily coated with polylysine solution (MP Biomedicals, France) [16]. Adhesion of erythrocytes on the polylysine coated glass lasted for 30 minutes. The resultant sample was washed in buffer, pH 7.4, for 10 seconds, then force curves were measures.

Deformation of native erythrocytes was evaluated with the help of atomic-force microscope (AFM) NTEGRA Prima, (NT-MDT, Russian Federation). Handling a liquid, one should choose correctly the cantilever's parameters taking into account the biomechanical properties of the object under study [7, 17–20]. To measure native erythrocytes, cantilevers SD-R150-T3L450B-10 (Nanosensor, Switzerland) with probe radius $R = 150$ nm, resonance frequency 21 kHz, and cantilever's elastic coefficient $K = 1$ N/m were used.

As a part of preparation to measurements, cantilever calibration on glass was performed for every sample [8, 17, 18]. To obtain an empirical force curve $I(Z)$, maximal piezoscaner rise $Z_{max} = 4000$ nm and photodiode current $I = 0.5$ nA were set. The probe immersion time was $t = 5$ seconds, because in case of faster measurements, the membrane stiffness estimation shifts [20].

For each bag, erythrocyte membranes' surface was scanned over the field of $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ using AFM. Thereafter, an action was rendered on cells with preset force F in the atomic-force spectroscopy mode to obtain force curves. In each sample, the parameters of 100 native cells were determined. For each empirical curve $I(Z)$, transition to dependence $F(h)$ was carried out to calculate erythrocyte membranes' Young's modulus [7, 9]. Total of 4400 native cells were analyzed in the study. Statistical processing of findings was carried out with the help of Origin Pro software (Origin Lab Corporation, Northampton, Massachusetts, USA). All data are shown as the means $\pm$ standard deviation.

Results and Discussion

Erythrocyte deformability was determined based on the ability of their membranes to deflect into the cell under the effect of applied force. The force in the experiment was estimated based on curves:

$$F = f(h), (1)$$

where F (nN) is the force acting on the erythrocyte membrane from the side of the probe; h (nm) is the membrane deflection depth. Functions (1) were obtained after transformation of initial empirical correlations of type $I(Z)$; I (nA) is the AFM mismatch current, Z (nm) is the cantilever movement. The methodology of transformation was described in detail in our previous paper [18]. Erythrocyte membranes' stiffness was estimated based on Young's modulus E (N/m²). To this end, the Hertz model was used [21]:

$$F = 4/3ER^{0.5}h^{1.5}, (2)$$

where E is the Young's modulus of material, R is the indenter's radius, h is the membrane deflection depth. In this model, the power at h and R is determined by non-linear interaction of the probe's

рассогласования ACM; Z (нм) — перемещение кантилевера. Методика преобразования подробно описана в нашей предыдущей работе [18]. Жесткость мембран эритроцитов оценивали по модулю Юнга E (Н/м²). Для этого использовали модель Герца [21]:

$$F = 4/3ER^{0.5}h^{1.5}, \quad (2)$$

где E — модуль Юнга материала; R — радиус индентора; h — глубина прогиба мембраны. В этой модели степени при h и R определяются нелинейным взаимодействием сферической поверхности зонда с мембраной. Начальным условием модели (2) является предположение о взаимодействии зонда с однородным материалом, в нашем случае с мембраной эритроцита. Отсюда следует, что если степень при h отлична от 1,5, то взаимодействие происходит с неоднородным материалом. Поэтому, для оценки закономерностей прогиба мембран эритроцитов в работе использовали аппроксимацию эмпирических кривых вида (1) степенной функцией:

$$F = kh^n \quad (3)$$

Степень n и коэффициент k в (3) подбирали с помощью метода нелинейной аппроксимации экспериментальных кривых. Степень n вычисляли, начиная с величины h_{max} и с шагом 5 нм, опускались к меньшим значениям h . Очевидно, что при $n \neq 1,5$ аппроксимирующая кривая не удовлетворяла модели (2). Вычисление n пошагово продолжали до глубины h , для которой выполнялось условие $n = 1,5$. Эта глубина называется h_{Hz} .

Что такое h_{Hz} ? Это та наибольшая глубина погружения зонда в мембрану эритроцита $h < h_{Hz}$ до которой эмпирическая кривая $F(h)$ подчиняется модели Герца. Следовательно, это та глубина, до которой процесс погружения зонда описывается взаимодействием с однородной средой. На рис. 1 представили эмпирическую и теоретическую зависимости силы взаимодействия F (нН) от глубины погружения зонда h (нм).

Кривая h_{32} располагается выше кривой h_{03} так как ее модуль Юнга E в 2,4 раза больше. То есть по мере хранения жесткость мембраны возрастает. Поэтому, при одной и той же силе $F_1 = const$ зонд на 3 сутки погружался глубже, чем на 32 (рис. 1 *a, b*). По этой же причине силы, при которых зонд погружался до h_{Hz} так же различны: на 3 сутки хранения сила была существенно меньше, чем на 32 сутки. На рис. 1, *b* оба зонда еще не достигли h_{Hz} так как F_1 для этого не достаточна. Глубины h_{Hz} как на 3 сутки хранения ЭВ, так и на 32 сутки статистически не различались на уровне $p > 0,05$. На рис. 1, *a* представлена величина Δh_{Hz} которая определялась статистическим разбросом измеренной h_{Hz} .

По функциям $F(h)$ (по 100 измеренным кривым) с учетом (2) вычисляли модуль Юнга E ,

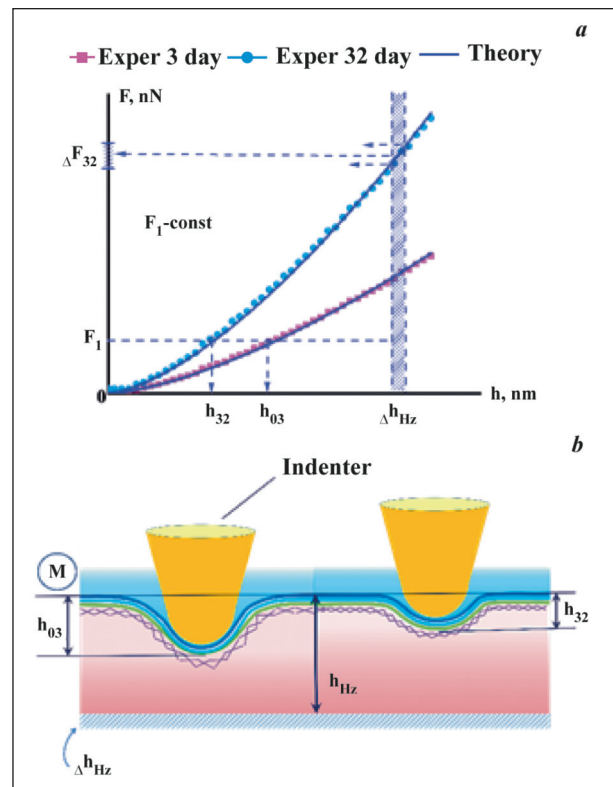


Рис. 1. Эмпирическая и теоретическая зависимости силы взаимодействия F (нН) от глубины погружения зонда h (нм).

Fig. 1. Empirical and theoretic dependences of the force of interaction F (nN) on the depth of probe immersion h (nm).

Note. *a* — h_{03} and h_{32} are probe immersion depths at preset force F_1 on ES storage day 3 and 32. $U_{h_{Hz}}$ is the range of statistical dispersion of value h_{Hz} ; *b* — is probe immersion depending on stiffness (E) of membranes (M) on ES storage day 3 and 32 at interaction force F_1 .

Примечание. *a* — h_{03} и h_{32} глубины погружения зонда при заданной силе F_1 на 3 и 32 сутки хранения ЭВ. $U_{h_{Hz}}$ интервал статистического разброса величины h_{Hz} ; *b* — погружения зондов в зависимости от жесткости (E) мембран (M) на 3 и 32 сутки хранения ЭВ при силе взаимодействия F_1 .

spherical surface with the membrane. The initial condition of model (2) is the assumption that the probe interacts with a homogeneous material, in our case — erythrocyte's membrane. It follows thence that if the power at h differs from 1.5, then the interaction continues with a heterogeneous material. Therefore, to assess regularities of erythrocyte membrane deflection, approximation of empirical curves of type (1) by power function was used in the study:

$$F = kh^n \quad (3)$$

Power n and coefficient k in (3) were selected by non-linear approximation of experimental curves. Power n was calculated starting with h_{max} going down in 5-nm steps to lower values of h . Obviously, at $\neq 1.5$ the approximating curve did not comply with model (2). Stepwise calculation of n was continued to depth h , for which the condition $n = 1.5$ was fulfilled. This depth is referred to as h_{Hz} .

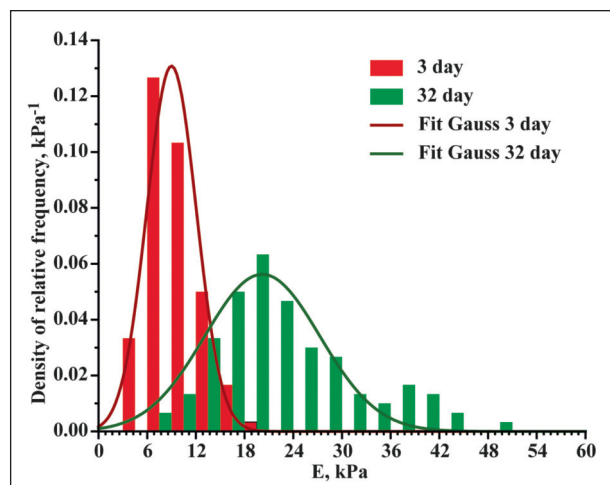


Рис. 2. Гистограммы плотности относительной частоты модулей Юнга E для 3 и 32 суток хранения ЭВ.

Fig. 2. Bar charts of density of relative frequency of Young's modulus E for ES storage day 3 and 32.

Note. Bar charts were approximated according to Gaussian normal distribution law. Distribution for ES storage day 3 and 32 was statistically different at $P < 0.01$.

Примечание. Гистограммы аппроксимировали нормальным законом распределения Гаусса. Распределение для 3 и 32 суток хранения ЭВ статистически различно на уровне $p < 0.01$.

который является основной биомеханической характеристикой мембран эритроцитов. Эти данные использовали для построения гистограмм плотности относительной частоты, представленные на рис. 2. Затем каждую гистограмму аппроксимировали нормальным законом Гаусса. Для 3 суток хранения ЭВ $E_m = 9.3 \pm 3.2$ кПа, а для 32 суток уже 22.7 ± 8.7 кПа, что на рис. 2 показано сдвигом функции Гаусса в сторону роста E . Коэффициент асимметрии для третьих суток составил 0.52 ± 0.04 , а для 32 суток — 0.82 ± 0.09 . Иными словами, если на третьи сутки кривая Гаусса симметрична, то по мере хранения возникает асимметрия, хвост которой направлен в сторону роста модуля E . Это происходило потому, что появлялись клетки с новым значением модуля E , а среднее значение модуля еще не менялось на достаточную величину.

Анализ изменений жесткости мембран при хранении ЭВ до 32 суток проводили по функции распределения $F_d(E)$:

$$F_d(E) = \int_{-\infty}^E f(E) dE \quad (4)$$

При этом считали, что гистограммы относительных частот (рис. 2) аппроксимируются нормальным законом распределения Гаусса. Для оценки доли эритроцитов, на которых увеличился модуль Юнга E (на 32 сутки), на графиках функций (4) откладывали уровень 0.98 и на этом уровне определяли, какая часть клеток, имеющих $E_m = 22.7$ кПа (32 сутки), сохранила E_m третьих суток — 9.3 кПа. Из графиков следует,

What the h_{Hz} means? It is the greatest depth of probe immersion into the erythrocyte membrane $h < h_{Hz}$, up to which empirical curve $F(h)$ complies with the Hertz model. Hence, it is the depth up to which the probe immersion process is described by interaction with homogeneous medium. Fig. 1 shows the empirical and theoretical dependencies of the force of interaction F (nN) on the depth of probe immersion h (nm).

Curve h_{32} is located higher than curve h_{03} because its Young's modulus E is 2.4 times greater. That is membrane stiffness grows as storage period increases. Hence, at the same force $F_1 = const$, the probe immersed deeper on day 3 than on day 32 (fig. 1 a, b). For the same reason, the forces at which the probe immersed to h_{Hz} are also different: the force was significantly less on storage day 3 than on day 32. On fig. 1, b, both probes have not yet reached h_{Hz} because F_1 is insufficient for this. There was no statistical difference in depths h_{Hz} on ES storage day 3 vs. day 32 at $p > 0.05$. Fig. 1a shows value Δh_{Hz} that was determined by statistical dispersion of measured h_{Hz} values.

From functions $F(h)$ (as determined from 100 measured curves) subject to (2), Young's modulus E , which is the basic biomechanical characteristic of erythrocytes' membranes, was calculated. The data were used to build the relative frequency density bar charts given on fig. 2. Thereafter, each bar chart was approximated following Gaussian normal distribution law. For ES storage day 3, $E_m = 9.3 \pm 3.2$ kPa, while for day 32 it is already equal to 22.7 ± 8.7 kPa, which is shown on fig. 2 by Gauss function shift towards growth of E . The coefficient of skewness amounted to 0.52 ± 0.04 for day 3 and to 0.82 ± 0.09 for day 32. In other words, if on day 3 the Gauss curve is symmetrical, with storage the coefficient of skewness appears, the tail of which is directed towards growth of modulus E . That happened because cells with a new value of modulus E appeared while the mean modulus value had not yet changed sufficiently.

Changes in membranes' stiffness during ES storage up to 32 days were analyzed based of the function of distribution $F_d(E)$:

$$F_d(E) = \int_{-\infty}^E f(E) dE \quad (4)$$

It was assumed that bar charts of relative frequencies (fig. 2) are approximated according to Gaussian normal distribution law. To estimate the fraction of erythrocytes with increased Young's modulus E (on day 32), on diagrams of functions (4), level 0.98 was singled out and at that level it was determined what fraction of cells having $E_m = 22.7$ kPa (day 32) retained day three E_m — 9.3 kPa. It follows from the diagrams that this value is equal to 0.28. So, on day 32 there were only 28% of cells, which Young's modulus remained the same as on the first three days.

It has been demonstrated that erythrocytes' stiffness grows with the time of storage (fig. 1–3). It

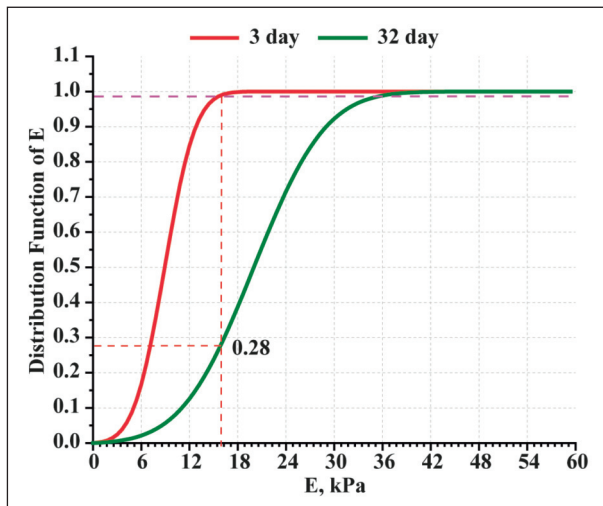


Рис. 3. Функции распределения $F_d(E)$ для 3 и 32 суток хранения ЭВ.

Fig. 3. Distribution functions $F_d(E)$ for ES storage day 3 and 32.

что это значение составляет 0,28. Таким образом, на 32-е сутки оставалось лишь 28% клеток, модуль Юнга которых сохранялся таким же, как и в первые трое суток.

Показали, что жесткость эритроцитов по мере их хранения возрастает (рис. 1–3). Было бы логичным предполагать, что и величина h_{Hz} также должна возрастать или меняться по какому-либо закону. Однако, измеренные величины h_{Hz} для 3-х и 32-х суток хранения эритроцитарной взвеси показали, что эта критическая глубина и для тех, и для других суток хранения остается почти одинаковой. Величина h_{Hz} находилась в диапазоне 730 ± 106 нм и эти глубины как на 3 сутки хранения ЭВ, так и на 32 сутки статистически не различались на уровне $p > 0,05$. Все полученные силовые кривые $F(h)$ адекватно аппроксимировались функцией (2) и степенной функцией (3) со степенью $n = 1,50 \pm 0,02$ на уровне коэффициента детерминации $R^2 \geq 0,95$.

Отсюда следует важный вывод о том, что по мере хранения ЭВ при 4°C мембраны эритроцитов до глубин 700 нм прогибались однородно, несмотря на то, что модуль Юнга возрастал в 2,4 раза.

Заключение

При хранении ЭВ (32 суток) модуль E_m менялся от $9,3 \pm 3,2$ кПа — для 3 суток хранения,

would be logical to suppose that the value h_{Hz} should also increase or alter following some law. However, values h_{Hz} as determined on day 3 and day 32 of erythrocyte suspension storage exhibited almost the same critical depth for both periods of storage. Value h_{Hz} was within the range of 730 ± 106 nm, and there was no statistical difference in the depth either on ES storage day 3 or day 32 at the level of $P > 0.05$. All force curves $F(h)$ obtained were adequately approximated by function (2) and power function (3) with power $n = 1.50 \pm 0.02$ at the level of determination coefficient $R^2 \geq 0.95$.

Thence, an important conclusion follows that with ES storage at 4°C erythrocyte membranes deflected homogeneously up to the depths of 700 nm in spite of 2.4-fold increase of Young's modulus.

Conclusion

During ES storage (32 days), modulus E_m changed from 9.3 ± 3.2 kPa for 3 days of storage to 22.7 ± 8.7 kPa for 32 days of storage. However, value h_{Hz} remained constant. During erythrocyte suspension storage, erythrocyte membranes deflected homogeneously to the depths of 700 nm in spite of the fact that Young's modulus increased 2.4 times.

The results demonstrate the processes of interaction of the surfaces of native erythrocyte membranes with the walls of small vessels and might be useful for future studies.

Acknowledgments. This work has been supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation and by the «Russian Academic Excellence Project 5-100».

до $22,7 \pm 8,7$ кПа — для 32 суток. Но величина h_{Hz} при этом оставалась постоянной. По мере хранения эритроцитарной взвеси мембраны эритроцитов до глубин 700 нм прогибались однородно, несмотря на то, что модуль Юнга возрастал в 2,4 раза.

Полученные результаты способствуют более глубокому пониманию процессов взаимодействия поверхностей мембран нативных эритроцитов со стенками мелких сосудов и могут быть полезным в практической реаниматологии и медицине в целом.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и «Russian Academic Excellence Project 5-100».

Литература

1. D'Almeida M. S., Jagger J., Duggan M., White M., Ellis C., Chin-Yee I. H. A comparison of biochemical and functional alterations of rat and human erythrocytes stored in CPDA-1 for 29 days: implications for animal models of transfusion. *Transfus. Med.* 2000; 10(4): 291–303. DOI: 10.1046/j.1365-3148.2000.00267.x. PMID: 11123813
2. Wang C.H., Popel A.S. Effect of red blood cell shape on oxygen transport in capillaries. *Math. Biosci.* 1993; 116 (1): 89–110. PMID: 8343620

References

1. D'Almeida M. S., Jagger J., Duggan M., White M., Ellis C., Chin-Yee I. H. A comparison of biochemical and functional alterations of rat and human erythrocytes stored in CPDA-1 for 29 days: implications for animal models of transfusion. *Transfus. Med.* 2000; 10 (4): 291–303. DOI: 10.1046/j.1365-3148.2000.00267.x. PMID: 11123813
2. Wang C.H., Popel A.S. Effect of red blood cell shape on oxygen transport in capillaries. *Math. Biosci.* 1993; 116 (1): 89–110. PMID: 8343620

3. Tomaiuolo G. Biomechanical properties of red blood cells in health and disease towards microfluidics. *Biomicrofluidics*. 2014; 8 (5): 051501. DOI: 10.1063/1.4895755. eCollection 2014 Sep. PMID: 25332724
4. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu. Rev. Physiol.* 1987; 49: 177–192. DOI: 10.1146/annurev.ph.49.030187.001141. PMID: 3551796
5. Frank S. M., Abazyan B., Ono M., Hogue C. W., Cohen D. B., Berkowitz D. E., Barodka V.M. Decreased erythrocyte deformability after transfusion and the effects of erythrocyte storage duration. *Anesth. Analg.* 2013; 116 (5): 975–981. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31828843e6. PMID: 23449853
6. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (7): 1–11. DOI: 10.1038/s41598-017-08255-9. PMID: 28798476
7. Kozlova E., Chernysh A., Manchenko E., Sergunova V., Moroz V. Nonlinear biomechanical characteristics of deep deformation of native RBC membranes in normal state and under modifier action. *Scanning*. 2018; Article ID 1810585. DOI: 10.1155/2018/1810585
8. Lekka M., Fornal M., Pyka-Fościk G., Lebed K., Wizner B., Grodzicki T., Styczeń J. Erythrocyte stiffness probed using atomic force microscope. *Biorheology*. 2005; 42 (4): 307–317. PMID: 16227658
9. Kuznetsova T.G., Starodubtseva M.N., Yegorenkov N.I., Chizhik S.A., Zhdanov R.I. Atomic force microscopy probing of cell elasticity. *Micron*. 2007; 38 (8): 824–833. DOI: 10.1016/j.micron.2007.06.011. PMID: 17709250
10. Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М. Измерение упруго-эластичных свойств мембраны нативных эритроцитов *in vitro*. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 39–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-39-44
11. Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Козлов А.П., Черныш А.М. Измерение локальной жесткости мембран эритроцитов с помощью атомно-силовой спектроскопии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 14. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-14
12. Xu Z., Zheng Y., Wang X., Shehata N., Wang C., Sun Y. Stiffness increase of red blood cells during storage. *Microsyst. Nanoeng.* 2018; 4: 17103. DOI: 10.1038/micronano.2017.103
13. Park H., Lee S., Ji M., Kim K., Son Y., Jang S., Park Y. Measuring cell surface area and deformability of individual human red blood cells over blood storage using quantitative phase imaging. *Sci. Rep.* 2016; 6: 34257. DOI: 10.1038/srep34257. PMID: 27698484
14. Girasole M., Cricenti A., Generosi R., Congiu-Castellano A., Boumis G., Amiconi G. Artificially induced unusual shape of erythrocytes: an atomic force microscopy study. *J. Microsc.* 2001; 204: 46–52. DOI: 10.1046/j.1365-2818.2001.00937.x. PMID: 11580812
15. World Health Organization. Dept. of Blood Safety and Clinical Technology, Safe blood and blood product. Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment. Geneva: World Health Organization. 2005.
16. Zhang W., Liu F. Effect of polylysine on blood clotting, and red blood cell morphology, aggregation and hemolysis. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2014; 17 (1): 251–255. PMID: 29620337
17. Fornal M., Lekka M., Pyka-Fościk G., Lebed K., Grodzicki T., Wizner B., Styczeń J. Erythrocyte stiffness in diabetes mellitus studied with atomic force microscope. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015; 35 (1–2): 273–276. PMID: 16899942
18. Черныш А.М., Козлова Е.К., Мороз В.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Козлов А.П., Манченко Е.А. Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: нормальные эритроциты (Часть 1). *Общая реаниматология*. 2017; 13(5): 58–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-58-68
19. Thomas G., Burnham N.A., Camesano T.A., Wen Q. Measuring the mechanical properties of living cells using atomic force microscopy. *J. Vis. Exp.* 2013; (76). DOI: 10.3791/50497. PMID: 23851674
20. Lien C. C., Wu M. C., Ay C. Study on the Young's modulus of red blood cells using atomic force microscope. *Applied Mechanics and Materials*. 2014; 627: 197–201. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMM.627.197
21. Hertz H. Ueber den kontakt elastischer koerper. *Journal für die Reine und Angewandte Mathematik*. 1881; 92 (4): 245–260.
3. Tomaiuolo G. Biomechanical properties of red blood cells in health and disease towards microfluidics. *Biomicrofluidics*. 2014; 8 (5): 051501. DOI: 10.1063/1.4895755. eCollection 2014 Sep. PMID: 25332724
4. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu. Rev. Physiol.* 1987; 49: 177–192. DOI: 10.1146/annurev.ph.49.030187.001141. PMID: 3551796
5. Frank S. M., Abazyan B., Ono M., Hogue C. W., Cohen D. B., Berkowitz D. E., Barodka V.M. Decreased erythrocyte deformability after transfusion and the effects of erythrocyte storage duration. *Anesth. Analg.* 2013; 116 (5): 975–981. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31828843e6. PMID: 23449853
6. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (7): 1–11. DOI: 10.1038/s41598-017-08255-9. PMID: 28798476
7. Kozlova E., Chernysh A., Manchenko E., Sergunova V., Moroz V. Nonlinear biomechanical characteristics of deep deformation of native RBC membranes in normal state and under modifier action. *Scanning*. 2018; Article ID 1810585. DOI: 10.1155/2018/1810585
8. Lekka M., Fornal M., Pyka-Fościk G., Lebed K., Wizner B., Grodzicki T., Styczeń J. Erythrocyte stiffness probed using atomic force microscope. *Biorheology*. 2005; 42 (4): 307–317. PMID: 16227658
9. Kuznetsova T.G., Starodubtseva M.N., Yegorenkov N.I., Chizhik S.A., Zhdanov R.I. Atomic force microscopy probing of cell elasticity. *Micron*. 2007; 38 (8): 824–833. DOI: 10.1016/j.micron.2007.06.011. PMID: 17709250
10. Sergunova V.A., Kozlova E.K., Myagkova E.A., Chernysh A.M. In vitro measurement of the elastic properties of the native red blood cell membrane. *Obschaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2015; 11 (3): 39–44. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2015-3-39-44
11. Sergunova V.A., Gudkova O.E., Kozlov A.P., Chernysh A.M. Measurement of the local tension of red blood cell membranes by atomic force spectroscopy. *Obschaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2013; 9 (1): 14. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-14
12. Xu Z., Zheng Y., Wang X., Shehata N., Wang C., Sun Y. Stiffness increase of red blood cells during storage. *Microsyst. Nanoeng.* 2018; 4: 17103. DOI: 10.1038/micronano.2017.103
13. Park H., Lee S., Ji M., Kim K., Son Y., Jang S., Park Y. Measuring cell surface area and deformability of individual human red blood cells over blood storage using quantitative phase imaging. *Sci. Rep.* 2016; 6: 34257. DOI: 10.1038/srep34257. PMID: 27698484
14. Girasole M., Cricenti A., Generosi R., Congiu-Castellano A., Boumis G., Amiconi G. Artificially induced unusual shape of erythrocytes: an atomic force microscopy study. *J. Microsc.* 2001; 204: 46–52. DOI: 10.1046/j.1365-2818.2001.00937.x. PMID: 11580812
15. World Health Organization. Dept. of Blood Safety and Clinical Technology, Safe blood and blood product. Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment. Geneva: World Health Organization. 2005.
16. Zhang W., Liu F. Effect of polylysine on blood clotting, and red blood cell morphology, aggregation and hemolysis. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2014; 17 (1): 251–255. PMID: 29620337
17. Fornal M., Lekka M., Pyka-Fościk G., Lebed K., Grodzicki T., Wizner B., Styczeń J. Erythrocyte stiffness in diabetes mellitus studied with atomic force microscope. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015; 35 (1–2): 273–276. PMID: 16899942
18. Chernysh A.M., Kozlova E.K., Moroz V.V., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Kozlov A.P., Manchenko E.A. Nonlinear local deformations of erythrocyte membranes: normal erythrocytes (part 1). *Obschaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 58–68. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-58-68
19. Thomas G., Burnham N.A., Camesano T.A., Wen Q. Measuring the mechanical properties of living cells using atomic force microscopy. *J. Vis. Exp.* 2013; (76). DOI: 10.3791/50497. PMID: 23851674
20. Lien C. C., Wu M. C., Ay C. Study on the Young's modulus of red blood cells using atomic force microscope. *Applied Mechanics and Materials*. 2014; 627: 197–201. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMM.627.197
21. Hertz H. Ueber den kontakt elastischer koerper. *Journal für die Reine und Angewandte Mathematik*. 1881; 92 (4): 245–260.

Поступила 13.08.19

Received 13.08.19

Молекулярные маркеры ишемического инсульта

А. М. Голубев^{1,2}, М. В. Петрова^{2,3}, А. В. Гречко³,
В. Е. Захарченко³, А. Н. Кузовлев^{1,4}, А. В. Ершов^{1,5}

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

² Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

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

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Molecular Markers of Ischemic Stroke

Arkady M. Golubev^{1,2}, Marina V. Petrova^{2,3}, Andrey V. Grechko³,
Vladislav E. Zakharchenko³, Artem N. Kuzovlev^{1,4}, Anton V. Ershov^{1,5}

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

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

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

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Цель — оценить клиническую значимость биологических маркеров ЦНС при ишемическом инсульте.

Материал и методы. Методом иммуноферментного анализа провели количественную оценку содержания биомаркеров ЦНС в сыворотке крови пациентов с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Исследовали нейронспецифическую енолазу, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), белок S-100 общий ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$), сialiрированный углеводный антиген (KL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста, супероксиддисмутаза. Все исследования проводили на автоматическом микропланшетном иммуноферментном анализаторе Immupomat TM. Число пациентов с нарушениями мозгового кровообращения — 43 в возрасте от 50 до 80 лет. Из них женщин — 24, мужчин — 19. Содержание биомаркеров ЦНС в сыворотке крови исследовали в первые 3–6 часов, через 2, 3 и 4 недели от начала заболевания. Контрольную группу составили 20 добровольцев (практически здоровых доноров). Статистический анализ провели непараметрическим методом Манна–Уитни. Статистически значимые результаты учитывали при $p \leq 0,05$.

Результаты. В донекротический период и начало формирования некроза отмечали повышение содержания нейронспецифической енолазы, белка S-100, супероксиддисмутаза, снижение содержания нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора, отражающих процессы альтерации структур головного мозга в результате нарушений кровообращения. В последующие сроки наблюдения возрастало содержания нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора, фактора роста эндотелия сосудов, сialiрированного углеводного антигена, что свидетельствовало об активизации процессов регенерации центральной нервной системы.

Заключение. Содержание биологических маркеров в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом отражает этапы заболевания и позволяет контролировать процессы регенерации ЦНС.

Ключевые слова: ишемический инсульт; молекулярные маркеры

Адресс для корреспонденции:

Аркадий Михайлович Голубев
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Correspondence to:

Arkady M. Golubev
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

The purpose of the study was to evaluate the clinical significance of CNS biological markers in an ischemic stroke.

Materials and methods. Blood serum biomarkers of CNS were assayed by ELISA in patients suffering from cerebrovascular disorders of ischemic origin. Neuron-specific enolase, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), protein S-100 total ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$), sialyl carbohydrate antigen (KL-6), vascular endothelial growth factor, and superoxide dismutase were analyzed. All tests were carried out using automatic microplate immunoassay analyzer Immunomat TM. The study included 43 patients of 50 to 80 years of age, suffering from cerebrovascular disorders; among them there were 24 women and 19 men. Blood serum biomarkers of CNS were assayed within the first 3–6 hours, and on week 2, 3, and 4 from onset of the disease. The control group consisted of 20 volunteers (apparently healthy donors). Statistical analysis was carried out using non-parametrical Mann–Whitney test. Results were considered as significant at $P \leq 0.05$.

Results. During the pre-necrotic and early necrotic period, higher neuron-specific enolase, protein S-100, superoxide dismutase, and lower brain-derived neurotrophic factor and glial-derived neurotrophic factor were observed, reflecting structural brain alterations due to disturbed circulation. At later follow-up time-points, BDNF, GDNF, VEGF, and KL-6 increased evidencing activated CNS regeneration processes.

Conclusion. The content of biological markers in blood serum of ischemic stroke patients reflects the disease stages, which helps managing the CNS regeneration processes.

Key words: ischemic stroke; molecular markers

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-11-22

Введение

Ежегодно в мире от инсульта умирает более 5 миллионов человек, а у каждого шестого выжившего развивается повторный ишемический инсульт в течение последующих пяти лет [1]. Ряд исследователей подчеркивает важную роль молекулярных биомаркеров в диагностике и прогнозе ишемического инсульта. В частности, мозговой натрийуретический пептид (BNP) и белок S-100 β являются перспективными биомаркерами в диагностике ишемического инсульта и могут использоваться в случаях диагностической неопределенности [2]. Binding Protein 4 (RBP4) и глиальный фибриллярный кислотный белок (GFAP) обладают высокой чувствительностью и специфичностью для дифференцировки ишемического и геморрагического инсультов [3].

Биологические маркеры обеспечивают важную информацию о ключевых биологических процессах, происходящих во время церебральной ишемии. Они позволяют оценить риск развития геморрагической трансформации, выявить пациентов с риском неврологических осложнений и развития неблагоприятных исходов ишемического инсульта, отличить ишемический инсульт от имитаторов инсульта, уточнить этиологию инсульта, оценить риск развития инсульта в той или иной популяции людей [4]. Общеизвестно, что компьютерная томография является наиболее важным методом диагностики ишемического инсульта. Однако в первые часы заболевания она позволяет обнаружить зону ишемии только в одной трети наблюдений. В этом случае терапевтическое окно является непродолжительным по времени, что оказывает влияние на точность диагностики. В связи с этим выявление молекулярных маркеров повреж-

Introduction

Every year, more than 5 million people die from a stroke while every sixth survived develops a recurrent ischemic stroke within the next five years [1]. A number of studies underline molecular biomarkers' importance in the ischemic stroke diagnosis and prognosis. In particular, brain natriuretic peptide (BNP) and protein S-100 β are promising diagnostic biomarkers in cases of diagnostic uncertainty [2]. Binding Protein 4 (RBP4) and glial fibrillary acid protein (GFAP) feature high sensitivity and specificity useful in distinguishing between ischemic and hemorrhagic strokes [3].

Biological markers supply important information about essential biological processes taking place in cerebral ischemia. They allow assessing the risk of hemorrhagic transformation, identifying patients at high risk of neurological complications and adverse outcome of an ischemic stroke, differentiating between an ischemic stroke and stroke imitators, clarifying stroke etiology, estimating the risk of stroke in some population or other [4]. Computer tomography is generally recognized as the most important tool of ischemic stroke diagnosis. However, during the first hours of the disease, it allows detecting the ischemic region in one third of cases only. In this instance, the therapeutic window is very short, which makes it difficult to make an accurate diagnosis. So, detection of molecular markers of CNS injury might be helpful in identifying an ischemic stroke [5–7]. Lately, close attention has been paid to the investigation of DNA and micro-RNA as biomarkers of ischemic and hemorrhagic strokes [8, 9]. Nevertheless, in spite of a great number of biological markers examined in cases of cerebral circulation disorders, their clinical assessment requires large-scale studies [10, 11].

Purpose of the study: to evaluate the clinical significance of biological markers of CNS in the ischemic stroke.

дения ЦНС может оказать существенную помощь в распознавании ишемического инсульта [5–7]. В последнее время пристальное внимание уделяется исследованию ДНК и микро-РНК в качестве биомаркеров ишемического и геморрагического инсультов [8, 9]. Однако, несмотря на значительное число биологических маркеров, исследуемых при нарушениях мозгового кровообращения, их клиническая оценка требует более масштабных исследований [10, 11].

Цель исследования — оценить клиническую значимость биологических маркеров ЦНС при ишемическом инсульте.

Материал и методы

Методом иммуноферментного анализа провели количественную оценку содержания биомаркеров ЦНС в сыворотке крови пациентов с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Общее число пациентов в возрасте от 50 до 80 лет составило 43. Из них женщин — 24, мужчин — 19. Пациенты находились на лечении в отделениях реанимации научно-исследовательского института реабилитологии Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии и 3-й городской клинической больницы им. М. П. Кончаловского г. Москва. Исследовали нейронспецифическую енолазу, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), белок S-100 общий ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$), сиалированный углеводный антиген (KL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста, супероксиддисмутазу. Для определения концентрации субстратов использовали реактивы следующих фирм: нейронспецифическая енолаза — CanAg NSE EIA «FUJIREBIO» (Швеция), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) — Human Free BDNF Immunoassay «R&D systems» (США), глиальный нейротрофический фактор (GDNF) — Human GDNF ELISA «ABfrontier» (Корея), белок S-100 общий ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$) — CanAg S 100 EIA «FUJIREBIO» (Швеция), сиалированный углеводный антиген (KL-6) — KL-6 KIT «Sekisui Medical CO» (Япония), васкулоэндотелиальный фактор роста — Human VEGF-A Platinum ELISA «eBioscience» (Австрия), супероксиддисмутаза — Superoxide Dismutase Assay Kit «Cayman chemical» (США). Все исследования проводили на автоматическом микропланшетном иммуноферментном анализаторе ImmunomatTM. Содержание биомаркеров ЦНС в сыворотке крови исследовали в первые 3–6 часов, через 2, 3 и 4 недели от начала заболевания. Контрольную группу составили 20 добровольцев (практически здоровых доноров). Статистический анализ провели непараметрическим методом Манна-Уитни. Статистически значимые результаты учитывали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе содержание нейронспецифической енолазы составило 6,1 (5,8; 6,4) мкг/л, нейротрофического фактора голов-

Materials and Methods

Blood serum biomarkers of CNS were assayed by ELISA in patients suffering from cerebrovascular disorders of ischemic origin. The study included 43 patients of 50 to 80 years of age, suffering from cerebrovascular disorders; among them there were 24 women and 19 men. The patients received treatment in ICUs of the Rehabilitation Research Institute of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation and M.P. Konchalovsky 3rd City Clinical Hospital, Moscow. Neuron-specific enolase (NSE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), protein S-100 total ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$), sialyl carbohydrate antigen (KL-6), vascular endothelial growth factor (VEGF), and superoxide dismutase (SOD) were analyzed using reagents from the following companies: neuron-specific enolase — CanAg NSE EIA, FUJIREBIO (Sweden), BDNF — Human Free BDNF Immunoassay, R&D Systems (USA), GDNF — Human GDNF ELISA, ABfrontier (Korea), protein S-100 total ($\alpha\beta$ - $\beta\beta$) — CanAg S 100 EIA, FUJIREBIO (Sweden), KL-6 — KL-6 KIT, Sekisui Medical CO (Japan), VEGF — Human VEGF-A Platinum ELISA, eBioscience (Austria), SOD — Superoxide Dismutase Assay Kit, Cayman Chemical (USA). All tests were carried out with the help of automatic microplate immunoassay analyzer ImmunomatTM. Blood serum biomarkers of CNS were assayed within the first 3–6 hours, and on week 2, 3, and 4 from onset of the disease. The control group consisted of 20 volunteers (apparently healthy donors). Statistical analysis was carried out using non-parametrical Mann–Whitney test. Results were considered significant at $P \leq 0.05$.

Results and Discussion

In the control group, the content of NSE was equal to 6.1 (5.8; 6.4) $\mu\text{g/l}$, BDNF — 1853.0 (1650.3; 2108.8) pg/ml , GDNF — 30.2 (26.7; 52.8) pg/ml , protein S-100 — 41.1 (38.8; 42.9) ng/l , KL-6 — 215.0 (198.0; 298.8) U/ml , VEGF-A — 318.0 (133.0; 406.0) pg/ml , SOD — 0.6 (0.56; 0.75) U/ml .

Within the first 3–6 hours after cerebrovascular events, vs. the control group, NSE increased to 7.5 (6.8; 9.1) $\mu\text{g/l}$; BDNF decreased to 1439.0 (1213.0; 1729.0) pg/ml ; while GDNF did not change: 31.7 (28.2; 41.8) pg/ml . During the first 3–6 hours of ischemic stroke, blood serum protein S-100 increased significantly to 125.4 (48.7; 219.6) ng/l , while KL-6 did not change in a statistically significant manner: 231.0 (182.0; 445.0) U/ml . VEGF fell down to 269.0 (221.0; 467.0) pg/ml vs. the control group. Superoxide dismutase grew to 0.92 (0.69; 1.13) U/ml .

One week after a stroke, blood serum NSE did not change vs. the control group: 5.9 (5.4; 6.4) $\mu\text{g/l}$. BDNF decreased vs. the control group in a statistically significant manner to 1480.0 (1134.8; 1797.0) pg/ml . During that period, blood serum GDNF increased considerably: 67.7 (47.9; 102.8) pg/ml . Protein S-100 (total) did not change compared to the control group: 43.4 (39.5; 49.6) ng/l . Sialyl carbohydrate antigen (KL-6) did not differ from control

ного мозга — 1853,0 (1650,3; 2108,8) пг/мл, глиального нейротрофического фактора — 30,2 (26,7; 52,8) пг/мл, белка S-100 — 41,1 (38,8; 42,9) нг/л, сialiрированного углеводного антигена — 215,0 (198,0; 298,8) ЕД/мл, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) — 318,0 (133,0; 406,0) пг/мл, супероксиддисмутазы — 0,6 (0,56; 0,75) ЕД/мл.

В первые 3–6 часов после нарушений мозгового кровообращения по сравнению с контрольной группой содержание нейронспецифической енолазы возрастало до 7,5 (6,8; 9,1) мкг/л. Содержание нейротрофического фактора головного мозга снижалось до 1439,0 (1213,0; 1729,0) пг/мл. Содержание глиального нейротрофического фактора по сравнению с контролем не изменялось: 31,7 (28,2; 41,8) пг/мл. Содержание белка S-100 в сыворотке крови в первые 3–6 часов ишемического инсульта значительно возрастало до 125,4 (48,7; 219,6) нг/л, а сialiрированного углеводного антигена статистически значимо не менялось — 231,0 (182,0; 445,0) ЕД/мл. Содержание васкулоэндотелиального фактора снижалось до 269,0 (221,0; 467,0) пг/мл по сравнению с группой контроля. Содержание супероксиддисмутазы возрастало до 0,92 (0,69; 1,13) ЕД/мл.

Через неделю после развития инсульта содержание в сыворотке крови нейронспецифической енолазы по сравнению с контрольной группой не менялось: 5,9 (5,4; 6,4) мкг/л. Содержание нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) по отношению к группе контроля статистически значимо снижалось до 1480,0 (1134,8; 1797,0) пг/мл. Существенно в этот период возрастало содержание в сыворотке крови глиального нейротрофического фактора — 67,7 (47,9; 102,8) пг/мл. Содержание белка S-100 (общий) не менялось по сравнению с контрольной группой: 43,4 (39,5; 49,6) нг/л. Сialiрированный углеводный антиген (KL-6) также не отличался от значений контрольной группы: 216,5 (188,5; 445,3) ЕД/мл. Значительно и статистически достоверно возрастало содержание в сыворотке крови пациентов васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) 655,0 (309,5; 842,5) пг/мл. Содержание супероксиддисмутазы снижалось по отношению к группе контроля и составляло 0,43 (0,35; 0,58) ЕД/мл.

Через две недели после госпитализации в сыворотке крови пациентов содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови по сравнению с группой контроля не изменялось: 6,1 (5,6; 6,7) мкг/л. Содержание нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в сыворотке крови пациентов статистически значимо не отличалось от показателей контрольной группы, но достоверно возраста-

group figures either: 216.5 (188.5; 445.3) U/ml. Patients' blood serum VEGF-A increased considerably and statistically reliably to 655.0 (309.5; 842.5) pg/ml. SOD decreased vs. control group down to 0.43 (0.35; 0.58) U/ml.

Two weeks after admission to hospital, the patients' serum NSE (6.1 (5.6; 6.7) µg/l) did not differ from the control group. There was no statistically significant difference in patients' BDNF compared to the control group either, but it increased within first 24 hrs. of stroke. GDNF significantly increased up to 67.0 (43.1; 99.5) pg/ml vs. the control group and the first 24 hrs. of stroke. No significant difference in the serum protein S-100 (total) (46.7 (37.7; 49.5) ng/l) between the patients and control group was noted. Similar findings were received in SCA assay. High content in the patients' blood serum (vs. the control group) of VEGF persisted: 538.5 (384.8; 827.5) pg/ml. During that period, lower blood serum SOD in patients vs. the control group was observed: 0.42 (0.36; 0.58) U/ml.

30 days later, NSE in patients did not differ from the control group figures: 6.1 (5.5; 6.8) µg/l. BDNF in the patients' blood serum increased relative to the control figures and the first 24-hrs of the disease: 2245.0 (1333.5; 3583.0) pg/ml. Statistically reliable increase of GDNF vs. the control group and the first 24-hrs of the disease persisted: 60.9 (56.5; 42.6) pg/ml. The content of protein S-100 did not differ from the control group figures: 41.8 (38.9; 49.2) ng/l. During that period, the patients' blood serum sialyl carbohydrate antigen increased both vs. the control and vs. and the first 24-hrs of the disease: 332.0 (202.3; 461.0) U/ml. High blood serum VEGF was observed both vs. the control group and vs. and the first 24-hrs of the disease: 791.0 (413.3; 905.8) pg/ml. Decreased SOD vs. the control group persisted: 0.4 (0.35; 0.48) U/ml.

The findings of the study are given in the table.

Neuron-specific enolase. Enzyme enolase (phosphopyruvate hydrase) is involved in the final stage of glycolysis rendering influence on the transformation of 2-phospho-D-glyceric acids into phosphoenolpyruvate. In blood serum, the physiologically normal content of neuron-specific enolase does not exceed 13.2 ng/ml. Neuron-specific enolase (NSE) is contained in the cytoplasm of brain neurons and peripheral neuroendocrine cells. It is present in erythrocytes, hence, hemolysis makes test results overestimated. NSE is one of biomarkers forecasting stroke outcome. Determination of correlation between NSE content on the day of admission to hospital, infarct volume, stroke severity and functional indices on day 30 from onset of the disease [12] revealed a positive correlation between blood serum NSE and infarct volume. A strong negative correlation was found between the Glasgow coma scale and NSE on day 1 of the disease. A positive correlation was established

ло по сравнению с первыми сутками развития инсульта. Содержание глиального нейротрофического фактора статистически достоверно возрастало как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с первыми сутками развития инсульта: 67,0 (43,1; 99,5) пг/мл. Статистически достоверных отличий содержания в сыворотке крови пациентов белка S-100 (общий) от контрольной группы не отмечали: 46,7 (37,7; 49,5) нг/л. Аналогичные результаты были получены при исследовании содержания сиалированного углеводного антигена: 220,0 (194,0; 447,8) ЕД/мл. Сохранялось высокое содержание в сыворотке крови пациентов (по сравнению с контрольной группой) васкулоэндотелиального фактора роста: 538,5 (384,8; 827,5) пг/мл. Отмечали в этот период сниженный уровень содержания в сыворотке крови пациентов по сравнению с группой контроля супероксиддисмутазы: 0,42 (0,36; 0,58) ЕД/мл.

Через 30 суток в сыворотке крови пациентов содержание нейрон-специфической енолазы не отличалось от показателей контрольной группы: 6,1 (5,5; 6,8) мкг/л. Содержание нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови пациентов возрастало по отношению к показателям контроля и первым суткам заболевания: 2245,0 (1333,5; 3583,0) пг/мл. Сохранялся статистически достоверное повышение уровня глиального нейротрофического фактора по сравнению с группой контроля и первыми сутками заболевания: 60,9 (56,5; 42,6) пг/мл. Содержание белка S-100 не отличалось от показателей группы сравнения: 41,8 (38,9; 49,2) нг/л. В этот период возрастало содержание в сыворотке крови пациентов сиалированного углеводного антигена как по сравнению с контролем, так по отношению к первым суткам заболевания: 332,0 (202,3; 461,0) ЕД/мл. Отмечали высокое содержание в сыворотке крови васкулоэндотелиального фактора роста по сравнению с контрольной группой и первыми сутками заболевания: 791,0 (413,3; 905,8) пг/мл. Сохранялось сниженным содержание супероксиддисмутазы по сравнению с группой контроля: 0,4 (0,35; 0,48) ЕД/мл.

Результаты исследования представлены в таблице.

Нейронспецифическая енолаза. Фермент енолаза (фосфопируватгидратаза) участвует в финальном этапе гликолиза и влияет на превращение 2-фосфо-D-глицериновых кислот в фосфоенолпируват. В сыворотке крови уровень нейронспецифической енолазы в физиологических условиях не превышает 13,2 нг/мл. Нейронспецифическая енолаза содержится в цитоплазме нейронов мозга и периферических нейроэндокринных клетках. Она присутствует в эритроцитах, поэтому

between NSE and functional tests for neurological outcome according to the modified Rankin scale on ischemic stroke day 30 [12].

Since NSE is a marker of the scale brain injury during an ischemic stroke, an investigation was carried out concerning appearance of the second peak of showing NSE increase. It has been established that the second peak of increased NSE is related to hemorrhagic manifestations and disturbed permeability of the blood-brain barrier [13].

An investigation for establishing a relation between blood serum NSE and severity of an acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis using recombinant-type plasminogen activator (rtPA) has shown that after intravenous administration of rtPA, lower serum NSE correlated with favorable outcome of a stroke [14].

Determination of blood serum NSE allows assessing the degree of brain injury during an ischemic stroke, improves diagnostics and evaluation of treatment success in ischemic and hemorrhagic strokes [15].

An investigation for finding subclinical manifestations of brain injury during hypertensive disease based on blood serum NSE showed higher isozyme content taking into account arterial blood pressure of 140/90, disease duration over 10 years, and blood serum NSE equal to 13 µg/l, sensitivity being 80% and 94.4% specificity — 94.4%. The authors have come to a conclusion that NSE might be a useful biomarker of subclinical brain injuries and possible cerebral circulation disorders during hypertensive disease [16].

Analysis of induced somatosensory potentials and the NSE content during an acute ischemic stroke evidences expediency of combining functional and biochemical parameters for forecasting ischemic stroke outcome [17].

Brain-derived neurotrophic factor. An important role in brain recovery after a stroke belongs to brain-derived neurotrophic factor — BDNF [18]. It has been demonstrated that large volumes of brain infarction are associated with lower BDNF at the time of patients' admission to hospital [19]. It was found that increased cortisol had a negative correlation with BDNF and neurological manifestations of the disease. In the authors' opinion, BDNF may be a marker of adverse effect of cortisol on the region of ischemia and penumbra, which potentiates cell damage in the ischemia region [20].

Depression is a common complication after a stroke. It has been shown that BDNF can be used as a biomarker of depression development. Patients with blood serum BDNF determined at an early stage of a stroke had predisposition to development of depression [21]. The risk of ischemic stroke development depends on polymorphism of BDNF genes. BDNF of genotype GG is associated with a considerably lower risk of ischemic stroke [22]. Pa-

Молекулярные маркеры ишемического инсульта в динамике, Me (LQ, HQ).**Dynamics of Ischemic Stroke Molecular Markers, Me (LQ, HQ).**

Parameters	Value of parameters on the study stages				
	Control	1–3 hrs.	7 Day	14 Day	30 Day
Neuron-specific enolase (NCE), µg/l	6,1 5,8; 6,4	7,5** 6,8; 9,1	5,9* 5,4; 6,4	6,1* 5,6; 6,7	6,1* 5,5; 6,8
Brain-derived neutrophilic factor (BDNF), pg/ml	1853,0 1650,3; 2108,8	1439** 1213; 1729	1480,0** 1134,8; 1797,0	1938,5* 1340,5; 3371,8	2245,0** 1933,5; 3583,0
Glial-derived neutrophilic factor, pg/ml	30,2 26,7; 52,8	31,7* 28,2; 41,8	67,7** 47,9; 102,8	59,9** 43,2; 98,1	60,9** 56,5; 72,6
Protein S-100, total, (αβ+ββ), ng/l	41,1 38,8; 42,9	125,4** 108,7; 189,6	43,4* 39,5; 49,6	46,7* 37,7; 49,5	41,8* 38,9; 49,2
Syalil carbohydrate antigen (KL-6), U/ml	215,0 198,0; 298,8	231,0 182,0; 445,0	216,5 188,5; 245,3	220,0 194,0; 347,8	332,0** 302,3; 361
Vascular endothelial growth factor (VEGF-A), pg/ml	318,0 133,0; 406,0	269,0** 221,0; 297,0	655,0** 309,5; 692,5	538,5** 484,8; 727,5	791,0** 783,3; 905,8
Superoxide Dismutase, U/ml	0,60 0,56; 0,75	0,92** 0,89; 1,13	0,43** 0,35; 0,51	0,42** 0,36; 0,58	0,40** 0,35; 0,48

Note. $P < 0,05$; ** — Vs. the control group; * — Vs. the first 24 hrs.; ## — Vs. day 7; # — Vs. day 14.

Примечание. Parameters — параметры; Value of ... on the study stages — значения ... на стадиях исследования; Control — контроль; hrs. — часы; Day — сутки; Neuron-specific enolase (NCE), µg/l — нейрон-специфическая енолаза, мкг/л; Brain-derived neutrophilic factor (BDNF), pg/ml — нейротрофический фактор головного мозга, пг/мл; Glial-derived neutrophilic factor, pg/ml — глиальный нейротрофический фактор, пг/мл; Protein, total, ng/l — белок общий, нг/л; Syalil carbohydrate antigen (KL-6), U/ml — сиалированный углеводный антиген, ЕД/мл; Vascular endothelial growth factor (VEGF-A), pg/ml — васкулоэндотелиальный фактор роста, пг/мл; Superoxide Dismutase, U/ml — супероксиддисмутаза, ЕД/мл. $p < 0,05$: ** — по отношению к группе контроля; * — по отношению к первым часам; ## — по отношению к 7 суткам; # — по отношению к 14 суткам.

гемолиз завышает результаты исследований. Нейронспецифическая енолаза является одним из биомаркеров прогнозирования исхода инсульта. Определение корреляции между содержанием нейронспецифической енолазы в день поступления в стационар, объемом инфаркта, тяжестью инсульта и функциональными показателями на 30-й день от начала заболевания [12] выявило положительную корреляцию между содержанием нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и объемом инфаркта. Сильная отрицательная корреляция выявлена между шкалой комы Глазко и содержанием нейронспецифической енолазы в 1-й день заболевания. Выявлена положительная корреляция между содержанием нейронспецифической енолазы и функциональными тестами неврологического исхода по модифицированной шкале Ранкина на 30-й день ишемического инсульта [12].

Поскольку нейронспецифическая енолаза является маркером степени повреждения головного мозга при ишемическом инсульте, было проведено исследование, касающееся появления второго пика повышения ее содержания. Установлено, что второй пик повышения содержания нейронспецифической енолазы связан с геморрагическими проявлениями и нарушениями проницаемости гематоэнцефалического барьера [13].

Исследование по установлению связи между содержанием нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и тяжестью остро-

tients with allele C of locus rs7124442 were found to have a lower risk of adverse prognosis of ischemic stroke compared to carriers of allele T. Patients with genotype CC or TC demonstrated a lower risk of adverse prognosis compared to carriers of genotype TT, too. Genotype AA in locus rs6265 is probably a factor of ischemic stroke occurrence [23]. According to findings of studies, G-allele carriers should have priority in rehabilitation measures in order to reduce cognitive deficit [24]. During the recovery period, the content of neurotrophic factor correlates with the findings of fractional anisotropy characterizing structural changes in the brain and motor functions recovery [25].

It has been shown that high BDNF on in-patient day three correlates with more than 12-fold increase of the chance of successful outcome in ischemic stroke [26]. Blood serum BDNF in ischemic stroke patients also correlates with clinical parameters and disease prognosis at the acute phase [27]. As a rule, ischemic stroke patients have a lower vs. control BDNF at the time of admission [28].

In neurology, neuroprotective strategies related to pharmacological treatment of ischemic stroke look promising. Amplification of neurotrophic transmission of signals after ischemia is obstructed due to suppression of high-affinity receptor of BDNF — TrkB-FL. A peptide permeable for the blood-brain barrier has been created, which preserves receptors on the surface of neurons and facilitates to reduce of the brain infarction size and improve the neurological outcome [29].

Blood serum BDNF in patients on the first day of admission to hospital correlates with the disease

го ишемического инсульта после внутривенного тромболиза с использованием активатора плазминогена рекомбинантного типа (rtPA), показало, что после внутривенного введения rtPA более низкое содержание сывороточной нейронспецифической енолазы коррелировало с благоприятным исходом инсульта [14].

Определение содержания нейронспецифической енолазы в сыворотке крови позволяет оценить степень повреждения головного мозга при ишемическом инсульте, улучшает диагностику и оценку результатов лечения при ишемическом и геморрагическом инсульте [15].

Исследование по выявлению субклинических проявлений повреждения головного мозга при гипертонической болезни на основе содержания нейронспецифической енолазы в сыворотке крови показало более высокие уровни содержания изофермента с учетом артериального давления 140/90, продолжительности заболевания более 10 лет и содержанием нейронспецифической енолазы в сыворотке крови 13 мкг/л с чувствительностью 80% и специфичностью 94,4%. Авторы пришли к выводу, что нейронспецифическая енолаза может быть полезным биомаркером субклинических повреждений головного мозга и возможных нарушений мозгового кровообращения при гипертонической болезни [16].

Исследование по анализу вызванных соматосенсорных потенциалов и содержания нейронспецифической енолазы при остром ишемическом инсульте свидетельствует о целесообразности сочетания функциональных и биохимических показателей для оценки исхода ишемического инсульта [17].

Мозговой нейротрофический фактор.

Важную роль в восстановлении мозга после инсульта играет мозговой нейротрофический фактор — BDNF [18]. Показано, что большие объемы инфаркта мозга связаны с более низким содержанием мозгового нейротрофического фактора при поступлении пациентов в клинику [19]. Обнаружено, что повышенный уровень кортизола отрицательно коррелировал с уровнем BDNF и неврологическими проявлениями заболевания. Авторы считают, что содержание мозгового нейротрофического фактора может быть маркером отрицательного воздействия кортизола на область ишемии и полутени, потенцирующего повреждение клеток в области ишемии [20].

Одним из распространенных осложнений после инсульта является депрессия. Показано, что мозговой нейротрофический фактор может быть использован в качестве биомаркера развития депрессии. Пациенты, у которых в ранние сроки инсульта определялось низкое содержание BDNF в сыворотке крови, были

prognosis as well. Low BDNF is an adverse prognostic sign in terms of functional condition of patients on day 90 from onset of the disease [30]. Remote ischemic treatment of extremities renders influence on lessening of the damaging effect of reperfusion in brain ischemia, which is related to neuroprotective action of BDNF thanks to intensification of its expression [31].

Protein S-100. Assay of blood serum protein S-100 in ischemic stroke has a practical value in correlation with clinical data and disease prognosis [32]. The study performed has shown that in brain infarction patients, in the middle cerebral artery circulation, the content of protein S-100 reached its peak on post-stroke day 2–3. Protein content was significantly higher in patients with severe neurological deficiency, extensive infarctions and profound ischemic brain edema. There was no correlation between protein S-100 and functional prognosis. Increased blood serum protein S-100 after a stroke might be caused by its leakage from glial cells undergoing necrosis and penetration through the damaged blood-brain barrier [33]. One of protein variants — protein S-100 β — may be used as a biomarker for differential diagnosis of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. It was discovered, that in the blood serum of patients suffering from intracerebral hemorrhage, the content of protein S-100 β is significantly higher compared to patients with a diagnosed ischemic stroke. The protein content was considerably higher in patients with a negative functional outcome. ROC analysis has shown 100% sensitivity and 76.2% specificity in patients with a negative functional outcome in case of hemorrhagic stroke [34]. Protein S-100 β levels are reliably related to the indices of modified Rankin scale (mRS) after 12 weeks from onset of the disease. Protein S-100 β levels at the limit value of 140.5 ng/dl reflect acute stroke severity and forecast the functional result in 12 weeks of stroke development [35].

Glial-derived neurotrophic factor. Glial-derived neurotrophic factor (GDNF) possesses trophic activity in respect of dopaminergic neurons. This neuroprotective effect is mediated by specific GDNF- α 1 receptor. It was found that this receptor is activated immediately after ischemia onset, resulting in GDNF growth at early stages of ischemia [36].

Vascular endothelial growth factor. Vascular endothelial growth factor (VEGF) features neuroprotective properties and is involved in the angiogenesis process. In patients with different variants of ischemic stroke, its content was significantly higher during 90 days compared to the control group. There is a positive correlation between the level of VEGF and neurological severity of ischemic stroke patients. Its value varies in the functional outcome during different variants of stroke [37]. Preliminary conditioning and increase of VEGF

предрасположены к развитию депрессии [21]. Риск развития ишемического инсульта зависит от полиморфизма генов нейротрофического фактора мозга. Так генотип GG мозгового нейротрофического фактора связан со значительно более низким риском ишемического инсульта [22]. Пациенты, у которых обнаруживали аллель С локуса rs7124442 имели более низкий риск неблагоприятного прогноза ишемического инсульта по сравнению с носителями аллеля Т. Пациенты с генотипом СС или ТС также демонстрировали меньший риск неблагоприятного прогноза по сравнению с носителями генотипа ТТ. Генотип АА в локусе rs6265 является, вероятно, фактором возникновения ишемического инсульта [23]. Согласно результатам исследований, носители G-аллеля должны иметь приоритет при проведении реабилитационных мероприятий с целью уменьшения когнитивного дефицита [24]. В восстановительном периоде содержание нейротрофического фактора коррелирует с результатами фракционной анизотропии, характеризующей структурные изменения головного мозга, и восстановлением двигательных функций [25].

Показано, что высокий уровень BDNF на третий день после госпитализации, коррелирует более чем с 12-кратным увеличением благоприятного исхода при ишемическом инсульте [26]. Содержание BDNF в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом также коррелирует и с клиническими параметрами и прогнозом заболевания в острой фазе [27]. Как правило, у пациентов с ишемическим инсультом при поступлении регистрируются более низкое содержание мозгового нейротрофического фактора по сравнению с контрольной группой [28].

В неврологии перспективными являются нейропротективные стратегии, связанные с фармакологическим лечением ишемического инсульта. Усиление нейротрофической передачи сигналов после ишемии затруднено из-за подавления высокоаффинного рецептора BDNF — TrkB-FL. Создан проницаемый для гематоэнцефалического барьера пептид, сохраняющий рецепторы на поверхности нейронов, способствующий уменьшению размера инфаркта мозга и улучшению неврологического исхода [29].

Содержание BDNF в сыворотке крови у пациентов в первые сутки поступления в стационар коррелирует и с прогнозом заболевания. Низкий уровень нейротрофического мозгового фактора является неблагоприятным прогностическим признаком с точки зрения функционального состояния пациентов на 90-е сутки после начала заболевания [30]. На снижение повреждающего действия реперфузии

content after the acute phase of the disease render a neuroprotective effect. At the same time, during the acute phase, increased VEGF is associated with injury of the blood-brain barrier resulting in increased permeability of vessels, edema, and increased intracranial pressure [38].

VEGF-A isoform, being a potent angiogenic factor, rises the risk of brain microvasculature destabilization. VEGF-B isoform stabilizes microvasculature in the lesion area facilitating interaction between endothelial cells and pericytes. The effects of this isoform are mediated via its specific receptor — VEGFR-1, which is expressed mostly in brain pericytes [39]. There are data evidencing suppressed expression of VEGF-A in acute ischemic stroke patients [40].

Superoxide dismutase. Production of reactive oxygen intermediates due to calcium dysregulation entails damage of nervous cells. Activation of antioxidant enzymes protects nervous cells abating the damaging effect of oxygen radicals. One of such enzymes — superoxide dismutase — degrades reactive oxygen intermediates preventing damage of DNA, proteins and lipids. Application of drugs increasing SOD expression promotes protection of all kind of neurons from the damaging effect of oxygen radicals [41]. It has been recently supposed that hyperhomocysteinemia is a risk factor for the development of vascular diseases of the brain. Increased content of homocysteine leads to increased content of superoxide and impaired vascular response to vasodilators in brain arteries. In arteries, the fraction of non-striated muscles and elastin grows, leading to vascular wall hypertrophy, which is one of mechanisms promoting ischemic stroke development [42]. Manifestation of anxiety, which is a common psycho-neurological affective disorder occurring 1 month after a stroke, is related to increase of SOD activity, which allows surmising its involvement in the quailm development mechanisms [43].

Sialyl carbohydrate antigen. All cells of the body are covered with glycocalyx, which consists of glycolipids, glycoproteins, and proteoglycans, and protects cells from injuries of different etiology. Many glycoproteins on the cell surface end with sialic acids that regulate intercellular interactions and are receptors for pathogens and toxins [44]. Sialic acid is part of lectins (siglecs), which are receptors of the cellular surface of microglia and oligodendrocytes. Siglecs are divided into two groups. Siglec-4-myelin-associated glycoprotein is expressed on oligodendrocytes and Schwann's cells and protects neurons from acute toxicity by interacting with sialic acids bound with neuronal gangliosides. The second group of siglecs (CD33) is expressed on immune cells. Humans are characterized by microglial expression of siglec-11 that prevents neurotoxicity by means of interaction with sialic acid oligomers displayed on neuronal

при ишемии мозга оказывает влияние дистанционная ишемическая обработка конечностей. Это связывают с нейропротективным действием мозгового нейротрофического фактора в результате усиления его экспрессии [31].

Белок S-100. Практическое значение имеет оценка содержания в сыворотке крови белка S-100 у больных ишемическим инсультом в целях корреляции с клиническими данными и прогнозом заболевания [32]. На основе проведенного исследования показано, что у пациентов с инфарктом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии содержание белка S-100 достигало пика на 2–3-и сутки после инсульта. Содержание белка было значительно выше у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, обширными инфарктами и выраженным ишемическим отеком мозга. Значения белка S-100 не коррелировало с функциональным прогнозом. Повышение содержания белка S-100 в сыворотке крови после инсульта может быть обусловлено его утечкой из глиальных клеток, подвергающихся некрозу и прохождением через поврежденный гематоэнцефалический барьер [33]. Один из вариантов белка — белок S-100β может использоваться в качестве биомаркера для дифференциальной диагностики ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния. Обнаружено, что в сыворотке крови пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями содержание белка S-100β значительно выше по сравнению с пациентами, у которых был диагностирован ишемический инсульт. Причем, содержание белка было значительно более высоким у пациентов с негативным функциональным исходом. Анализ кривой ROC показал 100% чувствительность и 76,2% специфичность у пациентов с негативным функциональным исходом у пациентов при геморрагическом инсульте [34]. Уровни белка S-100β достоверно связаны с показателями модифицированной шкалы Ранкина (mRS) через 12 недель от начала заболевания. Уровни белка S-100β при предельном значении 140,5 нг/дл отражают тяжесть острого инсульта и прогнозируют функциональный результат через 12 недель после развития инсульта [35].

Глиальный нейротрофический фактор. Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) обладает трофической активностью в отношении дофаминергических нейронов. Данный нейропротективный эффект опосредован специфическим GDNF-рецептором альфа₁. Обнаружено, что данный рецептор активируется непосредственно после развития ишемии, в результате чего содержание глиального нейротрофического фактора может возрастать на ранних стадиях ишемии [36].

glycocalyx [45]. Microglia recognizes damaged cells, expressing a set of recognition receptors. Receptor TREM2 expressed on myeloid cells and receptor-complement-3 initiates immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) leading to activation of microglia, migration and phagocytosis. Sialic acid-binding lectins from immunoglobulins superfamily (Siglecs) recognize the sialic acid cap of healthy neurons. This starts transmission of ITIM signals suppressing microglia immune responses and phagocytosis. On the contrary, desialylation leads to microglia activation via the adapter protein containing ITAM [46].

Conclusion

Changes in the content of biological markers in blood serum reflect ischemic stroke stages. During the pre-necrotic and early necrotic period, increase of NSE, protein S-100, and SOD and decrease of BDNF and GDNF reflect the processes of structural alterations in the brain resulting from disturbed cerebral circulation. At subsequent follow-up time-points (days 7–30 from onset of the disease), increased BDNF, GDNF, VEGF, and sialyl carbohydrate antigen evidence activation of the processes of central nervous system regeneration. Decreased SOD activity evidences insufficient efficiency of the system related to neutralization of reactive oxygen intermediates.

Фактор роста эндотелия сосудов. Фактор роста эндотелия сосудов обладает нейропротективными свойствами и участвует в процессе ангиогенеза. У пациентов с различными вариантами ишемического инсульта его содержание было значительно выше в течение 90 дней по сравнению с контрольной группой. Уровень фактора роста эндотелия сосудов положительно коррелирует с неврологической тяжестью у пациентов с ишемическим инсультом. Его значение неодинаково в функциональном исходе при различных вариантах инсульта [37]. Предварительное кондиционирование и возрастание содержания VEGF после острой фазы заболевания оказывают нейропротективное действие. В то же время в острой фазе повышенный уровень фактора роста эндотелия сосудов связан с повреждением гематоэнцефалического барьера, что приводит к повышению проницаемости сосудов, отеку и повышению внутричерепного давления [38].

Изоформа VEGF-A, являясь мощным ангиогенным фактором, увеличивает риск дестабилизации микроциркуляторного русла головного мозга. Изоформа VEGF-B стабилизирует микроциркуляторное русло в области повреждения, способствует взаимодействию между эндотелиальными клетками и перещи-

тами. Эффекты этой изоформы опосредованы через его специфический рецептор VEGFR-1, который преимущественно экспрессируется в перicyтах мозга [39]. Имеются данные о подавлении экспрессии VEGF-A у пациентов с острым ишемическим инсультом [40].

Супероксиддисмутаза. Продукция активных форм кислорода в связи с нарушением регуляции кальция ведет к повреждению нервных клеток. Активация антиоксидантных ферментов защищает нервные клетки, уменьшая повреждающий эффект радикалов кислорода. Один из таких ферментов — супероксиддисмутаза разлагает активные формы кислорода, предупреждая повреждение ДНК, белков и липидов. Использование препаратов, повышающих экспрессию супероксиддисмутазы, способствует защите различных видов нейронов от повреждающего действия радикалов кислорода [41]. В последнее время выдвинуто предположение, что фактором риска развития сосудистых заболеваний головного мозга является гипергомоцистеинемия. Повышенное содержание гомоцистеина ведет к повышенному содержанию супероксида, нарушению реакции сосудов на вазодилататоры в артериях мозга. В артериях возрастает доля гладких мышц и эластина, приводящих к гипертрофии сосудистых стенок, что является одним из механизмов способствующих развитию ишемического инсульта [42]. Проявление тревожности, являющейся распространенным психоневрологическим аффективным расстройством через 1 месяц после инсульта, связывают с возрастанием активности супероксиддисмутазы, что позволяет предположить ее участие в механизмах развития тревожных состояний [43].

Сиалированный углеводный антиген. Все клетки организма покрыты гликокаликсом, который состоит из гликолипидов, гликопротеинов и протеогликанов и защищает клетки от повреждений различной этиологии. Многие гликопротеины на клеточной поверхности заканчиваются сиаловыми кислотами, регулируемыми межклеточные взаимодействия, и являются рецепторами для патогенов и токсинов [44]. Сиаловая кислота входит в состав лектинов (сиглесов), являющихся рецепторами клеточной поверхности микроглии и олигодендроцитов. Сиглесы подразделяют на две группы. Сиглес-4-миелин-ассоциированный

гликопротеин — экспрессируется на олигодендроцитах и клетках Шванна и защищает нейроны от острой токсичности посредством взаимодействия с сиаловыми кислотами, связанными с нейрональными ганглиозидами. Вторая группа сиглесов (CD33) экспрессируется на иммунных клетках. Для человека специфична микроглиальная экспрессия сиглеса-11, предотвращающая нейротоксичность посредством взаимодействия с олигомерами сиаловой кислоты, экспонированными на нейрональном гликокаликсе [45]. Микроглия распознает поврежденные клетки, экспрессируя набор рецепторов распознавания. Рецептор TREM2, экспрессируемый на миелоидных клетках, и рецептор-комплемент-3 запускают сигнал активации иммунорецептора на основе тирозина (ITAM), приводящий к активации микроглии, миграции и фагоцитозу. Связывающие сиаловую кислоту лектины суперсемейства иммуноглобулинов (Siglecs) распознают шапку сиаловой кислоты здоровых нейронов. Это включает передачу сигналов ITIM, подавляющие иммунные реакции микроглии и фагоцитоз. Напротив, десилирование ведет к активации микроглии через белок-адаптер, содержащий ITAM [46].

Заключение

Изменение содержания биологических маркеров в сыворотке крови отражает стадии ишемического инсульта. В донекротический период и начало формирования некроза повышение содержания нейронспецифической енолазы, белка S-100, супероксиддисмутазы, снижение содержания нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора отражают процессы альтерации структур головного мозга, развивающиеся в результате нарушений кровообращения. В последующие сроки наблюдения (7–30 дней от начала заболевания) возрастание содержания нейротрофического фактора головного мозга, глиального нейротрофического фактора, фактора роста эндотелия сосудов, сиалированного углеводного антигена свидетельствуют об активизации процессов регенерации центральной нервной системы. Сниженная активность супероксиддисмутазы свидетельствует о недостаточной эффективности системы, связанной с нейтрализацией активных форм кислорода.

Литература

1. Sonderer J., Katan Kahles M. Aetiological blood biomarkers of ischemic stroke. *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: w14138. PMID: 26024210. DOI: 10.4414/sm.v.2015.14138.
2. Monbailliu T., Goossens J., Hachimi-Idrissi S. Blood protein biomarkers tool for ischemic stroke: a systematic review. *Biomark. Med.* 2017; 11 (6): 503–512. DOI:10.2217/bmm-2016-0232.
3. Misra S., Kumar A., Kumar P., Yadav A.K., Mohania D., Pandit A.K., Prasad K., Vibha D. Blood-based protein biomarkers for stroke

References

1. Sonderer J., Katan Kahles M. Aetiological blood biomarkers of ischemic stroke. *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: w14138. PMID: 26024210. DOI: 10.4414/sm.v.2015.14138.
2. Monbailliu T., Goossens J., Hachimi-Idrissi S. Blood protein biomarkers tool for ischemic stroke: a systematic review. *Biomark. Med.* 2017; 11 (6): 503–512. DOI: 10.2217/bmm-2016-0232.
3. Misra S., Kumar A., Kumar P., Yadav A.K., Mohania D., Pandit A.K., Prasad K., Vibha D. Blood-based protein biomarkers for stroke

- differentiation: A systematic review/ *Proteomics Clin. Appl.* 2017; 11 (9–10). DOI: 10.1002/prca.201700007.
4. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
 5. Stanca D.M., Marginean I.C., Soritau O., Muresanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J. Med. Life.* 2015; 8: 21–25. PMID: 26366222. PMCID: PMC4564040.
 6. Lu G., He Q., Shen Y., Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (1): 79–89. DOI: 10.1080/00207454.2017.1349766.
 7. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Антонова В.В., Захарченко В.Е., Петрова М.В., Гречко А.В. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (3): 68–81. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81.
 8. Jolana L., Kamil D. The Role microRNA in ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr. Drug Deliv.* 2017; 14 (6): 816–831. DOI: 10.2174/1567201813666160919142212.
 9. Chen W., Sinha B., Benowitz L., Chen Q., Zhang Z., Patel N.J., Aziz-Sultan A.M., Chiocca A.E., Wang X. Monogenic, Polygenic R.N.A., Micro R.N.A. Markers for Ischemic stroke. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (2): 1330–1343. DOI: 10.1007/s12035-018-1055-3.
 10. Branco J.P., Costa J.S., Sargento-Freitas J., Oliveira S., Mendes B., Lains J., Pinheiro J. Neuroimaging and Blood Biomarkers in Functional Prognosis after Stroke. *Acta Med. Port.* 2016; 29 (11): 749–754. DOI: 10.20344/amp.7411.
 11. Makris K., Haliassos A., Chondrogiani M., Tsiygoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018; 55 (5): 294–328. DOI: 10.1080/10408363.2018.1461190.
 12. Zaheer S., Beg M., Rizvi I., Islam N., Ullah E., Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2013; 16 (4): 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442.
 13. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H., Kim N.Y., Kang D.W., Kim J.S., Kwon S.U. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (9): 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020.
 14. Lu K., Xu X., Cui S., Wang F., Zhang B., Zhao Y. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *J. Neurol. Sci.* 2015; 359 (1–2): 202–206. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.034.
 15. Isgro M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 125–143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.
 16. Gonzalez-Quevedo A., Gonzalez-Garcia S., Hernandez-Diaz Z., Fernandez Concepcion O., Fernandez-Fluirall I., Menendez-Sainz MC., Fernandez-Carriera R. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J. Neurosci. Sci.* 2016; 363: 158–163. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.052.
 17. Haupt W.F., Chopan G., Sobesky J., Liu W.C., Dohmen C. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase? And S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J. Neurophysiol.* 2016; 115 (3): 1273–1278. DOI: 10.1152/jn.01012.2015.
 18. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Голубев А.М., Голубева Н. В. Роль мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB в устойчивости нейронов гиппокампа к ишемии-реперфузии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2018. 14 (6): 41–50. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-41-50.
 19. Qiao H.J., Li Z.Z., Wang L.M., Sun W., Yu J.C., Wang B. Association of lower serum Brain-derived neurotrophic factor levels with larger infarct volumes in acute ischemic stroke. *J. Neuroimmunol.* 2017; 307: 69–73. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.002.
 20. Casas S., Perez A.F., Mattiazzi M., Lopez J., Folgueira A., Gargiulo-Monachelli G.M. Potential Biomarkers with Plasma Cortisol, Brain-derived Neurotrophic Factor and Nitrites in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 2017; 14 (4): 338–346. DOI: 10.2174/1567202614666171005122925.
 21. Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang Y., Wu J. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (3): 709–715. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.003.
 22. Bao M.H., Zhu S.Z., Gao X.Z., Sun H.S., Feng Z.P. Meta-Analysis on the Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Polymorphism rs6265 and ischemic Stroke, Poststroke Depression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (6): 1599–1608. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010.
 23. Zhou J., Ma M.M., Fang J.H., Zhao L., Zhou V.K., Guo J., He L. Differences in brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms between acute ischemic stroke patients and healthy controls in the Han population of southwest China. *Neural Regen Res.* 2019; 14 (8): 1404–1411. DOI: 10.4103/1673-5374.253525.
 - differentiation: A systematic review/ *Proteomics Clin. Appl.* 2017; 11 (9–10). DOI: 10.1002/prca.201700007.
 4. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C., Arumugam T.V., Seet R.C.S. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005.
 5. Stanca D.M., Marginean I.C., Soritau O., Muresanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J. Med. Life.* 2015; 8: 21–25. PMID: 26366222. PMCID: PMC4564040.
 6. Lu G., He Q., Shen Y., Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (1): 79–89. DOI: 10.1080/00207454.2017.1349766.
 7. Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Antonova V.V., Zakharchenko V.E., Petrova M.V., Grechko A.V. Molecular Biomarkers for Prediction of Neurological Outcome after Sudden Circulatory Arrest (Review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2018; 14 (3): 68–81. [In Russ.] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-68-81>
 8. Jolana L., Kamil D. The Role microRNA in ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr. Drug Deliv.* 2017; 14 (6): 816–831. DOI: 10.2174/1567201813666160919142212.
 9. Chen W., Sinha B., Benowitz L., Chen Q., Zhang Z., Patel N.J., Aziz-Sultan A.M., Chiocca A.E., Wang X. Monogenic, Polygenic R.N.A., Micro R.N.A. Markers for Ischemic stroke. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (2): 1330–1343. DOI: 10.1007/s12035-018-1055-3.
 10. Branco J.P., Costa J.S., Sargento-Freitas J., Oliveira S., Mendes B., Lains J., Pinheiro J. Neuroimaging and Blood Biomarkers in Functional Prognosis after Stroke. *Acta Med. Port.* 2016; 29 (11): 749–754. DOI: 10.20344/amp.7411.
 11. Makris K., Haliassos A., Chondrogiani M., Tsiygoulis G. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018; 55 (5): 294–328. DOI: 10.1080/10408363.2018.1461190.
 12. Zaheer S., Beg M., Rizvi I., Islam N., Ullah E., Akhtar N. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2013; 16 (4): 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442.
 13. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H., Kim N.Y., Kang D.W., Kim J.S., Kwon S.U. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (9): 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020.
 14. Lu K., Xu X., Cui S., Wang F., Zhang B., Zhao Y. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *J. Neurol. Sci.* 2015; 359 (1–2): 202–206. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.034.
 15. Isgro M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 125–143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.
 16. Gonzalez-Quevedo A., Gonzalez-Garcia S., Hernandez-Diaz Z., Fernandez Concepcion O., Fernandez-Fluirall I., Menendez-Sainz MC., Fernandez-Carriera R. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J. Neurosci. Sci.* 2016; 363: 158–163. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.052.
 17. Haupt W.F., Chopan G., Sobesky J., Liu W.C., Dohmen C. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase? And S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J. Neurophysiol.* 2016; 115 (3): 1273–1278. DOI: 10.1152/jn.01012.2015.
 18. Ostrava I.V., Avrushchenko M.S., Golubev A.M., Golubeva N.V. The Contribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and its TrkB Receptor to Hippocampal Neuron Resistance to Ischemia-Perfusion (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2018; 14 (6): 41–50. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-41-50
 19. Qiao H.J., Li Z.Z., Wang L.M., Sun W., Yu J.C., Wang B. Association of lower serum Brain-derived neurotrophic factor levels with larger infarct volumes in acute ischemic stroke. *J. Neuroimmunol.* 2017; 307: 69–73. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.04.002.
 20. Casas S., Perez A.F., Mattiazzi M., Lopez J., Folgueira A., Gargiulo-Monachelli G.M. Potential Biomarkers with Plasma Cortisol, Brain-derived Neurotrophic Factor and Nitrites in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 2017; 14 (4): 338–346. DOI: 10.2174/1567202614666171005122925.
 21. Xu H.B., Xu Y.H., He Y., Xue F., Wei J., Zhang Y., Wu J. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (3): 709–715. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.003.
 22. Bao M.H., Zhu S.Z., Gao X.Z., Sun H.S., Feng Z.P. Meta-Analysis on the Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Polymorphism rs6265 and ischemic Stroke, Poststroke Depression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (6): 1599–1608. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.010.
 23. Zhou J., Ma M.M., Fang J.H., Zhao L., Zhou V.K., Guo J., He L. Differences in brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms between acute ischemic stroke patients and healthy controls in the Han population of southwest China. *Neural Regen Res.* 2019; 14 (8): 1404–1411. DOI: 10.4103/1673-5374.253525.

24. Keshavarz P, Saberi A, Sharafshah A, Asgari K, Rezaei S. Association of BDNF G196A Gene Polymorphism with Ischemic Stroke Occurrence and its 6-Month Outcome in an Iranian Population. *Top Stroke Rehabil.* 2016; 23 (4): 254–260. DOI: 10.1080/10749357.2016.1141491.
25. Luo W, Liu T, Li S, Wen H, Zhou F, Zafonte R, Luo X, Xu M, Black-Schaffer R, Wood L, Wang Y, Wang Q.M. The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res.* 2019; 10 (4): 342–351. DOI: 10.1007/s12975-018-0648-5.
26. Pedard M, Breniere C, Pernet N, Vergely C, Bejot Y, Marie C. Brain-derived neurotrophic factor in peripheral blood mononuclear cells and stroke outcome. *Exp. Biol. Med.* 2018; 24: 15353702188115612. DOI: 10.1117/15353702188115612.
27. Mourao A.M., Vicente L.C.C., Abreu M.N.S., Vale Sant'Anna R., Vieira ELM., de Souza L.C., de Miranda A.S., Rachid M.A., Teixeira A.L. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor are Associated with Prognosis in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28 (3): 735–740. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.013.
28. Algin A., Erdogan V., Aydin I., Poyraz MK., Sirik M. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and a vialin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke. *Am. J. Emerg. Med.* 2019; pii: S0735-6757(19)30124-X. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.02.037.
29. Tejeda G.S., Esteban-Ortega G.M., San Antonio E., Vidaurre O.G. Prevention of excitotoxicity-induced processing of BDNF receptor TrkB-FL leads to stroke neuroprotection. *EMBO Mol. Med.* 2019; 11 (7): e9950. DOI: 10.15252/emmm.201809950.
30. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Scypulka H., Rozicka J., Holecki M., Dulawa J., Lewin-Kowalik J. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 3900–3905. DOI: 10.12659/MSM.895358
31. Ramagiri S., Taliyan R. Remote limb ischemic post conditioning during early reperfusion alleviates cerebral ischemic reperfusion injury via GSK-3 β /CREB/BDNF pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 803: 84–93. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.03.028.
32. He Y., Cai Z., Chen Y. Role of S-100 β in stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (12): 1180–1187. DOI: 10.1080/00207454.2018.1481065.
33. Böttner T., Weyers S., Postert T., Sprengelmeyer R., Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997; 28 (10): 1961–1965. DOI: 10.1161/01.STR.28.10.1961
34. Zhou S., Bao J., Wang Y., Pan S. S100 β as a diomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2016; 38 (4): 327–332. DOI: 10.1080/01616412.2016.1152675.
35. Branco J.P., Oliveira S., Sargento-Freitas J., Santos Costa J., Cordeiro G., Cunha L., Freire Gonçalves A., Pinheiro J. S100 β Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (7): 1890–1896. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.046.
36. Wang Y., Chang C.F., Morales M., Chiang Y.H., Hoffer J.P. Protective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor in ischemic brain injury. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2002; 962: 423–437.
37. Matsuo R., Ago T., Kamouchi M., Kuroda J., Kuwashiro T., Hata J., Sugimori H., Fukuda K., Gotoh S., Makiyama N., Fukuhara M., Awano H., Isomura T., Suzuki K., Yasaka M., Okada Y., Kiyohara Y., Kitazono T. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke – research for biomarkers I ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurol.* 2013; 13: 32. DOI: 10.1186/1471-2377-13-32.
38. Geiseler S.J., Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (5): Pii: 1362. DOI: 10.3390/ijms190511362.
39. Jean LeBlanc N., Guruswamy R., ELAli A. Vascular Endothelial Growth Factor Isoform-B Stimulates Neurovascular Repair After Ischemic Stroke by Promoting the Function of Pericytes via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (5): 3611–3626. DOI: 10.1007/s12035-017-0478-6.
40. Setyopranoto I., Sadeva A.H., Wibowo S., Widayadharma I.P.E. Comparison of Mean VEGF-A Expression Between Acute Ischemic Stroke Patients and Non-ischemic Stroke. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2019; 7 (5): 747–751. DOI: 10.3889/oamjms.2019.175.
41. Davis S.M., Pennypacker K.R. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. *Neurochem int.* 2017; 107: 23–32. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.12.007.
42. Dayal S., Baumbach G.L., Arning E., Bottiglieri T., Faraci F.M., Lentz S.R. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0175732. DOI: 10.1371/journal.pone.0175732.
43. Liu Z., Cai Y., Zhang X., Zhu Z., He J. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety. *Neurol. Sci.* 2018; 39 (6): 999–1007. DOI: 10.1007/s10072-018-3287-4.
44. Schnaar R.L., Gerardy-Schahn R., Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol. Rev.* 2014; 94 (2): 461–518. DOI: 10.1152/physrev.00033.2013.
45. Linnartz-Gerlach B., Mathews M., Neumann H. Sensing the neuronal glycocalyx by glial sialic acid binding immunoglobulin-like lectins. *Neuroscience.* 2014; 275: 113–124. DOI: 10.1016/j.neurosci.2014.05.061.
46. Linnartz B., Neumann H. Microglial activator (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)- and inhibitory (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)-signaling receptors for recognition of the neuronal glycocalyx. *Glia.* 2013; 61 (1): 37–46. DOI: 10.1002/glia.22359.
24. Keshavarz P, Saberi A, Sharafshah A, Asgari K, Rezaei S. Association of BDNF G196A Gene Polymorphism with Ischemic Stroke Occurrence and its 6-Month Outcome in an Iranian Population. *Top Stroke Rehabil.* 2016; 23 (4): 254–260. DOI: 10.1080/10749357.2016.1141491.
25. Luo W, Liu T, Li S, Wen H, Zhou F, Zafonte R, Luo X, Xu M, Black-Schaffer R, Wood L, Wang Y, Wang Q.M. The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke. *Transl Stroke Res.* 2019; 10 (4): 342–351. DOI: 10.1007/s12975-018-0648-5.
26. Pedard M, Breniere C, Pernet N, Vergely C, Bejot Y, Marie C. Brain-derived neurotrophic factor in peripheral blood mononuclear cells and stroke outcome. *Exp. Biol. Med.* 2018; 24: 15353702188115612. DOI: 10.1117/15353702188115612.
27. Mourao A.M., Vicente L.C.C., Abreu M.N.S., Vale Sant'Anna R., Vieira ELM., de Souza L.C., de Miranda A.S., Rachid M.A., Teixeira A.L. Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor are Associated with Prognosis in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019; 28 (3): 735–740. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.013.
28. Algin A., Erdogan V., Aydin I., Poyraz MK., Sirik M. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and a vialin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke. *Am. J. Emerg. Med.* 2019; pii: S0735-6757(19)30124-X. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.02.037.
29. Tejeda G.S., Esteban-Ortega G.M., San Antonio E., Vidaurre O.G. Prevention of excitotoxicity-induced processing of BDNF receptor TrkB-FL leads to stroke neuroprotection. *EMBO Mol. Med.* 2019; 11 (7): e9950. DOI: 10.15252/emmm.201809950.
30. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Scypulka H., Rozicka J., Holecki M., Dulawa J., Lewin-Kowalik J. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 3900–3905. DOI: 10.12659/MSM.895358
31. Ramagiri S., Taliyan R. Remote limb ischemic post conditioning during early reperfusion alleviates cerebral ischemic reperfusion injury via GSK-3 β /CREB/BDNF pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 803: 84–93. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.03.028.
32. He Y., Cai Z., Chen Y. Role of S-100 β in stroke. *Int. J. Neurosci.* 2018; 128 (12): 1180–1187. DOI: 10.1080/00207454.2018.1481065.
33. Böttner T., Weyers S., Postert T., Sprengelmeyer R., Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke.* 1997; 28 (10): 1961–1965. DOI: 10.1161/01.STR.28.10.1961
34. Zhou S., Bao J., Wang Y., Pan S. S100 β as a diomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2016; 38 (4): 327–332. DOI: 10.1080/01616412.2016.1152675.
35. Branco J.P., Oliveira S., Sargento-Freitas J., Santos Costa J., Cordeiro G., Cunha L., Freire Gonçalves A., Pinheiro J. S100 β Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (7): 1890–1896. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.046.
36. Wang Y., Chang C.F., Morales M., Chiang Y.H., Hoffer J.P. Protective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor in ischemic brain injury. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2002; 962: 423–437.
37. Matsuo R., Ago T., Kamouchi M., Kuroda J., Kuwashiro T., Hata J., Sugimori H., Fukuda K., Gotoh S., Makiyama N., Fukuhara M., Awano H., Isomura T., Suzuki K., Yasaka M., Okada Y., Kiyohara Y., Kitazono T. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke – research for biomarkers I ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurol.* 2013; 13: 32. DOI: 10.1186/1471-2377-13-32.
38. Geiseler S.J., Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (5): Pii: 1362. DOI: 10.3390/ijms190511362.
39. Jean LeBlanc N., Guruswamy R., ELAli A. Vascular Endothelial Growth Factor Isoform-B Stimulates Neurovascular Repair After Ischemic Stroke by Promoting the Function of Pericytes via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (5): 3611–3626. DOI: 10.1007/s12035-017-0478-6.
40. Setyopranoto I., Sadeva A.H., Wibowo S., Widayadharma I.P.E. Comparison of Mean VEGF-A Expression Between Acute Ischemic Stroke Patients and Non-ischemic Stroke. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2019; 7 (5): 747–751. DOI: 10.3889/oamjms.2019.175.
41. Davis S.M., Pennypacker K.R. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. *Neurochem int.* 2017; 107: 23–32. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.12.007.
42. Dayal S., Baumbach G.L., Arning E., Bottiglieri T., Faraci F.M., Lentz S.R. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0175732. DOI: 10.1371/journal.pone.0175732.
43. Liu Z., Cai Y., Zhang X., Zhu Z., He J. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety. *Neurol. Sci.* 2018; 39 (6): 999–1007. DOI: 10.1007/s10072-018-3287-4.
44. Schnaar R.L., Gerardy-Schahn R., Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol. Rev.* 2014; 94 (2): 461–518. DOI: 10.1152/physrev.00033.2013.
45. Linnartz-Gerlach B., Mathews M., Neumann H. Sensing the neuronal glycocalyx by glial sialic acid binding immunoglobulin-like lectins. *Neuroscience.* 2014; 275: 113–124. DOI: 10.1016/j.neurosci.2014.05.061.
46. Linnartz B., Neumann H. Microglial activator (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)- and inhibitory (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)-signaling receptors for recognition of the neuronal glycocalyx. *Glia.* 2013; 61 (1): 37–46. DOI: 10.1002/glia.22359.

Поступила 26.07.19

Received 26.07.19

Применение непрерывной вспомогательной вентиляции легких при гиперкапнической дыхательной недостаточности

П. Капралова¹, П. Житва¹, С. Мишикова², Л. Кочан¹, П. Фирмент³

¹ Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Восточно-Словацкий Институт сердечно-сосудистых заболеваний и Университет им. П. Дж. Шафарика, Ондавска, д. 8, г. Кошице, Словакия

² Отделение кардиологии, Восточно-Словацкий Институт сердечно-сосудистых заболеваний и Университет им. П. Дж. Шафарика, Ондавска, д. 8, г. Кошице, Словакия

³ Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, больница Университета Райманса, Дж. Холлехо, д. 14, г. Прешов, Словакия

The use of continuous Flow Ventilatory Support for Hypercapnic Respiratory Failure

Petra Kapraľová¹, Peter Žitva¹, Sylvia Mišiková², Ladislav Kočan¹, Peter Firment³

¹ Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, East Slovak Institute for Cardiovascular Diseases and P.J. Šafarik University, 8 Ondavská, Košice, Slovakia

² Department of Cardiology, East Slovak Institute for Cardiovascular Diseases and P.J. Šafarik University, 8 Ondavská, Košice, Slovakia

³ Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Raimans University hospital, 14 J. Hollého, Prešov, Slovakia

Нарастание гиперкапнической дыхательной недостаточности является признанной причиной смертности у пациентов, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). Операции на сердце и их осложнения представляют собой значительный риск для таких пациентов.

Цель исследования — оценка эффективности непрерывной вспомогательной вентиляции легких (НВВЛ) при развитии гиперкапнической дыхательной недостаточности у больных с ХНЗЛ, оперируемых на сердце.

Материалы и методы. НВВЛ применили у 11 больных ХНЗЛ (стадия, в среднем — $2,55 \pm 0,52$), оперируемых на сердце, после отключения от «традиционной» ИВЛ с контролем по давлению (ВКД) или ИВЛ с поддержкой давлением (ВПД). У всех пациентов в послеоперационном периоде возникла гиперкапния с дыхательной недостаточностью, проявившаяся через 15 ± 10 часов после отключения от ИВЛ. НВВЛ проводили с помощью назотрахеального катетера (диаметром 5–6 мм) со средним инспираторным потоком $Q_{in} = 26 \pm 2,3$ л/мин при использовании $FiO_2 = 0,3–0,35$.

Результаты. Только у одного из 11 пациентов гиперкапническую дыхательную недостаточность не купировали с помощью НВВЛ, и ему пришлось интубировать трахею. После начала НВВЛ частота спонтанной вентиляции постепенно снижалась с $24,8 \pm 3,6$ вдохов/мин до 16 ± 2 вдохов/мин ($p < 0,01$). Среднее значение PaO_2 до начала НВВЛ составляло $59 \pm 7,5$ мм рт. ст. Непосредственно перед прекращением НВВЛ оно повысилось до $99,6 \pm 4,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). $PaCO_2$ до НВВЛ составляло $73,2 \pm 7,5$ мм рт. ст. и снизилось перед ее прекращением до $45,7 \pm 4,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Снижение $PaCO_2$ было особенно быстрым в первые 18 часов применения НВВЛ. Средняя продолжительность применения НВВЛ составила $3,09 \pm 0,9$ дней.

Заключение. НВВЛ является эффективным и минимально инвазивным режимом вспомогательной вентиляции, который может применяться при развитии гиперкапнической дыхательной недостаточности для избегания необходимости интубации трахеи и проведения традиционной ИВЛ.

Ключевые слова: вспомогательная вентиляция; отключение от механической вентиляции; непрерывная вспомогательная вентиляция легких

Our aim was to assess the effectivity of continuous flow ventilatory support (CFVS) in those COPD patients undergoing cardiac surgery who developed hypercapnic respiratory failure.

Materials and methods. CFVS was applied in 11 COPD (Stage 2.55 ± 0.52 on average) patients undergoing cardiac surgery, after weaning from «conventional» pressure controlled (PCV) or pressure support ventilation (PSV)

Адресс для корреспонденции:

Петра Капралова
E-mail: pkapralova@vusoch.sk

Correspondence to:

Petra Kapraľová
E-mail: pkapralova@vusoch.sk

mode. All of these patients had hypercapnea with respiratory failure that has been manifested after 15 ± 10 hours after postoperative weaning from ventilator. CFVS was applied using nasotracheal catheter (diameter 5–6 mm) with average inspiratory flow $Q_{in} = 26 \pm 2,3$ l/min while using FiO_2 of 0.3–0.35.

Results. Only one out of 11 patients failed to recover from hypercapnic respiratory failure using CFVS and had to be intubated instead. Spontaneous ventilation frequency was gradually decreasing from 24.8 ± 3.6 breaths/min to 16 ± 2 breaths/min after initiation of CFVS ($P < 0.01$). Average value of PaO_2 before CFVS was 59 ± 7.5 mmHg and rose to 99.6 ± 4.5 mmHg just before CFVS was terminated ($P < 0.01$). $PaCO_2$ before CFVS was measured to be 73.2 ± 7.5 mmHg and dropped to 45.7 ± 4.3 mmHg ($P < 0.01$). CO_2 drop was fast in the first 18 hours from CFVS application. Average time for application of CFVS was 3.09 ± 0.9 day.

Conclusion. CFVS is an effective and minimally invasive mode of ventilation support that can be used in patients suffering from hypercapnic respiratory failure to avoid the need to intubate trachea and connect the patient to conventional ventilator.

Keywords: ventilatory support; weaning from mechanical ventilation; continuous flow ventilation support

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-23-33

Введение

Дыхательная недостаточность (ДН) определяется, как неспособность органов дыхания поддерживать нормальный уровень $PaO_2 > 60$ мм рт. ст. и $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. на уровне моря.

Гипоксемическая дыхательная недостаточность (тип 1) характеризуется падением PaO_2 без повышения или с небольшим повышением $PaCO_2$. Гиперкапническая дыхательная недостаточность (тип 2) характеризуется большим снижением PaO_2 и большим повышением $PaCO_2$ [1].

Гиперкапническая дыхательная недостаточность может быть результатом многих заболеваний, повреждающих нервную, скелетно-мышечную или легочную сосудистую систему. Например: отравления, воспалительные заболевания легких, травма, бронхиальная астма, хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), обструкция бронхиального дерева при гиперсекреции, бронхопневмонии и т. д. Существуют общие клинические и кислотно-основные признаки развития гиперкапнической ДН вследствие какой-либо причины [2, 3], например: падение PaO_2 , падение $PaCO_2$, ацидоз. Повышенный уровень $PaCO_2$ приводит к активации симпатической системы, легочной гипертензии, гиповентиляции и, в конечном счете, к тяжелой гипоксемии и «циркуляторному коллапсу».

Наиболее частой причиной гиперкапнической ДН является ХНЗЛ. У подобных пациентов также наблюдается сопутствующая нервно-мышечная слабость, нарушение сознания и повышается риск возникновения пневмонии. Обычно, терапией первой линии для этих пациентов является вспомогательная неинвазивная вентиляция (НИВ) — с помощью маски или других средств. Однако, зачастую необходима интубация трахеи и проведение традиционной механической вентиляции [4]. Интубация трахеи часто рассматривается в случаях, когда «не срабатывает» НИВ [4–6]. Непрерывная вспомогательная вентиляция

Introduction

Respiratory failure (RF) is defined as inability of respiratory system to maintain normal level of $PaO_2 > 60$ mmHg and $PaCO_2 > 50$ mmHg at sea level.

Hypoxemic respiratory failure (type 1) is characterized by drop in PaO_2 without or with small increase in $PaCO_2$. Hypercapnic respiratory failure (type 2) is characterized by large decrease in PaO_2 and large increase in $PaCO_2$ [1].

Hypercapnic respiratory failure may result from various diseases affecting neurologic, musculoskeletal or pulmonary vasculature, for example: inflammatory lung diseases, trauma, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), obstruction from secretions, bronchopneumonia, intoxication, etc. There are common clinical signs and acid base parameters with developed hypercapnic RF from whatever the cause [2,3], e.g. drop in PaO_2 , drop in $PaCO_2$, acidosis. Increased level of $PaCO_2$ results to sympathetic system activation, pulmonary hypertension, hypoventilation and eventually to severe hypoxemia and circulatory collapse.

The most common cause of hypercapnic RF is COPD. These patients also have concomitant neuromuscular weakness, impaired consciousness and high chance of gaining pneumonia. Usual first-line therapy in such patients is non-invasive ventilatory support (NIV), with CPAP mask or other means. However, intubation with conventional mechanical ventilation is often necessary [4]. We often consider intubation [4–6] when NIV fails. CFVS has proven to be effective method of improving ventilation parameters in patients with hypercapnic RF. Therefore, we decided to apply CFVS to COPD patients undergoing cardiosurgical operations.

Basic changes of gas exchange in hypercapnic respiratory failure. In patients with acute or chronic hypercapnia even a small decrease in minute ventilation (MV) may result in significant increase of its severity.

Example: Even a small decrease in MV in COPD patients with chronic hypercapnia with

легких (НВВЛ) оправдала себя как эффективный способ улучшения параметров дыхания у пациентов с гиперкапнической ДН. Поэтому мы решили применить НВВЛ пациентам с ХНЗЛ, которым проводят кардиохирургические операции.

Основные изменения газообмена при гиперкапнической дыхательной недостаточности. У больных с острой или хронической гиперкапнией даже небольшое снижение минутной вентиляции (МВ) может привести к значительному повышению ее выраженности.

Пример: Небольшое снижение МВ у пациентов, страдающих ХНЗЛ и хронической гиперкапнией, с величинами pCO_2 — 60 мм рт. ст. и выше, может вызвать серьезное повышение значений pCO_2 . Это может быть связано с анальгезией, седацией и т. д. Аналогично, повышение вентиляции мертвого пространства (МП/ДО) может привести к быстрому повышению CO_2 [7]. Зависимость между альвеолярной вентиляцией (АВ) и pCO_2 не является линейной, и при небольшом снижении альвеолярной вентиляции следует значимое повышение значения pCO_2 (рис. 1).

Теоретические и биофизические принципы НВВЛ. Используя НВВЛ, мы постулировали динамическое уменьшение мертвого пространства (МП) высоким потоком газов в трахею [8]. Доказано, что минутная вентиляция (МВ) может уменьшиться у пациентов с гиперкапнической ДН, у которых имеется увеличение анатомического и функционального мертвого пространства (МПан + МПф) [7].

Частичное выведение газов в анатомическом мертвом пространстве и его влияние на газообмен в легком. Имеется возможность использовать «физиологический резерв» при лечении пограничной вентиляционной дыхательной недостаточности. Этот резерв создается анатомическим мертвым пространством (МПан), в частности — носо- и ротоглоткой, трахеей, включая ее бифуркацию, а также бронхами первого порядка. При введении назотрахеального катетера диаметром 4–6 мм (для взрослого) в трахею ниже голосовой щели и подаче нужного объема газового потока, CO_2 будет вымыт из мертвого пространства (МП), т.е. произойдет его динамическое уменьшение. В отличие от анатомического мертвого пространства функциональное мертвое пространство может быть уменьшено даже на 66%, так как газ, содержащийся в МП в конце выдоха, не будет практически совсем содержать CO_2 . Последующий вдох доставит объем «отмытого» мертвого пространства в альвеолы практически с нулевым содержанием CO_2 [8, 9].

Альвеолярная вентиляция $AB = (ДО - МП) \times f$.
 $AB = (450 - 150) \times 15 = 4500$ мл. Уменьшение МП

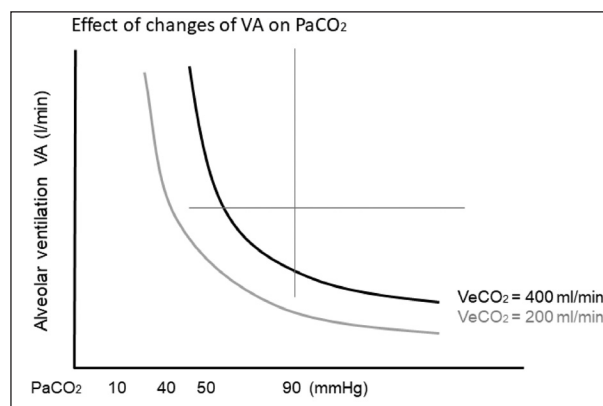


Рис. 1. Зависимость между альвеолярной вентиляцией (АВ) и pCO_2 .

Fig. 1. Dependence between alveolar ventilation (VA) and pCO_2 .

Примечание. Effect of VA changes on... — scheme — эффект изменения АВ на — схема; alveolar ventilation — альвеолярная вентиляция.

pCO_2 level of 60 mmHg may cause a significant increase in pCO_2 . This can be due even to analgesia, sedation etc. Similarly, increase in dead space ventilation to tidal volume (VD/VT) can lead to fast increase in CO_2 [7]. Dependence between alveolar ventilation (VA) and pCO_2 is not linear and with small decrease in alveolar ventilation, rise in pCO_2 follows (fig. 1).

Theoretical and biophysical principles of CFVS. When creating CFVS we postulated dynamic decrease of dead space (VD) with high flow of gases into trachea [8]. It is proven that minute ventilation (MV) can decrease in patients with hypercapnic RF. Moreover, there is an increase in anatomical and functional dead space ($VDaw + VDF$). [7]

Partial elimination of gases in anatomical dead space and its influence on gas exchange in lung.

There is a possibility to use «physiological reserve» when treating borderline ventilatory or respiratory failure. This reserve is created by anatomical dead space ($VDaw$), e. g. naso-oral part of upper respiratory system, larynx, trachea with tracheal bifurcation and main bronchi. If we administer nasotracheal catheter with diameter of 4–6 mm (for adult) into the trachea below the glottis, and right amount of gas flow will be delivered, CO_2 will be washed out of dead space (VD). Dynamic decrease in dead space will occur. In contrast to anatomical dead space, the functional dead space can even be decreased up to 66% because gas in VD at the end of expiration will not contain almost any CO_2 . The following inspiration will deliver «washed» dead space volume into alveoli that contains almost no CO_2 [8, 9].

Alveolar ventilation $VA = (VT - VD) \times f$. $VA = (450 - 150) \times 15 = 4500$ ml. Decrease of VD in 100 ml will lead to increase in $VA = 6000$ ml, representing an increase up to 25% without any additional

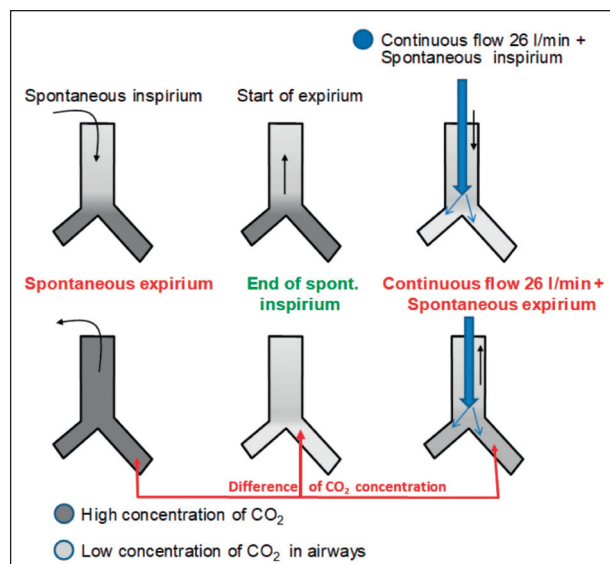


Рис. 2. Концентрация CO₂ в дыхательных путях во время дыхательного цикла. Схема.

Fig. 2. Concentration of CO₂ in the respiratory tract during the respiratory cycle. Scheme.

Примечание. Continuous flow — непрерывный поток; spontaneous inspirium /expirium — спонтанный вдох/выдох; start of/end of — начало/конец; difference — разница; high/low concentration ... in airways — высокая/низкая концентрация ... в дыхательных путях.

на 100 мл приведет к увеличению АВ = 6000 мл, что является ее увеличением на 25% без каких-либо дополнительных усилий со стороны пациента, т.е. произойдет существенное уменьшение работы дыхания и увеличение альвеолярной вентиляции (АВ) [8, 9] (рис. 2).

Поток газа в катетере. Газ, поступающий через катетер (Q_{in}), является определяющим фактором газообмена и снижения концентрации CO₂ в МПан. Поток газа через катетер должен быть достаточным для достижения эффективного газообмена и снижения pCO_2 в МПан в мертвом пространстве, объем которого составляет примерно 100 мл. Его значение зависит от дыхательного объема (V_t), частоты дыхания (f), времени выдоха (T_e), эффективности спонтанной вентиляции и временной константы легких ($TAU_e = R \times C$).

Известно, что время потока газа при выдохе снижается в геометрической прогрессии и зависит от временной константы органов дыхания (Tau). Полный выдох достигается за три временные константы ($T_e = 3 \times Tau$). 95% объема газа выдыхается за первую из трех временных констант. На другие временные константы приходится лишь оставшиеся 5% газа, выдыхаемого из легких. Если мы рассчитываем снизить CO₂ в пять — десять раз по сравнению с первоначальной концентрацией, поток подаваемого газа должен быть как минимум в 1,2–2 раза больше среднего объема газа, выхо-

ящего от пациента. There will be significant decrease in ventilatory work and increase in alveolar ventilation (VA) [8, 9] (fig. 2).

Catheter gas flow. Gas flowing through the catheter (Q_{in}) is a determining factor for gas exchange and for lowering CO₂ concentration in VD_{aw} . In order to achieve effective gas exchange and lowering pCO_2 in VD_{aw} , there should be enough gas flow through a catheter in a 100 ml dead space. Its value is dependent on tidal volume (V_t), respiratory frequency (f), expiratory time (T_e), effectivity of spontaneous ventilation and on time constant of lungs ($TAU_e = R \times C$).

Theory of artificial lung ventilation dictates that time of gas flow in expirium is exponentially degressive and is dependent on time constant of respiratory organs (Tau). Complete expirium is achieved in three-time constants ($T_e = 3 \times Tau$). 95% of gas volume is expired during the first three-time constants. Another three-time constants are responsible for only remaining 5% of gas exhaled from lungs. If we expect CO₂ to drop five to ten times its original concentration, gas flow has to be at least 1.2–2 times of average volume of gas leaving the lungs in one time constant (T_e) [10].

For a 80 kg male with spontaneous ventilation parameters of: $V_t = 0.4–0.6$ l, $f = 12–30$ breaths/min, T_e of 1.0–2.5 sec, Q_{in} has to be 20–27 liters/min in order to wash CO₂ adequately from dead space. In this way, we can remove negative impact of dead space ventilation without the need to adjust ventilation parameters by any other means (change in frequency and volume) [9].

Risks when using continuous flow ventilation support (CFVS). One of the main risks when using CFVS with catheter positioned below the glottis is barotrauma. With acute obstruction of upper airways (e.g. laryngospasm, cough, etc.), insufflated gas though the catheter can cause overpressure and subsequently barotrauma. Safety precaution is to implement automatic blocking system which is turned on when gas driving pressure reaches 5–8 kPa (no more than 10 kPa) and automatically disconnects gas supply to the catheter until the pressure drops.

Other impacts of CFVS on respiratory organs. Dynamic overpressure is created when using insufflation catheter with one terminal opening. Actual results confirm that flow through such a catheter creates static energy (pressure P) as well as dynamic energy (flow Q_{in}) that is directed towards peripheral bronchi and to alveolar compartments. This created overpressure is directly proportional to gas flow, pressure at the end of catheter (opening) and to the ratio of catheter-to-trachea diameter. During expiration phase of spontaneous ventilation, dynamic positive end expiratory pressure (PEEP) is created. Positive pressure at the end of expiration is directly proportional to Q_{in} and V_t .

дящего из легких за одну временную константу (T_e) [10].

Для мужчины весом 80 кг с параметрами спонтанной вентиляции: $V_t = 0,4-0,6$ л, $f = 12-30$ вдохов/мин, $T_e = 1,0-2,5$ с., Q_{in} , необходимый для адекватного вымывания CO_2 из мертвого пространства, должен составлять 20–27 литров/мин. Таким способом можно избежать негативного влияния вентиляции мертвого пространства, без необходимости корректировать параметры вентиляции какими-либо другими средствами (изменением частоты и объема) [9].

Риски при использовании непрерывной вспомогательной вентиляции легких (НВВЛ). Одним из основных рисков при использовании НВВЛ, при установке катетера ниже голосовой щели, является баротравма. В случае острой обструкции верхних дыхательных путей (например, при ларингоспазме, кашле и т. д.), инсuffляция газа через катетер может вызвать избыточное давление и, впоследствии, — баротравму. Мерой предосторожности является реализация системы автоматической блокировки, которая включается, когда давление под воздействием газа достигает 5–8 кПа (не больше 10 кПа), и автоматически отключает подачу газа в катетер до тех пор, пока давление не упадет.

Другие влияния НВВЛ на органы дыхания. При использовании инсuffляционного катетера с одним отверстием в его конце создается динамическое избыточное давление. Фактические результаты подтверждают, что поток газа через такой катетер создает статическую энергию (давление P), а также динамическую энергию (поток Q_{in}), которая направляется в периферические бронхи и альвеолы. Это создаваемое избыточное давление прямо пропорционально потоку газа, давлению в конце катетера и отношению диаметра катетера к диаметру трахеи. Во время фазы выдоха при спонтанной вентиляции, создается динамическое положительное давление конца выдоха (ПДКВ). Положительное давление конца выдоха прямо пропорционально Q_{in} и V_t .

Значение генерируемого во время вентиляции ПДКВ обычно не превышает 3–5 см H_2O . Создаваемое в трахее ПДКВ может уменьшить объем закрытия альвеол, а также стабилизирует их геометрию [9].

Цель исследования — оценка эффективности непрерывной вспомогательной вентиляции легких (НВВЛ) при развитии гиперкапнической дыхательной недостаточности у больных с ХНЗЛ, оперируемых на сердце.

Материал и методы

Гиперкапническая дыхательная недостаточность, обычно связанная с гипоксемией, часто требует интубации трахеи и искусственной вентиляции

PEEP value during tidal ventilation usually does not exceed 3–5 cm H_2O . PEEP created in trachea may decrease the closing volume as well as stabilize alveoli geometry [9].

Purpose of the study. Our aim was to assess the effectivity of continuous flow ventilatory support (CFVS) in those COPD patients undergoing cardiac surgery who developed hypercapnic respiratory failure.

Materials and Methods

Hypercapnic respiratory failure, usually connected with hypoxemia, often requires intubation and mechanical lung ventilation. Non-invasive ventilation is in many cases ineffective, besides the fact that often lasts more than 12 hours and is associated with many problems. Patients with COPD undergoing cardiac surgery may often suffer from hypercapnic RF. We decided to use CFVS for cardiac surgical patients suffering from hypercapnic RF because of our previous experiences with CFVS in COPD patients with global respiratory failure. Patients in our study has not been given any sedatives, opiates or any other drugs affecting or suppressing ventilation. Using nasotracheal catheter with diameter of 5–6 mm, we introduced it with the use of Magill forceps into the trachea about 8 cm below the vocal cords. We performed topical anesthesia of oral cavity, hypopharynx, vocal cords and upper trachea using lignocaine spray or 0.5% bupivacaine. We connected the catheter to the ventilation circuit of ventilator AURA-V (Chirana Medical s.r.o SK). This ventilator is capable of delivering CFVS. We applied humid 37°C warm gas using FiO_2 of 0.30–0.35 so we could obtain SpO_2 of at least 92%. Patients were hemodynamically stable with none or very small dose of norepinephrine < 0.1 $\mu g/kg/min$. On the first day, we applied 2 ml of 0.5% Marcaine aerosol into the catheter using ultrasound nebulizer. Demographic parameters, cardiac surgery data and CFVS data are all shown in table 1.

Results and Discussion

Average time of CFVS application was 3.09 ± 0.9 days (2–4 days). Gas flow setting through the catheter is pictured on the fig. 3. First gas flow setting was 26 ± 2.3 l/min. We completed CFVS by gradually decreasing gas flow Q_{in} up to 7 ± 3 l/min.

Measured $PaCO_2$ values as a mean value derived from four consecutive measurements is given in fig. 4. Average $PaCO_2$ value before connecting the patient to CFVS was 73.2 ± 7.5 mmHg. When CFVS has been successful, $PaCO_2$ dropped to 45.7 ± 4.3 mmHg ($P < 0.01$). Drop in $PaCO_2$ was usually fast in the first 18 hours since the onset of CFVS application. We noticed significant improvement in patient cognitive function as well as rehabilitation soon after the fall in $PaCO_2$. This clinical improvement has also been attributed to improved oxygenation. Only one in 11 patients did not improve using CFVS, and thus had to be intubated and ventilated using conventional ventilation modes.

Changes in PaO_2 during CFVS are depicted in fig. 5. Average PaO_2 value before instituting CFVS

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов.

Table 1. Clinical characteristics of patients.

Patients No	Age, years	Height, cm	Weight, kg	M/F	Surgery operation	CHOPCH Gold grade	CFVS, days	Qin, l/min
1	75	168	74	M	MVR/TVR	2	3	26.8
2	64	177	91	M	AVR/ CABG	3	4	22.9
3	68	181	89	M	AVR/ MVR/TVR	3	4	24.3
4	59	156	55	F	AVR/ MVR	3	3	21.1
5	78	159	67	M	CABG	2	3	27.9
6	81	161	62	M	MVR/TVR	2	3	28.9
7	71	155	74	F	AVR/ CABG	3	4	25.4
8	69	171	84	M	AVR/CABG	2	4	24.6
9	76	157	79	F	AVR/CABG	3	1	27.1
10	71	173	75	M	AVR/ MVR/CABG	2	2	25.4
11	77	158	64	F	AVR/ MVR/TVR	3	3	27.5
Average±SD	71.73±6.53	165.09±9.25	74.0±11.38			2.55±0.52	3.09±0.92	25.62±2.3

Note. M/T/AVR — mitral/tricuspidal/aortal valve replacement; CABG — aortocoronarius bypass; Qin — gas flow during catheter.

Примечание. Для табл. 1, рис. 3–6: Patients No — номер пациентов; age, years — возраст, лет; height — рост; weight — вес; M/F — пол М/Ж; surgery operation — хирургическая операция; CHOPCH — ХОЗБЛ; CFVS, days — НБВЛ, дней; average±SD — среднее значение±стандартное отклонение; M/T/AVR — замена митрального/трехстворчатого/аортального клапана; CABG — аорто-коронарное шунтирование; Qin — поток газа через катетер.

легких. Неинвазивная вентиляция во многих подобных случаях бывает неэффективной. Кроме того, она может продолжаться более 12 часов и ассоциируется с множеством проблем. Пациенты с ХНЗЛ, которым делают операцию на сердце, зачастую страдают гиперкапнической формой ДН. Использовать НБВЛ для кардиохирургических пациентов, страдающих гиперкапнической ДН, решили исходя из нашего предыдущего опыта применения НБВЛ у пациентов с ХНЗЛ в случае декомпенсированной дыхательной недостаточности. Пациентам не назначали каких-либо седативных средств, опиатов или каких-либо других препаратов, влияющих на спонтанную вентиляцию. Используя назотрахеальный катетер диаметром 5–6 мм, вводили его с помощью щипцов Магилла в трахею примерно на 8 см ниже голосовых связок. Местную анестезию ротовой полости, гипотаринкса, голосовых связок и верхней части трахеи проводили лидокаиновым спреем или 0,5% бупивакаином. Катетер подключали к вентиляционному контуру аппарата ИВЛ AURA-V (Chirana Medical s.r.o SK, Словакия), который может обеспечивать НБВЛ. Применяли влажный теплый газ температурой 37 °С, используя FiO₂ 0,30–0,35 для достижения SpO₂ не ниже 92%. Пациенты были гемодинамически стабильны без применения или с применением очень маленькой дозы норэпинефрина (<0,1 мкг/кг/мин). В первый день вводили в катетер с помощью ультразвукового небулайзера 2 мл 0,5% Маркаина в форме аэрозоля. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Среднее время применения НБВЛ составило 3,09±0,9 дней (2–4 дня). Установочное значение потока газа через катетер показано на рис. 3. Вначале устанавливали значение потока газа — 26±2,3 л/мин. Заканчивали НБВЛ, постепенно понижая поток газа Qin до 7±3 л/мин.

Измеренные значения PaCO₂ в виде среднеарифметического, выведенного из четырех

was 59±7.5 mmHg and 99.6±4.5 mmHg just before termination of CFVS ($P<0.01$). The highest values were measured at the end of the second and on the third day of treatment with CFVS.

Average PaO₂/FiO₂ values are in tab. 2. Tab. 2 also shows improved trend of these values. The largest improvement was noticed between first and second day of treatment. This correlated well also with the clinical picture and patient improvement.

Spontaneous breathing frequency has gradually decreased from average value of 24.8±3.6 breaths/min before CFVS to 16±2 breaths/min after weaning from CFVS ($P<0.01$), fig. 6. Decrease in respiratory frequency was registered after 8 hours of CFVS and respiratory frequency has stabilized on the second day of treatment.

In the past years, there has been a trend toward replacement of complete or partial forms of mechanical ventilation in terms of their controlled modes. There are at least four main reasons to justify this replacement:

1. Spontaneous respiratory activity usually should be eliminated when using controlled modes of mechanical ventilation. With the use of supported ventilation modes, on the other hand, the function of respiratory muscles remains the driving force although the spontaneous ventilation is not sufficient. Most of new generation ventilator modes allow spontaneous ventilation and optimization of synchronicity with a spontaneous drive. These ventilation modes also require less vigorous sedation [5, 11].

2. Long period of respiratory muscles inactivity / hypoactivity of respiratory muscles leads to a certain degree of atrophy and maintaining a degree of spontaneous activity may become a protective factor [11].

3. Employment of ventilation regimes with support mode is currently routine practice in those patients, whose weaning poses a challenge [3].

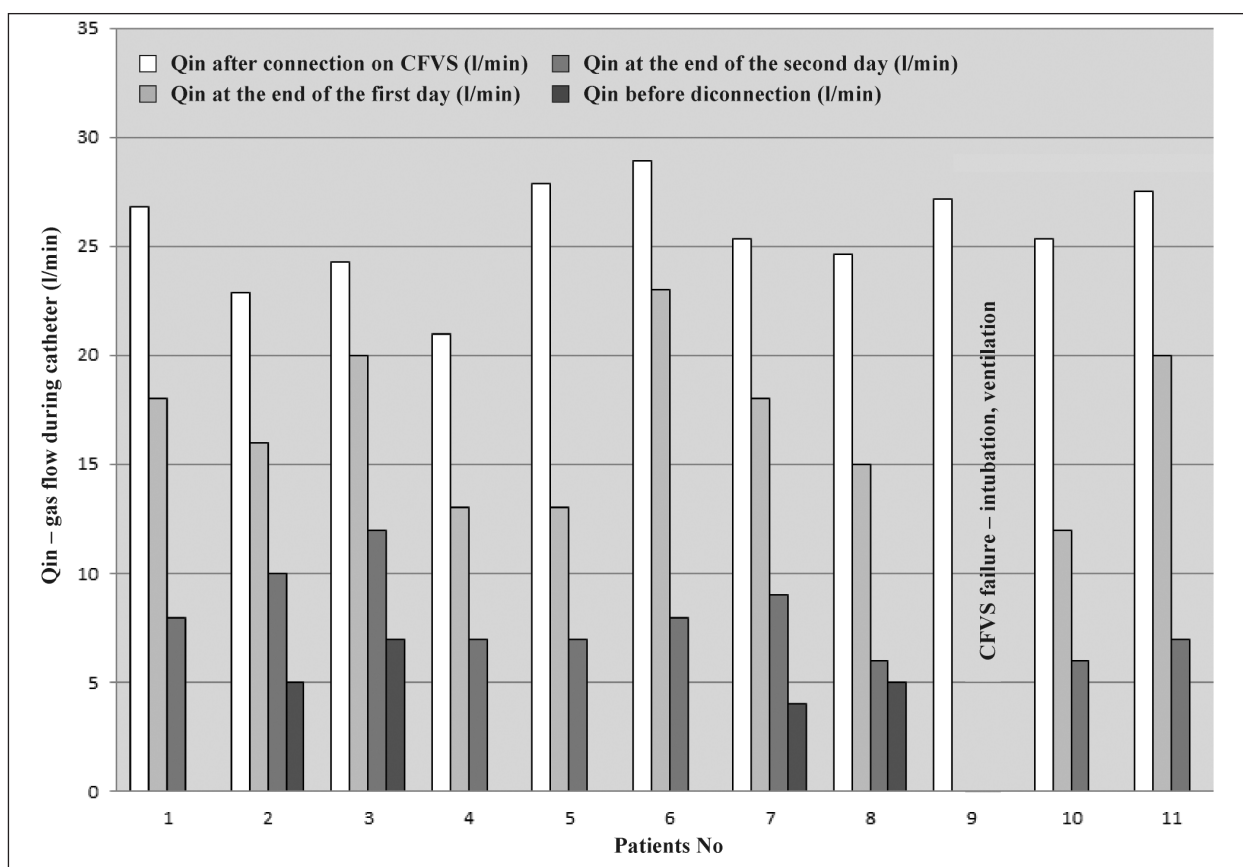


Рис. 3. Средний поток газа через назотрахеальный катетер — Q_{in} (л/мин).

Fig. 3. Average gas flow during nasotracheal catheter — Q_{in} (l/min).

Примечание. Для рис. 3–6: at the end of the first/second day — в конце первого/второго дня; CFVS failure — intubation, ventilation — безуспешность НВВЛ — интубация, ИВЛ; after connection on CFVS — после подключения к НВВЛ; before disconnection — перед отключением.

последовательных измерений, приведены на рис. 4. Среднее значение $PaCO_2$ до подключения пациенту НВВЛ составило $73,2 \pm 7,5$ мм рт. ст. В случаях, когда НВВЛ была успешной, значение $PaCO_2$ падало до $45,7 \pm 4,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Снижение $PaCO_2$ обычно было быстрым в первые 18 часов после начала применения НВВЛ. Отмечали существенное улучшение когнитивных функций пациента, а также их ускоренную реабилитацию вскоре после нсжжения $PaCO_2$. Это клиническое улучшение связывали с улучшением оксигенации крови. Только у одного пациента из 11 не отметили достаточного эффекта НВВЛ, поэтому ему пришлось интубировать трахею и использовать традиционные режимы ИВЛ.

Изменения $PaCO_2$ во время НВВЛ отражены на рис. 5. Среднее значение $PaCO_2$ до начала НВВЛ составило $59 \pm 7,5$ мм рт. ст., а непосредственно перед прекращением НВВЛ оно было равно $99,6 \pm 4,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Самые высокие значения $PaCO_2$ были получены в конце второго и на третий день лечения с помощью НВВЛ.

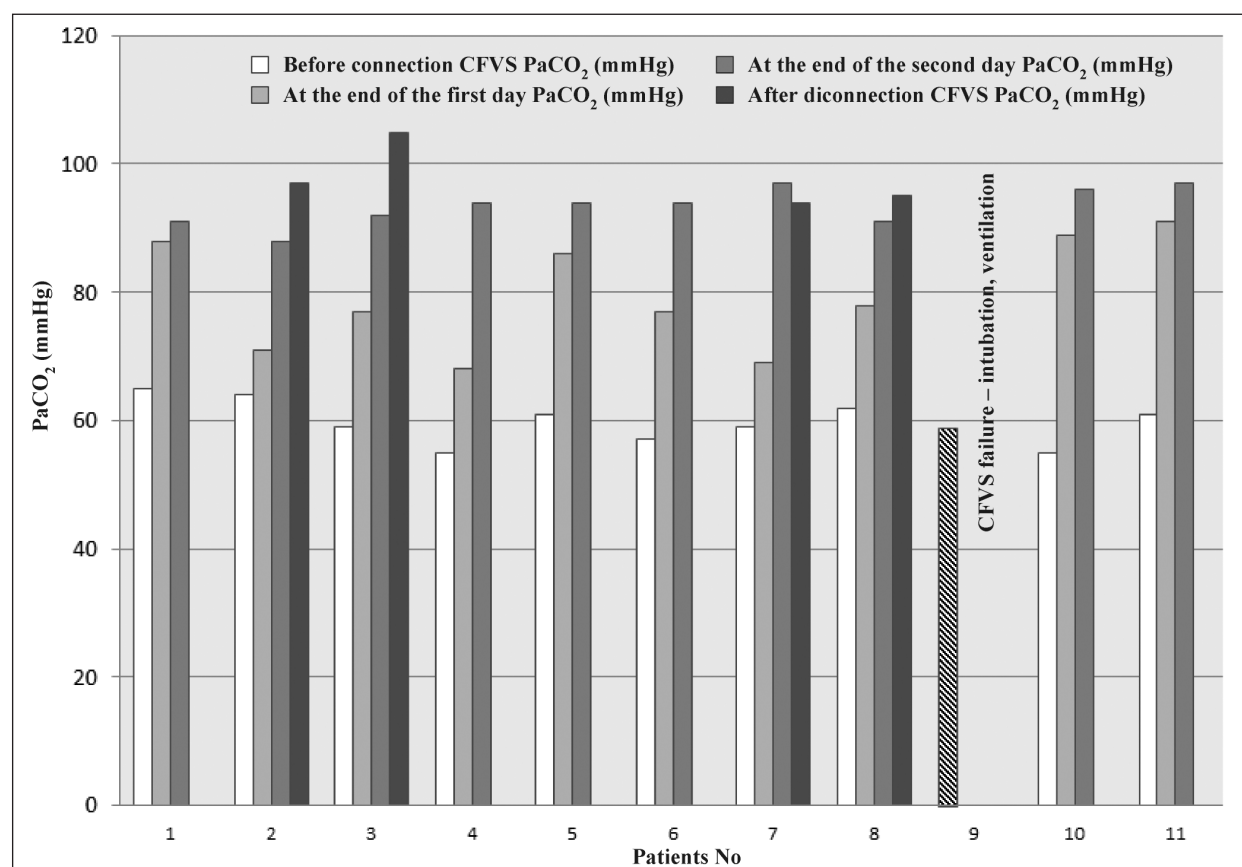
Средние значения $PaCO_2$ / FiO_2 приведены в табл. 2. Наибольший прирост величины PaO_2 / FiO_2 зафиксировали в период между пер-

4. Intensivists prefer less invasive methods of ventilatory support (e.g. HFloNV, mask ventilation) with aims to avoid intubation, ventilation, sedation as well as other adverse effects associated with controlled mechanical ventilation [3].

COPD patients undergoing cardiac surgery represent a risk group of patients, where other factors like postoperative systemic inflammatory response syndrome (SIRS), copious secretions, damage to pulmonary circulation, cardiac failure as well as inflammatory conditions of upper and lower respiratory tract can cause substantial mortality with prolonged ICU stay. Weaning of these patients from the ventilator might be difficult [6].

Patients with healthy lungs undergoing cardiac surgery present with such problems rarely. The result is that we tend to use the same ventilation weaning modes to treat healthy or previously diseased lungs affected with different etiological factors during cardiac surgery.

Use of non-invasive ventilation (NIV) for decompensated COPD was already described in literature. It is frequently used as a tool to alleviate the work of breathing and to avoid endotracheal intubation [3]. NIV is used in a form of tight face mask with the use of pressure — support (PS) mode. Even

Рис. 4. Среднее значение PaCO₂ (мм рт. ст.)Fig. 4. Average value of PaCO₂ (mm Hg).

Примечание. Для рис. 4, 5: Before connection CFVS — перед подключением к НВВЛ; after disconnection — после отключения НВВЛ.

Таблица 2. Среднее значение PaO₂/FiO₂.Table 2. Average value of PaO₂/FiO₂.

Parameters	Average of the examinations during the reference day				
	1	2	3	4	t-test
Day					
PaO ₂ /FiO ₂	171±9.9	227±24.6	267±8.3	285±12.3	P<0.01

Примечание. Parameters — параметры; average of the examinations during the reference day — среднее значение обследований в течение указанного дня.

вым и вторым днем лечения, что коррелировало с клинической картиной и улучшением состояния пациентов.

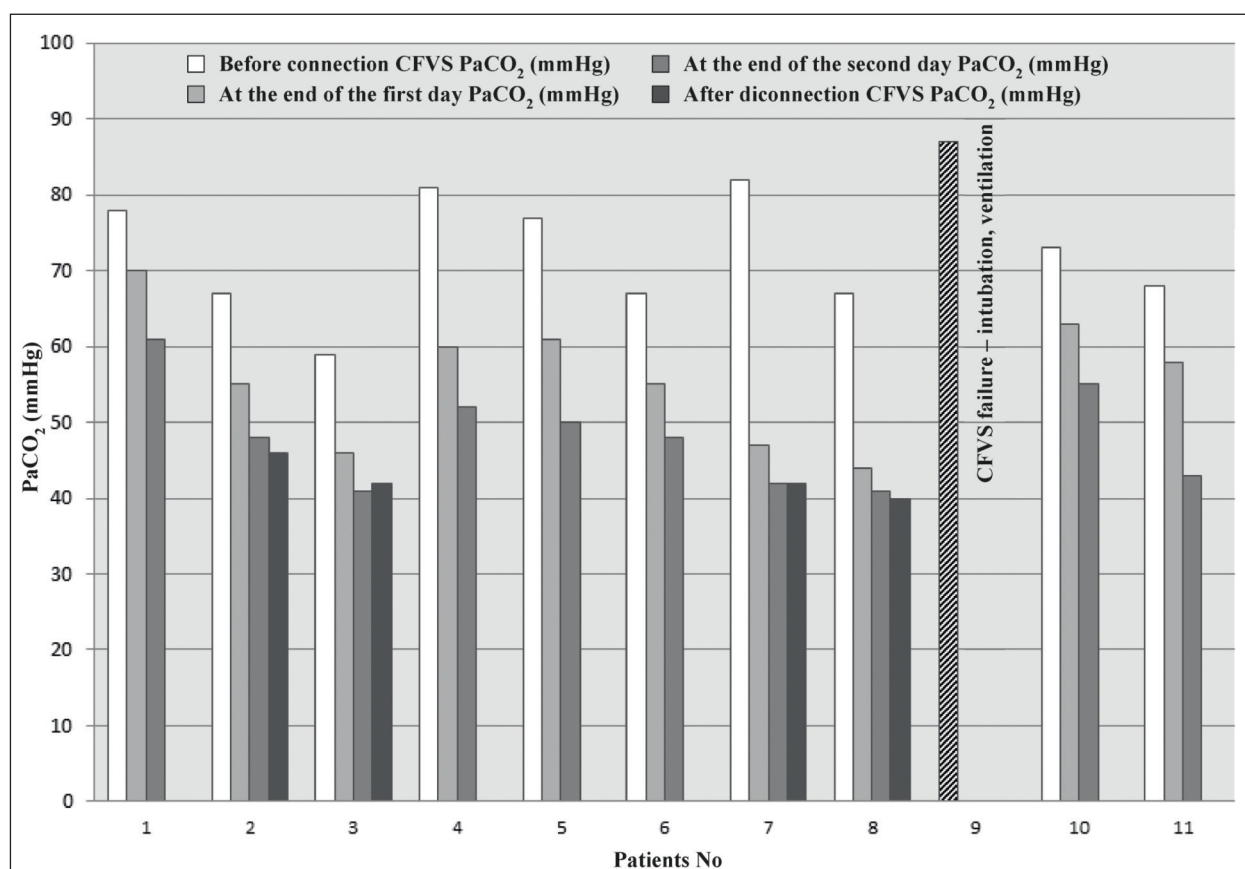
Частота спонтанного дыхания постепенно снижалась со среднего значения 24,8±3,6 вдохов/мин перед началом НВВЛ до 16±2 вдохов/мин после прекращения НВВЛ (p<0,01), рис. 6. Снижение частоты дыхания регистрировали через 8 часов после начала НВВЛ, при этом стабилизация этой величины происходила на второй день лечения.

В последние годы наметилась тенденция к снижению частоты применения полной или частичной искусственной вентиляции легких с использованием контролируемых режимов. Имеется, как минимум, 4 основные причины, обосновывающие эту тенденцию:

1. При использовании контролируемых режимов искусственной вентиляции легких обычно приходится исключать спонтанную

short-term use of NIV with face mask can have adverse effects, e.g. failure to achieve appropriate seal with face leading to patient-ventilator asynchrony, bruising of the face skin, aerophagy, vomiting, conjunctival irritation, dry mucous membranes, claustrophobia, inability to be fed by mouth, coughing, problematic suctioning etc. Effectivity of NIV can, therefore, be significantly decreased [2, 3, 11].

CFVS, on the other hand, is also associated with a few side effects like the need of introducing nasotracheal catheter by intensivists. Mechanical trauma of the upper airways is possible although not frequent. Because virtually all patients are hypercapnic, employment of any central hypnotic agents should be avoided to allow, topical anesthetics to be used only prior to administration of the catheter. In case of any rise of intrathoracic pressure (cough, laryngospasm etc.), software of the ventilator will block inflow of fresh gases, thus protecting lungs from barotrauma.

Рис. 5. Среднее значение PaCO₂ (мм рт. ст.)Fig. 5. Average value of PaCO₂ (mm Hg)

дыхательную деятельность. С другой стороны, при использовании режимов вспомогательной вентиляции функция дыхательных мышц сохраняется, хотя спонтанная вентиляция является недостаточной. Большинство аппаратов ИВЛ нового поколения имеют режимы, допускающие спонтанную вентиляцию и позволяющие оптимизировать синхронность респиратора со спонтанным дыханием. Применение таких режимов вентиляции требует гораздо менее глубокой седации пациентов [5, 11].

2. Длительная неактивность/гипоактивность дыхательных мышц ведет к определенной степени их атрофии, и поддержание какой-либо спонтанной мышечной активности может являться защитным фактором [11].

3. Использование схем вентиляции с включением режимов вспомогательной вентиляции в настоящее время является установившейся практикой в отношении пациентов, отключение которых от вентиляции не просто [3].

4. Реаниматологи все чаще предпочитают наименее инвазивные методы вспомогательной вентиляции (например, назальная высокопоточная оксигенация, вентиляция маской), с целью избегания интубации трахеи, ИВЛ, седации, а также других нежелательных моментов, связанных с контролируемой искусственной вентиляцией легких [3].

Regarding CFVS, we did not find its use in any literature for hypercapnic respiratory failure. However, we recorded similar results with CFVS as other authors with NIV regarding improved gas exchange after 60 minutes of CFVS [12].

CFVS lacks all the disadvantages that non-invasive ventilation mode associate with using either face mask or nasal mask presented by Conti (1997). We noticed a decrease in tidal volume necessary for dead space ventilation (V_{Daw}/V_T) as a key factor for improvement when using CFVS. Decrease in breathing efforts during inspiration is also a benefit. This implies that CFVS mode may be as effective as ventilation modes operating using a different principle [8, 9].

An important factor when weaning the patient from the ventilator is the number of days on ventilator [11]. The need to continue mechanical lung ventilation commonly appears in about 10-50% of postoperative patients [6]. In our group of patients ventilated with CFVS, weaning of 1 patient out of 11 was not successful.

Conclusion

CFVS is an effective and minimally invasive mode of ventilator support that can be used in hypercapnic respiratory failure to avoid the need in intubation and conventional ALV.

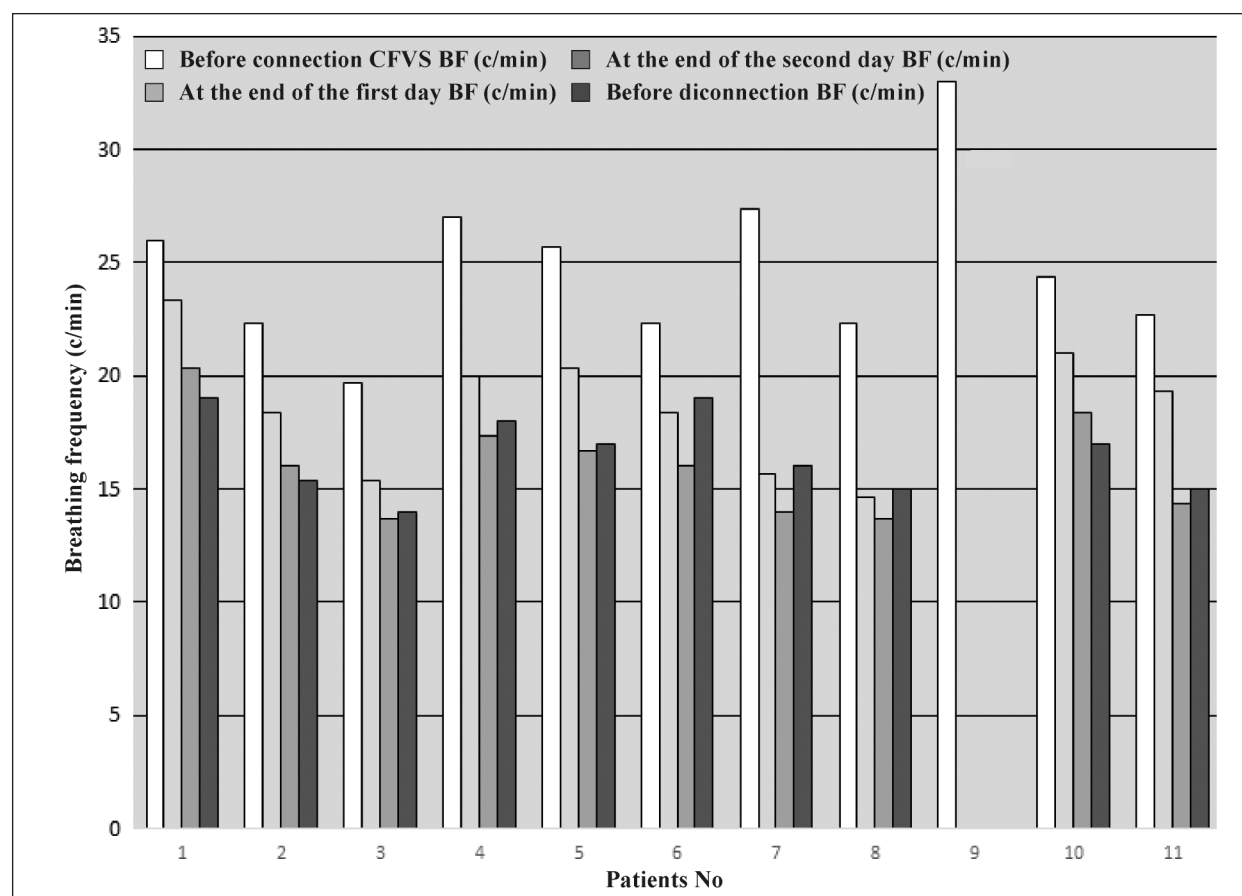


Рис. 6. Средняя частота дыхания.

Fig. 6. Average breathing frequency.

Примечание. Before connection/disconnection BF (c/min) — ЧД (вд./мин) перед подключением/отключением.

Больные с ХНЗЛ, которым выполняется операция на сердце, представляют собой пациентов группы риска. Многие сопутствующие факторы, такие как послеоперационный синдром системной воспалительной реакции (ССВР), обильные патологические потери, нарушения легочного газообмена, сердечная недостаточность, а также воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, могут повышать летальность в случае их длительного пребывания в ОРИТ. При отключении таких пациентов от аппарата ИВЛ могут возникнуть существенные трудности [6].

У пациентов со здоровыми легкими, которым делаются операции на сердце, редко возникают подобные проблемы. В результате зачастую используются одинаковые режимы отключения от ИВЛ у больных со здоровыми или ранее поврежденными легкими, на которые дополнительно воздействуют различные этиологические факторы во время операции на сердце.

Применение неинвазивной вентиляции (НИВ) в случае декомпенсированной ХНЗЛ уже описано в литературе. Она часто используется как средство уменьшения работы дыхания, а также для избегания эндотрахе-

альной интубации [3]. НИВ используется с помощью плотной лицевой маски и применения режима поддержки давлением (ПД). Даже кратковременное использование НИВ может иметь нежелательные эффекты, например, неадекватное прилегание лицевой маски к лицу, ведущее к асинхронности спонтанного дыхания и вентиляции, повреждения кожи лица, аэрофагия, рвота, раздражение конъюнктивы, сухость слизистых, клаустрофобия, невозможность кормления через рот, кашель, проблемы с санацией и т. д. Тем самым, эффективность НИВ может существенно снизиться [2, 3, 11].

НВВЛ, с другой стороны, также ассоциируется с несколькими побочными эффектами, например, необходимостью введения назотрахеального катетера. Возможна также механическая травма верхних дыхательных путей, хотя это случается нечасто. У пациентов с гиперкапнией приходится избегать любых центральных снотворных средств и использовать перед введением катетера только местные анестетики. В случае какого-либо повышения интраторакального давления (кашель, ларингоспазм и т. д.), программное обеспечение

аппарата блокирует подачу свежего газа, тем самым защищая легкие от баротравмы.

Мы не нашли в литературе упоминаний о применении НВВЛ при гиперкапнической дыхательной недостаточности. Однако результаты применения НВВЛ — улучшение газообмена после начала НВВЛ, оказались схожими с результатами, полученными другими авторами при использовании НИВ [12].

НВВЛ не имеет всех тех недостатков режима неинвазивной вентиляции с использованием как лицевой, так и носовой маски, которые были представлены Conti (1997). Снижение дыхательного объема, необходимое для вентиляции мертвого пространства (МПан/ДО), считаем ключевым фактором улучшения газообмена при использовании НВВЛ. Уменьшение работы дыхания во время вдоха также является ее преимуществом. Это подразумевает, что режим НВВЛ может быть так же

эффективен, как и режимы вентиляции, работающие на другом принципе [8, 9].

Важным фактором при отключении пациента от ИВЛ, является число ИВЛ-дней [11]. Необходимость продолжения механической вентиляции легких возникает примерно у 10–50% послеоперационных пациентов [6]. В нашем исследовании, среди пациентов, которые получали НВВЛ, проблемы с отключением от респиратора возникли только у 1 пациента из 11.

Заключение

НВВЛ является эффективным и минимально инвазивным режимом вспомогательной вентиляции легких, который может применяться при развитии гиперкапнической дыхательной недостаточности для избегания необходимости интубации трахеи и проведения традиционной ИВЛ.

Литература

1. Beňačka R. Patofyziológia. 2010 – CD Proceedings of scientific and professional works ISBN 978-80-7097-827-6
2. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P., Salcedo E., Navarro M., Ochando R. Severe Acute Exacerbations and Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 2005; 60: 925–931. PMID: 16055622, PMCID: PMC1747235, DOI: 10.1136/thx.2005.040527
3. Bauman K.A. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. UpToDate. Accessed May 23, Available from: [online]. <http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-positive-pressure-ventilation-in-acute-respiratory-failure-in-adults>. 2014.
4. Feller-Kopman D., Stoller J., Finley G. Use of Oxygen in Patients with Hypercapnia [online]. UpToDate. 2007. Available from: online. <http://of-oxygen-in-patients—with-hypercapnia>. Accessed May 25, 2014.
5. Ballen G. Invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure Complicating Chronic Obstructive Pulmonary Disease [online]. UpToDate. 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/invasive-mechanical-ventilation-in-acute-respiratory-failure-complicating-chronic-obstructive-pulmonary-disease>. Accessed May 25, 2014.
6. Wakatsuki D., Sadler D. Invasive Mechanical Ventilation in Acute Exacerbation of ХНЗЛ: Prognostic Indicators to Support Clinical Decision Making. *JICS*. 2012; 13 (3): 239.
7. Török P., Depta E., Donič V., Nosál M., Imrecze Š., Beňová J., Galková K., Paulíková M., Berešik M., Jankajová M., Paulíny M. Объемная капнография как способ оценки эффективности альвеолярной вентиляции в клинической практике. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 16–24. DOI: :10.15360/1813-9779-2018-5-16-24
8. Török P., Čandík P., Šalantay J., Májek M., Kolník J. Вентиляционная поддержка непрерывным потоком (VПКР) (клинический опыт). *Общая реаниматология*. 2006; 2(4): 67–75. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-4-67-75
9. Török P., Čandík P., Šalantay J., Májek M., Kolník J. Вентиляционная поддержка непрерывным потоком. Физические, математические и клинические предпосылки и принципы. *Общая реаниматология*. 2006; 2(4): 13–21. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-4-13-21
10. Čandík P., Rybár D., Depta E., Sabol E., Kolesár A., Galková K., Török P., Doničová V., Imrecze Š., Nosál M., Donič V. Relationship Between Dynamic Expiratory Time Constant τ_{edyn} and Parameters of Breathing Cycle in Pressure Support Ventilation Mode. *Physiol. Res*. 2018; 67; (6): 875–879.
11. Lellouche F., Mancebo J., Joliet J., Roeseler J., Schortgen F., Dojat M., Cabello B., Bouadma L., Rodriguez P., Maggiore S., Reynaert M., Mersmann S., Brochard L. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006 Oct; 174 (8): 894–900. PMID:16840741, PMCID:PMC4788698, DOI:10.1164/rccm.200511-1780OC
12. Nickol A., Hart N., Hopkinson N., Hamnegård C.H., Moxham J., Simmonds A., Polkey M. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with COPD treated with NIV Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008; 3(3): 453–462. Published online 2008. PMCID: PMC2629992

Поступила 26.05.19

References

1. Beňačka R. Patofyziológia. 2010 – CD Proceedings of scientific and professional works ISBN 978-80-7097-827-6
2. Soler-Cataluña J.J., Martínez-García M.A., Román Sánchez P., Salcedo E., Navarro M., Ochando R. Severe Acute Exacerbations and Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 2005; 60: 925–931. PMID: 16055622, PMCID: PMC1747235, DOI: 10.1136/thx.2005.040527
3. Bauman K.A. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. UpToDate. Accessed May 23, Available from: [online]. <http://www.uptodate.com/contents/noninvasive-positive-pressure-ventilation-in-acute-respiratory-failure-in-adults>. 2014.
4. Feller-Kopman D., Stoller J., Finley G. Use of Oxygen in Patients with Hypercapnia [online]. UpToDate. 2007. Available from: online. <http://of-oxygen-in-patients—with-hypercapnia>. Accessed May 25, 2014.
5. Ballen G. Invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure Complicating Chronic Obstructive Pulmonary Disease [online]. UpToDate. 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/invasive-mechanical-ventilation-in-acute-respiratory-failure-complicating-chronic-obstructive-pulmonary-disease>. Accessed May 25, 2014.
6. Wakatsuki D., Sadler D. Invasive Mechanical Ventilation in Acute Exacerbation of ХНЗЛ: Prognostic Indicators to Support Clinical Decision Making. *JICS*. 2012; 13 (3): 239.
7. Török P., Depta E., Donič V., Nosál M., Imrecze Š., Beňová J., Galková K., Paulíková M., Berešik M., Jankajová M., Paulíny M. Volumetric capnography as a tool for evaluation of alveolar ventilation effectivity in clinical practice. *Obschaya reanimatologia=General reanimatology*. 2018; 14 (5): 16–24 [In Russ.]. DOI: :10.15360/1813-9779-2018-5-16-24
8. Török P., Čandík P., Šalantay J., Májek M., Kolník J. Ventilation support using continuous flow (VПКР). *Obschaya reanimatologia=General reanimatology* 2006; 2 (4): 67–75 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-4-67-75
9. Török P., Čandík P., Šalantay J., Májek M., Kolník J. Ventilation support using continuous flow (physical and mathematical principles). *Obschaya reanimatologia=General reanimatology* 2006; 2(4): 13–21 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-4-13-21
10. Čandík P., Rybár D., Depta E., Sabol E., Kolesár A., Galková K., Török P., Doničová V., Imrecze Š., Nosál M., Donič V. Relationship Between Dynamic Expiratory Time Constant τ_{edyn} and Parameters of Breathing Cycle in Pressure Support Ventilation Mode. *Physiol. Res*. 2018; 67; (6): 875–879.
11. Lellouche F., Mancebo J., Joliet J., Roeseler J., Schortgen F., Dojat M., Cabello B., Bouadma L., Rodriguez P., Maggiore S., Reynaert M., Mersmann S., Brochard L. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006 Oct; 174 (8): 894–900.
12. Nickol A., Hart N., Hopkinson N., Hamnegård C.H., Moxham J., Simmonds A., Polkey M. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with COPD treated with NIV Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008; 3(3): 453–462. Published online 2008. PMCID: PMC2629992

Received 26.05.19

Заместительная терапия препаратами антитромбина в комплексном лечении сепсиса

И. В. Редкин¹, А. Ф. Лопатин¹, А. Г. Яворовский², В. В. Лихванцев^{1,2}

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

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

Supplementation therapy with Antithrombin Drugs in the Combined Treatment of Sepsis

Ivan V. Redkin¹, Andrey F. Lopatin¹, Andrey G. Yavorovskiy², Valery V. Likhvantsev^{1,2}

¹ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
61/2 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

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

Цель работы — оценить эффективность применения заместительной терапии недостаточности антитромбина при комплексном лечении сепсиса.

Материал и методы. Провели проспективно — ретроспективное исследования эффективности заместительной терапии недостаточности антитромбина при сепсисе; обследованы 90 пациентов. В зависимости от того, проводили ли коррекцию недостаточности антитромбина, пациентов разделили на две группы. Первичной точкой исследования выбрали композитный исход — частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы через 28 дней после начала лечения. Вторичные точки исследования — частота развития неблагоприятных событий на 28 день от начала лечения и 180 дневная летальность.

Результаты. Группы не различались между собой ни по 28-дневной летальности, ни по композитному исходу. При анализе вторичных точек выявили, что в группе пациентов получавших заместительную терапию антитромбином, риск развития острого почечного повреждения был существенно ниже на 28 и 180 сутки от начала лечения: OR 3,5 [95% CI 1,05–11,66] при $p=0,04$ и OR 2,92 [95% CI 1,02–8,31] при $p=0,045$, соответственно.

Заключение. Коррекция уровня антитромбина до уровня активности «более 61%» ассоциирована со снижением частоты развития острой почечной недостаточности III ст. (KDIGO).

Ключевые слова: сепсис; заместительная терапия; антитромбин; острая почечная недостаточность

Purpose — to assess the efficacy of supplementation therapy for antithrombin deficiency in the combined treatment of sepsis.

Materials and methods. A prospective-retrospective study of the efficacy of supplementation therapy for antithrombin deficiency during sepsis was carried out; 90 patients were examined. The patients were split into two groups whether antithrombin deficiency correction was or was not undertaken. The composite outcome — the incidence of cardiovascular complications as of day 28 from the therapy commencement — was chosen as the primary endpoint of the study. The secondary endpoints of the study were prevalence of adverse events as of day 28 from the therapy commencement and 180-day mortality.

Results. There was no difference between the groups either in respect of 28-day mortality or composite outcome. Analysis of secondary endpoints revealed that in the group of patients who received antithrombin supplementation therapy, the risk of development of an acute renal injury was significantly lower on day 28 and 180 from therapy commencement: OR 3.5 [95% CI 1.05–11.66] at $P=0.04$ and OR 2.92 [95% CI 1.02–8.31] at $P=0.045$, respectively.

Conclusion. Correction of antithrombin level to activity level 'over 61%' is associated with decreased incidence degree III acute kidney failure (KDIGO).

Keywords: sepsis; antithrombin supplementation therapy; acute kidney failure

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-34-43

Адресс для корреспонденции:

Иван Валерьевич Редкин
E-mail: redkin70@mail.ru

Correspondence to:

Ivan V. Redkin
E-mail: redkin70@mail.ru

Введение

SEPSIS III (Surviving Sepsis Campaign III) предлагает рассматривать сепсис, как опасную для жизни дисфункцию органов, вызванную дисрегуляцией ответной реакции организма на инфекцию [1]. Летальность пациентов с сепсисом составляет 25–30%, а у больных с септическим шоком может достигать 35–40% и более [2].

Непосредственной причиной смерти при сепсисе в большинстве случаев является полиорганная недостаточность. Чаще всего поражается сердечно — сосудистая (до 80% случаев) система, почки (до 70%) и система дыхания (60–65%), реже, нервная система (до 50%) и печень (35% случаев) [3–5]. Свертывающая система крови страдает более чем у половины больных (до 55–60%), занимая, таким образом, положение «где-то в середине списка».

Нарушения коагуляции часто проявляются в виде синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [6]. При этом наблюдается снижение уровня физиологических антикоагулянтов в плазме, включая антитромбин (АТ), что является маркерами активации системной коагуляции [7, 8]. В частности, снижение активности АТ является следствием чрезмерного образования тромбина [9], повышенной проницаемости сосудов [10], ускоренной дегградации АТ, развивающихся в рамках ДВС [11] и в значительной степени влияющих на летальность при сепсисе [12].

Эффективность заместительной терапии антитромбином в составе комплексного лечения сепсиса изучалась, по крайней мере, в шести рандомизированных контролируемых исследованиях [13–18]. Были получены противоречивые результаты. Так, в исследовании «KyberSept» (2001) не было обнаружено какого-либо положительного эффекта от введения высоких доз АТ [18]. Однако, анализ в подгруппах показал лучшую выживаемость пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС [17]. Hayakawa et al. (2018) продемонстрировали, что терапия препаратами АТ в низких дозах (1500 МЕ/сут в течение 3 дней) улучшает результаты лечения; летальность пациентов группы «с очень низкой антитромбиновой активностью» была заметно ниже среди тех пациентов, которые получали терапию антитромбином [19].

О положительных эффектах терапии антитромбином сообщалось и в нескольких менее мощных исследованиях [13, 14, 16, 20, 21].

Тем не менее, в последней редакции SEPSIS III рекомендация по включению АТ в состав комплексного лечения сепсиса отсутствуют ввиду недоказанной эффективности [22].

Если именно это является причиной сдержанного отношения к терапии антитромбином

Introduction

SEPSIS-3 (Surviving Sepsis Campaign 3) suggests considering sepsis as a life-threatening dysfunction of organs that is caused by dysregulation of the body's response to infection [1]. Mortality of sepsis patients amounts to 25–30% and might reach 35–40% and more in septic shock patients [2].

In most cases, the immediate cause of death during sepsis is multiple organ failure. Most frequently affected are cardiovascular system (up to 80% of cases), kidneys (up to 70%) and respiratory system (60–65%); nervous system (up to 50%) and liver (35% of cases) are affected rarer [3–5]. Blood coagulation system suffers in more than half of patients (up to 55–60%), thus, being somewhere «in the middle of the list».

Coagulation disorders often manifest as disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome (DIC) [6]. In this instance, decrease of plasma physiological anticoagulants including antithrombin (AT), which are markers of system coagulation activation, is observed [7,8]. In particular, reduced AT activity is a consequence of excessive formation of thrombin [9], increased permeability of vessels [10], and accelerated degradation of AT, which develop as part of DIC [11] and largely affect mortality during sepsis [12].

The efficacy of antithrombin supplementation therapy as part of combined treatment of sepsis was studied at least in six randomized controlled studies [13–18]. Contradictory results were received. For example, the KyberSept study (2001) did not find any positive effect from administration of high doses of AT [18]. However, analysis in subgroups showed better survivability of patients with sepsis-associated DIC [17]. Hayakawa et al. (2018) demonstrated that AT therapy at low doses (1500 IU/day for 3 days) improves the treatment outcome; mortality of patients in the 'very low antithrombin activity' group was noticeably lower in patients who received antithrombin therapy [19].

Positive effects of antithrombin therapy were also reported in a few smaller studies [13, 14, 16, 20, 21].

Nevertheless, the latest version of SEPSIS-3 does not include a recommendation to include AT into combined treatment of sepsis due to unproven efficacy [22].

If this is the reason for reserved attitude to antithrombin therapy during sepsis, this study has been undertaken to obtain additional data in this field. Its purpose was to assess the efficacy of supplementation therapy for antithrombin deficiency in combined treatment of sepsis.

Materials and Methods

Characterization of patients. A cohort prospective-retrospective study of 137 sepsis patients was carried out. The control group (no antithrombin therapy) was

при сепсисе, то исследование предприняли с целью получения дополнительных данных в этом направлении.

Материал и методы

Общая характеристика больных и методы исследования. Проведено проспективно-ретроспективное когортное исследование 137 пациентов с сепсисом. Контрольная группа (терапия антитромбином не проводилась) была сформирована ретроспективно на основании анализа историй болезни 83 пациентов с сепсисом, проходивших лечение в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и ФГКУ ГКВГ г. Голицыно в период с 11.2017 г. по 04.2019 г. 33 пациента этой группы не соответствовали критериям включения во второй этап исследования (уровень активности антитромбина $>61\%$). Таким образом, 50 пациентов приняли участие в исследовании в качестве контрольной группы, согласно одобрению Независимого комитета по этике, протокол № 9 от «12» октября 2017 г.

Исследуемая группа (54 пациента с сепсисом с уровнем антитромбина «менее 60%» вводили антитромбин) набиралась проспективно с 01.2016 г. по 12.2018 г. 4 пациента этой группы встретили критерии исключения и 10 пациентов критерии не включения. Таким образом, исследуемая группа составила 40 пациентов, отвечавших требованиям настоящего исследования. Схема исследования показана на рисунке.

Исследуемая и контрольная группы были сравнимы по гендерному и возрастному признакам, по активности антитромбина, а также наличию в анамнезе заболеваний: нарушение ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек (табл. 1).

Таким образом, проведенное сравнение, позволяет считать выделенные группы сравнимыми, а результаты проведенного исследования корректными.

Критерии включения:

1. Установленный сепсис хирургического и нехирургического профиля с выявленным источником инфекции.
2. Время от момента установки диагноза «Сепсис» до включения в исследование — не более 48 часов.
3. Возраст 18–75 лет.
4. Активность антитромбина $\leq 61\%$.
5. Отсутствие хронических воспалительных заболеваний в анамнезе.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах.

Table 1. Characterization of patients in groups.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	Control	Study	
Number of patients, n	50	40	
Men/women, n (%)	33/17 (66/34)	23/17 (57.5/42.5)	0.9
Age of patients, years mean $\pm$ SD	49 $\pm$ 15	51 $\pm$ 15	0.8
AT activity % [IQR]	51 [38–60.8]	44 [32–60.9]	0.7
Arrhythmias, n (%)	12 (23)	7 (17.5)	0.62
IHD, n (%)	8 (12)	4 (10)	0.6
CI, n (%)	10 (20)	6 (15)	0.77
CKD (w/o reference to a stage), n (%)	3 (1.5)	1 (2.5)	0.43

Примечание. Для табл. 1, 2: parameters — параметры; values of ... in groups — значения в группах; men/women — мужчин/женщин; age, years, mean — возраст, лет, среднее; activity [IQR] — активность [МКИ]; arrhythmias — аритмии; IHD — ИБС; CI — СН; CKD (w/o reference to a stage) — ХБП (без указания стадии).

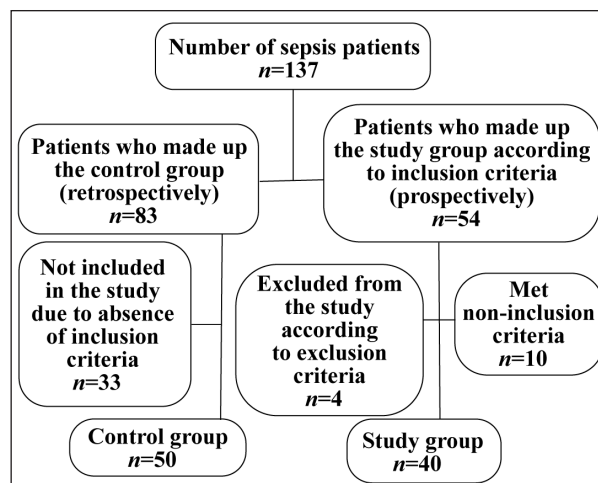


Схема исследования.

Study design.

Примечание. Для рис. 1, табл. 1: Number of...patients — число пациентов; the control/study group — контрольная/исследуемая группа. ... sepsis ... — с сепсисом; ... who made up ... — составившие; retrospectively/prospectively — ретроспективно/проспективно; according to inclusion criteria — в соответствии с критериям включения; not included in the study due to absence of inclusion criteria — не вошли в исследование по причине отсутствия критериев включения; excluded from the study according to exclusion criteria — исключены из исследования в соответствии с критериями исключения; met non-inclusion criteria — встретили критерии не включения.

formed retrospectively based on the analysis of case records of 83 sepsis patients who were treated in Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution, M. F. Vladimirovsky Moscow Region Clinical and Research Institute («MONIKI»), and Golitsino Federal State Major Clinical Military Hospital, during the period of 11.2017 to 04.2019. 33 patients of that group did not meet the criteria of inclusion into the second stage of the study (antithrombin activity $>61\%$). So, 50 patients were included in the study as the control group, as endorsed by the Independent Ethics Committee, Minutes No. 9 dated 12 October 2017.

The study group (54 sepsis patients having antithrombin activity level 'less than 60%', to whom antithrombin was administered) was selected prospectively from 01.2016 to 12.2018. In 4 patients of that group, exclusion criteria were found, and in 10 patients — non-inclusion criteria. Thus, the study group consisted of 40 pa-

Критерии не включения:

1. Наличие онкологических заболеваний.
2. Наличие ВИЧ-инфекции.
3. Беременность.

Критерии исключения:

1. Серьезные хирургические осложнения, связанные с оперативным вмешательством (массивное кровотечение, геморрагический шок).

Диагностику и терапию сепсиса проводили в соответствии с рекомендациями SEPSIS III [22]. Стартовая антибактериальная терапия включала препараты широкого спектра действия; после верификации патогена и установления чувствительности, при необходимости, проводили коррекцию назначений. Инфузионную терапию также проводили в соответствии с рекомендациями SEPSIS III [22].

Стратегия и тактика интенсивной терапии была одинакова для всех пациентов. Суточный мониторинг проводился в соответствии с требованиями «Гарвардского стандарта» [23].

Единственным отличием исследуемой группы явилась коррекция уровня антитромбина путем в/в введения препарата АНТИТРОМБИН III человеческий «BAXTER, AG» США. Принимая во внимание результаты проведенного ранее исследования [24], пациентам, у которых уровень антитромбина на 5-е сутки составлял менее 61% активности, проводили заместительную терапию АТ до достижения целевого уровня «более 61% активности». Данный уровень АТ поддерживали все время пребывания пациента в ОРИТ, путем, при необходимости, проведения повторных трансфузий.

Дозу и частоту введения всегда устанавливали на основании клинической эффективности и результатов лабораторных исследований в каждом конкретном случае, индивидуально.

Начальную дозу рассчитывали согласно инструкции по применению препарата:

$$Dd = Mt \times ((Lt - Li) / 2)$$

Где, Lt — целевой уровень активности АТ (%); Li — исходный уровень активности АТ (%); Mt — масса тела (кг); Dd — необходимая доза препарата (МЕ).

Исследования показателей гемостаза выполнялись на анализаторе ACL TOP 700 («Instrumentation Laboratory», США).

Конечные точки исследования. Первичная конечная точка — композитный исход и 28 дневная летальность, вторичная композитный исход и 180 дневная летальность.

Неблагоприятными клиническими событиями (осложнениями) считали:

- ОРДС в соответствии с Берлинским определением [25].
- ОШН (острая сердечная недостаточность). Диагноз ОШН ставили на основании стойкого снижения среднего АД ниже 65 мм рт. ст., с исключением других возможных причин артериальной гипотензии и потребность в инотропной поддержке в виде постоянной инфузии вазопрессоров с подсчетом общей дозы Vasopressor Score (вазопрессорный индекс) [добутамин $\times 1$] + [норадреналин $\times 100$] [26].
- ОПН в соответствии с критериями KDIGO, 2012 г. [27];

ОНСЦО — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые и церебральные осложнения:

tients meeting the study requirements. The study design is presented on fig. 1.

The study and control groups were comparable as regards gender and age, antithrombin activity, and past history of: cardiac rhythm disorders, ischemic heart disease, cardiac insufficiency, and chronic kidney disease (table 1).

Thus, the comparison between groups revealed no differences in parameters shown (table 1).

Inclusion criteria

1. established 'sepsis' of surgical and non-surgical profile with an identified source of infection,
2. time from 'sepsis' establishment to inclusion into the study is no longer than 48 hours,
3. Age of 18 to 75 years,
4. Antithrombin activity $\leq 61\%$,
5. Absence of past history of chronic inflammatory diseases.

Non-inclusion criteria

1. Presence of oncological diseases,
2. Presence of HIV infection,
3. Pregnancy.

Exclusion criteria

1. Severe surgical complications related to operative intervention (massive hemorrhage, hemorrhagic shock).

Sepsis diagnosis and therapy followed SEPSIS III guidelines [22]. The starting antibacterial therapy included drugs of a wide range of action; after pathogen verification and establishment of sensitivity, if necessary, the prescribed therapy was adjusted. The infusion therapy was also carried out pursuant to SEPSIS III guidelines [22].

The intensive care strategy and tactics was the same for all patients. Daily monitoring was carried out in compliance with the Harvard Standard requirements [23].

The only difference of the study group consisted in antithrombin correction by intravenous administration of the drug ANTITHROMBIN III human (BAXTER, USA). Taking into account the results of earlier study [24], patients whose antithrombin on day 5 was less than 61% of activity, received supplementation AT therapy until the target value of 'over 61% of activity' was reached. The said level of AT activity was maintained during the whole period of patient's stay in ICU, as necessary, by repeated transfusions.

The dose and regularity of administration was always set based on clinical efficacy and laboratory findings individually in each particular case.

The starting dose was calculated according to product's instructions for use:

$$Dd = Mt \times ((Lt - Li) / 2)$$

where Lt is the target AT activity (%); Li is the initial AT activity (%); Mt is the body weight (kg); Dd is the required dose of the drug (IU).

Homeostasis was examined using analyzer ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, USA).

Endpoints of the study. The primary endpoint of the study was the composite outcome: the prevalence of cardiovascular complications on day 28 from treatment commencement. The secondary endpoints were the incidence of adverse events as of day 28 from treatment commencement and 180 day mortality.

The following was considered an adverse clinical event (complication):

- ARDS according to the Berlin definition [25].

- Событие острого инфаркта миокарда [28].
- Хроническая сердечная недостаточность впервые появившиеся, внутрибольничные, признаки или симптомы стенокардии (одышка или усталость, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, увеличение «легочного давления», легочные хрипы при аускультации, кардиомегалия).
- НОС (нефатальная остановка сердца) — отсутствие сердечного ритма или наличие хаотического ритма, требующего любого компонента базовой или расширенной поддержки сердечной деятельности [29].
- ВВА (впервые выявленное или вновь возникшее нарушение ритма сердца): ЭКГ свидетельствует о трепетании, фибрилляции предсердий или блокаде атриовентрикулярной проводимости второй или третьей степени.
- Инсульт, который согласно ACS-NSQIP определяется как эмболическое, тромботическое или геморрагическое церебральное заболевание (осложнение) с устойчивой остаточной двигательной, сенсорной или когнитивной дисфункцией [30].
- ОПЧН — диагностика дисфункции печени согласно руководящим принципам SEPSIS III, основана на увеличении концентрации билирубина в сыворотке > 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л) и возникновении коагулопатии (МНО $> 1,5$) [22].
- композитный исход лечения — рассчитывали как сумма выше перечисленных осложнений [31].

Данные собирали по двум фиксированным точкам, определенным в исследовании: 28 суток лечения в ОРИТ и 180 от начала лечения.

Статистический анализ. Данные, полученные в ходе исследования, обрабатывали с помощью программ статистического анализа Statistica 10 (Stat Soft, Inc. 2011) и MedCalc 12.5.0. (MedCalc Software, США) [32].

Все переменные, полученные в ходе исследования, подвергли стандартизации и исследованию на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка [33].

Переменные, получившие нормальное распределение — представили как средние арифметические величины (M) со средним квадратичным отклонением (s). Для определения статистической значимости отличий нормально распределённых переменных, применяли парный t -критерий Стьюдента.

Переменные, не получившие нормального распределения, представили в работе медианой и межквартильным интервалом (Me [25; 75]), доверительным интервалом считали значение в 95% (ДИ 95%). Определение значимости отличий оценивали, используя следующие непараметрические критерии: U -критерий Манна–Уитни — для независимых групп. Для сравнения частот качественных переменных — хи-квадрат и двусторонний точный критерий Фишера, определение отношения шансов.

Статистическую значимость различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Использование антитромбина не повысило шансов на благоприятный исход при сепсисе OR 1,20 [95% CI 0,49–2,94] при $p=0,84$; и не влияло

на исход при сепсисе. AHF was diagnosed based on persistent decrease of mean ABP beneath 65 mm Hg with the exception of other possible reasons for arterial hypotension and requirement for inotropic support in the form of continuous infusion of vasopressors with estimation of the total dose (Vasopressor Score) [Dobutaminum $\times 1$] + [Noradrenaline $\times 100$] [26].

• ARF according to KDIGO, 2012 [27];
MACCE — major adverse cardiac and cerebral events:

- Acute myocardial infarction [28].
- Chronic cardiac failure, occurred for the first time nosocomial signs or symptoms of angina pectoris (dyspnea or fatigue, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, increased ‘pulmonary pressure’, auscultated pulmonary rale, cardiomegaly).
- NCA (non-fatal cardiac arrest) — absence of hearth rhythm or presence of a chaotic rhythm, which requires any component of basic or extended cardiopulmonary resuscitation [29].
- FDA (first detected or first occurred arrhythmia): ECG signs of flutter, atrial fibrillation, or atrioventricular block of the second or third degree.
- Stroke, which, according to ACS-NSQIP, is defined as an embolic, thrombus, or hemorrhagic cerebral disease (complication) with persistent residual motor, sensory, or cognitive dysfunction [30].
- ALF — liver dysfunction according to SEPSIS III guidelines, (increased serum bilirubin > 2 mg/dl (34.2 μ mol/l) and occurrence of coagulopathy (IHR > 1.5)) [22].
- Composite outcome of treatment — was calculated as a sum of the above complications [31].

Data were acquired at two timepoints determined in the study: day 28 in ICU and day 180 from the treatment commencement.

Statistical analysis. Data obtained in the course of the study were processed using software for statistical analysis: Statistica 10 (Stat Soft, Inc. 2011) and MedCalc 12.5.0. (MedCalc Software, USA) [32].

All variables received in the course of the study were subjected to standardization and analysis for normality of distribution using the Shapiro–Wilk test [33].

Variables featuring normal distribution were presented as arithmetic means (M) and root-mean-square deviation values. To determine the significance of differences of normally distributed variable, paired Student t -test was used.

Variables that did not follow normal distribution were presented as a median and interquartile interval (Me [25; 75]), the confidence interval was regarded equal to 95% (CI 95%). Significance of differences was assessed with the help of the following non-parametric criteria: Mann–Whitney U -test for independent groups; frequencies of qualitative variables were compared using two-tailed Fisher’s exact test and odds ratio.

Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

Antithrombin usage did not rise the chances for favorable outcome during sepsis: OR 1.20 [95% CI 0.49–2.94] at $P=0.84$; neither did it affected the composite outcome of treatment in the study group. Mann–Whitney U -test did not show statistically significant difference in the composite out-

Таблица 2. Частота развития неблагоприятных событий и 28 дневная летальность.**Table 2. Prevalence of adverse events and 28 day mortality.**

Parameters	Values of parameters in groups		P
	Control, n=50	Study, n=40	
Hospital (28-day) mortality, n (%)	17 (34)	12 (30)	0.69
NCA, n (%)	3 (6)	2 (5)	0.84
FDA, n (%)	25 (50)	18 (45)	0.47
Angina pectoris, n (%)	5 (10)	3 (7.5)	0.41
AHF, n (%)	35 (70)	22 (55)	0.16
Myocardial infarction, n (%)	2 (4)	1 (2.5)	0.39
ACVE, n (%)	3 (6)	2 (5)	0.84
ARDS, n (%)	30 (60)	22 (55)	0.47
Stage III ARF, n (%)	14 (28)	4 (10)	0.04
ALF, n (%)	14 (36)	12 (30)	0.21
MACCE + ARDS + ARF + ALF, score per 1 patient	148 (2.96)	98 (2.45)	0.22
Me [interquartile interval]	3.0 [1.0–5.0]	2.0 [1.0–4.0]	

Note. For the meanings of abbreviations refer to material and methods.

Примечание. Hospital (-day) mortality — госпитальная (-дневная) летальность; NCA — НОС; FDA — ББА; angina pectoris — стенокардия; AHF — ОСН; myocardial infarction — инфаркт миокарда; ACVE — ОНМК; ARDS — ОРДС; stage III ARF — ОПН III стадии; ALF — ОпчН; MACCE — ОНССО; score per 1 patient — баллы из расчета на 1 пациента; Me [interquartile interval] — Me [межквартильный интервал]. Расшифровка аббревиатур — в материалах и методах.

на композитный исход лечения в исследуемой группе. U-критерий Манна-Уитни не показал статистически значимой разницы по композитному исходу между исследуемой и контрольной группами 2,0 [1,0–4,0] и 3,0 [1,0–5,0], $p=0,22$.

Применение заместительной терапии антитромбином не снизило риски развития и других неблагоприятных событий у пациентов на 28-е сутки лечения (табл. 2): ОНМК: OR 1,21 [95% CI 0,19–7,63] при $p=0,84$, ОРДС: OR 1,23 [95% CI 0,53–2,85] при $p=0,63$, ОпчН: OR 0,91 [95% CI 0,36–2,27] при $p=0,84$, а также на риск развития впервые выявленной аритмии OR 1,22 [95% CI 0,53–2,81] при $p=0,64$, эпизодов ишемии миокарда OR 1,37 [95% CI 0,32–6,12] при $p=0,68$; острой сердечной недостаточности OR 1,91 [95% CI 0,80–4,55] при $p=0,14$; инфаркта миокарда OR 1,63 [95% CI 0,14–18,6] при $p=0,69$ и «нефатальной остановки сердца» OR 1,21 [95% CI 0,19–7,63] при $p=0,84$.

Однако в исследуемой группе отмечено значимое снижение риска развития ОПН III ст. OR 0,29 [95% CI 0,09–0,95] при $p=0,04$.

Через полгода после выписки из стационара, выявленные тенденции не изменились (табл. 2).

180-ти дневная летальность составила в исследуемой группе 47,5%, в контрольной — 52% ($p=0,83$), таким образом, использование АТ не повышает шансы на благоприятный исход при сепсисе: OR 1,20 [95% CI 0,52–2,75] при $p=0,67$.

Количество пациентов, продолжающих лечение по поводу ОПН 3 ст. через полгода после выписки из стационара составило 15% в исследуемой и 36% контрольной группах ($p=0,03$), таким образом, терапия АТ предупреждает риск развития хронической ПН с OR 2,92 [95% CI 1,02–8,31] при $p=0,045$.

В результате проведенного исследования было установлено, что коррекция недостаточ-

come between the study group and control group: 2.0 [1.0–4.0] and 3.0 [1.0–5.0], respectively, $P=0.22$.

The antithrombin supplementation therapy did not lower the risk of development of adverse events in patients on therapy day 28 (table 2): ACVE: OR — 1.21 [95% CI 0.19 — 7.63] at $P=0.84$; ARDS: OR — 1.23 [95% CI 0.53 — 2.85] at $P=0.63$; ALF: OR — 0.91 [95% CI 0.36 — 2.27] at $P=0.84$, or risk of development of first diagnosed arrhythmia: OR — 1.22 [95% CI 0.53–2.81] at $P=0.64$; myocardial ischemia episodes: OR — 1.37 [95% CI 0.32–6.12] at $P=0.68$; acute heart failure: OR — 1.91 [95% CI 0.80–4.55] at $P=0.14$; myocardial infarction: OR — 1.63 [95% CI 0.14–18.6] at $P=0.69$; and 'non-fatal cardiac arrest': OR — 1.21 [95% CI 0.19–7.63] at $P=0.84$.

However, significant decrease of the risk of development of degree III ARF III was found in the study group: OR — 0.29 [95% CI 0.09–0.95] at $P=0.04$.

Half a year after discharge from the hospital, the revealed trends were not changed.

The 180-day mortality was equal in the study group to 47.5% and in the control group — 52% ($P=0.83$). The results demonstrates that the AT does not rise the chances of favorable outcome during sepsis(OR 1.20 (95% CI 0.52–2.75), $P=0.67$).

The number of patients who continued treatment for stage III ARF half a year after discharge from hospital amounted to 15% in the study and 36% in the control groups ($P=0.03$); hence, AT therapy prevented the risk of developing chronic renal insufficiency (OR = 2.92 (95% CI 1.02–8.31), $P=0.045$).

Thereby, antithrombin deficiency correction is associated with reduced risk of developing renal insufficiency both on therapy day 28 and on day 180 after discharge from the hospital.

Similar results were obtained earlier by Inthorn D et al. [16]. The authors selected 40 pa-

ности антитромбина ассоциирована со сниженным риском развития почечной недостаточности, как на 28 сутки лечения, так и на 180 сутки после выписки из стационара.

Сходные результаты были получены ранее Inthorn D et al. (1997). Авторы отобрали 40 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [16]. Двадцать пациентов составили контрольную группу и двадцать исследуемую, в последней непрерывно в течении двух недель проводили терапию препаратами АТ до достижения целевой концентрации АТ в плазме $>120\%$. Утверждалось, что «долгосрочная терапия АТ может снизить частоту развития почечной недостаточности у пациентов с тяжелым сепсисом», а также риск развития дисфункции лёгких и предотвратить развитие септической печеночной недостаточности. Конечно, к результатам этой работы следует отнести критически: вызывает сомнение целесообразность подобной гиперкоррекции уровня антитромбина, да и малочисленность сравниваемых групп заставляет сомневаться в представленных выводах. Тем не менее, и совсем обойти вниманием приведенное исследование, по-видимому, было бы неправильно.

Имеются и некоторые экспериментальные данные, свидетельствующие об эффективности АТ в плане профилактики и лечения ОПП. Так в начале 2000-х годов проводились работы, которые показали, что терапия препаратами АТ, применяемая в модели экспериментального сепсиса у приматов, способствует уменьшению легочной и почечной недостаточности. Авторы объясняли обнаруженный феномен тем обстоятельством, что АТ ингибирует отложение фибрина, уменьшает воспаление и синдром полиорганной дисфункции [34]. В 2004 году была опубликована работа, в которой авторы показали, на примере кроликов с нефритом Мазуги, что плазма, обогащенная АТ, вводимая в почечную артерию, ингибирует образование протромбиназы и участвует в фибринолизе [35].

В качестве возможного объяснения результатов, полученных в ходе проведения настоящего исследования, можно предположить, что восстановление уровня активности антитромбина прерывает патологический процесс, звеньями которого являются: системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, гемодинамические изменения, а также нарушение почечной микроциркуляции, способствующие повреждению нефронов, локализованному застою крови в микроциркуляторном русле почек, высвобождению воспалительных цитокинов и активации системы коагуляции [36, 37]. Восстановление активности антитромбина, по всей видимости, повлияло на процесс,

tients with sepsis and septic shock. Twenty patients comprised the control group and twenty were included in the study group; the latter received AT therapy continuously for two weeks until the target plasma AT $>120\%$ was reached. It was emphasized that «a long-term AT therapy may reduce the incidence of renal insufficiency in severe sepsis patients» as well as the risk of pulmonary dysfunction and prevent development of septic liver failure.

There are experimental data that demonstrate AT efficacy in terms of prophylaxis and treatment of acute renal injury. Early in the 2000s, investigations were performed to show that a therapy with AT drugs employed using the model of experimental sepsis in primates resulted in lessening of pulmonary and renal insufficiency. The authors suggested that AT inhibited deposition of fibrin, decreased inflammation and multiple organ dysfunction syndrome [34]. In another study, using a rabbit model of Masugi nephritis the AT-enriched plasma administered into the renal artery inhibited production of prothrombinase and participated in fibrinolysis [35].

Discussing the results, we hypothesize that increasing the antithrombin activity level interrupts the pathological process that includes systemic inflammation, endothelial dysfunction, hemodynamic changes, as well as renal microcirculation alteration that promotes injury of nephrons, localized blood congestion in the renal microcirculatory pathway, release of inflammatory cytokines, and coagulation system activation [36, 37]. Restoration of antithrombin activity affected the process that initiated cell apoptosis in different tissues associated with the multiple organ dysfunction [38–40].

In our study, the antithrombin therapy did not reduce mortality presumably due to low therapeutic effect or insufficient numbers of patients in a study cohort. In any case, however, our data confirm the findings of earlier studies that have demonstrated no influence of AT therapy on survival of sepsis patients [13–15]. Multi-center randomized controlled clinical study is needed to clarify whether the supplementation antithrombin therapy would be therapeutically effective in sepsis patients.

Conclusion

Therapy for antithrombin deficiency by exogenously administrated drug prevents development of stage II acute renal failure in patients with sepsis.

инициировавший феномен клеточного апоптоза, приводящий впоследствии к ОПН и органной дисфункции [38–40].

В нашем исследовании терапия антитромбином не приводила к снижению летальности, что может быть следствием отсутствия тера-

пептического эффекта, как такового, но может быть и следствием недостаточной выборки. В любом случае, наши данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований, также продемонстрировавших отсутствие влияния терапии АТ на выживаемость пациентов при сепсисе [13–15].

Многообещающие результаты в профилактике и терапии ОПП внушают осторожный оптимизм. Представляется, что только многоцентро-

вое РКИ сможет дать ответ на вопрос, целесообразно ли проводить заместительную терапию недостаточности антитромбина при сепсисе.

Заключение

Терапия недостаточности антитромбина экзогенным введением препарата при сепсисе предупреждает развитие острой почечной недостаточности III стадии.

Литература

1. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 15 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
2. Marchioni A., Fantini R., Antenora F., Clini E., Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *European journal of clinical investigation*. 2015; 45 (12): 1341–1349. DOI: 10.1111/eci.12547
3. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; Aug 29. 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
4. Cohen J., Vincent J.-L., Adhikari N.K.J., Machado F.R., Angus D.C., Calandra T. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 581–614. DOI: 10.1016/S1473-3099 (15)70112-X
5. Vincent J.L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A., François B., Martin-Loeches I., Lipman J., Reinhart K., Antonelli M., Pickkers P., Njimi H., Jimenez E., Sakr Y. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2: 380–386. DOI: 10.1016/S2213-2600 (14)70061-X
6. Hayakawa M., Kudo D., Saito S., Uchino S. Antithrombin supplementation and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Shock*. 2016; 46 (6): 623–631. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000727
7. Hunt B.J. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014; 370 (9): 847–859. DOI: 10.1056/NEJMra1208626
8. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*. 2016; 4: 23. DOI: 10.1186/s40560-016-0149-0
9. Opal S.M., Kessler C.M., Roemisch J., Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med*. 2002; 30 (5): 325–331. DOI: 10.1097/00003246-200205001-00024
10. Aibiki M., Fukuoka N., Umakoshi K., Ohtsubo S., Kikuchi S. Serum albumin levels anticipate antithrombin III activities before and after antithrombin III agent in critical patients with disseminated intravascular coagulation. *Shock*. 2007; 27 (2): 139–144. DOI: 10.1097/01.shk.0000239762.90335.68
11. Sié P., Letrenne E., Caranobe C., Genestal M., Cathala B., Boneu B. Factor II related antigen and antithrombin III levels as inDICators of liver failure in consumption coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1982; 218–220. PMID: 6810490
12. Levi M., van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34 (5): 459–468. DOI: 10.1055/s-0028-1092876
13. Baudo F., Caimi T.M., de Cataldo E., Ravizza A., Arlati S., Casella G., Carugo D., Palareti G., Legnani C., Ridolfi L., Rossi R., D'Angelo A., Crippa L., Giudici D., Gallioli G., Wolfler A., Calori G. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (4): 336–342. PMID: 9609411, DOI: 10.1007/s001340050576
14. Eisele B., Lamy M., Thijs L.G., Keinecke H.O., Schuster H.P., Matthias F.R., Fourrier E., Heinrichs H., Delvos U. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (7): 663–672. PMID: 9722035, DOI: 10.1007/s001340050642
15. Gonano C., Sitzwohl C., Meitner E., Weinstabl C., Kettner S.C. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care*. 2006; 6 (10): 160.
16. Inthorn D., Hoffmann J.N., Hartl W.H., Muhlbaier D., Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock*. 1997; 8 (5): 328–334. PMID: 9361342, DOI: 10.1097/00024382-199711000-00003
17. Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J., Hoffmann J.N., Ostermann H. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (1): 90–97. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x
18. Warren B.L., Eid A., Singer P., Pillay S.S., Carl P., Novak I., Chalupa P., Atherstone A., Péntes I., Kübler A., Knaub S., Keinecke H.O., Heinrichs

References

1. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 15 (8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
2. Marchioni A., Fantini R., Antenora F., Clini E., Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *European journal of clinical investigation*. 2015; 45 (12): 1341–1349. DOI: 10.1111/eci.12547
3. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; Aug 29. 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623
4. Cohen J., Vincent J.-L., Adhikari N.K.J., Machado F.R., Angus D.C., Calandra T. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 581–614. DOI: 10.1016/S1473-3099 (15)70112-X
5. Vincent J.L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A., François B., Martin-Loeches I., Lipman J., Reinhart K., Antonelli M., Pickkers P., Njimi H., Jimenez E., Sakr Y. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2: 380–386. DOI: 10.1016/S2213-2600 (14)70061-X
6. Hayakawa M., Kudo D., Saito S., Uchino S. Antithrombin supplementation and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Shock*. 2016; 46 (6): 623–631. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000727
7. Hunt B.J. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014; 370 (9): 847–859. DOI: 10.1056/NEJMra1208626
8. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*. 2016; 4: 23. DOI: 10.1186/s40560-016-0149-0
9. Opal S.M., Kessler C.M., Roemisch J., Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med*. 2002; 30 (5): 325–331. DOI: 10.1097/00003246-200205001-00024
10. Aibiki M., Fukuoka N., Umakoshi K., Ohtsubo S., Kikuchi S. Serum albumin levels anticipate antithrombin III activities before and after antithrombin III agent in critical patients with disseminated intravascular coagulation. *Shock*. 2007; 27 (2): 139–144. DOI: 10.1097/01.shk.0000239762.90335.68
11. Sié P., Letrenne E., Caranobe C., Genestal M., Cathala B., Boneu B. Factor II related antigen and antithrombin III levels as inDICators of liver failure in consumption coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1982; 218–220. PMID: 6810490
12. Levi M., van der Poll T. The role of natural anticoagulants in the pathogenesis and management of systemic activation of coagulation and inflammation in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*. 2008; 34 (5): 459–468. DOI: 10.1055/s-0028-1092876
13. Baudo F., Caimi T.M., de Cataldo E., Ravizza A., Arlati S., Casella G., Carugo D., Palareti G., Legnani C., Ridolfi L., Rossi R., D'Angelo A., Crippa L., Giudici D., Gallioli G., Wolfler A., Calori G. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (4): 336–342. PMID: 9609411, DOI: 10.1007/s001340050576
14. Eisele B., Lamy M., Thijs L.G., Keinecke H.O., Schuster H.P., Matthias F.R., Fourrier E., Heinrichs H., Delvos U. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24 (7): 663–672. PMID: 9722035, DOI: 10.1007/s001340050642
15. Gonano C., Sitzwohl C., Meitner E., Weinstabl C., Kettner S.C. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care*. 2006; 6 (10): 160.
16. Inthorn D., Hoffmann J.N., Hartl W.H., Muhlbaier D., Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock*. 1997; 8 (5): 328–334. PMID: 9361342, DOI: 10.1097/00024382-199711000-00003
17. Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J., Hoffmann J.N., Ostermann H. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (1): 90–97. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x
18. Warren B.L., Eid A., Singer P., Pillay S.S., Carl P., Novak I., Chalupa P., Atherstone A., Péntes I., Kübler A., Knaub S., Keinecke H.O., Heinrichs

- H., Schindel E, Juers M., Bone R.C., Opal S.M.; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286: 1869–1878. PMID: 11597289, DOI: 10.1001/jama.286.15.1869
19. Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., Ono K. Optimal antithrombin activity threshold for initiating antithrombin supplementation in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24 (6): 874–883. DOI: 10.1177/1076029618757346
 20. Gando S., Saitoh D., Ishikura H., Ueyama M., Otomo Y., Oda S., Kushimoto S., Tanjoh K., Mayumi T., Ikeda T., Iba T., Eguchi Y., Okamoto K., Ogura H., Koseki K., Sakamoto Y., Takayama Y., Shirai K., Takasu O., Inoue Y., Mashiko K., Tsubota T., Endo S.; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group for the JAAM DIC Antithrombin Trial (JAAMDICAT). A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*. 2013; 17 (6): 297. PMID: 24342495. PMCID: PMC4057033, DOI: 10.1186/cc13163
 21. Tagami T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost*. 2015; 114 (3): 537–545. PMID: 25948492, DOI: 10.1160/TH15-01-0053
 22. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
 23. Craft T. Key Questions in Anaesthesia. *Bios Scientific* 1993. Lincoln. United Kingdom. ISBN: 187274852X
 24. Редкин И.В., Лопанин А.Ф., Скрипкин Ю.В., Самойлов В.В., Лихванцев В.В. Определение уровня антитромбина позволяет прогнозировать клинические исходы сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (3) 41–46.
 25. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526–2533. PMID: 22797452, DOI: 10.1001/jama.2012.5669
 26. Мороз В.В., Марченко Д.Н., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Овезов А.М., Лихванцев В.В. Периоперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 6–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
 27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–1380. PMID: 23499048, DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349
 28. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., Jaffe A.S., Katus H.A., Apple E.S., Lindahl B., Morrow D.A., Chaitman B.A., Clemmensen P.M., Johanson P., Hod H., Underwood R., Bax J.J., Bonow R.O., Pinto E., Gibbons R.J., Fox K.A., Atar D., Newby L.K., Galvani M., Hamm C.W., Uretsky B.E., Steg P.G., Wijns W., Bassand J.P., Menasché P., Ravkilde J., Ohman E.M., Antman E.M., Wallentin L.C., Armstrong P.W., Simoons M.L., Januzzi J.L., Nieminen M.S., Gheorghiade M., Filippatos G., Luepker R.V., Fortmann S.P., Rosamond W.D., Levy D., Wood D., Smith S.C., Hu D., Lopez-Sendon J.L., Robertson R.M., Weaver D., Tendera M., Bove A.A., Parkhomenko A.N., Vasilieva E.J., Mendis S.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Third universal definition of myocardial infarction *Eur. Heart J*. 2012; 33: 2551–2567. PMID: 22922414, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184
 29. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Филипповская Ж.С., Жгулев Д.А. Стандартизация осложнений и исходов оперативного лечения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12 (4): 53–66.
 30. National Surgical Quality Improvement Program. Chicago, IL: American College of Surgeons. Accessed 23 June 2014.2014; <http://acsnsqip.org>.
 31. Sabaté S., Mases A., Guilera N., Canet J., Castillo J., Orrego C., Sabaté A., Fita G., Parramón F., Paniagua P., Rodríguez A., Sabaté M.; ANES-CARDIOCAT Group. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2011; 107: 879–890. PMID: 21890661. DOI: 10.1093/bja/aer268
 32. Neely J.G., Karni R.J., Engel S.H., Fraley P.L., Nussenbaum B., Paniello R.C. Practical guides to understanding sample size and minimal clinically important difference (MCID). *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007; 136 (1): 14–18. PMID: 17210326, DOI: 10.1016/j.otohns.2006.11.001
 - H., Schindel E, Juers M., Bone R.C., Opal S.M.; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286: 1869–1878. PMID: 11597289, DOI: 10.1001/jama.286.15.1869
 19. Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., Ono K. Optimal antithrombin activity threshold for initiating antithrombin supplementation in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter retrospective observational study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018; 24 (6): 874–883. DOI: 10.1177/1076029618757346
 20. Gando S., Saitoh D., Ishikura H., Ueyama M., Otomo Y., Oda S., Kushimoto S., Tanjoh K., Mayumi T., Ikeda T., Iba T., Eguchi Y., Okamoto K., Ogura H., Koseki K., Sakamoto Y., Takayama Y., Shirai K., Takasu O., Inoue Y., Mashiko K., Tsubota T., Endo S.; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group for the JAAM DIC Antithrombin Trial (JAAMDICAT). A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*. 2013; 17 (6): 297. PMID: 24342495, PMCID: PMC4057033, DOI: 10.1186/cc13163
 21. Tagami T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost*. 2015; 114 (3): 537–545. PMID: 25948492, DOI: 10.1160/TH15-01-0053
 22. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellinhan G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 304–377. PMID: 28101605, DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
 23. Craft T. Key Questions in Anaesthesia. *Bios Scientific* 1993. Lincoln. United Kingdom. ISBN: 187274852X
 24. Redkin I.V., Lopanin A.E., Skripkin Yu.V., Samojlov V.V., Lihvancev V.V. Determination of the antithrombin level allows predicting the clinical outcomes of sepsis. *Vest. Anestesiol. Reanimatol*. 2018; 15 (3) 41–46. [In Russ.]
 25. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307: 2526–2533. PMID: 22797452, DOI: 10.1001/jama.2012.5669
 26. Moroz V.V., Marchenko D.N., Skripkin Y.V., Zabelina T.S., Ovezov A.M., Likhvantsev V.V. Perioperative Predictors of Unfavorable Outcome of Vascular Surgery. *Obschaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 6–12. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.
 27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–1380. PMID: 23499048, DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349
 28. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D.; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., Jaffe A.S., Katus H.A., Apple E.S., Lindahl B., Morrow D.A., Chaitman B.A., Clemmensen P.M., Johanson P., Hod H., Underwood R., Bax J.J., Bonow R.O., Pinto E., Gibbons R.J., Fox K.A., Atar D., Newby L.K., Galvani M., Hamm C.W., Uretsky B.E., Steg P.G., Wijns W., Bassand J.P., Menasché P., Ravkilde J., Ohman E.M., Antman E.M., Wallentin L.C., Armstrong P.W., Simoons M.L., Januzzi J.L., Nieminen M.S., Gheorghiade M., Filippatos G., Luepker R.V., Fortmann S.P., Rosamond W.D., Levy D., Wood D., Smith S.C., Hu D., Lopez-Sendon J.L., Robertson R.M., Weaver D., Tendera M., Bove A.A., Parkhomenko A.N., Vasilieva E.J., Mendis S.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Third universal definition of myocardial infarction *Eur. Heart J*. 2012; 33: 2551–2567. PMID: 22922414, DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184
 29. Lihvancev V.V., Skripkin Yu.V., Filippovskaya Zh.S., Zhgulev D.A. Standardization of complications and outcomes of surgical treatment. *Vest. Anestesiol. Reanimatol*. 2015; 12 (4): 53–66. [In Russ.]
 30. National Surgical Quality Improvement Program. Chicago, IL: American College of Surgeons. Accessed 23 June 2014.2014; <http://acsnsqip.org>.
 31. Sabaté S., Mases A., Guilera N., Canet J., Castillo J., Orrego C., Sabaté A., Fita G., Parramón F., Paniagua P., Rodríguez A., Sabaté M.; ANES-CARDIOCAT Group. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2011; 107: 879–890. PMID: 21890661. DOI: 10.1093/bja/aer268
 32. Neely J.G., Karni R.J., Engel S.H., Fraley P.L., Nussenbaum B., Paniello R.C. Practical guides to understanding sample size and minimal clinically important difference (MCID). *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2007; 136 (1): 14–18. PMID: 17210326, DOI: 10.1016/j.otohns.2006.11.001

33. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика: учеб. пособие для студентов вузов. Москва: Высш. образование, 2007. 478 ст.
34. Welty-Wolf K.E., Carraway M.S., Miller D.L., Ortel T.L., Ezban M., Ghio A.J., Idell S.; Piantadosi C.A. Coagulation blockade prevents sepsis-induced respiratory and renal failure in baboons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10,1): 1988–1996. PMID: 11734456
35. Sokratov N.V. Effect of antithrombin III on local hemostasis in the kidneys during experimental nephritis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004; 138: 185–188. DOI: 10.1023/B: BEBM.0000048384.85774.c8
36. Ergin B., Kapucu A., Demirci-Tansel C., Ince C. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 30 (2): 169–177. PMID: 24848133, DOI: 10.1093/ndt/gfu105
37. Godin M., Murray P., Mehta R.L. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin. Nephrol.* 2015; 35: 12–22. PMID: 25795496, PMID: PMC5617729, DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.003.
38. Alobaidi R., Basu R.K., Goldstein S.L., Bagshaw S.M. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2015; 35 (1): 2–11. PMID: 25795495, PMID: PMC4507081, DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.002.
39. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J., Hendrycx S., Caron C., Rime A., Marey A. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992. 101: 816–823. PMID: 1531791, DOI: 10.1378/chest.101.3.816.
40. Hack C.E. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit. Care Med.* Sep 2000; 9 (28): 25–30. PMID: 11007193, DOI: 10.1097/00003246-200009001-00006
33. Gmurman V.E. Theory and mathematical statistics: studies. manual for University students. Moscow: Moscow. education, 2007. 478 [In Russ.].
34. Welty-Wolf K.E., Carraway M.S., Miller D.L., Ortel T.L., Ezban M., Ghio A.J., Idell S.; Piantadosi C.A. Coagulation blockade prevents sepsis-induced respiratory and renal failure in baboons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10,1): 1988–1996. PMID: 11734456
35. Sokratov N.V. Effect of antithrombin III on local hemostasis in the kidneys during experimental nephritis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004; 138: 185–188. DOI: 10.1023/B: BEBM.0000048384.85774.c8
36. Ergin B., Kapucu A., Demirci-Tansel C., Ince C. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 30 (2): 169–177. PMID: 24848133, DOI: 10.1093/ndt/gfu105
37. Godin M., Murray P., Mehta R.L. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin. Nephrol.* 2015; 35: 12–22. PMID: 25795496, PMID: PMC5617729, DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.003.
38. Alobaidi R., Basu R.K., Goldstein S.L., Bagshaw S.M. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin. Nephrol.* 2015; 35 (1): 2–11. PMID: 25795495, PMID: PMC4507081, DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.002.
39. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J., Hendrycx S., Caron C., Rime A., Marey A. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992. 101: 816–823. PMID: 1531791, DOI: 10.1378/chest.101.3.816.
40. Hack C.E. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit. Care Med.* Sep 2000; 9 (28): 25–30. PMID: 11007193, DOI: 10.1097/00003246-200009001-00006

Поступила 04.06.19

Received 04.06.19

Действие золпидема при длительном нарушении сознания (клиническое наблюдение)

Е. А. Кондратьева¹, М. В. Синкин², Е. В. Шарова³, С. Лоуренс⁴, А. Н. Кондратьев¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
им. А. Л. Поленова филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова
Россия, 191014, г. С-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Россия, 117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

⁴ Университетская клиника г. Льеж, группа по исследованию комы и отделение неврологии,
Бельгия, г. Льеж, Университетский район Сарт Тилман, корпус В 35 В-4000

Zolpidem Action During Prolonged Disorders of Consciousness (Case Report)

Ekaterina A. Kondratyeva¹, Mikhail V. Sinkin²,
Elena V. Sharova³, Stiven Laureys⁴, Anatoly N. Kondratyev¹

¹ Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre,
12 Mayakovsky Str., 191014 St. Petersburg, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,

³ Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

⁴ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS,
5A Butlerova Str., 117485 Moscow, Russia

⁴ Coma Science Group, GIGA-Consciousness, University and University Hospital of Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman
Bâtiment B 35 B-4000 Liège, Belgium

В статье описали 2 пациентов с длительным нарушением сознания (ДНС) при нетравматическом повреждении мозга, у которых отметили отчетливую нейродинамическую реакцию на применение золпидема.

С целью иллюстрации системных церебральных реакций на введение этого препарата у пациентов с DNS провели анализ клинических и электрофизиологических изменений.

Показали, что результат применения золпидема у пациентов с длительным нарушением сознания (ДНС) следует оценивать не только по динамике сознания, но и с помощью мониторинга ЭЭГ. Выявили различную реакцию на применение золпидема в разные периоды восстановления у одного и того же пациента.

Золпидем может оказывать разнообразный эффект у пациентов в вегетативном состоянии/синдроме ареактивного бодрствования (ВС/САБ) и в состоянии минимального сознания (СМС). У одного пациента наблюдали седацию с активацией ЭЭГ, что явилось прогностически хорошим признаком. У другой пациентки после применения золпидема неоднократно развивались парциальные судорожные припадки с расширением контакта на следующий день.

Механизм действия, необходимые дозы препаратов и маркеры прогнозирования благоприятного эффекта данного препарата требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: длительное нарушение сознания; состояние минимального сознания; синдром ареактивного бодрствования; золпидем; прогнозирование восстановления сознания

The paper describes two patients with prolonged disorders of consciousness (PDC) because of non-traumatic brain injury, in whom a clear neurodynamic response to Zolpidem was observed.

In order to illustrate systemic cerebral responses to administration of this drug in LIC patients, an analysis of clinical and electrophysiological changes has been undertaken.

It has been shown that the result of Zolpidem applications in patients with prolonged disorders of consciousness (PDC) should be assessed not only by consciousness dynamics, but with the help of electroencephalogram (EEG) monitoring, too. Distinct response to Zolpidem during different periods of recovery in one patients was found.

Zolpidem can render various effects in patients in vegetative state/with unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) and in minimally conscious state (MCS). In one patient, sedation with EEG activation was

Адресс для корреспонденции:

Екатерина Анатольевна Кондратьева
E-mail: eak2003@mail.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Kondratyeva
E-mail: eak2003@mail.ru

observed, which was a sign of favorable prognosis. The other patient developed more than once local convulsions after Zolpidem administration followed by contact augmentation on the next day.

The mechanism of action, necessary doses of drugs, and markers of forecasting the successful effect of that drug are yet to be further studied.

Keywords: *prolonged disorders of consciousness; minimally conscious state; unresponsive wakefulness syndrome; Zolpidem; consciousness recovery prognosis; vegetative state*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-44-60

Введение

В настоящее время остается актуальной разработка методов прогнозирования восстановления сознания у пациентов с постгипоксической энцефалопатией [1]. Золпидем — препарат из группы имидазопиридинов, селективный агонист омега подтипа бензодиазепиновых рецепторов макромолекулярного ГАМКА-рецепторного комплекса [2]. По данным литературы известно, что золпидем может вызывать «пробуждающий» эффект у некоторых пациентов в вегетативном состоянии/синдроме арективного бодрствования (ВС/САБ) и в состоянии минимального сознания (СМС) [2–5]. Впервые парадоксальный эффект золпидема описан в 2000 г у больного, который 3 года находился в ВС, а через 20 мин после применения 10 мг золпидема стал общаться с окружающими [3]. Дальнейшие исследования показали, что золпидем способствует повышению уровня сознания у небольшого числа пациентов с ДНС — около 5%, преимущественно нетравматической этиологии и отсутствием признаков повреждения стволовых структур мозга [6, 7]. Факторы, которые были бы надежными предикторами того, что золпидем окажет «пробуждающий» эффект, остаются пока не изученными [8, 9]. С целью иллюстрации системных церебральных реакций на введение этого препарата у пациентов с ДНС, привели описание двух пациентов с нетравматическим повреждением мозга, у которых прием золпидема сопровождался отчетливой нейродинамической реакцией.

Результаты и обсуждение

Пациент К. 18 лет, перенес остановку сердечной деятельности во время спортивной тренировки. После периода комы (10 суток) — выход в ВС/САБ. Поступил в отделение анестезиологии-реанимации РНХИ им. А. Л. Поленова через 3 месяца после остановки кровообращения. Неврологический осмотр пациента провели с применением шкалы восстановления после комы (CRS-R) [10], суммарно получено 4 балла, что соответствует диагнозу ВС/САБ: слуховая функция — 1 балл, зрительная функция — 0 баллов, моторная функция — 1 балл, оромоторная/вербальная функция — 1 балл,

Introduction

Currently, development of methods for forecasting consciousness recovery in post-hypoxia encephalopathy patients is still relevant [1]. Zolpidem is a drug of the group of imidazopyridines, a selective omega-subtype agonist of benzodiazepine receptors of macromolecular GABAA-receptor complex [2]. It is known that Zolpidem might cause a 'waking' effect in some patients in vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) and in minimally conscious state (MCS) [2–5]. The paradoxical effect of Zolpidem was first described in a patient who had been in vegetative state for 3 years, and who in 20 minutes after administration of 10 mg of Zolpidem began communicating with people around [3]. Further investigations have shown that Zolpidem promotes increased consciousness in a small number of PDC patients — about 5 %, mostly of non-traumatic etiology and in the absence of signs of brain stem structural damage [6, 7]. Factors that could be reliable predictors that Zolpidem will render a 'waking' effect are yet unknown [8, 9]. In order to illustrate systemic cerebral response to administration of this drug in PDC patients, two patients with a non-traumatic brain injury are described, in whom administration of Zolpidem was accompanied with a clear neurodynamic response.

Results and Discussion

Patient K., 18 years of age, experienced cardiac arrest during athletic training. After a period of coma (10 days), the patient was in VS/UWS. The patient was admitted to the ICU of A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute 3 months after blood circulation arrest. Neurological examination of the patient was carried out using the revised coma recovery scale (CRS-R) [10], the cumulative score was equal to 4, which corresponds to the VS/UWS diagnosis: hearing function — 1, visual function — 0, motor function — 1, oromotor/verbal function — 1, communication — 0, awakening reaction — 1. Breathing was spontaneous via a tracheostomy tube, feeding — via nasogastral tube. The patient's pathological posture drew attention: the arms were raised, bent in elbow joints, the left leg was constantly extended, and the right leg continued spontaneous chaotic motions. From time to time, a generalized increase of muscle tone with body rotation and squeezing of eyelids was ob-

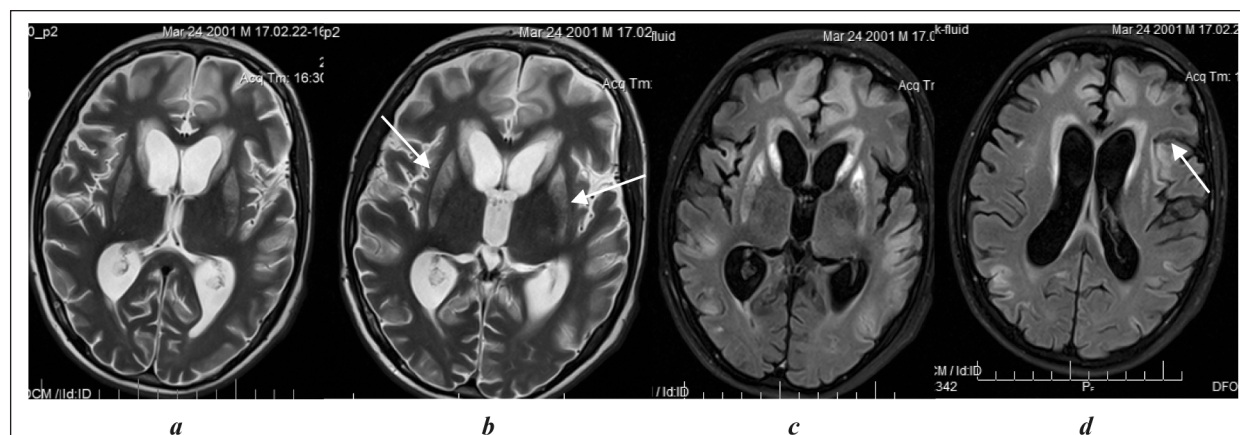


Рис. 1. МРТ головного мозга (аксиальная плоскость) пациента К. 18 лет.

Fig. 1. Brain MRT (axial plane) of patient K., 18 years of age.

Note. T2-VI (a, b), FLAIR IP (c, d). Arrows point to symmetrical pathological increase of the intensity of signal from caudate nucleus, putamen, globus pallidus (a, b), and brain cortex (c, d) with predominant lesion of frontal lobes.

Примечание. T2-ВИ (a, b), FLAIR ИП (c, d). Стрелки указывают на симметричное патологическое повышение интенсивности сигнала от хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара (a, b) и коры головного мозга (c, d) с преимущественным поражением лобных долей.

коммуникация — 0 баллов, реакция пробуждения — 1 балл. Дыхание через трахеостомическую канюлю, спонтанное, питание через назогастральный зонд. Обращала на себя внимание патологическая поза: руки подняты, согнуты в локтевых суставах, левая нога в постоянном разогнутом положении, правой — совершал спонтанные нецеленаправленные движения. Периодически наблюдали генерализованное повышение мышечного тонуса с поворотом туловища и зажмуриванием век. Отмечали признаки вегетативной нестабильности с преобладанием тонуса симпатической нервной системы (тахикардия, гиперемия кожных покровов, повышение мышечного тонуса). Для коррекции проявлений симпатикотонии был назначен клофелин, микроструйно медленно (0,3–1 мкг/кг/час). На МРТ головного мозга были обнаружены характерные для последствий гипоксии изменения коры головного мозга и подкорковых структур в виде диффузной атрофии и симметричным повышением интенсивности сигнала от хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара и коры головного мозга (рис. 1). По данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, этим изменениям МР-сигнала сопутствовало снижение метаболизма глюкозы в коре головного мозга (рис. 2).

Провели регистрацию ЭЭГ во время выполнения пробы с введением диазепама. Получили отчетливую перестройку паттерна ЭЭГ на введение 5 мг диазепама с появлением частой активности бета-диапазона, что, по нашим данным [4], является прогностически благоприятным признаком. Было принято решение о проведении пробы с золпидемом. ЭЭГ регистрировали на цифровом электро-

served. Signs of vegetative instability wherein sympathetic nervous system tone was predominant (tachycardia, skin hyperemia, muscle tone rise) were noted. For correction of sympathicotonia manifestations, Clophelin by microstream infusion, slowly (0.3–1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr.}$) was prescribed. Brain MRT detected typical for hypoxia changes in the brain cortex and subcortical structures in the form of diffuse atrophy and symmetrical increase of the intensity of signal from caudate nucleus, putamen, globus pallidus, and brain cortex (fig. 1). According to ^{18}F -FDG PET, those changes of MR signal were accompanied with decreased glucose metabolism in the brain cortex (fig. 2).

EEG recording during a diazepam test was performed. A clear restructuring of EEG pattern in response to administration of 5 mg of diazepam with appearance of frequent beta-range activity was received, which, according to our data [4], is a favorable prognostic sign. It was decided to do a test with Zolpidem. EEG was recorded with the help of digital electroencephalograph (Mitsar LLC) from 19 electrodes according to 10–20% regimen, using an assembly with average potential reference, also a longitudinal bipolar electrode. The pass-band range was 0.5–70 Hz, amplification — 30–50–70 μV , the scan velocity — 30 mm/sec. Visual assessment of the structure and dynamics of changes of the brain bioelectrical activity was carried out pursuant to the guidelines of the Clinical Neurophysiology Expert Council of the Russian Antiepileptic League.

The initial recording of EEG was carried out for 20 minutes to assess the baseline EEG pattern of the background bioelectrical activity and detection of spontaneous reconstructions. Photo stimulation (PS) was used according to the established procedure (solitary flashes of light of 1 to 18 Hz fre-

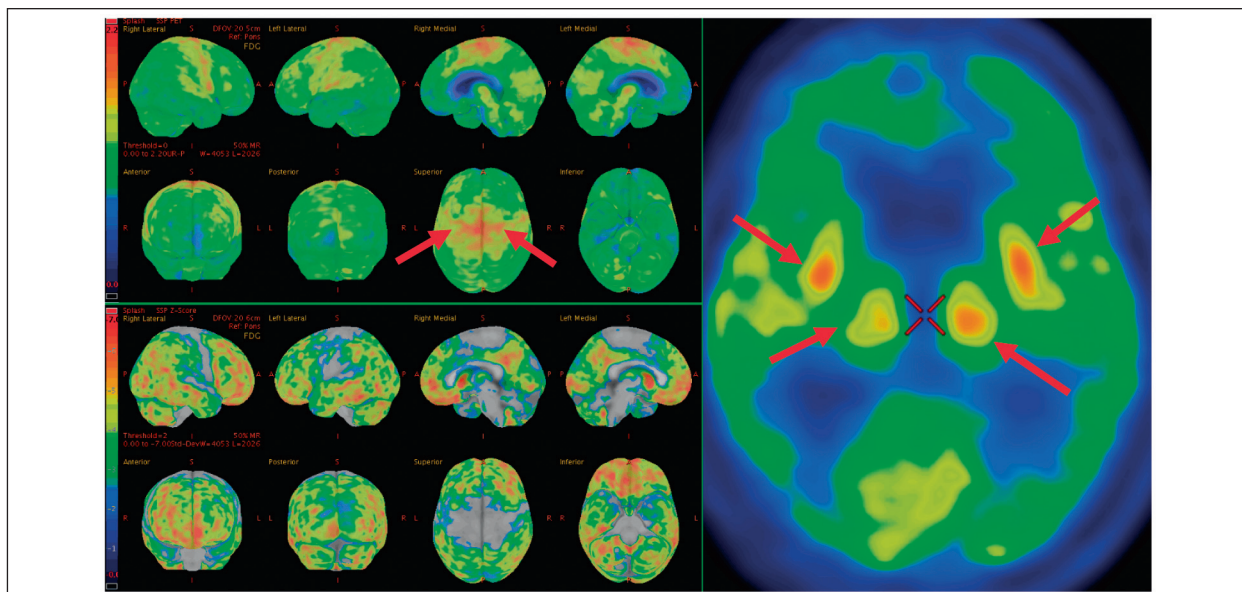


Рис. 2. ПЭТ с 18F-ФДГ пациент К. 18 лет (февраль 2017 г).
Fig. 2. 18F-FDG PET, patient K, 18 years of age (February 2017).

Note. Analysis of PET images by 3D-SSP technique (*the left figure*) revealed the total hypometabolism of glucose in the cortex of cerebral hemi-spheres and tentorium. Within the sensorimotor cortex of both hemi-spheres (*the arrow*) the glucose metabolism was reduced to a lesser degree. Metabolism of glucose in basal nuclei and optic thalami (*the right figure*) was not altered (*the arrow*).
Примечание. При анализе ПЭТ изображений с помощью метода 3D-SSP (*рисунок слева*) отмечен тотальный гипометаболизм глюкозы в коре больших полушарий головного мозга и мозжечка. Метаболизм глюкозы в меньшей степени снижен в сенсомоторной коре обоих полушарий головного мозга (*стрелка*). Метаболизм глюкозы в базальных ядрах и зрительных буграх (*рисунок справа*) сохранен (*стрелка*).

энцефалографе (ООО «Мицар») от 19 электродов по схеме 10–20%, используя монтаж с усредненным электродом, а также — продольный биполярный. Полоса пропускания составляла 0,5–70 Гц, усиление 30–50–70 мкВ, скорость развертки 30 мм/с. Визуальную оценку структуры и динамики изменений биоэлектрической активности головного мозга проводили в соответствии с рекомендациями экспертного совета по клинической нейрофизиологии Российской противоэpileптической лиги.

Первоначальную регистрацию ЭЭГ проводили в течение 20 минут для оценки базового ЭЭГ паттерна фоновой биоэлектрической активности и выявления спонтанных перестроек. В качестве проб использовали фотостимуляцию (ФС) по общепринятой методике (одиночные вспышки света частотой от 1 до 18 Гц). Затем в зонд пациенту ввели растолченную таблетку золпидема 10 мг с небольшим объемом жидкости. Через 60 мин вновь регистрировали ЭЭГ, также в течение 20 минут для оценки изменений, вызванных препаратом золпидем.

Фоновая ЭЭГ (рис. 3) пациента К. характеризовалась снижением уровня биопотенциалов и десинхронизацией с усилением диффузных частых составляющих (порядка 20/сек) — как асинхронных, так и временами синхронизированных, преобладающих в отведениях

quency). Thereafter, a crushed tablet of Zolpidem 10 mg was injected into the patient's tube together with a small amount of liquid. 60 min. Later, EEG was recorded again, also for 20 minutes, to evaluate changes caused by Zolpidem.

The background EEG (fig. 3) of patient K. was characterized by decreased level of biopotentials and desynchronization with amplification of diffuse frequent components (of the order of 20/sec.) — both asynchronous and from time to time — synchronized, mostly, in right hemisphere leads, zonal differences being smoothen. The tendency towards pattern flattening along with high-frequency irritant signs manifested more clearly on the left. In parieto-occipital cortical regions, groups of alpha-like activity (7–8/sec.) were detected, which had a greater stability and amplitude on the left. So, at the background of a clear general tendency towards suppression of cortex's functional activity, unstable inter-hemisphere asymmetry of EEG was noted, which presented as unclear predominance of those changes in the right hemisphere, there being fragmental alpha-activity on the left.

During EEG recording 60 min. after Zolpidem intake (fig. 4), the patient's eyes remained closed during the whole period of recording; according to the modified Ramsay scale, sedation corresponded to level 3 (the patient opened eyes only in response to a voice). According to CRS-R scale, the cumula-

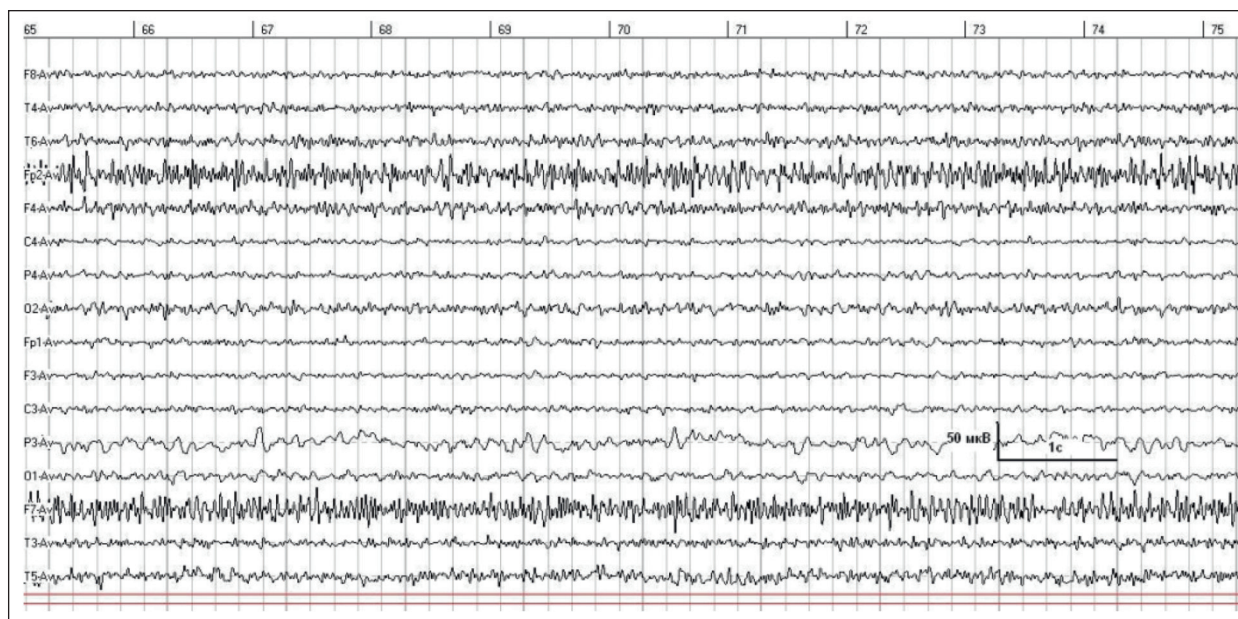


Рис. 3. Фоновая ЭЭГ пациента К. 18 лет, пребывающего в состоянии ВС/СББ длительностью 3 мес. после перенесенной гипоксии, до приема золпидема.

Fig. 3. Background EEG of patient K., 18 years of age, staying in VS/UWS condition for 3 months after hypoxia, before intake of Zolpidem.

Note. The patient squeezes his eyes during recording.

Примечание. Во время записи пациент зажмуривает глаза.

правого полушария, зональные различия были сглажены. Тенденция к уплощению рисунка наряду с высокочастотными ирритативными знаками были более отчетливо выражены слева. В затылочно-теменных корковых областях выявили группы альфа-подобной активности (7–8/сек) — с большей устойчивостью и амплитудой слева. Таким образом, на фоне отчетливой общей тенденции к угнетению функциональной активности коры, отмечали неустойчивую межполушарную асимметрию ЭЭГ в виде нерезкого преобладания этих изменений в правом полушарии головного мозга при наличии фрагментарной альфа-активности слева.

При регистрации ЭЭГ через 60 мин после приема золпидема (рис. 4) глаза пациента весь период записи оставались закрытыми, по модифицированной шкале Рамсей уровень седации соответствовал 3-му уровню (пациент открывал глаза только на голос). По шкале CRS-R суммарный балл снизился до 3-х. Наблюдали существенные изменения паттерна ЭЭГ. С одной стороны, появление ритмических групп 14–16/сек (с большей амплитудой в левой теменной области), а также усиление диффузной медленной тета- и дельта2-активности (акцентированной в теменно-центрально-височных регионах справа) характерны для дремотного состояния человека в норме, что соответствовало клинической оценке состояния пациента. Наряду с этим в ЭЭГ была выражена ритмическая активность альфа-

tive score fell down to 3. Substantial changes of EEG pattern were observed. On the one hand, an appearance of rhythmic groups 14–16/sec (with a larger amplitude in the left occipital region), and intensification of diffuse slow theta- and delta2-activity (accentuated in occipital-central-temporal regions on the right) are typical for the hypnoidal state of a human in the normal condition, which corresponded to the clinical assessment of patient's condition. Along with that, rhythmic activity of alpha-range 10–11/sec. was present in EEG, which was predominant in occipital-central-temporal cortical regions of the left hemisphere and in frontal and anterior-temporal regions of the right hemisphere. So, in spite of the fact that after Zolpidem application, the level of wakefulness and consciousness decreased, substantial positive changes vs. background were noted on EEG such as growing stability, increasing frequency and amplitude of alpha-activity, which indicated 'functional engagement' of cortex and its certain compensatory capabilities. The inter-hemisphere asymmetry and local disturbances presented in this instance more clearly had not only diagnostic significance, but reflected specificity of regional responses to pathological and pharmacological effects, too. In case of a severe cerebral pathology, this can be regarded as a positive, prognostically meaningful factor. Zolpidem was prescribed in a dose of 10 mg 2 times a week in the evening for one month. In one month, the patient was transferred to a rehabilitation hospital for further rehabilitation treatment, where

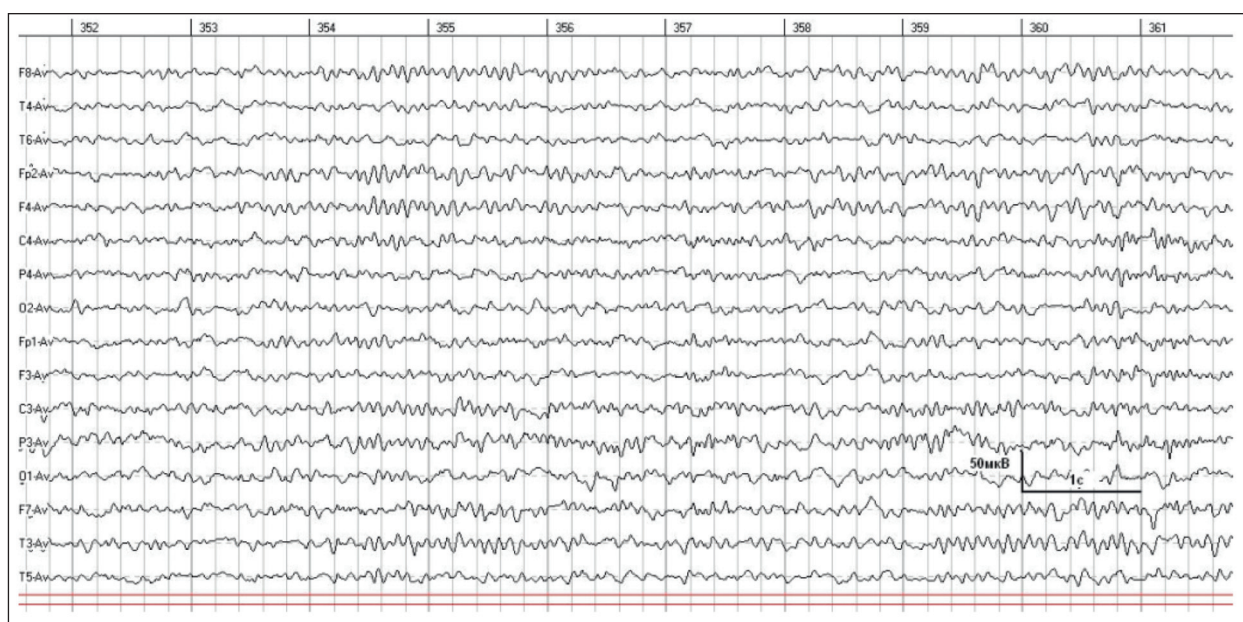


Рис. 4. Изменения паттерна ЭЭГ пациента К. через 60 мин после введения 10 мг золпидема через зонд.

Fig 4. Changes of EEG pattern of patient K. 60 min. after administration of 10 mg of Zolpidem via a tube.

Note. The patient lies with closed eyes during recording.

Примечание. Во время записи пациент лежит с закрытыми глазами.

диапазона 10–11/сек, преобладающая в теменно-центрально-височных корковых областях левого полушария, а также в лобных и передне-височных правого. Таким образом, несмотря на то, что после применения золпидема уровень бодрствования и сознания понизились, на ЭЭГ по сравнению с фоном отметили существенные позитивные изменения в виде нарастания устойчивости, повышения частоты и амплитуды альфа-активности, что указывало на «функциональное включение» коры и ее определенные компенсаторные возможности. Более отчетливо проявившиеся при этом межполушарная асимметрия и локальные нарушения имели не только диагностическое значение, но и отражали специфичность региональных реакций на патологическое и лекарственное воздействие. При тяжелой церебральной патологии это может быть расценено в качестве позитивного, прогностически значимого фактора. Золпидем назначили в дозе 10 мг 2 раза в неделю в вечерние часы в течение месяца. Через месяц для дальнейшего восстановительного лечения пациента перевели в реабилитационный стационар, где терапию золпидемом прервали. Уровень сознания на момент перевода пациента из РНХИ им. А. Л. Поленова соответствовал СМС. Оценка по шкале восстановления после комы 10 баллов: слуховая функция — 2, зрительная функция — 3, моторная функция — 2, оромоторная/вербальная функция — 1, коммуникация — 0, реакция пробуждения — 2. По данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также наблюдали положительную динамику в виде нормализации метабо-

Zolpidem therapy was interrupted. The level of consciousness at the time of patient's transfer from A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute corresponded to MCS. The score according to the coma recovery scale was equal to 10: hearing function — 2, visual function — 3, motor function — 2, oromotor-verbal function — 1, communication — 0, wakening response — 2. According to ^{18}F -FDG PET, positive dynamics was also observed such as glucose metabolism recovery in the sensorimotor cortex, peristriate cortex, association cortex of occipital, parietal and medial cortex of temporal lobes of both hemispheres of the brain (fig. 5).

One of the subsequent stages of patient's rehabilitation took place in Guttman Institute (Spain). In that hospital, the Zolpidem test was repeated (6 months after blood circulation arrest). Increase of activity and improvement of mental alertness after the drug was noted, so, Zolpidem was prescribed at a dose of 10 mg every day during the day time. Amantadine therapy was also carried out starting from 100 mg once a day per day to 200 mg per day. In the process of rehabilitation treatment, significant dynamics such as augmented consciousness was achieved. 9 months after blood circulation arrest, the patient walked and ran without assistance, played with a ball, repeated simple poems.

Patient K., 26 years, has been taken care of by physicians of A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute for 11 years (since 2008). At the age of 15 years, she experienced cerebral vasculitis of unclear etiology accompanied with development of diffuse ischemic stroke in the middle cerebral artery territory. Symptoms developed acutely with dis-

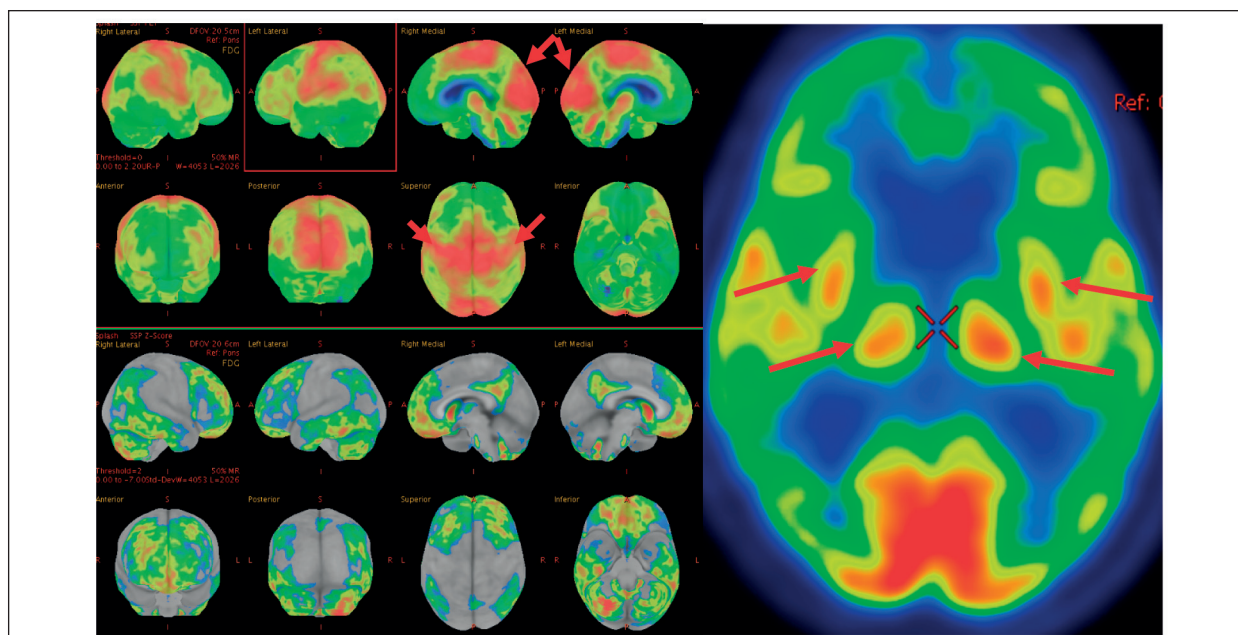


Рис. 5. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ того же пациента через месяц от предыдущего исследования (март 2017 года).

Fig. 5. ^{18}F -FDG of the same patient one month after the previous examination (March 2017).

Note. Significant positive dynamics was presented during recovery of glucose metabolism in the sensorimotor cortex, peristriate cortex, association cortex of occipital and parietal lobes of both hemispheres of the brain (*the arrow*). Glucose metabolism in basal nuclei and thalami (*the right figure*) was intact (*the arrow*).

Примечание. Отмечается существенная положительная динамика в виде нормализации метаболизма глюкозы в сенсомоторной коре, первичной зрительной коре, ассоциативной коре теменных и затылочных долей обоих полушарий головного мозга (*стрелка*). Метаболизм глюкозы в базальных ядрах и зрительных буграх (*рисунк справа*) сохранен (*стрелка*).

лизма глюкозы в сенсомоторной коре, первичной зрительной коре, ассоциативной коре теменных, затылочных и медиальной коре височных долей обоих полушарий головного мозга (рис. 5).

Один из последующих этапов реабилитации пациента проходил в институте Гуттманн (Испания). В данной клинике вновь была выполнена проба с золпидом (через 6 мес. после остановки кровообращения). Отметим увеличение активности и улучшение концентрации внимания после применения препарата, в связи с чем золпид был назначен ежедневно в дозе 10 мг в дневные часы. Была проведена также терапия амантадином, начиная с дозы 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг в сутки. В процессе восстановительного лечения достигнута значительная динамика в виде расширения сознания. Через 9 мес после остановки кровообращения пациент самостоятельно ходил и бегал, играл с мечом, повторял простые стихи.

Пациентка К. 26 лет, наблюдается врачами РНХИ им. А. Л. Поленова в течение 11 лет (с 2008 г). В возрасте 15 лет перенесла церебральный васкулит неясной этиологии с развитием обширного ишемического инсульта в бассейне левой СМА. Симптоматика развилась остро с нарушением сознания до сопора, появлением

order of consciousness to the level of sopor, appearance of right-side hemiplegia. After stabilization of her condition, sensorimotor aphasia and right-side hemiparesis up to score 3 were observed. On day 10, the patient's condition aggravated and included disorder of consciousness to the level of coma due to formation of a hematoma in the right frontal-temporal region. Osteoplastic craniotomy, excision of hematoma in the right hemisphere were done. The cause of hemorrhage was arteriovenous malformation of the right hemisphere of the brain. The patient emerged from coma into VS/UWS. One month later, skull defect plasty, VP shunting were done. The patient was thoroughly examined — no generic or autoimmune causes of early development of stroke were found. Dyslipidemia of type 2 was diagnosed. The patient was transferred to A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute 2 months after onset of the disease, in VS/UWS. The score of consciousness according to CRS-R was equal 3. Brain MRT found diffuse gliotic and post-ischemic changes in the left hemisphere of the brain, also consequences of hemorrhage to the right hemisphere of the brain (fig. 6), with diffuse lesion of the tracts of hemispheres and corpus callosum (fig. 7). ^{18}F -FDG PET showed diffuse decrease of glucose metabolism in cerebrum cortex and subcortical regions (fig. 8). Focal neurological symptoms presented as bulbar disorders, tetraparesis with formation of a pathologic

правосторонней гемиплегии. После стабилизации состояния наблюдалась сенсомоторная афазия и правосторонний гемипарез до 3 баллов. На 10 сутки — ухудшение состояния с нарушением сознания до уровня комы, обусловленное формированием гематомы в правой лобной-височной области. Выполнена костно-пластическая трепанация черепа, удаление гематомы правого полушария. Причиной кровоизлияния явилась артериовенозная мальформация правого полушария головного мозга. Выход из комы в ВС/САБ. Через месяц была выполнена пластика дефекта черепа, вентрикулоперитонеальное шунтирование. Пациентка подробно обследована — генетических и аутоиммунных причин раннего развития инсульта не выявлено. Обнаружена дислипидемия 2 типа. Переведена в РНХИ им. А. Л. Поленова через 2 месяца после начала заболевания в ВС/САБ. Оценка сознания по шкале CRS-R — 3 балла. На МРТ головного мозга были выявлены обширные глиозные и постишемические изменения в левом полушарии головного мозга, а также последствия кровоизлияния в правое полушарие головного мозга (рис. 6), с диффузным поражением трактов полушарий и мозолистого тела (рис. 7). На ПЭТ с ^{18}F -ФДГ диффузное снижение метаболизма глюкозы в коре больших и подкорковых отделах (рис. 8). Очаговая неврологическая симптоматика была представлена бульбарными нарушениями, тетрапарезов с формированием патологической позы — децеребрационной ригидности, мышечный тонус составил 3 балла по шкале Ашворда. В течение последующих 11 лет пациентка госпитализировалась в РНХИ им. А. Л. Поленова для дальнейшего наблюдения и

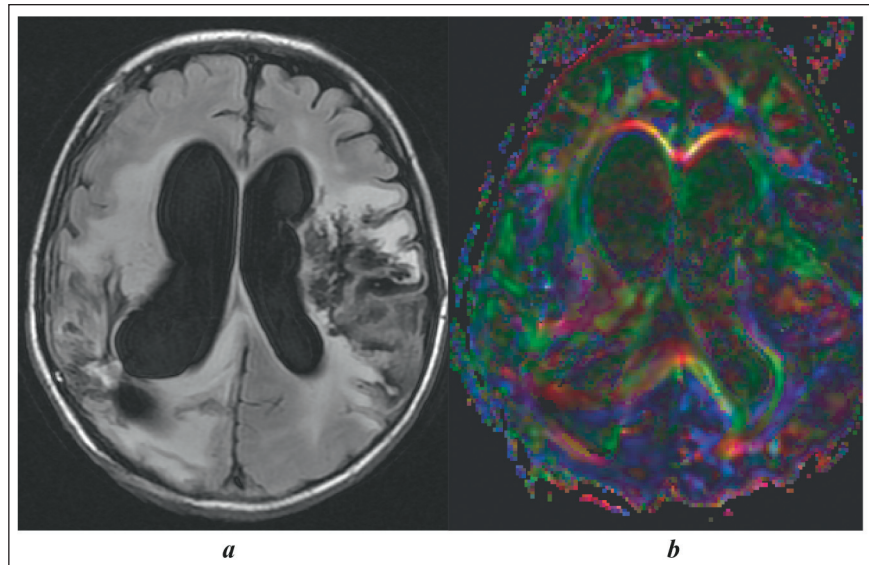


Рис. 6. МРТ головного мозга в аксиальной плоскости (2010 г.), на момент исследования пациентке К. 13 лет, 3 месяца в ВС.

Fig. 6. Brain MRT in the axial plane (2010), at the time of examination patient K. was 13 years of age, she had been in VS for 3 months.

Note. MRT (FLAIR-IP) shows post-ischemic and post-hemorrhagic changes in both cerebral hemispheres, vicarious internal hydrocephalus (a). On the color map of diffusion tensors (b), frontally located axons remained intact only in genu of corpus callosum.

Примечание. На МРТ (FLAIR-ИП) — постишемические и постгеморрагические изменения в обоих больших полушариях, заместительная внутренняя гидроцефалия (a). На цветовой карте тензоров диффузии (b) только в колоне мозолистого тела сохранились фронтально расположенные аксоны.

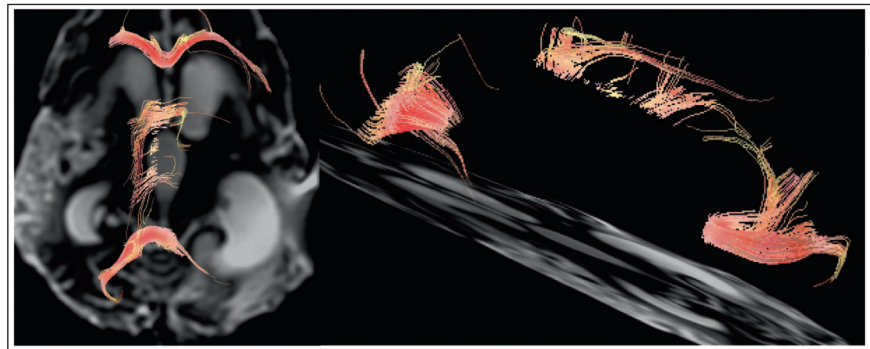


Рис. 7. МРТ в диффузно тензорном режиме той же пациентки 2010 г.

Fig. 7. MRT in the diffuse-tensor mode of the same patient, 2010.

Note. Tracts are relatively intact only in the genu and splenium of corpus callosum. In the body of corpus callosum, axons of nerve cells are grossly damaged, their number is drastically reduced, and in some areas there are no conductors at all.

Примечание. Тракты относительно сохранены только в колоне и валике мозолистого тела. В стволе мозолистого тела аксоны нервных клеток грубо повреждены, число их резко уменьшено, а на некоторых участках проводники полностью отсутствуют.

ical posture: decerebrate rigidity; the muscle tone scored 3 according to Ashworth scale. During the subsequent 11 years, the patient was hospitalized to A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute for follow-up and examination. During all periods of hospitalization till year 2015, the patient met the criteria of VS/UWS diagnosis, her consciousness according to CRS-R scored 3.

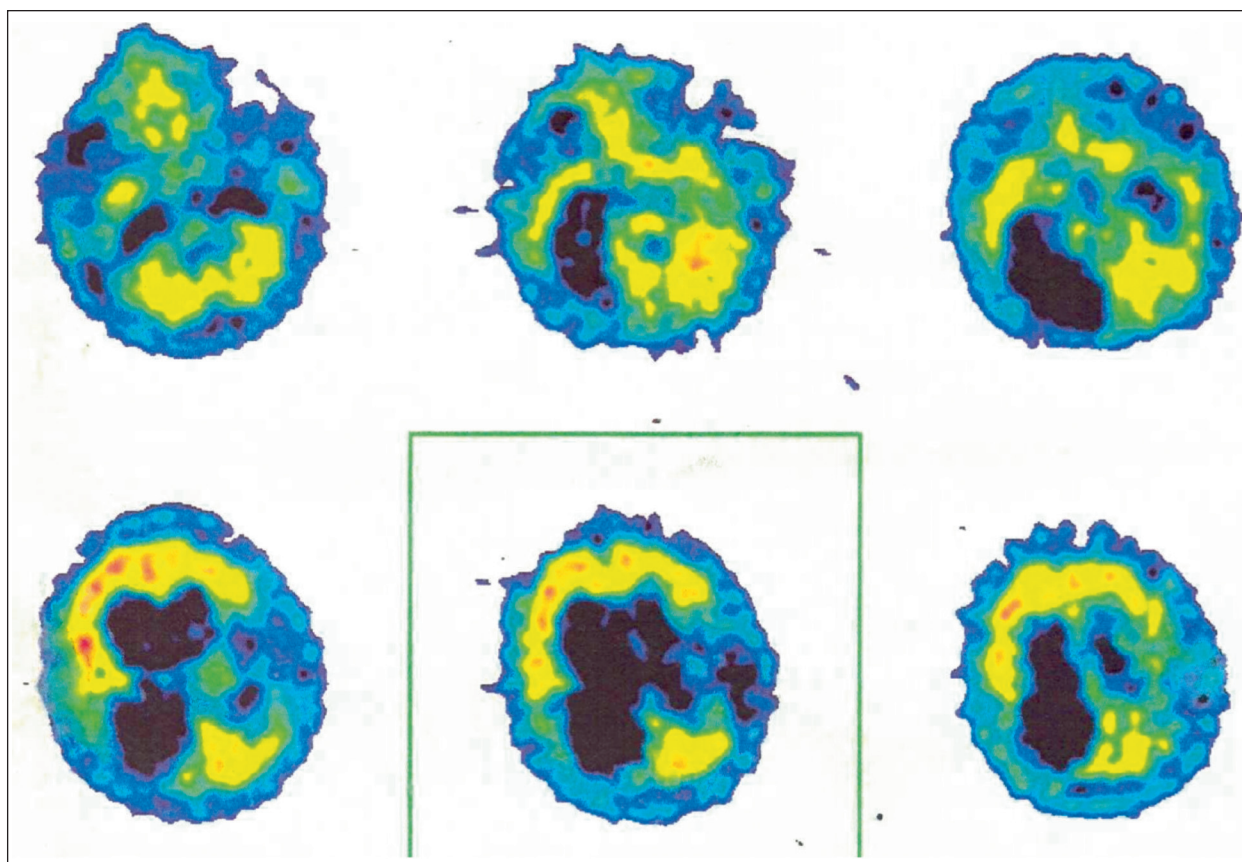


Рис. 8. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ пациентки К. (2010 г).

Fig. 8. ^{18}F -FDG PET of patient K. (2010).

Note. Prominent glucose hypometabolism in the right hemisphere of cerebellum, occipital and parietal, and basal nuclei of both hemispheres of the brain. Ventricular system dilation is noted.

Примечание. Выраженный гипометаболизм глюкозы в правом полушарии мозжечка, в теменных и затылочных до и в базальных ядрах обоих полушарий головного мозга. Отмечается расширение желудочковой системы.

обследования. Во все периоды госпитализации до 2015 г. больная соответствовала критериям диагноза ВС/САБ, уровень сознания по CRS-R — 3 балла.

Во время последнего осмотра в 2019 г. у пациентки выявили признаки СМС минус-пациентка фиксировала взор на своем отражении в зеркале, ярком мяче, задания не выполняла. Суммарная оценка по шкале CRS-R составила 9 баллов слуховая функция — 2, зрительная — 3, двигательная — 1, оромоторная/вербальная — 1, коммуникация — 0, бодрствование — 2. На МРТ головного мозга в динамике (рис. 9) выявили обширные зоны кистозно-глиозных изменений в обоих полушариях большого мозга, заместительную внутреннюю гидроцефалию, истончение мозолистого тела и ствола головного мозга.

На исходной ЭЭГ (рис. 10) — фоновый ритм замедлен до альфа-тета диапазона и дезорганизован, затылочный альфа ритм не регистрировали, лобно-затылочный градиент отсутствовал. На фоне умеренно выраженного регионального замедления в левых

Tracts are relatively intact only in the genu and splenium of corpus callosum.

In the body of corpus callosum, axons of nerve cells are grossly damaged, their number is drastically reduced, and in some areas there are no conductors at all.

During the latest examination in 2019, MCS minus signs were identified in the patient: the gaze was fixed on her reflection in a mirror, on a bright ball, she did not fulfill tasks. The cumulative score according to CRS-R was 9: hearing function — 2, visual — 3, motor — 1, oromotor/verbal — 1, communication — 0, wakefulness — 2. Dynamic brain MRT (fig. 9) detected vast zones of cystic-gliotic changes in both hemispheres of the brain, vicarious internal hydrocephalus, thinning of corpus callosum and brain stem.

On the baseline EEG (fig. 10), the background rhythm is slowed down to the alpha-theta range and de-organized; parietal alpha-rhythm was not recorded, frontal-parietal gradient was absent. At the background of moderate regional slowing down in left frontal-temporal regions, reduced sharp waves with a frequency of 1–2 per 20 seconds were recorded.

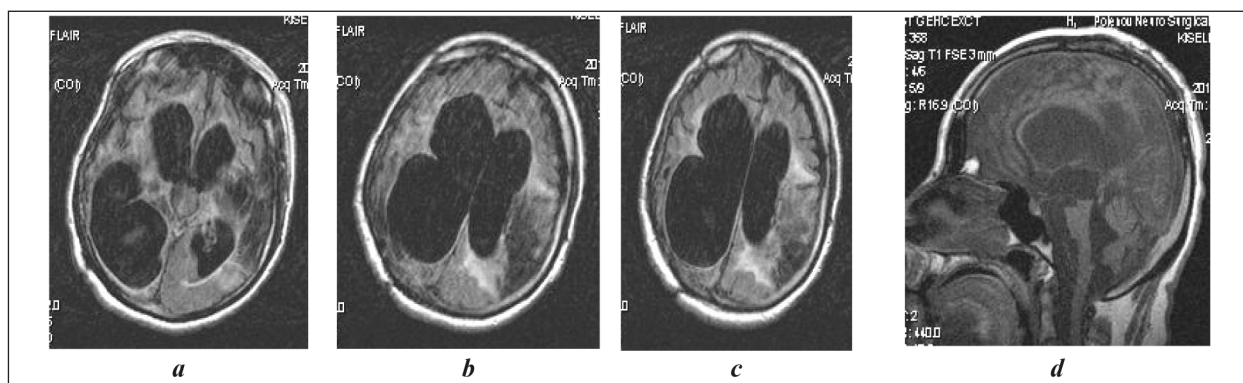


Рис. 9. МРТ головного мозга пациентки К. в динамике, 2019 г.

Fig. 9. Dynamic brain MRT of patient K., 2019.

Note. Axial plane, FLAIR IP (a, b); sagittal plane, T1-VI (c, d). Cystic-gliotic changes in both hemispheres of cerebrum.

Примечание. Аксиальная плоскость, FLAIR ИП (a, b), сагиттальная плоскость, T1-ВИ (c, d). Кистозно-глиозные изменения в обоих полушариях большого мозга.



Рис. 10. Фоновая ЭЭГ пациентки К. 26 лет. Исходная ЭЭГ до приступа.

Fig. 10. Background EEG of patient K., 26 years of age. Baseline EEG before seizure.

Note. Reference layout with average potential reference. The description is in the text.

Примечание. Референтный монтаж с усредненным электродом. Описание в тексте.

лобно-височных отделах регистрировали редуцированные острые волны с частотой 1–2 в 20 секунд.

Провели пробу с золпидемом — после того как в гастростому ввели 10 мг золпидема, у пациентки через 20 мин возникла ажитация, беспорядочные движения, дрожь, нарастание мышечного тонуса, а затем возник парциальный эпилептический приступ с поворотом взгляда влево, ритмичным сокращением мимической мускулатуры правой половины лица. Длительность приступа составила около 5 секунд. Генерализованное повышение мышечного тонуса сохранялось в течение 10 минут после приступа. Качественную запись ЭЭГ во время эпилептического приступа выполнить не удалось, ввиду большого количества мышеч-

Zolpidem test was performed: after 10 mg of Zolpidem were injected into gastrostome, 20 min. later the patient developed agitation, chaotic motions, shivering, muscle tone growth, thereafter, a partial epileptic seizure including gaze turn to the left, hemifacial rhythmic contraction of mimic muscles on the right. The seizure lasted approximately for 5 seconds. The generalized increase of muscle tone persisted during 10 minutes after the seizure. It was impossible to obtain a good-quality record of EEG during the epileptic seizure due to multiple muscular interference (fig. 11). On the next day, examination using the CRS-R scale was performed again (the score was equal to 10: hearing function — 3, visual function — 3, motor function assessment — 1, oromotor/verbal function — 1, communication — 0, wakefulness — 2). The pa-



Рис. 11. Изменения ЭЭГ пациентки К. через 30 мин после введения в гстростому 10 мг золпидема.

Fig. 11. Changes of EEG of patient K. 30 min. after injection of 10 mg of Zolpidem into gastrostoma.

Note. Increased presentation of myographic artifact evidencing motor excitation and increased index of epileptiform activity in the projection of frontal-temporal region on the left were noted.

Примечание. Отметили увеличение представленности миографического артефакта, свидетельствующего о двигательном возбуждении, а также увеличение индекса эпилептиформной активности в проекции лобно-височной области слева.

ных наводок (рис. 11). На следующие сутки вновь провели осмотр с применением шкалы CRS-R (10 баллов: слуховая функция — 3, зрительная функция — 3, оценка двигательной функции — 1, оромоторная/вербальная функция — 1, коммуникация — 0, бодрствование — 2). Мать пациентки, которая постоянно находилась рядом с дочерью все эти годы, заметила, что она более активна в данный день — больше бодрствует, отчетливее и дольше фиксирует взор на предметах. Для подтверждения взаимосвязи между действием золпидема и возникновением эпилептического приступа через сутки решили повторить пробу. Исходная оценка по шкале CRS-R составила — 9 баллов. Исходная ЭЭГ была прежней, а через 20 мин после приема золпидема вновь развился идентичный первому парциальный судорожный приступ.

После первого описания «пробуждающего эффекта» золпидема Clauss et al. наблюдали подобный эффект у 4 пациентов в ВС/САБ как травматического, так и гипоксического генеза. Продолжительность нарушения сознания у этих пациентов составила от 3 до 5 лет [4]. Пациенты смогли самостоятельно отвечать на вопросы и принимать пищу в короткий период времени после применения 10 мг золпидема. Расширение сознания было оценено с помощью шкалы исходов Глазго и шкалы Rancho Los Amigos [11]. Интересно, что уровень сознания возвращался к исходному через 4 часа после приема препарата, но «пробуждающий» эффект наблюдался вновь при следующем

tient's mother who had stayed continuously near her daughter all those years noticed that that her daughter was more active on that day: she was awoken longer, fixed her gaze on objects clearer and longer. To confirm relation between Zolpidem action and epileptic seizure occurrence, it was decided to repeat the test. The baseline score according to CRS-R was equal to 9. The baseline EEG was same as before, but 20 min. after administration of Zolpidem, a partial convulsive seizure identical to the first one developed again.

After the first description of the 'wakening effect' of Zolpidem, Clauss et al. observed a similar effect in 4 patients in VS/UWS condition of both traumatic and hypoxic origin. The length of disorder of consciousness in those patients was equal to 3 to 5 years [4]. The patients were able to answer questions without assistance and take meals shortly after administration of 10 mg of Zolpidem. Augmentation of consciousness was evaluated using the Glasgow Outcome Scale and Rancho Los Amigos Scale [11]. Interestingly, consciousness returned to the baseline level after 4 from drug administration, but the 'wakening' effect was observed again during the next administration of the drug. Similar effect of 'transitory' recovery of consciousness after usage of Zolpidem was also obtained in hypoxia or encephalitis-resultant MSC patients [6, 7]. Some investigations underline no improvement after Zolpidem application in patients suffering from consequences of hypoxic brain damage and severe craniocerebral trauma [8]. The results of Zolpidem usage have been recently

приеме препарата. Подобный эффект «транзиторного» восстановления сознания после применения золпидема также был получен у пациентов с последствием гипоксии или энцефалита, находившихся в СМС [6, 7]. Некоторые исследования подчеркивают отсутствие улучшения после применения золпидема у пациентов с последствиями гипоксического поражения головного мозга и тяжелой ЧМТ [8]. Результаты применения золпидема были недавно изучены у 15 пациентов, среди которых только у 1 пациента отмечен отчетливый эффект в виде перехода из ВС в СМС, у остальных 14 динамики не выявлено [9]. В последующих плацебо контролируемых исследованиях, среди 84 пациентов с ДНС, продолжавшимся не менее 4 месяцев, только у 4 пациентов отмечен отчетливый положительный ответ на прием золпидема в виде увеличения объема двигательной активности, выполнения заданий, возможности использовать несколько предметов по назначению [12]. При исследовании эффективности золпидема у 60 пациентов с ДНС, только у одного пациента в СМС отмечено расширение поведенческих реакций — с расширением сознания до уровня «выхода из СМС» [15]. Следует отметить, что в дальнейшем этот же пациент был включен в другое двойное слепое исследование и у него не был зарегистрирован наблюдавшийся ранее положительный ответ на прием золпидема. Напротив, у других 4 пациентов, у которых ранее не наблюдалось реакции на этот препарат, в этом исследовании была получена положительная динамика по шкале CRS-R после приема золпидема. Авторы сделали вывод что эффект действия золпидема у одного и того же больного неустойчив. 127 пациентов в ВС небольшой продолжительности были обследованы после 1 недели ежедневного лечения золпидемом. Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от наличия или отсутствия признаков повреждения ствола головного мозга. Лучшие результаты восстановления получены у пациентов без признаков поражения стволовых структур. После применения золпидема по данным сцинтиграфии головного мозга отмечено увеличение перфузии в зонах повреждения больших полушарий головного мозга у пациентов без поражения стволовых структур, а у пациентов с изначальным поражением ствола головного мозга динамики как неврологической, так и по данным нейровизуализации не выявлено. Было сделано предположение о лучшем ответе на применение золпидема среди пациентов без признаков поражения стволовых структур [16].

«Пробуждающий» эффект золпидема обычно длится 1–2 часа, т.е. в период макси-

studied in 15 patients, among which a clear effect in the form of transition from VS to MCS was noted in 1 patient only while no dynamics was found in the other 14 patients [9]. In later placebo-controlled studies, among 84 patients with PDC that continued at least for 4 months, only in 4 patients a clear positive response to Zolpidem administration was noted, which manifested in the increased volume of motor activity, fulfillment of tasks, ability to use several items for their intended purpose [12]. In the investigation of Zolpidem efficacy in 60 PDC patients, only in one MCS patient improved behavioral responses including augmentation of consciousness to the level of 'emerging from MCS' was noted [15]. It is worth mentioning that in future the same patient was enlisted in another double-blind study, wherein the positive response to Zolpidem which had been observed previously was not recorded in that patient. On the contrary, in other 4 patients who had not responded to the drug earlier, a positive CRS-R dynamics was observed in that study after Zolpidem administration. The authors concluded that the effect of Zolpidem action varies in one and the same patient. 127 patients in VS condition that had lasted for a short period were examined after 1 week of daily treatment with Zolpidem. The patients were divided into several groups depending on whether there were symptoms of brain stem damage or not. The most successful recovery was achieved in patients who did not have symptoms of structural stem damage. According to brain scintigraphy, after Zolpidem therapy increased perfusion was noted in the damaged regions of cerebral hemispheres in patients with undamaged stem structures while in patients with initial brain stem damage there was no dynamics either neurological or according to brain imaging. A better response to Zolpidem among patients without symptoms of structural stem damage was supposed [16].

The 'wakening' effect of Zolpidem lasts usually for 1–2 hrs. i.e. when the drug concentration in blood is the highest [7, 8, 15, 18]. In some patients, minor side effects were noted: shivering or chaotic motions [19]. Additional neuroimaging and neurophysiological methods were utilized to assess Zolpidem efficacy in few studies only. For instance, in the course of EEG in one chronic VS/UWS post-ischemic stroke patient, activation of rhythms was detected, though there was no augmentation of consciousness: the patient stayed awake longer, yawned [16]. Several studies were aimed at understanding the mechanism of Zolpidem action with the help of neuroimaging techniques. Radioisotope imaging demonstrated improvement of metabolism in brain regions characterized by initially low metabolism in patients, suffering from traumatic or post-hypoxic brain damage, after administration of Zolpidem [21, 23–25]. A MCS patient was described wherein clear

мальной концентрации препарата в крови [7, 8, 15, 18]. У некоторых пациентов отмечены незначительные побочные эффекты — появление дрожи или беспорядочных движений [19]. Дополнительные нейрвизуализационные и нейрофизиологические методы для оценки эффективности золпидема использованы только в нескольких исследованиях. Например, при регистрации ЭЭГ у одного пациента после ишемического инсульта, находившемся в хроническом ВС/САБ, была выявлена активация ритмов. Расширения сознания при этом не наблюдалось — пациент более длительный период бодрствовал, зевал [16]. Несколько исследований с применением методик нейровизуализации были направлены на то, чтобы понять механизм действия золпидема. С помощью радиоизотопных методов визуализации было продемонстрировано улучшение обменных процессов в зонах мозга, с изначально низким метаболизмом, у пациентов с травматическим и постипоксическим поражением мозга после приема золпидема [21, 23–25]. Описан пациент в СМС, у которого после приема золпидема получена отчетливая динамика в расширении контакта, а по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ наблюдалось увеличение метаболизма в коре лобных долей, построландической извилине, передней цингулярной извилине, орбитофронтальной коре — зонах, которые как известно, принимают участие в формировании мотиваций [4]. При выполнении функциональной МРТ состояния покоя до и после применения золпидема у пациента в ВС/СББ, с последствием ишемического инсульта отмечена активация сети пассивной работы мозга [13], а у здорового добровольца — уменьшение активности в лобной, височной, теменной коре после золпидема. Эти исследования подтвердили способность золпидема повышать активность таламо-кортикальных сетей, что сопровождалось повышением метаболизма в коре больших полушарий мозга у пациентов с нарушением сознания [18]. Например у трех пациентов в СМС гипоксического генеза после приема золпидема была получена активация метаболизма в орбитофронтальной коре — так называемой лимбической зоне [19]. У всех трех пациентов наблюдалось существенное расширение контакта после назначения препарата. Выраженных структурных поражений в областях мозга, где после назначения золпидема увеличился метаболизм мозга, отмечено не было. Возможно некоторым пациентам нужна более высокая доза золпидема для реализации его активирующего эффекта. Описан случай увеличения суммарного бала по шкале CRS-R после приема золпидема, что сопровождалось увеличением амплитуды и вольтажа с появлением тета-бета ритмов с

dynamics of contact augmentation after Zolpidem administration was achieved and, according to ^{18}F -FDG PET, increased metabolism in frontal lobes' cortex, post-rolandic gyrus, anterior cingulate gyrus, orbitofrontal cortex — regions known to be involved in motivation formation — was observed [4]. During functional MRT at rest before and after Zolpidem intake in VS/UWS post-ischemic stroke patient, activation of task-negative network of the brain was noted [13], while a healthy volunteer displayed reduced activity in the frontal, temporal, and occipital cortex after Zolpidem. Those studies proved Zolpidem's capability to rise the activity of thalamic-cortical networks accompanied with increased metabolism in the cortex of cerebral hemispheres in patients with disorder of consciousness [18]. For example, in three patients with MCS of hypoxic origin, activation of metabolism in orbitofrontal cortex — the so-called limbic region — was achieved after Zolpidem administration [19]. In all three patients, substantial augmentation of contact after the drug was observed. The brain regions where brain metabolism increased after Zolpidem were free of obvious structural damage. Some patients might, probably, need a higher dose of Zolpidem to have its activating effect implemented. A case of increased cumulative CRS-R score after Zolpidem administration, accompanied with increased amplitude and voltage and appearance of theta-beta rhythms from temporal leads, in a long-standing VS/UWS patient after a bolus administration of 30 mg of Zolpidem was described [21].

Neurophysiological processes underlying the stimulating effect of Zolpidem in PDC patients are yet unclear. Several hypotheses have been suggested. For example, there is a hypothesis of 'cell dormancy' in areas adjacent or located further from the primary brain lesion (in ipsi- or contralateral cerebral hemispheres, tentorium). According to this theory, some part of neuronal mass in inhibitory state recovers its activity after application of Zolpidem, which is also accompanied by augmentation of contact with a patient or consciousness recovery [23]. That theory was supported by magnetoencephalography that showed lessening of the quantity of pathological slow waves after Zolpidem administration in a post-ischemic stroke patient [18, 19, 22]. There is also another hypothesis of alteration of the level of glutamate and GABA neurotransmitters in areas adjacent to structurally destroyed regions of the brain. During the acute period, glutamate causes excitotoxicity accompanied by excessive inhibiting influence of GABA neurotransmitters; hypersensitivity of GABAA receptors develops [15]. Inhibitory neurotransmitters bind with receptors' ion channels resulting in lower metabolism and blood flow in certain brain zones and 'cell dormancy'. Zolpidem binds with GABAA receptors of 'dormant' cells causing cell state inver-

височных отведений у пациента длительно находящегося в ВС/САБ, после одномоментного приема 30 мг золпидема [21].

Нейрофизиологические процессы, лежащие в основе стимулирующего эффекта золпидема у пациентов с ДНС, остаются до конца непонятными. Предложено несколько гипотез. Например, существует предположение о состоянии «cell dormancy» — «сна» или «спокойствия» клеток, прилегающих или расположенных более отдаленно от зон первичного поражения мозга (в ипси- или контралатеральном полушариях большого мозга, мозжечке). Согласно данной теории часть нейрональной массы, находящаяся в состоянии торможения, восстанавливает свою активность после применения золпидема, что также сопровождается расширением контакта с пациентом или восстановлением сознания [23]. В подтверждение данной теории была проведена магнитоэнцефалография, показавшая уменьшение количества патологических медленных волн после приема золпидема, у пациента с последствием ишемического инсульта [18, 19, 22]. Существует другая гипотеза об изменении уровня глутамата и ГАМК-нейротрансмиттеров в зонах, прилегающих к структурно разрушенным областям мозга. В остром периоде глутамат вызывает эксайтотоксичность, что сопровождается избыточным ингибирующим влиянием ГАМК нейротрансмиттеров, развивается гиперчувствительность ГАМКА рецепторов [15]. Ингибиторные нейротрансмиттеры связываются с ионными каналами рецепторов, что приводит к снижению метаболизма и кровотока в определенных зонах мозга и «сну клеток». Золпидем связывается с ГАМКА рецепторами «спящих» клеток и вызывает инверсию состояния клетки, увеличение ее активности и, соответственно, увеличение метаболизма. Предложена также «теория повреждения ГАМК-ергической системы», которая объясняет положительный эффект золпидема его способностью восстанавливать функционирование ГАМКергической системы путем восстановления нормального соотношения между синаптическим возбуждением и торможением [24]. N. D. Schiff предложена теория «мезосхемы»: золпидем воздействует на лимбические пути мозга, и модулирует активность подкорковых связей, в частности связанных с бледным шаром (globus pallidus), что приводит к нормализации таламокортикальной активности и восстановлению сознания [27–29].

Первоначальная реакция на золпидем у пациента К. 18 лет заключалась в диссоциированном ответе — ускорение паттерна ЭЭГ и возникновение седативного эффекта. Перестройку паттерна ЭЭГ после золпидема расценили

сion, intensifying its activity and, hence, increasing metabolism. A 'theory of GABA-system damage' has also been suggested that explains the positive effect of Zolpidem by its ability to restore GABA-system functioning by restoring normal correlation between synaptic excitation and inhibition [24]. N. D. Schiff suggested the theory of 'mesocircuit': Zolpidem acts on limbic pathways of the brain and modulates the activity of subcortical links, in particular, related to globus pallidus, which leads to normalization of thalamocortical activity and recovery of consciousness [27–29].

The first response of patient K., 18 years of age, to Zolpidem was the dissociate: accelerated EEG pattern and sedative effect. EEG pattern restructuring after Zolpidem was considered favorable in terms of prognosis that was proven during patient follow-up and successful outcome [15, 28, 30]. Based on follow-up of that patient, a few conclusions were drawn.

Firstly, Zolpidem test results in PDC patients should be evaluated not only based on neuropsychological scales, but with the help of EEG monitoring as well because the sedative effect of the drug might be accompanied with EEG pattern acceleration.

Secondly, during different periods of recovery in the same patient with disorder of consciousness, the response to Zolpidem might vary. In patient K., 18 years of age, the drug prescribed on month 3 of VS/UWS condition caused sedation combined with EEG activation and on month 6 — activation of behavior and improvement of attention.

Patient K., 26 years of age, responded paradoxically to Zolpidem by developing a convulsive seizure. The relation between the seizure and administration of Zolpidem was confirmed by repeated administration of the drug. The mechanism of seizure development in that patient is still unclear. According to N. D. Schiff's concept, Zolpidem is capable of 'switching off' the inhibitory influence of globus pallidus on thalamocortical links and indirectly cause activation of forebrain cortex. It can be supposed that due to severe brain damage in patient K., 26 years of age, implementation of this reaction of activation was accompanied by hyperactivation with development of a pathological condition — seizure. Augmentation of consciousness by 1 point according to CRS-R scale on the following day after Zolpidem administration seems to evidence activation of thalamocortical links after drug administration.

Conclusion

Zolpidem provides varying effects in VS/UWS and MCS patients. In one patient, sedation combined with EEG activation was observed, which was a good prognostic sign. The other patient devel-

как прогностически благоприятную, что подтвердилось в процессе дальнейшего наблюдения за больным и реализовалось в хорошем исходе [15, 28, 30]. На основании наблюдения за данным пациентом мы сделали несколько выводов.

Во-первых, результат проб с золпидемом у пациентов с ДНС следует оценивать не только с применением нейропсихологических шкал, но и с помощью с мониторинга ЭЭГ, так как седативный эффект препарата может сопровождаться ускорением паттерна ЭЭГ.

Во-вторых, в разные периоды восстановления у одного и того же пациента с нарушением сознания можно наблюдать различную реакцию на применение золпидема. У пациента К. 18 лет препарат, назначенный на 3-й мес. ВС/САБ, вызывал сонливость с активацией ЭЭГ, а через 6 месяцев — активацию поведения и улучшение внимания.

У пациентки К. 26 лет отметили парадоксальную реакцию на золпидем в виде возникновения судорожного припадка. Взаимосвязь судорожного припадка с применением золпидема была подтверждена повторным назначением препарата. Механизм возникновения судорожного припадка у данной больной остается не до конца ясным. Согласно концепции N. D. Schiff, золпидем способен «выключать» тормозное влияние бледного шара на таламо-кортикальные связи и опосредованно вызывать активацию коры переднего мозга. Можно предположить, что у пациентки К. 26 лет в виду грубого поражения мозга реализация данной реакции активации сопровождалась гиперактивацией с развитием патологического состояния — судорожного припадка. Расширение сознания на 1 балл по шкале CRS-R на следующие сутки после применения золпидема, по-видимому, свидетельствовало об активации таламокортикальных связей после применения препарата.

Заключение

Золпидем может оказывать разнообразный эффект у пациентов с ВС/САБ и СМС. У одного пациента наблюдали седацию с активацией ЭЭГ, что явилось прогностически хорошим признаком. У другой пациентки после применения золпидема неоднократно развивались парциальные судорожные припадки с расширением контакта на следующий день. Механизм действия, необходимые дозы препаратов и маркеры прогнозирования благоприятного эффекта данного препарата требуют дальнейшего изучения.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам Российского научно-исследовательского нейрохирургиче-

ского института им. А. Л. Поленова, филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова: С. А. Кондратьеву, неврологу отделения анестезиологии и реанимации, к. м. н., <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938> — за ведение пациента и осмотр в динамике по шкалам, Е. Г. Потемкиной, ведущему научному сотруднику, врачу-рентгенологу рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, д. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>, К. И. Себелеву, главному научному сотруднику, заведующему рентгеновским отделением с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, профессору кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, д. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-0075-7807> — за выполнение и анализ нейровизуализационных данных, Н. Е. Ивановой, неврологу, главному научному сотруднику, д. м. н., профессору, <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191> — за редактирование статьи, сотруднице

Acknowledgments. The authors are sincerely grateful to employees of the A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute, branch of V. A. Almazov National Medical Research Center: S. A. Kondratiev, ICU neurologist, Can. Med. Sc., <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938> — for patient management and examination according scales in dynamics; E. G. Potemkina, leading researcher, radiologist of X-ray Department with angiography room and ultrasound diagnostics room, Dr. Med. Sc., <https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>; K. I. Sebelev, chief researcher, head of X-ray Department with angiography room and ultrasound diagnostics room, Professor of the Chamber of Diagnostic Radiology and Medical Imaging, Dr. Med. Sc., <https://orcid.org/0000-0003-0075-7807> — for performance and analysis of neuroimaging; N. E. Ivanova, neurologist, chief researcher, Dr. Med. Sc., Professor, <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191> — for paper editing; employee of the V. A. Almazov National Medical Research Center D. V. Ryzhkova, chief researcher, Nuclear Medicine and Theranostics Research Department, the Institute of Oncology and Hematology, head of the Chamber of Nuclear Medicine and Radiation Technologies, Dr. Med. Sc., RAS Professor, <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153> — for PET performance and analysis.

The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research under research project No. 19-29-01066/19

ского института им. А. Л. Поленова, филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова: С. А. Кондратьеву, неврологу отделения анестезиологии и реанимации, к. м. н., <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938> — за ведение пациента и осмотр в динамике по шкалам, Е. Г. Потемкиной, ведущему научному сотруднику, врачу-рентгенологу рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, д. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>, К. И. Себелеву, главному научному сотруднику, заведующему рентгеновским отделением с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, профессору кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, д. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-0075-7807> — за выполнение и анализ нейровизуализационных данных, Н. Е. Ивановой, неврологу, главному научному сотруднику, д. м. н., профессору, <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191> — за редактирование статьи, сотруднице

Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова Д. В. Рыжковой, главному научному сотруднику научно-исследовательского отдела ядерной медицины и терапии института онкологии и гематологии, заведующей кафедры ядерной медицины и

радиационных технологий, д. м. н., профессору РАН, <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153> — за анализ и выполнение ПЭТ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/19.

Литература

1. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Антонова В.В., Захарченко В.Е., Петрова М.В., Гречко А.В. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор) *Общая реаниматология* 2018; 14 (3): 68–81. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81
2. Schnakers C., Laureys S. «Coma and Disorders of Consciousness» Second Edition, Springer, 2018.
3. Clauss R.P., Guldenpfenning W.N., Nel H.W., Sathekge M.M., Venkannagari R.R. Extraordinary arousal from semi-comatose state on Zolpidem. A case report. *South African Medical Journal*. 2000; 90 (1): 68–72. PMID: 10721397
4. Bomalaski M.N., Claflin E.S., Townsend W., Peterson M.D. Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (9): 1130–1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1133.
5. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Е.А. Кондратьева, И. В. Яковенко. – издательство Медицина: б. и., 2014. – 361 с.: цв. ил., табл.; 2, ISBN978-5-225-10023-0
6. Brefel-Courbon C., Payoux P., Sommet A., Slaoui T., Raboyeau G., Lemesle B., Puel M., Montastruc J.L., Demonet J.F., Cardebat D. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2007; 62 (1): 102–105 DOI: 10.1002/ana.21110
7. Noormandi A., Shahrokhi M., Khalili H. Potential benefits of zolpidem in disorders of consciousness. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10 (9): 983–992. DOI: 10.1080/17512433.2017.1347502
8. Bomalaski M.N., Smith S.R. Improved Arousal and Motor Function Using Zolpidem in a Patient With Space-Occupying Intracranial Lesions: A Case Report. *PM R*. 2017; 9 (8): 831–833. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.12.011.
9. Appu M., Noetzel M. Clinically significant response to zolpidem in disorders of consciousness secondary to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a teenager: a case report. *Pediatr Neurol*. 2014; 50 (3): 262–264. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.001
10. Мочалова Е. Г., Легостаева Л. А., Зимин А. А., Юсупова Д. Г., Сергеев Д. В., Рябинкина Ю. В., Бодин Е., Супонева Н. А., Пирадов М. А. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, Спецвыпуски. 2018; 118 (3): 25–31 DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31
11. Hagen C., Malkmus D., Durham P. Levels of cognitive functioning. Downey: Rancho Los Amigos Hospital Inc.; 1987
12. Lo Y., Tan E., Ratnagopal P., Chan L., Tan T. Zolpidem and its effects on hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2008; 64 (4): 477–478. DOI: 10.1016/j.clp.2009.07.011
13. Tucker C., Sandhu K. The Effectiveness of Zolpidem for the Treatment of Disorders of Consciousness. *Neurocrit Care*. 2016; 24 (3): 488–493. DOI: 10.1007/s12028-015-0227-5.
14. Du B., Shan A., Zhang Y., Zhong X., Chen D., Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci*. 2014; 347 (3): 178–82. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318287c79c
15. Whyte J., Rajan R., Rosenbaum A., Katz D., Kalmar K., Seel R., Grenwald B., Zafonte R., Demarest D., Brunner R., Kaelin D. Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014; 93 (2): 101–113. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000069
16. Hofmeijer J., van Putten M.J. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016 Apr; 127 (4): 2047–2055. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.02.002.
17. Machado C., Estevez M., Rodriguez R., Perez-Nellar J., Chinchilla M., DeFina P., Leisman G., Carrick E.R., Melillo R., Schiavi A., Gutierrez J., Carballo M., Machado A., Olivares A., Perez-Cruz N. Zolpidem arousing effect in persistent vegetative state patients: autonomic, EEG and behavioral assessment. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (26): 4185–4202. PMID: 24025063
18. Thonnard M., Gosseries O., Demertzi A., Lugo Z., Vanhaudenhuyse A., Bruno M., Chatelle C., Thibaut T., Charland-Verville V., Habbal D., Schnakers C., Laureys S. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open label study. *Funct Neurol*. 2013; 28 (4): 259–64. DOI: 10.11138/FNeur/2013.28.4.259
19. Du B., Shan A., Zhang Y., Zhong X., Chen D., Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci*. 2014; 347 (3): 178–82. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318287c79c

References

1. Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Antonova V.V., Zakharchenko V.E., Petrova M.V., Grechko A.V. Molecular Biomarkers for Prediction of Neurological Outcome after Sudden Circulatory Arrest (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (3): 68–81. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81
2. Schnakers C., Laureys S. «Coma and Disorders of Consciousness» Second Edition, Springer, 2018.
3. Clauss R.P., Guldenpfenning W.N., Nel H.W., Sathekge M.M., Venkannagari R.R. Extraordinary arousal from semi-comatose state on Zolpidem. A case report. *South African Medical Journal*. 2000; 90 (1): 68–72. PMID: 10721397
4. Bomalaski M.N., Claflin E.S., Townsend W., Peterson M.D. Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (9): 1130–1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1133.
5. Kondrateva E.A. Vegetative condition: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment / E.A. Kondrateva I.V. Yakovenko. – Meditsina: 2014. – 361 p.: col.ill., tab.; 2, ISBN978-5-225-10023-0. [In Russ.]
6. Brefel-Courbon C., Payoux P., Sommet A., Slaoui T., Raboyeau G., Lemesle B., Puel M., Montastruc J.L., Demonet J.F., Cardebat D. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2007; 62 (1): 102–105 DOI: 10.1002/ana.21110
7. Noormandi A., Shahrokhi M., Khalili H. Potential benefits of zolpidem in disorders of consciousness. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10 (9): 983–992. DOI: 10.1080/17512433.2017.1347502
8. Bomalaski M.N., Smith S.R. Improved Arousal and Motor Function Using Zolpidem in a Patient With Space-Occupying Intracranial Lesions: A Case Report. *PM R*. 2017; 9 (8): 831–833. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.12.011.
9. Appu M., Noetzel M. Clinically significant response to zolpidem in disorders of consciousness secondary to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a teenager: a case report. *Pediatr Neurol*. 2014; 50 (3): 262–264. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.001
10. Mochalova E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A., Yusupova D.G., Sergeev D.V., Ryabinkina Yu.V., Bodin E., Suponeva N.A., Piradov M.A. The Russian version of the revised coma recovery scale is a standardized method for assessing patients with chronic impaired. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova, Specvypuski*. 2018; 118 (3): 25–31. DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31. [In Russ.]
11. Hagen C., Malkmus D., Durham P. Levels of cognitive functioning. Downey: Rancho Los Amigos Hospital Inc.; 1987
12. Lo Y., Tan E., Ratnagopal P., Chan L., Tan T. Zolpidem and its effects on hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2008; 64 (4): 477–478. DOI: 10.1016/j.clp.2009.07.011
13. Tucker C., Sandhu K. The Effectiveness of Zolpidem for the Treatment of Disorders of Consciousness. *Neurocrit Care*. 2016; 24 (3): 488–493. DOI: 10.1007/s12028-015-0227-5.
14. Du B., Shan A., Zhang Y., Zhong X., Chen D., Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci*. 2014; 347 (3): 178–82. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318287c79c
15. Whyte J., Rajan R., Rosenbaum A., Katz D., Kalmar K., Seel R., Grenwald B., Zafonte R., Demarest D., Brunner R., Kaelin D. Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014; 93 (2): 101–113. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000069
16. Hofmeijer J., van Putten M.J. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016 Apr; 127 (4): 2047–2055. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.02.002.
17. Machado C., Estevez M., Rodriguez R., Perez-Nellar J., Chinchilla M., DeFina P., Leisman G., Carrick E.R., Melillo R., Schiavi A., Gutierrez J., Carballo M., Machado A., Olivares A., Perez-Cruz N. Zolpidem arousing effect in persistent vegetative state patients: autonomic, EEG and behavioral assessment. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (26): 4185–4202. PMID: 24025063
18. Thonnard M., Gosseries O., Demertzi A., Lugo Z., Vanhaudenhuyse A., Bruno M., Chatelle C., Thibaut T., Charland-Verville V., Habbal D., Schnakers C., Laureys S. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open label study. *Funct Neurol*. 2013; 28 (4): 259–264. DOI: 10.11138/FNeur/2013.28.4.259
19. Du B., Shan A., Zhang Y., Zhong X., Chen D., Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci*. 2014; 347 (3): 178–182. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318287c79c
20. Cohen L., Chaaban B., Habert M.O. Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N Engl J Med*. 2004; 350 (9): 949–950. DOI: 10.1056/NEJM200402263500922

20. Cohen L., Chaaban B., Habert M.O. Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N Engl J Med.* 2004; 350 (9): 949–950. DOI: 10.1056/NEJM200402263500922
21. Rodriguez-Rojas R., Machado C., Alvarez L., Carballo M., Estevez M., Perez-Nellar J., Pavon N., Chinchilla M., Carrick ER., DeFina P. Zolpidem induces paradoxical metabolic and vascular changes in a patient with PVS. *Brain Inj.* 2013; 27 (11): 1320–1329. DOI: 10.3109/02699052.2013.794961
22. Chatelle C., Thibaut A., Gosseries O., Bruno M.A., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Tshibanda L., Bahri M.A., Laureys S. Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 917. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00917
23. Williams S.T., Conte M.M., Goldne A.M., Noirhomme Q., Gosseries O., Thonnard M., Beattie B., Hersh J., Katz D., Victor J.D., Laureys S., Schiff N.D. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife.* 2013; 2: e01157. DOI: 10.1016/j.conb.2014.09.008.
24. Calabro R.S., Arico I., De Salvo S., Conti-Nibali V., Bramanti P. Transient awakening from vegetative state: is high-dose zolpidem more effective? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69 (2): 122–123. DOI: 10.1111/pcn.12215
25. Clauss R.P., Nel W.H. Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans. *Arzneimittelforschung.* 2004; 54 (10): 641–646. DOI: 10.1055/s-0031-1297015
26. Sutton J.A., Clauss R.P. A review of the evidence of zolpidem efficacy in neurological disability after brain damage due to stroke, trauma and hypoxia: A justification of further clinical trials. *Brain Inj.* 2017; 31 (8): 1019–1027. DOI: 10.1080/02699052.2017.1300836.
27. Schiff N.D. Central thalamic deep brain stimulation to support anterior forebrain mesocircuit function in the severely injured brain. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996).* PMID 27113938.
28. Delargy M., O'Connor R., McCann A., Galligan I., Cronin H., O'Toole D.G., O'Toole C. An analysis of the effects of using Zolpidem and an innovative multimodal interdisciplinary team approach in prolonged disorders of consciousness (PDOC), *Brain Injury*, 2019; 33: 2, 242–248 DOI: 10.1080/02699052.2018.1537008.
29. Thibaut A., Schiff N., Giacino J., Laureys S., Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology.* 2019; 18. 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6.
30. Патент на изобретение № 2697230 «Способ прогнозирования восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии нетравматического генеза на основе анализа динамики фоновой биоэлектрической активности мозга после применения золпидема» от 19.11. 2018 г. Кондратьева Е.А., Синкин М.В., Боровикова В.Н., Улитин А.Ю.
21. Rodriguez-Rojas R., Machado C., Alvarez L., Carballo M., Estevez M., Perez-Nellar J., Pavon N., Chinchilla M., Carrick ER., DeFina P. Zolpidem induces paradoxical metabolic and vascular changes in a patient with PVS. *Brain Inj.* 2013; 27 (11): 1320–1329. DOI: 10.3109/02699052.2013.794961
22. Chatelle C., Thibaut A., Gosseries O., Bruno M.A., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Tshibanda L., Bahri M.A., Laureys S. Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 917. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00917
23. Williams S.T., Conte M.M., Goldne A.M., Noirhomme Q., Gosseries O., Thonnard M., Beattie B., Hersh J., Katz D., Victor J.D., Laureys S., Schiff N.D. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife.* 2013; 2: e01157. DOI: 10.1016/j.conb.2014.09.008.
24. Calabro R.S., Arico I., De Salvo S., Conti-Nibali V., Bramanti P. Transient awakening from vegetative state: is high-dose zolpidem more effective? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69 (2): 122–123. DOI: 10.1111/pcn.12215
25. Clauss R.P., Nel W.H. Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans. *Arzneimittelforschung.* 2004; 54 (10): 641–646. DOI: 10.1055/s-0031-1297015
26. Sutton J.A., Clauss R.P. A review of the evidence of zolpidem efficacy in neurological disability after brain damage due to stroke, trauma and hypoxia: A justification of further clinical trials. *Brain Inj.* 2017; 31 (8): 1019–1027. DOI: 10.1080/02699052.2017.1300836.
27. Schiff N.D. Central thalamic deep brain stimulation to support anterior forebrain mesocircuit function in the severely injured brain. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996).* PMID 27113938.
28. Delargy M., O'Connor R., McCann A., Galligan I., Cronin H., O'Toole D.G., O'Toole C. An analysis of the effects of using Zolpidem and an innovative multimodal interdisciplinary team approach in prolonged disorders of consciousness (PDOC), *Brain Injury*, 2019; 33: 2, 242–248 DOI: 10.1080/02699052.2018.1537008.
29. Thibaut A., Schiff N., Giacino J., Laureys S., Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology.* 2019; 18. 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6.
30. Patent for invention No. 2697230 «A method for predicting recovery of consciousness in patients in a vegetative state of non-traumatic genesis based on an analysis of the dynamics of the background bioelectric activity of the brain after applying zolpidem» from 19.11. 2018 Kondratieva E.A., Sinkin M.V., Borovikova V.N., Ulitin A.Yu. [In Russ.]

Received 21.06.19

Поступила 21.06.19

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке при-суждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Ане-стезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов дис-сертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.

Чувствительность барорецепторов и состояние автономной нервной системы у пациентов с хроническими нарушениями сознания

В. Н. Дороговцев¹, Д. С. Янкевич¹, А. Л. Парфенов¹, А. Е. Скворцов¹, А. В. Котельникова²

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 141534, Московская область, Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777

² Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Россия, 105120, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 53

Sensitivity of the Baroreceptors and the State of the Autonomic Nervous System in Patients with Chronic Impairment of Consciousness Due to Severe Brain Damage

Viktor N. Dorogovtsev¹, Dmitriy S. Yankevich¹, Alexander L. Parfenov¹, Artem E. Skvortsov¹, A. V. Kotelnikova²

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 777 Lytkino 141534, Solnechnogorsk district, Moscow region, Russia

² Department of medical rehabilitation Moscow Research Centre for Medical Rehabilitation and Sports Medicine, 53 Zemlyanoi val, 105120 Moscow, Russia

Цель исследования: изучить чувствительность барорецепторов и автономной нервной системы при пассивной ортостатической пробе у пациентов с хроническими нарушениями сознания вследствие тяжелых повреждений головного мозга и определить их роль в реабилитационном процессе.

Материалы и методы. В исследование включили 30 пациентов с длительными нарушениями сознания, вызванными тяжелыми повреждениями головного мозга (группа 1), 10 из которых были в вегетативном состоянии (ВС) и 20 — с синдромом малого сознания (СМС). Основной причиной тяжелых повреждений была черепно-мозговая травма (53% пациентов этой группы). В группу сравнения вошли 24 пациента с очаговой неврологической симптоматикой, основной причиной которой в 79,2% случаев были нарушения мозгового кровообращения (группа 2). Контрольную группу (группа 3) составили 22 здоровых добровольца сопоставимого возраста. Все измерения проводили с помощью монитора Task Force Monitor 1030i (CNSystem, Австрия) в процессе пассивной ортостатической пробы 0°–30°–60°–0°. Провели анализ изменений показателей мощности низкочастотного (НЧС) и высокочастотного спектров (ВЧС) вариабельности сердечного ритма и чувствительности барорецепторов (ЧБР). Статистический анализ провели с помощью пакета статистических программ «Statistica-10». Значимость межгрупповых различий несвязанных выборок определяли расчетом критерия Манна Уитни (Mann–Whitney U-test). Достоверными считали различия при достижении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. Максимальные фоновые значения ЧБР выявили в контрольной группе. У пациентов 1 и 2 групп отмечали значительное снижение этого показателя, пропорциональное тяжести повреждений головного мозга. Аналогичную динамику имели показатели чувствительности автономной нервной системы (НЧС и ВЧС). Основной тренд ортостатических изменений ЧБР, НЧС, ВЧС характеризовался прогрессирующим снижением этих показателей при увеличивающемся угле наклона пациентов и с восстановлением их до исходного уровня после возврата пациентов в горизонтальное положение. У 4 пациентов группы 1 (14%) при выполнении наклона на 30° появились признаки ортостатических нарушений: в 3 случаях наблюдали ортостатическую гипотензию и в одном — синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). Отличием этих пациентов были более низкая ЧБР и более высокие показатели активности симпатической системы (НЧС) по сравнению с показателями других пациентов данной группы.

Заключение. У пациентов с хроническими нарушениями сознания в посткоматозном периоде после тяжелых повреждений головного мозга наблюдаются значительное снижение чувствительности барорецепторов и нарушения автономной нервной системы, выражающиеся в значительном снижении активности симпатической и парасимпатической систем. Степень этих нарушений ассоциирована с тяжестью повреждений головного мозга. Риск развития ортостатической гипотензии при вертикализации выше у пациентов с более низкой чувствительностью барорецепторов, что необходимо учитывать в начале процесса их вертикализации.

Ключевые слова: вегетативное состояние; синдром малого сознания; пассивная ортостатическая проба; автономная нервная система; чувствительность барорецепторов

Адресс для корреспонденции:

Виктор Николаевич Дороговцев
E-mail: vicdor@yandex.ru

Correspondence to:

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

Purpose of the study: to examine sensibility of baroreceptors and the autonomic nervous in the passive orthostatic test in patients with chronic impairment of consciousness due to severe brain damage and determine their role in the rehabilitation process.

Materials and methods. The study included 30 patients with long-term impairment of consciousness due to severe brain damage (group 1), 10 of them being in the vegetative state (VS) and 20 being in the minimally conscious state (MCS). Craniocerebral trauma was the main cause of severe damage in that group (53% of patients). The comparison group included 24 patients with focal neurological symptoms caused predominantly — 79.2% of cases — by cerebrovascular disorders (group 2). The control group (group 3) consisted of 22 healthy volunteers of a comparable age. All measurements were done with the help of a Task Force Monitor 1030i (CNSystem, Austria) in the course of passive orthostatic test at 0°–30°–60°–0°. Changes in the power of low-frequency (LFS) and high-frequency spectrum (HFS) of heart rate variability and baroreceptors sensibility (BRS) were analyzed. Statistical analysis was carried out using Statistica-10 software. Significance of inter-group differences on unrelated samples was determined by the Mann–Whitney *U*-test. Differences between groups were considered significant at $P < 0.05$.

Results. Maximal background values of BRS were found in the control group. In group 1 and 2 patients, considerable decrease of that index was noted, which was proportional to the brain damage severity. Similar dynamics was observed for the indices of autonomic nervous system sensibility (LFS and HFS). The main trend of orthostatic changes of BRS, LFS, and HFS was characterized by progressive decrease of the indices with increase of the patients' angle of tilting and their return to the baseline level after the patients were put back into the horizontal position. 4 patients of group 1 (14%) displayed signs of orthostatic disorders upon tilting to 30°: in 3 cases, orthostatic hypotension was observed, and in one case the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) was diagnosed. Those patients differed by lower BRS and higher sympathetic system activity (LFS) vs. the same indices of other patients in that group.

Conclusion. Patients with chronic impairment of consciousness during the post-comatose period after a severe brain damage display a significant decrease of baroreceptors sensibility and autonomic nervous system disorders manifesting in significantly lower activity of the sympathetic and parasympathetic systems. The prominence of such disorders is associated with brain damage severity. Their risk of developing orthostatic hypotension during tilting towards a vertical position is higher in patients who have lower baroreceptors sensibility, and this should be taken into account beginning the process of their verticalization.

Keywords: vegetative state; minimally conscious state; passive orthostatic test; autonomic nervous system; baroreceptors sensibility

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-61-73

Введение

Изучение ортостатических изменений автономной нервной системы и чувствительности барорецепторов у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга имеет большое практическое и теоретическое значение. Основной причиной таких повреждений является черепно-мозговая травма, частота которой составляет в год 4,5 на 1 тыс. населения и возрастает на 2% ежегодно. Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) составляет 20–25% от общего числа ЧМТ, при этом летальность достигает 41–85% [1]. Другой причиной тяжелых повреждений головного мозга с развитием хронических нарушений сознания являются нарушения мозгового кровообращения, в структуре которых преобладают ишемические инсульты (70–80%). Более трети больных (35%) погибают в первые 3–4 недели после инсульта [2]. У большинства пациентов, выживших в остром периоде, развивается синдром мультиорганной патологии, что приводит к повышению длительности лечения в реанимационных отделениях и смертности более чем в два раза [3–7]. В таких случаях возникает необходимость длительного протезирования жизненно важных функций: искусственной

Introduction

Investigation of orthostatic changes of the autonomic nervous system and baroreceptors sensitivity in patients with severe brain damage has a great practical and theoretical relevance. The main cause of such damage is a craniocerebral trauma, which annual incidence equals to 4.5 per 1 thousand people and grows by 2% every year. A severe craniocerebral trauma (SCCT) accounts for 20–25% of the total number of CCT, its mortality reaching 41–85% [1]. Another cause of severe brain damage followed by development of chronic impairment of consciousness is cerebrovascular disorders, among which ischemic strokes are predominant (70–80%). Over a third of patients (35%) die within the first 3–4 weeks after a stroke [2]. Most patients who survived the acute period develop the syndrome of multiple organ pathology resulting in a longer treatment in ICUs and more than two-fold mortality [3–7]. In such cases, long-term replacement of vital functions becomes necessary: artificial lung ventilation, hemodynamic support, intracranial pressure monitoring, etc. The in-patient treatment of such patients might last from a few months to a few years, which makes their mobilization and verticalization much more difficult. In a situation of a long-term immobilization, muscular atrophies,

вентиляции легких, поддержания гемодинамики, контроля внутричерепного давления и т. д. Продолжительность лечения таких пациентов в условиях стационара может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет, что значительно затрудняет их мобилизацию и вертикализацию. В условиях длительной иммобилизации развиваются мышечные атрофии, контрактуры, пролежни, гипостатическая пневмония и ателектазы, флеботромбозы нижних конечностей и малого таза, что может вызывать тромбоэмболию легочной артерии и т. д., а нарушения, связанные с длительным постельным режимом, способствуют развитию «синдрома после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром) [8]. Эффективным методом профилактики ПИТ-синдрома является вертикализация пациентов [9]. Но сама процедура ортостатической пробы несет дополнительные риски в связи с перераспределением крови и ее депонированием в нижних отделах сосудистой системы. В результате этого снижается венозный приток к сердцу и создаются условия для снижения артериального давления (АД). Вовлечение в патологический процесс структур сосудодвигательного центра, а также распространенные параличи мышц, «выключающие» из адаптивных процессов мышечный венозный насос, облегчающий венозный возврат крови к сердцу, обуславливают угрозу развития гипоперфузии головного мозга. Ортостатическая гипотензия (ОГ) наблюдается у более, чем половины пациентов, перенесших инсульт [10] или ЧМТ [11].

Важнейшим компонентом адаптивных процессов, обеспечивающих постоянство органного кровотока при изменении положения тела является симпатический барорефлекс, активация которого происходит при снижении венозного возврата к сердцу вследствие депонирования части крови в сосудах нижних конечностей. Уменьшение растяжения предсердий и легочных артерий способствует стимуляции кардиопульмональных барорецепторов [12, 13]. Барорецепторы высокого давления в синокаротидной зоне, в дуге аорты и др. при повышении АД подавляют активность симпатической нервной системы (СНС). При снижении АД кардиопульмональные рецепторы вызывают ее активацию [14, 15], что способствует стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16], увеличению секреции антидиуретического гормона [17]. Основная цель такого нейрогормонального сдвига заключается в воздействии на сердечно-сосудистую систему с целью повышения периферического сопротивления, необходимого для поддержания постоянства органного кровотока, прежде всего в головном мозге, при

contractures, pressure injuries, hypostatic pneumonia and atelectasis, phlebothrombosis of lower extremities and lower pelvis, which might cause pulmonary artery thromboembolism, etc., while disorders connected with prolonged complete bedrest promote development of the post intensive care unit syndrome (PICS) [8]. Verticalization of patients is efficient prophylaxis of PICS [9]. However, the procedure of passive orthostatic test itself bears additional risks related to blood redistribution and deposition in the lower vascular system. As a result, venous inflow to the heart decreases creating conditions for decrease of arterial blood pressure (ABP). Engagement in the pathological process of vasomotor center structure and diffused muscular paralysis 'cutting off' the muscular venous pump, which facilitates blood return to the heart, from the adaptive processes cause the risk of brain hypoperfusion development. Orthostatic hypotension (OH) is observed in more than a half of patients who experienced a stroke [10] or CCT [11].

Sympathetic baroreflex, which is activated upon decrease of venous return to the heart because some blood is deposited in the lower extremities' vessels, is a most important component of adaptive processes maintaining stable organ blood flow upon alteration of body's position. Lessening of extension of atria and pulmonary arteries assists stimulation of cardiopulmonary baroreceptors [12, 13]. High-pressure baroreceptors in the carotid sinus region, aortic arch etc. at increased ABP suppress activity of the sympathetic nervous system (SNS). Upon ABP decrease, cardiopulmonary receptors initiate its activation [14, 15], promoting stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system [16], enlargement of antidiuretic hormone secretion [17]. This neurohormonal shift is aimed at acting on the cardiovascular system to enhance its peripheral resistance that is necessary to maintain stable organ blood flow, first of all, in the brain, when one's position changes from horizontal to inclined or vertical. The function of sympathetic baroreflex is well studied in the normal setting. However, the ANS state and BRS sensibility during severe brain damage with chronic impairment of consciousness have been studied insufficiently. Practical relevance of such information consists in assessing the risk of possible orthostatic disorders during the initial period of verticalization. The theoretical importance consists in finding out the sympathetic baroreflex function in the setting of severe diffuse brain damage. It has been shown that ANS dysfunction during severe CCT correlates with the disease progression severity and mortality [18, 19] and precedes brain death development [20, 21]. The functional status of ANS allows forecasting disease progression in patients with impairment of consciousness after severe brain damage [22]. BRS during severe brain damage is less well understood. It has been shown that its significant decrease wors-

переходе из горизонтального в наклонное или вертикальное положение. Функция симпатического барорефлекса достаточно хорошо изучена в норме. Однако, состояние АНС и чувствительности ЧБР при тяжелых повреждениях головного мозга с хроническими нарушениями сознания изучены недостаточно. Практическое значение такой информации состоит в оценке риска возможных ортостатических нарушений в начальном периоде вертикализации. Теоретическое значение заключается в выяснении функции симпатического барорефлекса в условиях тяжелых диффузных повреждений головного мозга. Показано, что дисфункция АНС при тяжелых ЧМТ коррелирует с тяжестью течения заболевания и смертностью [18,19] и предшествует развитию смерти мозга [20, 21]. Функциональное состояние АНС позволяет строить прогноз течения заболевания у больных с нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга [22]. Менее изученной остается ЧБР при тяжелых повреждениях головного мозга. Показано, что значительное ее снижение ухудшает жизненный прогноз у такой категории пациентов [23]. Подчеркивается, что функция симпатического барорефлекса значительно изменяется при повреждениях головного мозга [24].

Автономная нервная система и ЧБР в значительной мере влияют на адаптивные процессы при изменениях положения тела, а вертикализация является важным компонентом реабилитационных мероприятий пациентов. В связи с недостаточностью информации о состоянии симпатического барорефлекса у пациентов с длительными нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга, изучение ортостатических изменений АНС и ЧБР у пациентов в ВС и СМС представляется актуальным.

Цель исследования — изучить чувствительность барорецепторов и автономной нервной системы при пассивной ортостатической пробе у пациентов с хроническими нарушениями сознания, вследствие тяжелых повреждений головного мозга и определить их роль в реабилитационном процессе.

Материал и методы

В исследование включили 30 пациентов с длительными нарушениями сознания, вызванными тяжелыми повреждениями головного мозга (группа 1), 10 из которых были в ВС и 20 — с СМС. Пациенты с очаговыми повреждениями головного мозга ($n=24$) (группа 2) были в ясном сознании, в клинической картине — преобладали локальные неврологические симптомы. Обследовали также 22 практически здоровых добровольца сопоставимого возраста ($53,4\pm6,6$ лет) (группа 3). Состояние пациентов и добровольцев оценивали клиническими и биохимиче-

ens life prognosis in this category of patients [23]. It is pointed out that the function of sympathetic baroreflex greatly changes during brain damage [24].

The autonomic nervous system and BRS largely affect adaptive processes when the body position changes; at the same time, verticalization is an important component of patient rehabilitation measures. Due to shortage of information about the state of sympathetic baroreflex in patients with long-term impairment of consciousness after severe brain damage, investigation of orthostatic changes of ANS and BRS in VS and MCS patients appears relevant.

Purpose of the study: to evaluate the sensitivity of baroreceptors and the autonomic nervous system during passive orthostatic test in patients with chronic impairment of consciousness due to severe brain damage and determine their role in rehabilitation.

Materials and Methods

The study included 30 patients with long-term impairment of consciousness caused by severe brain damage (group 1), 10 of which being in VS and 20 — in MCS. Patients with focal brain damage ($n=24$) (group 2) were fully conscious with local neurological symptoms being predominant in their clinical presentation. Twenty two apparently healthy volunteers of comparable age (53.4 ± 6.6 years) were also examined (group 3). The condition of patients and volunteers was evaluated clinically and by biochemical tests. Clinical characteristics of the groups are described in table 1.

In both groups of patients, there were more men (21/9 and 14/10, respectively); there was no significant difference in the mean age of subjects (45.0 ± 16.2 and 51.4 ± 18.5 years, respectively). The main causes of brain damage were craniocerebral trauma (CCT) (53.3% of cases) and cerebrovascular disorders (CVD) (23.3%) including subarachnoid hemorrhage (SAH) due to aneurism rupture and its complications: artery spasm, increased intracranial pressure, etc. Rarer causes of severe brain damage included global brain ischemia (10.0%) and condition after excision of large brain tumors (13.3%). In vast majority of cases, the causes of local brain damage were consequences of CVD and SAH due to aneurism rupture (79.2 and 8.3% of patients, respectively). The study was carried out at different intervals of time from onset of the disease: in group 1 — on day 124.0 ± 101.0 , in group 2 — on day 137.0 ± 130.0 . All patients of group 1 had comorbidity: arterial hypertension, pneumonia, anemia, pyoinflammatory complications of urinary organs, meningoencephalitis, otitis, sinusitis, ulcer disease or critical condition (sepsis, multiple organ failure, protein-energy deficiency). The combination of long-term impairment of consciousness after severe brain damage and comorbid diseases that required replacement of vital functions and intensive care determined the necessity of long-term treatment of patients in ICU environment. Examination of group 1 patients was performed after successful treatment prior to patients' transfer from ICU to rehabilitation units of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. Earlier, during the first

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп.

Table 1. Clinical characteristics of study groups.

Parameters	Value of parameters in groups		
	Group 1, n=30	Group 2, n=24	Group 3, n=22
M/F	21/9	14/10	9/13
Age, years	45.0±16.2	51.4±18.5	53.4±6.6
Height (cm)	169.0±8.8	172.4±9.6	166.0±8.9
Weight (kg)	61.6±10.9	79.8±14.1	78.6±13.2
BWI (kg/m ²)	21.5±4.6	27.0±4.6	28.6±4.8
Diagnosis in post-comatose period			
TBI (%)	16 (53.3%)	1 (4.2%)	
SAH consequences due to rupture of aneurysm	3 (10.0%)	2 (8.3%)	
Consequences of CVD in the ICA basin	3 (10.0%)	16 (66.7%)	
Consequences of CVD in the VBA basin	1 (3.3%)	3 (12.5%)	
Post-hypoxic brain damage	3 (10.0%)	0 (0%)	
Consequences of surgical treatment of brain tumor	4 (13.3%)	2 (8.3%)	

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

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

скими исследованиями. Клиническую характеристику групп описали в табл. 1.

В обеих группах пациентов преобладали мужчины (21/9 и 14/10, соответственно), средний возраст исследуемых достоверно не различался (45,0±16,2 и 51,4±18,5 лет, соответственно). Основными причинами повреждений головного мозга были черепно-мозговая травма (ЧМТ) (53,3% случаев) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) (23,3%), включая субарахноидальные кровоизлияния (САК) вследствие разрывов аневризм и их осложнения: спазм артерий, повышение внутричерепного давления и т. д. Более редкими причинами тяжелых повреждений головного мозга были глобальная ишемия головного мозга (10,0%) и состояние после удаления больших опухолей головного мозга (13,3%). В подавляющем большинстве случаев причинами локальных повреждений головного мозга были последствия НМК и САК вследствие разрыва аневризм (79,2 и 8,3% пациентов, соответственно). Исследование проводили в разные интервалы времени от начала болезни: в группе 1 — на 124,0±101,0 сутки, в группе 2 — на 137,0±130,0 сутки. Все пациенты группы 1 имели коморбидные заболевания: артериальную гипертензию, пневмонию, анемию, гнойно-воспалительные осложнения органов мочевого выделения, менингоэнцефалит, сепсис, полиорганную недостаточность, белково-энергетическую недостаточность, отит, гайморит, язвенную болезнь. Сочетание длительных нарушений сознания после тяжелых повреждений головного мозга с коморбидными заболеваниями, требовавшими проведения протезирования жизненно важных функций и интенсивной терапии, определяло необходимость длительного лечения пациентов в условиях реанимационных отделений. Обследование пациентов группы 1 проводили после успешного лечения перед переводом пациентов из реанимационных в реабилитационные отделения ФНКЦ

stage, systemic hemodynamics changes were studied in the course of verticalization of patients with long-term impairment of consciousness using the 0°–30°–60°–0° passive orthostatic test protocol [25]. Satisfactory orthostatic stability of hemodynamics was found in 26 patients of group 1 (86.6%); 4 patients (13.3%) developed orthostatic hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome at 30° tilt [25]. This paper describes the study protocol and methodical aspects of measuring hemodynamics with the help of Task Force Monitor 1030i, presents findings of clinical examinations and biochemical tests of the patients and healthy volunteers. At the second stage of the study, an additional examination of apparently healthy volunteers (group 3), which were comparable in age with the patients, was carried out. This is connected with significant influence of the age factor on the status of ANS and BRS, which should be taken into account in the comparative analysis of findings of patients and apparently healthy volunteers. BRS was determined by computer processing of ABP figures and R–R intervals using the sequential method that included determining changes of three R–R intervals (msec.) following ABP changes [26]. BRS was calculated in msec/mm Hg. Upon increase of ABP by 1 mm Hg, increase of R–R interval was noted and vice versa it decreased upon decrease of ABP. It is believed that the greater are the changes of R–R intervals upon ABP changes by 1 mm Hg., the higher is the sensitivity of baroreceptors [26].

Activity of the autonomic nervous system was assessed by spectrum power of heart rate variability on the basis of real-time measurements of R–R interval lengths. Computer analysis of that index is performed with the help of the fast Fourier transform technique (FFT) or using the algorithm of adaptive autoregression parameter (AAR) [28]. The latter was applied in our study. Out of the whole frequency spectrum of R–R interval fluctuations, the low-frequency component of heart rate variability (LFS 0.04–0.15 Hz) reflecting the sympathetic nervous system activity, and high-frequency component

РР. Ранее, на первом этапе, изучили изменения системной гемодинамики в процессе вертикализации пациентов с длительными нарушениями сознания с помощью протокола пассивной ортостатической пробы 0°–30°–60°–0° [25]. Выявили удовлетворительную ортостатическую стабильность гемодинамики у 26 пациентов группы 1 (86,6%), у 4 пациентов (13,3%) при наклоне на 30° отмечалось развитие ортостатической гипотензии и синдрома постуральной ортостатической тахикардии [25]. В данной работе описан протокол исследования и методические аспекты измерений параметров гемодинамики с помощью монитора Task Force Monitor 1030i, представлены данные клинических и биохимических исследований пациентов, и здоровых добровольцев. На втором этапе исследования провели дополнительное обследование практически здоровых добровольцев (группа 3), сопоставимых по возрасту с пациентами. Это связано со значительным влиянием возрастного фактора на состояние АНС и ЧБР, что необходимо учитывать при сравнительном анализе данных пациентов и практически здоровых добровольцев. Определение ЧБР проводили с помощью компьютерной обработки показателей АД и R–R интервалов с применением последовательного метода [26]. Суть метода состоит в определении изменений трех R–R интервалов (мсек), следующих после изменений АД. Расчет ЧБР производили в мсек/мм рт. ст. При повышении АД на 1 мм рт. ст. отмечали увеличение R–R интервала и наоборот, при снижении АД происходило его уменьшение. Считается, что чем значительнее изменения R–R интервалов при изменениях АД на 1 мм рт. ст., тем выше чувствительность барорецепторов [26].

Активность автономной нервной системы оценивали по мощности спектра вариабельности сердечного ритма на основе измерений длительности R–R интервалов в реальном масштабе времени. Компьютерный анализ этого показателя проводится методом быстрого преобразования Фурье (FFT) или с помощью алгоритма адаптивного авторегрессивного параметра (AAR) [28]. Последний алгоритм был применен в нашем исследовании. Из всего частотного спектра колебаний R–R интервалов анализировали низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма (НЧС 0,04–0,15 Hz), отражающий активность симпатической нервной системы и высокочастотный компонент (ВЧС 0,15–0,5 Hz), зависящий от активности парасимпатической нервной системы [29]. Обследования пациентов групп 1 и 2, а также практически здоровых добровольцев (группа 3), провели по единому протоколу: измерения проводили в течение 10 минут в горизонтальном положении, затем в течение 10 минут при угле наклона 30°, далее угол наклона увеличивали до 60° с последующей регистрацией параметров АНС и ЧБР в течение 10 мин., после чего испытуемого возвращали в горизонтальное положение и проводили регистрацию исследуемых параметров в течение 10 минут. У 4-х пациентов группы 1 при ортостатической пробе 30° наблюдали ортостатические нарушения гемодинамики: в трех случаях — ортостатическую гипотензию (снижение систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и более), в одном случае — постуральную ортостатическую тахикардию (повышение ЧСС на 30 и более уда-

(HFS 0.15–0.5 Hz) depending on the parasympathetic nervous system activity were analyzed [29]. Patients of groups 1 and 2 and apparently healthy volunteers (group 3) were examined following the same protocol: measurements were taken for 10 minutes in the horizontal position, then for 10 minutes at 30° tilt; thereafter, the angle of tilting was raised to 60° and ANS and BRS were recorded for 10 min.; after that, the subject was returned to the horizontal position and parameters under analysis were recorded for 10 minutes. In 4 patients of group 1 orthostatic hemodynamic disturbances were observed during the 30° passive orthostatic test: in three cases — orthostatic hypotension (decrease of systolic arterial pressure by 20 mm Hg and more), in one case — postural orthostatic tachycardia (heart rate increase by 30 bpm and over). After all those disturbances were recorded, the test was immediately terminated and the patient was returned to the horizontal position. Since hemodynamic parameters were measured in real time, timely diagnosis of the disturbances described allowed avoiding development of brain hypoperfusion and aggravation of patients' condition in all cases.

Statistical analysis of data obtained was carried out using Statistica-10 software package. The analysis included a check for distribution normality using the Kolmogorov–Smirnov *d*-test, which revealed far from normal distribution of BRS and ANS. To determine significance of intergroup differences, non-parametric analysis of unrelated samples using the Mann–Whitney *U*-test was carried out. Differences were considered significant at $P < 0.05$. The descriptive statistics was presented as means (*M*) and standard deviations (*SD*) (table 1), also as median (*Med*) and quartile (25%; 75%) values of parameters (tables 2–4).

Results and Discussion

The study demonstrated significant differences in BRS between groups of patients after severe or focal brain damage and apparently healthy volunteers (table 2).

Analysis of background BRS values in horizontal position revealed a direct link between brain damage severity and the degree of a BRS decrease. Maximal BRS values were observed in group 3 that included healthy volunteers (BRS up *Med* = 9.8 msec./mm Hg); in patients of groups 1 and 2 BRS values were lower (*Med* = 6.22 and 9.07, respectively, $P > 0.05$, cm, table 2). Comparison of BRS response to ABP decrease (BRS down) in patients of different groups showed significance of differences between groups 1–3 and 2–3. During passive orthostatic test with tilt angles of 30° and 60°, progressive decrease of BRS was observed in all three groups of subjects, but the correlations of those indices in the subjects of three groups remained the same: maximal values were typical for the subjects of group 3, minimal values remained for group 1, and intermediate values of BRS were observed in subjects of group 2. At all stages of the passive orthostatic test procedure, significance of differences was evident only between groups 1 and 3 (see table 2). There was a significant difference in the index values be-

Таблица 2. Показатели чувствительности барорецепторов у пациентов с тяжелыми или очаговыми повреждениями головного мозга и у здоровых добровольцев при пассивной ортостатической пробе 0°–30°–60°–0°.

Table 2. Parameters of baroreceptor sensibility in patients with severe or focal brain damage and in healthy volunteers during 0°–30°–60°–0° passive orthostatic test.

Parameters ms/mm Hg	Values of parameters in groups									Significance of inter- group differences (Mann–Whitney <i>U</i> -test) <i>P</i> -level				
	Group 1			Group 2			Group 3							
	Med	quartile		Med	quartile		Med	quartile						
		1 (25%)	3 (75%)		1 (25%)	3 (75%)		1 (25%)	3 (75%)					
												<i>p</i> ₁₋₂	<i>p</i> ₁₋₃	<i>p</i> ₂₋₃
horizontal position 1														
BRS up	6.22	2.980	16.520	9.07	6.080	11.460	9.8	7.1	15.2	0.26	0.19	0.28		
BRS down	6.1	3.850	7.320	7.14	5.350	9.400	9.5	7.7	15.2	0.32	0.006	0.03		
tilt up 30°														
BRS up	5.07	4.040	5.650	6.65	5.640	9.470	8.35	6.8	10.2	0.41	0.001	0.074		
BRS down	4.32	2.860	8.440	7.67	5.330	10.220	9.85	7.9	12	0.174	0.011	0.055		
tilt up 60°														
BRS up	3.83	3.360	4.100	5.79	4.720	7.620	6.8	5.4	8.1	0.008	0.003	0.515		
BRS down	3.63	2.540	3.930	5.56	4.340	7.860	7.3	6.1	8.7	0.002	0.0002	0.27		
horizontal position 2														
BRS up	6.1	1.790	8.220	9.51	5.850	10.790	8.5	6.3	12	0.027	0.016	0.73		
BRS down	4.46	1.690	9.850	7.01	4.460	10.200	8.05	6.2	11.7	0.14	0.006	0.089		

Note. For tables 2, 3: BRS up — sensitivity of baroreceptors to ABP increase, BRS down — sensitivity of baroreceptors to ABP decrease; Med — median; horizontal position 1, 2 — horizontal position before and after the passive orthostatic test; tilt up 30°, 60° — passive head tilt upwards by 30°, 60°. Significance of intergroup differences was recognized at $P < 0.05$.

Примечание. Для табл. 2, 3: BRS up — чувствительность барорецепторов на повышение АД; BRS down — чувствительность барорецепторов на понижение АД; Med — медиана; horizontal position 1, 2 — горизонтальное положение до и после ортостатической пробы; tilt up 30°, 60° — пассивный наклон головы вверх на 30°, 60°. Significance of intergroup differences — достоверность межгрупповых различий признавали при $p < 0.05$.

ров в минуту). После регистрации этих нарушений исследование немедленно прекращали, и пациента возвращали в горизонтальное положение. Так как измерения параметров гемодинамики осуществляли в реальном масштабе времени, своевременная диагностика описанных нарушений во всех случаях позволяла избежать развития гипоперфузии головного мозга и ухудшения состояния пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ «Статистика-10». Анализ включал проверку на нормальность распределения с помощью d-критерия Колмогорова–Смирнова, которая не подтвердила нормальное распределение исследуемых показателей ЧБР и АНС, в связи с чем для определения статистической значимости межгрупповых различий провели непараметрический анализ несвязанных выборок с расчетом критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Достоверными считали различия при достижении уровня статистической значимости $p < 0.05$. Описательную статистику представили средними значениями (M) и стандартными отклонениями (SD) (табл. 1), а также медианными (Med) и квартильными ($quartile$) (25%; 75%) значениями исследуемых показателей (табл. 2–4).

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить значительные различия в ЧБР пациентов после тяжелых или очаговых повреждений головного мозга и практически здоровых добровольцев (табл. 2).

Анализ фоновых значений ЧБР в горизонтальном положении выявил прямую зависимость между тяжестью повреждения головного

мозга и ЧБР. У пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга ЧБР было значительно ниже, чем у здоровых добровольцев. У пациентов с очаговыми повреждениями головного мозга ЧБР было ниже, чем у здоровых добровольцев, но выше, чем у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга. У пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга ЧБР было ниже, чем у здоровых добровольцев, но выше, чем у пациентов с очаговыми повреждениями головного мозга.

Significant intergroup differences were found during the analysis of heart rate variability (table 3).

The findings revealed significant disturbances of the autonomic nervous system in patients with severe brain damage (group 1) and local brain damage (group 2) in horizontal position 1, which manifested in significant reduction of the power of low-frequency (LFS) and high-frequency (HFS) spectra. The highest activity of the sympathetic system (LFS) and parasympathetic system (HFS) was observed in the control group of apparently healthy volunteers (LF Med = 137.05, HF Med = 162.4); in group 2, those indices were reliably lower both in the horizontal position and at all stages of the passive orthostatic test with the exception of HFS at 60° up tilt ($P=0.37$) (table 3). The lowest LFS and HFS were recorded in patients with consequences of severe brain damage (group 1). The difference between those indices and findings of group 2 patients was reliable at all stages of the passive orthostatic test procedure with the exception of one index — HFS in horizontal position 2, $P=0.06$. The pattern of intergroup differences almost did not change at different angles of up tilt of the head. The main trend of orthostatic changes in the autonomic nervous system indices of patients was characterized by even more prominent decrease of the power

Таблица 3. Показатели мощности полосы высоких частот (ВЧС) и низких частот (НЧС) Р-Р интервалов у пациентов с тяжелыми или локальными повреждениями головного мозга и у практически здоровых добровольцев при пассивной ортостатической пробе 0°–30°–60°–0°.

Table 3. Parameters of low-frequency spectrum of R-R intervals and high frequency spectrum of R-R intervals in patients with severe or local brain damage and in healthy volunteers during the 0°–30°–60°–0° passive orthostatic test.

Parameters ms/mm Hg	Values of parameters in groups (msec ²)									Significance of inter- group differences (Mann–Whitney U-test) <i>P</i> -level		
	Group 1			Group 2			Group 3					
	Med	quartile		Med	quartile		Med	quartile				
		1 (25%)	3 (75%)		1 (25%)	3 (75%)		1 (25%)	3 (75%)			
<i>P</i> ₁₋₂ <i>P</i> ₁₋₃ <i>P</i> ₂₋₃												
horizontal position 1												
LF	8.50	4.18	19.00	39.73	10.49	98.82	137.05	78.10	277.80	0.035	0.001	0.001
HF	5.38	3.05	11.45	24.15	3.35	33.49	162.40	68.00	241.90	0.060	0.001	0.001
tilt up 30°												
LF	7.45	3.47	12.35	42.89	13.22	95.89	102.25	68.00	247.80	0.004	0.001	0.001
HF	11.95	2.69	19.85	32.29	17.90	89.37	94.35	41.70	181.00	0.007	0.001	0.034
tilt up 60°												
LF	8.36	5.89	13.47	50.30	24.77	70.55	100.0	60.40	207.10	0.003	0.001	0.020
HF	3.62	2.77	7.220	34.59	15.99	53.23	43.40	18.00	83.10	0.001	0.001	0.370
horizontal position 2												
LF	11.15	5.78	17.81	72.40	29.30	82.03	169.70	110.00	297.20	0.016	0.001	0.001
HF	6.70	3.50	12.53	50.18	22.98	72.37	124.95	82.70	221.80	0.030	0.001	0.008

Note. LF — low-frequency spectrum of R-R intervals; HF — high frequency spectrum of R-R intervals. Significance of intergroup differences was recognized at $P < 0.05$.

Примечание. Для табл. 3, 4: LF — низкочастотный спектр изменений R-R интервалов миллисекунд² (НЧС); HF — высокочастотный спектр изменений R-R интервалов (ВЧС), Significance of intergroup differences — достоверность межгрупповых различий признавали при $p < 0.05$.

мозга и степени снижения ЧБР. Максимальные значения ЧБР наблюдали в группе 3 здоровых добровольцев (BRS up Med = 9,8 msec/mm Hg), у пациентов 1 и 2 групп этот показатель был ниже (Med = 6,22 и 9,07 соответственно, $p > 0,05$, см. таб. 2). Сравнение реакции показателей ЧБР на снижение АД (BRS down) у пациентов разных групп выявило достоверность различий данных между 1–3 и 2–3 группами. При пассивной ортостатической пробе с углами наклонов 30° и 60° во всех трех группах испытуемых наблюдали прогрессивное снижение ЧБР, но соотношения этих показателей у испытуемых трех групп оставалось прежним: максимальные значения имели испытуемые группы 3, минимальные — группы 1 и промежуточные величины ЧБР были у испытуемых группы 2. На всех этапах выполнения ортостатической пробы достоверность различий выявили только между группами 1 и 3 (см. таб. 2). Достоверное различие между показателями испытуемых 1 и 2 групп наблюдали только при наклоне на 60°. При возврате в горизонтальное положение (horizontal position 2) отмечали тенденцию к увеличению измеряемых показателей и возврату к исходному уровню во всех трех группах с сохранением прежних межгрупповых различий.

Значительные межгрупповые различия выявили при анализе вариабельности сердечного ритма (табл. 3).

Полученные данные выявили значительные нарушения автономной нервной системы у пациентов с тяжелыми повреждениями

of LFS and HFS; at that, if in group 2 patients, that trend was traced to increase of the angle of tilt to 60°, in group 1 patients it was observed to 30° angle only. In healthy volunteers (group 3), that trend manifested insignificantly. Within 10 minutes of return of patients to the horizontal position (2), all indices of the autonomic nervous system of subjects of all groups reached the baseline values. Reaching of a relative stability of hemodynamics at the background of quite decreased BRS up and considerable (almost two-fold) decrease of BRS, and significant reduction of sympathetic nervous system activity (LFS) in patients with chronic impairment of consciousness after severe brain damage compared to healthy volunteers is a surprising fact.

It was particularly interesting to determine peculiarities of orthostatic changes of parameters under study in patients with orthostatic circulatory disorders detected in the course of this study (table 4).

In patients with orthostatic disorders of hemodynamics in the horizontal position, extremely low BRS (3.11 msec./mm Hg) was found, which was lower than in other patients of group 1 (6.9 ± 3.2 msec./mm Hg). Due to a small size of the sample of patients with orthostatic disorders ($n=4$), it was not possible to check the significance of differences in the indices of BRS and autonomic nervous system activity between patients who had such disorders vs. patients who did not have them. The same reason made it necessary to pool BRS up and BRS down data to calculate BRS mean values. The sympathetic nervous system activity (LFS) in patients with orthostatic disorders was higher, based on me-

головного мозга (1 группа) и локальными повреждениями (2 группа) в горизонтальном положении 1, которые выражались в значительном снижении мощности низкочастотного (НЧС) и высокочастотных спектров (ВЧС). Наиболее высокие показатели активности симпатической системы (НЧС) и парасимпатической системы (ВЧС) наблюдали в контрольной группе практически здоровых добровольцев (LF Med = 137,05, HF Med = 162,4), в 2-й группе эти показатели были достоверно ниже, как в горизонтальном положении, так и на всех этапах ортостатической пробы, кроме показателя ВЧС (HF) при наклоне на 60° ($p=0,37$) (табл. 3). Самые низкие показатели НЧС и ВЧС были у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга (группа 1). Разница этих показателей с данными пациентов группы 2 была достоверной на всех этапах выполнения ортостатической пробы, за исключением одного показателя ВЧС (HF) в горизонтальном положении 2, $p=0,06$. Характер межгрупповых различий практически не менялся при разных углах наклонов головой вверх. Основной тренд ортостатических изменений показателей автономной нервной системы у пациентов характеризовался еще более выраженным снижением мощности НЧС и ВЧС, причем если у пациентов группы 2 эта тенденция прослеживалась до увеличения угла наклона до 60°, то у пациентов группы 1 — только до 30°. У здоровых добровольцев (группа 3) эта тенденция была выражена незначительно. В течение 10 минут после возврата пациентов в горизонтальное положение (2) все показатели автономной нервной системы всех групп испытуемых достигали исходных значений. Удивительным фактом является достижение относительной стабильности гемодинамики на фоне весьма сниженной BRS up и значительного (почти в два раза) снижения ЧБР, и значительного снижения показателя активности симпатической нервной системы (НЧС) у пациентов с хроническими нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга по сравнению со здоровыми добровольцами.

Особый интерес представляло определение особенностей ортостатических изменений изучаемых параметров у пациентов с выявленными в ходе настоящего исследования ортостатическими нарушениями (табл. 4).

У пациентов с ортостатическими нарушениями гемодинамики в горизонтальном положении выявлена экстремально низкая ЧБР (3,11 мсек/мм рт. ст.), которая была ниже, чем у остальных пациентов группы 1 ($6,9 \pm 3,2$ мсек/мм рт. ст.). Ввиду малой выборки группы пациентов с ортостатическими нарушениями (№ 4) проверить статистическую достоверность раз-

dian values, than in patients who did not have such disorders (Med = 20.52 vs. 8.5 msec.²). Upon 30° tilt, in patients with orthostatic disorders, BRS values remained extremely low while LFS power increased two-fold in the absence of significant changes of HFS. Prior to syncope development, LFS increase takes place due to a brief rise of sympathetic system activity followed by its decrease, bradycardia development, and ABP downfall [30]. Findings of severe patients with multiple injuries evidence significant decrease of activity of the sympathetic nervous system (LFS) and BRS. It has been shown that BRS decrease down to 4.4 ± 1.5 msec./mm Hg was reliably associated with adverse outcome of the disease in contrast to the value of that index equal to 8.7 ± 2.2 msec./mm Hg in patients with favorable prognosis [31]. Importantly, BRS figures in group 1 patients were similar to the figures of newborns on weeks 2–4 after the birth. In newborns, this index increased 2–3-fold by the sixth month of life [32]. Such similarity can be explained by 'immaturity' of sympathetic baroreflex mechanism in newborns that gradually adjusts its function ('matures') in newborns in the course of ontogenesis. In patients, low BRS figures are related to sympathetic baroreflex dysfunction due to severe brain damage. It can be assumed that in patients with severe diffuse brain damage involving stem structures, regulation of blood circulation returns to a phylogenetically more ancient level, which, in ontogenesis, corresponds to the perinatal level. Further investigations are necessary to verify the hypothesis.

If in patients with severe brain damage the evolution of these indices might take a long time making their dynamic assessment difficult in patients with non-severe traumas it can be observed within a short period of time. In patients with non-severe traumas, BRS decrease occurs as early as 3 hours after a trauma, intensifying during the first 3 days; on days 3 to 15, its partial recovery begins; however, the full recovery is observed by month 5 after a trauma [33]. These data show a need in monitoring of this index to evaluate the efficacy of rehabilitation of patients with chronic impairment of consciousness after severe brain damage. In cases of severe brain damage, the trend towards increase of BRS might be considered as a criterion of favorable progression of the disease. Information about dynamics of these indices in patients with severe brain damage before and after brain death development presents a particular interest. The transition to the brain death state is accompanied with a drop of power of all frequencies of heart rate variability and BRS fall from 11.2 ± 8.5 to 0. Investigations have demonstrated the importance of monitoring ANS and BRS in the brain death diagnostics [34–36]. Thus, the findings of this study and data from literature evidence that ANS and BRS figures allow estimating the rehabilitation potential, fore-

Таблица 4. Показатели низкочастотного спектра изменений R–R интервалов, высокочастотного спектра изменений R–R интервалов и чувствительности барорецепторов у пациентов с ортостатическими нарушениями гемодинамики (n=4).

Table 4. Parameters of low-frequency spectrum of R–R intervals, high frequency spectrum of R–R intervals and baroreceptor sensibility in patients with orthostatic circulatory disorders (n=4).

Parameters	Position					
	Horizontal			Tilt up 30°		
	Med	quartile 25.0%	quartile 75.0%	Med	quartile 25.0%	quartile 75.0%
BRS Mean, ms/mm Hg	3.11	2.32	4.27	3.88	1.62	4.10
LF, msec ²	20.52	7.06	43.28	36.22	23.22	63.2
HF, msec ²	13.77	5.20	29.07	6.02	4.56	25.79

Note. BRS Mean — mean baroreceptor sensibility to increasing of blood pressure between BRS up and BRS down.

Примечание. BRS Mean — средние значения чувствительности барорецепторов между BRS up и BRS down.

личий показателей ЧБР и активности автономной системы у пациентов с такими нарушениями и без них не представлялось возможным. Эта же причина определила необходимость объединения показателей BRS up и BRS down для расчета средних (BRS mean) значений. Активность симпатической нервной системы (НЧС) у пациентов с ортостатическими нарушениями, по данным медианных значений была выше, чем у пациентов без таких нарушений (Med = 20,52 против 8,5 мсек²). При наклоне на 30° у пациентов с ортостатическими нарушениями показатели ЧБР оставались на крайне низком уровне, в то время как мощность НЧС увеличивалась в 2 раза, при отсутствии значимых изменений ВЧС. Перед развитием обморока происходит увеличение НЧС, связанное с кратковременным повышением активности симпатической системы, которое сменяется ее снижением, развитием брадикардии, падением АД [30]. Данные, полученные на тяжелых пациентах с множественными травмами, свидетельствуют о значительном снижении показателей активности симпатической нервной системы (НЧС) и ЧБР. Показано, что снижение ЧБР до 4,4±1,5 мсек/мм рт. ст. достоверно было связано с неблагоприятным исходом заболевания, в отличие от значения этого показателя 8,7±2,2 мсек/мм рт. ст. у пациентов с благоприятным прогнозом [31]. Важно отметить, что показатели ЧБР у пациентов группы 1 оказались сходными с показателями новорожденных на второй — четвертой неделях после рождения. У новорожденных этот показатель увеличивался в 2–3 раза к шестому месяцу жизни [32]. Такое сходство можно объяснить «незрелостью» механизмов симпатического барорефлекса у новорожденных, который в онтогенезе постепенно налаживает свою функцию («созревает»). У пациентов низкие значения ЧБР связаны с нарушением функции симпатического барорефлекса вследствие тяжелых повреждений головного мозга. Можно предположить, что у пациентов с тяжелыми, диффузными повреждениями головного мозга, вовлекающими стволовые структуры, регуляция кровообра-

casting development of orthostatic hypotension in the course of verticalization, stating favorable or adverse progression of diseases. Sympathetic baroreflex is one of the key mechanisms maintaining homeostasis stability. Impulses from baroreceptors of low and high ABP enter caudal brain stem regions in nucleus tractus solitarius [37]. A conclusion can be drawn that caudal brain stem regions are the key structure of sympathetic baroreflex [38, 39]; any severe supratentorial brain damage accompanied with intracranial hypertension and tentorial herniation, or even a minor damage in the posterior cranial fossa causing disturbance of blood flow in the brain stem or its compression causes sympathetic baroreflex dysfunction. All these disorders are described in this paper including cases of irreversible damage of stem vasomotor centers.

Conclusion

The data demonstrate that patients with chronic impairment of consciousness during the post-comatose period after severe brain damage display a significant decrease of baroreceptors sensitivity and autonomic nervous system disorders manifesting in considerably lesser activity of the sympathetic and parasympathetic systems. The degree of such alterations correlates with a brain damage severity. The risk of developing orthostatic hypotension during verticalization is higher in patients with lower baroreceptors sensitivity, which is necessary to consider from the very beginning of the process of verticalization patients.

щения возвращается на филогенетически более древний, в онтогенезе соответствующий перинатальному, уровень. Для подтверждения предположения необходимы дополнительные исследования.

Если у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга эволюция этих показателей может длиться долго, что затрудняет их оценку в динамике, то у пациентов с нетяжелыми травмами это можно наблюдать в течение короткого срока. У пациентов с нетяжелыми

травмами снижение ЧБР происходит уже через 3 часа после травмы, она усиливается в течение первых 3 дней, с 3 по 15 день начинается ее частичное восстановление, а полное восстановление наблюдается к 5 месяцу после травмы [33]. Эти данные позволяют обосновать применение мониторинга этого показателя для оценки эффективности реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания после тяжелых повреждений головного мозга. При тяжелых повреждениях головного мозга тенденция к повышению ЧБР может рассматриваться как признак благоприятного течения заболевания. Особый интерес представляет информация о динамике этих показателей у пациентов с тяжелыми поражениями головного мозга до и после развития смерти мозга. Переход в состояние смерти мозга сопровождается падением мощности всех частот вариабельности сердечного ритма и снижением ЧБР с $11,2 \pm 8,5$ до 0. Исследованиями продемонстрирована важность мониторинга показателей АНС и ЧБР в диагностике смерти мозга [34–36]. Таким образом, результаты настоящего исследования и литературные данные свидетельствуют о том, что показатели АНС и ЧБР позволяют оценивать реабилитационный потенциал, прогнозировать развитие ортостатической гипотензии в процессе вертикализации, констатировать благоприятное и неблагоприятное течение заболеваний. Симпатический барорефлекс является одним из ключевых механизмов поддержания постоянства гомеостаза. Импульсация от барорецепторов низкого и высокого АД поступает в кау-

дальные отделы ствола головного мозга в nucleus tractus solitarius [37]. Можно сделать вывод о том, что каудальные отделы ствола головного мозга являются ключевой структурой симпатического барорефлекса [38, 39], любое тяжелое супратенториальное повреждение головного мозга, сопровождающееся внутричерепной гипертензией и тенториальным вклиниванием, или даже небольшое повреждение в задней черепной ямке, вызывающее нарушение кровотока в стволе головного мозга или его компрессию, вызывают нарушение функции симпатического барорефлекса. Все эти нарушения описаны в настоящей работе, включая и случаи необратимого повреждения стволовых сосудодвигательных центров.

Заключение

Полученные результаты указывают на то, что у пациентов с хроническими нарушениями сознания в посткоматозном периоде после тяжелых повреждений головного мозга наблюдаются значительное снижение чувствительности барорецепторов и нарушения автономной нервной системы, выражающиеся в значительном снижении активности симпатической и парасимпатической систем. Степень этих нарушений коррелирует с тяжестью повреждений головного мозга. Риск развития ортостатической гипотензии при вертикализации выше у пациентов с более низкой чувствительностью барорецепторов, что необходимо учитывать в начале процесса вертикализации таких пациентов.

Литература

1. Непомнящий В.П., Лихтерман Л.Б., Ярцев В.В., Акишулаков С.К. Эпидемиология черепно-мозговой травмы и ее последствий. В кн.: Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. (ред.). Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М., Антдор, 1998; (1): 131–136.
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) Журнал неврологии и психиатрии. 2013; 5: 4–10.
3. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Лебедева Е.В., Рябинкина Ю.В., Моргун В.А., Чайковская Р.П., Реброва О.Ю. Синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование). Неврологический журнал. 2006; 11 (5): 9–13.
4. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Глазырина Г.А. Синдром полиорганной недостаточности: современное состояние проблемы. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013; 10 (5): 60–66.
5. Немченко Н.С., Денисов А.В., Жирнова Н.А. Особенности синдрома полиорганной недостаточности при тяжелых травмах: диагностика риска развития. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2012; 3: 18–23.
6. Dewar D., Moore F.A., Moore E.E., Balogh Z. Postinjury multiple organ failure. Injury, Int. J. Care Injured. 2009; 40: 912–918. PMID: 19541301, DOI: 10.1016/j.injury.2009.05.024
7. Lausevic Z., Lausevic M., Trbojevic-Stankovic J., Krstic S., Stojimirovic B. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. Can. J. Surg. 2008; 51 (2): 97–102. PMID: 18377749, PMCID: PMC2386337
8. Белкин А.А., Алашеев А.М., Давыдова Н.С., Левит А.Л., Халин А.В. Реанимационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром). Вест-

References

1. Nepomnyashchij V.P., Lihtermann L.B., Yarcev V.V., Akshulakov S.K. Epidemiology of traumatic brain injury and its consequences. In the book: Konovalov A.N., Likhtermann L.B., Potapov A.A. (Ed.). Clinical Guide to Traumatic Brain Injury. M., Antodor, 1998; (1): 131–136 [In Russ.].
2. Stahovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial-population register. (2009–2010) Zhurnal neurologii i psikhatrii. 2013; 5: 4–10 [In Russ.].
3. Piradov M.A., Gulevskaya T.S., Gnedovskaya E.V., Lebedeva E.V., Ryabinkina YU.V., Morgunov V.A., Chajkovskaya R.P., Rebrova O.Yu. Syndrome of multiple organ failure in severe stroke (clinical and morphological study). Neurologicheskij zhurnal. 2006; 11 (5): 9–13 [In Russ.].
4. Serebryakova E.N., Volosnikov D.K., Glazyrina G.A. Multiple organ failure syndrome: current state of the problem. Vest. Anesthesiol. Reanimatol. 2013; 10 (5): 60–66 [In Russ.].
5. Nemchenko N.S., Denisov A.V., Zhirnova N.A. Features of the syndrome of multiple organ failure in severe trauma: diagnosis of the risk of development. Mediko-biologicheskie i socialno-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. 2012; 3: 18–23 [In Russ.].
6. Dewar D., Moore F.A., Moore E.E., Balogh Z. Postinjury multiple organ failure. Injury, Int. J. Care Injured. 2009; 40: 912–918. PMID: 19541301, DOI: 10.1016/j.injury.2009.05.024
7. Lausevic Z., Lausevic M., Trbojevic-Stankovic J., Krstic S., Stojimirovic B. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. Can. J. Surg. 2008; 51 (2): 97–102. PMID: 18377749, PMCID: PMC2386337
8. Belkin A.A., Alashev A.M., Davydova N.S., Levit A.L., Khalin A.V. The rationale for resuscitation rehabilitation in the prevention and treatment of the syndrome after intensive care (ICU syndrome). Vestnik vosstanovitelnoj mediciny. 2014; 1: 37–43 [In Russ.].

- ник восстановления медицинской медицины. 2014; 1: 37–43.
9. Суворов А.Ю., Иванова Г.Е., Белкин А.А., Стаховская Л.В. Вертикализация пациентов с риском возникновения ПИТ – синдрома. *Вестник восстановительной медицины*. 2015; 4: 37–43.
 10. Kong K.H., Chuo A.M. Incidence and outcome of orthostatic hypotension in stroke patients undergoing rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84 (4): 559–562. DOI: 10.1053/apmr.2003.50040. PMID: 12690595.
 11. Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Comparison of orthostatic reactions of patients still unconscious within the first three months of brain injury on a tilt table with and without integrated stepping. A prospective, randomized crossover pilot trial. *Clin. Rehabil.* 2008; 22 (12): 1034–1041. DOI: 10.1177/0269215508092821. PMID: 19052242.
 12. O'Leary D.D., Kimmerly D.S., Cechetto A.D., Shoemaker J.K. Differential effect of head-up tilt on cardiovascular and sympathetic baroreflex sensitivity in humans. *Exp Physiol.* 2003; 88 (6): 769–774. PMID: 14603376
 13. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp Physiol* 2014, 99 (2): 312–319. PMID: 24058186, DOI: 10.1113/expphysiol.2013.072637
 14. Stauss H.M. Baroreceptor reflex function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283 (2): 284–286. DOI: 10.1152/ajpregu.00219.2002
 15. Kamiya A., Kawada T., Shimizu S., Iwase S., Sugimachi M., Tadaaki Mano T. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed-dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 297: 53–58. PMID: 25071601, PMCID: PMC4086024, DOI: 10.3389/fphys.2014.00256
 16. Lavi S., Nevo O., Thaler I., Rosenfeld R., Dayan L., Hirshoren N., Gepstein L., Jacob G. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. *Am J Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292 (2): 788–793. PMID: 16946083, DOI: 10.1152/ajpregu.00352.2006
 17. Thrasher T.N., Chen H.G., and Keil L.C. Arterial baroreceptors control plasma vasopressin responses to graded hypotension in conscious dogs. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2000; 278, 469–475. PMID: 10666149, DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.2.R469
 18. Winchell R.J., Hoyt D.B. Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J. Trauma.* 1997; 43: 927–933. PMID: 9420107, DOI: 10.1097/00005373-199712000-00010
 19. Kahraman S., Dutton R.P., Hu P., Stansbury L., Xiao Y., Stein D.M., Scalea T.M. Heart rate and pulse pressure variability are associated with intractable intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2010; 22: 296–302. PMID: 20622688, DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181e25f3c
 20. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hilz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin Auton Res.* 2010; 20: 363–369. PMID: 20461435, DOI: 10.1007/s10286-010-0072-8
 21. Baillard C., Vivien B., Mansier P., Mangin L., Jasson S., Riou B., Swynghedauw B. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med.* 2002; (30): 306–310. PMID: 11889299, DOI: 10.1097/00003246-200202000-00007
 22. Кирячков Ю.Ю., Гречко А.В., Колесов Д.Л., Логинов А.А., Петрова М.В., Пряников И.В., Щелкунова И.Г., Прадхан П. Функциональная активность автономной нервной системы при различных уровнях сознания у пациентов с повреждением головного мозга. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (2): 4–12. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-4-12
 23. Papaioannou V., Giannakou M., Maglaveras N., Sofianos E., Giala M. Investigation of heart rate and blood pressure variability, baroreflex sensitivity, and approximate entropy in acute brain injury patients. *J. Crit. Care.* 2008; 23 (3): 380–386. DOI: 10.1016/j.jcrc.2007.04.006. Epub 2007 Dec 11.
 24. McMahon C.G., Kenny R., Bennett K., Little R., Kirkman E. Effect of acute traumatic brain injury on baroreflex function. *Shock.* 2011; 35 (1): 53–58. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181e687c6. PMID: 20458265.
 25. Дороговцев В.Н., Скворцов А.Е., Юдина Е.А. Изменения системной гемодинамики при ортостазе у пациентов с длительными нарушениями сознания. *Общая реаниматология*. 2018; 14 (6): 12–22. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-12-22
 26. Parati G., Omboni S., Frattola A., Di Rienzo M., Zanchetti A., Mancina G. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subject. In: Blood pressure and heart rate variability, edited by di Rienzo. IOS Press, 1992; 123–137.
 27. La Rovere M.T., Pinna G.D., Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008; 13: 191–207. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2008. 00219.x
 28. Schlogl A., Flotzinger D., Pfurtscheller G. Adaptive autoregressive modeling used for single-trial EEG classification. *Biomed. Tech (Berl)*, 1997; 42 (6): 162–167. PMID: 9246870
 29. Camm J., Malik M. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381. PMID: 8737210
 9. Suvorov A.Yu., Ivanova G.E., Belkin A.A., Stakhovskaya L.V. Verticalization of patients with the risk of ICU syndrome. *Vestnik vosstanovitel'noy mediciny*; 2015; 4: 37–43 [In Russ.].
 10. Kong K.H., Chuo A.M. Incidence and outcome of orthostatic hypotension in stroke patients undergoing rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84 (4): 559–562. DOI: 10.1053/apmr.2003.50040. PMID: 12690595.
 11. Luther M.S., Krewer C., Müller F., Koenig E. Comparison of orthostatic reactions of patients still unconscious within the first three months of brain injury on a tilt table with and without integrated stepping. A prospective, randomized crossover pilot trial. *Clin. Rehabil.* 2008; 22 (12): 1034–1041. DOI: 10.1177/0269215508092821. PMID: 19052242.
 12. O'Leary D.D., Kimmerly D.S., Cechetto A.D., Shoemaker J.K. Differential effect of head-up tilt on cardiovascular and sympathetic baroreflex sensitivity in humans. *Exp Physiol.* 2003; 88 (6): 769–774. PMID: 14603376
 13. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp Physiol* 2014, 99 (2): 312–319. PMID: 24058186, DOI: 10.1113/expphysiol.2013.072637
 14. Stauss H.M. Baroreceptor reflex function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283 (2): 284–286. DOI: 10.1152/ajpregu.00219.2002
 15. Kamiya A., Kawada T., Shimizu S., Iwase S., Sugimachi M., Tadaaki Mano T. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed-dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am.J.Physiol.HeartCirc.Physiol.* 2009; 297: 53–58. PMID: 25071601, PMCID: PMC4086024, DOI: 10.3389/fphys.2014.00256
 16. Lavi S., Nevo O., Thaler I., Rosenfeld R., Dayan L., Hirshoren N., Gepstein L., Jacob G. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. *Am J Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292 (2): 788–793. PMID: 16946083, DOI: 10.1152/ajpregu.00352.2006
 17. Thrasher T.N., Chen H.G., and Keil L.C. Arterial baroreceptors control plasma vasopressin responses to graded hypotension in conscious dogs. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2000; 278, 469–475. PMID: 10666149, DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.2.R469
 18. Winchell R.J., Hoyt D.B. Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J. Trauma.* 1997; 43: 927–933. PMID: 9420107, DOI: 10.1097/00005373-199712000-00010
 19. Kahraman S., Dutton R.P., Hu P., Stansbury L., Xiao Y., Stein D.M., Scalea T.M. Heart rate and pulse pressure variability are associated with intractable intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2010; 22: 296–302. PMID: 20622688, DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181e25f3c
 20. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hilz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin Auton Res.* 2010; 20: 363–369. PMID: 20461435, DOI: 10.1007/s10286-010-0072-8
 21. Baillard C., Vivien B., Mansier P., Mangin L., Jasson S., Riou B., Swynghedauw B. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med.* 2002; (30): 306–310. PMID: 11889299, DOI: 10.1097/00003246-200202000-00007
 22. Kiryachkov Y.Y., Grechko A.V., Kolesov D.L., Loginov A.A., Petrova M.V., Pryanikov I.V., Shchelkunova I.G., Pradkhan P. Functional Activity of the Autonomous Nervous System at Different Levels of Consciousness in Patients with a Brain Damage. *Obschaya Reanimatologiya-General Reanimatology*. 2018; 14 (2): 4–12. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-4-12
 23. Papaioannou V., Giannakou M., Maglaveras N., Sofianos E., Giala M. Investigation of heart rate and blood pressure variability, baroreflex sensitivity, and approximate entropy in acute brain injury patients. *J. Crit. Care.* 2008; 23 (3): 380–386. DOI: 10.1016/j.jcrc.2007.04.006. Epub 2007 Dec 11.
 24. McMahon C.G., Kenny R., Bennett K., Little R., Kirkman E. Effect of acute traumatic brain injury on baroreflex function. *Shock.* 2011; 35 (1): 53–58. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181e687c6. PMID: 20458265.
 25. Dorogovtsev V.N., Skvortsov A.E., Yudina E.A. Changes in Systemic Hemodynamics in Orthostasis in Patients With Long-Term Impairment of Consciousness. *Obschaya Reanimatologiya-General Reanimatology*. 2018; 14 (6): 12–22. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-12-22
 26. Parati G., Omboni S., Frattola A., Di Rienzo M., Zanchetti A., Mancina G. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subject. In: Blood pressure and heart rate variability, edited by di Rienzo. IOS Press, 1992; 123–137.
 27. La Rovere M.T., Pinna G.D., Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008; 13: 191–207. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2008. 00219.x
 28. Schlogl A., Flotzinger D., Pfurtscheller G. Adaptive autoregressive modeling used for single-trial EEG classification. *Biomed. Tech (Berl)*, 1997; 42 (6): 162–167. PMID: 9246870
 29. Camm J., Malik M. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381. PMID: 8737210

30. Mosqueda-Garcia R., Furlan R., Fernandes-Violante R. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (11): 2736–2744.
31. Haji-Michael P.G., Vincent J.L., Degaute J.P., van de Borne P. Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients. *Crit. Care. Med.* 2000; 28 (7): 2578–2583.
32. Yiallourou S.R., Sands S.A., Walker A.M., Horne R.S. Postnatal development of baroreflex sensitivity in infancy. *J. Physiol.* 2010; 588 (Pt 12): 2193–2203. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.187070. Epub 2010 Apr 26.
33. Anderson I.D., Little R.A., Irving M.H. An effect of trauma on human cardiovascular control: baroreflex suppression. *J. Trauma.* 1990; 30 (8): 974–981.
34. Conci F., Di Rienzo M., Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71 (5): 621–631.
35. Baillard C., Vivien B., Mansier P., Mangin L., Jasson S., Riou B., Swynghedauw B. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 306–310. PMID: 11889299, DOI: 10.1097/00003246-200202000-00007
36. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hilz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin. Auton. Res.* 2010; 20: 363–369. PMID: 20461435, DOI: 10.1007/s10286-010-0072-8
37. Zhang J., Mifflin S.W. Subthreshold aortic nerve inputs to neurons in nucleus of the solitary tract. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278 (6): 595–604. PMID: 10848529
38. Stauss H.M. Baroreceptor reflex function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 283 (2): R284–6.
39. Kamiya A., Kawada T., Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol.* 2014 8; 5: 256. PMID: 25071601, PMCID: PMC4086024, DOI: 10.3389/fphys.2014.00256
30. Mosqueda-Garcia R., Furlan R., Fernandes-Violante R. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (11): 2736–2744.
31. Haji-Michael P.G., Vincent J.L., Degaute J.P., van de Borne P. Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients. *Crit. Care. Med.* 2000; 28 (7): 2578–2583.
32. Yiallourou S.R., Sands S.A., Walker A.M., Horne R.S. Postnatal development of baroreflex sensitivity in infancy. *J. Physiol.* 2010; 588 (Pt 12): 2193–2203. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.187070. Epub 2010 Apr 26.
33. Anderson I.D., Little R.A., Irving M.H. An effect of trauma on human cardiovascular control: baroreflex suppression. *J. Trauma.* 1990; 30 (8): 974–981.
34. Conci F., Di Rienzo M., Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71 (5): 621–631.
35. Baillard C., Vivien B., Mansier P., Mangin L., Jasson S., Riou B., Swynghedauw B. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 306–310. PMID: 11889299, DOI: 10.1097/00003246-200202000-00007
36. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hilz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin. Auton. Res.* 2010; 20: 363–369. PMID: 20461435, DOI: 10.1007/s10286-010-0072-8
37. Zhang J., Mifflin S.W. Subthreshold aortic nerve inputs to neurons in nucleus of the solitary tract. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278 (6): 595–604. PMID: 10848529
38. Stauss H.M. Baroreceptor reflex function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 283 (2): R284–6.
39. Kamiya A., Kawada T., Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol.* 2014 8; 5: 256. PMID: 25071601, PMCID: PMC4086024, DOI: 10.3389/fphys.2014.00256

Поступила 07.05.19

Received 07.05.19

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей-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 асти анестезиологии-реаниматологии.

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

ПОДПИСКА

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

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков

Заболевания печени и гемостаз (обзор)**Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз**В. И. Решетняк¹, И. В. Маев¹, Т. М. Решетняк², С. В. Журавель³, В. М. Писарев⁴¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1² НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой,

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

³ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ,

Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

⁴ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,

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

Liver Diseases and the Hemostasis (Review)**Part 1. Non-Cholestatic Diseases of the Liver and Hemostasis**Vasiliy I. Reshetnyak¹, Igor V. Maev¹, Tatiana M. Reshetnyak²,Sergei V. Zhuravel³, Vladimir M. Pisarev⁴¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia, 20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia² V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,

34A Kashirskoye highway, Moscow 115522, Russia

³ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russia

⁴ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

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

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

При заболеваниях печени, особенно в терминальной стадии печеночной недостаточности, развиваются разнообразные гемостатические дефекты, которые затрагивают практически все звенья свертывающей системы крови. Это приводит к тому, что пациенты с заболеваниями печени имеют узкую полосу поддержания гемостатического баланса.

Тяжесть нарушений гемостаза зависит от нозологической формы и степени повреждения печени. В зависимости от дисбаланса системы гемостаза, особенностей клинико-лабораторных данных, пациентов с заболеваниями печени условно можно разделить на три группы: 1. Нехолестатические повреждения печени; 2. Холестатические повреждения печени и 3. Повреждения печени сосудистого генеза.

В первой части обзора обсуждаются вопросы изменения в системе гемостаза у пациентов с нехолестатическими заболеваниями печени, которые как правило, сопровождаются гипокоагуляцией.

Ключевые слова: система гемостаза; свертывающая система крови; нехолестатические заболевания печени

In liver diseases, most commonly in the terminal stage of liver failure, a variety of hemostatic defects affecting almost all parts of the blood coagulation system are developing. This leads to diminishing the capabilities of patients with liver diseases to correctly maintain the hemostatic balance.

The severity of hemostatic disorders depends on the nosological form and degree of a liver damage. Depending on the imbalance of the hemostasis system and accumulated clinical/laboratory data, patients with liver diseases can be subdivided into three groups as exhibiting: 1. non-cholestatic liver damage; 2. cholestatic liver damage and 3. liver damage of vascular origin.

The first part of the review discusses multiple alterations in the hemostasis system in patients with non-cholestatic liver diseases, which are commonly accompanied by hypocoagulation.

Keywords: hemostatic system; coagulation system; noncholestatic liver diseases

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-74-87

Адресс для корреспонденции:Василий Иванович Решетняк
E-mail: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru**Correspondence to:**Vasiliy I. Reshetnyak
E-mail: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru

Введение

Изменения в системе гемостаза пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени зачастую представляют значительный риск развития как кровотечения, так и тромбоза в процессе развития и прогрессирования заболевания [1–5]. Замечено, что у пациентов с нехолестатическими заболеваниями печени в процессе развития заболевания появляется склонность к кровотечению [3, 4], в то время, как при холестатических заболеваниях печени в процессе прогрессирования болезни отмечается склонность к развитию тромбозов [5–7]. Причины столь существенных различий до настоящего времени не известны, как и механизмы, приводящие к развитию тромбоза или кровотечения при хронических диффузных заболеваниях печени. В двух частях обзора анализируются собственные и литературные данные по этому вопросу.

Печень и свертывающая система крови.

Гемостаз (от греческого *αιμόστασις*: *αἷμα* — blood, кровь + *στάσις* — stasis, halting, остановка) определяется как остановка кровотечения, предполагающая быстрое взаимодействие ряда тесно связанных и регламентированных между собой процессов [8]. Печень является одним из центральных органов в гомеостазе свертывающей системы крови. Печень синтезирует большинство белков плазмы, участвующих в гемостазе, включая про- и антикоагулянтные факторы, про- и антифибринолитические факторы, тромбопоэтин [8–10]. Исключение составляют факторы III, IV и VIII [8]. Основным местом синтеза белков свертывающей системы крови является шероховатый эндоплазматический ретикулум гепатоцитов. Синтез протромбина и факторов VII, IX и X зависит от наличия витамина K, жирорастворимого витамина, вырабатываемого преимущественно кишечной микробиотой. Содержание витамина K сопряжено с всасыванием жиров в кишечнике [9].

При нормальном кровотоке компоненты крови беспрепятственно проходят через любой участок сосудистого русла системы кровообращения. Все кровеносные сосуды выстланы одним слоем эндотелиальных клеток, которые находятся в постоянном контакте с компонентами крови, протекающей через просвет сосуда [11]. При интактном кровотоке эндотелиальные клетки постоянно секретируют ингибиторы свертывания и фибринолиза; ингибиторы для предотвращения активации тромбоцитов; активаторы, препятствующие запуску первичного и вторичного гемостаза; и обеспечивают тем самым атромбогенность поверхности сосудов [8, 11]. Напротив, субэндотелиальный слой сосудистой стенки является высоко тромбоген-

Introduction

Alterations of the hemostasis system of patients with chronic diffuse liver diseases commonly represent a significant risk of both bleeding and thrombosis during the development and progression of the disease [1–5]. It has been observed that patients with non-cholestatic liver diseases possess a tendency to bleeding during the development of the disease [3, 4], whereas the patients with cholestatic liver diseases exhibit a trend to developing thrombosis when the diseases progresses [5–7]. The reasons for these significant differences are still unknown, as well as the mechanisms that lead to the development of thrombosis or bleeding in chronic diffuse liver diseases. The two parts of the review represent the analysis of available data on these issues.

Liver and the blood coagulation system. Hemostasis (from the Greek *αιμόστασις*: *αἷμα* — blood, *στάσις* — stasis, halting) is defined as the arrest of bleeding and requires the rapid interaction of a number of closely regulated processes [8]. The liver is a central organ in the homeostasis of the hemostatic system. The liver synthesizes the majority of plasma proteins involved in hemostasis including pro- and anticoagulant factors, pro- and antifibrinolytic factors, and thrombopoietin [8–10]. The exception constitutes factors III, IV and VIII [8]. The rough endoplasmic reticulum of hepatocytes is the main site of synthesis of proteins related to the coagulation system. The synthesis of prothrombin and factors VII, IX and X depends on the presence of vitamin K, a fat-soluble vitamin produced by intestinal microbiota. The content of vitamin K is associated with the absorption of fats in the intestine [9].

Under normal circumstances blood components pass unhindered through the circulatory system. All blood vessels have a single layer of endothelial cells (ECs) that are in constant contact with blood flowing through the vessel lumen [11]. In the intact circulation ECs constitutively secrete platelet inhibitors, coagulation inhibitors and fibrinolysis activators preventing the initiation of primary and secondary Hemostasis and also to provide a non-thrombogenic vascular surface [8, 11]. In contrast, the subendothelial layer is highly thrombogenic and contains collagen, von Willebrand factor (VWF) and other proteins such as laminin, thrombospondin and vitronectin that are involved in platelet adhesion [12, 13]. When the vascular endothelial layer is interrupted, VWF is released, collagen is exposed and tissue factor (TF) is expressed on the surface of endothelial cells [12].

Platelets play a pivotal role in primary Hemostasis and alongside the vessel wall and adhesive proteins, lead to the formation of an initial «platelet plug» [8]. At the site of vessel injury, platelets recognize disruption of endothelial cells lining the blood

ным и содержит коллаген, фактор Виллебранда (VWF) и другие белки, такие как ламинин, тромбоспондин и витронектин, которые участвуют в адгезии тромбоцитов [12, 13]. Когда сосудистый эндотелиальный слой повреждается, то высвобождается VWF, тканевой фактор (TF) экспрессируется на поверхность эндотелиальных клеток, коллаген становится доступным для компонентов крови [12].

При нарушении целостности сосуда тромбоциты играют ключевую роль в первичном гемостазе, и наряду с сосудистым эндотелием и адгезивными белками приводят к образованию первичной «тромбоцитарной пробки» [8]. В месте повреждения сосудов тромбоциты распознают дезинтеграцию эндотелиоцитов, выстилающих кровеносные сосуды и обнаженный под ними фиброзный матрикс. Происходит активация тромбоцитов, их адгезия и агрегация на поверхности поврежденного эндотелия с формированием ядра тромба [14–16]. Кроме того, активированные тромбоциты экспрессируют фосфолипиды таким образом, что они способствуют процессу коагуляции с образованием тромбина и фибрина [8].

Гемостаз существенно зависит от фосфолипидов клеточных мембран, взаимодействующих с факторами свертывания крови [17–19]. Важная функция фосфолипидов в свертывании крови стала известной после того, как было показано, что смесь фосфолипидов может имитировать профиль поверхности тромбоцитов при активации свертывания крови *in vitro* [20–22]. Инициация свертывания крови требует высокоспецифичных взаимодействий между факторами свертывания и компонентами клеточной мембраны [22–27]. Было показано, что у каждого фактора свертывания крови в структуре имеется участок, содержащий γ -карбоксиглутаминовую кислоту — gamma-carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain, взаимодействующий со специфическими липидами клеточной мембраны, инициируя химические процессы, отвечающие за свертывание крови [23, 26]. К этим специфическим липидам относятся молекулы фосфатидилсерина (PS) клеточной мембраны [17–19].

Тканевой фактор, фактор Va и фактор VIIIa имеют центры связывания с фосфолипидами мембран для образования соответствующих ферментных комплексов: TF/VIIa, VIIIa/IXa и Va/Xa [28]. При связывании с белками-активаторами в результате конформационных изменений активность этих ферментов повышается [28]. Взаимодействия ферментных комплексов с клеточными мембранами происходят под действием катионов Ca^{2+} .

Ферментные мембранные комплексы прокоагулянтного пути образуются только при

vessels and the exposed underlying fibrous matrix. They subsequently form a core of thrombi through a process of adhesion, activation, secretion of the contents of intracellular storage organelles, and aggregation [14–16]. In addition, activated platelets express phospholipids, which promote localized coagulation and generation of thrombin and fibrin [8].

Hemostasis significantly depends on the cell membrane phospholipids interacting with blood clotting factors [17–19]. Studies have demonstrated that a mixture of phospholipids can mimic the profile of platelets and endothelial cell surfaces in experimental conditions, so that hemostasis can be activated *in vitro* [20–22]. Initiation of clotting requires highly specific interactions of domains of coagulation factors with the cell membrane components [22–27]. Each blood coagulation factor possesses a gamma-carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain that interacts with specific lipids in the cell membrane to initiate the biochemical cascade of blood clotting [23, 26]. These specific lipids include the phosphatidylserine (PS) molecules of the cellular membrane [17–19].

Tissue factor, factor Va and factor VIIIa have binding centers for membrane phospholipids and the enzymes TF/VIIa, VIIIa/IXa, and Va/Xa, respectively [28]. Upon binding to the activator proteins, conformational changes are induced to increase the activity of the enzymes [28]. The interactions of enzyme complexes with cell membranes occur under the action of Ca^{2+} cations.

Enzyme membrane complexes of the procoagulant pathway are preferentially formed in the presence of both tissue factor and negatively-charged phospholipids on the outer surface of the cell membrane. Specifically, the transverse asymmetry of cell membranes is determined by the predominance of neutral phospholipids (phosphatidylcholine and sphingomyelin) within the outer layer and by negatively-charged phospholipids (phosphatidylcholine and sphingomyelin) in the internal layer [17–19]. A special enzyme system facilitates the transmembrane transfer and mediates the distribution of phospholipids in the cell membranes, with the outer surface of the plasma cell membranes being uncharged, usually.

Negatively-charged phospholipids, PS and phosphatidylethanolamine (PE) provide the majority of procoagulant activity [19]. The GLA domain interacts with PS as a part of the cell membrane [23, 27]. The weak binding of PS to the clotting factor becomes much stronger in the presence of another phospholipid — PE. Both phospholipids, PS and PE, are localized to the inner petal of the cytoplasmic membrane's lipid bilayer, at high concentrations in the resting cell [17–19]. This location prevents contact with the clotting factors; however, when the cell membrane becomes damaged, PS and PE interact with coagulation factors, initiating

наличии тканевого фактора и отрицательно заряженных фосфолипидов на внешней поверхности плазматической мембраны клеток. Поперечная асимметрия плазматических мембран, в частности, определяется преобладанием в наружном слое нейтральных фосфолипидов (фосфатидилхолина и сфингомиелина), а во внутреннем — отрицательно заряженных (фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина) [17–19]. Специальная ферментная система обеспечивает трансмембранный перенос и опосредует распределение фосфолипидов в клеточных мембранах, при котором в норме внешняя поверхность плазматических мембран клеток не заряжена.

Наибольшей коагуляционной активностью обладают отрицательно заряженные фосфолипиды: фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин (PE) [19]. GLA-домен взаимодействует с PS, входящим в состав мембраны клетки [23, 27]. Само по себе непрочное связывание фосфатидилсерина с фактором свертывания становится гораздо более прочным в присутствии другого фосфолипида — PE. Оба фосфолипида — PS и PE в больших концентрациях присутствуют на внутреннем лепестке цитоплазматической мембраны покоящейся клетки [17–19]. И это затрудняет их контакт с факторами свертывания. При повреждении клеточной мембраны PS и PE взаимодействуют с факторами свертываемости, инициируя процесс коагуляции. Предположительно при активации тромбоцитов и эндотелиоцитов происходит перемещение PS и PE с внутреннего на внешний лепесток его цитоплазматической мембраны и происходит экспонирование отрицательно заряженных фосфолипидов наружу.

Гемостатическая система находится в тонком равновесии между протромботическими и антитромботическими процессами, направленными на предотвращение чрезмерной кровопотери из поврежденных сосудов и предотвращения спонтанного тромбоза [29]. Нарушение целостности сосудистого эндотелия запускает взаимодействие физиологических процессов, к которым относятся образование первичной «тромбоцитарной пробки» (первичный гемостаз), активация коагуляции с образованием фибриновой сетки (вторичный гемостаз), фибринолиз и восстановление целостности сосудистой стенки [8, 11, 30].

Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. Прогрессирующие заболевания печени ассоциируются со снижением в плазме крови уровня многих, хотя и не всех (например, фактора VIII), факторов коагуляции [31, 32]. Терминальные стадии заболеваний печени рассматриваются как прототип приобретенного нарушения в системе гемостаза, сопровож-

the coagulation process. Presumably, movement of PS and PE from the inner to the outer leaflet of the membrane occurs upon the activation of platelets and endotheliocytes, so that negatively-charged PS and PE become exposed to the outside surface of the cells.

The hemostatic system is in a delicate balance between prothrombotic and antithrombotic processes, aiming to prevent excessive blood loss from injured vessels and to prevent spontaneous thrombosis [29]. Disruption of the vascular endothelium triggers this interplay of physiological processes, which include (a) formation of an initial platelet plug (primary Hemostasis), (b) activation of coagulation to form a fibrin mesh (secondary Hemostasis), (c) fibrinolysis and (d) vessel repair [8, 11, 30].

Hemostatic disorders in liver diseases. Advanced liver diseases are associated with reduced plasma levels of most, though not all (e.g. factor VIII), coagulation factors [31, 32]. Advanced liver diseases are considered as a prototype of an acquired bleeding disorder, and especially gastrointestinal bleeding events contribute significantly to the mortality of patients with liver cirrhosis. Yet, there is increasing evidence that a decrease of natural anticoagulants such as antithrombin or protein C in parallel to coagulation factors may result in a rebalanced coagulation system in liver cirrhosis patients, and even an increased risk of thromboembolic events has been reported in patients with advanced liver diseases [7, 33, 34].

Damage to the liver, which led to the state when liver transplant became required, can include various etiology forms of liver diseases. Based on the severity of the condition and features of the patient's clinical and laboratory data, liver damage can, conditionally, be divided into three groups. For the first, the damage predominantly involves the hepatocytes, such as liver cirrhosis of various etiologies and fulminant toxic liver damage, among others; this is noncholestatic liver damage. For the second, the disease shows the endothelial cells of the intrahepatic bile ducts being primarily damaged, with hepatocyte damage being secondary (i.e. PBC or PSC); this is cholestatic liver damage. For the third, the damage to the liver is due to either thrombosis of hepatic artery, portal vein or hepatic veins (i. e. APS with BCS); this is liver damage of vascular genesis. Damage to the liver in the latter case is not the cause, rather it is the consequence of alterations of hemostasis (thrombosis). The terminal stage of these diseases leads to the need for liver transplantation.

Manifestations of the terminal stage of a hepatic failure are very diverse. They include significant changes in central and peripheral hemodynamics, disorders of external respiration and disruption of gas exchange, development of renal insufficiency, altered water and electrolyte balance,

дающегося кровотечениями. В частности, желудочно-кишечные кровотечения приводят к увеличению показателя смертности пациентов с циррозом печени. Тем не менее, все больше данных свидетельствует о том, что снижение естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин или протеин С, с одновременным уменьшением факторов коагуляции может привести к относительной сбалансированности свертывающей системы крови у пациентов с циррозом печени [7, 33, 34].

Терминальные стадии повреждения печени, которые приводят к необходимости ее трансплантации, включают в себя различные нозологические формы, которые, исходя из тяжести состояния и особенностей клинко-лабораторных данных, условно можно разделить на три группы:

1. Заболевания печени, при которых преимущественно страдают гепатоциты (циррозы печени вирусной и алкогольной этиологии, токсические повреждения печени с фульминантной формой течения) — нехолестатические повреждения печени;

2. Заболевания печени, при которых, в первую очередь, повреждаются клетки внутрипеченочных желчных протоков, а повреждение гепатоцитов вторично (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит) — холестатические повреждения печени;

3. Повреждения печени, которые развиваются вследствие нарушения проходимости (тромбоза) сосудов печени: печеночной артерии, портальной и печеночных вен (антифолипидный синдром с синдромом Бадда-Киари) — повреждения печени сосудистого генеза. Повреждение печени в этом случае является не причиной, а следствием нарушений гемостаза (тромбозов).

Терминальная стадия этих заболеваний приводит к необходимости трансплантации печени.

Проявления терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности весьма разнообразны и включают в себя: выраженные изменения центральной и периферической гемодинамики; расстройства внешнего дыхания и нарушения газообмена; развитие почечной недостаточности; нарушения водно-электролитного баланса; развитие печеночной (порто-системной) энцефалопатии; нарушения со стороны крови и системы гемостаза. Нарушения метаболической функции гепатоцитов при печеночно-клеточной недостаточности приводят к развитию сложных изменений в системе свертывания крови.

Так как механизмы развития печеночно-клеточной недостаточности в трех выше указанных группах различны, то и проявления

development of hepatic (portosystemic) encephalopathy, and disturbances of blood parameters and hemostasis. Disorders of the metabolic function of hepatocytes in hepatic failure lead to the development of complex changes in the blood coagulation system.

Since the mechanisms underlying the development of hepatic failure in all three of the groups mentioned above are different, the manifestations of disorders in the hemostatic system show distinctive profiles for each group. As a rule, in the course of the development of the disease a balance between the coagulation and anti-coagulation systems remains, but at a reduced extent [6, 35]. In the terminal stage of hepatic failure, the balance is easily destabilized, which can lead to both bleeding and thrombosis [29].

Table presents changes in the blood coagulation system that promotes bleeding or thrombosis associated with liver damage in various etiologies of liver diseases. When the terminal stage of hepatic failure is developing, liver transplantation becomes the only option for treatment and to restore the hemostatic system, even in the presence of genetic defects involving the blood clotting system.

Hemostatic changes in liver diseases are manifested by:

- thrombocytopenia and functional platelet defects [36, 37];
- low content of coagulation proteins and coagulation inhibitors [10, 32, 38, 39];
- low level of fibrinolytic proteins [10, 40]
- high content of von Willebrand factor, factor VIII, tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) [10, 35].

One of the formidable signs of terminal-stage hepatic failure is portal hypertension, which leads to formation of varices of the esophagus and stomach [41]. The most common complication of portal hypertension is bleeding from varices. As such, bleeding is not a consequence of a disorder in the hemostatic system.

Orthotopic liver transplantation is the only cure for a wide range of end-stage liver diseases, such as liver cirrhosis of viral etiology, liver cirrhosis of alcoholic etiology, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, fulminant liver failure, malignant liver tumors, Badd-Chiari syndrome and a number of diseases manifested by metabolic disorders of the liver [42–49].

Based on altered functions of the blood coagulation system, patients with liver damage that need transplantation can be conditionally divided into two groups: those and those.

- Patients with a tendency to bleed.
- Patients who are prone to thrombosis.

The overall profile of clinical and laboratory manifestations of hemostatic system disorders, showing patterns of manifestations and degrees of severity,

Изменения в системе гемостаза при заболеваниях печени, способствующие развитию кровотечений или тромбозов [29].**Changes in the system of hemostasis in liver diseases that promote the development of bleeding or thrombosis [29].**

Изменения, способствующие развитию кровотечения	Изменения, способствующие развитию тромбозов
1. Тромбоцитопения	1. Повышенный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда
2. Нарушение функции тромбоцитов и взаимодействия тромбоцит-сосудистая стенка	2. Низкий уровень протеина С, протеина S, антитромбина III, α 2-макроглобулина
3. Повышение ингибирования тромбоцитов оксидом азота (NO) и простациклином	3. Сниженный уровень плазминогена
4. Низкий уровень факторов свертывания крови (II, V, VII, IX, X, XI)	4. Повышенный уровень кофактора II гепарина
5. Качественные и количественные аномальности фибриногена	5. Антифосфолипидные антитела
6. Низкий уровень α 2-антиплазмина, ингибитора тромбин-индуцируемого фибринолиза	

Changes that contribute to the development of bleeding	Changes that promote thrombosis
1. Thrombocytopenia	1. Elevated levels of factor VIII and von Willebrand factor
2. Impaired platelet function and platelet-vessel wall interaction	2. Low level of protein C, protein S, antithrombin III and α 2-macroglobulin
3. Enhanced platelet inhibition by nitric oxide (NO) and prostacyclin III, α 2-antiplasmin	3. Decreased levels of plasminogen
4. Decreased level of coagulation factors II, V, VII, IX, X and XI	4. Heparin cofactor II elevated
5. Quantitative and qualitative abnormalities of fibrinogen	5. Antiphospholipid antibodies
6. Low level of α 2-antiplasmin, the thrombin-inducible fibrinolysis inhibitor, histidine-rich-glycoprotein levels of tPA, with small increase of PAI-1 levels	

нарушений в системе гемостаза имеют свои особенности для каждой группы. В процессе развития заболевания, как правило, сохраняется равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами, но со сниженным балансом [6, 35]. В терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности, баланс легко нарушается в ту, либо другую сторону, что может приводить как к кровотечениям, так и к развитию тромбозов [29].

В таблице представлены изменения в свертывающей системе крови, способствующие развитию кровотечений или тромбозов, связанных с повреждениями печени при различных нозологических формах заболеваний печени. При развитии терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности, трансплантация печени является единственным методом лечения, который приводит к восстановлению системы гемостаза, в том числе при наличии генетических дефектов свертывания.

Гемостатические изменения при заболеваниях печени проявляются:

- Тромбоцитопенией и функциональными дефектами тромбоцитов [36, 37];
- Низким содержанием коагуляционных белков и ингибиторов свертывания [10, 32, 38, 39];
- Низким уровнем фибринолитических белков [10, 40];
- Высоким содержанием фактора фон Виллебранда (VWF), фактора VIII, ТАП, ингибитора активации плазминогена-1 [10, 35].

are due to the etiology form of the liver disease and the operation stage of the liver transplantation.

In the first part of the review, the alterations of the hemostatic system in non-cholestatic liver diseases will be presented.

Non-cholestatic liver damage and hemostasis. In patients with liver cirrhosis of viral, alcoholic or toxic etiology, the compounding effects of the viruses, the alcohol toxicity and other toxic substances induce the death of hepatocytes [50–52]. Immune cytolysis of hepatocytes in viral chronic liver diseases is due to immune responses to viral antigens and development of autoantibodies to liver autoantigens. In the terminal stage of the disease, this leads to the appearance of multiple defects in the hemostatic system, resulting ultimately in hypocoagulation [7, 53, 54]. The latter is due to:

- decreased protein-synthetic function of hepatocytes, leading to a decrease in the level of coagulation factors;
- formation of abnormal inferior proteins of the coagulation system, some of which have anti-coagulant activity;
- increased fibrinolytic activity;
- decreased synthesis of normal inhibitors of fibrinolysis;
- decreased excretion of fibrinolysis activators; and
- impaired absorption of vitamin K.

In parallel to the progression of liver diseases, procoagulation and anticoagulation elements synthesized by the liver become reduced. In contrast,

Одним из грозных признаков терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности является портальная гипертензия, приводящая к варикозному расширению вен пищевода и желудка [41]. Наиболее распространенным осложнением портальной гипертензии является кровотечение из варикозно расширенных вен. Кровотечение не является следствием нарушения в системе гемостаза.

Ортопическая трансплантация печени является единственным эффективным способом лечения в терминальной стадии заболеваний печени, таких как: цирроз печени вирусной и алкогольной этиологии, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, фульминантная печеночная недостаточность, злокачественные опухоли печени, синдром Бадд–Киари и ряд заболеваний, проявляющихся метаболическими нарушениями на уровне печени [42–49].

Исходя из нарушений функции свертывающей системы крови, пациентов с повреждением печени, нуждающихся в ее трансплантации, условно можно разделить на две группы:

- Пациенты, имеющие склонность к кровотечениям.
- Пациенты, имеющие склонность к тромбозам.

Совокупность клинико-лабораторных проявлений нарушения системы гемостаза, особенности проявлений и их степень выраженности обусловлены нозологической формой заболевания.

В первой части обзора рассмотрим нарушения в системе гемостаза при нехолестатических заболеваниях печени.

Нехолестатические повреждения печени и гемостаз. При циррозах печени вирусной, алкогольной и токсической этиологии происходит повреждение и гибель гепатоцитов либо за счет размножения вирусов, либо за счет токсического воздействия алкоголя и других гепатотоксичных веществ [50–52]. Иммуноцитолитический гепатит при хронических заболеваниях печени вирусной этиологии связан как с наличием в них вирусных антигенов, так и с воздействием печеночных аутоантигенов и аутоантител. В терминальной стадии заболевания это приводит к тому, что появляются множественные дефекты в системе гемостаза, конечным результатом развития которых является гипокоагуляция [7, 53, 54]. Последняя обусловлена:

- снижением белково-синтетической функции гепатоцитов, что приводит к снижению уровня факторов свертывания;
- образованием аномальных неполноценных белков свертывающей системы, часть

fibrinolysis activity becomes enhanced, which is expected to lead to an imbalance between blood clotting and anticlotting factors [7, 53].

Alterations of protein synthesis in patients with noncholestatic liver cirrhosis lead to an inadequate synthesis of fibrinogen and factors II, V, VII, IX, X, XI and XII. Deficiency of vitamin-K-dependent coagulation factors (factors II, VII, IX and X) occur commonly as a result of reduced synthesis. Usually insufficiency of all four of these factors simultaneously develops. However, the most common deficiency is factor VII deficiency since it has the shortest half-life (3–5 hours) compared to other factors [7].

Mild and moderate thrombocytopenia (platelet count $50\text{--}150 \times 10^9/\text{l}$) occurs in both chronic and acute liver failure [7]. Low platelet levels are mainly associated with clinical manifestations of portal hypertension, including ascites and splenomegaly, as well as with a reduced liver thrombopoietin synthesis. Isolated reduction of platelet count to $50\text{--}70$ thousand/ mm^3 is usually well tolerated by patients and does not lead to hemorrhagic manifestations in the absence of concomitant qualitative pathology of platelets [7]. In patients with cirrhosis of the liver, the main cause of thrombocytopenia is increased sequestration of platelets in the spleen. In patients with hepatitis C or under treatment with antiviral or anticancer drugs, the decrease in platelet levels is facilitated by an increased rate of platelet consumption and suppression of platelet generation in the bone marrow. The number of platelets due to their consumption during the disease is one of the most demonstrative parameters, which reflects not only the cellular link of hemostasis, but also actively participates in all its phases [55].

Due to splenomegaly and diminished production of thrombopoietin and hematopoietic growth factor in the liver, thrombocytopenia begins to develop in patients with hepatic insufficiency [7, 56, 57]. In patients with alcoholic cirrhosis thrombocytopenia develops due to direct toxic effects of ethanol on megakaryocytopoiesis, as well as because of a deficiency of folic acid and vitamin B12 [7]. Another mechanism of reduced numbers of platelets in liver pathology is the development of autoimmune processes. Antiplatelet antibodies are also frequently found in the plasma of these patients [58].

Along with these changes, a decrease in the number and functional activity of platelets leads to alterations in primary hemostasis. The aggregation capacity of platelets decreases, caused by impaired signal transduction mechanisms [59]. Thrombocytopenia grows along with the disease progression and development of splenomegaly. By itself, thrombocytopenia does not increase the risk of bleeding, including bleeding from varices; rather, it correlates with the amount of blood loss during surgery [60].

которых обладает антикоагулянтной активностью;

- повышением фибринолитической активности;
- уменьшением синтеза нормальных ингибиторов фибринолиза;
- уменьшением выведения активаторов фибринолиза;
- нарушением всасывания витамина К.

Параллельно с прогрессированием заболевания печени, происходит снижение синтеза про- и антикоагулянтных соединений, а также возрастание фибринолитической активности. Все это приводит к дисбалансу между свертывающими и антисвертывающими факторами системы гемостаза [7, 53].

Нарушение белково-синтетической функции при циррозах печени нехолестатической природы приводит к недостаточному синтезу фибриногена и факторов II, V, VII, IX, X, XI и XII. Часто встречается дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания (факторов II, VII, IX и X) в результате уменьшения их синтеза. Обычно одновременно развивается недостаточность всех четырех этих факторов, однако наиболее часто выявляется дефицит фактора VII, так как он имеет наименьший период полужизни (3–5 часов) по сравнению с другими факторами [7].

Легкая и умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов $50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) может встречаться как при хронической, так и острой печеночной недостаточности [7]. Низкое содержание тромбоцитов, как правило, связано с клинической манифестацией портальной гипертензии, включая асцит и спленомегалию, а также со снижением синтеза тромбопоэтина печенью. Изолированное снижение численности тромбоцитов до $50\text{--}70$ тыс./мм³ обычно хорошо переносится пациентами и не приводит к геморрагическим проявлениям при условии отсутствия сопутствующей качественной патологии тромбоцитов [7]. У пациентов с циррозом печени основной причиной тромбоцитопении является повышение секвестрации кровяных пластинок в селезенке. Снижению содержания тромбоцитов способствует фактор потребления тромбоцитов и подавление их синтеза в костном мозге при гепатите С, использовании некоторых противовирусных или противораковых препаратов. Снижение числа тромбоцитов демонстративно отражает их активное участие во всех фазах гемостаза в ходе развития патологии [55].

Спленомегалия и снижение синтеза тромбопоэтина, гематопоэтического фактора роста в печени, вносит свой вклад в развитие тромбоцитопении у пациентов с печеночной недостаточностью [7, 56, 57]. У больных с алкогольным циррозом тромбоцитопения развивается вслед-

In liver cirrhosis of noncholestatic nature, disorders in the fibrinolysis system are common. The plasma concentrations of plasminogen, α_2 -antiplasmin, factor XIII and the thrombin-inducible fibrinolysis inhibitor also become decreased. The level of tPA becomes increased in liver diseases due to a decrease in its clearance, whereas the level of PAI-1 stays nearly normal or rises only slightly above the normal range. Thus, PAI-1 concentration is not a sufficient feature for neutralization of tPA, which leads to increased fibrinolysis [61]. It is assumed that in increased fibrinolysis, the abnormal fibrinogen, which binds to the platelet membrane, disrupts platelets reactivity. In patients with liver diseases, dysfibrinogenemia (characterized by reduced amount of sialic acid in fibrinogen) occurs and contributes to the development of bleeding [62].

Plasma concentrations of factors VIII and von Willebrand are not decreased in noncholestatic liver diseases, and may even be increased [63]. An increased plasma concentration of factor VIII and von Willebrand factor in concert with reduced levels of ADAMTS-13, the von Willebrand factor-cleaving protease, may compensate the thrombocytopenia [64–66].

Hyperfibrinolysis in liver pathology is not accompanied by bleeding syndrome. However, during surgical interventions, patients with liver disease may develop increased bleeding in surgeon manipulation areas of the body, especially in liver transplantation [10, 35]. Premature lysis of fibrin clot may cause delayed bleeding in the early post-operative period. All this ensures the requirement for the perioperative hemostatic monitoring of the blood coagulation system in patients with noncholestatic liver diseases undergoing surgery [67].

Platelet dysfunction, as a manifestation of hematological disturbances, is a common phenomenon in patients with chronic viral liver damage [55, 68]. Liver cirrhosis of viral etiology is the main form of liver disease, which in the terminal stage requires orthotopic liver transplantation (OLT). Operations in this group of patients are most difficult in technical terms, due to severe portal hypertension and blood coagulation disorders. Reportedly, 30–60% of OLT operations are performed in patients with viral liver cirrhosis [67, 68], and these patients exhibit improved long-term prognosis following the transplant.

Prevention of recurrence of the viral hepatitis posttransplantation remains an important clinical focus [69]. Prophylaxis of viral hepatitis B has proven highly effective [70–72], and drugs with greater efficacy for treatment of viral hepatitis C were developed and successfully is used [73–76]. Recurrence of viral hepatitis in the transplanted patient can cause severe liver dysfunction, leading to abnormalities in the hemostatic system and other complications, up to the need for retransplantation [69].

ствие прямого токсического воздействия этанола на мегакариопоэз, а также дефицита фолиевой кислоты и витамина B₁₂ [7]. Еще одним механизмом уменьшения количества тромбоцитов при патологии печени служит развитие аутоиммунных процессов. Нередко выявляются антитромбоцитарные антитела [58].

Наряду со снижением количества, происходит нарушение функциональной активности тромбоцитов, что ведет к нарушению первичного гемостаза. Снижается агрегационная способность тромбоцитов, что обусловлено нарушением механизмов трансдукции сигнала [59]. Тромбоцитопения нарастает параллельно с прогрессированием заболевания и развитием спленомегалии. Сама по себе тромбоцитопения не повышает риск развития кровотечения, в том числе и из варикозно расширенных вен, но коррелирует с объемом кровопотери во время операции [60].

При циррозах печени нехолестатической природы отмечены нарушения в системе фибринолиза. Снижена концентрация в плазме пламиногена, α₂-антиплазмина, фактора XIII и ингибитора тромбин-индуцируемого фибринолиза. Содержание тканевого активатора пламиногена (ТАП) повышено при заболеваниях печени вследствие уменьшения его клиренса, в то время как содержание ингибитора активации пламиногена 1 (ИАП-1) нормальное или слегка выше нормы. Таким образом, концентрации ИАП-1 недостаточно для нейтрализации ТАП, что ведет к повышению фибринолиза [61]. Предполагают, что при повышенном фибринолизе аномальный фибриноген, который связывается с мембраной тромбоцитов, нарушает их реактивность. При патологии печени возникает дисфибриногенемия (пониженное содержание сиаловой кислоты в фибриногене), что также способствует развитию кровотечения [62].

Плазменная концентрация факторов VIII и фон Виллебранда не снижается при нехолестатических заболеваниях печени, а может быть даже повышена [63]. Увеличение концентрации в плазме фактора VIII и фактора Виллебранда, а также снижение содержания ADAMTS-13 может компенсировать тромбоцитопению [64–66].

Гиперфибринолиз при патологии печени не сопровождается синдромом кровоточивости. Однако при хирургических вмешательствах у таких пациентов может развиваться повышенная кровоточивость в местах непосредственных манипуляций хирурга, особенно при проведении трансплантации печени [10, 35]. Преждевременный лизис фибринового сгустка может быть причиной отсроченных кровотечений в раннем послеоперационном

Liver cirrhosis of alcoholic etiology is usually not isolated, and is commonly associated with damage to the lungs, heart and brain. In this regard, it is necessary to carefully select candidates for OLT. For these cases, the mental and social status of the candidate recipient must be assessed, especially in terms of the risk of resumption of alcohol abuse after surgery and noncompliance with medical recommendations [77]. Fortunately, the reported long-term results of the operation are quite satisfactory [43, 49, 78].

In acute liver failure, concentrations of factors with a short half-life (factors V and VII, followed by factors II and X) are reduced first [63, 79]. With fulminant hepatic insufficiency, platelet aggregation often increases; this is due to an increase in the level of von Willebrand factor, synthesized by the endotheliocytes, and a reduced concentration of its inactivator, the metalloproteinase ADAMTS13 that is synthesized in the liver [64, 80].

The level of factor VIII, like that of von Willebrand factor, is usually elevated in fulminant hepatic failure. At the same time, a high level of cytokines leads to an increase in the level of tissue factor and in the activation of factors II, V, VII and X, and to a decrease in the concentration of the latter. The resulting thrombin is rapidly inactivated by antithrombin III, which prevents the activation and consumption of factors VIII, XI and IX, so that their plasma concentrations remain unchanged [63].

In acute liver failure, a high level of PAI-1 has been found, and the balance shifts toward hypofibrinolysis [81]. In fulminant hepatic insufficiency, the level of factor V along with other indicators can be used to determine indications for liver transplantation [82].

The progression of fulminant hepatic failure can quickly lead to development of severe encephalopathy (up to coma) and uncontrolled coagulopathy. In such cases, OLT should be performed as soon as possible, before the onset of irreversible changes in the central nervous system. The possibility of monitoring and correcting disorders of the hemostatic system should also be considered. An extension of the waiting time for the liver donor might result from the intensive use of cell-free detoxification systems, including the molecular adsorbents recirculation system or fractionated plasma separation and absorption (known as Prometheus) [83].

Conclusion

T. Lisman et al. expressed the concept of compensatory balance of hemostasis system in liver lesions of different etiologies [84]. Despite the frequently detected changes of liver function by routine coagulation tests in patients with hepatic cell insufficiency, there is a compensated balance

периоде. Все это требует периоперационного гемостазиологического мониторинга свертывающей системы крови у пациентов с нехолеstaticкими заболеваниями печени, подвергающихся оперативному вмешательству [67].

Тромбоцитарные дисфункции, как проявление гематологических манифестаций, являются частым феноменом у пациентов с хроническими вирусными повреждениями печени [55, 68]. Цирроз печени вирусной этиологии является основной нозологической формой заболеваний печени, который в терминальной стадии требует ОТП. Операции в этой группе пациентов наиболее сложны в техническом отношении вследствие выраженной портальной гипертензии и нарушений свертывания крови. Несмотря на это, 30–60% операций ОТП проводится пациентам с циррозом печени вирусной этиологии [67, 68], и они имеют хороший отдаленный прогноз. Важной клинической проблемой остается профилактика рецидива вирусного гепатита [69]. Профилактика вирусного гепатита В высоко эффективна [70–72]. В настоящее время разработаны и эффективно применяются препараты для лечения вирусного гепатита С [73–76]. Рецидив вирусного гепатита в трансплантате может вызвать тяжелую дисфункцию, приводящую к нарушениям в системе гемостаза и другим осложнениям, вплоть до необходимости выполнения ретрансплантации [69].

Цирроз печени алкогольной этиологии обычно не бывает изолированным, а сочетается с повреждением легких, сердца, головного мозга. В связи с этим необходимо осуществлять тщательный отбор кандидатов на ОТП. Необходимо проводить оценку психического и социального статуса реципиента, особенно с точки зрения риска возобновления злоупотребления алкоголем после операции и невыполнения медицинских рекомендаций [77]. Непосредственные отдаленные результаты операции оказываются вполне удовлетворительными [43, 49, 78].

При острой печеночной недостаточности в первую очередь снижается концентрация факторов с малым периодом полураспада (факторов V и VII, а затем факторов II и X) [63, 79]. При фульминантной печеночной недостаточности часто повышается агрегация тромбоцитов. Это обусловлено повышением концентрации фактора фон Виллебранда, синтезируемого эндотелием, и сниженным содержанием его инактиватора — металлопротеиназы ADAMTS-13, синтезируемой в печени [64, 80]. Содержание фактора VIII, как и фон Виллебранда, при фульминантной печеночной недостаточности обычно повышено. При этом высокое содержание цитокинов ведет к росту

in the hemostasis system. Skewing the imbalance toward the hypocoagulation may occur under certain clinical circumstances, especially in the later stages of hepatic failure [85]. In non-cholestatic liver damage, decompensation of the non-balanced hemostasis system may result in bleeding.

The possibility of decompensation of hemostatic balance with reduced reserve and its consequences should be considered when preparing patients for a surgery. Before surgery, no absence of damage to the vascular wall contributes to compensation of the non-balanced blood coagulation system. Alterations of the integrity of the vascular wall during surgery can quickly disrupt the fragile compensated balance of the hemostasis system. Therefore, at various stages of surgery, it is necessary to carefully consider the hemostasis system disorders of the patient [9].

содержания тканевого фактора, активации им факторов II, V, VII, X и снижению концентрации последних. В то же время, образующийся тромбин быстро инактивируется антитромбином III, что предотвращает активацию и потребление факторов VIII, XI, IX, и их плазменная концентрация остается неизменной [63].

При острой печеночной недостаточности отмечается высокое содержание ИАП-1, и баланс смещается в сторону гипофибринолиза [81]. При фульминантной печеночной недостаточности содержание фактора V, наряду с другими показателями, может служить для определения показаний к трансплантации печени [82]. Прогрессирование фульминантной печеночно-клеточной недостаточности может быстро приводить к развитию выраженной энцефалопатии (вплоть до комы) и неконтролируемой коагулопатии. В таких случаях ОТП должна быть выполнена в кратчайшие сроки, до наступления необратимых изменений ЦНС и утраты возможности контроля и коррекции нарушений системы гемостаза. Продлить сроки ожидания донорской печени может применение экстракорпоральных методов детоксикации — альбуминового диализа, включая систему MARS (molecular adsorbents recirculation system) или Prometheus (fractionated plasma separation and absorption) [83].

Заключение

Lisman T. et al. высказали концепцию о компенсаторной сбалансированности системы гемостаза при повреждениях печени различной этиологии [84]. Несмотря на часто выявляемые изменения в рутинных коагуляционных тестах у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью имеет место компенсированный баланс в системе гемостаза. Дисбаланс

в сторону гипокоагуляции может возникнуть при определенных клинических обстоятельствах, особенно на более поздних стадиях печеночно-клеточной недостаточности [85]. При нехолестатических повреждениях печени декомпенсация баланса системы гемостаза может приводить к развитию кровотечений.

Возможность развития декомпенсации баланса гемостаза со сниженным резервом и его последствий необходимо учитывать при подготовке пациентов к хирургическим вме-

шательствам. До операции отсутствуют повреждения сосудистой стенки, что способствует компенсации баланса в свертывающей системе крови. Нарушения целостности сосудистой стенки во время оперативного вмешательства может быстро нарушить хрупкий компенсированный баланс системы гемостаза. Поэтому на различных этапах хирургического вмешательства необходимо учитывать все имеющиеся у пациента нарушения в системе гемостаза [9].

Литература

1. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 2015; 60 (8): 40–44
2. Tischendorf M., Miesbach W., Chattah U., Chattah Z., Maier S., Welsch C., Zeuzem S., Lange C.M. Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155337. DOI: 10.1371/journal.pone.0155337. PMID: 27171213
3. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J. Hepatol*. 2017 Dec; 67 (6): 1332–1333. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.001. PMID: 29156209.
4. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2017; 37 (1): 28–32. DOI: 10.1055/s-0036-1597770. PMID: 28201846
5. Flores B., Trivedi H.D., Robson S.C., Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci*. 2017; 3 (3). DOI: 10.15761/JTS.1000182. PMID: 30221012
6. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушение гемостаза при заболеваниях печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 2 (12): 82–91
7. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика. *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии*. 2014; 1: 162–174
8. Sira J., Eyre L. Physiology of Hemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17 (2): 79–82
9. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Писарев В.М., Клычкова Е.В., Сюткин В.Е., Решетняк Т.М. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 58–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
10. Lisman T., Porte R.J. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1 (2): 150–161. DOI: 10.1002/rth2.12028. PMID: 30046685
11. Batty P., Smith J.G. Hemostasis. *Surgery*. 2010; 28: 530–535. DOI: 10.1016/j.mpsur.2010.08.008
12. Щекотов А.П. Маркеры поражения эндотелия и агрегации тромбоцитов при хронических гепатитах и циррозе печени. *Клиницист*. 2012; 1: 31–35.
13. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J. Anaesth*. 2014; 58: 515e23
14. Демина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 1: 54–60
15. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 1 (11): 85–91
16. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб: Изд-во СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова; 2000.
17. Gao C., Xie R., Yu C., Ma R., Dong W., Meng H., Zhang Y., Si Y., Zhang Z., Novakovic V., Zhang Y., Kou J., Bi Y., Li B., Xie R., Gilbert G.E., Zhou J., Shi J. Thrombotic Role of Blood and Endothelial Cells in Uremia through Phosphatidylserine Exposure and Microparticle Release. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0142835. DOI: 10.1371/journal.pone.0142835. PMID: 26580207
18. He Z., Zhang Y., Cao M., Ma R., Meng H., Yao Z., Zhao L., Liu Y., Wu X., Deng R., Dong Z., Bi Y., Kou J., Novakovic V., Shi J., Hao L. Increased phosphatidylserine-exposing microparticles and their originating cells are associated with the coagulation process in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31 (5): 747–759. DOI: 10.1093/ndt/gfv403. PMID: 26673909
19. Zhao L., Wu X., Si Y., Yao Z., Dong Z., Novakovic V.A., Guo L., Tong D., Chen H., Bi Y., Kou J., Shi H., Tian Y., Hu S., Zhou J., Shi J. Increased blood cell phosphatidylserine exposure and circulating microparticles contribute to procoagulant activity after carotid artery stenting. *J Neurosurg*. 2017; 127 (5): 1041–1054. DOI: 10.3171/2016.8.JNS16996. PMID: 28009236
20. Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H. The local phospholipid environment modulates the activation of blood clotting. *J. Biol.*

References

1. Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. Up-to-date ideas about hemostasis system in chronic liver diseases (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60 (8): 40–44 [In Russ.]
2. Tischendorf M., Miesbach W., Chattah U., Chattah Z., Maier S., Welsch C., Zeuzem S., Lange C.M. Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155337. DOI: 10.1371/journal.pone.0155337. PMID: 27171213
3. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J. Hepatol*. 2017 Dec; 67 (6): 1332–1333. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.001. PMID: 29156209.
4. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2017; 37 (1): 28–32. DOI: 10.1055/s-0036-1597770. PMID: 28201846
5. Flores B., Trivedi H.D., Robson S.C., Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci*. 2017; 3 (3). DOI: 10.15761/JTS.1000182. PMID: 30221012
6. Minov A.F., Dzyadko A.M., Rummo O.O. Prognostic meaning of indicators of hemostasis at liver diseases. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010; 2 (12): 82–91 [In Russ.]
7. Morozov Yu.A., Mednikov R.V., Charnaya M.A. Violations of the hemostatic system in liver pathology and their diagnosis. *Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii*. 2014; 1: 162–174 [In Russ.]
8. Sira J., Eyre L. Physiology of Hemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17 (2): 79–82
9. Reshetnyak V.I., Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., Pisarev V.M., Klychnikova E.V., Syutkin V.E., Reshetnyak T.M. The System of Blood Coagulation in Normal and in Liver Transplantation (Review). *Obschaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 58–84. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
10. Lisman T., Porte R.J. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1 (2): 150–161. DOI: 10.1002/rth2.12028. PMID: 30046685
11. Batty P., Smith J.G. Hemostasis. *Surgery*. 2010; 28: 530–535. DOI: 10.1016/j.mpsur.2010.08.008
12. Schekotov A.P. Markers of endothelium damage and platelet aggregation in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Klinizist*. 2012; 1: 31–35 [In Russ.]
13. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J. Anaesth*. 2014; 58: 515e23
14. Demina I.A., Kumskova M.A., Pantelev M.A. Trombocitopatias. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*. 2015; 1: 54–60 [In Russ.]
15. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Assessment of platelet aggregation in clinical practice. *Racionainaya farmokoterapiya v kardiologii*. 2015; 1 (11): 85–91. [In Russ.]
16. Shitikova A.S. Platelet hemostasis. SPb: Ed. SPb GMU im. akad. I. P. Pavlova; 2000 [In Russ.]
17. Gao C., Xie R., Yu C., Ma R., Dong W., Meng H., Zhang Y., Si Y., Zhang Z., Novakovic V., Zhang Y., Kou J., Bi Y., Li B., Xie R., Gilbert G.E., Zhou J., Shi J. Thrombotic Role of Blood and Endothelial Cells in Uremia through Phosphatidylserine Exposure and Microparticle Release. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0142835. DOI: 10.1371/journal.pone.0142835. PMID: 26580207
18. He Z., Zhang Y., Cao M., Ma R., Meng H., Yao Z., Zhao L., Liu Y., Wu X., Deng R., Dong Z., Bi Y., Kou J., Novakovic V., Shi J., Hao L. Increased phosphatidylserine-exposing microparticles and their originating cells are associated with the coagulation process in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31 (5): 747–759. DOI: 10.1093/ndt/gfv403. PMID: 26673909
19. Zhao L., Wu X., Si Y., Yao Z., Dong Z., Novakovic V.A., Guo L., Tong D., Chen H., Bi Y., Kou J., Shi H., Tian Y., Hu S., Zhou J., Shi J. Increased blood cell phosphatidylserine exposure and circulating microparticles contribute to procoagulant activity after carotid artery stenting. *J Neurosurg*. 2017; 127 (5): 1041–1054. DOI: 10.3171/2016.8.JNS16996. PMID: 28009236
20. Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H. The local phospholipid environment modulates the activation of blood clotting. *J. Biol.*

- Chem.* 2007; 282: 6556–6563. DOI: 10.1074/jbc.M607973200. PMID: 17200119
21. Morrissey J.H., Pureza V., Davis-Harrison R.L., Sligar S.G., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E. Blood clotting reactions on nanoscale phospholipid bilayers. *Thromb Res* 2008; 122 Suppl 1: S23–S26. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70014-8. PMID: 18691494]
 22. Smith S.A., Morrissey J.H. Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 388–394. DOI: 10.1097/MOH.000000000000069. PMID: 25010799]
 23. Tavoosi N., Davis-Harrison R.L., Pogorelov T.V., Ohkubo Y.Z., Arcario M.J., Clay M.C., Rienstra C.M., Tajkhorshid E., Morrissey J.H. Molecular determinants of phospholipid synergy in blood clotting. *J Biol Chem* 2011; 286: 23247–23253. DOI: 10.1074/jbc.M111.251769. PMID: 21561861
 24. Boettcher J.M., Davis-Harrison R.L., Clay M.C., Nieuwkoop A.J., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E., Morrissey J.H., Rienstra C.M. Atomic view of calcium-induced clustering of phosphatidylserine in mixed lipid bilayers. *Biochemistry* 2011; 50: 2264–2273. DOI: 10.1021/bi1013694. PMID: 21294564
 25. Morrissey J.H., Tajkhorshid E., Sligar S.G., Rienstra C.M. Tissue factor/factor VIIa complex: role of the membrane surface. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl 2: S8–S10. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.019. PMID: 22417943
 26. Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H. Factor VII and protein C are phosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry* 2013; 52: 5545–5552. DOI: 10.1021/bi4006368. PMID: 23879866
 27. Muller M.P., Wang Y., Morrissey J.H., Tajkhorshid E. Lipid specificity of the membrane binding domain of coagulation factor X. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15: 2005–2016. DOI: 10.1111/jth.13788. PMID: 28782177
 28. Ke K., Yuan J., Morrissey J.H. Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One* 2014; 9: e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675. PMID: 24516673
 29. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J. Gastroenterol* 2006; 12: 7725–7736. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7725. PMID: 17203512
 30. Воробьев П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2011.
 31. Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. *N. Engl J Med.* 2011; 365 (2): 147–156. DOI: 10.1056/NEJMra1011170. PMID: 21751907
 32. Tischendorf M., Miesbach W., Chattah U., Chattah Z., Maier S., Welsch C., Zeuzem S., Lange C.M. Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155337. DOI: 10.1371/journal.pone.0155337. PMID: 27171213
 33. Бидалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., Алешина Н.И. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. Инфекционные болезни. 2015; 3 (13): 37–45
 34. Tripodi A., Primignani M., Lemma L., Chantarangkul V., Mannucci P.M. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J. Hepatol* 2013; 59: 265–270. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036. PMID: 23583273
 35. Lisman T., Bernal W. Management of Hemostatic Disorders in Patients With Advanced Liver Disease Admitted to an Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev.* 2017 Oct; 31 (4): 245–251. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.06.002. PMID: 28734547
 36. Witters P., Freson K., Verslype C., Peerlinck K., Hoylaerts M., Nevens F., Van Geet C., Cassiman D. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (11): 1017–1029. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x. PMID: 18331464
 37. Afzal N., McHutchison J., Brown R., Jacobson I., Manns M., Poordad F., Wexler B., Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008; 48 (6): 1000–1007. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009. PMID: 18433919
 38. Cheong J.Y. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis. *Korean J Gastroenterol.* 2017; 70 (5): 218–222. DOI: 10.4166/kjg.2017.70.5.218. PMID: 29161790
 39. Leonardi F., Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23 (1): 13–21. DOI: 10.3350/cmh.2016.0110. PMID: 28288507
 40. Leebeek F.W., Rijken D.C. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (5): 474–480. DOI: 10.1055/s-0035-1550437. PMID: 26049070
 41. Moan A.S. The evaluation of liver dysfunction: when to suspect portal hypertension. *JAAPA.* 2009; 22 (4): 38–42. PMID: 19452820, DOI: 10.1097/01720610-200904000-00010
 42. Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Satybaldyeva M.A., Nasonov E.L., Reshetnyak V.I. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol* 2015; 7: 2229–2236. DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2229. PMID: 26380049
 43. Stroh G., Rosell T., Dong F., Forster J. Early liver transplantation for patients with acute alcoholic hepatitis: public views and the effects on organ donation. *Am J Transplant* 2015; 15: 1598–1604. DOI: 10.1111/ajt.13176. PMID: 25707427
 - Chem.* 2007; 282: 6556–6563. DOI: 10.1074/jbc.M607973200. PMID: 17200119
 21. Morrissey J.H., Pureza V., Davis-Harrison R.L., Sligar S.G., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E. Blood clotting reactions on nanoscale phospholipid bilayers. *Thromb Res* 2008; 122 Suppl 1: S23–S26. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70014-8. PMID: 18691494]
 22. Smith S.A., Morrissey J.H. Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 388–394. DOI: 10.1097/MOH.000000000000069. PMID: 25010799]
 23. Tavoosi N., Davis-Harrison R.L., Pogorelov T.V., Ohkubo Y.Z., Arcario M.J., Clay M.C., Rienstra C.M., Tajkhorshid E., Morrissey J.H. Molecular determinants of phospholipid synergy in blood clotting. *J Biol Chem* 2011; 286: 23247–23253. DOI: 10.1074/jbc.M111.251769. PMID: 21561861
 24. Boettcher J.M., Davis-Harrison R.L., Clay M.C., Nieuwkoop A.J., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E., Morrissey J.H., Rienstra C.M. Atomic view of calcium-induced clustering of phosphatidylserine in mixed lipid bilayers. *Biochemistry* 2011; 50: 2264–2273. DOI: 10.1021/bi1013694. PMID: 21294564
 25. Morrissey J.H., Tajkhorshid E., Sligar S.G., Rienstra C.M. Tissue factor/factor VIIa complex: role of the membrane surface. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl 2: S8–S10. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.019. PMID: 22417943
 26. Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H. Factor VII and protein C are phosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry* 2013; 52: 5545–5552. DOI: 10.1021/bi4006368. PMID: 23879866
 27. Muller M.P., Wang Y., Morrissey J.H., Tajkhorshid E. Lipid specificity of the membrane binding domain of coagulation factor X. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15: 2005–2016. DOI: 10.1111/jth.13788. PMID: 28782177
 28. Ke K., Yuan J., Morrissey J.H. Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One* 2014; 9: e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675. PMID: 24516673
 29. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J. Gastroenterol* 2006; 12: 7725–7736. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7725. PMID: 17203512
 30. Vorobjov P.A. Diagnostics and treatment of violations of hemostasis. M.; Njudiamed; 2011 [In Russ.].
 31. Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. *N. Engl J Med.* 2011; 365 (2): 147–156. DOI: 10.1056/NEJMra1011170. PMID: 21751907
 32. Tischendorf M., Miesbach W., Chattah U., Chattah Z., Maier S., Welsch C., Zeuzem S., Lange C.M. Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155337. DOI: 10.1371/journal.pone.0155337. PMID: 27171213
 33. Bilalova A.R., Makashova V.V., Astrina O. S., Aleshina N. I. Features of hemostasis system in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Infecionnie bolezni.* 2015; 3 (13): 37–45 [In Russ.].
 34. Tripodi A., Primignani M., Lemma L., Chantarangkul V., Mannucci P.M. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J. Hepatol* 2013; 59: 265–270. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036. PMID: 23583273
 35. Lisman T., Bernal W. Management of Hemostatic Disorders in Patients With Advanced Liver Disease Admitted to an Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev.* 2017 Oct; 31 (4): 245–251. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.06.002. PMID: 28734547
 36. Witters P., Freson K., Verslype C., Peerlinck K., Hoylaerts M., Nevens F., Van Geet C., Cassiman D. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (11): 1017–1029. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x. PMID: 18331464
 37. Afzal N., McHutchison J., Brown R., Jacobson I., Manns M., Poordad F., Wexler B., Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008; 48 (6): 1000–1007. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009. PMID: 18433919
 38. Cheong J.Y. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis. *Korean J Gastroenterol.* 2017; 70 (5): 218–222. DOI: 10.4166/kjg.2017.70.5.218. PMID: 29161790
 39. Leonardi F., Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23 (1): 13–21. DOI: 10.3350/cmh.2016.0110. PMID: 28288507
 40. Leebeek F.W., Rijken D.C. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (5): 474–480. DOI: 10.1055/s-0035-1550437. PMID: 26049070
 41. Moan A.S. The evaluation of liver dysfunction: when to suspect portal hypertension. *JAAPA.* 2009; 22 (4): 38–42. PMID: 19452820, DOI: 10.1097/01720610-200904000-00010
 42. Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Satybaldyeva M.A., Nasonov E.L., Reshetnyak V.I. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol* 2015; 7: 2229–2236. DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2229. PMID: 26380049
 43. Stroh G., Rosell T., Dong F., Forster J. Early liver transplantation for patients with acute alcoholic hepatitis: public views and the effects on organ donation. *Am J Transplant* 2015; 15: 1598–1604. DOI: 10.1111/ajt.13176. PMID: 25707427

44. Zanetto A., Ferrarese A., Bortoluzzi I., Burra P., Russo F.P. New perspectives on treatment of hepatitis B before and after liver transplantation. *Ann Transplant* 2016; 21: 632–643. DOI: 10.12659/AOT.900216. PMID: 27739420
45. Khungar V., Goldberg D.S. Liver transplantation for cholestatic liver diseases in adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 191–203. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.011. PMID: 26593299
46. Ma K.W., Chok S., Chan C.K., Dai W.C., Sin S.L., Lau F.L., Chan S.C., Lo C.M. Liver transplantation: a life-saving procedure following amatoxin mushroom poisoning. *Hong Kong Med J* 2017; 23: 93–96. DOI: 10.12809/hkmj154616. PMID: 28184019
47. Gunsar F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Exp Clin Transplant* 2017; 15 Suppl 2: 59–64. DOI: 10.6002/ect.TOND16.L16. PMID: 28302001
48. Biolato M., Araneo C., Marrone G., Liguori A., Miele L., Ponziani F.R., Gasbarrini A., Grieco A. Liver transplantation for drug-induced acute liver failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21 1 Suppl: 37–45. PMID: 28379596
49. Marot A., Dubois M., Trépo E., Moreno C., Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0190823. DOI: 10.1371/journal.pone.0190823. PMID: 29324766
50. Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Прогностическое значение показателей гемостаза при заболеваниях печени. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; 3 (67): 462–464.
51. Гуляева И.Л., Пестренин Л.Д., Логунов А.В., Булатова И.А. Патология гемостаза и эндотелиальная дисфункция при гепатите В: современное состояние вопроса. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017; 4 (72): 14–19
52. Галеева Н.В., Кравченко И.Э. Показатели гемостаза у больных хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23 (6): 279–285.
53. Chen J., Duan Z.P., Bai L., Zhao J., Ding M., Tong X.Y., Cong Y.L. Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases. [Article in Chinese] *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012; 20 (3): 206–210. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.03.014. PMID: 22475141
54. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Особенности гемостаза при нарушениях функции печени. *Гастроэнтерология (специальный выпуск)*. 2015; 2: 7–10.
55. Ягода А.В., Корой П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ). Ставрополь: СтГМА; 2008.
56. Pradella P., Bonetto S., Turchetto S., Uxa L., Comar C., Zorat F., De Angelis V., Pozzato G. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2011; 54 (5): 894–900. PMID: 21145808. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.018
57. Hayashi H., Beppu T., Shirabe K., Maehara Y., Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2595–2605. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595. PMID: 24627595
58. Aref S., Sleem T., El Menshawry N., Ebrahiem L., Abdella D., Fouda M., Samara N.A., Menessy A., Abdel-Ghaffar H., Bassam A., Abdel-Wahaab M. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology* 2009; 14: 277–281. DOI: 10.1179/102453309X439818. PMID: 19843383
59. Escolar G., Cases A., Viñas M., Pino M., Calls J., Cirera I., Ordinas A. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999; 84: 614–619. PMID: 10406903
60. Clavien P.A., Camargo C.A.Jr, Croxford R., Langer B., Levy G.A., Greig P.D. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 109–120. DOI: 10.1097/0000658-199408000-00002. PMID: 8053733
61. Hersch S.L., Kunelis T., Francis R.B. Jr. The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1987; 69: 1315–1319. PMID: 2436684
62. Thakrar S.V., Mallett S.V. Thrombocytopenia in cirrhosis: Impact of fibrinogen on bleeding risk. *World J Hepatol* 2017; 9 (6): 318–325. DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.318. PMID: 28293381
63. Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 Suppl 1: S43–S45. DOI: 10.1097/00001721-200306001-00011. PMID: 14567536
64. Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., Janssen H.L., de Maat M.P., de Groot P.G., Leebeek F.W. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44: 53–61. DOI: 10.1002/hep.21231. PMID: 16799972
65. Feys H.B., Canciani M.T., Peyvandi F., Deckmyn H., Vanhoorelbeke K., Mannucci P.M. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2007; 138: 534–540. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06688.x. PMID: 17608762
66. Hoffman M. Coagulation in liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 447–454. DOI: 10.1055/s-0035-1550435. PMID: 26049068
67. Спиридонова Е.А., Щукин В.В., Жарков П.А., Атауллаханов Ф.И., Зейналов А.М., Баландина А.Н., Карелин А.Ф., Шимширт М.А., Zanetto A., Ferrarese A., Bortoluzzi I., Burra P., Russo F.P. New perspectives on treatment of hepatitis B before and after liver transplantation. *Ann Transplant* 2016; 21: 632–643. DOI: 10.12659/AOT.900216. PMID: 27739420
45. Khungar V., Goldberg D.S. Liver transplantation for cholestatic liver diseases in adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 191–203. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.011. PMID: 26593299
46. Ma K.W., Chok S., Chan C.K., Dai W.C., Sin S.L., Lau F.L., Chan S.C., Lo C.M. Liver transplantation: a life-saving procedure following amatoxin mushroom poisoning. *Hong Kong Med J* 2017; 23: 93–96. DOI: 10.12809/hkmj154616. PMID: 28184019
47. Gunsar F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Exp Clin Transplant* 2017; 15 Suppl 2: 59–64. DOI: 10.6002/ect.TOND16.L16. PMID: 28302001
48. Biolato M., Araneo C., Marrone G., Liguori A., Miele L., Ponziani F.R., Gasbarrini A., Grieco A. Liver transplantation for drug-induced acute liver failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21 1 Suppl: 37–45. PMID: 28379596
49. Marot A., Dubois M., Trépo E., Moreno C., Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0190823. DOI: 10.1371/journal.pone.0190823. PMID: 29324766
50. Shklyayev A.E., Malahova I.G. Prognostic value of hemostasis indicators in liver diseases. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2016; 3 (67): 462–464 [In Russ.].
51. Gulyaeva I.L., Pestrenin L.D., Logunov A.V., Bulatova I.A. Haemostasis pathology and endothelial dysfunction in hepatitis B: current status of the issue. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2017; 4 (72): 14–19 [In Russ.].
52. Galeeva N.V., Kravchenko I.E. Indicators of hemostasis in patients with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2018; 23 (6): 279–285 [In Russ.].
53. Chen J., Duan Z.P., Bai L., Zhao J., Ding M., Tong X.Y., Cong Y.L. Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases. [Article in Chinese] *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012; 20 (3): 206–210. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.03.014. PMID: 22475141
54. Kurkina I.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Features of hemostasis in liver dysfunction. *Gastroenterologiya (special issue)*. 2015; 2: 7–10 [In Russ.].
55. Yagoda A.V., Koroy P.V. Liver pathology and platelet function (clinical and pathogenetic analysis). Stavropol: StGMA; 2008 [In Russ.].
56. Pradella P., Bonetto S., Turchetto S., Uxa L., Comar C., Zorat F., De Angelis V., Pozzato G. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2011; 54 (5): 894–900. PMID: 21145808. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.018
57. Hayashi H., Beppu T., Shirabe K., Maehara Y., Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2595–2605. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595. PMID: 24627595
58. Aref S., Sleem T., El Menshawry N., Ebrahiem L., Abdella D., Fouda M., Samara N.A., Menessy A., Abdel-Ghaffar H., Bassam A., Abdel-Wahaab M. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology* 2009; 14: 277–281. DOI: 10.1179/102453309X439818. PMID: 19843383
59. Escolar G., Cases A., Viñas M., Pino M., Calls J., Cirera I., Ordinas A. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999; 84: 614–619. PMID: 10406903
60. Clavien P.A., Camargo C.A.Jr, Croxford R., Langer B., Levy G.A., Greig P.D. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 109–120. DOI: 10.1097/0000658-199408000-00002. PMID: 8053733
61. Hersch S.L., Kunelis T., Francis R.B. Jr. The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1987; 69: 1315–1319. PMID: 2436684
62. Thakrar S.V., Mallett S.V. Thrombocytopenia in cirrhosis: Impact of fibrinogen on bleeding risk. *World J Hepatol* 2017; 9 (6): 318–325. DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.318. PMID: 28293381
63. Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 Suppl 1: S43–S45. DOI: 10.1097/00001721-200306001-00011. PMID: 14567536
64. Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., Janssen H.L., de Maat M.P., de Groot P.G., Leebeek F.W. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44: 53–61. DOI: 10.1002/hep.21231. PMID: 16799972
65. Feys H.B., Canciani M.T., Peyvandi F., Deckmyn H., Vanhoorelbeke K., Mannucci P.M. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2007; 138: 534–540. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06688.x. PMID: 17608762
66. Hoffman M. Coagulation in liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 447–454. DOI: 10.1055/s-0035-1550435. PMID: 26049068
67. Spiridonova E. A., Shchukin V. V., Zharkov P. A., Ataullakhanov F. I., Zeynalov A. M., Balandina A. N., Karelin A. F., Shimshirt M. A., Shman-

- Сманцер В.А., Селиванов В.В., Овсянников Ю.Г. Периоперационный гемостазиологический мониторинг: цель и лабораторное сопровождение. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 1: 37–46
68. Корой П.В. Роль активации тромбоцитов в патогенезе тромбоцитопении при хронической патологии печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2006; (3): 16–19.
69. Crivellin C., De Martin E., Germani G., Gambato M., Senzolo M., Russo EP, Vitale A., Zanus G., Cillo U., Burra P. Risk factors in liver retransplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2011; 43 (4): 1110–1113. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.141. PMID: 21620065
70. Yang A., Guo Z., Ren Q., Wu L., Ma Y., Hu A., Wang D., Ye H., Zhu X., Ju W., He X. Active immunization in patients transplanted for hepatitis B virus related liver diseases: a prospective study. *PLoS One* 2017; 12: e0188190. DOI: 10.1371/journal.pone.0188190. PMID: 29145470
71. Bielen R., Robaey G., Schelfhout S., Monbaliu D., Van der Merwe S., Pirenne J., Nevens F. Personalized subcutaneous administration of hepatitis B surface antibodies without nucleos (t)ide analogs for patients at risk of renal failure after liver transplantation: a prospective single center cohort study. *Transpl Int* 2018; 31 (5): 503–509. DOI: 10.1111/tri.13112. PMID: 29359868
72. Chauhan R, Lingala S., Gadiparthi C., Lahiri N., Mohanty S.R., Wu J., Michalak T.I., Satapathy S.K. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J. Hepatol* 2018; 10 (3): 352–370. DOI: 10.4254/wjh.v10.i3.352. PMID: 29599899
73. Tao T., Jiang X., Chen Y., Song Y. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2017; 55: 56–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.12.023. PMID: 28040553
74. Globke B., Raschzok N., Teegen E.M., Pratschke J., Schott E., Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: the role of ribavirin. *Transpl. Infect. Dis*. 2017; 19. DOI: 10.1111/tid.12647. PMID: 27943544
75. Rupp C., Hippchen T., Neuberger M., Sauer P., Pfeiffenberger J., Stremmel W., Gotthardt D.N., Mehrabi A., Weiss K.H. Successful combination of direct antiviral agents in liver-transplanted patients with recurrent hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (12): 1353–1360. DOI: 10.3748/wjg.v24.i12.1353. PMID: 29599610
76. Gadiparthi C., Cholaneril G., Perumpail B.J., Yoo E.R., Satapathy S.K., Nair S., Ahmed A. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (3): 315–322. DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.315. PMID: 29391754
77. Onishi Y., Kimura H., Hori T., Kishi S., Kamei H., Kurata N., Tsuboi C., Yamaguchi N., Takahashi M., Sunada S., Hirano M., Fujishiro H., Okada T., Ishigami M., Goto H., Ozaki N., Ogura Y. Risk of alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J. Gastroenterol* 2017; 23 (5): 869–875. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.869. PMID: 28223731
78. Kling C.E., Perkins J.D., Carithers R.L., Donovan D.M., Sibulesky L. Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States. *World J. Hepatol*. 2017; 9 (36): 1315–1321. DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1315. PMID: 29359014
79. Kerr R., Newsome P., Germain L., Thomson E., Dawson P., Stirling D., Ludlam C.A. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J. Thromb. Haemost* 2003; 1: 754–759. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00194.x. PMID: 12871412
80. Hugenholtz G.C., Adelmeijer J., Meijers J.C., Porte R.J., Stravitz R.T., Lisman T. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology* 2013; 58: 752–761. DOI: 10.1002/hep.26372. PMID: 23468040
81. Pernambuco J.R., Langley P.G., Hughes R.D., Izumi S., Williams R. Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 18: 1350–1356. DOI: 10.1002/hep.1840180611. PMID: 8244260
82. Bismuth H., Samuel D., Castaing D., Adam R., Saliba F., Johann M., Azoulay D., Ducot B., Chiche L. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 1995; 222: 109–119. DOI: 10.1097/0000658-199508000-00002. PMID: 7639578
83. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85–108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
84. Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A.K., Northup P.G., Senzolo M., Stravitz R.T., Tripodi A., Trotter J.F., Valla D.C., Porte R.J. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J. Hepatol*. 2010; 53: 362–371. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.042. PMID: 20546962
85. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878–885. DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891. PMID: 20400681
- zer V.A., Selivanov V.V., Ovsyannikov Yu. G. Perioperative hemostasis monitoring: objective and laboratory support. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2016; 1: 37–46 [In Russ.]
68. Koray P.V. The role of platelet activation in the pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2006; (3): 16–19 [In Russ.]
69. Crivellin C., De Martin E., Germani G., Gambato M., Senzolo M., Russo EP, Vitale A., Zanus G., Cillo U., Burra P. Risk factors in liver retransplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2011; 43 (4): 1110–1113. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.141. PMID: 21620065
70. Yang A., Guo Z., Ren Q., Wu L., Ma Y., Hu A., Wang D., Ye H., Zhu X., Ju W., He X. Active immunization in patients transplanted for hepatitis B virus related liver diseases: a prospective study. *PLoS One* 2017; 12: e0188190. DOI: 10.1371/journal.pone.0188190. PMID: 29145470
71. Bielen R., Robaey G., Schelfhout S., Monbaliu D., Van der Merwe S., Pirenne J., Nevens F. Personalized subcutaneous administration of hepatitis B surface antibodies without nucleos (t)ide analogs for patients at risk of renal failure after liver transplantation: a prospective single center cohort study. *Transpl Int* 2018; 31 (5): 503–509. DOI: 10.1111/tri.13112. PMID: 29359868
72. Chauhan R, Lingala S., Gadiparthi C., Lahiri N., Mohanty S.R., Wu J., Michalak T.I., Satapathy S.K. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J. Hepatol* 2018; 10 (3): 352–370. DOI: 10.4254/wjh.v10.i3.352. PMID: 29599899
73. Tao T., Jiang X., Chen Y., Song Y. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2017; 55: 56–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.12.023. PMID: 28040553
74. Globke B., Raschzok N., Teegen E.M., Pratschke J., Schott E., Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: the role of ribavirin. *Transpl. Infect. Dis*. 2017; 19. DOI: 10.1111/tid.12647. PMID: 27943544
75. Rupp C., Hippchen T., Neuberger M., Sauer P., Pfeiffenberger J., Stremmel W., Gotthardt D.N., Mehrabi A., Weiss K.H. Successful combination of direct antiviral agents in liver-transplanted patients with recurrent hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (12): 1353–1360. DOI: 10.3748/wjg.v24.i12.1353. PMID: 29599610
76. Gadiparthi C., Cholaneril G., Perumpail B.J., Yoo E.R., Satapathy S.K., Nair S., Ahmed A. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (3): 315–322. DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.315. PMID: 29391754
77. Onishi Y., Kimura H., Hori T., Kishi S., Kamei H., Kurata N., Tsuboi C., Yamaguchi N., Takahashi M., Sunada S., Hirano M., Fujishiro H., Okada T., Ishigami M., Goto H., Ozaki N., Ogura Y. Risk of alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J. Gastroenterol* 2017; 23 (5): 869–875. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.869. PMID: 28223731
78. Kling C.E., Perkins J.D., Carithers R.L., Donovan D.M., Sibulesky L. Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States. *World J. Hepatol*. 2017; 9 (36): 1315–1321. DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1315. PMID: 29359014
79. Kerr R., Newsome P., Germain L., Thomson E., Dawson P., Stirling D., Ludlam C.A. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J. Thromb. Haemost* 2003; 1: 754–759. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00194.x. PMID: 12871412
80. Hugenholtz G.C., Adelmeijer J., Meijers J.C., Porte R.J., Stravitz R.T., Lisman T. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology* 2013; 58: 752–761. DOI: 10.1002/hep.26372. PMID: 23468040
81. Pernambuco J.R., Langley P.G., Hughes R.D., Izumi S., Williams R. Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 18: 1350–1356. DOI: 10.1002/hep.1840180611. PMID: 8244260
82. Bismuth H., Samuel D., Castaing D., Adam R., Saliba F., Johann M., Azoulay D., Ducot B., Chiche L. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 1995; 222: 109–119. DOI: 10.1097/0000658-199508000-00002. PMID: 7639578
83. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxication in Critical Conditions: an Insight into the Scientific Problem in the XXI Century (Review). *Obshchaya reanimatologiya= General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 85–108. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
84. Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A.K., Northup P.G., Senzolo M., Stravitz R.T., Tripodi A., Trotter J.F., Valla D.C., Porte R.J. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J. Hepatol*. 2010; 53: 362–371. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.042. PMID: 20546962
85. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878–885. DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891. PMID: 20400681

Поступила 16.04.19

Received 16.04.19

Постинсультный таламический синдром (обзор)С. А. Перепелица^{1,2}, Т. А. Тумилович¹, А. А. Щербакова¹¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2**Post-Stroke Thalamic Syndrome (Review)**Svetlana A. Perepelitsa^{1,2}, Taisiya A. Tumilovich¹, Alena A. Shcherbakova¹¹ Immanuel Kant Baltic Federal University

14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

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

Лечение боли является приоритетной задачей врачей многих специальностей. Особое внимание уделяется вопросам ранней комплексной реабилитации пациентов, перенесших инсульт, а также профилактики возможных отдаленных осложнений, связанных с повреждением различных структур головного мозга.

Постинсультный таламический синдром является наиболее частым полиморфным осложнением, требующим участия смежных специалистов. Понимание патофизиологии болевого таламического синдрома являются залогом успешного лечения, что повышает качество жизни пациентов. В настоящее время произошли кардинальные перемены в профилактике, диагностике, лечении постинсультного таламического синдрома.

В этом обзоре выделены наиболее распространенные типы боли, которые возникают у пациентов, перенесших таламический инсульт, представлены патофизиологические механизмы развития боли, в зависимости от локализации ишемического повреждения головного мозга, а также рассмотрены вопросы современного лечения и реабилитации больных с постинсультным таламическим синдромом.

Ключевые слова: таламический синдром; инсульт; центральная постинсультная боль; нейропатическая боль; ранняя нейрореабилитация; постинсультные больные

Pain management is a foreground task of physicians specializing in various disciplines. Special attention is paid to the issues of early comprehensive rehabilitation of post-stroke patients and prophylaxis of probable long-term complications related to injuries of different brain structures.

Post-stroke thalamic syndrome is the most frequent multiform complication that requires multidisciplinary efforts. Understanding of the morbid physiology of pain thalamic syndrome is the cornerstone of successful management providing higher quality of patients' life. Currently, profound changes have taken place in the prophylaxis, diagnosis, and management of post-stroke thalamic syndrome.

This review highlights the most common types of pain experienced by patients after thalamic stroke, presents morbid physiological mechanisms of pain development depending on the location of ischemic brain injury, and discusses the issues of up-to-date management and rehabilitation of post-stroke thalamic syndrome patients.

Keywords: thalamic syndrome; stroke; central post-stroke pain; neuropathic pain; early neurorehabilitation; post-stroke patients

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-88-105

Введение

Заболевания сосудов головного мозга и острые нарушения мозгового кровообращения, являются актуальной проблемой в неотложной медицине. По данным Всемирной

Introduction

Cerebrovascular diseases and acute cerebrovascular accidents represent an urgent problem in emergency medicine. According to the World Health Organization, 10 million cases of stroke are

Адресс для корреспонденции:

Таисия Александровна Тумилович
E-mail: tumilovich.taisiya@bk.ru

Correspondence to:

Taisiya A. Tumilovich
E-mail: tumilovich.taisiya@bk.ru

организации здравоохранения ежегодно в мире диагностируется около 10 миллионов случаев инсульта [1]. В Российской Федерации в 2016 году заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) была зарегистрирована у 3% среди всех заболевших [2]. В структуре инсультов преобладают внутримозговые кровоизлияния, на долю которых приходится 20–25% от общего числа инсультов [3], при этом в 11% случаев ишемический очаг находится в таламусе [4]. Среди пациентов, перенесших инсульт любой локализации, к трудовой деятельности возвращаются лишь 10% пациентов, 85% требуют постоянной медико-социальной поддержки [5, 6].

Постинсультная боль является распространенным симптомом. Она может быть пропущена или недооценена из-за полиморфной клинической картины, наличия сопутствующих заболеваний, недостаточного контакта с пациентом. Сохраняющаяся боль оказывает негативное влияние на восстановление пациентов после инсульта, может препятствовать успехам во время реабилитации. Постинсультная боль, как и другие хронические болевые синдромы, может не поддаваться лечению, или не полностью исчезать при назначении терапии. Болевой синдром, возникающий после инсульта, может быть индивидуальным у каждого пациента, и часто недостаточно управляем. Его лечение является сложной задачей, как для врача, так и для многих пациентов.

Перед медицинским сообществом появляются новые задачи, направленные не только на снижение смертности от цереброваскулярных заболеваний, но и разработку методов ранней реабилитации и профилактики отдаленных негативных последствий при возникновении постинсультного таламического синдрома.

Классификация постинсультного таламического синдрома. Постинсультная боль является многофункциональным состоянием и включает в себя несколько клинических состояний. Каждое расстройство несет в себе тонкости диагностики, за которыми следуют определенные подходы к пониманию механизмов развития состояний и лечению (рис.):

- центральная постинсультная боль — central post-stroke pain (CPSP) [7];
- комплексный региональный болевой синдром — complex regional pain syndrome (CRPS) [8, 9], включает очаговую демиелинизацию нервных волокон, отек, обусловленные изменениями в таламусе в сочетании с кортикальными сенсорными нарушениями.
- боль, вызванная мышечными спазмами [10];
- скелетно-мышечная боль — боль в суставах паретичных конечностей («синдром

diagnosed every year in the world [1]. In the Russian Federation, in 2016, the recorded morbidity of population with cerebrovascular diseases (CVD) was 3% [2]. Predominant morbidity is an intracerebral hemorrhage accounting for 20–25% of the total number of stroke cases [3]. In 11% of ischemic stroke patients the focus is located in thalamus [4]. Among patients who experienced a stroke of any location, only 10% of patients return to work while 85% need continuous medical and social support [5, 6].

Post-stroke pain is a common symptom. It might be missed or underestimated due to the multifactorial clinical pattern, concomitant diseases, insufficient contact with the patient. Persistent pain adversely affects rehabilitation of patients after a stroke, might prevent success during rehabilitation. Post-stroke pain like other chronic pain syndromes might be irresponsive to treatment or disappear incompletely upon prescription of a therapy. Pain syndrome occurring after a stroke might be individual in each patient and often controlled insufficiently. Management is a complex target both for the physician and for many patients.

The medical community is facing new goals aimed not only on abatement of mortality from cerebrovascular diseases but also on the development of methods for early rehabilitation and prophylaxis of long-term adverse consequences in cases of post-stroke thalamic syndrome.

Classification of post-stroke thalamic syndrome. Post-stroke pain is a multifunctional condition comprising several clinical conditions. Every disorder is fraught with subtleties of diagnosis entailing specific approaches to the understanding of condition development mechanisms and treatment (fig.):

- central post-stroke pain (CPSP) [7];
- complex regional pain syndrome (CRPS) [8, 9], includes focal demyelination of nerve fibers, edema, which are related to changes in thalamus combined with cortical sensory impairments.
- pain caused by muscle spasms [10];
- musculoskeletal pain — pain in articulations of paretic extremities («shoulder pain syndrome», arthropathy of articulations), low back pain [11];

The reasons for musculoskeletal pain and pain caused by muscle spasm include changed muscle structure, atrophy, center-of-gravity shift, changed posture type, and other changes occurring after a stroke. Pain is caused by local acidosis and hypoxia in muscles due to reduced capillary oxygenation.

- post-stroke headache [12]. In the pathogenesis of post-stroke headache, attention is paid to trigeminovascular system in combination with post-stroke depression.

Every sixth patient suffering from vascular injury in thalamus experiences CPSP within the first



During neuropathic pain, a flow of pain impulses enters spinal marrow; in response to these stimuli, axon membrane depolarization takes place, which is accompanied with opening of potential-sensitive calcium channels. Concentration of calcium that is a trigger for pain mediator release rises in the membrane; glutamate is the main transmitter of pain in spinal marrow acting via NMDA (N-methyl-D-aspartate)-receptors [22]. During neuropathic pain, serious activation of spinal

поражениях на любом уровне, особенно при вовлечении спиноталамического тракта [14].

Механизмы развития CPSP. Механизмы формирования CPSP остаются не до конца ясными. Тем не менее, большинство исследователей придерживаются мнения, что в ее основе лежат два ведущих механизма [21]:

1) повышенная возбудимость нейронов в поврежденных структурах латеральной части ноцицептивной системы;

2) неадекватное функционирование ингибирующих антиноцицептивных сенсорных путей.

При нейропатической боли поток болевых импульсов поступает в спинной мозг, в ответ на эти стимулы происходит деполяризация мембраны аксона, сопровождающаяся открытием потенциалочувствительных кальциевых каналов. В мембране увеличивается концентрация кальция, который является триггером для релизинга болевых медиаторов, глутамат является основным трасмиттером боли в спинном мозге. Затем глутамат действует на NMDA-рецепторы (N-methyl-D-aspartate) [22]. При нейропатической боли имеет место серьезная активация спинального синапса, что создает условия для развития центральной сенситизации [23].

Клиническими маркерами центральной сенситизации являются аллодиния, вторичная гипералгезия, снижение болевых порогов в неболевой зоне, феномен «взвинчивания» (wind-up) — при десяти обычных прикосновениях на болевую зону каждый следующий стимул воспринимается больнее. Функция нисходящих систем подавления боли может нарушаться под воздействием социальных и психологических факторов [24]. Этот механизм является характерным для хронической боли и проявляется генерализацией боли, сочетанием боли и депрессии, боли и инсомнии, наличием множества болевых синдромов и существенным снижением качества жизни пациента [23].

Считается, что повышенная продукция оксида азота (NO) способствует гибели клеток и повреждению головного мозга [25]. Белок PSD-95, входящий в состав семейства белков, содержащих PDZ-домен в центральных синапсах, связывается с субъединицами NMDA-рецептора (NR2A и NR2B) [26], приводит к повышенной продукции оксида азота (NO). Взаимодействие между белком PSD-95 и нейрональной синтетазой оксида азота (nNOS), в теории, приводит к возникновению таламической боли у мышей.

Экспериментальные данные. В экспериментальной работе было произведено моделирование CPSP на мышах. Модель кровоизлияния создавалась с помощью введения в односторонние вентральные заднемедиаль-

synapse takes place, creating conditions for central sensitization development [23].

The clinical markers of central sensitization include allodynia, secondary hyperalgesia, lowering the pain thresholds in a non-pain region and the 'wind-up' phenomenon occurring in cases of ten usual touches within the pain region, where every subsequent stimulus is felt more painful. The function of descending pain suppression systems may be disturbed under the influence of social and psychological factors [24]. This mechanism is typical for chronic pain and manifests in pain generalization, combination of pain and depression, pain and insomnia, presence of multiple pain syndromes, and significant worsening of the quality of patient's life [23].

Increased production of nitrogen oxide (NO) is believed to assist cell death and brain injury [25]. Protein PSD-95 belonging to the family of proteins containing PDZ-domain in central synapses binds to subunits of NMDA-receptor (NR2A and NR2B) [26], which results in increased production of nitrogen oxide (NO). Presumably, interaction between protein PSD-95 and neuronal synthetase of nitrogen oxide (nNOS) leads to occurrence of thalamic pain in mice.

Experimental data. The experiment included CPSP modeling on mice. The hemorrhage model was created by administration of type IV collagenase or 0.9% NaCl solution into unilateral ventral posterior medial nuclei and ventral posterior lateral nuclei of thalamus,. Additionally, small molecular inhibitor of interaction of PSD-95 and nNOS (ZL006) [27] or solvent (5% NaHCO₃ + 2% Tween-80) was administered intraperitoneally. Thus, there were the following groups of in the experiment:

1) First group of mice receiving ZL006 or solvent by intraperitoneal administration; , 30 minutes later, type IV collagenase or 0.9% NaCl solution was administered into thalamus nuclei. The groups are marked as follows:

1.1) solvent + type IV collagenase;

1.2) ZL006 + type IV collagenase;

1.3) solvent + 0.9% NaCl solution;

1.4) ZL006 + 0.9% NaCl solution;

2) The second group of mice received intrathalamus nuclei type IV collagenase or 0.9% NaCl solution; then, 30 minutes later, ZL006 or solvent was administered intraperitoneally. The groups were marked as follows:

2.1) type IV collagenase + solvent;

2.2) type IV collagenase + ZL006;

2.3) 0.9% NaCl solution + solvent;

2.4) 0.9% NaCl solution + ZL006.

The study demonstrated mechanical allodynia, thermal hyperalgesia, and cold allodynia in groups 1.1, 2.1, 2.2, on day 1, 3, and 5 of the experiment. In groups 1.3, 1.4, 2.3, 2.4, no changes were evident. Preliminary intraperitoneal administration of ZL006 in group 1.2 significantly ablated features

ные ядра и вентральные заднебоковые ядра таламуса — коллагеназы IV типа или 0,9% раствора NaCl. Дополнительно внутрибрюшинно вводили малый молекулярный ингибитор взаимодействия PSD-95 и nNOS (ZL006) [27] или растворитель (5% NaHCO₃ + 2% Твин-80). Таким образом, в эксперименте были представлены следующие группы мышей:

1) Первая группа мышей: внутрибрюшинное введение ZL006 или растворителя, затем через 30 минут в ядра таламуса — коллагеназу IV типа или 0,9% раствор NaCl.

- 1.1) растворитель + коллагеназа IV типа;
- 1.2) ZL006 + коллагеназа IV типа;
- 1.3) растворитель + 0,9% раствор NaCl;
- 1.4) ZL006 + 0,9% раствор NaCl;

2) Вторая группа мышей: в ядра таламуса сначала вводили коллагеназу IV типа или 0,9% раствор NaCl, затем через 30 минут внутрибрюшинно — ZL006 или растворитель.

- 2.1) коллагеназа IV типа + растворитель;
- 2.2) коллагеназа IV типа + ZL006;
- 2.3) 0,9% раствор NaCl + растворитель;
- 2.4) 0,9% раствор NaCl + ZL006.

В результате исследования доказано, что в группах 1.1, 2.1, 2.2, на 1, 3, 5 день эксперимента регистрировалась механическая аллодиния, термическая гипералгезия и холодовая аллодиния. В группах 1.3, 1.4, 2.3, 2.4 данные изменения отсутствовали. Предварительное внутрибрюшинное введение ZL006 в группе 1.2 значительно снижало проявления CPSP по сравнению с результатами в группах 1.1, 2.1, 2.2. То есть, ZL006 нарушает взаимодействие PSD-95 с nNOS и предотвращает вызванное коллагеназой IV типа индуцированное таламическое поражение. Последующее за введением коллагеназы IV типа введение ZL006, не влияет на таламическую болевую гиперчувствительность, вызванную кровоизлиянием. Это говорит о том, что уже другие механизмы играют роль в передаче сигналов между NMDA-рецепторами, белком PSD-95 и nNOS, когда болевой путь уже активирован [28].

Существуют две гипотезы, подтверждающие роль NLRP3 [29] (инфламасома — цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP) в формировании таламической боли. Активация NLRP3, через каспаза-1-сигнальный путь [30], а так же посредством пироптоза, вызывает повреждение коры головного мозга, приводя к уменьшению нисходящих проекционных волокон к таламусу. Такое состояние приводит к уменьшению выброса гамма-аминомасляной кислоты, что увеличивает возбудимость нейронов вентробазального ядра таламуса [31]. Другое предположение — активация NLRP3 приводит к усилению воспалительной реакции микроглии.

of CPSP compared to the findings in groups 1.1, 2.1, 2.2. That is, ZL006 interfered with the interaction of PSD-95 and nNOS preventing induced thalamic injury caused by type IV collagenase. ZL006 administration following administration of type IV collagenase did not affect thalamic pain hypersensitivity caused by hemorrhage. Data suggest that other mechanisms play a role in transmitting signals between NMDA-receptors, protein PSD-95 and nNOS when pain pathway is already activated [28].

There are two hypotheses confirming the role of NLRP3 [29] (inflammasome — cytosolic protein, a Nod-like receptor of the NALP family) in thalamic pain. NLRP3 activation, via caspase-1-signal pathway [30] and mechanism of pyroptosis, causes brain cortex injury resulting in reduction of descending projection fibers to thalamus. The latter leads to lowering the release of gamma-aminobutyric acid, which increases excitability of neurons in ventrobasal nucleus of thalamus [31]. The other suggestion is that NLRP3 activation leads to intensification of the microglia's inflammatory response. Continuous inflammation causes changed release of gamma-aminobutyric acid in reticular nucleus of thalamus, which is followed by disturbed functioning of interneurons in ventrobasal nucleus, promoting CPSP development. Though CPSP treatment is difficult and limited, targeting the NLRP3 to abrogate its activation might be a promising therapeutic approach for CPSP [32].

Clinical data. Vartiainen et al. examined 42 patients with unilateral thalamic stroke. Patients were divided into 2 groups: the first group included 31 patients with CPSP, the second one was composed of 11 patients without CPSP. In both groups, MRT confirmed injury of one or more vessels supplying blood to thalamus. Other reasons of neuropathic pain, such as shoulder ankylosis, osteoarthritis, spasticity and contractures, were excluded [33]. Thalamus nuclei affected by a stroke were determined by superimposition of MRT data using the human thalamic atlas by Morel et al. (1997) in all sections. After individual identification of the affected region, the findings were pooled into 2 groups, with CPSP and without CPSP. The approach allowed delineation of thalamus regions depending on the lesion location within specific nuclei, or the lesion with no clear margins. In parallel, every thalamic nucleus was dichotomized (yes/no) depending on whether it was or was not injured in a particular patient. A nucleus was considered affected when the lesion contour included a part of the nucleus at least in one plane of the atlas. The investigation findings have shown that in CPSP patients, the maximal similarity of lesions was observed in the pulvinar anterior nucleus in 58–64% in one direction of section and in 97% when all sections were consolidated. In non-CPSP patients, the maximal convergence of lesion was in ventral pos-

Постоянное воспаление вызывает изменение в высвобождении гамма-аминомасляной кислоты в ретикулярном ядре таламуса, за которым следует нарушение работы интернейронов в вентро-базальном ядре, способствующих развитию CPSP. Хотя лечение CPSP затруднено и ограничено, нацеливание на ингибирование активации NLRP3 может быть перспективным терапевтическим подходом для CPSP [32].

Клинические данные. Vartiainen et al. обследовали 42 пациента с односторонним таламическим инсультом. Пациенты были разделены на 2 группы: в первой — 31 пациент с CPSP, во второй — 11 пациентов без CPSP. В обеих группах с помощью MPT подтверждено повреждение одного или нескольких сосудов, кровоснабжающих таламус. Были исключены другие причины нейропатической боли, такие как плечевой анкилоз, остеоартрит, спастичность и контрактуры [33]. Пораженные инсультом ядра таламуса были определены путем наложения данных MPT на таламический атлас человека Morel et al. (1997) во всех срезах. После индивидуального определения пораженной области, результаты были объединены в 2 группы, с CPSP и без CPSP. Такой подход позволил разграничить области таламуса в зависимости от того, где локализовалось поражение, в пределах конкретных ядер или поражение не имело четких границ. Параллельно каждое таламическое ядро получало дихотомическую классификацию (да/нет) в зависимости от того, было ли оно повреждено у данного пациента. Ядро считалось затронутым, когда контур поражения включал часть ядра, по меньшей мере, в одной плоскости атласа. Результаты исследования показали, что у пациентов с CPSP максимальная схожесть поражений наблюдалась в переднем ядре подушки таламуса в 58–64% при одном направлении среза и в 97% при объединении всех срезов. У пациентов без CPSP максимальная конвергенция поражения была в вентральном заднелатеральном ядре, с 50–67% сходимости в единичных срезах атласа и в 82% случаев при объединении всех срезов. Но поражение этого ядра присутствовало и в группе с болевым синдромом в 68%. У 4 пациентов с поражением переднего ядра подушки таламуса не было CPSP, возможно, что бы вызвать значительное ухудшение передачи по спиноталамическому тракту, необходимо поражение данного ядра в определенном объеме [34].

Вопросы комплексной терапии. Тактика лечения зависит от характеристики боли: локализации, интенсивности, эффективности предыдущего лечения. Для получения наиболее конкретной и достоверной информации о характеристике боли, ее локализации используются шкалы и опросники (таблица). Наибо-

terior lateral nucleus, converging reaching 50–67% in single sections of the atlas and 82% upon consolidation of all sections. At the same time, lesion of that nucleus was also present in the pain syndrome group in 68% of patients. Four patients with affected pulvinar anterior nucleus did not have CPSP; probably, this nucleus was affected in a certain volume to cause significant worsening of transmission via the spinal thalamic path [34].

Combined therapy issues. Management depends on pain characteristics: its location, intensity, efficacy of previous treatment. To obtain most specific and reliable information about pain characteristics and its location, scales and questionnaires are used (table). Among scales and questionnaires, the McGill Pain Questionnaire and visual analog scale (VAS) are most commonly used in clinical practice and studies [35].

CPSP management is combined including pharmacological and non-pharmacological methods. Pursuant to the guidelines of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), the drugs of choice for CPSP are Pregabalinum, Gabapentinum, and Amitriptylinum. In case of low efficacy of a prescribed therapy, it is possible to use weak and potent opioids [36]. Pregabalinum and Gabapentinum belong to the class of anticonvulsive drugs and have a structural similarity with GABA. In response to a pain impulse, they block $\alpha 2$ - δ -subunits of calcium channels, preventing release of glutamate and P substance into synaptic cleft. In this way, pain transmission from the peripheral to the central neuron is stopped, as a result, sensitization and pain intensity lessen [23].

A group of scientists from Iran published an investigation of the analgesic action of Gabapentinum, which involved 93 patients suffering from post-stroke thalamic pain. After administration of Gabapentinum for a month, pain lessened in 60% of cases, and the suggested daily dose of 600 mg led to significant clinical improvement without side effects [37].

Also, in order to study Gabapentinum efficacy, Yang F. et al. carried out experiments on rats with experimental hemorrhagic stroke in the thalamic region. 2 weeks after administration of Gabapentinum, rats developed tolerance thereto, which necessitated rising of the drug dose [38]. Subsequent experiments undertaken by that group of scientists have demonstrated that tolerance to Gabapentinum appeared due to decreased expression of calcium channels' $\alpha 2\delta$ -1 subunit in thalamic neurons, which is explained by the fact that after hemorrhage into thalamus, the level of $\alpha 2$ - δ -subunit in rats increased and on week 3 fall down, which coincided with appearance of Gabapentinum tolerance [39].

The efficacy of Lamotriginum and Pregabalinum was examined in a placebo-controlled study involving 45 CPSP patients. The study established

Рекомендуемые шкалы и опросники для оценки боли.

Название	Описание методики	Преимущества	Недостатки
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (Visual Analog Scale, VAS)	Пациент отмечает точку, соответствующую выраженности боли, на неградуированной 10 см линейке. С обратной стороны для врача нанесены сантиметровые деления. Слабая боль — 1—4 балла, умеренная боль (5—6 баллов), сильная боль (7—10 баллов). Модифицированная ВАШ — с цветовой маркировкой.	1. Простота и удобство в использовании; 2. Удобство для статистической обработки; 3. Удобна для оценки динамики и эффективности лечения (положительная динамика существенна, если разница между предыдущим и настоящим значением ВАШ больше 13 мм).	1. Не дает качественную характеристику боли 2. Зависимость от эмоциональной составляющей, т.е. от субъективного ощущения боли, порога восприятия.
Вербальная рейтинговая шкала (Verbal Rating Scale, VRS)	Интенсивность боли описывается определенными терминами в диапазоне от 0 (нет боли) до 4 (сильная боль) / или 5 (невыносимая боль).	Простота и удобство в использовании.	Рассчитана только на случаи с нарастанием силы боли.
Опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ)	Опросник содержит 20 позиций со словами, разделенных на 3 шкалы: 1. Сенсорная шкала дает качественную оценку боли (жгучая, стреляющая и т.д.). 2. Аффективная шкала отражает отношение пациента к боли (боль злит, вызывает страх и т.д.). 3. Эволютивная шкала отражает интенсивность боли как VRS (5 степеней: слабая, умеренная, сильная, сильнейшая, невыносимая).	Опросник можно считать комбинированным способом оценки боли, так как отражает качественные и количественные характеристики, а также отношение пациента к боли	1. Сложность терминов, необходимость объяснять пациентам некоторые слова. 2. Сомнения в стабильности и содержании подклассов.
Краткий опросник боли (Brief Pain Inventory, BPI)	Опросник позволяет оценить: 1. Локализацию боли (пациент отмечает место на рисунке) 2. Интенсивность боли по градуированной шкале за последние 24 часа (отдельная шкала для слабой, средней и самой сильной боли) 3. Оценку эффективности лекарственной терапии 4. Влияние боли на сферы жизни (способность получать удовольствие, отношения с людьми, физическую активность)	1. Опросник дает не только количественную оценку боли, но и отражает влияние боли на качество жизни. 2. Простота в использовании, возможность применения даже у самых тяжелых больных.	Не дает качественную оценку боли
Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)	Оценивает 4 невербальных показателя: 1. Выражение лица 2. Движения тела 3. Мышечное напряжение. Оценка пассивного сгибания и разгибания верхних конечностей 4. Синхронизация с режимом вентиляции (интубация или трахеостома) или вокализация у экстубированных пациентов Каждый из перечисленных показателей оценивается в зависимости от степени выраженности от 0 до 2. Минимальное значение интенсивности боли 0, максимальное — 8	Используется у пациентов в отделении интенсивной терапии, в том числе и у пациентов в критических состояниях, с нарушением сознания, а также у интубированных больных	

лее используемые из шкал и опросников в клинической практике и исследованиях — это опросник Мак-Гилла и визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [35].

Лечение CPSP является комплексным, и включает в себя фармакологические и нефармакологические методы. В соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) препаратами выбора для лечения CPSP являются прегабалин, габапентин и амитриптилин. В случае

that both drugs assist abatement of pain and allodynia [41]. In respect of other drugs belonging to the group of anticonvulsants, low efficacy of therapy in that group of patients was shown [41, 42].

Amitriptyline was the first antidepressant that turned out effective and safe in patients with central post-stroke when dosed at 75 mg per day [41].

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI): Fluvoxaminum, Paroxetine, and serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors (Venlafaxinum, Duloxetine) can also be used for patients with

Recommended scales and questionnaires for evaluation of pain.

Name	Method Description	Advantages	Disadvantages
Visual Analog Scale (VAS)	A patient highlights the point corresponding to pain manifestation on a non-graduated 10-cm ruler. The reverse side is graduated at centimeter intervals for the physician. Evaluation by scoring: mild pain - score 1—4, moderate pain - score 5—6, severe pain - score 7—10.	1. Easy and convenient to use; The modified VAS has color markings. 2. Convenient for statistical processing; 3. Convenient to assess therapy dynamics and efficacy (positive dynamics is significant if the difference between the previous and current VAS score exceeds 13 mm).	1. Does not provide qualitative characterization of pain 2. Depends on the emotional component, i.e. subjective feeling of pain, threshold of perception.
Verbal Rating Scale (VRS)	Pain intensity is described in specific terms within the range of 0 (no pain) to 4 (severe pain) / or 5 (unbearable pain).	Easy and convenient to use.	Is designed only for cases of increasing pain.
McGill Pain Questionnaire, (MPQ)	The questionnaire contains 20 items with words, which are divided into 3 scales: 1. The sensory scale gives the qualitative evaluation of pain (burning, lightning, etc.). 2. The affective scale reflects the patient's attitude to pain (pain makes angry, evokes fear, etc.). 3. The evolutive scale reflects pain intensity as VRS (5 degrees: mild, moderate, severe, severest, unbearable).	The questionnaire can be regarded as a combined pain assessment technique as it reflects both qualitative and quantitative characteristics as well as patient's attitude to pain	1. Complexity of terminology, the necessity of explaining some words to patients. 2. Doubts as regards stability and content of subclasses.
Brief Pain Inventory (BPI)	The inventory allows assessing: 1. Pain location (a patient marks the point on a figure) 2. Pain intensity according to a graduated scale for the last 24 hours (separate scales for mild, moderate, the severest pain) 3. Evaluation of drug therapy efficacy 4. Pain influence on spheres of life (the ability to relish, relations with people, physical activity)	1. The inventory not only provides a quantitative assessment of pain but also reflects the influence of pain on the quality of life. 2. Easy to use, can be applied even for the severest patients.	Does not provide a qualitative assessment of pain
Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)	Evaluated 4 nonverbal indices: 1. Expression on the face 2. Movements of the body 3. Muscle tension. Assessment of passive bending and extension of upper extremities 4. Synchronization with the ventilation mode (intubation or tracheostoma) or vocalization in extubated patients. Each of the above indices is evaluated depending on the level of manifestation within the range of 0 to 2. The minimal pain intensity is 0, the maximal — 8	It is used in ICU patients including critical patients, patients with impaired consciousness, also in intubated patients.	

низкой эффективности назначенного лечения возможно использование слабых и сильных опиоидов [36]. Прегабалин и габапентин относятся к классу антиконвульсантов и имеют структурное сходство с ГАМК. В ответ на болевой импульс они блокируют $\alpha 2$ - δ -субъединицы кальциевых каналов, что препятствует высвобождению глутамата и субстанции Р в синаптическую щель. Таким образом, прекращается передача боли с периферического на центральный нейрон, в результате уменьшается сенситизация и интенсивность боли [23].

Группа ученых из Ирана опубликовала исследование анальгетического действия габапентина, в котором участвовало 93 пациента с постинсультной таламической болью. После приема габапентина в течение месяца боль

central post-stroke pain. Shimodozono et al. showed in a study that Fluvoxaminum significantly lessens pain in CPSP patients during the first year after a stroke [43]. The rest of the afore-mentioned drugs are used in neuropathic pain therapy but there are no data concerning treatment of CPSP patients [41].

An investigation of efficacy of weak opioids has shown that Tramadol, in the mean dose of 121 ± 61.6 mg / day, decreases the intensity of central post-stroke pain [44].

The efficacy of Methylprednisolone was investigated in a retrospective study in patients with central post-stroke pain. Methylprednisolone was prescribed in six-day courses, the starting dose being 24 mg and reduced by 4 mg a day, which led to a considerable abatement of pain syndrome [41]. Re-

уменьшилась в 60% случаев, а предлагаемая суточная доза 600 мг давала значительное клиническое улучшение без побочных эффектов [37].

Так же с целью исследования эффективности габапентина Yang F. и его соавторы провели эксперименты на крысах с искусственно созданным геморрагическим инсультом в таламической области. Через 2 недели применения габапентина у крыс развилась толерантность к нему, что потребовало повышения дозы препарата [38]. Последующие эксперименты этой группы ученых показали, что появление толерантности к габапентину связано с уменьшением экспрессии $\alpha 2\delta$ -1 субъединицы кальциевых каналов в таламических нейронах. Это объясняется тем, что после кровоизлияния в таламус уровень $\alpha 2\delta$ -субъединицы у крыс увеличивался, а на третьей неделе — уменьшался, что и совпадает с появлением толерантности к габапентину [39].

Эффективность ламотриджина и прегабалина изучалась в плацебо-контролируемом исследовании на 45 пациентах с CPSP. В исследовании установлено, что оба препарата способствуют снижению боли и аллодинии [40]. В отношении других препаратов группы антиконвульсантов показана низкая эффективность лечения в этой группе пациентов [41, 42].

Амитриптилин был первым антидепрессантом, который оказался эффективным и безопасным у пациентов с центральной постинсультной болью при использовании его в дозе 75 мг в сутки [41].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флувоксамин, пароксетин и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин) также могут использоваться для лечения пациентов с центральной постинсультной болью. В исследовании Shimodozono и соавт. было показано, что флувоксамин, значительно уменьшает боль у пациентов с CPSP в течение первого года после инсульта [43]. Остальные вышеперечисленные препараты используются в терапии нейропатической боли, но данных по лечению пациентов с CPSP нет [41].

Исследование эффективности слабых опиоидов показало, что трамадол в средней дозе $121 \pm 61,6$ мг/сут. снижает интенсивность центральной постинсультной боли [44].

Эффективность метилпреднизолона была изучена в ретроспективном исследовании у пациентов с центральной постинсультной болью. Метилпреднизолон назначался шестидневными курсами со стартовой дозой 24 мг и снижением дозы на 4 мг в день, что привело к значительному снижению болевого синдрома [41]. Недавно был опубликован клинический

случай, а clinical case of successful use of Prednisolone at a background of Gabapentinum in a comorbid patient with central post-stroke pain and chronic kidney disease. As a result of combined therapy, the dose of Gabapentinum was lessened [45].

Among non-pharmacological methods of post-stroke pain treatment, the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) and deep brain stimulation (DBS) has been proven best of all.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) possesses a good neurorehabilitation potential for post-stroke patients [46, 47]. The principle of action of this method consists in generation of electromagnetic impulses causing depolarization of motor cortex neurons' membranes and subsequent cascade of descending excitations on α -motoneurons and peripheral nerves [48]. Rhythmic TMS (rTMS) is multiple application of short magnetic impulses, which manifests in formation of new synaptic connections, activation of preserved neurons of precentral cortex, restoration of interhemispheric balance [49]. In an experiment on rats, in the conditions of experimental ischemic stroke, a new property of rTMS was discovered: its ability to stimulate differentiation of transplanted human embryonic stem cells into neural stem cells [50]. Selection of the optimal mode and frequency of stimulation is still an open question. Kobayashi M. et al. carried out an open-label single-arm study that has shown that application of rTMS in M1 region once a week in the mode of 10 sessions, 10 seconds each, with 5 Hz stimulation frequency is effective except for the cases of severe dysesthesia. Regarding adverse reactions, the method is safe because only a short-term mild discomfort in the hairy part of the head was observed [51]. In another case, rTMS application in the same region but using the frequency of 10 Hz during 10 consecutive days led to considerable lessening of pain that was observed for 8 weeks [52]. In a recent investigation of pTMS, the technique of robot-assisted neuronavigation was utilized in patients with central post-stroke pain. As a result, it was established that rTMS with a frequency of 20 Hz is safe for the treatment of CPSP patients, the analgesic effect is cumulated during the first 4–5 sessions and maintained for 2 weeks minimum and in some cases — after a year of treatment. During 6 years, the participants conducted over 1000 sessions of rTMS wherein no adverse consequences were observed [53].

Deep brain stimulation (DBS) is used in patients experiencing pain resistant to conservative treatment [54]. DBS is a neurosurgical intervention consisting in insertion of a special device (electrode) into the brain for transmission of electric impulse generated by a neurostimulator [55]. Mechanisms underlying DBS are likely to consist in modulation of local neurons and simultaneous induction of action potentials in neighboring axons, effect at the

случай эффективного применения преднизолона на фоне приема габапентина у коморбидной пациентки с центральной постинсультной болью и хронической болезнью почек. В результате комбинированной терапии была снижена доза габапентина [45].

Среди нефармакологических методов лечения постинсультных болей наиболее доказана эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и глубокой стимуляции мозга (ГСМ).

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) обладает хорошим нейрореабилитационным потенциалом для постинсультных больных [46, 47]. Принцип действия этого метода заключается в генерации электромагнитных импульсов, приводящих к деполяризации мембран нейронов моторной коры и дальнейшему каскаду нисходящих возбуждений на α -мотонейроны и периферические нервы [48]. Ритмическая ТМС (рТМС) представляет собой многократное применение коротких магнитных импульсов, что проявляется в образовании новых синаптических связей, активации сохраненных нейронов прецентральной коры, восстановлении межполушарного баланса [49]. В эксперименте на крысах в условиях искусственно созданного ишемического инсульта открылось новое свойство рТМС — способность стимулировать дифференцировку трансплантированных эмбриональных стволовых клеток человека (human embryonic stem cells) в нервные стволовые клетки (neural stem cells) [50]. Выбор оптимального режима и частоты стимуляции остается открытым вопросом. Kobayashi M. и соавторы провели открытое неконтролируемое исследование, которое показало, что использование рТМС в области M1 раз в неделю в режиме 10 сеансов по 10 секунд с частотой стимуляции 5 Гц является эффективным, кроме случаев тяжелой дизестезии. Метод является безопасным, так как из нежелательных реакций наблюдался только кратковременный слабый дискомфорт в области волосистой части головы [51]. В другом случае применение рТМС в аналогичной области, но уже с частотой 10 Гц в течение последовательных 10 дней привело к значительному уменьшению боли, которое наблюдалось на протяжении 8 недель [52]. В недавнем исследовании рТМС использовали метод роботизированной нейронавигации у пациентов с центральной постинсультной болью. В результате установлено, что рТМС с частотой 20 Гц безопасна для лечения пациентов с CPSP, анальгетическое действие кумулируется в течение первых 4–5 сеансов и поддерживается на протяжении как минимум 2 недель, а в некоторых случаях и после года лечения. В течение 6

level of neuron connections [56]. A recent study has demonstrated positive influence of DBS also on the affective component of pain in post-stroke patients [57]. DBS electrodes are implanted most frequently into periaqueductal and periventricular grey matter, medial and lateral ventrocaudal thalamus nuclei and posterior limb of internal capsule [58]. Deep stimulation of motor cortex lessens the intensity of central post-stroke pain at least by 40% whatever the type (hemorrhagic or ischemic) and location of a stroke (thalamic or non-thalamic), and electrode position (epidural or subdural). It was also observed in the study that a positive result in preoperative transcranial magnetic stimulation might be a criterion for a selection of patients for DBS [59].

The method's advantage is the possibility of treating several post-stroke symptoms in a patient concurrently. A clinical case has been published when electrodes were implanted into two parts of the brain during one surgery for central post-stroke pains and dystonia. The treatment turned out more effective because lessening of post-stroke pains necessitated frequent adjustment of the stimulation program [60].

Compared to TMS, deep brain stimulation has a number of disadvantages: invasiveness, high price of the equipment, severe complications, patient's attachment to the operating surgeon or special center for adjustment of the stimulation program, requirement for specialist care, patient's training. One of the ways to address the issues of expanding practical application of DBS is to teach neurologists to handle neurostimulators and manage such patients, establish specialist centers in regions for patients to receive qualified help wherever their operation has been carried out [61].

Acupuncture. A comparative investigation of the efficacy of acupuncture versus Pregabalinum has been carried out. Results were evaluated after a 4- and 8-week treatment; the efficacy of acupuncture amounted to 50% approximately. In the same investigation, blood substance P and β -endorphin, which significantly decreased after needle therapy, were monitored [62]. Application of acupuncture for thalamic pains turned out more effective than Pregabalinum. Also, there are studies discussing the efficacy of combined use of bee venom and acupuncture. However, due to a small size of the sample, larger investigations are required [63].

Stellate ganglion block is traditionally used for upper extremity's regional pain syndromes. A clinical case has been recently published wherein that method of analgesia was used for post-stroke thalamic pain in the right upper extremity and right side of the face in a 66-year woman. As a result, pain abatement and reduction of the dose of analgesics for a month after the block was noted [64].

Early neurorehabilitation. Comprehensive early neurorehabilitation is a promising direction to

лет участники провели более 1000 сеансов рТМС и при этом не наблюдалось каких-либо неблагоприятных последствий [53].

Глубокая стимуляция головного мозга (ГСМ) используется для лечения болей, рефрактерных к консервативному лечению [54]. ГСМ представляет собой нейрохирургическое вмешательство, заключающееся во введение специального устройства в головной мозг (электрода) для передачи электрического импульса, генерируемого нейростимулятором [55]. Механизмы, лежащие в основе ГСМ, вероятно, заключаются в модуляции локальных нейронов и одновременной индукции потенциалов действия в близлежащих аксонах, воздействии на уровне нейронных связей [56]. В недавнем исследовании продемонстрировано, что ГСМ влияет положительно и на аффективный компонент боли у постинсультных больных [57]. Наиболее часто электроды для ГСМ имплантируют в периаквадуктальное и перивентрикулярное серое вещество, медиальное и латеральное вентрокаудальные ядра таламуса и заднюю ножку внутренней капсулы [58]. Глубокая стимуляция моторной коры снижает интенсивность центральной постинсультной боли как минимум на 40% вне зависимости от типа (геморрагический или ишемический), локализации инсульта (таламус или неталамическая локализация) и расположение электрода (эпидуральное или субдуральное). Так же в исследовании было отмечено, что положительный результат предоперационной транскраниальной магнитной стимуляции может быть критерием отбора пациентов для ГСМ [59].

Преимущества метода — это возможность лечения у пациентов нескольких постинсультных симптомов одновременно. Опубликован клинический случай имплантации электродов в двух участках головного мозга в течение одной операции для лечения центральных постинсультных болей и дистонии. Лечение оказалось более эффективным, так как для уменьшения постинсультных болей приходилось часто корректировать программу стимуляции [60].

Глубокая стимуляция мозга, по сравнению с ТМС, имеет ряд недостатков: инвазивность, высокая стоимость оборудования, тяжелые осложнения, привязанность пациента к оперирующему хирургу или специализированному центру для коррекции программы стимуляции, необходимостью специализированного ухода, тренинга пациента. Один из путей решения проблем, связанных с расширением практического применения ГСМ — это обучение неврологов работе с нейростимулятором и ведению таких пациентов, создание в регионах специализированных центров, где больные могли бы

prevent development of thalamic syndrome. Many authors point out that the earlier rehabilitation is commenced (within the first 2 post-stroke weeks), the better is the prognosis [65–67]. This is explained by the fact that during early recovery period, nervous system remodeling and replacement of functions lost take place more intensively, which is directly related to neuroplasticity processes [68].

Mirror therapy (MT) is considered an efficient method of early rehabilitation of patients. The method is based on the principle that pain occurs due to inconsistency between the efferent command of the brain ('arm to rise', for instance) and afferent answer about performance (in the end, the arm does not move and proprioceptive information from muscles is not supplied). At the background of no sensory response, thalamus and brain cortex remodeling takes place. Therefore, if one 'deceives' the brain by supplying visual information instead of tactile and proprioceptive information one can render action on the reorganization of sensory structures, counter-inhibiting intact but functionally inactive neurons during early post-stroke period. The role of mirror neurons cannot be ruled out, too [69, 70]. The advantages of MT are its easy access and usage [71]. A clinical case has been published when MT turned out effective for CPSP 5 years after a thalamic stroke. Larger investigations are necessary to draw further conclusions [72].

A promising direction of CPSP management is the virtual reality (VR) technique. VR allows utilizing many modern technological achievements: 3D computer graphics, special headsets and gloves, stereo headphones and inertia sensors, also VR combined with brain-computer interface technology [73]. The mechanism of action of the VR techniques is that during 'immersion' into virtual reality, the intensity of processing of incoming pain impulses decreases thanks to distraction of attention from pain sensations, thus, the psychological factor in pain pathogenesis is offset. At the cellular level, this phenomenon manifests in decreased activity of neurons in specific regions of the brain [74]. VR helps abating patient's pain feeling by 30–50%, which is comparable with the effect of potent analgesics, moreover, the said method is free of side effects [75]. Today, VR is widely used in pediatric practice for phantom pains [76], also during the early post-stroke period, together with physical exercises, to restore the function of paretic extremities [77, 78]. VR has not been studied for treatment of central post-stroke pain, yet.

Thalamic syndrome in newborns. Neonatal thalamic hemorrhagic stroke causes high prevalence of neurological complications [79, 80]. Morbidity data vary greatly and comprise 1–12 cases per 100,000 children by some sources [81]. Other studies reported high incidence (46%) of thalamic hemorrhage [82]. The findings of the International

получать квалифицированную помощь независимо от того, где их оперировали [61].

Акупунктура. Проводилось сравнительное исследование эффективности акупунктуры и прегабалина. Оценка результатов проводилась после 4 и 8-недельного лечения, эффективность акупунктуры составила около 50%. В этом же исследовании вели мониторинг концентрации субстанции Р и β -эндорфина в крови, которые после иглокалывания существенно снижались [62]. Применение акупунктуры при таламических болях оказалось эффективнее использования прегабалина. Также существуют исследования, в которых рассматривается эффективность совместного применения пчелиного яда и акупунктуры. Но так как выборка небольшая, то требуется проведение более массовых исследований [63].

Блокада звездчатого ганглия традицион-но используется для лечения регионарных болевых синдромов верхней конечности. Недавно был опубликован клинический случай, в котором этот метод обезболивания использовали при постинсультной таламической боли в правой верхней конечности и правой стороне лица у женщины 66 лет. В результате отмечалось снижение боли и уменьшение дозы анальгетиков в течение месяца после блокады [64].

Ранняя нейрореабилитация. Комплексная ранняя нейрореабилитация является перспективным направлением для предупреждения развития таламического синдрома. Многие авторы отмечают, что чем раньше начата реабилитация (первые 2 недели постинсультного периода), тем лучше прогноз [65–67]. Это объясняется тем, что в ранний восстановительный период более активно происходит перестройка нервной системы и восполнение утраченных функций, что напрямую связано с процессами нейропластичности [68].

Одним из эффективных методов ранней реабилитации больных считается зеркальная терапия (ЗТ). Принцип метода: боль возникает из-за несоответствия эфферентной команды мозга («рука поднимайся», например) и афферентного ответа о выполнении (рука в итоге не двигается и проприоцептивная информация от мышц не поступает). На фоне отсутствия сенсорного ответа возникает перестройка таламуса и коры головного мозга. Следовательно, если «обмануть» мозг, предоставив ему зрительную информацию вместо тактильной и проприоцептивной, можно воздействовать на реорганизацию сенсорных структур, растормаживая сохраненные, но функционально неактивные нейроны в раннем восстановительном периоде после инсульта. Не исключается и роль зеркальных нейронов [69, 70]. Преимуще-

Pediatric Stroke Study have shown that in the morbidity structure, more than a half of all cases of sinus thrombosis of the brain diagnosed during infancy and childhood is due to newborns [83, 84].

In newborns, thalamic stroke is more often unilateral, though various injuries of various structures of the brain rather than thalamus only are possible, too. Typical clinical symptoms of injury during the acute period include loss of consciousness of varying degrees of manifestation, convulsive readiness or convulsions [79].

In a long term, 10–67% of children develop a range of disturbances in nervous system development: infantile cerebral paralysis, epilepsy, cognitive dysfunctions [82]. After a past unilateral lesion, the loss of thalamus volume reaches 19 to 94%. Irreversible changes take place mostly in medial and dorsal nuclei. These injuries lead to white matter destruction and ventriculomegalia. A cortex thickness assay did not find asymmetry in the hemisphere [86]. Follow-up monitoring of children with unilateral hemorrhagic thalamic stroke shows thalamus atrophy without neurological symptoms while children suffered from a gross lesion of thalamus develop epilepsy. Long-term neurologic outcomes depend on the hemorrhage size and location [79].

After a thalamic hemorrhagic stroke, epilepsy is formed most frequently [79, 82, 85]. Newborns with a thalamic hemorrhage without a diffuse cerebral injury feature a high risk of developing an epileptic fit during slow wave sleep (35%) or focal epilepsy (14%). The incidence of symptomatic epilepsy in children with past history of neonatal convulsions is 18 to 25% during the first year [86].

Electroencephalographic signs of an epileptic fit during slow wave sleep are early symptoms preceding cognitive disturbances. Regular annual electroencephalography during sleep in children with past history of thalamus injury might improve recognition of an epileptic fit during slow wave sleep. Early diagnosis might help parents and caregivers of a child while subsequent treatment might improve the outcome of nervous system development [80].

Considerations for teaching the specialist.

Management of central post-stroke pain is a topical issue, so it is necessary to consider the possibility of studying this type of pain syndrome within the program of continuous professional education of physicians specializing in different disciplines. Taking into account the importance of the nosology under examination, we think it would be most appropriate to include 'Pain Management' as a discipline in the education program. In the course of discipline study, the 'simulated patient' methodology where the roles of the 'patient' and the 'physician' are played by the students themselves would be used. This methodology enables students to systematize their knowledge of nervous system

ства ЗТ — это доступность и простота использования [71]. Опубликован клинический случай, в котором ЗТ оказалась эффективна для лечения CPSP через 5 лет после таламического инсульта. Для дальнейших выводов необходимы более массовые исследования [72].

Перспективным направлением лечения CPSP является метод виртуальной реальности (ВР). Метод ВР позволяет использовать многие современные технические достижения: 3D компьютерную графику, специальные шлемы и перчатки, стереонаушники и инерционные датчики, а также ВР совместно с технологией мозг — компьютер интерфейса [73]. Механизм действия метода ВР в том, что во время «погружения» в виртуальный мир уменьшается интенсивность обработки входящих болевых импульсов за счет отвлечения внимания от болевых ощущений, и, таким образом, нивелируется психологический фактор в патогенезе боли. На клеточном уровне этот феномен проявляется в уменьшении активности нейронов специфических областей мозга [74]. Применение методов ВР позволяет снизить болевые ощущения пациента на 30–50%, что сопоставимо с действием сильных обезболивающих препаратов, при этом указанный метод не вызывает побочных эффектов [75]. В настоящее время метод ВР активно используется в педиатрической практике, для лечения фантомных болей [76], а также в раннем постинсультном периоде для восстановления функции паретичных конечностей в комбинации с физическими упражнениями [77, 78]. Исследования ВР для лечения центральных постинсультных болей еще не проводились.

Таламический синдром у новорожденных. Неонатальный таламический геморрагический инсульт обуславливает высокую частоту неврологических последствий [79, 80]. Данные о заболеваемости сильно разнятся. В одних источниках указываются данные 1–12 случаев на 100 000 детей [81]. Другие авторы сообщают о высокой частоте (46%) развития таламического кровоизлияния [82]. Данные Международного педиатрического исследования инсульта показали, что в структуре заболеваемости на долю новорожденных приходится более половины всех синусных тромбозов головного мозга, диагностированных в младенческом и детском возрасте [83, 84].

Таламический инсульт у новорожденных чаще бывает односторонним, хотя возможны варианты повреждения различных структур не только таламуса, но и головного мозга. Характерными клиническими признаками повреждения в остром периоде являются потеря сознания различной степени выраженности, судорожная готовность или судороги [79].

anatomy and physiology, identify the most significant pain syndromes including post-stroke thalamic pain, carry out their differential diagnostics and pain intensity assessment using different scales, learn to word the clinical diagnosis and prescribe treatment. All this would provide physicians a full picture of the mechanisms of central post-stroke pain development [87].

Conclusion

Post-stroke pain management is becoming a priority direction of public healthcare; in this connection, the attention of physicians specializing in allied disciplines is focused on rehabilitation of post-stroke patients. The most promising preventive measure is neurorehabilitation, which is better to commence within the first two post-stroke weeks. Thalamic syndrome diagnosis and evaluation of management efficacy should be carried out using special scales and questionnaires. The available medications allow prescribing an individual treatment regime taking into account patient's peculiarities. Combined CPSP therapy includes both pharmacological and non-pharmacological methods including transcranial magnetic stimulation and deep brain stimulation.

Post-stroke thalamic syndrome in newborns has specific long-term outcomes. If adult patients develop various pain syndromes, the most common complication in children is epilepsy. Therefore, pediatricians, pediatric neurologists have to address issues aimed at early diagnosis of this disease and develop a program of individual monitoring of a child, which in the end will improve the long-term outcomes of thalamic syndrome.

In view of the high relevance of the topic, there is a requirement for teaching physicians specializing in different disciplines as part of the program of continuous professional education.

В отдаленном периоде у 10–67% детей формируется спектр нарушений в развитии нервной системы: детский церебральный паралич, эпилепсия, когнитивные дисфункции [82]. После перенесенного одностороннего поражения потеря объема таламуса составляет от 19 до 94%. Необратимые изменения происходят преимущественно в медиальном и дорсальном ядрах. Эти повреждения приводят к деструкции белого вещества и вентрикуломегалии. Количественное определение толщины коры не выявило асимметрии в полушарии [85]. При катamnестическом наблюдении у детей с односторонним геморрагическим инсультом таламуса наблюдается атрофия таламуса без неврологических симптомов, тогда как у детей, перенесших обширное поражение таламуса, формируется эпилепсия. Отдаленные невро-

логические исходы зависят от размера и локализации кровоизлияния [79].

После таламического геморрагического инсульта наиболее часто формируется эпилепсия [79, 82, 85]. У новорожденных с таламическим кровоизлиянием, без распространенного церебрального повреждения, имеется высокий риск развития эпилептического припадка во время медленной фазы сна (35%) или фокальной эпилепсии (14%). Частота развития симптоматической эпилепсии у детей с неонатальными судорогами в анамнезе, на первом году жизни составляет от 18 до 25% [86].

Электроэнцефалографические признаки эпилептического припадка во время медленной фазы сна являются ранними, и предшествуют когнитивным нарушениям. Регулярные ежегодные записи электроэнцефалографии во сне у детей с повреждением таламуса в анамнезе могут улучшить распознавание эпилептического припадка во время медленной фазы сна. Ранняя диагностика может помочь родителям и лицам, осуществляющим уход за ребенком, а последующее лечение может улучшить результаты развития нервной системы [80].

Вопросы обучения специалистов. Лечение центральных постинсультных болей — актуальная проблема, поэтому необходимо рассмотреть возможность изучения этого вида болевого синдрома в рамках программы непрерывного профессионального образования врачей многих специальностей. Учитывая значимость изучаемой нозологии, на наш взгляд наиболее целесообразно включить в программу обучения дисциплину «Лечение боли». Во время изучения дисциплины используется методика «симулированный пациент», в которой «пациента» и «врача» играют сами обучающиеся. Эта методика позволяет участникам систематизировать знания по анатомии и физиологии нервной системы, выявить наиболее значимые болевые синдромы, в том числе постинсультную таламическую боль, проводить их дифференциальную диагностику и оценку интенсивности с применением раз-

личных шкал, научиться формулировать клинический диагноз и назначать лечение. Это в совокупности дает возможность врачам получить полное представление о механизмах развития центральной постинсультной боли [87].

Заключение

Лечение постинсультной боли становится приоритетным направлением здравоохранения, в связи с чем, внимание врачей смежных специальностей акцентируется на реабилитации пациентов с инсультом. Наиболее перспективным профилактическим мероприятием считается ранняя нейрореабилитация, которую целесообразно начать в первые две недели постинсультного периода. Для диагностики таламического синдрома, а также оценки эффективности проводимого лечения, необходимо использовать специализированные шкалы и опросники. Имеющиеся медикаментозные средства позволяют назначить индивидуальную схему лечения, с учетом особенностей пациента. Комплексная терапия CPSP включает фармакологические и не медикаментозные методики, в том числе транскраниальную магнитную стимуляцию и глубокую стимуляцию головного мозга.

Постинсультный таламический синдром у новорожденных имеет свои отдаленные исходы. Если у взрослых пациентов формируются различные болевые синдромы, то у детей наиболее частым осложнением является эпилепсия. В связи с чем, педиатрам, детским неврологам необходимо решать задачи, направленные на раннюю диагностику этого заболевания, разрабатывать программу индивидуального наблюдения за ребенком, что в конечном итоге улучшит отдаленные исходы таламического синдрома.

Учитывая актуальность представленной темы, существует необходимость обучения врачей различных специальностей и включение ее в программу непрерывного профессионального образования.

Литература

1. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update. *A Report From the American Heart Association*. URL: DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
2. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Огрызко Е.В., Титова И.А., Харьковская Т.Л., Чумарина В.Ж., Шубочкина Е.М. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат; 2017: 3–46. ISBN 978-5-89476-448-1
3. Смертность населения по причинам смерти в 2017 году в Российской Федерации. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls
4. Lopez-Serna R., Gonzalez-Carmona P., Lopez-Martinez M. Bilateral thalamic stroke due to occlusion of the artery of Percheron in a patient with patent foramen ovale: a case report. *J Med Case Rep*. 2009; 3: 7392. DOI: 10.4076/1752-1947-3-7392. PMID:19918273
5. Баранцевич Е.Р., Ковальчук В.В., Овчинников Д.А., Стурова Ю.В. Современные возможности реабилитации пациентов после инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2015; 21 (2): 206–217.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 4 (2): 22–28.

References

1. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update. *A Report From the American Heart Association*. URL: DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
2. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zajchenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Ogryzko E.V., Titova I.A., Harkova T.L., Chumarina V.Zh., Shubochkina E.M. Health care in Russia. Statistical collection. M.: Rosstat; 2017: 3–46. ISBN 978-5-89476-448-1 [In Russ.].
3. Population mortality by cause of death in 2017 in the Russian Federation. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls [In Russ.].
4. Lopez-Serna R., Gonzalez-Carmona P., Lopez-Martinez M. Bilateral thalamic stroke due to occlusion of the artery of Percheron in a patient with patent foramen ovale: a case report. *J Med Case Rep*. 2009; 3: 7392. DOI: 10.4076/1752-1947-3-7392. PMID: 19918273
5. Barancevich E.R., Kovalchuk V.V., Ovchinnikov D.A., Sturova Yu.V. Modern possibilities of rehabilitation of patients after stroke. *Arterial-naya gipertenziya*. 2015; 21 (2): 206–217. [In Russ.].
6. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Epidemiological aspects of the study of stroke. It's time to sum up. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii*. 2007; 4 (2): 22–28. [In Russ.].

7. Kumar G., Soni C.R. Central post-stroke pain: current evidence. *J. Neurol. Sci.* 2009; 284 (1–2): 10–17. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.030. PMID:19419737.
8. Yu D.T. Shoulder pain and others musculoskeletal complications. Stroke Recovery and Rehabilitation. *Demos-Medical*. 2008: 437–451.
9. Noha Abd El Halim El Sawy, Mowaffak Moustafa Abdel Hamid, Mohamad Mumtaz El Sawy, Naglaa Abdel Mohsen Mohamad Hussein. Complex regional pain syndromes: Clinical characteristics and pathophysiological factors. *The Egyptian Rheumatologist*. 2011; 4 (3): 121–129. DOI: 10.1016/j.ejr.2011.05.001.
10. Wissel J., Schelosky L.D., Scott J., Christe W., Falss J.H., Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010; 257 (7): 1067–1072. DOI: 10.1007/s00415-010-5463-1. PMID: 20140444
11. Koog Y.H., Jin S.S., Yoon K., Min B.I. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil*. 2010; 32 (4): 282–291. DOI: 10.3109/09638280903127685. PMID:20055567
12. Костенко Е. В. Постинсультные болевые синдромы: клинические аспекты, диагностические критерии, особенности терапии и реабилитационных мероприятий. *Медицинский совет*. 2017; 20 (17): 63–71. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-17-63-71.
13. Smith J.H., Bottemfeller K.L., Flemming R.D., Micael Cuter F, Strand E.A. Inability to selfreport pain after a stroke a population-based study. *Pain*. 2013; 154 (8): 1281–1286. DOI: 10.1016/j.pain.2013.04.006. PMID:23725781
14. Королев А.А., Суслова Г.А. Центральная постинсультная боль. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011; 12 (5): 38–46.
15. Indredavik B., Rohweder G., Naalsund E., Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke*. 2008; 39 (2): 414–420. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489294. PMID:18096834
16. Leijon G., Boivie J., Johanson I. Central poststroke pain-neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*. 1989; 36 (1): 13–25. PMID: 2919091
17. Hansen A.P., Marcussen N.S., Klit H., Andersen G., Finnerup N.B., Jensen T.S. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain*. 2012; 16 (8): 1128–1136. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00123.x. PMID: 22407963
18. Garcia-Larrea L., Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *Pain*. 2013; 154 (1): 29–43. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.001. PMID:24021862
19. Park D.C., Glass J.M., Minear M., Crofford L.J. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*. 2004; 44 (9): 2125–2133. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1. PMID:11592377
20. Harno H., Haapaniemi E., Putaala J., Haanpaa M., Makela J.P., Kalso E., Tatlisumak T. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki young stroke registry. *Neurology*. 2014; 83 (13): 1147–1154. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000818. PMID: 25128182
21. Хачаянц Н.Ю., Карпов С.М., Апагуни А.Э. Постинсультный болевой синдром (клинический случай). *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6 (4).
22. Преображенская И.С. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; (специальный выпуск 2): 69–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2S-69-74.
23. Данилов А.Б. Механизм-обоснованная фармакотерапия нейропатической боли. *Manage pain*. 2018; 4 (1): 52–53.
24. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Когнитивные расстройства, ассоциированные с хронической болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-4-9.
25. Львова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В., Ковтун О.П., Чегодаев Д.А. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы. *Системная интеграция в здравоохранении*. 2010; 4 (4): 20–35.
26. Проскурова А.Л., Вечкапова С.О., Запара Т.А., Ратушняк А.С. Реконструкция молекулярного интерактома в системе глутаматных синапсов. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014; 4 (2): 1205–1218.
27. Tillmann S., Pereira V.S., Liebenberg N., Christensen A.K., Wegener G. ZL006, a small molecule inhibitor of PSD-95/nNOS interaction, does not induce antidepressant-like effects in two genetically predisposed rat models of depression and control animals. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0182698. DOI: 10.1371/journal.pone.0182698. PMID:28771575
28. Cai W., Wu S., Pan Z., Xiao J., Li F., Cao J., Zang W., Tao Y.X. Disrupting interaction of PSD-95 with nNOS attenuates hemorrhage-induced thalamic pain. *Neuropharmacology*. 2018; 141: 238–248. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.09.003. PMID:30193808
29. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль NOD-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Протеины NLR семейства, участвующие в активации ASC-ассоциированного пути возбуждения. Инфламмосомы. *Здоровье ребенка*. 2013; 46 (3): 140–147.
7. Kumar G., Soni C.R. Central post-stroke pain: current evidence. *J. Neurol. Sci.* 2009; 284 (1–2): 10–17. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.030. PMID: 19419737.
8. Yu D.T. Shoulder pain and others musculoskeletal complications. *Stroke Recovery and Rehabilitation*. *Demos-Medical*. 2008: 437–451.
9. Noha Abd El Halim El Sawy, Mowaffak Moustafa Abdel Hamid, Mohamad Mumtaz El Sawy, Naglaa Abdel Mohsen Mohamad Hussein. Complex regional pain syndromes: Clinical characteristics and pathophysiological factors. *The Egyptian Rheumatologist*. 2011; 4 (3): 121–129. DOI: 10.1016/j.ejr.2011.05.001.
10. Wissel J., Schelosky L.D., Scott J., Christe W., Falss J.H., Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010; 257 (7): 1067–1072. DOI: 10.1007/s00415-010-5463-1. PMID: 20140444
11. Koog Y.H., Jin S.S., Yoon K., Min B.I. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials. *Disabil Rehabil*. 2010; 32 (4): 282–291. DOI: 10.3109/09638280903127685. PMID: 20055567
12. Kostenko E. V. Post-stroke pain syndromes: clinical aspects, diagnostic criteria, features of therapy and rehabilitation activities. *Meditsinskij sovet*. 2017; 20 (17): 63–71. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-17-63-71 [In Russ.].
13. Smith J.H., Bottemfeller K.L., Flemming R.D., Micael Cuter F, Strand E.A. Inability to selfreport pain after a stroke a population-based study. *Pain*. 2013; 154 (8): 1281–1286. DOI: 10.1016/j.pain.2013.04.006. PMID: 23725781
14. Korolev A.A., Suslova G.A. Central post-stroke pain. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij*. 2011; 12 (5): 38–46. [In Russ.].
15. Indredavik B., Rohweder G., Naalsund E., Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke*. 2008; 39 (2): 414–420. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489294. PMID: 18096834
16. Leijon G., Boivie J., Johanson I. Central poststroke pain-neurological symptoms and pain characteristics. *Pain*. 1989; 36 (1): 13–25. PMID: 2919091
17. Hansen A.P., Marcussen N.S., Klit H., Andersen G., Finnerup N.B., Jensen T.S. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain*. 2012; 16 (8): 1128–1136. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00123.x. PMID: 22407963
18. Garcia-Larrea L., Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *Pain*. 2013; 154 (1): 29–43. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.001. PMID: 24021862
19. Park D.C., Glass J.M., Minear M., Crofford L.J. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*. 2004; 44 (9): 2125–2133. DOI: 10.1002/1529-0131 (200109)44: 9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1. PMID: 11592377
20. Harno H., Haapaniemi E., Putaala J., Haanpaa M., Makela J.P., Kalso E., Tatlisumak T. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki young stroke registry. *Neurology*. 2014; 83 (13): 1147–1154. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000818. PMID: 25128182
21. Hachayanc N.Yu., Karpov S.M., Apaguni A.E. Post-stroke pain syndrome (clinical case). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6 (4) [In Russ.].
22. Preobrazhenskaya I.S. NMDA receptor antagonists in the treatment of patients with vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiro-psihiatriya, psikhosomatika*. 2014; (special edition 2): 69–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-2S-69-74 [In Russ.].
23. Danilov A.B. Mechanism-based pharmacotherapy of neuropathic pain. *Manage pain*. 2018; 4 (1): 52–53 [In Russ.].
24. Koberskaya N.N., Tabeeva G.R. Cognitive disorders associated with chronic pain. *Nevrologiya, neiro-psihiatriya, psikhosomatika*. 2017; 9 (3): 4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-4-9 [In Russ.].
25. Lvova O.A., Orlova A.E., Gusev V.V., Kovtun O.P., Chegodaev D.A. The question of the role of nitric oxide in the norms and pathology of the nervous system. *Sistemnaya integraciya v zdorovoohranenii*. 2010; 4 (4): 20–35 [In Russ.].
26. Proskurova A.L., Vechkapova S.O., Zapara T.A., Ratushnyak A.S. Reconstruction of molecular interactome into systems of glutamate synapses. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii*. 2014; 4 (2): 1205–1218 [In Russ.].
27. Tillmann S., Pereira V.S., Liebenberg N., Christensen A.K., Wegener G. ZL006, a small molecule inhibitor of PSD-95/nNOS interaction, does not induce antidepressant-like effects in two genetically predisposed rat models of depression and control animals. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0182698. DOI: 10.1371/journal.pone.0182698. PMID: 28771575
28. Cai W., Wu S., Pan Z., Xiao J., Li F., Cao J., Zang W., Tao Y.X. Disrupting interaction of PSD-95 with nNOS attenuates hemorrhage-induced thalamic pain. *Neuropharmacology*. 2018; 141: 238–248. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.09.003. PMID: 30193808
29. Abaturou A.E., Volosovec A.P., Yulish E.I. The role of NOD-like receptors in the pathogen-associated association of molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. NLR family proteins involved in the activation of the ASC-associated excitation pathway. *Inflammasome. Zdorovje rebenka*. 2013; 46 (3): 140–147 [In Russ.].
30. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13 (6): 397–411. DOI: 10.1038/nri3452. PMID: 23702978

30. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13 (6): 397–411. DOI: 10.1038/nri3452. PMID: 23702978
31. Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Участие гамма-аминомасляно-кислотного-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014; 45 (1): 203–211.
32. Shao-jun Li., Yu-fen Zhang., Se-hui Ma., Yao Yi., Hong-yan Yu., Lei Pei., Dan Feng. The role of NLRP3 inflammasome in stroke and central poststroke pain. *Medicine.* 2018; 97 (33): e11861. DOI: 10.1097/MD.00000000000011861. PMID: 30113480
33. Sanchis M.N., Lluch E., Nijs J., Struyf E., Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Send to Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44 (6): 710–716. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.11.002. PMID: 25523242
34. Vartiainen N., Perchet C., Magnin M., Creac'h C., Convers P., Nighoghossian N., Mauguière F., Peyron R., Garcia-Larrea L. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain.* 2016; 139 (3): 708–722. DOI: 10.1097/MD.00000000000011861. PMID: 30113480
35. Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли – залог ее успешного лечения. *Universum: Медицина и фармакология.* 2014; 4 (5): 2–16.
36. Attal N., Crucci G., Baron R. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J of Neurology.* 2010; 17: 1113–1123. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.
37. Hesami O., Gharagozli K., Beladimoghdam N., Assarzagdegan F., Mansouri B., Sistanizad M. The Efficacy of Gabapentin in Patients with Central Post-stroke Pain. *Iranian journal of pharmaceutical research.* 2015; 14: 95–101. PMID: 26185510
38. Yang F, Fu H., Lu Y.F., Wang X.L., Yang Y., Yang F, Yu Y.Q., Sun W., Wang J.S., Costigan M., Chen J. Post-stroke pain hypersensitivity induced by experimental thalamic hemorrhage in rats is region-specific and demonstrates limited efficacy of gabapentin. *Neuroscience Bulletin.* 2014; 30 (6): 887–902. DOI: 10.1007/s12264-014-1477-5. PMID: 25370442
39. Yang Y., Yang F, Yang F, Li C.L., Wang Y., Li Z., Lu Y.F., Yu Y.Q., Fu H., He T., Sun W., Wang R.R., Chen J. Gabapentinoid Insensitivity after Repeated Administration is Associated with Down-Regulation of the α (2) δ -1 Subunit in Rats with Central Post-Stroke Pain Hypersensitivity. *Neuroscience Bulletin.* 2016; 32 (1): 41–50. DOI: 10.1007/s12264-015-0008-3. PMID: 26781878
40. Kalita J., Chandra S., Misra U.K. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: A pilot study. *Neurol. India.* 2017; 65 (3): 506–511. DOI: 10.4103/neuroindia.NI_45_16.
41. Treister A.K., Hatch M.N., Cramer S.C., Chang E.Y. Demystifying post-stroke pain: from etiology to treatment. *PM&R: the journal of injury, function and rehabilitation.* 2017; 9 (1): 63–75. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.05.015. PMID: 27317916
42. Jungehulsing G.J., Israel H., Safar N., Taskin B., Nolte C.H., Brunecker P., Wernecke K.D., Villringer A. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol.* 2013; 20 (2): 1–7. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03857. PMID: 22925226
43. Shimodozono M., Kawahira K., Kamishita T., Ogata A., Tohgo S., Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *The International journal of neuroscience.* 2002; 112 (10): 73–81. PMID: 12587520
44. Tanei T., Kajita Y., Noda H., Takebayashi S., Hirano M., Nakahara N., Wakabayashi T. Efficacy of tramadol/acetaminophen medication for central post-stroke pain. *No Shinkei Geka.* 2013; 41 (8): 679–685. PMID: 23907474
45. Battle L., Mattie R., Irwin R. A Medication Combination for the Treatment of Central Poststroke Pain via the Adjuvant Use of Prednisone With Gabapentin: A Case Report. *PM&R.* 2016; 8 (3): 278–281. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.09.010.
46. McLean L. A. Publication trends in transcranial magnetic stimulation: a 30-year panorama. *Brain Stimul.* 2019; 9: 4–25. DOI: 10.1016/j.brs.2019.01.002. PMID: 30661940
47. Dionísio A., Duarte IC., Patrício M., Castelo-Branco M. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Strok Cerebrovasc Dis.* 2018; 27 (1): 1–31. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.008. PMID: 29111342
48. Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Нервно-мышечные болезни.* 2017; 7: 21–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36.
49. Акимжанова А.К., Гржибовский А.М., Талгат Н.Х., Насиба С.И., Гордиенко М.И. Куат Д.А. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с мозговым инсультом. *Наука и здравоохранение.* 2016; 4: 50–65.
50. Peng J.J., Sha R., Li M.X., Chen L.T., Han X.H., Guo F., Chen H., Huang X.L. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes functional recovery and differentiation of human neural stem cells in rats after ischemic stroke. *Exp Neurol.* 2018; 313: 1–9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.12.002. PMID: 30529277
51. Kobayashi M., Fujimaki T., Mihara B., Ohira T. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central poststroke pain. *Neuromodulation.* 2015; 18 (4): 249–254. DOI: 10.1111/ner.12301. PMID: 25906811
51. Perfilova V.N., Borodkina L.E. Participation of gamma-aminobutyric-ergic system in the regulation of cerebral circulation. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii.* 2014; 45 (1): 203–211 [In Russ.].
52. Shao-jun Li., Yu-fen Zhang., Se-hui Ma., Yao Yi., Hong-yan Yu., Lei Pei., Dan Feng. The role of NLRP3 inflammasome in stroke and central poststroke pain. *Medicine.* 2018; 97 (33): e11861. DOI: 10.1097/MD.00000000000011861. PMID: 30113480
53. Sanchis M.N., Lluch E., Nijs J., Struyf E., Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Send to Semin Arthritis Rheum.* 2015; 44 (6): 710–716. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.11.002. PMID: 25523242
54. Vartiainen N., Perchet C., Magnin M., Creac'h C., Convers P., Nighoghossian N., Mauguière F., Peyron R., Garcia-Larrea L. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain.* 2016; 139 (3): 708–722. DOI: 10.1097/MD.00000000000011861. PMID: 30113480
55. Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли – залог ее успешного лечения. *Universum: Медицина и фармакология.* 2014; 4 (5): 2–16 [In Russ.].
56. Attal N., Crucci G., Baron R. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J of Neurology.* 2010; 17: 1113–1123. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.
57. Hesami O., Gharagozli K., Beladimoghdam N., Assarzagdegan F., Mansouri B., Sistanizad M. The Efficacy of Gabapentin in Patients with Central Post-stroke Pain. *Iranian journal of pharmaceutical research.* 2015; 14: 95–101. PMID: 26185510
58. Yang F, Fu H., Lu Y.F., Wang X.L., Yang Y., Yang F, Yu Y.Q., Sun W., Wang J.S., Costigan M., Chen J. Post-stroke pain hypersensitivity induced by experimental thalamic hemorrhage in rats is region-specific and demonstrates limited efficacy of gabapentin. *Neuroscience Bulletin.* 2014; 30 (6): 887–902. DOI: 10.1007/s12264-014-1477-5. PMID: 25370442
59. Yang Y., Yang F, Yang F, Li C.L., Wang Y., Li Z., Lu Y.F., Yu Y.Q., Fu H., He T., Sun W., Wang R.R., Chen J. Gabapentinoid Insensitivity after Repeated Administration is Associated with Down-Regulation of the α (2) δ -1 Subunit in Rats with Central Post-Stroke Pain Hypersensitivity. *Neuroscience Bulletin.* 2016; 32 (1): 41–50. DOI: 10.1007/s12264-015-0008-3. PMID: 26781878
60. Kalita J., Chandra S., Misra U.K. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: A pilot study. *Neurol. India.* 2017; 65 (3): 506–511. DOI: 10.4103/neuroindia.NI_45_16.
61. Treister A.K., Hatch M.N., Cramer S.C., Chang E.Y. Demystifying post-stroke pain: from etiology to treatment. *PM&R: the journal of injury, function and rehabilitation.* 2017; 9 (1): 63–75. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.05.015. PMID: 27317916
62. Jungehulsing G.J., Israel H., Safar N., Taskin B., Nolte C.H., Brunecker P., Wernecke K.D., Villringer A. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol.* 2013; 20 (2): 1–7. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03857. PMID: 22925226
63. Shimodozono M., Kawahira K., Kamishita T., Ogata A., Tohgo S., Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *The International journal of neuroscience.* 2002; 112 (10): 73–81. PMID: 12587520
64. Tanei T., Kajita Y., Noda H., Takebayashi S., Hirano M., Nakahara N., Wakabayashi T. Efficacy of tramadol/acetaminophen medication for central post-stroke pain. *No Shinkei Geka.* 2013; 41 (8): 679–685. PMID: 23907474
65. Battle L., Mattie R., Irwin R. A Medication Combination for the Treatment of Central Poststroke Pain via the Adjuvant Use of Prednisone With Gabapentin: A Case Report. *PM&R.* 2016; 8 (3): 278–281. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.09.010.
66. McLean L. A. Publication trends in transcranial magnetic stimulation: a 30-year panorama. *Brain Stimul.* 2019; 9: 4–25. DOI: 10.1016/j.brs.2019.01.002. PMID: 30661940
67. Dionísio A., Duarte IC., Patrício M., Castelo-Branco M. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Strok Cerebrovasc Dis.* 2018; 27 (1): 1–31. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.008. PMID: 29111342
68. Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2017; 7: 21–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36 [In Russ.].
69. Akimzhanova A.K., Grzhibovskij A.M., Talgat N.H., Nasiba S.I., Gordienko M.I. Kuat D.A. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in patients with stroke. *Nauka i Zdravoohranenie.* 2016; 4: 50–65 [In Russ.].
70. Peng J.J., Sha R., Li M.X., Chen L.T., Han X.H., Guo F., Chen H., Huang X.L. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes functional recovery and differentiation of human neural stem cells in rats after ischemic stroke. *Exp Neurol.* 2018; 313: 1–9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.12.002. PMID: 30529277
71. Kobayashi M., Fujimaki T., Mihara B., Ohira T. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central poststroke pain. *Neuromodulation.* 2015; 18 (4): 249–254. DOI: 10.1111/ner.12301. PMID: 25906811
72. Lin H., Li W., Ni J., Wang Y. Clinical study of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for thalamic pain. *Medicine (Bal-*

52. Lin H., Li W., Ni J., Wang Y. Clinical study of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for thalamic pain. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (27): 11235. DOI: 10.1097/MD.00000000000011235. PMID:29979386
53. Quesad C., Pommier B., Fauchon C., Bradley C., Créac C., Vassal F., Peyron R. Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018; 99 (11): 2203–2215. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.04.013.
54. Ward M., Mammis A. Deep Brain Stimulation for the Treatment of Dejerine-Roussy Syndrome. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2017; 95 (5): 298–306. DOI: 10.1159/000479526. PMID:28848107
55. Whiting B.B., Whiting A.C., Whiting D.M. Thalamic Deep Brain Stimulation. *Progress in neurological surgery*. 2018; 33: 198–206. DOI: 10.1159/000481104. PMID:29332084
56. Nicolaidis S. Neurosurgery of the future: Deep brain stimulations and manipulations *Metabolism*. 2017; 69: 16–20. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.013. PMID:28159330
57. Gopalakrishnan R., Burgess R.C., Malone D.A., Lempka S.F., Gale J.T., Floden D.P., Baker K.B., Machado A.G. Deep brain stimulation of the ventral striatal area for poststroke pain syndrome: a magnetoencephalography study. *Neurophysiol.* 2018; 119 (6): 2118–2128. DOI: 10.1152/jn.00830.2017. PMID:29384450
58. Gavin J.B., Elias A.A., Namasivayam A.M. Deep brain stimulation for stroke: Current uses and future directions. *Brain Stimulation*. 2018; 11 (1): 3–28. DOI: 10.1016/j.brs.2017.10.005
59. Zhang X., Hu Y., Tao W., Zhu H., Xiao D., Li Y. The Effect of Motor Cortex Stimulation on Central Poststroke Pain in a Series of 16 Patients With a Mean Follow-Up of 28 Months. *Neuromodulation*. 2017; 20 (5): 492–496. DOI: 10.1111/ner.12547. PMID:28102925
60. Marshall T.H., Zanaty M., Li L., Thomsen T., Beeghly J. H. Successful deep brain stimulation for central post-stroke pain and dystonia in a single operation. *J Clin Neurosci.* 2018; 50: 190–193. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.01.036
61. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Декопов А.В., Салова Е.М., Трошина Е.М. Результаты применения стимуляции моторной коры головного мозга в лечении хронических болевых синдромов. *Вопросы нейрохирургии*. 2015; 6: 25–40. DOI: 10.17116/neiro.201579646-60.
62. Li Y., Tian H., An L., Shi X. Resuscitation acupuncture for thalamic pain: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu. Chinese acupuncture and moxibustion*. 2017; 37 (1): 14–18. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.01.003. PMID: 29231316
63. Cho S.Y., Park J.Y., Jung W.S., Moon S.K. Bee venom acupuncture point injection for central post stroke pain: A preliminary single-blind randomized controlled trial. *Compl Ther Med.* 2013; 21 (3): 155–157. DOI: 10.1016/j.ctim.2013.02.001. PMID:23642945
64. Liao C., Yang M., Liu P., Zhong W., Zhang W. Thalamic pain alleviated by stellate ganglion block: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (5): 58–68. DOI: 10.1097/MD.0000000000006058. PMID:28151918
65. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии. *Нервные болезни*. 2014; 1: 22–25.
66. Coleman E.R., Moudgal R., Lang K., Hyacinth H.I. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19 (12): 59. DOI: 10.1007/s11883-017-0686-6. PMID: 29116473
67. Bernhardt J., Godecke E., Johnson L., Langhorne P. Early rehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30 (1): 48–54. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000404. PMID:27845945
68. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 1 (10): 57–63.
69. Назарова М.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Зрительная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации. *Технология*. 2012; 4 (6): 36–40.
70. Бут-Гусаим В.В., Пирогова Л.А., Ярош А.С. Перспективы использования методов зеркальной визуальной обратной связи в медицинской реабилитации пациентов с органической патологией центральной нервной системы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 15 (3): 261–264. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-3-261-266.
71. Pérez-Cruzado D., Merchán-Baeza J.A., González-Sánchez M., Cuesta-Vargas A.I. Systematic review of mirror therapy compared with conventional rehabilitation in upper extremity function in stroke survivors. *Aust. Occup. Ther. J.* 2017; 4 (2): 91–112. DOI: 10.1111/1440-1630.12342. PMID:28032336
72. Corbetta D., Sarasso E., Agosta E., Filippi M., Gatti R. Mirror therapy for an adult with central post-stroke pain: a case report. *Archives of Physiotherapy*. 2018; 8: 24–45. DOI: 10.1186/s40945-018-0047-y. PMID:29492272
73. Хижникова Е., Клочков А.С., Котов-Смоленский А.М., Супонева Н.А., Черникова Л.А. Виртуальная реальность как метод восстановления двигательной функции руки. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 3 (10): 5–11.
74. Aida J., Chau B., Dunn J. Immersive virtual reality in traumatic brain injury rehabilitation: A literature review. *NeuroRehabilitation*. 2018; 42 (4): 441–448. DOI: 10.3233/NRE-172361. PMID:29660958
75. Данилов А.Б., Гак С.Е., Голубев В.Л. Виртуальная реальность в лечении боли и аффективных расстройств. *PMЖ*. 2012; 4 (5): 1–3.
76. timore). 2018; 97 (27): 11235. DOI: 10.1097/MD.00000000000011235. PMID: 29979386
53. Quesad C., Pommier B., Fauchon C., Bradley C., Créac C., Vassal F., Peyron R. Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018; 99 (11): 2203–2215. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.04.013.
54. Ward M., Mammis A. Deep Brain Stimulation for the Treatment of Dejerine-Roussy Syndrome. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2017; 95 (5): 298–306. DOI: 10.1159/000479526. PMID: 28848107
55. Whiting B.B., Whiting A.C., Whiting D.M. Thalamic Deep Brain Stimulation. *Progress in neurological surgery*. 2018; 33: 198–206. DOI: 10.1159/000481104. PMID: 29332084
56. Nicolaidis S. Neurosurgery of the future: Deep brain stimulations and manipulations *Metabolism*. 2017; 69: 16–20. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.013. PMID: 28159330
57. Gopalakrishnan R., Burgess R.C., Malone D.A., Lempka S.F., Gale J.T., Floden D.P., Baker K.B., Machado A.G. Deep brain stimulation of the ventral striatal area for poststroke pain syndrome: a magnetoencephalography study. *Neurophysiol.* 2018; 119 (6): 2118–2128. DOI: 10.1152/jn.00830.2017. PMID: 29384450
58. Gavin J.B., Elias A.A., Namasivayam A.M. Deep brain stimulation for stroke: Current uses and future directions. *Brain Stimulation*. 2018; 11 (1): 3–28. DOI: 10.1016/j.brs.2017.10.005
59. Zhang X., Hu Y., Tao W., Zhu H., Xiao D., Li Y. The Effect of Motor Cortex Stimulation on Central Poststroke Pain in a Series of 16 Patients With a Mean Follow-Up of 28 Months. *Neuromodulation*. 2017; 20 (5): 492–496. DOI: 10.1111/ner.12547. PMID: 28102925
60. Marshall T.H., Zanaty M., Li L., Thomsen T., Beeghly J. H. Successful deep brain stimulation for central post-stroke pain and dystonia in a single operation. *J Clin Neurosci.* 2018; 50: 190–193. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.01.036
61. Isagulyan E.D., Tomskij A.A., Dekopov A.V., Salova E.M., Troshina E.M. Results of application of stimulation of the motor cortex of the brain in the treatment of chronic pain syndromes. *Voprosy neirokhirurgii*; 6: 25–40. DOI: 10.17116/neiro.201579646-60 [In Russ.]
62. Li Y., Tian H., An L., Shi X. Resuscitation acupuncture for thalamic pain: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu. Chinese acupuncture and moxibustion*. 2017; 37 (1): 14–18. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.01.003. PMID: 29231316
63. Cho S.Y., Park J.Y., Jung W.S., Moon S.K. Bee venom acupuncture point injection for central post stroke pain: A preliminary single-blind randomized controlled trial. *Compl Ther Med.* 2013; 21 (3): 155–157. DOI: 10.1016/j.ctim.2013.02.001. PMID: 23642945
64. Liao C., Yang M., Liu P., Zhong W., Zhang W. Thalamic pain alleviated by stellate ganglion block: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (5): 58–68. DOI: 10.1097/MD.0000000000006058. PMID: 28151918
65. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Early rehabilitation of patients with stroke. The role of drug therapy. *Nerвные болезни*. 2014; 1: 22–25 [In Russ.].
66. Coleman E.R., Moudgal R., Lang K., Hyacinth H.I. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19 (12): 59. DOI: 10.1007/s11883-017-0686-6. PMID: 29116473
67. Bernhardt J., Godecke E., Johnson L., Langhorne P. Early rehabilitation after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30 (1): 48–54. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000404. PMID: 27845945
68. Damulin I.V., Ekusheva E.V. Clinical significance of the phenomenon of neuroplasticity in ischemic stroke. *Ann. klinich. eksperiment. neurologii*. 2016; 1 (10): 57–63 [In Russ.].
69. Nazarova M.A., Piradov M.A., Chernikova L.A. Vision feedback – mirror therapy in neurorehabilitation. *Tekhnologiya*. 2012; 4 (6): 36–40 [In Russ.].
70. But-Gusaim V.V., Pirogova L.A., Yarosh A.S. Perspectives of the use of methods of mirror visual feedback in the medical rehabilitation of patients with organic pathology of the central nervous system. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2017; 15 (3): 261–264. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-3-261-266 [In Russ.].
71. Pérez-Cruzado D., Merchán-Baeza J.A., González-Sánchez M., Cuesta-Vargas A.I. Systematic review of mirror therapy compared with conventional rehabilitation in upper extremity function in stroke survivors. *Aust. Occup. Ther. J.* 2017; 4 (2): 91–112. DOI: 10.1111/1440-1630.12342. PMID: 28032336
72. Corbetta D., Sarasso E., Agosta E., Filippi M., Gatti R. Mirror therapy for an adult with central post-stroke pain: a case report. *Archives of Physiotherapy*. 2018; 8: 24–45. DOI: 10.1186/s40945-018-0047-y. PMID: 29492272
73. Hижникова Е., Клочков А.С., Котов-Смоленский А.М., Супонева Н.А., Черникова Л.А. The virtual reality as a method of restoring the motor function of the hand. *Ann. klinich. eksperiment. neurologii*. 2016; 3 (10): 5–11 [In Russ.].
74. Aida J., Chau B., Dunn J. Immersive virtual reality in traumatic brain injury rehabilitation: A literature review. *NeuroRehabilitation*. 2018; 42 (4): 441–448. DOI: 10.3233/NRE-172361. PMID: 29660958
75. Danilov A.B., Gak S.E., Golubev V.L. The virtual reality in the treatment of pain and affective disorders. *RMJ*. 2012; 4 (5): 1–3 [In Russ.].
76. Dunn J., Yeo E., Moghaddampour P., Chau B., Humbert S. Virtual and augmented reality in the treatment of phantom limb pain: A literature review. *NeuroRehabilitation*. 2017; 40 (4): 595–601. DOI: 10.3233/NRE-171447. PMID: 28211829

76. Dunn J., Yeo E., Moghaddampour P., Chau B., Humbert S. Virtual and augmented reality in the treatment of phantom limb pain: A literature review. *NeuroRehabilitation*. 2017; 40 (4): 595–601. DOI: 10.3233/NRE-171447. PMID: 28211829
77. Xiao X., Lin Q., Lo W.L., Mao Y.R. Cerebral Reorganization in Subacute Stroke Survivors after Virtual Reality-Based Training: A Preliminary Study. *Behavioural Neurology*. 2017; 5 (4): 8–20. DOI: 10.1155/2017/6261479.
78. Perez-Marcos D., Chevalley O., Schmidlin T., Garipelli G., Serino A., Vuadens P. Increasing upper limb training intensity in chronic stroke using embodied virtual reality: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil*. 2017; 14 (1): 119. DOI: 10.1186/s12984-017-0328-9. PMID: 29149855
79. Merlini L., Hanquinet S., Fluss J. Thalamic Hemorrhagic Stroke in the Term Newborn: A Specific Neonatal Syndrome With Non-uniform Outcome. *J Child Neurol*. 2017; 32 (8): 746–753. DOI: 10.1177/0883073817703503. PMID: 28429607.
80. Kersbergen K.J., de Vries L.S., Leijten E.S., Braun K.P., Nievelstein R.A., Groenendaal F., Benders M.J., Jansen F.E. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia*. 2013; 54 (4): 733–740. DOI: 10.1111/epi.12131. PMID: 23506484.
81. Yang J.Y., Chan A.K., Callen D.J., Paes B.A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics*. 2010; 126 (3): e693–700. DOI: 10.1542/peds.2010-1035. PMID: 20696732.
82. Kersbergen K.J., Groenendaal F., Benders M.J., de Vries L.S. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: neuroimaging and long-term follow-up. *J Child Neurol*. 2011; 26 (9): 1111–1120. DOI: 10.1177/0883073811408090. PMID: 21693652. PMCID: PMC3674555.
83. Moharir M.D., Shroff M., Stephens D., Pontigon A.M., Chan A., MacGregor D., Mikulis D., Adams M., de Veber G. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Ann Neurol*. 2010; 67 (5): 590–599. DOI: 10.1002/ana.21936. PMID: 20437556.
84. Grunt S., Wingeier K., Wehrli E., Boltshauser E., Capone A., Fluss J., Gubser-Mercati D., Jeannot P.Y., Keller E., Maroz J.P., Schmitt-Mechelke T., Weber P., Weissert M., Steinlin M.; Swiss Neuropaediatric Stroke Registry. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52 (12): 1145–1150. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03722.x. PMID: 20573176.
85. Leal A., Calado E., Vieira J.P., Mendonça C., Ferreira J.C., Ferreira H., Carvalho D., Furtado F., Gomes R., Monteiro J.P. Anatomical and physiological basis of continuous spike-wave of sleep syndrome after early thalamic lesions. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 243–255. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.027. PMID: 29133062.
86. Заваденко А.Н., Дегтярева М.Г., Медведев М.И., Розаткин С.О., Гребенникова О.В. Динамическое клинико-нейрофизиологическое наблюдение детей различного гестационного возраста с неонатальными судорогами. *Педиатрия*. 2017; 96 (1).
87. Перепелица С.А. Симуляционное обучение дисциплине «Лечение боли». Мед. образование и проф. развитие. 2018; 2: 54–66. DOI: 10.24411/2220-8453-2018-12004.
77. Xiao X., Lin Q., Lo W.L., Mao Y.R. Cerebral Reorganization in Subacute Stroke Survivors after Virtual Reality-Based Training: A Preliminary Study. *Behavioural Neurology*. 2017; 5 (4): 8–20. DOI: 10.1155/2017/6261479.
78. Perez-Marcos D., Chevalley O., Schmidlin T., Garipelli G., Serino A., Vuadens P. Increasing upper limb training intensity in chronic stroke using embodied virtual reality: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil*. 2017; 14 (1): 119. DOI: 10.1186/s12984-017-0328-9. PMID: 29149855
79. Merlini L., Hanquinet S., Fluss J. Thalamic Hemorrhagic Stroke in the Term Newborn: A Specific Neonatal Syndrome With Non-uniform Outcome. *J Child Neurol*. 2017; 32 (8): 746–753. DOI: 10.1177/0883073817703503. PMID: 28429607.
80. Kersbergen K.J., de Vries L.S., Leijten E.S., Braun K.P., Nievelstein R.A., Groenendaal F., Benders M.J., Jansen F.E. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia*. 2013; 54 (4): 733–740. DOI: 10.1111/epi.12131. PMID: 23506484.
81. Yang J.Y., Chan A.K., Callen D.J., Paes B.A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics*. 2010; 126 (3): e693–700. DOI: 10.1542/peds.2010-1035. PMID: 20696732.
82. Kersbergen K.J., Groenendaal F., Benders M.J., de Vries L.S. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: neuroimaging and long-term follow-up. *J Child Neurol*. 2011; 26 (9): 1111–1120. DOI: 10.1177/0883073811408090. PMID: 21693652. PMCID: PMC3674555.
83. Moharir M.D., Shroff M., Stephens D., Pontigon A.M., Chan A., MacGregor D., Mikulis D., Adams M., de Veber G. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Ann Neurol*. 2010; 67 (5): 590–599. DOI: 10.1002/ana.21936. PMID: 20437556.
84. Grunt S., Wingeier K., Wehrli E., Boltshauser E., Capone A., Fluss J., Gubser-Mercati D., Jeannot P.Y., Keller E., Maroz J.P., Schmitt-Mechelke T., Weber P., Weissert M., Steinlin M.; Swiss Neuropaediatric Stroke Registry. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52 (12): 1145–1150. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03722.x. PMID: 20573176.
85. Leal A., Calado E., Vieira J.P., Mendonça C., Ferreira J.C., Ferreira H., Carvalho D., Furtado F., Gomes R., Monteiro J.P. Anatomical and physiological basis of continuous spike-wave of sleep syndrome after early thalamic lesions. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 243–255. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.027. PMID: 29133062.
86. Заваденко А.Н., Дегтярева М.Г., Медведев М.И., Розаткин С.О., Гребенникова О.В. Динамическое клинико-нейрофизиологическое наблюдение детей различного гестационного возраста с неонатальными судорогами. *Педиатрия*. 2017; 96 (1).
87. Перепелица С.А. Симуляционное обучение дисциплине «Лечение боли». Мед. образование и проф. развитие. 2018; 2: 54–66. DOI: 10.24411/2220-8453-2018-12004.

Received 12.02.19

Поступила 12.02.19

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

Роль протеолитических систем стромы в опухолевой прогрессии (обзор)

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

НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича,
Россия, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д.10

The Role of Stromal Proteolytic Systems in Cancer Progression (Review)

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

V. N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya Str., 119121 Moscow, Russia

Онкологические заболевания являются жизнеугрожающей патологией, занимающей второе место среди причин заболеваемости и смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. Выяснение механизмов процесса канцерогенеза позволяет расширить арсенал средств для предупреждения развития критических состояний при этой патологии.

В настоящее время протеолитические системы опухолевого микроокружения (ОМ) рассматриваются в качестве ключевых регуляторов процессов опухолевой прогрессии, обеспечивающих опухолевый рост, инвазию и метастазирование.

В обзоре рассмотрены структура и роль ОМ в прогрессии опухоли. Приводятся современные данные о роли протеолитических систем во взаимодействии клеток стромы с клетками опухоли при различных типах рака человека.

Наиболее изученными протеолитическими системами, вовлеченными в опухолевую прогрессию, являются система матричных металлопротеиназ (ММП), системы активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система), а также различные катепсины, гранзимы и эластаза. Ингибирование внеклеточного протеолиза при развитии онкологического процесса рассматривается в качестве действенного подхода в терапии рака.

Ключевые слова: канцерогенез; опухолевое микроокружение; строма; матричные металлопротеиназы; uPA-система; протеолиз; опухолевая прогрессия; инвазия; метастазирование

Oncological diseases belong to life-threatening pathologies being the second most frequent cause of morbidity and mortality after cardiovascular diseases. Clarification of carcinogenesis mechanisms makes it possible to expand the stock of tools available for prevention of critical illness accompanying this pathological condition.

Nowadays, proteolytic systems of tumor microenvironment (TME) are regarded as key regulators of a tumor progression including tumor growth, invasion and metastasizing. The review discusses TME structure and role in cancer progression.

Recent data decipher the role of proteolytic systems in the interaction stromal cells with tumor cells in different types of cancer in humans. The most known proteolytic systems contributed to cancer progression are matrix metalloproteinase system (MMP), urokinase-type plasminogen activator system (uPA-system), various cathepsins, granzymes, and elastase. Inhibition of extracellular proteolysis in the course of an oncological process is considered an effective approach to cancer therapy.

Keywords: carcinogenesis, tumor microenvironment, stroma, matrix metalloproteinases, uPA-system; proteolysis; cancer progression; invasion; metastasis

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-106-126

Введение

В настоящее время при лечении рака основными терапевтическими мишенями являются злокачественные клетки, и практически игнорируются не раковые клеточные

Introduction

Malignant cells are traditionally considered as the most popular therapeutic targets in cancer treatment while non-cancer cell components from tumor microenvironment (TME) are less known.

Адресс для корреспонденции:

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

Correspondence to:

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

компоненты, присутствующие в опухолевом микроокружении (ОМ). Как известно, опухоль состоит из двух структурных компонентов — опухолевых клеток и стромы. Опухолевые клетки включают клетки, которые являются результатом злокачественной трансформации и клоны этих клеток, образующиеся в процессе пролиферации. Строма опухоли состоит из таких структурных элементов, как клетки и внеклеточный соединительнотканый матрикс (СТМ), сосуды и нервные окончания [1]. Показано, что опухолевая строма выполняет не только трофическую, модулирующую и опорную функции, но также участвует в процессах пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток, которые ассоциированы с инвазивным ростом и метастазированием [2]. Однако опухоль также секретирует целый ряд регуляторных факторов, влияющих на развитие указанных процессов. Таким образом, строма влияет на развитие опухоли и сама опухоль влияет на развитие стромы [3].

Строма является важнейшим компонентом ОМ. ОМ — это уникальная среда, адаптирующаяся к потребностям растущей опухоли, позволяющая опухоли развиваться и способствующая ее злокачественности. ОМ включает в себя все клеточные и молекулярные компоненты, окружающие опухоль, в том числе клетки иммунной системы, клетки крови, эндотелиальные клетки, жировые клетки и внеклеточный СТМ [4, 5]. Модели, описывающие влияние ОМ на развитие рака, демонстрируют сложность взаимодействий между опухолью и различными компонентами ОМ, многие из которых вовлечены в опухолевый рост, а также способствуют устойчивости к терапии, нацеленной на раковые клетки [6–10]. Роль ОМ в опухолевой прогрессии была подтверждена на различных экспериментальных моделях рака. В настоящее время стоит задача по созданию терапевтических препаратов, направленных на ОМ [11, 12].

Считается, что взаимодействие между стромой и опухолевыми клетками играет решающую роль в опухолевой прогрессии и терапевтической резистентности [1, 2, 4, 11]. Это действие обусловлено как присущими строме свойствами, так и адаптивным ответом стромы на терапевтическое вмешательство. Показано, что сочетание автономных раковых клеточных мутаций с изменениями стромы промотирует опухолевую прогрессию и неизбежно приводит к заболеванию с летальным исходом [10].

Ассоциированные с опухолью стромальные клетки выделяют множество различных медиаторов и факторов роста, способствующих опухолевой прогрессии, и, таким образом,

the tumor, however, contains at least two structural components, malignant cells and stroma. Cancer cells result from malignant transformation and clones of those cells are produced through proliferation. Tumor stroma consists of structural elements that include cells, matrix (ECM), vessels and nerve terminals [1]. Tumor stroma performs not only trophic, modulating, and supporting functions. It is also contributes to proliferation of malignant cells and differentiation processes that are associated with invasive growth and metastasis [2]. However, tumor also secretes a whole number of regulatory factors affecting development of the said processes. Thus, stroma affects cancer development and the cancer itself affects stroma development [3].

Stroma is an essential component of TME. TME represents a unique environment adapted to the requirements of a tumor growth allowing tumor to develop and promoting the malignancy. TME comprises all cellular and molecular components surrounding the tumor that include immune system cells, blood cells, endothelial cells, adipocytes, and ECM [4, 5]. Models describing TME influence on tumor development demonstrate complexity of interaction between a tumor and various TME components, many of which are involved in tumor growth and assist resistance to a therapy targeted at cancer cells [6–10]. TME role in tumor progression has been proven on various experimental cancer models. The present-day challenge is to create pharmaceutical drugs targeted at TME [11, 12].

Interaction between stroma and cancer cells is considered to play a decisive role in tumor progression and therapeutic resistance [1, 2, 4, 11], which is caused both by properties inherent in the stroma and by stroma's adaptive response to therapeutic intervention. It has been shown that a combination of autonomous cancer cell mutations and stroma alterations promotes cancer progression and leads inevitably to a lethal disease [10].

Stromal cells associated with a tumor release various numerous mediators and growth factors facilitating cancer progression, thus, supporting cancer cell proliferation, invasion and formation of metastases, as well as resistance to anti-cancer therapy [2, 13]. Stromal cells also secrete various proteolytic enzymes leading to degradation and remodeling of ECM [13]. Two proteolytic systems are most important in these processes: urokinase-type plasminogen activator system (uPA-system) and matrix metalloproteinase system (MMP), as well as their regulators — endogenous inhibitors and activators. The multi-functional uPA-system performs both proteolytic and regulatory functions in normal physiological conditions and during pathological process development, it also plays a major role in activating precursors of secreted MMP that are responsible for ECM destruction and remodeling in

поддерживают пролиферацию раковых клеток, инвазию и образование метастазов, а также невосприимчивость к противораковой терапии [2, 13]. Стромальные клетки секретруют также разнообразные протеолитические ферменты, приводящие к деградации и remodelированию внеклеточного СТМ [13]. Важнейшее значение в этих процессах имеют две протеолитические системы — система активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система) и система матриксных металлопротеиназ (ММП), а также их регуляторы — эндогенные ингибиторы и активаторы. Полифункциональная uPA-система осуществляет как протеолитические, так и регуляторные функции при нормальных физиологических условиях и при развитии патологических процессов, а также играет ведущую роль в активации предшественников секретируемых ММП, которые отвечают за деструкцию и remodelирование СТМ в течение опухолевой прогрессии [14, 15]. Деструкция и remodelирование СТМ влияет как на клеточную цитоскелетную организацию в целом, так и на пути сигнальной трансдукции, индуцирующие процессы миграции, инвазии и метастазирования клеток [16]. Однако на опухолевую прогрессию могут оказывать влияние активность и других протеолитических ферментов клеток ОМ, например катепсинов, экспрессия которых в свою очередь зависит от стадии и типа рака, т.е. от клеточного «контекста» [13].

Очевидно, что при лечении рака положительный эффект терапевтических методик был бы существенно повышен при ингибировании опухоль-промотирующих свойств ОМ, и в том числе стромы [12]. Таким образом, расширение знаний о главных факторах, участвующих в опухолевой прогрессии в рамках ОМ, имеет решающее значение для разработки современных терапевтических подходов лечения рака.

Роль опухолевого микроокружения в опухолевой прогрессии. Опухолевая прогрессия зависит от двухстороннего взаимодействия опухоли и ОМ. Опухолевая трансформация является многоступенчатым процессом, в результате которого трансформированные клетки приобретают новые фенотипические свойства, главными из которых являются: автономность роста, нечувствительность к антиростовым сигналам, неограниченный пролиферативный потенциал, способность к инвазивному росту и метастазированию, нестабильность генома, устойчивость к апоптозу, избегание иммунного надзора и метаболическое перепрограммирование [17]. В клетках, подвергающихся опухолевой трансформации, происходят генетические и эпигенетические нарушения, которые приводят к активации клеточных протоонкогенов, инак-

the course of cancer progression [14, 15]. ECM destruction and remodeling affects both cytoskeletal organization on the whole and signal transduction pathways inducing the processes of cell migration, invasion, and metastasis [16]. However, cancer progression might also be influenced by the activity of other proteolytic enzymes of TME cells, too, for instance, cathepsins, expression of which, in turn, depends on the cancer stage and type, i.e. on cell 'context' [13].

The positive effect of therapeutic methods would be evidently higher in case of inhibition of tumor-promoting features of TME including stroma [12]. Thereby, increasing the knowledge on essential factors involved in tumor progression within TME is crucial for development of up-to-date therapeutic approaches in cancer treatment.

The role of tumor microenvironment in tumor progression. Tumor progression depends on bilateral interaction of tumor and TME. Tumor transformation is a multi-stage process, as a result of which transformed cells acquire new phenotypic properties, the most important of which include growth self-regulation, insusceptibility to anti-growth signals, unlimited proliferative potential, ability of invasive growth, metastasis, genome instability, resistance to apoptosis, avoidance of immune surveillance, and metabolic reprogramming [17]. In cells undergoing tumor transformation, genetic and epigenetic disorders take place, resulting in activation of cellular proto-oncogenes, inactivation of suppressor genes and genes controlling apoptosis and DNA repair, which finally leads to formation of a clone of cells capable of unregulated proliferation. Transformed cells acquire capability of metabolic reprogramming characterized, first of all, by shift of their energy supply from mitochondrial oxidative phosphorylation to aerobic glycolysis, which increases the speed of metabolic reactions and facilitates fast proliferation [4]. Metabolic adaptation is an essential condition of cancer cells' survival in difficult environments, which supports functioning of their energy and biosynthesis pathways [18]. Though the main oncogenic changes in cancer cells are initiated by tumors themselves, subsequent progression and therapeutic response depend on the interaction between cancer cells and TME.

Different types of tumors are associated with heterogeneous and adaptive TME supporting their survival and growth [3]. During tumor progression, TME undergoes cardinal changes aimed at providing tumor development by creating a niche where cancer cells not only survive but also get the capacity for differentiation, proliferation and metastasis is a situation of hypoxia, shortage of nutrients, and necrosis [19]. Different cellular components of TME, for example, tumor-associated fibroblasts, adipocytes, pericytes, mesenchymal stem cells, endothelial cells, lymphocytes, immune cells, etc.,

тивации генов-супрессоров и генов, контролирующих апоптоз и репарацию ДНК, что, в конечном счете, приводит к образованию клона клеток со способностью к нерегулируемой пролиферации. При этом трансформированные клетки приобретают способность к метаболическому перепрограммированию, характеризующемуся, в первую очередь, сдвигом их энергообеспечения от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу, что увеличивает скорость метаболических реакций и способствует быстрой пролиферации [4]. Метаболическая адаптация является важнейшим условием выживания раковых клеток в неблагоприятных условиях, которая обеспечивает функционирование их энергетических и биосинтетических путей [18]. И хотя основные онкогенные изменения в раковых клетках инициируют сами опухоли, последующая прогрессия и терапевтический ответ зависят от взаимодействия между раковыми клетками и ОМ.

Различные виды опухолей ассоциированы с гетерогенным и адаптивным ОМ, которое обеспечивает их выживание и рост [3]. Во время опухолевой прогрессии ОМ претерпевает значительные изменения, направленные на обеспечение развития опухоли путем создания ниши, в которой раковые клетки не только выживают, но и получают возможность для дифференцировки, пролиферации и метастазирования в условиях гипоксии, дефицита питательных веществ и некроза [19]. Различные клеточные компоненты ОМ, например ассоциированные с опухолью фибробласты, адипоциты, перicyты, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные клетки, лимфоциты, иммунные клетки и др., поддерживают развитие опухоли посредством секреции факторов роста, модуляцией внеклеточного СТМ, метаболической адаптацией, активацией онкогенов, а также приобретением иммунной и лекарственной резистентности [3]. ОМ позволяет продолжить получение раковыми клетками энергии и различных биологически активных молекул, необходимых для их пролиферации как посредством генетических изменений в клетках, направленных на экспрессию определенных ферментов, так и за счет координации различных метаболических путей [20]. В настоящее время протеолитические системы ОМ рассматриваются в качестве ключевых регуляторов процессов опухолевой прогрессии, обеспечивающих опухолевый рост, инвазию и метастазирование [13]. Они функционируют как компоненты обширной многонаправленной сети, включающей в себя различные компоненты ОМ.

Структура опухолевой стромы. Опухолевая строма — важнейший компонент ОМ; в ее

support tumor development through secretion of growth factors, modulation of ECM, metabolic adaptation, activation of oncogenes, and acquisition of immune and drug resistance [3]. TME allows cancer cells to continue receiving energy and various biologically active molecules that are necessary for their proliferation via genetic modifications to alter expression of certain enzymes and through coordination of various metabolic pathways [20]. Proteolytic systems of TME are currently considered as key regulators of tumor progression regulators providing tumor growth, invasion and metastasis [13]. They function as components of a vast multi-directional network comprising various TME components.

Tumor stroma structure. Tumor stroma is an essential component of TME; it includes both cell components, such as fibroblasts, mesenchymal stromal cells, osteoblasts, chondrocytes, and ECM [5, 11]. Stroma composition varies from tumor to tumor because cells recruited by a tumor from surrounding tissues differ depending on the tumor location and type. Tissues that may comprise stromal cell sources include bone marrow, connective tissue, fatty tissue, blood vessels [21, 22]. The main functions of stroma are trophic, modulatory, and supporting functions. The process of tumor stroma formation has much in common with the wound healing process [23] that requires interaction of various macromolecules and cells and includes such basic processes as neo-angiogenesis, infiltration of fibroblasts and immune cells, and remodeling of ECM, which is a critical element in cancer progression [16]. It has been currently established that tumor stroma that is necessary for invasion and metastasis has at least six cellular sources: fibroblasts [24], pericytes [25], bone marrow mesenchymal stromal cells [25], adipocytes [22], macrophages [26], and immune cells [27]. Each cellular element of the tumor stroma makes its contribution into tumor progression. For example, endothelial cells supply tumor with nutrients, provide pathways for metastasis via angiogenesis, and assist resistance to chemotherapy and radiation [28–30]. Pericytes also facilitate angiogenesis and resistance to anti-angiogenic therapy [31, 32]. Adipocytes support tumor progression mostly through secretion of growth factors and cytokines; they also play an essential role in resistance to chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, and target-specific therapy [33]. Thanks to their versatile and complex mechanisms, immune cells might facilitate transition both to protumorigenic cell phenotypes (epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis, and resistance to therapy), and, on the contrary, support anti-tumor phenotypes (immune surveillance) [31, 34–36].

Tumor ECM structure. ECM is a biologically active three-dimensional frame for cancer and stromal cells, supporting them in the space [37] and

состав входят как клеточные компоненты, такие как фибробласты, мезенхимальные стромальные клетки, остеобласты, хондроциты, так и внеклеточный СТМ [5, 11]. Состав стромы варьирует между опухолями, так как клетки, рекрутируемые опухолью из окружающих тканей, различаются в зависимости от локализации опухоли и ее типа. К числу тканей, которые могут являться источниками стромальных клеток, относятся следующие: костный мозг; соединительная ткань; жировая ткань; кровеносные сосуды [21, 22]. К числу ее основных функций относят трофическую, модулирующую и опорную. Процесс образования опухолевой стромы имеет много общего с процессом заживления ран [23], требующим взаимодействия разнообразных макромолекул и клеток, и включает такие основные процессы как неоангиогенез, инфильтрацию фибробластов и иммунных клеток, а также ремоделирование внеклеточного СТМ, которое является критическим элементом в прогрессировании рака [16]. В настоящее время установлено, что опухолевая строма, необходимая для осуществления процессов инвазии и метастазирования, имеет, по крайней мере, шесть клеточных источников: фибробласты [24], перициты [25], мезенхимальные стромальные клетки костного мозга [25], адипоциты [22], макрофаги [26] и иммунные клетки [27]. Каждый клеточный элемент опухолевой стромы вносит свой вклад в опухолевую прогрессию. Так, например эндотелиальные клетки обеспечивают опухоль питательными веществами, предоставляют пути для метастазирования за счет ангиогенеза, а также способствуют устойчивости к химиотерапии и радиации [28–30]. Перициты также содействуют ангиогенезу и устойчивости к антиангиогенной терапии [31, 32]. Адипоциты поддерживают опухолевую прогрессию главным образом посредством секреции факторов роста и цитокинов, а также играют существенную роль в резистентности к химиотерапии, лучевой терапии, гормональной терапии и целевой терапии [33]. Иммунные клетки за счет разнообразных и сложных механизмов могут способствовать переходу как к протумогенным клеточным фенотипам (эпителиально-мезенхимальный переход, ангиогенез и устойчивость к терапии), так и, наоборот, поддерживать противоопухолевые фенотипы (иммунный надзор) [31, 34–36].

Структура опухолевого СТМ. Внеклеточный СТМ представляет собой биологически активный трехмерный каркас для раковых и стромальных клеток, обеспечивающий их поддержку во внеклеточном пространстве [37], который также способствует паракринному клеточному сигналингу [38]. В образовании

also facilitating paracrine cellular signaling [38]. Different (blast) cells are engaged in ECM formation: fibroblasts, chondroblasts, osteoblasts, odontoblasts, cementoblasts, etc., by secretion of ECM components. ECM composition varies depending on the type of tissue; about three hundred different proteins have been identified therein [39]. Tumor stroma ECM is structurally different from normal — it is stiffer and denser [40], because, due to malignancy, fibroblasts express a large amount of proteins making ECM stiffer. Besides, tumor ECM's stiffness is aggravated by LOX (lysyl oxidase)-mediated cross-linking of collagen fibrils [41]. Altered ECM facilitate growth survival and migration of cancer cells, and induces angiogenesis [5]. It also features the capability of suppressing the expression of tumor suppressor PTEN, which was demonstrated *in vivo* in mouse cancer cells and human breast cancer [42]. Another investigation showed that breast cancer cell culture in the presence of ECM formed by tumor-associated fibroblasts significantly accelerated cell growth compared to ECM formed by non-activated fibroblasts [43]. These results concur with earlier data showing that fibroblasts associated with human prostate carcinoma promoted proliferation in the culture of SV40T-immortalized prostate epithelial cells and induced tumor growth *in vivo* [44].

Tumor stroma's proteolytic systems. One of the most important mechanisms of tumor interaction with stroma is engagement of proteolytic systems in the process. Based on their catalytic mechanism, five basic classes of proteinases were identified in the human body: aspartic, cysteine, metalloproteinases (including various MMP), serine and threonine proteinases. Different endogenous inhibitors were found for each of them; cystatins inhibit predominantly cysteine proteases; serpins are most effective against serine proteases; the target of metalloproteinase tissue inhibitors (TIMPs) is metalloproteinases. However, there is some flexibility in these interactions as some serpins might also inhibit cathepsins (cysteine, serine, and aspartic proteinases), while some cystatins can inhibit metalloproteinases [45, 46]. There is a similarity between members of one family of proteinases; nevertheless, each proteinase is characterized by its own level of expression and activity that determines the specifics of its interactions and targets.

In tumor tissues, proteolysis is performed by different proteinases, the key of them being MMP, uPA and cathepsins, many of which are used as prognostic markers and targets for development of anti-cancer medicines [47, 48]. uPA-system components and various MMP are particularly important in the development of invasion and metastases due to their ability to break down almost any element of the extracellular matrix and basal membranes [49–52] (fig.). At present, they are assigned the cru-

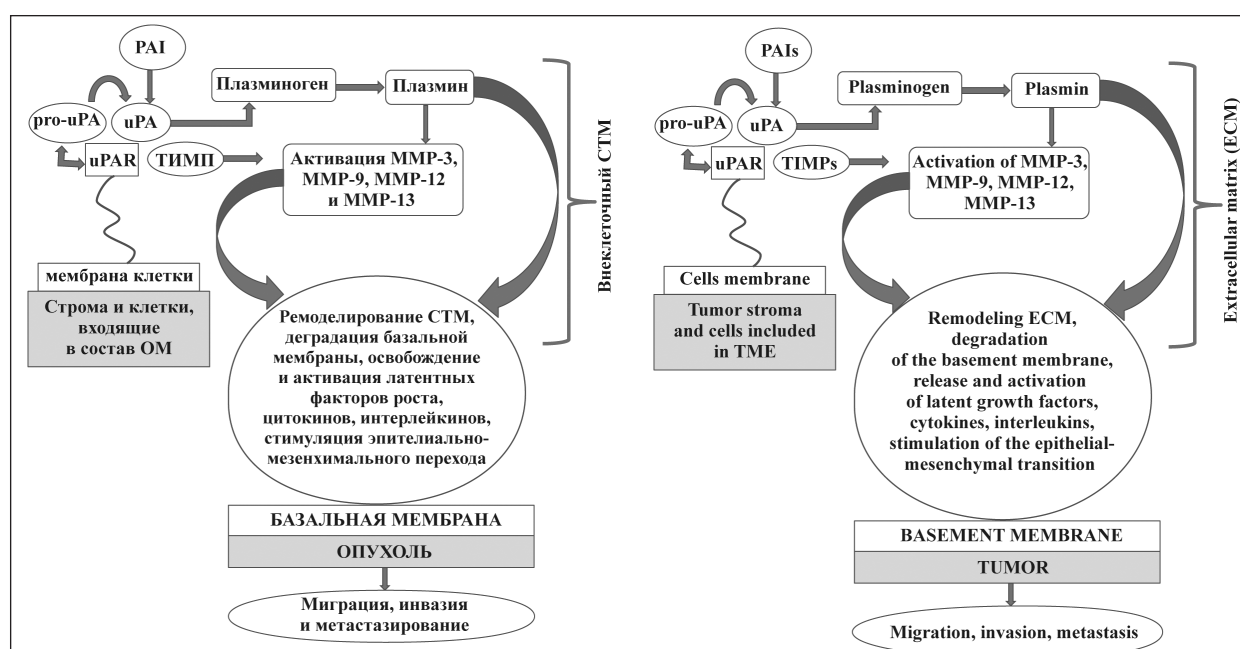
СТМ принимают участие различные (бластные) клетки — фибробласты, хондробласты, остеобласты, одонтобласты, цементобласты и др., которые секретируют компоненты СТМ. Состав СТМ различается в зависимости от вида ткани; в нем идентифицировано около трехсот различных белков [39]. СТМ опухолевой стромы отличается по своей структуре от нормального — он более жесткий и плотный [40]. Это связано с тем, что при раке фибробласты экспрессируют очень большое количество белков, что повышает жесткость СТМ. Кроме того, жесткость опухолевого СТМ усугубляется LOX (лизилоксидаза)-опосредованной сшивкой коллагеновых фибрилл за счет образования поперечных связей [41]. Измененный внеклеточный СТМ способствуют росту, выживанию и миграции раковых клеток, а также индуцируют ангиогенез [5]. Также он обладает способностью подавлять экспрессию опухолевого супрессора PTEN, что было продемонстрировано *in vivo* на раковых клетках мыши, а также при раке молочной железы человека [42]. В другом исследовании было показано, что культивирование раковых клеток молочной железы в присутствии СТМ, образуемого ассоциированными с опухолью фибробластами, существенно ускоряло клеточный рост, по сравнению с СТМ, образуемым не активированными фибробластами [43]. Эти результаты согласуются с данными, полученными ранее, которые показали, что фибробласты, ассоциированные с карциномой простаты человека, способствовали пролиферации в культуре SV40T-иммortalизованных эпителиальных клеток предстательной железы, а также индуцировали рост опухоли *in vivo* [44].

Протеолитические системы опухолевой стромы. Одним из важнейших механизмов взаимодействия опухоли со стромой является вовлечение в этот процесс протеолитических систем. В организме человека идентифицировано пять основных классов протеиназ на основе их каталитического механизма — аспарагиновые, цистеиновые, металлопротеиназы (в том числе различные ММП), сериновые и треониновые протеиназы. Для каждого из них найдены различные эндогенные ингибиторы; цистатины преимущественно ингибируют цистеиновые протеазы; серпины наиболее эффективны против сериновых протеаз; для тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) мишенями являются металлопротеиназы. Однако существует некоторая гибкость этих взаимодействий, поскольку некоторые серпины также могут ингибировать катепсины (цистеиновые, сериновые и аспарагиновые протеиназы), а некоторые цистатины могут ингибировать металлопротеиназы [45, 46].

Special role in the interaction between stromal and tumor cells [53]. Cystein proteases, for example, lysosomal cathepsins B and D, might also participate in ECM destruction; however, their activation requires low lysosome pH and subsequent migration to the invasive area of a tumor [48, 54–56].

Stromal cells continuously interact with cancer cells and can either compete or ‘corroborate’ with them, resulting both to tumor growth suppression and tumor progression [11]. They express various proteases and, as cancer cells, contribute to tumor progression. It has been shown that fibroblasts, endothelial cells and infiltrating immune cells are sources of cysteine cathepsins, some MMP and uPA; wherein among infiltrating immune cells, tumor-associated macrophages are principal ‘suppliers’ of stromal proteinases (table). The tumor growth and development processes same as transition to malignancy have been shown as frequently related to deregulation of normal proteolysis mechanisms that causes alterations in the activity of numerous proteinases, though in cancer, their increased activity is observed in most cases [57]. That is why many proteases are regarded as potential therapeutic targets.

uPA-system. uPA and MMP proteolytic systems are crucial for tumor development. uPA-system is a multifunctional extracellular proteolytic system playing a key role in fibrinolysis, destruction of ECM and basal cellular membrane; it also performs regulatory functions by activating universal intracellular signal pathways in a non-proteolytic way ([58,59]. uPA-system includes several components: serine protease — uPA, its receptor — uPAR, and two endogenous inhibitors — PAI-1 and PAI-2. The effect of uPA-system is aimed at conversion of inactive plasminogen into plasmin, serine proteinase of a wide range of action engaged in many pathophysiological processes that need ECM and basal membrane remodeling [60]. In the plasminogen molecule, uPA hydrolyzes the sole peptide bond (Arg561–Val562), wherein plasminogen is converted into plasmin [61]. Same as plasmin, uPA is synthesized as a precursor — pro-uPA, which is activated during binding with uPAR [62], mostly under the influence of plasmin [63]. The latter underlies the existence of a feedback between plasmin and uPA, with the help of which these proteinases can activate each other resulting in reactivation and their accumulation in the pericellular space. Pro-uPA activation might also take place under the influence of some other proteinases, such as cathepsins B and L, thermolysin, trypsin, and kininogenases [64]. In addition to plasmin, MMP is the other main target of uPA-system; uPA activates precursors of secreted MMP — pro-MMP; in aggregate capable of hydrolyzing all main components of ECM, releasing bioactive molecules and growth factors. Increased expression of uPA-system’s com-



Участие протеолитических систем опухолевой стромы в опухолевой прогрессии.
Participation of proteolytic systems of tumor stroma in tumor progression.

Среди членов одного и того же семейства протеиназ существует сходство, однако каждая протеиназа характеризуется своим уровнем экспрессии и активности, определяющими специфику ее взаимодействий и мишеней.

Внеклеточный протеолиз в опухолевых тканях осуществляется различными протеиназами, ключевыми из которых являются различные ММП, uPA и катепсины, многие из которых используются в качестве прогностических маркеров и мишеней для создания лекарственных препаратов для лечения рака [47, 48]. Исключительное значение для развития процессов инвазии и метастазирования имеют компоненты uPA-системы и различные ММП благодаря их способности расщеплять основные компоненты внеклеточного матрикса и базальных мембран [49–52] (рис.). В настоящее время именно им отводится основная роль во взаимодействии между стромальными и опухолевыми клетками [53]. Цистеиновые протеазы, например, лизосомальные катепсины В и D, также могут участвовать в деструкции СТМ, однако для их активности требуется низкий уровень pH в лизосомах, а также необходимо дальнейшее перемещение в инвазивный участок опухоли [48, 54–56].

Стромальные клетки постоянно взаимодействуют с раковыми клетками и могут либо конкурировать, либо «сотрудничать» с ними, что приводит как к подавлению опухолевого роста, так и к опухолевой прогрессии [11]. Они экспрессируют различные протеазы и как раковые клетки вносят наряду с ними свой вклад в опухолевую прогрессию. Показано, что

ponents was discovered in different oncological diseases [60, 65].

uPA-system components are expressed by cancer cells far more than by cells of normal tissues; these molecules significantly contribute to cell proliferation, apoptosis, chemotaxis, adhesion and migration, activation of pathways for epithelial-mesenchymal transition (EMT) and signal transduction pathways that are directly associated with tumor progression and therefore play an essential role in invasion [53, 60, 66–75]. A relation between expression of uPA, uPAR, and PAI-1, on the one hand, and clinical and pathological signs of high risk and most adverse prognosis for cancer patients, on the other, has been proven [60, 69, 76]. Overexpression of uPA and uPAR on the cancer cell surface is associated with the terminal stage of malignant cell transformation that is responsible for invasion and metastasis; besides, uPA is involved in degradation of basal membrane and interstitial protein, which facilitates disease progression [47]. PAI-1 is an inhibitor of uPA and should seemingly prevent invasion and metastasis caused by uPA action. However, investigations show that excessive expression of PAI-1 can both reduce formation of metastases and, on the contrary, assist their formation [77–79]. Increased expression of PAI-1 is a negative prognostic signs in different types of human cancer, for example, in case of invasive breast cancer [80]. In contrast to PAI-1, high level of PAI-2 during cancer is always associated with decrease of tumor growth and metastasis [81].

The role of uPA in cancer was studied using (a) the embryonal chicken fibroblast cell line upon their transformation by viral oncogene Src of Schmidt-Ruppin strain, (b) cell cultures of murine

Экспрессия протеиназ различными типами стромальных клеток.**Expression of proteinases by different types of stromal cells.**

Cells	Proteinases
Macrophages	cathepsins B, C, D, H, L, S; MMP-2, 9, 14; plasmin; tPA, uPA
Neutrophils	cathepsins B, C, D, H; elastase; MMP-9
Lymphocytes	cathepsins C, D, H; granzymes B; MMP-3, 9
Fibroblasts	cathepsins B, C, D, L; MMP-2, 3, 9, 11, 13, 14; uPA
Mast cells	cathepsins C, D, G; elastase; granzymes B; MCP4; MMP-2, 9
Mesenchymal stem cells	cathepsins B, D; MMP-2
Tie2-expressing monocytes	cathepsin B; MMP-2
Endothelial cells	cathepsins B, D, L, S; MMP-2, 3, 14; uPA
Pericytes	MMP-9

Примечание. Cells — клетки; macrophages — макрофаги; neutrophils — нейтрофилы; lymphocytes — лимфоциты; fibroblasts — фибробласты; mastocytes — тучные клетки; mesenchymal stem cells — мезенхимальные стволовые клетки; expressing monocytes — экспрессирующие моноциты; endothelial cells — эндотелиальные клетки; pericytes — перicyты; proteinases — протеиназы; cathepsins — катепсины; plasmin — плазмин; elastase — эластаза; granzymes — гранзим.

фибробласты, эндотелиальные клетки и инфильтрирующиеся иммунные клетки являются источниками цистеиновых катепсинов, некоторых ММП и uPA, а среди инфильтрирующихся иммунных клеток одними из основных «поставщиков» стромальных протеиназ являются ассоциированные с опухолью макрофаги (табл.). Показано, что процесс опухолевого роста и развития, как и переход к злокачественности, часто связаны с дерегулированием нормальных механизмов протеолиза, что приводит к изменениям в активности многочисленных протеиназ, хотя при раке в большинстве случаев наблюдается повышение их активности [57]. В связи с этим многие протеазы рассматриваются в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Система uPA. Протеолитические системы uPA и ММП являются наиболее значимыми в развитии опухоли. uPA-система представляет собой мультифункциональную внеклеточную протеолитическую систему, которая играет ключевую роль в процессе фибринолиза, в разрушении внеклеточного СТМ и базальной клеточной мембраны, а также осуществляет регуляторные функции активируя универсальные внутриклеточные сигнальные пути непротеолитическим способом [58, 59]. uPA-система включает несколько компонентов — сериновую протеазу uPA, ее рецептор uPAR, и два эндогенных ингибиторов PAI-1 и PAI-2. Действие uPA-системы направлено на превращение неактивного плазминогена в плазмин, сериновую протеиназу широкого спектра действия, вовлеченную в большое количество патофизиологических процессов, требующих ремоделирования СТМ и базальной мембраны [60]. В молекуле плазминогена uPA гидролизует единственную пептидную связь (Arg561 — Val562) и при этом плазминоген превращается в плазмин [61]. Как и плазмин, uPA синтезируется в форме предшественника — pro-uPA, который активируется при связывании с uPAR [62] пре-

embryonal fibroblasts transformed by sarcoma virus, and (c) human melanoma and rhabdomyosarcoma cell lines [82, 83]. Those studies demonstrated that all cells subjected to cancer transformation produced uPA, which was later confirmed in tumor transplantation experiments [84]. However, the investigation of human colorectal cancer got opposite results: during colon adenocarcinoma, uPA expression was found in stromal cells only whereas was not found in tumor tissue [85, 86]. Currently, it has been proven that stromal cells produce the main components of uPA-system and their expression varies depending on the type of cancer [58]. In case of prostate cancer, uPA are synthesized mostly by macrophages [87], and in case of colon cancer and ductal breast cancer — by fibroblasts [88, 89]. As for uPAR, in case of prostate cancer it is expressed not only by neutrophils but by macrophages, too [89]; in case of colon cancer, uPAR is synthesized by macrophages and tumor cells [85, 90]; and in case of ductal breast cancer — mostly by macrophages [90]. During squamous cell skin cancer, uPA [91] and uPAR [92] are expressed by cancer cells only.

It has been shown that expression of uPA and uPAR by tumor-associated stromal cells intensifies cancer cell migration and invasion and is an adverse prognostic sign in many types of cancer. The essential role of tumor-associated fibroblasts in the progression of multiple myeloma has been demonstrated *in vivo* and *in vitro* [93]. It has been shown that clonal plasma cells in bone marrow results from close interaction between extracellular matrix and fibroblasts responsible for increased expression of uPA, uPAR and MMP. During ovarian epithelial cancer, uPA and uPAR expression was observed not only in tumor cells but also in the stroma of most primary tumors and areas affected by metastases [94]. In invasive breast carcinoma, overexpression of uPA, uPAR and PAI-1 was found both in the tumor tissue and in myoepithelial cells, myofibroblasts and macrophages [95–98]. However, in the investigation of TME influence on

имущественно под действием плазмина [63]. Это обуславливает существование между плазмином и uPA обратной связи, с помощью которой эти протеиназы могут активировать друг друга, что приводит к реактивации и их накоплению в перичеселлюлярном пространстве. Процесс активации pro-uPA может происходить также под действием некоторых других протеиназ, таких как катепсины В и L, термолизин, трипсин и калликреины [64]. Помимо плазмина, одними из основных мишеней uPA-системы являются ММП; uPA активирует предшественники секретируемых ММП — про-ММП, которые в совокупности способны гидролизовать все основные компоненты СТМ, высвобождая биоактивные молекулы и факторы роста. Повышенная экспрессия компонентов uPA-системы была обнаружена при различных раковых заболеваниях [60, 65].

Компоненты uPA-системы экспрессируются раковыми клетками в большей степени, чем клетками нормальных тканей; они участвуют в пролиферации клеток, апоптозе, хемотаксисе, адгезии и миграции, в активации путей эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и путей сигнальной трансдукции, которые непосредственно ассоциированы с опухолевой прогрессией, и тем самым играют ключевую роль в развитии инвазивных процессов [53, 60, 66–75]. Доказана взаимосвязь между экспрессией uPA, uPAR и PAI-1 и клинико-патологическими признаками высокого риска и худшего прогноза для пациентов с онкологическими заболеваниями [60, 69, 76]. Так, сверхэкспрессия uPA и uPAR на поверхности раковых клеток ассоциирована с конечной стадией трансформации злокачественных клеток, которая ответственна за инвазию и метастазирование. Кроме того uPA участвует в деградации базальной мембраны и внутриклеточных белков, что способствует опухолевой прогрессии [47]. PAI-1 является ингибитором uPA, и, казалось бы, должен предотвращать инвазию и метастазирование, вызванные действием uPA. Однако исследования показывают, что избыточная экспрессия PAI-1 может как снижать образование метастазов, так и наоборот, способствовать их образованию [77–79]. Повышенный уровень экспрессии PAI-1 является негативным прогностическим признаком при различных видах рака человека, например при инвазивном раке молочной железы [80]. В отличие от PAI-1, высокий уровень PAI-2 при раке всегда связан с уменьшением опухолевого роста и метастазирования [81].

Роль uPA при раке была изучена на клеточных линиях эмбриональных куриных фибробластов при их трансформации вирусным онкогеном Src штамма Шмидта-Руппина, в

breast carcinoma progression in situ (DCIS) and its transition to invasive carcinoma (IDC), it turned out that human breast myoepithelial cells can slow down DCIS development thanks to inhibition of proteolysis activated by uPA-uPAR interaction under the influence of PAI-1. *In vivo* experiments have shown that this process takes place thanks to inhibition of intracellular signal pathways of interleukin 6 (IL-6), which is one of essential cytokines involved in cancer development [99]. The experiments on MDA-MB-231 cell cultures have demonstrated that IL-6 produced by tumor cells induces the expression and secretion of MMP-2, MMP-9 and cathepsin-B in monocytes, promotes tumor growth, invasion and metastasis [100]. The investigation of the role of tumor-associated fibroblasts in breast cancer development carried out on MDA-MB-231 culture has shown that interaction of fibroblasts with cancer cells amplifies the expression of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in fibroblasts and PAI-1 in cancer cells; overexpression of both IGF-1 and PAI-1 promotes RhoA-signaling in cancer cells, which assists cell migration and invasion [101]. As regards the PAI-2 role in stromal cells, it is supposedly related to maintenance of stroma integrity and preservation of its structure. *In vitro* experiments have shown that in pancreas gland adenocarcinoma, stromal cells need PAI-2 for normal remodeling of collagen regulating interaction of fibroblasts and their binding with collagen inside ECM [66]. In experiments carried out *in vivo*, PAI-2 expression in fibroblasts was associated with decreased metastasis and longer survival while PAI-2 deficit caused tumor growth and local invasion due to poorer stroma integrity [66].

Overexpression of uPA-system components is currently regarded as a clinically meaningful biomarker in different types of cancer and its components are used as therapeutic targets for development of new therapeutic approaches aimed at creation of drugs inhibiting uPA-system action [47, 102, 103]. One of the most potent uPA inhibitors is Mesupron, a highly specific synthetic inhibitor based on 2-naphthamidin, the effect of which is intended to slow down tumor growth during pancreas gland cancer and breast cancer [104]. Peptides or peptidomimetics and antibodies have been suggested as uPA inhibitors; low-molecular antagonists of PAI-1 and antibodies have been suggested against PAI-1; and against uPAR — low-molecular peptides and monoclonal antibodies aimed at blocking the interaction between uPAR and uPA, also antisense RNA and target toxins [47, 53, 60, 105, 106].

Matrix metalloproteinases and their inhibitors. MMP, the expression of which grows drastically in tumors, play an essential role in the development of destructive processes (invasion and metastasis); they also perform regulatory functions

культуре эмбриональных фибробластов мышцы, трансформированных вирусом саркомы, а также на клеточных линиях меланомы и рабдомиосаркомы человека [82, 83]. Эти исследования показали, что все клетки, подвергшиеся опухолевой трансформации, продуцировали uPA, что было далее подтверждено в экспериментах по трансплантации опухолей [84]. Однако при изучении колоректального рака человека были получены противоположные результаты — при аденокарциноме толстой кишки экспрессия uPA была обнаружена лишь в стромальных клетках (и не обнаружена в опухолевой ткани) [85, 86]. В настоящее время доказано, что стромальные клетки продуцируют основные компоненты uPA-системы, причем их экспрессия варьируется в зависимости от вида рака [58]. Так при раке предстательной железы синтез uPA в основном осуществляется макрофагами [87], а при раке толстой кишки и протоковом раке молочной железы — фибробластами [88, 89]. Что касается uPAR, то при раке предстательной железы его экспрессируют не только нейтрофилы, но также и макрофаги [89], при раке толстой кишки uPAR синтезируется макрофагами и опухолевыми клетками [85, 90], а при протоковом раке молочной железы — в основном макрофагами [90]. При плоскоклеточном раке кожи uPA [91] и uPAR [92] экспрессируют только раковые клетки.

Показано, что экспрессия uPA и uPAR стромальными клетками, ассоциированными с опухолью, усиливает инвазию и миграцию раковых клеток и является плохим прогностическим признаком при многих типах рака. Существенная роль ассоциированных с опухолью фибробластов в прогрессировании множественной миеломы человека была продемонстрирована *in vivo* и *in vitro* [93]. Было показано, что размножение клональных плазматических клеток в костном мозге происходит в результате тесного взаимодействия между внеклеточным матриксом и фибробластами, которые отвечают за повышенную экспрессию uPA, uPAR и MMP. При эпителиальном раке яичников экспрессия uPA и uPAR наблюдалась не только в опухолевых клетках, но и в строме большинства первичных опухолей и участков, пораженных метастазами [94]. При инвазивных карциномах молочной железы повышенная экспрессия uPA, uPAR и PAI-1 была обнаружена как в опухолевой ткани, так и в миоэпителиальных клетках, миофибробластах и макрофагах [95–98]. Однако при исследовании влияния ОМ на прогрессирование карциномы молочной железы *in situ* (DCIS) и ее переход в инвазивную карциному (IDC), оказалось, что миоэпителиальные клетки молочной железы человека могут тормозить развитие

by releasing regulatory factors from ECM. MMP are endopeptidases, the enzymatic activity of which depends on Ca^{2+} and Zn^{2+} [107]. MMP belong to induced proteinases, vast majority of which is secreted from the cell, while six MMP are membrane-bound enzymes [108]. MMP were classified into several groups based on their structure and substrate specificity: collagenases, gelatinases, stromelysins, matrilysins, membrane-bound MMP (MT-MMP), and other non-classified MMP [109]. In the body, MMP are synthesized as inactive precursors (pro-MMP), which structure contains a domain included in 'cysteic switch' that has a cysteine residue preventing MMP binding with metal ions and thus keeping enzymes inactive [110–113]. This domain is removed when MMP is activated [114]. The main activator of secreted MMP is plasmin and membrane-bound MMP — furin [59, 115–117]. Activation of pro-MMP occurs in a stepwise manner: after activation by proteinases, subsequent activation involves MMP, such as MMP-3 and MMP-7 [109].

The action of MMP is aimed at destruction and remodeling of ECM and basal cell membranes; in aggregate, MMP are capable of hydrolyzing all essential components of ECM. Gelatinases MMP-2 and MMP-9 hydrolyze specifically type IV collagen — the basis of basal membranes, which allows tumor cells to migrate; while MT-MMP promotes ECM destruction in the pericellular space [117–119]. Besides, MMP perform also important regulatory functions by activating, inactivating and modifying properties of a whole number of biologically active molecules, such as growth factors, cytokines, interleukins, etc., as a result stimulating cell growth, proliferation and migration and assisting invasion process development [107, 120]. For example, MMP-2 (as well as some other MMP) can activate transforming growth factor β (TGF- β), which promotes epithelial-mesenchymal transition — an important stage of metastasis [118, 121].

MMP activity is regulated by endogenous metalloproteinase tissue inhibitors — TIMP [109]. There are four types of TIMP: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, and TIMP-4 [122]. They all can inhibit MMP activity with different efficacy. TIMP-1 inhibits predominantly MMP-1 and MMP-7; TIMP-2 is an effective inhibitor of MMP-2; TIMP-3 can inhibit MMP-2 and MMP-9; and TIMP-4 inhibits MMP-14 and MMP-2. It is worth mentioning that TIMP-2 is the only member of the TIMP family that specifically interacts on cell surface both with MMP-14 and with pro-MMP-2, thus promoting pro-MMP-2 activation; i.e. TIMP-2 can act simultaneously both as a MMP inhibitor and activator [14]. The balance between MMP and TIMP in a tissue determines the actual activity of MMP, ECM degradation, tissue remodeling, and tumor's proteolytic potential [123]. It has been shown that TME distur-

DCIS, что связано с ингибированием протеолиза, активируемого взаимодействием uPA-uPAR, под действием PAI-1. Эксперименты *in vivo* показали, что этот процесс происходит за счет торможения внутриклеточных сигнальных путей интерлейкина 6 (IL-6), который является одним из основных цитокинов, участвующих в развитии рака [99]. Эксперименты на клеточных культурах MDA-MB-231 показали, что IL-6, продуцируемый опухолевыми клетками, индуцирует экспрессию и секрецию ММП-2, ММП-9 и катепсина В в моноцитах, что способствует опухолевому росту, инвазии и метастазированию [100]. Изучение роли опухоль-ассоциированных фибробластов в развитии рака молочной железы, проведенное на культуре MDA-MB-231, показало, что взаимодействие фибробластов с раковыми клетками увеличивает экспрессию инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в фибробластах и экспрессию PAI-1 в раковых клетках; повышенная экспрессия как IGF-1, как и PAI-1, промотирует в раковых клетках RhoA-сигналинг, который способствует миграции клеток и инвазии [101]. Что касается исследования роли PAI-2 в стромальных структурах, то предполагается, что она связана с поддержанием целостности стромы и сохранением ее структуры. При аденокарциноме поджелудочной железы в экспериментах *in vitro*, было показано, что PAI-2 необходим стромальным клеткам для нормального ремоделирования коллагена, регулирующего взаимодействие фибробластов и их связывание с коллагеном внутри СТМ [66]. В исследованиях *in vivo* экспрессия PAI-2 в фибробластах была ассоциирована со снижением метастазирования и более длительным периодом выживания, а дефицит PAI-2 вызывал опухолевый рост и локальную инвазию, что было связано со снижением целостности стромы [66].

Повышенная экспрессия компонентов uPA-системы рассматривается в настоящее время в качестве клинически значимого биомаркера при различных видах рака, а ее компоненты используются в качестве терапевтических мишеней, которые служат для разработки новых терапевтических подходов, направленных на создание препаратов, тормозящих действие uPA-системы [47, 102, 103]. Одним из наиболее мощных ингибиторов uPA является мезупрон (Mesupron), высокоспецифичный синтетический ингибитор на основе 2-нафтамидина, действие которого направлено на торможение опухолевого роста при раке поджелудочной железы и молочной железы [104]. Также в качестве ингибиторов uPA были предложены пептиды или пептидомиметики и антитела; против PAI-1 — низкомолекулярные антагонисты PAI-1 и антитела; против uPAR — низкомолекулярные пеп-

тиды. Баланс MMP/TIMP correlation inside TME may lead to metastasis [14].

In normal tissues, MMP expression is very low or absent. MMP are induced by enzymes. During cancer, MMP activity in tumor tissue grows drastically, which largely determines development of tumor progression, invasion and metastasis of almost all types of cancers [124, 125]. That is why many MMPs were at first cloned from tumor cells [126, 127]. However, MMPs are synthesized not only by tumor cells, but also by the cells of blood vessels feeding the tumor and by various cells present in TME (table) [128]. *In vitro* and *in vivo* invasive melanoma and carcinoma investigations have shown an important role of TME for MMP-2, MMP-9, and MMP-14 induction in tumor cells [129, 130]. In melanoma specimens, the proteolytic activity of MMP-2 and MMP-9 was concentrated in tissue areas surrounding groups of melanoma cells, i.e. where tumor and stromal cells interact, while in the inner part of the tumor mass, no activity of those proteases was revealed [131]. On the contrary, the expression of MMP-14 during melanoma occurred mostly in tumor cells and during human carcinomas — in peritumoral stroma [132, 133]. In case of breast carcinomas, MMP-13 expression was observed mostly in stromal fibroblasts; and in the case of squamous cell cancer, on the contrary, MMP-13 was localized in tumor cells [134]. The investigation of MMP role in glioma development has shown that the main condition of tumor growth is MMP-2 expression by stromal cells [135]. One of the latest studies concerning TME role in stimulating migration and invasion has analyzed the morphological and molecular changes occurring during combined culture of fibroblasts and MG-63 osteosarcoma cell line [136]. The findings evidenced that the main source of MMP in the tumor microenvironment are fibroblasts, where the expression of MMP-9 was significantly higher than in MG-63 cells. In the presence of fibroblasts, intensified migration of MG-63 cells, increased expression of IL-6 and YKL-40 (cartilage glycoprotein, which gene is highly expressed in various human malignant neoplasms), and overexpression of VEGF, especially in MG-63, were observed. Hence, TME fibroblasts can promote tumor progression by expressing an increased amount of MMP responsible for ECM destruction, cell migration, and tumor metastasis.

The expression and proteolytic activity of MMP in tumor tissues depends on the tissue and tumor type and stage. One of the studies carried out on the metastatic prostate cancer model demonstrated that the activity of MMP-2, MMP-7, and MMP-9 increased upon transition to invasive metastatic carcinoma, and that their expression differed in different types of prostate cells (stromal cells, macrophages, and epithelial luminal cells) [137]. The authors also discovered substantial dif-

тиды и моноклональные антитела, направленные на блокирование взаимодействия uPAR с uPA, а также антисмысловые РНК и целевые токсины [47, 53, 60, 105, 106].

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. ММП, экспрессия которых в опухолях резко увеличивается, играют ключевую роль в развитии деструктивных процессов (инвазия и метастазирование), а также выполняют регуляторные функции, высвобождая из СТМ регуляторные факторы. ММП представляют собой эндопептидазы, ферментативная активность которых зависит от ионов Ca^{2+} и Zn^{2+} [107]. ММП относятся к индуцируемым протеиназам, основная часть которых секретируется из клетки, и шесть ММП являются мембраносвязанными ферментами [108]. На основе структуры и субстратной специфичности ММП разделены на несколько групп: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, мембраносвязанные ММП (MT-ММП), и другие неклассифицированные ММП [109]. В организме ММП синтезируются в виде неактивных предшественников (про-ММП), в структуре которых имеется домен, входящий в состав «цистеинового переключателя», содержащего остаток цистеина, предотвращающего связывание ММП с ионами металлов, и, таким образом, удерживающего ферменты в неактивной форме [110–113]. Этот домен удаляется при активации ММП [114]. Основным активатором секретируемых ММП является плазмин, а мембраносвязанных — фурин [59, 115–117]. Активация про-ММП происходит ступенчато. После активации протеиназами в дальнейшей активации принимают участие ММП, такие как ММП-3 и ММП-7 [109].

Действие ММП направлено на деструкцию и ремоделирование СТМ, а также базальных клеточных мембран; в совокупности ММП способны гидролизовать все основные компоненты СТМ. Желатиназы ММП-2 и ММП-9 специфически гидролизуют коллаген IV типа — основу базальных мембран, что позволяет опухолевым клеткам мигрировать, а MT-ММП способствуют деструкции СТМ в перичеллюлярном пространстве [117–119]. Кроме того, ММП выполняют также важные регуляторные функции, активируя, инактивируя и модифицируя свойства целого ряда биологически активных молекул, таких как факторы роста, цитокины, интерлейкины и др., что также приводит к стимуляции роста, пролиферации и миграции клеток, развитию инвазивных процессов [107, 120]. Например, ММП-2 (и некоторые другие ММП) могут активировать трансформирующий фактор роста β (TGF- β), который способствует эпителиально-мезенхимальному переходу, важному этапу метастазирования [118, 121].

ferences in the contribution of those proteases in the prostate cancer development: MMP-2 assisted neovascularization of immature blood vessels, MMP-7 increased the size of blood vessels without affecting the tumor, while MMP-9 not only increased the vessel size but also reduced the incidence of focal invasion of gland epithelium and facilitated infiltrative invasion independent on the vascular system [137].

The investigation of the role of MMP and their inhibitors in stromal fibroblasts and monocytes during four different types of breast cancer (type A, type B, HER-2-positive tumors, triple negative breast cancer) has shown that MMP-11 expression in monocytes correlated with an adverse prognosis in all cases. In type 'A' tumors, the expression of MMP-9, MMP-11, and TIMP-2 in fibroblasts correlated with adverse prognosis and in type 'B' tumors — the expression of MMP-14 in monocytes and TIMP-2 in fibroblasts. In case of HER-2-positive tumors, the expression of MMP-9 in monocytes correlated with adverse prognosis and in case of triple negative breast cancer — the expression of TIMP-1 in monocytes [138]. These data indicate, firstly, the important role of stromal cells in breast cancer development; secondly, the role of particular MMP and their inhibitors in disease development; and, thirdly, that assessment of their expression might be used as a prognostic marker in breast cancers of different types.

Slowing down of MMP expression and/or activity is considered capable of preventing effectively cancer invasion and metastasis. There are many methods to block MMP; nevertheless, none of them has been introduced into clinical practice [136, 139]. MMP initiate a whole range of pathways that themselves can both accelerate the tumor development process and suppress it. These findings point to the necessity of using different drugs to suppress tumor progression. At present, strategies are being brought to the forefront, which are aimed at creating drugs targeted at molecules produced in TME under the influence of MMP. One of such drugs is Bevacizumabum (Avastin), which represents monoclonal antibodies to VEGF released under the influence of various MMPs, such as MMP-2, -10, -11, -7, -9, -4 [140–143]. The effect of Bevacizumabum is to prevent VEGF binding to its receptor (VEGFR) found on the surface of endothelial cells and, thus, suppressing tumor growth and metastasis [144]. Bevacizumabum is employed in clinical practice to treat different cancers, such as segmented intestine, breast, pancreatic and prostate cancers.

Conclusion

TME represents a unique system that includes a heterogeneous population of cells secreting biologically active molecules (growth factors, cytokines, proteinases, etc.), and ECM [5]. The expression and processing of proteinases in stromal and tumor cells

Активность ММП регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ — ТИМП [109]. Известно четыре типа ТИМП — ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4 [122]. Все они могут ингибировать активность ММП с разной эффективностью. Так, ТИМП-1 преимущественно ингибирует ММП-1, ММП-7; ТИМП-2 является эффективным ингибитором ММП-2; ТИМП-3 может ингибировать ММП-2 и ММП-9, а ТИМП-4 ингибирует ММП-14 и ММП-2. Следует отметить, что ТИМП-2 является единственным членом семейства ТИМП, который специфически взаимодействует на клеточной поверхности как с ММП-14 так и с про-ММП-2, что способствует активации про-ММП-2, то есть ТИМП-2 может одновременно действовать как ингибитор и активатор ММП [14]. Баланс между ММП и ТИМП в ткани определяет реальную активность ММП, деградацию СТМ, ремоделирование ткани, а также протеолитический потенциал опухолей [123]. Показано, что нарушение внутри ОМ соотношения ММП/ТИМП может приводить к метастазированию [14].

В нормальных тканях экспрессия ММП находится на очень низком уровне или отсутствует. ММП являются индуцируемыми ферментами. При раке активность ММП в опухолевой ткани резко повышается, что в значительной степени определяет развитие опухолевой прогрессии, инвазию и метастазирование практически при всех видах рака [124, 125]. Именно поэтому впервые многие ММП были клонированы из опухолевых клеток [126, 127]. Однако ММП синтезируется не только опухолевыми клетками, а также клетками кровеносных сосудов, питающих опухоль, и различными клетками, находящимися в ОМ (табл.) [128]. Исследования, проведенные в системах *in vitro* и *in vivo* при инвазивной меланоме и карциноме, показали важную роль ОМ для индукции ММП-2, ММП-9 и ММП-14 в опухолевых клетках [129, 130]. В образцах меланомы протеолитическая активность ММП-2 и ММП-9 была локализована на участках ткани, окружающих группы клеток меланомы, т.е. там, где происходит взаимодействие между опухолевыми и стромальными клетками, в то время как во внутренней части опухолевой массы активности этих протеаз не наблюдалось [131]. Экспрессия ММП-14, наоборот, при меланоме в основном происходила в опухолевых клетках, а при карциномах человека — в перитуморальной строме [132, 133]. Экспрессия ММП-13 при карциномах молочной железы наблюдалась в основном в стромальных фибробластах, а при плоскоклеточном раке, наоборот, в опухолевых клетках [134]. При исследовании роли ММП в развитии глиом было

differ; hence, their contribution to tumor progression differs as well [145]. Contemporary studies demonstrate that investigations of different types of human cancer should take into account the whole complex of proteolytic interactions that depends not only on the contribution of tumor cells' proteinases but on the contribution of TM proteinases including endothelial cells, fibroblasts, adipocytes, pericytes, immune cells, and mesenchymal stem cells [3, 57]. Nowadays it is evident that a better deciphering of mechanisms of invasion and metastasis can be achieved only in experimental systems combining tumor and stromal cells. However, TM has its own characteristic features in different types of cancer, and the experimental systems to be employed should simulate the natural near-tumor environment including stroma and tumor-associated cells in each type of cancer. This may lead to appearance of a new strategy for preventing critical conditions in oncology.

Acknowledgment. The work has been done within the frames of the Program of Fundamental Scientific Research of State Academies of Sciences for Years 2013–2020.

показано, что основным условием опухолевого роста является экспрессия ММП-2 стромальными клетками [135]. В одном из последних исследований, касающемся роли ОМ в стимуляции процессов миграции и инвазии, были проанализированы морфологические и молекулярные изменения, происходящие при совместном культивировании фибробластов человека и клеточной линии остеосаркомы MG-63 [136]. Полученные результаты свидетельствовали, что основным источником ММП в микроокружении опухоли являются фибробласты, в которых экспрессия ММП-9 была существенно более высокой, чем в клетках MG-63. В присутствии фибробластов наблюдалось усиление миграции клеток MG-63, повышение экспрессии IL-6 и YKL-40 (хрящевой гликопротеин, ген которого является высоко экспрессированным при различных злокачественных новообразованиях человека), а также сверхэкспрессия VEGF особенно в MG-63. Таким образом, фибробласты ОМ могут способствовать опухолевой прогрессии экспрессируя повышенное количество ММП, которые отвечают за разрушение СТМ, миграцию клеток и метастазирование опухоли.

Экспрессия и протеолитическая активность ММП в опухолевых тканях зависит от ткани, вида опухоли и степени ее развития. Так в одном из исследований, проведенного на модели метастатического рака предстательной железы, было продемонстрировано, что активности ММП-2, ММП-7 и ММП-9 увеличивались при переходе к инвазивной метастатической

карциноме, а также, что их экспрессия отличалась в различных типах клеток простаты (стромальных клетках, макрофагах и эпителиальных просветных клетках) [137]. Авторы также обнаружили существенные различия во вкладе этих протеаз в развитие рака простаты: ММП-2 способствовала неоваскуляризации незрелых кровеносных сосудов, ММП-7 увеличивала размер кровеносных сосудов без влияния на опухоль, а ММП-9 не только увеличивала размер сосуда, но также снижала частоту очаговой инвазии железистого эпителия и способствовала независимой от сосудистой системы инфильтративной инвазии [137].

Исследование роли ММП и их ингибиторов в стромальных фибробластах и моноцитах при четырех различных типах рака молочной железы (тип А, тип В, HER-2-позитивные опухоли, тройной негативный рак молочной железы) показало, что экспрессия ММП-11 в моноцитах коррелировала с плохим прогнозом во всех случаях. При опухолях типа А с плохим прогнозом коррелировала экспрессия ММП-9, ММП-11 и ТИМП-2 в фибробластах, а при опухолях типа В — экспрессия ММП-14 в моноцитах и ТИМП-2 в фибробластах. При HER-2-позитивных опухолях с плохим прогнозом коррелировала экспрессия ММП-9 в моноцитах, а при тройном негативном раке молочной железы — экспрессия ТИМП-1 в моноцитах [138]. Эти данные указывают, во-первых, на важную роль стромальных клеток в развитии рака молочной железы, во-вторых, на роль отдельных ММП и их ингибиторов в развитии заболевания, а в-третьих, на то, что оценка их экспрессии может быть использована в качестве прогностического маркера при различных типах рака молочной железы.

Считается, что торможение экспрессии и/или активности ММП может эффективно предотвращать опухолевую инвазию и метастазирование. Существует множество способов блокирования ММП, однако ни один из них не был введен в клиническую практику [136, 139]. ММП запускают целый ряд путей, которые сами по себе могут как ускорять процесс развития опухоли, так и подавлять его. Эти данные указывают на необходимость использования различных препаратов для подавления опухолевой прогрессии. В настоящее время на первый план выдвигаются стратегии, направленные на создание препаратов, действие которых направлено на молекулы, образующиеся в ОМ

под действием ММП. Одним из таких препаратов является бевацизумаб (авастин), который представляет собой моноклональные антитела к VEGF, за высвобождение которого отвечают различные ММП, такие как ММП-2, -10, -11, -7, -9, -4 [140–143]. Действие бевацизумаба заключается в препятствовании связывания VEGF с его рецептом (VEGFR), находящимся на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к угнетению опухолевого роста и метастазирования [144]. Бевацизумаб применяется в клинике при различных видах рака человека, таких как рак ободочной кишки, молочной, поджелудочной и предстательной желез.

Заключение

ОМ представляет собой уникальную систему систему, включающую гетерогенную популяцию клеток, секретируемые биологически активные молекулы (факторы роста, цитокины, протеиназы и др.) и внеклеточный СТМ [5]. Экспрессия и процессинг протеиназ в стромальных и опухолевых клетках различаются, и, следовательно, их вклад в прогрессирование опухоли также различен [145]. Современные исследования демонстрируют, что при исследованиях разных типов рака человека следует принимать во внимание весь комплекс протеолитических взаимодействий, который зависит не только от вклада протеиназ опухолевых клеток, но также от вклада протеиназ ОМ, включая эндотелиальные клетки, фибробласты, адипоциты, перициты, иммунные клетки и мезенхимальные стволовые клетки [3, 57]. На сегодняшний день стало очевидно, что достижение лучшего понимания механизмов развития таких процессов, как инвазия и метастазирование, может быть достигнуто только в экспериментальных системах, объединяющих опухолевые и стромальные клетки. Однако при различных видах рака ОМ имеет свои характерные особенности, поэтому используемые системы должны моделировать естественную около-опухолевую среду, включающую строму и ассоциированные с опухолью клетки, при каждом из видов рака, что может привести к созданию новой стратегии предотвращения критических состояний при онкологии.

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

Литература

1. Bussard K.M., Mutkus L., Stumpf K., Gomez-Manzano C., Marini F.C. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 84. DOI: 10.1186/s13058-016-0740-2. PMID: 27515302
2. Bougnaud S., Golebiewska A., Oudin A., Keunen O., Harter P.N., Mäder L., Azuaje F., Fritah S., Stieber D., Kaoma T., Vallar L., Brons N.H.,

References

1. Bussard K.M., Mutkus L., Stumpf K., Gomez-Manzano C., Marini F.C. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 84. DOI: 10.1186/s13058-016-0740-2. PMID: 27515302
2. Bougnaud S., Golebiewska A., Oudin A., Keunen O., Harter P.N., Mäder L., Azuaje F., Fritah S., Stieber D., Kaoma T., Vallar L., Brons N.H.,

- Daubon T, Miletic H, Sundström T, Herold-Mende C, Mittelbronn M, Bjerkvig R, Niclou S.P. Molecular crosstalk between tumour and brain parenchyma instructs histopathological features in glioblastoma. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 31955–31971. DOI: 10.18632/oncotarget.7454. PMID: 27049916
3. Nilendu P, Sarode S.C., Jahagirdar D., Tandon I., Patil S., Sarode G.S., Pal J.K., Sharma N.K. Mutual concessions and compromises between stromal cells and cancer cells: driving tumor development and drug resistance. *Cell Oncol (Dordr)*. 2018; 41 (4): 353–367. DOI: 10.1007/s13402-018-0388-2. PMID: 30027403
 4. Hanahan D, Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230
 5. Bhome R., Al Saihatia H.A., Goh R.W., Bullock M.D., Primrose J.N., Thomas G.J., Sayan A.E., Mirnezami A.H. Translational aspects in targeting the stromal tumor microenvironment: From bench to bedside. *New Horiz. Transl. Med*. 2016; 3 (1): 9–21. DOI: 10.1016/j.nhttm.2016.03.001. PMID: 27275004
 6. Amend S. R., Pienta K. J. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget*. 2015; 6 (12): 9669–9678. DOI: 10.18632/oncotarget.3430. PMID: 25895024
 7. Amend S. R., Roy S., Brown J. S., Pienta K. J. Ecological paradigms to understand the dynamics of metastasis. *Cancer Lett*. 2016; 380 (1): 237–242. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.005. PMID: 26458994
 8. Camacho D. F., Pienta K. J. Disrupting the networks of cancer. *Clin. Cancer Res*. 2012; 18 (10): 2801–2808. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0366. PMID: 22442061
 9. de Groot A. E., Roy S., Brown J. S., Pienta K. J., Amend S. R. Revisiting seed and soil: examining the primary tumor and cancer cell foraging in metastasis. *Mol. Cancer Res*. 2017; 15 (4): 361–370. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0436. PMID: 28209759
 10. Maley C. C., Aktipis A., Graham T.A., Sottoriva A., Boddy A.M., Janiszewska M., Silva A.S., Gerlinger M., Yuan Y., Pienta K.J., Anderson K.S., Gatenby R., Swanton C., Posada D., Wu C.I., Schiffman J.D., Hwang E.S., Polyak K., Anderson A.R.A., Brown J.S., Greaves M., Shibata D. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. *Nat. Rev. Cancer* 2017; 17 (10): 605–619. DOI: 10.1038/nrc.2017.69. PMID: 28912577
 11. Valkenburg K.C., Amber E. de Groot, Kenneth J. Pienta. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (6): 366–381. DOI: 10.1038/s41571-018-0007-1. PMID: 29651130
 12. Najafi M., Goradel N.H., Farhood B., Salehi E., Solhjoo S., Toolee H., Kharazinejad E., Mortezaee K. Tumor microenvironment: Interactions and therapy. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (5): 5700–5721. DOI: 10.1002/jcp.27425. PMID: 30378106
 13. Breznik B., Motaln H., Lah Turnšek T. Proteases and cytokines as mediators of interactions between cancer and stromal cells in tumours. *Biol. Chem*. 2017; 398 (7): 709–719. DOI: 10.1515/hsz-2016-0283. PMID: 28002021
 14. Bourboulia D., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol*. 2010; 20 (3): 161–168. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002. PMID: 20470890
 15. Cun X., Li M., Wang S., Wang Y., Wang J., Lu Z., Yang R., Tang X., Zhang Z., He Q. A size switchable nanoplatfor for targeting the tumor microenvironment and deep tumor penetration. *Nanoscale*. 2018; 10 (21): 9935–9948. DOI: 10.1039/c8nr00640g. PMID: 29770822
 16. Cammarota F., Laukkanen M.O. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Stromal Evolution and Cancer Progression. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 4824573. DOI: 10.1155/2016/4824573. PMID: 26798356
 17. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток, *Вестник ВГМУ* 2013; 12 (2): 6–18.
 18. Borouhs L. K., DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nature Cell Biology*. 2015; 17 (4): 351–359. DOI: 10.1038/ncb3124. PMID: 25774832
 19. Muppalla J.N., Muddana K., Dorankula S.P., Thokala M.R., Pasupula A.P. Microenvironment-a role in tumour progression and prognosis. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (9): 2096–2099. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6619.3419. PMID: 24179956
 20. Antonio M.J., Le A. Different Tumor Microenvironments Lead to Different Metabolic Phenotypes. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1063: 119–129. DOI: 10.1007/978-3-319-77736-8_9. PMID: 29946782
 21. Kidd S., Spaeth E., Watson K., Burks J., Lu H., Klopp A., Andreff M., Marini F.C. Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adiposederived and bone marrow-derived stroma. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e30563. DOI: 10.1371/journal.pone.0030563. PMID: 22363446
 22. Xiong Y., McDonald L.T., Russell D.L., Kelly R.R., Wilson K.R., Mehrotra M., Soloff A.C., LaRue A.C. Hematopoietic stem cell-derived adipocytes and fibroblasts in the tumor microenvironment. *World J Stem Cells*. 2015; 7 (2): 253–265. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i2.253. PMID: 25815113
 23. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1650–1659. DOI: 10.1056/NEJM198612253152606. PMID: 3537791
 24. Kojima Y., Acar A., Eaton E.N., Mellody K.T., Scheel C., Ben-Porath I., Onder T.T., Wang Z.C., Richardson A.L., Weinberg R.A., Orimo A. Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling
- Daubon T, Miletic H, Sundström T, Herold-Mende C, Mittelbronn M, Bjerkvig R, Niclou S.P. Molecular crosstalk between tumour and brain parenchyma instructs histopathological features in glioblastoma. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 31955–31971. DOI: 10.18632/oncotarget.7454. PMID: 27049916
 3. Nilendu P, Sarode S.C., Jahagirdar D., Tandon I., Patil S., Sarode G.S., Pal J.K., Sharma N.K. Mutual concessions and compromises between stromal cells and cancer cells: driving tumor development and drug resistance. *Cell Oncol (Dordr)*. 2018; 41 (4): 353–367. DOI: 10.1007/s13402-018-0388-2. PMID: 30027403
 4. Hanahan D, Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230
 5. Bhome R., Al Saihatia H.A., Goh R.W., Bullock M.D., Primrose J.N., Thomas G.J., Sayan A.E., Mirnezami A.H. Translational aspects in targeting the stromal tumor microenvironment: From bench to bedside. *New Horiz. Transl. Med*. 2016; 3 (1): 9–21. DOI: 10.1016/j.nhttm.2016.03.001. PMID: 27275004
 6. Amend S. R., Pienta K. J. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget*. 2015; 6 (12): 9669–9678. DOI: 10.18632/oncotarget.3430. PMID: 25895024
 7. Amend S. R., Roy S., Brown J. S., Pienta K. J. Ecological paradigms to understand the dynamics of metastasis. *Cancer Lett*. 2016; 380 (1): 237–242. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.005. PMID: 26458994
 8. Camacho D. F., Pienta K. J. Disrupting the networks of cancer. *Clin. Cancer Res*. 2012; 18 (10): 2801–2808. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0366. PMID: 22442061
 9. de Groot A. E., Roy S., Brown J. S., Pienta K. J., Amend S. R. Revisiting seed and soil: examining the primary tumor and cancer cell foraging in metastasis. *Mol. Cancer Res*. 2017; 15 (4): 361–370. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0436. PMID: 28209759
 10. Maley C. C., Aktipis A., Graham T.A., Sottoriva A., Boddy A.M., Janiszewska M., Silva A.S., Gerlinger M., Yuan Y., Pienta K.J., Anderson K.S., Gatenby R., Swanton C., Posada D., Wu C.I., Schiffman J.D., Hwang E.S., Polyak K., Anderson A.R.A., Brown J.S., Greaves M., Shibata D. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. *Nat. Rev. Cancer* 2017; 17 (10): 605–619. DOI: 10.1038/nrc.2017.69. PMID: 28912577
 11. Valkenburg K.C., Amber E. de Groot, Kenneth J. Pienta. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (6): 366–381. DOI: 10.1038/s41571-018-0007-1. PMID: 29651130
 12. Najafi M., Goradel N.H., Farhood B., Salehi E., Solhjoo S., Toolee H., Kharazinejad E., Mortezaee K. Tumor microenvironment: Interactions and therapy. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (5): 5700–5721. DOI: 10.1002/jcp.27425. PMID: 30378106
 13. Breznik B., Motaln H., Lah Turnšek T. Proteases and cytokines as mediators of interactions between cancer and stromal cells in tumours. *Biol. Chem*. 2017; 398 (7): 709–719. DOI: 10.1515/hsz-2016-0283. PMID: 28002021
 14. Bourboulia D., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol*. 2010; 20 (3): 161–168. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002. PMID: 20470890
 15. Cun X., Li M., Wang S., Wang Y., Wang J., Lu Z., Yang R., Tang X., Zhang Z., He Q. A size switchable nanoplatfor for targeting the tumor microenvironment and deep tumor penetration. *Nanoscale*. 2018; 10 (21): 9935–9948. DOI: 10.1039/c8nr00640g. PMID: 29770822
 16. Cammarota F., Laukkanen M.O. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Stromal Evolution and Cancer Progression. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 4824573. DOI: 10.1155/2016/4824573. PMID: 26798356
 17. Kulikov V.A., Belyaeva L.E. Metabolic reprogramming of cancer cells. *Vest. VGMU* 2013; 12 (2): 6–18. [In Russ.]
 18. Borouhs L. K., DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nature Cell Biology*. 2015; 17 (4): 351–359. DOI: 10.1038/ncb3124. PMID: 25774832
 19. Muppalla J.N., Muddana K., Dorankula S.P., Thokala M.R., Pasupula A.P. Microenvironment-a role in tumour progression and prognosis. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (9): 2096–2099. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6619.3419. PMID: 24179956
 20. Antonio M.J., Le A. Different Tumor Microenvironments Lead to Different Metabolic Phenotypes. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1063: 119–129. DOI: 10.1007/978-3-319-77736-8_9. PMID: 29946782
 21. Kidd S., Spaeth E., Watson K., Burks J., Lu H., Klopp A., Andreff M., Marini F.C. Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adiposederived and bone marrow-derived stroma. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e30563. DOI: 10.1371/journal.pone.0030563. PMID: 22363446
 22. Xiong Y., McDonald L.T., Russell D.L., Kelly R.R., Wilson K.R., Mehrotra M., Soloff A.C., LaRue A.C. Hematopoietic stem cell-derived adipocytes and fibroblasts in the tumor microenvironment. *World J Stem Cells*. 2015; 7 (2): 253–265. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i2.253. PMID: 25815113
 23. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1650–1659. DOI: 10.1056/NEJM198612253152606. PMID: 3537791
 24. Kojima Y., Acar A., Eaton E.N., Mellody K.T., Scheel C., Ben-Porath I., Onder T.T., Wang Z.C., Richardson A.L., Weinberg R.A., Orimo A. Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling

- drives the evolution of tumorpromoting mammary stromal myofibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107 (46): 20009–20014. DOI: 10.1073/pnas.1013805107. PMID: 21041659
25. Spaeth E.L., Dembinski J.L., Sasser A.K., Watson K., Klopp A., Hall B., Andreeff M., Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One*. 2009; 4: e4992. DOI: 10.1371/journal.pone.0004992. PMID: 19352430
 26. Medrek C., Ponten E., Jirstrom K., Leandersersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2012; 12: 306. DOI: 10.1186/1471-2407-12-306. PMID: 22824040
 27. Smith H.A., Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells. *J Mol Med*. 2013; 91 (4): 411–429. DOI: 10.1007/s00109-013-1021-5. PMID: 23515621
 28. Brown J. M. Vasculogenesis: a crucial player in the resistance of solid tumours to radiotherapy. *Br J Radiol*. 2014; 87 (1035): 20130686. DOI: 10.1259/bjr.20130686. PMID: 24338942
 29. Hida K., Akiyama K., Ohga N., Maishi N., Hida Y. Tumour endothelial cells acquire drug resistance in a tumour microenvironment. *J Biochem*. 2013; 153 (3): 243–249. DOI: 10.1093/jb/mvs152. PMID: 23293323
 30. Kibria G., Hatakeyama H., Harashima H. Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system. *Arch. Pharm. Res*. 2014; 37 (1): 4–15. DOI: 10.1007/s12272-013-0276-2. PMID: 24272889
 31. Ruffell B., Coussens L. M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 27 (4): 462–472. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.015. PMID: 25858805
 32. van Beijnum J. R., Nowak-Sliwinska P., Huijbers E. J., Thijssen V. L., Griffioen A. W. The great escape; the hallmarks of resistance to anti-angiogenic therapy. *Pharmacol. Rev*. 2015; 67 (2): 441–461. DOI: 10.1124/pr.114.010215. PMID: 25769965
 33. Choi J., Cha Y.J., Koo J. S. Adipocyte biology in breast cancer: from silent bystander to active facilitator. *Prog. Lipid Res*. 2017; 69: 11–20. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.11.002. PMID: 29175445
 34. Kozin S. V., Kamoun W.S., Huang Y., Dawson M.R., Jain R.K., Duda D.G. Recruitment of myeloid but not endothelial precursor cells facilitates tumor regrowth after local irradiation. *Cancer Res*. 2010; 70 (14): 5679–5685. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4446. PMID: 20631066
 35. Ribas A. Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack. *Cancer Discov*. 2015; 5 (9): 915–919. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563. PMID: 26272491
 36. Roca H., Hernandez J., Weidner S., McEachin R.C., Fuller D., Sud S., Schumann T., Wilkinson J.E., Zaslavsky A., Li H., Maher C.A., Daignault-Newton S., Healy P.N., Pienta K.J. Transcription factors OVOL1 and OVOL2 induce the mesenchymal to epithelial transition in human cancer. *PLoS ONE*. 2013; 8 (10): e76773. DOI: 10.1371/journal.pone.0076773. PMID: 24124593
 37. Jarvelainen H., Sainio A., Koulu M., Wight T.N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev*. 2009; 61 (2): 198–223. DOI: 10.1124/pr.109.001289. PMID: 19549927
 38. Mammoto T., Ingber D. E. Mechanical control of tissue and organ development. *Development*. 2010; 137 (9): 1407–1420. DOI: 10.1242/dev.024166. PMID: 20388652
 39. Hynes R. O., Naba A. Overview of the matrisome — an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4 (1): a004903. DOI: 10.1101/cshperspect.a004903. PMID: 21937732
 40. Butcher D.T., Alliston T., Weaver V.M. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9 (2): 108–122. DOI: 10.1038/nrc2544. PMID: 19165226
 41. Levental K.R., Yu H., Kass L., Lakins J.N., Egeblad M., Erler J.T., Fong S.F., Csizsar K., Giaccia A., Weninger W., Yamauchi M., Gasser D.L., Weaver V.M. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*. 2009; 139 (5): 891–906. DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.027. PMID: 19931152
 42. Mouw J. K., Yui Y., Damiano L., Bainer R.O., Lakins J.N., Acerbi I., Ou G., Wijekoon A.C., Levental K.R., Gilbert P.M., Huang E.S., Chen Y.Y., Weaver V.M. Tissue mechanics modulate microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression. *Nat. Med*. 2014; 20 (4): 360–367. DOI: 10.1038/nm.3497. PMID: 24633304
 43. Kaukonen R., Mai A., Georgiadou M., Saari M., De Franceschi N., Betz T., Sihito H., Ventelä S., Elo L., Jokitalo E., Westermarck J., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Joensuu H., Grenman R., Ivaska J. Normal stroma suppresses cancer cell proliferation via mechanosensitive regulation of JMJD1a-mediated transcription. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12237. DOI: 10.1038/ncomms12237. PMID: 27488962
 44. Olumi A.F., Grossfeld G.D., Hayward S.W., Carroll P.R., Tlsty T.D., Cunha G.R. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res*. 1999; 59 (19): 5002–5011. PMID: 10519415
 45. Turk B., Turk D., Salvesen G.S. Regulating cysteine protease activity: essential role of protease inhibitors as guardians and regulators. *Curr Pharm Des*. 2002; 8 (18): 1623–1637. PMID: 12132995
 46. Hedrich J., Lottaz D., Meyer K., Yiallourous I., Jahnhen-Dechent W., Stöcker W., Becker-Pauls C. Fetuin-A and Cystatin C Are Endogenous Inhibitors of Human Meprin Metalloproteases. *Biochemistry*. 2010; 49 (39): 8599–8607. DOI: 10.1021/bi1004238. PMID: 20806899
 - drives the evolution of tumorpromoting mammary stromal myofibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107 (46): 20009–20014. DOI: 10.1073/pnas.1013805107. PMID: 21041659
 25. Spaeth E.L., Dembinski J.L., Sasser A.K., Watson K., Klopp A., Hall B., Andreeff M., Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One*. 2009; 4: e4992. DOI: 10.1371/journal.pone.0004992. PMID: 19352430
 26. Medrek C., Ponten E., Jirstrom K., Leandersersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2012; 12: 306. DOI: 10.1186/1471-2407-12-306. PMID: 22824040
 27. Smith H.A., Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells. *J Mol Med*. 2013; 91 (4): 411–429. DOI: 10.1007/s00109-013-1021-5. PMID: 23515621
 28. Brown J. M. Vasculogenesis: a crucial player in the resistance of solid tumours to radiotherapy. *Br J Radiol*. 2014; 87 (1035): 20130686. DOI: 10.1259/bjr.20130686. PMID: 24338942
 29. Hida K., Akiyama K., Ohga N., Maishi N., Hida Y. Tumour endothelial cells acquire drug resistance in a tumour microenvironment. *J Biochem*. 2013; 153 (3): 243–249. DOI: 10.1093/jb/mvs152. PMID: 23293323
 30. Kibria G., Hatakeyama H., Harashima H. Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system. *Arch. Pharm. Res*. 2014; 37 (1): 4–15. DOI: 10.1007/s12272-013-0276-2. PMID: 24272889
 31. Ruffell B., Coussens L. M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 27 (4): 462–472. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.015. PMID: 25858805
 32. van Beijnum J. R., Nowak-Sliwinska P., Huijbers E. J., Thijssen V. L., Griffioen A. W. The great escape; the hallmarks of resistance to anti-angiogenic therapy. *Pharmacol. Rev*. 2015; 67 (2): 441–461. DOI: 10.1124/pr.114.010215. PMID: 25769965
 33. Choi J., Cha Y.J., Koo J. S. Adipocyte biology in breast cancer: from silent bystander to active facilitator. *Prog. Lipid Res*. 2017; 69: 11–20. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.11.002. PMID: 29175445
 34. Kozin S. V., Kamoun W.S., Huang Y., Dawson M.R., Jain R.K., Duda D.G. Recruitment of myeloid but not endothelial precursor cells facilitates tumor regrowth after local irradiation. *Cancer Res*. 2010; 70 (14): 5679–5685. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4446. PMID: 20631066
 35. Ribas A. Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack. *Cancer Discov*. 2015; 5 (9): 915–919. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563. PMID: 26272491
 36. Roca H., Hernandez J., Weidner S., McEachin R.C., Fuller D., Sud S., Schumann T., Wilkinson J.E., Zaslavsky A., Li H., Maher C.A., Daignault-Newton S., Healy P.N., Pienta K.J. Transcription factors OVOL1 and OVOL2 induce the mesenchymal to epithelial transition in human cancer. *PLoS ONE*. 2013; 8 (10): e76773. DOI: 10.1371/journal.pone.0076773. PMID: 24124593
 37. Jarvelainen H., Sainio A., Koulu M., Wight T.N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev*. 2009; 61 (2): 198–223. DOI: 10.1124/pr.109.001289. PMID: 19549927
 38. Mammoto T., Ingber D. E. Mechanical control of tissue and organ development. *Development*. 2010; 137 (9): 1407–1420. DOI: 10.1242/dev.024166. PMID: 20388652
 39. Hynes R. O., Naba A. Overview of the matrisome — an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4 (1): a004903. DOI: 10.1101/cshperspect.a004903. PMID: 21937732
 40. Butcher D.T., Alliston T., Weaver V.M. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9 (2): 108–122. DOI: 10.1038/nrc2544. PMID: 19165226
 41. Levental K.R., Yu H., Kass L., Lakins J.N., Egeblad M., Erler J.T., Fong S.F., Csizsar K., Giaccia A., Weninger W., Yamauchi M., Gasser D.L., Weaver V.M. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*. 2009; 139 (5): 891–906. DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.027. PMID: 19931152
 42. Mouw J. K., Yui Y., Damiano L., Bainer R.O., Lakins J.N., Acerbi I., Ou G., Wijekoon A.C., Levental K.R., Gilbert P.M., Huang E.S., Chen Y.Y., Weaver V.M. Tissue mechanics modulate microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression. *Nat. Med*. 2014; 20 (4): 360–367. DOI: 10.1038/nm.3497. PMID: 24633304
 43. Kaukonen R., Mai A., Georgiadou M., Saari M., De Franceschi N., Betz T., Sihito H., Ventelä S., Elo L., Jokitalo E., Westermarck J., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Joensuu H., Grenman R., Ivaska J. Normal stroma suppresses cancer cell proliferation via mechanosensitive regulation of JMJD1a-mediated transcription. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12237. DOI: 10.1038/ncomms12237. PMID: 27488962
 44. Olumi A.F., Grossfeld G.D., Hayward S.W., Carroll P.R., Tlsty T.D., Cunha G.R. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res*. 1999; 59 (19): 5002–5011. PMID: 10519415
 45. Turk B., Turk D., Salvesen G.S. Regulating cysteine protease activity: essential role of protease inhibitors as guardians and regulators. *Curr Pharm Des*. 2002; 8 (18): 1623–1637. PMID: 12132995
 46. Hedrich J., Lottaz D., Meyer K., Yiallourous I., Jahnhen-Dechent W., Stöcker W., Becker-Pauls C. Fetuin-A and Cystatin C Are Endogenous Inhibitors of Human Meprin Metalloproteases. *Biochemistry*. 2010; 49 (39): 8599–8607. DOI: 10.1021/bi1004238. PMID: 20806899

47. Wyganowska-Świątkowska M., Tarnowski M., Murtagh D., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically. *Int J Mol Med.* 2019; 43 (1): 15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983. PMID: 30431071
48. Pulz L.H., Strefezzi R.F. Proteases as prognostic markers in human and canine cancers. *Vet Comp Oncol.* 2017; 15 (3): 669–683. DOI: 10.1111/vco.12223. PMID: 27136601
49. Verollet C., Charrière G.M., Labrousse A., Cougoule C., Le Cabec V., Maridonneau-Parini I. Extracellular proteolysis in macrophage migration: Losing grip for a breakthrough. *Eur J Immunol.* 2011; 41: 2805–2813. DOI: 10.1002/eji.201141538. PMID: 21953638
50. Roycik M.D., Fang X., Sang Q.X. A fresh prospect of extracellular matrix hydrolytic enzymes and their substrates. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (12): 1295–1308. PMID: 19355969
51. Christiaens V., Lijnen H.R. Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase systems in development of adipose tissue. *Arch Physiol Biochem.* 2006; 112 (4–5): 254–259. DOI: 10.1080/13813450601093567. PMID: 17178599
52. Riddick A.C., Shukla C.J., Pennington C.J., Bass R., Nuttall R.K., Hogan A., Sethia K.K., Ellis V., Collins A.T., Maitland N.J., Ball R.Y., Edwards D.R. Identification of degradome components associated with prostate cancer progression by expression analysis of human prostatic tissues. *Br J Cancer.* 2005; 92 (12): 2171–2180. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602630. PMID: 15928670
53. Eatemadi A., Aiyelabegan H.T., Negahdari B., Mazlomi M.A., Daraee H., Daraee N., Eatemadi R., Sadroddiny E. Role of protease and protease inhibitors in cancer pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2017; 86: 221–231. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.021. PMID: 28006747
54. Liu W.L., Liu D., Cheng K., Liu Y.J., Xing S., Chi P.D., Liu X.H., Xue N., Lai Y.Z., Guo L., Zhang G. Evaluating the diagnostic and prognostic value of circulating cathepsin S in gastric cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (19): 28124–28138. DOI: 10.18632/oncotarget.8582. PMID: 27058412
55. Pišlar A., Perišić Nanut M., Kos J. Lysosomal cysteine peptidases-Molecules signaling tumor cell death and survival. *Semin Cancer Biol.* 2015; 35: 168–179. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.08.001. PMID: 26255843
56. Wallin H., Abrahamson M., Ekstrom U. Cystatin C properties crucial for uptake and inhibition of intracellular target enzymes. *J Biol Chem.* 2013; 288 (23): 17019–17029. DOI: 10.1074/jbc.M113.453449. PMID: 23629651
57. Mason S.D., Joyce J.A. Proteolytic networks in cancer. *Trends Cell Biol.* 2011; 21 (4): 228–237. DOI: 10.1016/j.tcb.2010.12.002. PMID: 25086747
58. Jaiswal R.K., Varshney A. K., Yadava P.K. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system. *Biomed Pharmacother.* 2018; 98: 886–898. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.029. PMID: 29571259
59. Кузавская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (6): 61–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
60. Mahmood N., Mihalciu C., Rabbani S.A. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol.* 2018; 8: 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024. PMID: 29484286
61. Binder B.R. Physiology and Pathophysiology of the Fibrinolytic System. *Fibrinolysis.* 1995; 9 (1): 3–8. DOI: 10.1016/S0268-9499(05)80002-5.
62. Behrendt N., Ronne E., Dano K. The structure and function of the urokinase receptor, a membrane protein governing plasminogen activation on the cell surface. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995; 376 (5): 269–279. PMID: 7662169
63. Skrzydlewska E., Sulkowska M., Koda M., Sulkowski S. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (9): 1251–1266. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1251. PMID: 15761961
64. Sotiropoulou G., Pampalakis G., Diamandis E.P. Functional roles of human kallikrein-related peptidases. *J Biol Chem.* 2009; 284 (48): 32989–32994. DOI: 10.1074/jbc.R109.027946. PMID: 19819870
65. Dass K., Ahmad A., Azmi A.S., Sarkar S.H., Sarkar F.H. Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34 (2): 122–136. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.10.005. PMID: 18162327
66. Harris N.L.E., Vennin C., Conway J.R.W., Vine K.L., Pinese M., Cowley M.J., Shearer R.F., Lucas M.C., Herrmann D., Allam A.H., Pajic M., Morton J.P. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Biankin A.V., Ranson M., Timpson P., Saunders D.N. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene.* 2017; 36 (30): 4288–4298. DOI: 10.1038/onc.2017.63. PMID: 28346421
67. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Takahashi J., Kojima S., Yamashita A., Tomio K., Nagamatsu T., Wada-Hiraike O., Oda K., Osuga Y., Fujii T. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int. J. Oncol.* 2016; 48 (2): 829–835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283. PMID: 26676222
68. Ellis V. In: Handbook of Proteolytic Enzymes, vol. 3 (Rawlings N.D., Salvesen G., eds.), Academic Press, 2013: 2938–2945.
69. Noh H., Hong S., Huang S. Role of urokinase receptor in tumor progression and development. *Theranostics.* 2013; 3 (7): 487–495. DOI: 10.1158/1538-7441.2013-01418. PMID: 23843896.
47. Wyganowska-Świątkowska M., Tarnowski M., Murtagh D., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically. *Int J Mol Med.* 2019; 43 (1): 15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983. PMID: 30431071
48. Pulz L.H., Strefezzi R.F. Proteases as prognostic markers in human and canine cancers. *Vet Comp Oncol.* 2017; 15 (3): 669–683. DOI: 10.1111/vco.12223. PMID: 27136601
49. Verollet C., Charrière G.M., Labrousse A., Cougoule C., Le Cabec V., Maridonneau-Parini I. Extracellular proteolysis in macrophage migration: Losing grip for a breakthrough. *Eur J Immunol.* 2011; 41: 2805–2813. DOI: 10.1002/eji.201141538. PMID: 21953638
50. Roycik M.D., Fang X., Sang Q.X. A fresh prospect of extracellular matrix hydrolytic enzymes and their substrates. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (12): 1295–1308. PMID: 19355969
51. Christiaens V., Lijnen H.R. Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase systems in development of adipose tissue. *Arch Physiol Biochem.* 2006; 112 (4–5): 254–259. DOI: 10.1080/13813450601093567. PMID: 17178599
52. Riddick A.C., Shukla C.J., Pennington C.J., Bass R., Nuttall R.K., Hogan A., Sethia K.K., Ellis V., Collins A.T., Maitland N.J., Ball R.Y., Edwards D.R. Identification of degradome components associated with prostate cancer progression by expression analysis of human prostatic tissues. *Br J Cancer.* 2005; 92 (12): 2171–2180. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602630. PMID: 15928670
53. Eatemadi A., Aiyelabegan H.T., Negahdari B., Mazlomi M.A., Daraee H., Daraee N., Eatemadi R., Sadroddiny E. Role of protease and protease inhibitors in cancer pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2017; 86: 221–231. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.021. PMID: 28006747
54. Liu W.L., Liu D., Cheng K., Liu Y.J., Xing S., Chi P.D., Liu X.H., Xue N., Lai Y.Z., Guo L., Zhang G. Evaluating the diagnostic and prognostic value of circulating cathepsin S in gastric cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (19): 28124–28138. DOI: 10.18632/oncotarget.8582. PMID: 27058412
55. Pišlar A., Perišić Nanut M., Kos J. Lysosomal cysteine peptidases-Molecules signaling tumor cell death and survival. *Semin Cancer Biol.* 2015; 35: 168–179. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.08.001. PMID: 26255843
56. Wallin H., Abrahamson M., Ekstrom U. Cystatin C properties crucial for uptake and inhibition of intracellular target enzymes. *J Biol Chem.* 2013; 288 (23): 17019–17029. DOI: 10.1074/jbc.M113.453449. PMID: 23629651
57. Mason S.D., Joyce J.A. Proteolytic networks in cancer. *Trends Cell Biol.* 2011; 21 (4): 228–237. DOI: 10.1016/j.tcb.2010.12.002. PMID: 25086747
58. Jaiswal R.K., Varshney A. K., Yadava P.K. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system. *Biomed Pharmacother.* 2018; 98: 886–898. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.029. PMID: 29571259
59. Кузавская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Урокиназа-Типа Плазминогена Активатор Система в Норме и в Жизнеугрожающих Процесах (Обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (6): 61–79. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
60. Mahmood N., Mihalciu C., Rabbani S.A. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol.* 2018; 8: 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024. PMID: 29484286
61. Binder B.R. Physiology and Pathophysiology of the Fibrinolytic System. *Fibrinolysis.* 1995; 9 (1): 3–8. DOI: 10.1016/S0268-9499(05)80002-5.
62. Behrendt N., Ronne E., Dano K. The structure and function of the urokinase receptor, a membrane protein governing plasminogen activation on the cell surface. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995; 376 (5): 269–279. PMID: 7662169
63. Skrzydlewska E., Sulkowska M., Koda M., Sulkowski S. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (9): 1251–1266. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1251. PMID: 15761961
64. Sotiropoulou G., Pampalakis G., Diamandis E.P. Functional roles of human kallikrein-related peptidases. *J Biol Chem.* 2009; 284 (48): 32989–32994. DOI: 10.1074/jbc.R109.027946. PMID: 19819870
65. Dass K., Ahmad A., Azmi A.S., Sarkar S.H., Sarkar F.H. Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34 (2): 122–136. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.10.005. PMID: 18162327
66. Harris N.L.E., Vennin C., Conway J.R.W., Vine K.L., Pinese M., Cowley M.J., Shearer R.F., Lucas M.C., Herrmann D., Allam A.H., Pajic M., Morton J.P. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Biankin A.V., Ranson M., Timpson P., Saunders D.N. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene.* 2017; 36 (30): 4288–4298. DOI: 10.1038/onc.2017.63. PMID: 28346421
67. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Takahashi J., Kojima S., Yamashita A., Tomio K., Nagamatsu T., Wada-Hiraike O., Oda K., Osuga Y., Fujii T. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int. J. Oncol.* 2016; 48 (2): 829–835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283. PMID: 26676222
68. Ellis V. In: Handbook of Proteolytic Enzymes, vol. 3 (Rawlings N.D., Salvesen G., eds.), Academic Press, 2013: 2938–2945.

70. Gonias S.L., Hu J. Urokinase receptor and resistance to targeted anticancer agents. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 154. DOI: 10.3389/fphar.2015.00154. PMID: 26283964
71. Santibanez J.F., Obradović H., Kukolj T., Krstić J. Transforming growth factor- β , matrix metalloproteinases, and urokinase-type plasminogen activator interaction in the cancer epithelial to mesenchymal transition. *Dev. Dyn.* 2018; 247 (3): 382–395. DOI: 10.1002/dvdy.24554. PMID: 28722327
72. Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S., D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2009; 9 (1): 32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002. PMID: 19200050
73. Jo M., Lester R.D., Montel V., Eastman B., Takimoto S., Gonias S.L. Reversibility of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced in breast cancer cells by activation of urokinase receptor-dependent cell signaling. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (34): 22825–22833. DOI: 10.1074/jbc.M109.023960. PMID: 19546228
74. Gilder A.S., Natali L., Van Dyk D.M., Zalfa C., Banki M.A., Pizzo D.P., Wang H., Klemke R.L., Mantuano E., Gonias S.L. The Urokinase Receptor Induces a Mesenchymal Gene Expression Signature in Glioblastoma Cells and Promotes Tumor Cell Survival in Neurosphere. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 2982. DOI: 10.1038/s41598-018-21358-1. PMID: 29445239
75. Vandooren J., Opdenakker G., Loadman P.M., Edwards D.R. Proteases in cancer drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2016; 97: 144–155. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.020. PMID: 26756735
76. Mekkaawy A.H., Pourgholami M.H., Morris D.L. Involvement of urokinasetype plasminogen activator system in cancer: an overview. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (5): 918–956. DOI: 10.1002/med.21308. PMID: 24549574
77. Alizadeh H., Ma D., Berman M., Bellingham D., Comerford S.A., Gething M.J.H., Sambrook J.E., Niederkorn J.Y. Tissue-type plasminogen activator-induced invasion and metastasis of murine melanomas. *Curr Eye Res.* 1995; 14 (6): 449–458. PMID: 7671626
78. Ma D., Gerard R.D., Li X-Y, Alizadeh H., Niederkorn J.Y. Inhibition of metastasis of intraocular melanomas by adenovirus-mediated gene transfer of plasminogen activator inhibitor type-1 in an athymic mouse model. *Blood.* 1997; 90 (7): 2738–2746. PMID: 9326241
79. Liu G., Shuman M.A., Cohen R.L. Co-expression of urokinase, urokinase receptor and PAI-1 is necessary for optimum invasiveness of cultured lung cancer cells. *Int J Cancer* 1995; 60 (4): 501–506. PMID: 7829264
80. Duffy M.J. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: From pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem.* 2002; 48 (8): 1194–1197. PMID: 12142372
81. Croucher D.R., Saunders D.N., Lobov S., Ranson M. Revisiting the biological roles of PAI2 (SERPINB2) in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 535–545. DOI: 10.1038/nrc2400. PMID: 18548086
82. Unkeless J., Dano K., Kellerman G.M., Reich E. Fibrinolysis associated with oncogenic transformation. Partial purification and characterization of the cell factor, a plasminogen activator. *J. Biol. Chem.* 1974; 249 (13): 4295–4305. PMID: 4368727
83. Danø K., Reich E. Serine enzymes released by cultured neoplastic cells. *J. Exp. Med.* 1978; 147 (3): 745–757. DOI: 10.1084/jem.147.3.745. PMID: 632749
84. Skriver L., L.I. Larsson, V. Kielberg, L.S. Nielsen, P.B. Andresen, P. Kristensen, K. Danø Immunocytochemical localization of urokinase-type plasminogen activator in Lewis lung carcinoma. *J. Cell Biol.* 1984; 99 (2): 753–757. DOI: 10.1083/jcb.99.2.753. PMID: 6378927
85. Pyke C., Kristensen P., Ralfkiaer E., Grøndahl-Hansen J., Eriksen J., Blasi E., Danø K. Urokinase-type plasminogen activator is expressed in stromal cells and its receptor in cancer cells at invasive foci in human colon adenocarcinomas. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (5): 1059–1067. PMID: 1850957
86. Grøndahl-Hansen J., Ralfkiaer E., Kirkeby L.T., Kristensen P., Lund L.R., Danø K. Localization of urokinase-type plasminogen activator in stromal cells in adenocarcinomas of the colon in humans. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (1): 111–117. PMID: 1702928
87. Usher P.A., Thomsen O.F., Iversen P., Johnsen M., Brünner N., Høyer-Hansen G., Andreasen P., Danø K., Nielsen B.S. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and type-1 inhibitor in malignant and benign prostate tissue. *Int. J. Cancer.* 2005; 113 (6): 870–880. DOI: 10.1002/ijc.20665. PMID: 15515049
88. Nielsen B.S., Sehested M., Timshel S., Pyke C., Danø K. Messenger RNA for urokinase plasminogen activator is expressed in myofibroblasts adjacent to cancer cells in human breast cancer. *Lab. Invest. J. Tech. Methods Pathol.* 1996; 74 (1): 168–177. PMID: 8569179
89. Nielsen B.S., Sehested M., Duun S., Rank F., Timshel S., Rygaard J., Johnsen M., Danø K. Urokinase plasminogen activator is localized in stromal cells in ductal breast cancer. *Lab. Invest. J. Tech. Methods Pathol.* 2001; 81 (11): 1485–1501. PMID: 11706057
90. Pyke C., Graem N., Ralfkiaer E., Rønne E., Høyer-Hansen G., Brünner N., Danø K. Receptor for urokinase is present in tumor-associated macrophages in ductal breast carcinoma. *Cancer Res.* 1993; 53 (8): 1911–1915. PMID: 8385573
91. Römer J., Lund L.R., Eriksen J., Ralfkiaer E., Zeheb R., Gelehrter T.D., Danø K., Kristensen P. Differential expression of urokinase-type plasminogen activator and its type-1 inhibitor during healing of mouse
69. Noh H., Hong S., Huang S. Role of urokinase receptor in tumor progression and development. *Theranostics.* 2013; 3 (7): 487–495. DOI: 10.7150/thno.4218. PMID: 23843896
70. Gonias S.L., Hu J. Urokinase receptor and resistance to targeted anticancer agents. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 154. DOI: 10.3389/fphar.2015.00154. PMID: 26283964
71. Santibanez J.F., Obradović H., Kukolj T., Krstić J. Transforming growth factor- β , matrix metalloproteinases, and urokinase-type plasminogen activator interaction in the cancer epithelial to mesenchymal transition. *Dev. Dyn.* 2018; 247 (3): 382–395. DOI: 10.1002/dvdy.24554. PMID: 28722327
72. Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S., D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2009; 9 (1): 32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002. PMID: 19200050
73. Jo M., Lester R.D., Montel V., Eastman B., Takimoto S., Gonias S.L. Reversibility of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced in breast cancer cells by activation of urokinase receptor-dependent cell signaling. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (34): 22825–22833. DOI: 10.1074/jbc.M109.023960. PMID: 19546228
74. Gilder A.S., Natali L., Van Dyk D.M., Zalfa C., Banki M.A., Pizzo D.P., Wang H., Klemke R.L., Mantuano E., Gonias S.L. The Urokinase Receptor Induces a Mesenchymal Gene Expression Signature in Glioblastoma Cells and Promotes Tumor Cell Survival in Neurosphere. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 2982. DOI: 10.1038/s41598-018-21358-1. PMID: 29445239
75. Vandooren J., Opdenakker G., Loadman P.M., Edwards D.R. Proteases in cancer drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2016; 97: 144–155. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.020. PMID: 26756735
76. Mekkaawy A.H., Pourgholami M.H., Morris D.L. Involvement of urokinasetype plasminogen activator system in cancer: an overview. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (5): 918–956. DOI: 10.1002/med.21308. PMID: 24549574
77. Alizadeh H., Ma D., Berman M., Bellingham D., Comerford S.A., Gething M.J.H., Sambrook J.E., Niederkorn J.Y. Tissue-type plasminogen activator-induced invasion and metastasis of murine melanomas. *Curr Eye Res.* 1995; 14 (6): 449–458. PMID: 7671626
78. Ma D., Gerard R.D., Li X-Y, Alizadeh H., Niederkorn J.Y. Inhibition of metastasis of intraocular melanomas by adenovirus-mediated gene transfer of plasminogen activator inhibitor type-1 in an athymic mouse model. *Blood.* 1997; 90 (7): 2738–2746. PMID: 9326241
79. Liu G., Shuman M.A., Cohen R.L. Co-expression of urokinase, urokinase receptor and PAI-1 is necessary for optimum invasiveness of cultured lung cancer cells. *Int J Cancer* 1995; 60 (4): 501–506. PMID: 7829264
80. Duffy M.J. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: From pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem.* 2002; 48 (8): 1194–1197. PMID: 12142372
81. Croucher D.R., Saunders D.N., Lobov S., Ranson M. Revisiting the biological roles of PAI2 (SERPINB2) in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 535–545. DOI: 10.1038/nrc2400. PMID: 18548086
82. Unkeless J., Dano K., Kellerman G.M., Reich E. Fibrinolysis associated with oncogenic transformation. Partial purification and characterization of the cell factor, a plasminogen activator. *J. Biol. Chem.* 1974; 249 (13): 4295–4305. PMID: 4368727
83. Danø K., Reich E. Serine enzymes released by cultured neoplastic cells. *J. Exp. Med.* 1978; 147 (3): 745–757. DOI: 10.1084/jem.147.3.745. PMID: 632749
84. Skriver L., L.I. Larsson, V. Kielberg, L.S. Nielsen, P.B. Andresen, P. Kristensen, K. Danø Immunocytochemical localization of urokinase-type plasminogen activator in Lewis lung carcinoma. *J. Cell Biol.* 1984; 99 (2): 753–757. DOI: 10.1083/jcb.99.2.753. PMID: 6378927
85. Pyke C., Kristensen P., Ralfkiaer E., Grøndahl-Hansen J., Eriksen J., Blasi E., Danø K. Urokinase-type plasminogen activator is expressed in stromal cells and its receptor in cancer cells at invasive foci in human colon adenocarcinomas. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (5): 1059–1067. PMID: 1850957
86. Grøndahl-Hansen J., Ralfkiaer E., Kirkeby L.T., Kristensen P., Lund L.R., Danø K. Localization of urokinase-type plasminogen activator in stromal cells in adenocarcinomas of the colon in humans. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (1): 111–117. PMID: 1702928
87. Usher P.A., Thomsen O.F., Iversen P., Johnsen M., Brünner N., Høyer-Hansen G., Andreasen P., Danø K., Nielsen B.S. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and type-1 inhibitor in malignant and benign prostate tissue. *Int. J. Cancer.* 2005; 113 (6): 870–880. DOI: 10.1002/ijc.20665. PMID: 15515049
88. Nielsen B.S., Sehested M., Timshel S., Pyke C., Danø K. Messenger RNA for urokinase plasminogen activator is expressed in myofibroblasts adjacent to cancer cells in human breast cancer. *Lab. Invest. J. Tech. Methods Pathol.* 1996; 74 (1): 168–177. PMID: 8569179
89. Nielsen B.S., Sehested M., Duun S., Rank F., Timshel S., Rygaard J., Johnsen M., Danø K. Urokinase plasminogen activator is localized in stromal cells in ductal breast cancer. *Lab. Invest. J. Tech. Methods Pathol.* 2001; 81 (11): 1485–1501. PMID: 11706057
90. Pyke C., Graem N., Ralfkiaer E., Rønne E., Høyer-Hansen G., Brünner N., Danø K. Receptor for urokinase is present in tumor-associated macrophages in ductal breast carcinoma. *Cancer Res.* 1993; 53 (8): 1911–1915. PMID: 8385573

- skin wounds. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97 (5): 803–811. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12486833. PMID: 1919045
92. Rømer J., Pyke C., Lund L.R., Ralfkiaer E., Danø K. Cancer cell expression of urokinase-type plasminogen activator receptor mRNA in squamous cell carcinomas of the skin *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116 (3): 353–358. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01241.x. PMID: 11231307
 93. Ciavarella S., Laurenzana A., De Summa S., Pilato B., Chillà A., Lacalamita R., Minoia C., Margheri F., Iacobazzi A., Rana A., Merchionne F., Fibbi G., Del Rosso M., Guarini A., Tommasi S., Serrati S. u-PAR expression in cancer associated fibroblast: new acquisitions in multiple myeloma progression. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 215. DOI: 10.1186/s12885-017-3183-y. PMID: 28340565
 94. Wang L., Madigan M.C., Chen H., Liu F., Patterson K.I., Beretov J., O'Brien P.M., Li Y. Expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in advanced epithelial ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114 (2): 265–272. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.04.031. PMID: 19450871
 95. Hildenbrand R., Schaaf A. The urokinase-system in tumor tissue stroma of the breast and breast cancer cell invasion. *Int. J. Oncol.* 2009; 34 (1): 15–23. DOI: 10.3892/ijo.00000124. PMID: 19082473
 96. Nielsen B.S., Rank F., Illemann M., Lund L.R., Danø K. Stromal cells associated with early invasive foci in human mammary ductal carcinoma in situ coexpress urokinase and urokinase receptor. *Int. J. Cancer.* 2007; 120 (10): 2086–2095. DOI: 10.1002/ijc.22340. PMID: 17290405
 97. Grøndahl-Hansen J., Christensen I.J., Rosenquist C., Brünner N., Mouridsen H.T., Danø K., Blichert-Toft M. High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Res.* 1993; 53 (11): 2513–2521. DOI: PMID: 8388317
 98. Grøndahl-Hansen J., Peters H.A., van Putten W.L., Look M.P., Pappot H., Rønne E., Danø K., Klijn J.G., Brünner N., Foekens J.A. Prognostic significance of the receptor for urokinase plasminogen activator in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 1995; 1 (10): 1079–1087. PMID: 9815897
 99. Sameni M., Cavallo-Medved D., Franco O.E., Chalasani A., Ji K., Aggarwal N., Anbalagan A., Chen X., Mattingly R.R., Hayward S.W., Sloane B.F. Pathomimetic avatars reveal divergent roles of microenvironment in invasive transition of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2017; 19 (1): 56. DOI: 10.1186/s13058-017-0847-0. PMID: 28506312
 100. Mohamed M.M., Cavallo-Medved D., Rudy D., Anbalagan A., Moin K., Sloane B.F. Interleukin-6 increases expression and secretion of cathepsin B by breast tumor-associated monocytes. *Cell. Physiol. Biochem.* 2010; 25 (2–3): 315–324. DOI: 10.1159/000276564. PMID: 20110692
 101. Daubriac J., Han S., Grahovac J., Smith E., Hosein A., Buchanan M., Basik M., Boucher Y. The crosstalk between breast carcinoma-associated fibroblasts and cancer cells promotes RhoA-dependent invasion via IGF-1 and PAI-1. *Oncotarget.* 2018; 9 (12): 10375–10387. DOI: 10.18632/oncotarget.23735. PMID: 29535813
 102. Mazar A.P., Ahn R.W., O'Halloran T.V. Development of novel therapeutics targeting the urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and their translation toward the clinic. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (19): 1970–1978. DOI: 10.2174/138161211796718152. PMID: 21711234
 103. Cianfrocca M.E., Kimmel K.A., Gallo J., Cardoso T., Brown M.M., Hudes G., Lewis N., Weiner L., Lam G.N., Brown S.C., Shaw D.E., Mazar A.P., Cohen R.B. Phase 1 trial of the antiangiogenic peptide ATN-161 (AcPHSCN-NH₂), a beta integrin antagonist, in patients with solid tumours. *Br. J. Cancer.* 2006; 94 (11): 1621. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603171. PMID: 16705310
 104. Ertongur S., Lang S., Mack B., Wosikowski K., Muehlenweg B., Gires O. Inhibition of the invasion capacity of carcinoma cells by WX-UK1, a novel synthetic inhibitor of the urokinase-type plasminogen activator system. *Int. J. Cancer.* 2004; 110: 815–824. DOI: 10.1002/ijc.20192. PMID: 15170662
 105. Brungs D., Chen J., Aghmesheh M., Vine K.L., Becker T.M., Carolan M.G., Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in gastroesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8, 23099–23109. DOI: 10.18632/oncotarget.15485. PMID: 28416743
 106. Xu X., Cai Y., Wei Y., Donate E., Juarez J., Parry G., Chen L., Meehan E.J., Ahn R.W., Ugolkov A., Dubrovskiy O., O'Halloran T.V., Huang M., Mazar A.P. Identification of a new epitope in uPAR as a target for the cancer therapeutic monoclonal antibody ATN-658, a structural homolog of the uPAR binding integrin CD11b (α M). *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85349. DOI: 10.1371/journal.pone.0085349. PMID: 24465541
 107. Jabłońska-Trypuc A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016; 31 (sup1): 177–183. DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620. PMID: 27028474
 108. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005. PMID: 28413025
 109. Liu J., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 148: 355–420. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003. PMID: 28662828
 110. Fisher K.E., Fei Q., Laird E.R., Stock J.L., Allen M.R., Sahagan B.G., Strick C.A. Engineering autoactivating forms of matrix metalloproteinase-9 and expression of the active enzyme in cultured cells and
 91. Rømer J., Lund L.R., Eriksen J., Ralfkiaer E., Zeheb R., Gelehrter T.D., Danø K., Kristensen P. Differential expression of urokinase-type plasminogen activator and its type-1 inhibitor during healing of mouse skin wounds. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97 (5): 803–811. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12486833. PMID: 1919045
 92. Rømer J., Pyke C., Lund L.R., Ralfkiaer E., Danø K. Cancer cell expression of urokinase-type plasminogen activator receptor mRNA in squamous cell carcinomas of the skin *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116 (3): 353–358. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01241.x. PMID: 11231307
 93. Ciavarella S., Laurenzana A., De Summa S., Pilato B., Chillà A., Lacalamita R., Minoia C., Margheri F., Iacobazzi A., Rana A., Merchionne F., Fibbi G., Del Rosso M., Guarini A., Tommasi S., Serrati S. u-PAR expression in cancer associated fibroblast: new acquisitions in multiple myeloma progression. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 215. DOI: 10.1186/s12885-017-3183-y. PMID: 28340565
 94. Wang L., Madigan M.C., Chen H., Liu F., Patterson K.I., Beretov J., O'Brien P.M., Li Y. Expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in advanced epithelial ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114 (2): 265–272. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.04.031. PMID: 19450871
 95. Hildenbrand R., Schaaf A. The urokinase-system in tumor tissue stroma of the breast and breast cancer cell invasion. *Int. J. Oncol.* 2009; 34 (1): 15–23. DOI: 10.3892/ijo.00000124. PMID: 19082473
 96. Nielsen B.S., Rank F., Illemann M., Lund L.R., Danø K. Stromal cells associated with early invasive foci in human mammary ductal carcinoma in situ coexpress urokinase and urokinase receptor. *Int. J. Cancer.* 2007; 120 (10): 2086–2095. DOI: 10.1002/ijc.22340. PMID: 17290405
 97. Grøndahl-Hansen J., Christensen I.J., Rosenquist C., Brünner N., Mouridsen H.T., Danø K., Blichert-Toft M. High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Res.* 1993; 53 (11): 2513–2521. DOI: PMID: 8388317
 98. Grøndahl-Hansen J., Peters H.A., van Putten W.L., Look M.P., Pappot H., Rønne E., Danø K., Klijn J.G., Brünner N., Foekens J.A. Prognostic significance of the receptor for urokinase plasminogen activator in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 1995; 1 (10): 1079–1087. PMID: 9815897
 99. Sameni M., Cavallo-Medved D., Franco O.E., Chalasani A., Ji K., Aggarwal N., Anbalagan A., Chen X., Mattingly R.R., Hayward S.W., Sloane B.F. Pathomimetic avatars reveal divergent roles of microenvironment in invasive transition of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2017; 19 (1): 56. DOI: 10.1186/s13058-017-0847-0. PMID: 28506312
 100. Mohamed M.M., Cavallo-Medved D., Rudy D., Anbalagan A., Moin K., Sloane B.F. Interleukin-6 increases expression and secretion of cathepsin B by breast tumor-associated monocytes. *Cell. Physiol. Biochem.* 2010; 25 (2–3): 315–324. DOI: 10.1159/000276564. PMID: 20110692
 101. Daubriac J., Han S., Grahovac J., Smith E., Hosein A., Buchanan M., Basik M., Boucher Y. The crosstalk between breast carcinoma-associated fibroblasts and cancer cells promotes RhoA-dependent invasion via IGF-1 and PAI-1. *Oncotarget.* 2018; 9 (12): 10375–10387. DOI: 10.18632/oncotarget.23735. PMID: 29535813
 102. Mazar A.P., Ahn R.W., O'Halloran T.V. Development of novel therapeutics targeting the urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and their translation toward the clinic. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (19): 1970–1978. DOI: 10.2174/138161211796718152. PMID: 21711234
 103. Cianfrocca M.E., Kimmel K.A., Gallo J., Cardoso T., Brown M.M., Hudes G., Lewis N., Weiner L., Lam G.N., Brown S.C., Shaw D.E., Mazar A.P., Cohen R.B. Phase 1 trial of the antiangiogenic peptide ATN-161 (AcPHSCN-NH₂), a beta integrin antagonist, in patients with solid tumours. *Br. J. Cancer.* 2006; 94 (11): 1621. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603171. PMID: 16705310
 104. Ertongur S., Lang S., Mack B., Wosikowski K., Muehlenweg B., Gires O. Inhibition of the invasion capacity of carcinoma cells by WX-UK1, a novel synthetic inhibitor of the urokinase-type plasminogen activator system. *Int. J. Cancer.* 2004; 110: 815–824. DOI: 10.1002/ijc.20192. PMID: 15170662
 105. Brungs D., Chen J., Aghmesheh M., Vine K.L., Becker T.M., Carolan M.G., Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in gastroesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8, 23099–23109. DOI: 10.18632/oncotarget.15485. PMID: 28416743
 106. Xu X., Cai Y., Wei Y., Donate E., Juarez J., Parry G., Chen L., Meehan E.J., Ahn R.W., Ugolkov A., Dubrovskiy O., O'Halloran T.V., Huang M., Mazar A.P. Identification of a new epitope in uPAR as a target for the cancer therapeutic monoclonal antibody ATN-658, a structural homolog of the uPAR binding integrin CD11b (α M). *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85349. DOI: 10.1371/journal.pone.0085349. PMID: 24465541
 107. Jabłońska-Trypuc A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016; 31 (sup1): 177–183. DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620. PMID: 27028474
 108. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005. PMID: 28413025
 109. Liu J., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and

- transgenic mouse brain. *Biochemistry*. 2002; 41: 8289–8297. DOI: 10.1021/bi012076t. PMID: 12081477
111. Marchenko G.N., Ratnikov B.I., Rozanov D.V., Godzik A., Deryugina E.I., Strongin A.Y. Characterization of matrix metalloproteinase-26, a novel metalloproteinase widely expressed in cancer cells of epithelial origin. *Biochem. J.* 2001; 356: 705–718. DOI: 10.1042/bj3560705. PMID: 11389678
 112. Merchant N., Nagaraju G.P., Rajitha B., Lammata S., Jella K.K., Buchwald Z.S., Lakka S.S., Ali A.N. Matrix metalloproteinases: Their functional role in lung cancer. *Carcinogenesis*. 2017; 38: 766–780. DOI: 10.1093/carcin/bgx063. PMID: 28637319
 113. Morgunova E., Tuuttila A., Bergmann U., Isupov M., Lindqvist Y., Schneider G., Tryggvason K. Structure of human pro-matrix metalloproteinase-2: Activation mechanism revealed. *Science*. 1999; 284: 1667–1670. DOI: 10.1126/science.284.5420.1667. PMID: 10356396
 114. Yadav L., Puri N., Rastogi V., Satpute P., Ahmad R., Kaur G. Matrix metalloproteinases and cancer – roles in threat and therapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15: 1085–1091. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1085. PMID: 24606423
 115. Overall C.M., Kleinfeld O. Tumour microenvironment – opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6 (3): 227–239. DOI: 10.1038/nrc1821. PMID: 16498445
 116. Ra H.J., Parks W.C. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. *Matrix Biol.* 2007; 26 (8): 587–596. DOI: 10.1016/j.matbio.2007.07.001. PMID: 17669641
 117. Webb A.H., Gao B.T., Goldsmith Z.K., Irvine A.S., Saleh N., Lee R.P., Lendermon J.B., Bheemreddy R., Zhang Q., Brennan R.C., Johnson D., Steinfeld J.J., Wilson M.W., Morales-Tirado V.M. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis in vitro models of retinoblastoma. *BMC Cancer*. 2017; 17: 434. DOI: 10.1186/s12885-017-3418-y. PMID: 28633655
 118. Eiro N., Fernandez-Gomez J., Sacristan R., Sacristán R., Fernandez-García B., Lobo B., Gonzalez-Suarez J., Quintas A., Escaf S., Vizoso F.J. Stromal factors involved in human prostate cancer development, progression and castration resistance. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143: 351–359. DOI: 10.1007/s00432-016-2284-3. PMID: 27787597
 119. Su S.C., Hsieh M.J., Yang W.E., Chung W.H., Reiter R.J., Yang S.F. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *J. Pineal. Res.* 2017; 62 (1). DOI: 10.1111/jpi.12370. PMID: 27706852
 120. Solovyeva N.I., Timoshenko O.S., Gureeva T.A., Kugaevskaya E.V. Matrix metalloproteinases and their endogenous regulators in squamous cervical carcinoma (review of the own data). *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B.* 2016; 10 (2): 110–121. DOI: 10.1134/S1990750816020116. PMID: 26716740
 121. Gialeli C., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J.* 2011; 278 (1): 16–27. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x. PMID: 21087457
 122. Stetler-Stevenson W.G. The tumor microenvironment: regulation by MMP-independent effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2. *Cancer Metastasis Rev.* 2008; 27 (1): 57–66. DOI: 10.1007/s10555-007-9105-8. PMID: 18058195
 123. Birgisson H., Nielsen H.J., Christensen I.J., Glimelius B., Brünner N. Preoperative plasma TIMP-1 is an independent prognostic indicator in patients with primary colorectal cancer: a prospective validation study. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (18): 3323–3331. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.009. PMID: 20619633
 124. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2 (3): 161–174. DOI: 10.1038/nrc745. PMID: 11990853
 125. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001; 17: 463–516. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463. PMID: 11687497
 126. Basset P., Bellocq J.P., Wolf C., Stoll I., Hutin P., Limacher J.M., Podhajcer O.L., Chenard M.P., Rio M.C., Chambon P. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature*. 1990; 348 (6303): 699–704. DOI: 10.1038/348699a0. PMID: 1701851
 127. Coussens L.M., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem. Biol.* 1996; 3 (11): 895–904. PMID: 8939708
 128. Qiao Y., Wan J., Zhou L., Ma W., Yang Y., Luo W., Yu Z., Wang H. Stimuli-responsive nanotherapeutics for precision drug delivery and cancer therapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2019; 11 (1): e1527. DOI: 10.1002/wnan.1527. PMID: 29726115
 129. Kurschat P., Zigrino P., Nischt R., Breitkopf K., Steurer P., Klein CE, Krieg T., Mauch C. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 regulates matrix metalloproteinase-2 activation by modulation of membrane-type 1 matrix metalloproteinase activity in high and low invasive melanoma cell lines. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (30): 21056–21062. DOI: 10.1074/jbc.274.30.21056. PMID: 10409657
 130. Baumann P., Zigrino P., Mauch C., Breitkreutz D., Nischt R. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase-mediated progelatinase A activation in non-tumorigenic and tumorigenic human keratinocytes. *Br. J. Cancer*. 2000; 83 (10): 1387–1393. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1454. PMID: 11044366
 131. Kurschat P., Wickenhauser C., Groth W., Krieg T., Mauch C. Identification of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as the main gelatinolytic enzyme in malignant melanoma by in situ zymography. *Pathological Disorders. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 148: 355–420. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003. PMID: 28662828
 110. Fisher K.E., Fei Q., Laird E.R., Stock J.L., Allen M.R., Sahagan B.G., Strick C.A. Engineering autoactivating forms of matrix metalloproteinase-9 and expression of the active enzyme in cultured cells and transgenic mouse brain. *Biochemistry*. 2002; 41: 8289–8297. DOI: 10.1021/bi012076t. PMID: 12081477
 111. Marchenko G.N., Ratnikov B.I., Rozanov D.V., Godzik A., Deryugina E.I., Strongin A.Y. Characterization of matrix metalloproteinase-26, a novel metalloproteinase widely expressed in cancer cells of epithelial origin. *Biochem. J.* 2001; 356: 705–718. DOI: 10.1042/bj3560705. PMID: 11389678
 112. Merchant N., Nagaraju G.P., Rajitha B., Lammata S., Jella K.K., Buchwald Z.S., Lakka S.S., Ali A.N. Matrix metalloproteinases: Their functional role in lung cancer. *Carcinogenesis*. 2017; 38: 766–780. DOI: 10.1093/carcin/bgx063. PMID: 28637319
 113. Morgunova E., Tuuttila A., Bergmann U., Isupov M., Lindqvist Y., Schneider G., Tryggvason K. Structure of human pro-matrix metalloproteinase-2: Activation mechanism revealed. *Science*. 1999; 284: 1667–1670. DOI: 10.1126/science.284.5420.1667. PMID: 10356396
 114. Yadav L., Puri N., Rastogi V., Satpute P., Ahmad R., Kaur G. Matrix metalloproteinases and cancer – roles in threat and therapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15: 1085–1091. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1085. PMID: 24606423
 115. Overall C.M., Kleinfeld O. Tumour microenvironment – opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6 (3): 227–239. DOI: 10.1038/nrc1821. PMID: 16498445
 116. Ra H.J., Parks W.C. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. *Matrix Biol.* 2007; 26 (8): 587–596. DOI: 10.1016/j.matbio.2007.07.001. PMID: 17669641
 117. Webb A.H., Gao B.T., Goldsmith Z.K., Irvine A.S., Saleh N., Lee R.P., Lendermon J.B., Bheemreddy R., Zhang Q., Brennan R.C., Johnson D., Steinfeld J.J., Wilson M.W., Morales-Tirado V.M. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis in vitro models of retinoblastoma. *BMC Cancer*. 2017; 17: 434. DOI: 10.1186/s12885-017-3418-y. PMID: 28633655
 118. Eiro N., Fernandez-Gomez J., Sacristan R., Sacristán R., Fernandez-García B., Lobo B., Gonzalez-Suarez J., Quintas A., Escaf S., Vizoso F.J. Stromal factors involved in human prostate cancer development, progression and castration resistance. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143: 351–359. DOI: 10.1007/s00432-016-2284-3. PMID: 27787597
 119. Su S.C., Hsieh M.J., Yang W.E., Chung W.H., Reiter R.J., Yang S.F. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *J. Pineal. Res.* 2017; 62 (1). DOI: 10.1111/jpi.12370. PMID: 27706852
 120. Solovyeva N.I., Timoshenko O.S., Gureeva T.A., Kugaevskaya E.V. Matrix metalloproteinases and their endogenous regulators in squamous cervical carcinoma (review of the own data). *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B.* 2016; 10 (2): 110–121. DOI: 10.1134/S1990750816020116. PMID: 26716740
 121. Gialeli C., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J.* 2011; 278 (1): 16–27. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x. PMID: 21087457
 122. Stetler-Stevenson W.G. The tumor microenvironment: regulation by MMP-independent effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2. *Cancer Metastasis Rev.* 2008; 27 (1): 57–66. DOI: 10.1007/s10555-007-9105-8. PMID: 18058195
 123. Birgisson H., Nielsen H.J., Christensen I.J., Glimelius B., Brünner N. Preoperative plasma TIMP-1 is an independent prognostic indicator in patients with primary colorectal cancer: a prospective validation study. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (18): 3323–3331. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.009. PMID: 20619633
 124. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2 (3): 161–174. DOI: 10.1038/nrc745. PMID: 11990853
 125. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001; 17: 463–516. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463. PMID: 11687497
 126. Basset P., Bellocq J.P., Wolf C., Stoll I., Hutin P., Limacher J.M., Podhajcer O.L., Chenard M.P., Rio M.C., Chambon P. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature*. 1990; 348 (6303): 699–704. DOI: 10.1038/348699a0. PMID: 1701851
 127. Coussens L.M., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem. Biol.* 1996; 3 (11): 895–904. PMID: 8939708
 128. Qiao Y., Wan J., Zhou L., Ma W., Yang Y., Luo W., Yu Z., Wang H. Stimuli-responsive nanotherapeutics for precision drug delivery and cancer therapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2019; 11 (1): e1527. DOI: 10.1002/wnan.1527. PMID: 29726115
 129. Kurschat P., Zigrino P., Nischt R., Breitkopf K., Steurer P., Klein CE, Krieg T., Mauch C. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 regulates matrix metalloproteinase-2 activation by modulation of membrane-type 1 matrix metalloproteinase activity in high and low invasive melanoma cell lines. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (30): 21056–21062. DOI: 10.1074/jbc.274.30.21056. PMID: 10409657
 130. Baumann P., Zigrino P., Mauch C., Breitkreutz D., Nischt R. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase-mediated progelatinase A activation in non-tumorigenic and tumorigenic human keratinocytes. *Br. J. Cancer*. 2000; 83 (10): 1387–1393. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1454. PMID: 11044366
 131. Kurschat P., Wickenhauser C., Groth W., Krieg T., Mauch C. Identification of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as the main gelatinolytic enzyme in malignant melanoma by in situ zymography.

- J. Pathol.* 2002; 197 (2): 179–187. DOI: 10.1002/path.108. PMID: 12015741
132. Hofmann U.B., Westphal J.R., Zendman A.J., Becker J.C., D.J. Ruiter D.J., van Muijen G.N. Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and its co-localization with membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) correlate with melanoma progression. *J. Pathol.* 2000; 191 (3): 245–256. DOI: 10.1002/1096-9896 (2000)9999:9999<:AID-PATH632>3.0.CO; 2-#. PMID: 10878545
 133. Okada A., Bellocq J. P., Rouyer N., Chenard M. P., Rio M.C., Chambon P., Basset P. Membrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP) gene is expressed in stromal cells of human colon, breast, and head and neck carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (7): 2730–2734. DOI: 10.1073/pnas.92.7.2730. PMID: 7708715
 134. Airola K., Johansson N., Kariniemi A.L., Kahari V.M., Saarialho-Kere U.K. Human collagenase-3 is expressed in malignant squamous epithelium of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 109 (2): 225–231. PMID: 9242512
 135. Takahashi M., Fukami S., Iwata N., Inoue K., Itohara S., Itoh H., Harakawa J., Saido T. In vivo glioma growth requires host-derived matrix metalloproteinase 2 for maintenance of angioarchitecture. *Pharmacol. Res.* 2002; 46 (2): 155–163. PMID: 12220955
 136. Salvatore V., Teti G., Focaroli S., Mazzotti M.C., Mazzotti A., Falconi M. The tumor microenvironment promotes cancer progression and cell migration *Oncotarget.* 2017; 8 (6): 9608–9616. DOI: 10.18632/oncotarget.14155. PMID: 28030810
 137. Littlepage L.E., Sternlicht M.D., Rougier N., Phillips J., Gallo E., Yu Y., Williams K., Brenot A., Gordon J.L., Werb Z. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression. *Cancer Res.* 2010; 70 (6): 2224–2234. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3515. PMID: 20215503
 138. Cid S., Eiro N., Fernández B., Sánchez R., Andicoechea A., Fernández-Muñiz P.I., González L.O., Vizoso F.J. Prognostic Influence of Tumor Stroma on Breast Cancer Subtypes. *Clin Breast Cancer.* 2018; 18 (1): e123–e133. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.08.008. PMID: 28927692
 139. Overall C.M., López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nature Reviews Cancer.* 2002; 2: 657–672. DOI: 10.1038/nrc884. PMID: 12209155
 140. Ito T.K., Ishii G., Chiba H., Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene.* 2007; 26 (51): 7194–7203. DOI: 10.1038/sj.onc.1210535. PMID: 17525740
 141. Bergers G., Brekken R., McMahon G., Vu T.H., Itoh T., Tamaki K., Tanzawa K., Thorpe P., Itohara S., Werb Z., Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2000; 2 (10): 737–744. DOI: 10.1038/35036374. PMID: 11025665
 142. Deryugina E.I., L. Soroceanu L., Strongin A.Y. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2002; 62 (2): 580–588. PMID: 11809713
 143. Sounni N.E., Devy L., Hajitou A., Franken F., Munaut C., Gilles C., Deroanne C., Thompson E.W., Foidart J.M., Noel A. MT1-MMP expression promotes tumor growth and angiogenesis through an up-regulation of vascular endothelial growth factor expression. *FASEB J.* 2002; 16 (6): 555–564. DOI: 10.1096/fj.01-0790com. PMID: 11919158
 144. Hua F. A. DeClerck Y. Targeting the Tumor Microenvironment: From Understanding Pathways to Effective Clinical Trials. *Cancer Res.* 2013; 73 (16): 4965–4977. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0661. PMID: 23913938
 145. Olson O.C., Joyce J.A. Cysteine cathepsin proteases: regulators of cancer progression and therapeutic response. *Nat. Rev. Cancer.* 2015; 15 (12): 712–729. DOI: 10.1038/nrc4027. PMID: 2659752
 - Br. J. Cancer.* 2000; 83 (10): 1387–1393. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1454. PMID: 11044366
 131. Kurschat P., Wickenhauser C., Groth W., Krieg T., Mauch C. Identification of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as the main gelatinolytic enzyme in malignant melanoma by in situ zymography. *J. Pathol.* 2002; 197 (2): 179–187. DOI: 10.1002/path.108. PMID: 12015741
 132. Hofmann U.B., Westphal J.R., Zendman A.J., Becker J.C., D.J. Ruiter D.J., van Muijen G.N. Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and its co-localization with membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) correlate with melanoma progression. *J. Pathol.* 2000; 191 (3): 245–256. DOI: 10.1002/1096-9896 (2000)9999:9999<:AID-PATH632>3.0.CO; 2-# PMID: 10878545
 133. Okada A., Bellocq J. P., Rouyer N., Chenard M. P., Rio M.C., Chambon P. and Basset P. Membrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP) gene is expressed in stromal cells of human colon, breast, and head and neck carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (7): 2730–2734. DOI: 10.1073/pnas.92.7.2730. PMID: 7708715
 134. Airola K., Johansson N., Kariniemi A.L., Kahari V.M., Saarialho-Kere U.K. Human collagenase-3 is expressed in malignant squamous epithelium of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 109 (2): 225–231. PMID: 9242512
 135. Takahashi M., Fukami S., Iwata N., Inoue K., Itohara S., Itoh H., Harakawa J., Saido T. In vivo glioma growth requires host-derived matrix metalloproteinase 2 for maintenance of angioarchitecture. *Pharmacol. Res.* 2002; 46 (2): 155–163. PMID: 12220955
 136. Salvatore V., Teti G., Focaroli S., Mazzotti M.C., Mazzotti A., Falconi M. The tumor microenvironment promotes cancer progression and cell migration *Oncotarget.* 2017; 8 (6): 9608–9616. DOI: 10.18632/oncotarget.14155. PMID: 28030810
 137. Littlepage L.E., Sternlicht M.D., Rougier N., Phillips J., Gallo E., Yu Y., Williams K., Brenot A., Gordon J.L., Werb Z. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression. *Cancer Res.* 2010; 70 (6): 2224–2234. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3515. PMID: 20215503
 138. Cid S., Eiro N., Fernández B., Sánchez R., Andicoechea A., Fernández-Muñiz P.I., González L.O., Vizoso F.J. Prognostic Influence of Tumor Stroma on Breast Cancer Subtypes. *Clin Breast Cancer.* 2018; 18 (1): e123–e133. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.08.008. PMID: 28927692
 139. Overall C.M., López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nature Reviews Cancer.* 2002; 2: 657–672. DOI: 10.1038/nrc884. PMID: 12209155
 140. Ito T.K., Ishii G., Chiba H., Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene.* 2007; 26 (51): 7194–7203. DOI: 10.1038/sj.onc.1210535. PMID: 17525740
 141. Bergers G., Brekken R., McMahon G., Vu T.H., Itoh T., Tamaki K., Tanzawa K., Thorpe P., Itohara S., Werb Z., Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2000; 2 (10): 737–744. DOI: 10.1038/35036374. PMID: 11025665
 142. Deryugina E.I., L. Soroceanu L., Strongin A.Y. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2002; 62 (2): 580–588. PMID: 11809713
 143. Sounni N.E., Devy L., Hajitou A., Franken F., Munaut C., Gilles C., Deroanne C., Thompson E.W., Foidart J.M., Noel A. MT1-MMP expression promotes tumor growth and angiogenesis through an up-regulation of vascular endothelial growth factor expression. *FASEB J.* 2002; 16 (6): 555–564. DOI: 10.1096/fj.01-0790com. PMID: 11919158
 144. Hua F. A. DeClerck Y. Targeting the Tumor Microenvironment: From Understanding Pathways to Effective Clinical Trials. *Cancer Res.* 2013; 73 (16): 4965–4977. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0661. PMID: 23913938
 145. Olson O.C., Joyce J.A. Cysteine cathepsin proteases: regulators of cancer progression and therapeutic response. *Nat. Rev. Cancer.* 2015; 15 (12): 712–729. DOI: 10.1038/nrc4027. PMID: 2659752

Поступила 05.07.19

Received 05.07.19

Правила для русскоязычных авторов журнала «Общая реаниматология»

с учетом рекомендаций российской Ассоциации научных редакторов и издателей (РАНРИ)
и International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) редакция 25.09.2018

Правовые и этические аспекты публикации рукописи

Условия публикации рукописи

— Рукописи публикуются при обязательном соблюдении автором этики и правил публикации (подробнее на сайте журнала: www.reanimatology.com).

— Рукописи публикуются с соблюдением норм авторского права и конфиденциального отношения к персональным данным авторов.

— Рукописи публикуются бесплатно.

— Рукописи, принятые в журнал, проходят рецензирование на оригинальность, этичность, значимость, адекватность статистической обработки данных на условиях конфиденциальности за исключением выявления фальсификации данных.

— Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

Причины снятия с печати и задержки публикации рукописи

— Рукописи, не соответствующие профилю журнала, не принимаются.

— Рукописи, ранее опубликованные, а также направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Исключение составляют переводы на русский/английский язык отдельных статей, имеющих большое практическое значение и/или представляющих особый научный интерес, определяемый актуальностью тематики, высокими индексом цитирования, запросом по ключевым словам.

— За некорректное оформление и недостоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до снятия рукописи с печати.

— Нарушение правил оформления рукописи, несвоевременный, а также неадекватный ответ на замечания рецензентов и научных редакторов приводят к задержке публикации до исправления указанных недостатков. При игнорировании замечаний рецензентов и научных редакторов рукопись снимается с дальнейшего рассмотрения.

— Рукописи отклоненных работ редакцией не возвращаются.

Интересы сторон: Автор/Редакция

Редакция оставляет за собой право считать, что:

— авторы, предоставившие рукопись для публикации в журнал «Общая реаниматология», согласны с условиями публикации и от-

клонения 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.

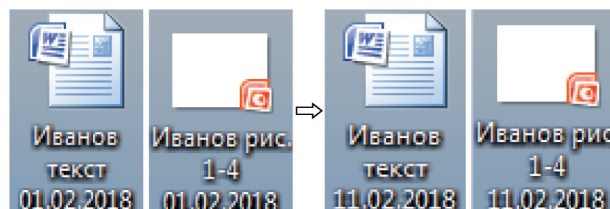
— Рецензирование — не более 20-и рабочих дней с момента электронной отправки рецензенту рукописи.

— 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.

Требования к печати

Вид: ориентация книжная, выравнивание по ширине, формат А4.

Шрифт: Times New Roman 12-го размера черного цвета.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал в тексте — 1,5; межстрочный интервал в подписях к таблицам и иллюстрациям, в примечаниях — 1; интервал до и после абзаца — нет; отступ первой строки — 1,25 см; поля — 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

Формат файлов: текст, таблицы, подписи к таблицам и иллюстрациям — Word; графики, диаграммы — Excel, Power Point; рисунки — jpeg; схемы — **ТОЛЬКО В РЕДАКТИРУЕМОМ ФОРМАТЕ** (Word; Power Point); фотографии — высокого разрешения, сохраненные в любом формате.

Рекомендуемое разрешение при сканировании: изображения с использованием линий и рисунки — 1200 dpi; фотографии, радиографии — не менее 300 dpi; фотографии, радиографии с текстом — не менее 600 dpi.

Единицы измерения должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), температура — шкале Цельсия.

Формулы должны иметь четкую разметку всех элементов: строчных и прописных, а также латинских и греческих букв; подстрочных и надстрочных индексов. В случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, O — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

Названия

При описании аппаратуры в скобках указываются фирма и страна производитель.

Пример: Световой зонд одноканального аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

При упоминании лекарств и препаратов используются международные непатентованные названия (INN). Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Пример: таривид (офлоксацин, «Хехст Мэрион Руссель»).

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид, при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы.

Пример: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*; *E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*.

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (tet); кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (TET).

Виды и рекомендуемый объем рукописи

Обзорная статья, мета-анализ: не более 25-и страниц включая не более 10-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 80-и наименований.

Заказанная или переводная статья: по договоренности.

Оригинальная статья: не более 15-и страниц, включая не более 6-и таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 25-и наименований.

Краткая статья: не более 10-и страниц, включая не более 4-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не менее 15-и наименований.

Дискуссионная статья (включает 1—2 вопроса для обсуждения): не более 5-и страниц, включая не более 2-х таблиц и иллюстраций в общем количестве; список цитируемой литературы — не более 20-и наименований.

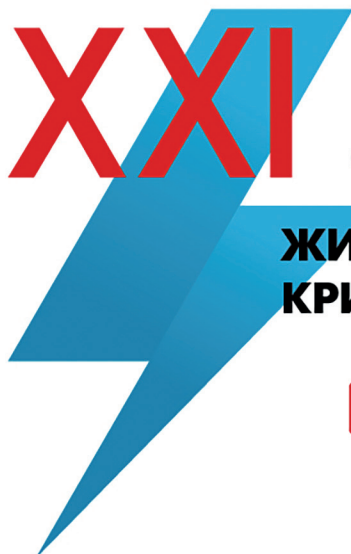
Письмо в редакцию: не более 600-а слов. Письма, адресованные сотрудникам редакции, не публикуются.

Внимание! В библиографии рекомендуется приводить не менее 30% источников 5-летней давности, включая текущий год.

Структурные разделы статей и рекомендации по их написанию

Все структурные разделы начинаются с нового абзаца. Их названия выделяются жирным шрифтом.

Далее см. на сайте www.reanimatology.com.



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

15 ноября 2019

Москва, РУДН,
ул. Миклухо-Маклая, 6

ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ



20 ОКТЯБРЯ

Окончание
приема тезисов



1 НОЯБРЯ

Окончание
регистрации

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- Клиническое питание в многопрофильном стационаре
- Генетические и молекулярные механизмы критических состояний
- Острая дыхательная недостаточность и методы ее коррекции
- Актуальные вопросы профилактики и лечения внезапной сердечной смерти в России
- Травма, кровопотеря, шок
- Механизмы развития критических состояний
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии
- Анестезиология-реаниматология в сердечно-сосудистой хирургии
- Анестезиология-реаниматология в акушерстве, неонатологии и педиатрии
- Реабилитация в отделениях реаниматологии
- Технологии высшего и дополнительного профессионального медицинского образования
- Проблема гемостаза в анестезиологии-реаниматологии
- Изменения ЦНС при критических состояниях
- Экстракорпоральные методы детоксикации в реаниматологии
- Использование современных симуляционных технологий в первичной специализированной аккредитации ординаторов

Организаторы

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)
- Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Российского университета дружбы народов
- Кафедра анестезиологии и реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
- Общество по изучению шока
- Национальный совет по реанимации (Россия)

При поддержке

- Федерация анестезиологов и реаниматологов

По вопросам участия:

Супрун Алексей Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб.113
E-mail: spasti_zhizn@ctogroup.ru

По вопросам научной программы:

Гусев Юрий Тел.: + 7 (495) 650-96-77
E-mail: or_org@mail.ru

spasti-zhizn.ru

Российский университет дружбы народов