



www.reanimatology.com
ISSN 1813-9779 (print)
ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

Том 21

Volume 21

№ 5

*ТЕМАТИКА ВЫПУСКА:
Цереброваскулярные заболевания*

2025

Основная информация для подачи статьи (редакция 21.04.2025)

1. Первичная подача статьи

1 файл в формате Word на русском языке (для русскоязычных авторов) или на английском языке (для нерусскоязычных авторов), включающий:

- название статьи;
- ФИО всех авторов;
- аффилиации всех авторов;
- текст всех разделов статьи;
- таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием;
- библиографию.

2. Формат подписи файла: фамилия первого автора, дата (год, месяц, число). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

3. Объем статьи

Оригинальная статья: около 40 000 знаков с пробелами.

Краткое сообщение: не более 2500 слов.

Обзор, мета-анализ: 25000–40000 знаков с пробелами.

4. Информация на титульной странице

Название статьи: до 12 слов.

ФИО авторов: полные (Иван Иванович Иванов).

Аффилиации: полное название и почтовый адрес организаций с индексом.

Автор по переписке с редакцией: полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона.

5. Структура текста статьи и библиография

Резюме (объем, разделы): 250–300 слов. Масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение.

Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме): 1–3 тезиса в графической или текстовой форме (для текстовой формы — не более 40 слов каждый тезис).

Ключевые слова: 6–8 слов, перечисленных через точку с запятой (;), без точки в конце.

Разделы статьи (основные): введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

Информационные разделы после ключевых слов: конфликт интересов, финансирование, информация об авторах (ORCID или другой ID; вклад авторов). Благодарность (по желанию авторов).

Иллюстрации, включая таблицы: оригинальная статья — до 8; краткое сообщение — не более 3; обзор — до 8.

Ссылки: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет. Оригинальная статья — 25–45 ссылок; краткое сообщение — 10–25; обзор — 80–120. Стил: см. раздел 3.14. «Библиография».

6. Форматирование

Шрифт: Times New Roman, 12. Выделение разделов — жирный шрифт.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал — 1,5; интервал до и после абзаца — нет; интервал между разделами — один дополнительный интервал; отступ первой строки — 1, 25 см.

Поля: 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

OBŠAĀ REANIMATOLOGIĀ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

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

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», Москва, Россия



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва, Россия

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

GENERAL REANIMATOLOGY

OBŠCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

- Covers issues of critical care medicine
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- Included in SCOPUS (since 2015), RINTs, RSCI, DOAJ, and other databases, as well as in the Official list of editions recommended for publication of dissertations (PhD, DSci) by the Russian Higher Attestation Commission

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, Moscow, Russia

Издатель:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва, Россия

Publisher:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. Н. КУЗОВЛЕВ, заместитель главного редактора, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

А. М. ГОЛУБЕВ, заместитель главного редактора, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, заместитель главного редактора, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (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 РР (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)

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

Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия)

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

А. В. ГРЕЧКО, Академик РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

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

EDITORS

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

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

Vladimir T. DOLGIH, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

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

EDITORIAL BOARD

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

Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

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

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSci, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhniy Novgorod, Russia)

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

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSci, Professor, Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

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

А. Ш. ЖУМАДИЛОВ, д. м. н., профессор, Национальный координационный центр экстренной медицины (г. Астана, Казахстан)

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 Минздрава России (г. Москва, Россия)

Б. ЗАУГЕЛЬ, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии-реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)

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

М. Ю. КИРОВ, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, 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 (г. Питтсбург, США)

Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салуте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)

К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)

Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)

С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)

С. С. ПЕТРИКОВ, Академик РАН, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, (Москва, Россия)

В. И. РЕШЕТНЯК, д. м. н., профессор, Российский Университет Медицины Минздрава России (г. Москва, Россия)

В. В. РИМАСHEВСКИЙ, д. м. н., доцент, Белорусский Государственный медицинский университет (г. Минск, Беларусь)

Д. М. САБИРОВ, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (г. Ташкент, Узбекистан)

Б. Д. САНИОВА, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)

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

М. Я. ЯДГАРОВ, к. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ ЦРР рецензент методов статистической обработки данных (г. Москва, Россия)

О. Н. СЫТНИК, к. м. н., переводчик и библиограф, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ ЦРР (г. Москва, Россия)

Н. В. ГОЛУБЕВА, к. б. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНЦ ЦРР, ответственный секретарь (г. Москва, Россия)

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

Типография: отпечатано в ООО «Авансед солюшнз». 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. www.aov.ru

Контакты с редакцией:

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

Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Доступ к контенту: открыт под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

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

Цена свободная

Подписано в печать: 01.11.2025

Agzam Sh. ZHUMADILOV, MD, Professor, National Coordination Center for Emergency Medicine (Astana, Kazakhstan)

Igor B. ZABOLOTSKIИ, MD, PhD, DSci, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, Professor, Institute for Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bernd SAUGEL, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

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

Mikhail Yu. KIROV, MD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

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

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

Giovanni LANDONI, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

Konstantin M. LEBEDINSKY, MD, DSci, Professor, I. I. Mechnikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)

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

Svetlana A. PEREPELTSА, MD, DSci, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

Sergey S. PETRIKOV, DSci, Professor, Member of RAS, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department (Moscow, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSci, Professor, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladislav V. RIMASHEVSKY, MD, PhD, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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

Beata D. SANIOVA, MD, PhD, DSci, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)

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

Mikhail Ya. YADGAROV, Statistical Data Reviewer, PhD, MD with advanced diploma in computer science, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Oksana N. SYTNIK, Translator and Bibliographer, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Natalya V. GOLUBEVA, Managing Editor, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

Printed at LLC «Advanced Solutions». 19, Leninsky prospekt, build. 1, Moscow, 119071. www.aov.ru

Contacts:

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

Tel. +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Open Access Journal under a Creative Commons

Attribution 4.0 License

Subscription:

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

Signed for printing: 01.11.2025

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

- Морфологическая классификация поврежденных нейронов
А. М. Голубев 4 Morphological Classification of Neuronal Damage
Arkady M. Golubev
- Прогностические маркеры функционального исхода при подтипах ишемического инсульта
А. М. Тынтерова, Е. М. Моисеева, М. С. Хоймов, Н. Н. Шушарина 15 Predictive Markers of Functional Outcome in Subtypes of Ischemic Stroke
Anastasiya M. Tynterova, Ekaterina M. Moiseeva, Matvey S. Khoymov, Natalya N. Shusharina
- Возможности совершенствования диагностики нозокомиальных менингитов и вентикулитов
М. И. Айбазова, Л. А. Шмидт, Н. В. Дрягина, Е. С. Борисова, К. А. Кривчикова, Н. В. Гончарук, Л. М. Ценципер, А. Н. Кондратьев 26 The Potential for Improving the Diagnostics of Nosocomial Meningitis and Ventriculitis
Medina I. Aybazova, Leonid A. Schmidt, Natalya V. Dryagina, Elena S. Borisova, Kristina A. Krivchikova, Nikita V. Goncharuk, Lubov M. Tsentsiper, Anatoly N. Kondratyev

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- Нейропротективные свойства ингаляционной аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта
Е. А. Боева, М. В. Сутормин, А. Н. Кузовлев, М. А. Любомудров, В. В. Мороз, Н. И. Усолцева, О. А. Гребенчиков 35 Neuroprotective Properties of Inhaled Argon-Oxygen Mixture after Photochemically Induced Ischemic Stroke
Ekaterina A. Boeva, Maxim V. Sutormin, Artem N. Kuzovlev, Maxim A. Lyubomudrov, Victor V. Moroz, Natalia I. Usoliseva, Oleg A. Grebenchikov
- Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы
Д. Т. Шарикадзе, М. В. Габитов, И. В. Редкин, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз 44 Neuroprotective Potential of Lithium Chloride in a Model of Traumatic Brain Injury
Denis T. Sharikadze, Mikhail V. Gabitov, Ivan V. Redkin, Artem N. Kuzovlev, Viktor V. Moroz
- Нейропротективный эффект фармакологического preconditionирования дихолинсукцинатом в условиях экспериментального ишемического инсульта у крыс
И. А. Помыткин, М. А. Магомедов, А. Г. Демченко, М. В. Балясин, Н. В. Шишкин, Р. А. Черпаков, В. Н. Каркищенко 51 Neuroprotective Effect of Pharmacological Preconditioning with Dicholine Succinate in Experimental Ischemic Stroke in Rats
Igor A. Pomytkin, Marat A. Magomedov, Anna G. Demchenko, Maxim V. Balyazin, Nikolay V. Shishkin, Rostislav A. Cherpakov, Vladimir N. Karkishchenko

ОБЗОРЫ И КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

REVIEWS & SHORT COMMUNICATIONS

- Роль инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в патогенезе ишемического инсульта (обзор)
А. С. Бабкина 59 The Role of Infectious Diseases of the Lower Respiratory Tract in the Pathogenesis of Ischemic Stroke (Review)
Anastasiya S. Babkina
- Внутренняя динамика сети, связанная с аномальным дельта-ритмом при нарушениях сознания (краткий обзор)
К. Маchado, Х. Санчес, Б. Д. Саниова, М. Дробны, А. Шифф 73 The Intrinsic Network Dynamics Related to Abnormal Delta Rhythm in Consciousness Disorders (Short Review)
Calixto Machado, Jose J. Sanchez, Beata Drobna Saniova, Michal Drobny, Arthur Schiff

ХРОНИКА 77 CHRONICLE

ERRATUM [Russian Version of the Issue, No. 3, 2025]

Location	Printed	Correct Option
C. 3, Contents, Experimental Studies	Changes in Neutrophil Membranes Induced by Plasma from Newborns with Infection	Assessment of Structural Changes in Neutrophil Membranes Induced by Plasma from Newborns with Infection
C. 51, Summary, Conclusion	...pathogens that are not capable...	...pathogens that are capable...

Морфологическая классификация повреждений нейронов

А. М. Голубев

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. М. Голубев. Морфологическая классификация повреждений нейронов. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2580> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Аркадий Михайлович Голубев, arkadygolubev@mail.ru

Резюме

Цель исследования: разработка морфологической классификации повреждения нейронов для использования в практической деятельности экспериментаторами, патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами.

Материал и методы. Исследовали нейроны коры головного мозга 30-ти экспериментальных животных (крысы линии Вистар). Из них: с остановкой кровообращения $n=10$, с отравлением клозапином в сочетании с алкоголем (доза клозапина — 150 мг/кг, доза алкоголя — 5 мл/кг), $n=20$. Кроме этого, исследовали кору головного мозга человека при субарахноидальных кровоизлияниях (САК), $n=23$, внезапной сердечной смерти $n=10$, коронавирусной инфекции, $n=18$. Окрашивание гистологических препаратов проводили гематоксилином и эозином, по Нисслию, по Фельгену (на ДНК), по Браше (на РНК и РНП), иммуногистохимическим методом выявляли каспазу-3.

Результаты. Предложили морфологическую классификацию повреждения нейронов, включающую децентрализацию ядра в нейроне, морфологические изменения ядрышка, темные нейроны, remodelирование хроматина, липофусциноз, отек нейронов, лизис вещества Ниссля, кальциноз нейронов, нейронофагию, некроз, апоптоз нейронов. Рассмотрели функциональные нарушения, возникающие при исследованных вариантах альтерации нейронов. В результате развивающихся повреждений нейронов нарушается функция цитоскелета нейронов, синтез субъединиц рибосом, синтез рибонуклеопротеидов, нарушение репарации ДНК, активируется апоптоз, повреждаются лизосомы, активизируется образование активных форм кислорода, регистрируются необратимые формы повреждения нейронов (нейронофагия, некроз, апоптоз).

Заключение. Предлагаемая морфологическая классификация дополняет существующие классификации, основанные на исследовании молекулярных маркеров повреждения нейронов, и может быть использована при проведении экспериментальных исследований и в практической работе патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

Ключевые слова: нейроны, повреждение нейронов, морфологическая классификация

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках целевого задания Министерства науки и высшего образования (FGWS-2025-0016).

Morphological Classification of Neuronal Damage

Arkady M. Golubev*

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

Summary

Objectives. To develop a morphological classification of neuronal damage for use in practical activities by researchers, pathologists, and forensic experts.

Material and methods. The neurons of the cerebral cortex of 30 experimental animals (Wistar rats) were studied. Of these: with circulatory arrest $N=10$, with clozapine poisoning in combination with alcohol $N=20$ (clozapine dose 150 mg/kg, alcohol dose 5 ml/kg); morphological material of the human cerebral cortex was studied in subarachnoid hemorrhages (SAH) $N=23$, sudden cardiac death $N=10$, coronavirus infection $N=18$. Histological preparations were stained with hematoxylin and eosin, according to Nissl, according to Feulgen (for DNA), according to Brachet (for RNA and RNP), caspase-3 was detected by immunohistochemistry.

Results. A morphological classification of neuronal damage was proposed, including: decentralization of the nucleus within a neuron, morphological changes in the nucleolus, dark neurons, chromatin remodeling, lipofuscinosis, neuronal edema, Nissl substance lysis, neuronal calcification, neuronophagia, necrosis, and neuronal apoptosis. Functional disorders that occur in the studied variants of neuronal alteration were considered. As a result of developing neuronal damage, the function of the neuronal cytoskeleton, synthesis of ribosome subunits, synthesis of ribonucleoproteins, and DNA repair are impaired, apoptosis is activated,

lysosomes are damaged, the formation of reactive oxygen species is activated, and irreversible forms of neuronal damage (neuronophagia, necrosis, apoptosis) are recorded.

Conclusion. The proposed morphological classification complements existing classifications based on the study of molecular markers of neuronal damage and can be used in experimental studies and in the practical work of pathologists and forensic experts.

Keywords: *neurons, neuronal damage, morphological classification*

Conflict of interest. The author declares that he has no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the target assignment of the Ministry of Science and Higher Education (FGWS-2025-0016).

Информация об авторе/Information about the authors:

Аркадий Михайлович Голубев/Arkady M. Golubev: <https://orcid.org/0000-0002-3165-0378>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Важное значение в понимании процессов, происходящих в ЦНС, имеют морфологические исследования, позволяющие верифицировать общепатологические процессы при воздействии повреждающих факторов и оценить характер структурных повреждений нейронов. В повседневной практической деятельности патологоанатом и судебно-медицинский эксперт решают задачи выявления повреждений нейронов, их разновидностей, топографическую локализацию с последующим обоснованием их значимости в возникновении функциональных нарушений при различных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС).

Морфологическая классификация неспецифических повреждений нейронов, разработанная в институте морфологии человека [1] включает: острое набухание нервных клеток, первичное раздражение нейронов, гидропические изменения нервных клеток, жировую дистрофию, пигментные дистрофии, обызвествление нейронов, сморщивание нервных клеток, тяжелые изменения нейронов, ишемическое повреждение нейронов, кариоцитолитоз, сателлитоз, нейронофагию. Данная классификация включает не только морфологические признаки повреждения нейронов, но и этиологические факторы (первичное раздражение, ишемическое повреждение), а также интенсивность повреждения (тяжелые изменения нейронов).

За период существования классификации появились данные, характеризующие новые варианты повреждения нейронов, уточняющие механизмы альтерации, предложены варианты оценки повреждения нейронов на основе выявления молекулярных маркеров. В 1990 г. [2] предложена классификация необратимых повреждений клеток: I — апоптоз, II — аутофагия, III — некроз. В 2005 г. (Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD) [3] рекомендована классификация, в которой охарактеризованы другие варианты альтерации клеток. Клетка может считаться нежизнеспособной в случае выявления одного из трех морфологических критериев: потеря целостности цитоплазматической мем-

браны, полная фрагментация клетки (в том числе и ее ядра) с формированием апоптотических телец и поглощение погибшей клетки (или ее фрагментов) другой клеткой.

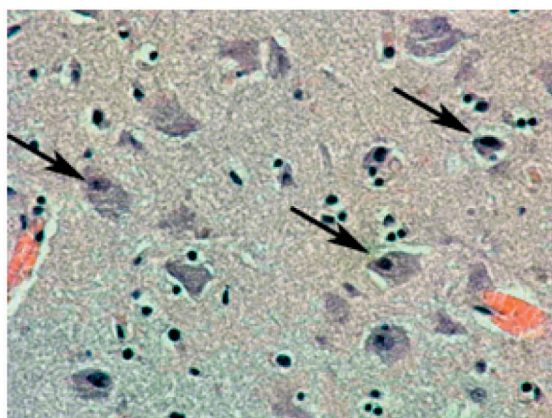
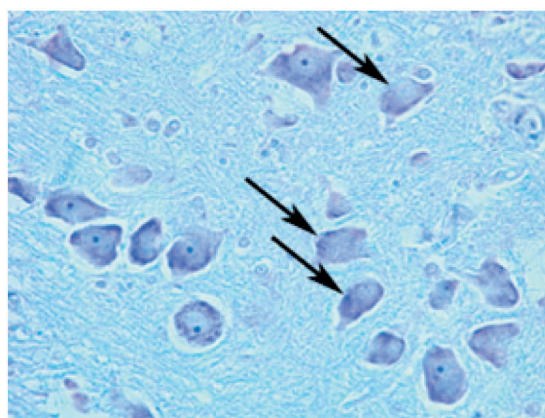
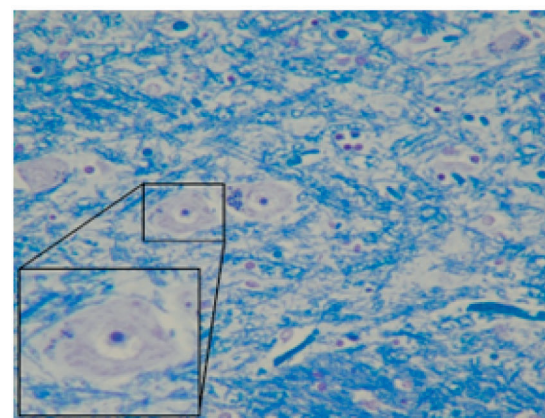
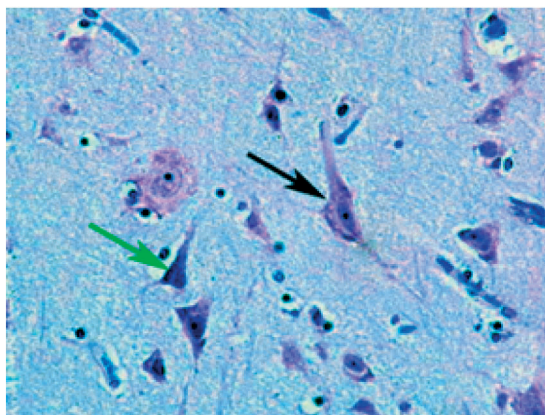
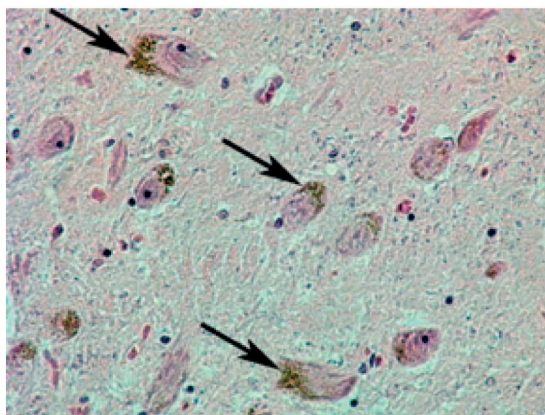
Исследователи пришли к пониманию того, что морфологические варианты альтерации клеток (в том числе нейронов) свидетельствуют о функциональной, биохимической и иммунологической неоднородности механизмов их повреждения. Для определения типа клеточной смерти рекомендуется визуализация морфологических изменений и определение биохимических изменений в клетке. NCCD предложил критерии для определения морфологических типов клеточной смерти и дал рекомендации по использованию терминологии, связанной с клеточной смертью [4]. В то же время данная классификация не учитывает ряд морфологических изменений, которые на определенном этапе являются обратимыми, но при длительном и интенсивном воздействии повреждающих факторов приводят к необратимым структурным изменениям.

Дополнительно к имеющимся классификациям предложили классификацию вариантов альтерации нейронов ЦНС с учетом морфологических признаков повреждения, включая выявление молекулярных маркеров гистохимическими и иммуногистохимическими методами исследования.

Цель исследования — разработка морфологической классификации повреждения нейронов для использования в практической деятельности экспериментаторами, патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами.

Материал и методы

Исследовали нейроны коры головного мозга 30-ти экспериментальных животных (крысы линии Вистар). Из них 10 — с остановкой кровообращения, 20 — с отравлением клозапином в сочетании с алкоголем (доза клозапина 150 — мг/кг, алкоголя — 5 мл/кг). Кроме этого, исследовали кору головного мозга человека при субарахноидальных кровоизлияниях (САК) ($n=23$), внезапной сердечной смерти ($n=10$), COVID-19 ($n=18$). Провели окрашивание гистологических препаратов гематоксилином

*a**b**c**d**e*

и эозином, по Нисслию, по Фельгену, по Браше, люксолевым синим и крезил фиолетовым, иммуногистохимическим методом выявляли каспазу-3.

Результаты исследования

Децентрализация ядра нейрона. Одним из часто встречающихся вариантов повреждения нейронов явилось смещение ядра на периферию клетки. Наиболее отчетливо это регистрировали в крупных нейронах, в которых значительный объем принадлежал цитоплазме, в связи с чем ядро могло менять свое положение в клетке (рис. 1, *a*). Процесс миграции ядра нейрона регулируется сложными молекулярными механизмами, рассматриваемыми в обсуждении результатов исследования.

Морфологические изменения ядрышка ядра нейрона. При гистологическом исследовании часто отмечали смещение (децентрализацию) ядрышек ядер нейронов, регистрируемую в части нейронов, в то время как в других нейронах ядрышко сохраняло центральное положение в ядре клеток. Кроме этого, повреждение нейронов сопровождалось исчезновением ядрышек, снижением интенсивности их окрашивания. Диаметр ядрышек в клетках, синтезирующих субъединицы рибосом, варьировал от

Рис. 1. Повреждения нейронов коры головного мозга человека при субарахноидальных кровоизлияниях (*a, b, d, e*) и COVID-19 (*c*), ув. 400.

Примечание. *a* — нейроны 5-го слоя коры головного мозга человека. Стрелками показали смещение (децентрализацию) ядер нейронов. Окрашивание гематоксилином и эозином. *b* — стрелками показали, что в части нейронов ядрышки ядер не окрашены. Окрашивание по Нисслию. *c* — ядрышки окрашены синим, что свидетельствует о кислой реакции. Окрашивание люксолевым синим и крезил-фиолетовым. *d* — тигролиз (черная стрелка), темные нейроны (зеленая стрелка). Окрашивание по Нисслию. *e* — липофусциноз нейронов. Окрашивание гематоксилином и эозином.

0,5 до 7 мкм. В клетках, где образование рибосом снижалось или прекращалось, размер ядрышек уменьшался до 0,1–0,3 мкм. Форма, размеры и количество ядрышек зависели от функционального состояния ядра: чем крупнее ядрышко, тем выше его активность (рис. 1, *b, c*).

Морфологические изменения вещества Ниссля. Базофильное вещество Ниссля, выявляемое окрашиванием метиленовым синим (метод Ниссля), располагалось в перинуклеарной зоне. Электронномикроскопическое исследование показало, что базофильное вещество образовано уплотненными цистернами гранулярной эндоплазматической сети, где располагались рибосомы, обеспечивающие синтез белка в клетке. Гранулы вещества Ниссля содержали рибонуклеопротеиды и белково-полисахаридные комплексы. Базофилия, выявленная при окрашивании гистологических срезов по методу Ниссля, была обусловлена содержанием РНК в составе рибосом.

Острые нарушения мозгового кровообращения сопровождалась значительным снижением интенсивности окрашивания вещества Ниссля или полным отсутствием окрашивания. Отмечали распыление вещества Ниссля в цитоплазме нейронов, а также смещение в периферические зоны цитоплазмы нейрона (рис. 1, *d*).

Липофусциноз нейронов (приобретенный). Образующийся в цитоплазме нейронов липофусцин, обладающий аутофлуоресценцией, является одним из основных маркеров повреждения нейронов головного мозга при цереброваскулярных заболеваниях. Липофусцин проявляет вариабельность по своим свойствам: белковый, липидный и/или каротиноидный состав (рис. 1, *e*).

Отек нейронов. Клеточный (цитотоксический) отек характеризовался внутриклеточным накоплением жидкости в результате перераспределения, а не увеличением содержания жидкости в ткани мозга. Отек нейронов развивался в результате поступления в клетку Na^+ и Cl^- , воды из интерстициальных пространств после повреждения центральной нервной системы. На светооптическом уровне отмечали набухание клеток, вакуолизацию цитоплазмы нейронов. Внутриклеточный отек наблюдали при онкозе, являющимся одним из вариантов повреждения нейронов (рис. 2, *a*).

Темные нейроны. Одним из гистологических вариантов повреждения нейронов являлись, так называемые, темные нейроны, появляющиеся в результате воздействия на ЦНС повреждающих факторов. Темные нейроны — это гиперхромные базофильные нейроны с интенсивно окрашенной цитоплазмой гематоксилином и эозином, по Нисслию и Браше. Тем-

ные нейроны нередко подвергаются сморщиванию и необратимым морфологическим изменениям (рис. 2, *b*).

Кальцификация нейронов. Одной из причин повреждения нейронов является повышенное содержание в них кальция. При окрашивании гистологических срезов гематоксилином для кальцификации характерно появление в цитоплазме нейронов темно-голубых гранул. Необратимые повреждения нейронов при их кальцификации развиваются по апоптотическому или некротическому пути.

Ремоделирование (морфологические изменения) хроматина. Хроматин при гистологическом исследовании в ядре нейронов был представлен очень мелкими гранулами (эухроматин) или крупными агрегатами (гетерохроматин). Локализация хроматина в ядре различалась. В одних ядрах он располагался по всей площади ядра, в других концентрировался в области внутренней ядерной мембраны. При повреждении нейрона хроматин менял интенсивность окрашивания. Глубьки хроматина становились гипохромными, а при некрозе клеток хроматин не окрашивался ядерными красителями (рис. 2, *c*). В хроматине ядер присутствовали деспирализованные формы хромосом, осуществляющих реализацию генетической информации. Его химической основой являются дезоксирибонуклеопротеины — комплекс ДНК с гистоновыми и негистоновыми белками. Белки составляют значительную часть вещества хромосом. Белки выполняют структурную функцию, обеспечивая пространственную организацию ДНК в хромосомах.

Некроз. Некроз является одним из необратимых вариантов повреждения нейронов. При некрозе сохраняется целостность клеток (в отличие от апоптоза, при котором клетка фрагментируется с образованием апоптотических телец). Ядро нейрона не окрашивалось ядерными красителями в результате повреждения нуклеиновых кислот. Клетки превращались в клетки-тени, с трудом различающиеся при микроскопическом исследовании. Кариолизис характеризовал переход от некробиоза к собственно некрозу и верифицировался при окраске гематоксилин-эозином (рис. 2, *d*).

Фагоцитоз нейронов (нейрофагия). Нейрофагия, как вариант летального повреждения клеток, была обусловлена контактом нейрона с клетками микроглии (сателлитоз). В дальнейшем микроглия проникает в цитоплазму нейрона, завершая процесс фагоцитоза. При гистологическом исследовании фиксировали последовательные стадии этого процесса (рис. 2, *e*).

Апоптоз. При апоптозе происходил распад нейрона на отдельные апоптотические тельца,

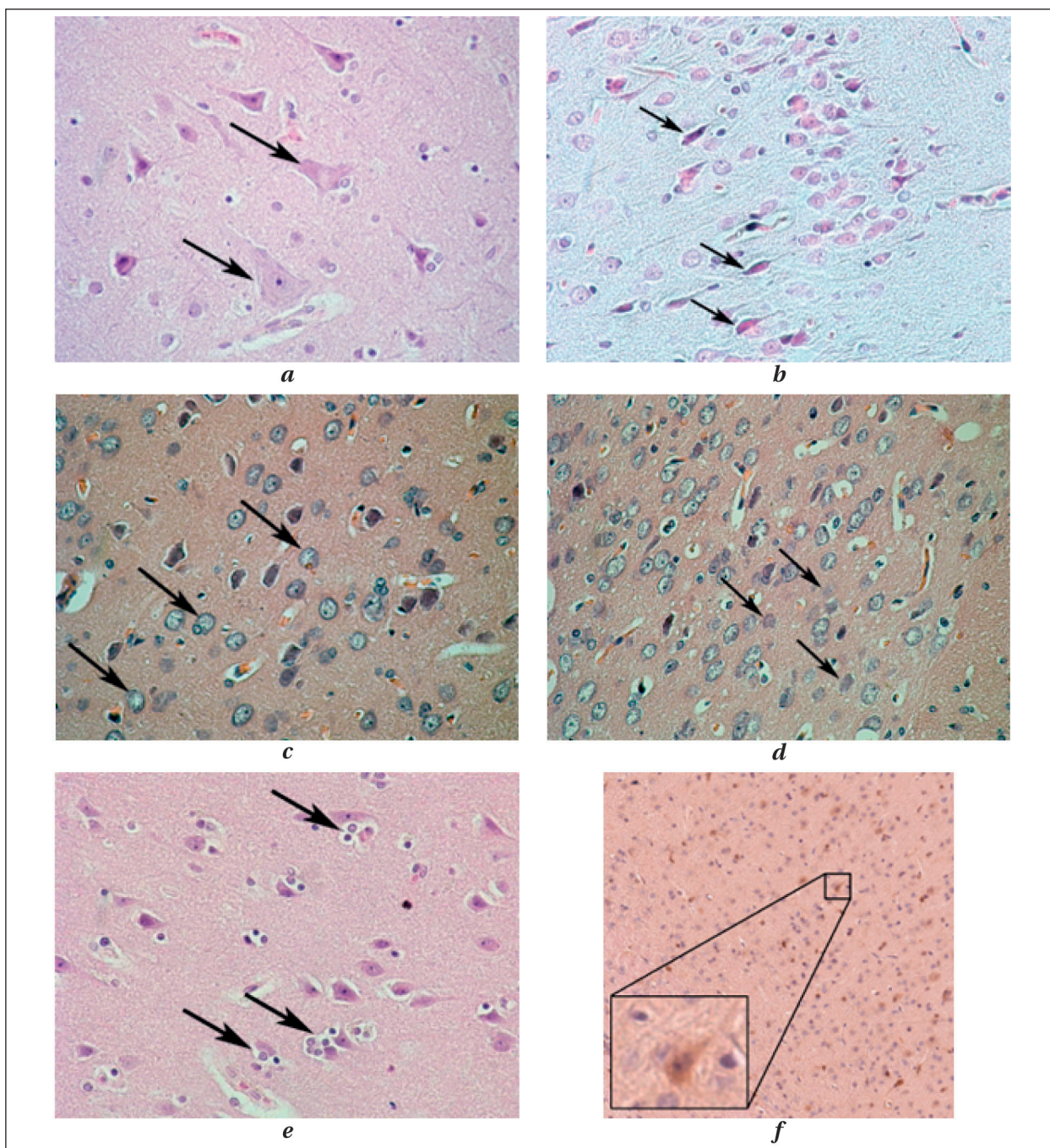


Рис. 2. Повреждения нейронов коры головного мозга крыс при отравлении клозапином в сочетании с алкоголем (a-e) и при остановке кровообращения (f).

Примечание. a-e: окрашивание гематоксилином и эозином. a — 5-й слой коры головного мозга. Отек (набухание) нейронов. Ув. 400. b — 2-3-й слой коры головного мозга. Темные деформированные нейроны. Ув. 200. c — хроматин ядер не окрашен. Ув. 200. d — некроз нейронов, клетки-тени. Хроматин не окрашен. Ув. 200. e — нейронофагия. Ув. 400. f — остановка кровообращения. Нейроны с положительной ИГХ реакцией на Cas-3. Ув. 200

ограниченные плазмалеммой. Морфологические изменения на ранних стадиях апоптоза были не выражены и связаны с активностью молекулярных факторов — каспазы-3 и др. Конденсация хроматина, фрагментация ядра, уплотнение клетки и блеббинг (появление выпячиваний клеточной поверхности) проявлялись на более поздних стадиях апоптоза (рис. 2, f).

Обсуждение

Механизмы развития рассмотренных морфологических изменений и их функциональное значение.

Децентрализация ядра. Миграция ядер в постмитотических нейронах, ремоделирование структуры клеток обусловлены взаимодействием цитоскелета и связанных с ним белков, при-

сутствующих на плазматической мембране, которые не только определяют форму клетки, но и регулируют внутриклеточный транспорт [5].

Миграция клеток и перемещения ядра в клетке представляет собой сложное молекулярное событие. Во многих случаях моторные белки микротрубочек dynein и kinesin непосредственно взаимодействуют с ядром нейрона через комплекс LINC (линкер нуклеоскелета и цитоскелета) — белковый комплекс, связанный как с внутренней, так и с внешней мембранами ядра, и управляют направленным ядерным движением. Моторы микротрубочек воздействуют на небольшие точки на ядерной оболочке посредством сборки с комплексом LINC, направляя ядро в определенном направлении. Примечательно, что dynein и kinesin не просто сегрегированы в эксклюзивные «полосы движения» микротрубочек, но могут синергетически управлять односторонним движением ядер вдоль однородно ориентированных микротрубочек. Такая скоординированная деятельность противоположных «моторов» особенно важна для ядерной миграции в узких пространствах. Кроме этого, на деформацию и перемещение ядра оказывает влияние сократимость актомиозина. В отличие от управляющих сил моторов микротрубочек, актомиозин воздействует на обширную область клетки и ядра, что приводит к ядерной деформации и его транслокации. Актиомиозин влияет на внутриклеточный транспорт и форму клетки [6].

Таким образом, перемещение ядра в клетке свидетельствует об изменениях цитоскелета и нуклеоскелета, лежащих в основе функциональных нарушений нейрона. Важнейшие функции клеток, такие как фагоцитоз, пиноцитоз, хемотаксис всецело связаны с повреждением цитоскелета. Изменения в цитоскелете нейронов нарушают работу синапсов, энергетический метаболизм и транспорт рРНК, а также способствуют агрегации белков и необратимой альтерации нервных клеток [7].

Морфологические изменения ядрышка ядра нейрона. Наряду с «традиционной» ролью синтеза рРНК и сборки рибосом ядрышко контролирует физиологические процессы в клетке и гомеостаз. Функция ядрышка необходима для жизнедеятельности нейронов и ее особенности различаются между типами клеток. Функция ядрышка также имеет решающее значение при действии повреждающих факторов, поскольку оно контролирует митохондриальную активность и сигнальные пути стресса [8].

Ядрышко является основным местом биогенеза рибосомной субъединицы в эукариотических клетках. Совместно с генами рибосомной ДНК образуются специфические хромосомные

структуры, известные как зоны организации ядрышек. Присутствие белков, не имеющих связи с продукцией субъединиц рибосомы, предполагает дополнительные функции ядрышка, такие как регуляция митоза, развитие клеточного цикла, реакция на стресс и биогенез различных рибонуклеопротеиновых комплексов [9].

В интерфазных клетках рибосомная ДНК (рДНК) локализуется внутри и рядом с ядрышками, и ее расположение указывает на транскрипционную активность рибосомных генов — неактивная рДНК снаружи, а активная внутри. Более того, само ядрышко выступает пространственным организатором хроматина. Микроскопические исследования дают возможность исследовать пространственно различную локализацию различных популяций ДНК по отношению к ядрышковой структуре [10].

К структурному нарушению ядрышка и апоптозу приводит ингибирование РНК-полимеразы-1 нейронов, которая транскрибирует рРНК (перенос генетической информации с ДНК на РНК) [11].

Измерения диаметра ядрышка и содержания ядрышковой PARP-1 (ядерного белка (АДФ-рибоза) полимеразы-1, регулирующего экспрессию генов) в гиппокампе людей с когнитивными нарушениями, показали уменьшение диаметра ядрышек нейронов и снижение количества ядрышек, содержащих PARP-1. Данные исследования свидетельствуют о том, что нарушение формы и функции ядрышка является ранним и важным признаком в прогрессировании когнитивных нарушений [12].

Вещество Ниссля: морфологические изменения. Одним из вариантов повреждения нейронов является тигролиз — пылевидный распад вещества Ниссля, обнаруживаемый в нейронах коры через 20 мин после 4-минутной остановки кровотока. Нарушения синтеза белка имеет исключительное значение в процессе развития альтерации нейронов при цереброваскулярных заболеваниях. В то же время биогенез рибосом оказывает влияние на стимулирование восстановления нейронов после инсульта [13].

При стрессе в основе нарушения синтеза белка лежит изменение процессинга рРНК. Стресс способствует расщеплению тРНК (транспортная РНК, доставляющая аминокислоты к рибосомам, синтезирующим белки, что ведет к прекращению формирования рибосом). Эти события, развивающиеся на молекулярном уровне, способствуют подавлению трансляции белков (реализация последовательности аминокислот в синтезируемой молекуле белка) [14].

Отек нейронов. Снижение осмолярности плазмы вызывает быстрое поглощение воды астроцитами, но не нейронами. Астроциты ос-

мотически набухают, так как они экспрессируют функциональные водные каналы (аквапорины), тогда как нейроны лишены функциональных аквапоринов. Тем не менее, отек нейронов развивается, когда нарушается приток крови к мозгу (цитотоксический отек), например, при инсульте, внезапной остановке сердца или черепно-мозговой травме. Ишемический отек нейронов не является осмотическим, а развивается в результате деполяризации, обусловленной нарушением функции АТФ-зависимой натрий/калиевой АТФазы (Na^+/K^+ насос). Кроме этого, при ишемии вовлекаются котранспортеры ионов/воды, а также водяной насос аминокислот [15].

Устойчивость пирамидных нейронов к осмотическому набуханию объясняется отсутствием у них функциональных водных каналов AQP4. Нейроны не являются осморезистентными, а их отек управляется независимым от AQP4 механизмом [16].

Отек головного мозга нарушает церебральную перфузию и может привести к транзенторальному вклинению. Важную роль в поддержании стабильной микросреды ЦНС играет гематоэнцефалический барьер. При ишемическом инсульте нарушение структур гематоэнцефалического барьера приводит к повышению парацеллюлярной проницаемости, что способствует экстравазации компонентов крови и вызывает вазогенный отек головного мозга. Глимфатическая система и менингеальные лимфатические сосуды, обеспечивают канал для проникновения спинномозговой жидкости в головной мозг [17].

После острого повреждения ЦНС клетки нейроваскулярной единицы, подвергаются пре- и посттранскрипционным изменениям активности ионных каналов и транспортеров. Эти изменения приводят к неадекватному переносу ионов и возникновению аномальных осмотических сил, которые в конечном итоге проявляются в виде отека мозга [18].

Темные нейроны. Гиперхромный темный нейрон является клеткой с активным белковым синтезом, в которой при длительном и интенсивном воздействии неблагоприятных факторов развиваются необратимые процессы альтерации [19].

Темные нейроны, возникающие в результате альтерации, необходимо дифференцировать с искусственными (артефактными) темными нейронами, поврежденными при фиксации, проводке и окрашивании, в которых прижизненно отсутствовали процессы повреждения. Было показано, что количество искусственных нейронов увеличивается при несоблюдении способов фиксации препаратов: а именно, замена 4% забуференного раствора параформальдегида

на иммерсию. Важным признаком артефактных нейронов является изоморфизм [20].

Большая часть измененных нейронов находится на стадии обратимых изменений. Структура части темных нейронов в коре головного мозга крыс в результате гипогликемических судорог восстанавливалась в течение 2 дней. Невосстанавливающиеся темные нейроны удалялись из коры головного мозга двумя разными способами. Если нейроны присутствовали в неповрежденной среде, они удалялись посредством апоптоза, а нейроны, присутствующие в поврежденной среде, удалялись посредством некроза [21].

Одна из гипотез объясняет формирование темных нейронов переходом цитоплазмы золь в гель уплотняющихся нейронов. Изменения молекулярного состава гликокаликса ведет к уменьшению объема нейрона в результате воздействия на цитоскелет, ядро, мембрана которого связана с цитоскелетом, и на актин. В результате сокращения цитоскелета и возрастания внутриклеточного давления ведет к потере воды и сморщиванию нейронов. Другая гипотеза объясняет феномен распространения темных нейронов через дендритные связи. Исследования предвещают доказательств, указывающие на присутствие физического контакта в синаптической зоне. Пресинаптическая и постсинаптическая мембраны дендритов связываются посредством β нейрексина и нейролигина. Межклеточные области этих адгезивных белков обеспечивают соединение между пресинаптической зоной и постсинаптическим уплотнением. Этот вид связи обеспечивает быстрое межклеточное взаимодействие в результате полимеризации актина двух близко находящихся нейронов. Предполагается, что роль β нейрексина-нейролигина заключается в полимеризации актина и передаче информации от одного нейрона на соседние, что и формирует новые популяции темных нейронов [22].

Кальцификация нейронов. В когорте из 1130 пациентов с острым ишемическим инсультом определили кальцификацию гиппокампа при КТ-исследованиях. Кальциноз гиппокампа выявляли у 381 (34%) больного. Распространенность увеличивалась с возрастом с 8% в возрасте до 40 лет и до 45% в возрасте 80 лет и старше [23].

Фотодинамическое воздействие на нейроны и глиальные клетки, вызывающее окислительный стресс и ишемическое повреждение, сопровождается нарушением кальциевого гомеостаза. Инициированные окислительным стрессом и ишемией процессов в нервной ткани ведут к апоптотическому либо некротическому сценарию клеточной смерти [24].

Реперфузия несет риск острого кальций-зависимого повреждения гематоэнцефалического барьера. Однако его механизм неизвестен. Определение активности НАДФН-оксидазы типа 5 (NOX5), активируемый кальцием фермент, образующий АФК, показало, что реоксигенация или перегрузка кальцием повышают уровень АФК в мозге NOX5-зависимым образом. *In vivo* постишемическое образование АФК, объем инфаркта и функциональные исходы ухудшались у мышей в связи с активизацией NOX5-KI. Фармакологическое ингибирование NOX5 предотвращало острое повреждение, вызванное реоксигенацией [25].

Ремоделирование (морфологические изменения) хроматина. Хроматин образован деспирализованными формами хромосом в неделящемся ядре, реализующими генетическую информацию. Химическая основа хроматина — дезоксирибонуклеопротеин — комплекс ДНК с гистоновыми и негистоновыми белками. На долю белков хромосом приходится около 65% массы этих структур. Содержание негистоновых белков в хромосомах существенно меньше, чем гистонов, но они чрезвычайно разнообразны (более 100 фракций). Морфологически выделяют гетерохроматин и эухроматин (открытый хроматин), отличающиеся функциональными свойствами. На основании морфологических особенностей хроматина (его формы и расположения) картированы различные виды нейронов [26].

Регуляция хроматина с помощью эпигенетических механизмов играет центральную роль в экспрессии генов. Аберрантная (ошибочная) регуляция хроматина, наблюдаемая при многих заболеваниях, лежит в основе дефектов эпигенетической регуляции генов, что приводит к нарушениям программам экспрессии генов. Эти дефекты вызваны мутациями в генах, кодирующих ферменты, которые модифицируют ДНК, гистоны и формируют архитектуру хроматина [27].

Хроматин является активным участником процесса репарации ДНК. Изменение паттернов модификаций гистонов, формируемых многочисленными гистон-модифицирующими ферментами, и ремоделирование хроматина, являются ключевыми для качественной репарации ДНК [28].

Регуляция формирования открытого хроматина является важным механизмом для контроля паттернов экспрессии генов. Полногеномные исследования различных тканей клеток, включая клетки нервной системы, выявили специфичные для тканей и типов клеток ландшафты доступности хроматина [29].

Гипоксия, недостаточное поступление питательных веществ вызывают уплотнение хроматина, связанное с истощением АТФ. Подвиж-

ность линкерного гистона H1 значительно снижается. Исследования иллюстрируют способность архитектуры хроматина физически реагировать на условия окружающей среды, напрямую связывают клеточный энергетический статус с уплотнением хроматина и дают представление о влиянии ишемии на ядерную архитектуру клеток [30].

Структура хроматина варьирует в зависимости от типа клеток, при этом хроматин нейронов демонстрирует более высокую региональную изменчивость по сравнению с другими клетками [31].

Ферменты и метаболиты могут модулировать хроматин посредством регуляции активности белков хроматина, включая гистон-модифицирующие ферменты. Нарушение регуляции этой метаболической активности связано, в частности, с цереброваскулярными заболеваниями [32].

В ядре клетки млекопитающих наблюдается четкое пространственное разделение активных эухроматиновых и неактивных гетерохроматиновых геномных областей. В обычных ядрах, как показывает микроскопия, эухроматин локализуется внутри ядра, а гетерохроматин — на периферии ядра. Для построения архитектуры из разделенных фаз хроматина необходимы взаимодействия с ядерной ламинаой [33].

Эухроматин пространственно организован в транскрипционно-неактивные домены, перемежающиеся очагами транскрипционной активности. РНК индуцирует образование транскрипционных карманов, которые вытесняют транскрипционно неактивный хроматин [34].

Липофуциноз нейронов (приобретенный). Образованию липофуцина способствуют окислительный стресс, старение и другие факторы. Накопление агрегатов окисленных белков и сильно сшитых материалов, таких как липофуцин, влияет на жизнеспособность клеток. Постмитотические нейроны не могут удалить липофуцин посредством фагоцитоза и аутофагии, которые накапливаются в виде эндотоплазматических гранул в цитоплазме клеток, нарушая функцию нейронов. Помимо того, что липофуцин является мощным источником окислителей, он индуцирует апоптоз. Цитотоксичность липофуцина тесно связана с присутствием в нем железа. Как и в случае образования других крупных белковых агрегатов, процесс, ответственный за их поглощение и деградацию, представляет собой макроаутофагию. Аутофагосомы и лизосомы являются местом хранения биомолекулярных агрегатов этого типа, способствуя смягчению их цитотоксичности [35].

Присутствие липофуцина в нейронах существует с его локализацией в микроглии. Глиальные клетки откладывают кластеры ли-

пофусцина в перикапиллярных областях, что оказывает негативное воздействие на гомеостаз нейронов и глии [36].

Увеличение содержания липофусцина в нейронах связано с процессом старения. В то же время образование пигмента продемонстрировано не только у старых, но и у молодых животных, а также у особей, подвергнутых стрессу, диетическому и экологическому вмешательству. Электронно-микроскопические исследования на животных показали значительную изменчивость структуры отдельных гранул липофусцина, но наличие «прозрачных вакуолей», окруженных единичной мембраной, является одной из характерных особенностей нейронального липофусцина у пожилых людей [37].

Липофусцин, являясь фотосенсибилизатором, потенцирует внутриклеточный дисбаланс, играя решающую роль в ингибировании функции протеасомы (многобелковый комплекс, осуществляющий протеолиз дефектных белков), активизации митофагии, аутофагии, нарушении лизосомальной стабильности и продукции активных форм кислорода [38].

Изолированные агрегаты липофусцина, содержащие повышенные концентрации пролина, кальция и железа, вызывают повреждение клеток через пироптозоподобный путь. Липофусцин активизирует выработку митохондриальных АФК и вызывает лизосомальную дисфункцию за счет изменений лизосомальной мембраны, что приводит к снижению количества лизосом и нарушению активности катепсина D. Дефицит генома CTSD считается основной причиной нейронального липофусциноза [39].

Некроз. Считалось, что некроз при инсульте, черепно-мозговой травме, не имеет генетической регуляции. Моделирование повреждения нейронов перегрузкой кальцием выявило, что JIL-1/митоген- и стресс-активируемая протеинкиназа-1, 2 являются регулятором некроза нейронов посредством фосфорилирования серина 28 гистона H3 (H3S28ph). Кроме того, идентифицирована активация Trithorax (Trx). Для проверки роли каскада JIL-1/PRC1/Trx у млекопитающих, изучен некроз, индуцированный глутаматом, в культурах кортикальных нейронов крыс и моделях ишемии головного мозга. Обнаружено, что каскад активируется в этих условиях, а ингибирование каскада подавляет некроз *in vitro* и *in vivo* [40].

Установлено, что реакции на повреждение, включая репарацию ДНК, метилирование ДНК и автономные механизмы некроза нейронов человека и экспериментальных животных различны [41].

В механизмах повреждения нейронов важная роль принадлежит РНК. РНК-связывающие

белки имеют решающее значение для регуляции процессинга и транспорта РНК. Дефекты процессинга РНК все чаще признаются критическими детерминантами неврологических заболеваний. Эти механизмы лежат в основе изменения функции нейронов, повышения восприимчивости нейронов к влиянию повреждающих факторов, изменениям в экспрессии РНК, где центральная роль в сохранении функции и морфологии нейронов принадлежит РНК-связывающим белкам [42].

Одним из вариантов некротического повреждения нейронов является ферроптоз, развивающийся при нарушении баланса свободного железа и перекисного окисления липидов. Этот процесс приводит к нарушению структуры и функций плазматических мембран. Морфологическими проявлениями ферроптоза в нервной ткани являются снижение количества митохондрий, уплотнение и (или) дезорганизация крист митохондрий, разрыв их внешней мембраны, а также увеличение плотности внутренних мембран. Этиологическим фактором ферроптоза служит недостаток GPx4 (Glutathione peroxidase 4, глутатионпероксидаза 4), необходимой для восстановления токсичных перекисей липидов. При ишемическом инсульте, когда приток крови к мозгу ограничен, наблюдается повышенное усвоение железа, окислительный стресс и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера. Дисбаланс белков, участвующих в транспортировке и хранении железа, усиливает окисление липидов и способствует повреждению нейронов, что указывает на возможность гибели клеток мозга, особенно нейронов, в результате ферроптоза [43].

Фагоцитоз нейронов (нейрофагия). После инсульта нейроны подвергаются повреждению в связи с продолжающейся ишемией и эксайтотоксичностью. Они высвобождают сигналы «найди меня» (АТФ), «съешь меня» (фосфатидилсерин), которые связываются с опсонинами — компонентами комплемента C1q и C3b, индуцируя микроглию для фагоцитоза поврежденных нейронов. Блокирование этих факторов нейронов или фагоцитарных рецепторов микроглии предотвращает отсроченную потерю нейронов и поведенческие нарушения в моделях ишемического инсульта у грызунов [44].

Микроглия поглощает и удаляет опсонизированные и неопсонизированные мишени, такие как патогены, апоптотические клетки и клеточный дебрис. Фагоцитоз также имеет решающее значение в процессах развития нервной системы, гомеостаза и механизмах восстановления [45]. Кроме микроглии обнаружена способность астроцитов реагировать на повреждение нейронов [46].

Апоптоз. Существует два вида апоптоза — внешний (каспазозависимый) и внутренний (не связанный с каспазами). Внутренний путь запускается внутриклеточными факторами, которые обнаруживают повреждения ДНК, присутствие вирусных патогенов или реагируют на отсутствие сигналов, поступающих извне от других клеток. В отличие от этого, внешний путь апоптоза запускается сигналом, поступающим извне, чаще всего от естественных киллеров (НК-клеток) или CD8-положительных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Внешний путь индукции апоптоза начинается со связывания специфических лигандов (TNF α , FASL и др.) с рецепторами плазматической мембраны, цитоплазматические участки которых содержат домены смерти. Образующийся комплекс молекул носит название сигнального комплекса, индуцирующего гибель клетки (Death Inducing Signaling Complex, DISC). Последующая активация каспазы-8 ведет к активации эффекторных каспаз 3 и 7 и последующим необратимым повреждением клетки [47].

Внутренний запуск апоптоза связан с митохондриями, изменением их мембранного потенциала и освобождением проапоптотических белков семейства Bcl-2. Он зависит от активации и выделения в цитоплазму цитохрома C, флавопротеина AIF (фактор, индуцирующий апоптоз), прокаспазы-2. Причины, вызывающие высвобождение внутриклеточных сигналов апоптоза поврежденной клеткой, разнообразны: гипоксия, радиация, вирусная инфекция, повышенная внутриклеточная концентрация кальция и др. Митохондрии играют важную роль

и в других формах повреждения клеток: пироптозе, ферроптозе и некроптозе [48].

Заключение

Предлагаемая морфологическая классификация повреждений нейронов основана на выявляемых структурных изменениях нервных клеток гистологическими, гистохимическими и иммуногистохимическими методами.

С учетом единства структуры и функции рассмотрели функциональные нарушения, возникающие при альтерации нейронов. В частности, смещение ядра обусловлено повреждениями цитоскелета нейронов. Морфологические изменения ядрышек связаны с нарушением синтеза субъединиц рибосом. Снижение или отсутствие окрашивания вещества Ниссля свидетельствует о нарушении синтеза рибонуклеопротеидов. Темные нейроны свидетельствуют о накоплении белковых продуктов в цитоплазме клеток и нарушении их утилизации. Ремоделирование хроматина приводит к нарушениям репарации ДНК, процессов синтеза и др. Липофусцин является маркером повреждения нейронов, активирует апоптоз, повреждает лизосомы. Кальциноз способствует образованию активных форм кислорода. Нейронофагия, некроз и апоптоз являются необратимыми формами повреждения нейронов.

Предложенная морфологическая классификация повреждений нейронов дополняет имеющиеся классификации, которые преимущественно учитывают молекулярные механизмы повреждения.

Литература

1. Ермохин П. Н. Гистопатология центральной нервной системы. Под редакцией академика АМН СССР проф. А. П. Авцина. М.: «Медицина»; 1969: 245. УДК 616.831/832-001.8 (084.4). Yermokhin P. N. Histopathology of the central nervous system. Ed. by prof. A. P. Avtsyn, member of the USSR Academy of Medical Sciences. M.: Meditsina; 1969: 245. UDC 616.831/832-001.8 (084.4). (in Russ.).
2. Clarke G. D. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anatomy Embryology (Berl)*. 1990; 181: 195–201. DOI: 10.1007/BF00174615. PMID: 2186664.
3. Kroemer G., El-Deiry W. S., Golstein P. Nomenclature Committee on Cell Death Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differentiation*. 2005; 2: 1463–1467. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401724. PMID: 16247491.
4. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J. M., Alnemri E. S., Baehrecke E. H., Blagosklonny M. V., Dawson T. M., et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death & Differentiation*. 2012; 19: 07–120. DOI: 10.1038/cdd.2011.96. PMID: 21760595.
5. Di Giaimo R., Penna E., Pizzella A., Cirillo R., Perrone-Capano C., Crispino M. Cross talk at the cytoskeleton–plasma membrane interface: impact on neuronal morphology and functions. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (23): 9133. DOI: 10.3390/ijms21239133. PMID: 33266269.
6. Kengaku M. Cytoskeletal control of nuclear migration in neurons and non-neuronal cells. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2018; 94 (9): 337–349. DOI: 10.2183/pjab.94.022. PMID: 30416174.
7. Wilson D. M., Cookson M. R., Van Den Bosch L., Zetterberg H., Holtzman D. M., Dewachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*. 2023; 186: 693–714. DOI: 10.1016/j.cell.2022.12.032. PMID: 36803602.
8. Parlato R., Kreiner G. Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle? *J Mol Med (Berl)*. 2013; 91 (5): 541–547. DOI: 10.1007/s00109-012-0981-1. PMID: 23179684.
9. Dubois M.-L., Boisvert F.-M. The nucleolus: structure and function. In the book: *The Functional Nucleus*. David P. Bazett-Jones, Graham Dellaire. (eds.). Springer Nature Link; 2016: 29–49. DOI: 10.1007/978-3-319-38882-3_2.
10. Schufner C., Weipoltshammer K. Nucleolus and chromatin. *Histochem Cell Biol*. 2018; 150 (3): 209–225. DOI: 10.1007/s00418-018-1696-3. PMID: 30046888.
11. Slomnicki L. P., Hallgren J., Vashishta A., Smith S. C., Ellis S. R., Hetman M. Proapoptotic requirement of ribosomal protein L11 in ribosomal stress-challenged cortical neurons. *Mol Neurobiol*. 2018; 55 (1): 538–553. DOI: 10.1007/s12035-016-0336-y. PMID: 27975169.
12. Regier M., Liang J., Choi A., Verma K., Libien J., Hernández A. I. Evidence for decreased nucleolar PARP-1 as an early marker of cognitive impairment. *Neural Plast*. 2019; 2019: 4383258. DOI: 10.1155/2019/4383258. PMID: 31827497.
13. Wang X., Zhang X. Y., Liao N. Q., He Z. H., Chen Q. F. Identification of ribosome biogenesis genes and subgroups in ischaemic stroke. *Front Immunol*. 2024; 15: 1449158. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1449158. PMID: 39290696.
14. Chen Q. M. The Odds of protein translation control under stress. *Antioxid Redox Signal*. 2024; 40 (16-18): 943–947. DOI: 10.1089/ars.2023.0478. PMID: 38573012.
15. Hellas J. A., Andrew R. D. Neuronal swelling: a non-osmotic consequence of spreading depolarization. *Neurocrit Care*. 2021; 35 (Suppl 2): 112–134. DOI: 10.1007/s12028-021-01326-w. PMID: 34498208.
16. Murphy T. R., Davila D., Cuvelier N., Young L. R., Lauderdale K., Binder D. K., Fiacco T. A. Hippocampal and cortical pyramidal

- neurons swell in parallel with astrocytes during acute hypoosmolar stress. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 275. DOI: 10.3389/fncel.2017.00275. PMID: 28979186.
17. Chen S, Shao L, Ma L. Cerebral edema formation after stroke: emphasis on blood-brain barrier and the lymphatic drainage system of the brain. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15: 716825. DOI: 10.3389/fncel.2021.716825. PMID: 34483842.
 18. Stokum J. A., Gerzanich V, Simard J. M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36 (3): 513–538. DOI: 10.1177/0271678X15617172. PMID: 26661240.
 19. Зиматкин С. М. Бонь Е. И. Темные нейроны мозга. *Морфология.* 2017; 152 (6): 81–86. Zimatkin S. M., Bon E. I. Dark neurons of the brain. *Morphology.* 2017; 152 (6): 81–86. (in Russ.). DOI: 10.17816/morph.398200.
 20. Авдеев Д. Б., Степанов С. С., Горбунова А. В., Шоронова А. Ю., Макарьева Л. М., Акулинин В. А., Коржук М. С., Заболотных М. В. Темные нейроны сенсорной коры белых крыс после острой неполной ишемии в аспекте артефактов фиксации и нейроглияльных взаимоотношений. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2021; 10 (2): 9–20. Avdeev D. B., Stepanov S. S., Gorbunova A. V., Shoronova A. Yu., Makar'eva L. M., Akulinin V. A., Korzhuk M. S., Zabolotnykh M. V. Dark Neurons of the Sensorimotor Cortex of White Rats after Acute Incomplete Ischemia in Terms of Artifacts Fixation and Neuroglial Relationships. *Journal of Anatomy and Histopathology = Zhurnal Anatomii i Gistopatologii.* 2021; 10 (2): 9–22. (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-9-22.
 21. Gallias F, Csordas A., Schwartz A., Mazlo M. «Dark» (compacted) neurons may not die in a necrotic manner. *Exp Brain Res.* 2005; 160 (4): 473–86. DOI: 10.1007/s00221-004-2037-4 PMID: 15480602. PMID: 15480602.
 22. Ahmadpour S., Behrad A., Fernández-Vega I. Dark neurons: a protective mechanism or a mode of death. *Journal of Medical Histology.* 2019; 3 (2): 125–131. DOI: 10.21608/jmh.2020.40221.1081.
 23. Kockelkoren R., De Vis J. B., Stavenga M., Mali W. P. Th. M., Hendrikse J., Rozemuller A. M., Koek H. L., et al, the DUST study group. Hippocampal calcification on brain CT: prevalence and risk factors in a cerebrovascular cohort. *Eur Radiol.* 2018; 28 (9): 3811–3818. DOI: 10.1007/s00330-018-5372-8. PMID: 29619516.
 24. Дзрєян В. А., Хайтин А. М., Демьяненко С. В. Нарушение кальциевого гомеостаза и ответные изменения в кальциевой сигнализации нейронов и глияльных клеток при фотодинамическом воздействии. *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии.* 2022; 39 (4): 283–291. Dzrėyan V. A., Khaitin A. M., Demyanenko S. V. Disruption of calcium homeostasis and following changes in calcium signaling in neurons and glial cells in response to photodynamic treatment. *Biological Membranes: Journal of Membrane and Cell Biology = Biologicheskiye Membrany: Zhurnal Membrannoy i Kletchnoy Biologii.* 2022; 39 (4): 283–291. (in Russ.). DOI: 10.31857/S0233475522040041.
 25. Casas A. I., Kleikers P.Wm., Geuss E., Langhauser F, Adler T., Busch D. H., Gailus-Durner V, et al. Calcium-dependent blood-brain barrier breakdown by NOX5 limits postreperfusion benefit in stroke. *J Clin Invest.* 2019; 129 (4): 1772–1778. DOI: 10.1172/JCI124283. PMID: 30882367.
 26. Winick-Ng W, Kukalev A, Harabula I, Zea-Redondo L, Szabó D, Meijer M, SerebreniL, et al. Cell-type specialization is encoded by specific chromatin topologies. *Nature.* 2021; 599 (7886): 684–691. DOI: 10.1038/s41586-021-04081-2. PMID: 34789882.
 27. Mirabella A. C., Foster B. M., Bartke T. Chromatin deregulation in disease. *Chromosoma.* 2016; 125: 75–93. DOI: 10.1007/s00412-015-0530-0. PMID: 26188466.
 28. Aleksandrov R., Hristova R., Stoynov S., Gospodinov A. The chromatin response to double-strand DNA breaks and their repair. *Cells.* 2020; 9 (8): 1853. DOI: 10.3390/cells9081853. PMID: 32784607.
 29. Su Y, Shin J, Zhong C, Wang S, Roychowdhury P, Lim J, Kim D, et al. Neuronal activity modifies the chromatin accessibility landscape in the adult brain. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (3): 476–483. DOI: 10.1038/nn.4494. PMID: 28166220.
 30. Kirmes I, Szczurek A, Prakash K, Charapitsa I, Heiser C., Mushev M., Schock E, et al. A transient ischemic environment induces reversible compaction of chromatin. *Genome Biol.* 2015; 16: 246. DOI: 10.1186/s13059-015-0802-2. PMID: 26541514.
 31. Fullard J. F., Hauberg M. E., Bendl J., Egervari G., Cirmaru M.-D., Reach S. M., Motl J., et al. An atlas of chromatin accessibility in the adult human brain. *Genome Res.* 2018; 28 (8): 1243–1252. DOI: 10.1101/gr.232488.117. PMID: 29945882.
 32. Li X., Egervari G., Wang Y., Berger S. L., Nat Z. L. Regulation of chromatin and gene expression by metabolic enzymes and metabolites. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19 (9): 563–578. DOI: 10.1038/s41580-018-0029-7. PMID: 29930302.
 33. Falk M., Feodorova Y., Naumova N., Imakaev M., Lajoie B. R., Leonhardt H., Joffe B., et al. Heterochromatin drives compartmentalization of inverted and conventional nuclei. *Nature.* 2019; 570 (7761): 395–399. DOI: 10.1038/s41586-019-1275-3. PMID: 31168090.
 34. Hilbert L., Sato Y., Kuznetsova K., Bianucci T., Kimura H., Jülicher F., Honigsmann A., et al. Transcription organizes euchromatin via microphase separation. *Nat Commun.* 2021; 12: 1360. DOI: 10.1038/s41467-021-21589-3. PMID: 33649325.
 35. Di Guardo G. Lipofuscin, lipofuscin-like pigments and autofluorescence. *Eur J Histochem.* 2015; 59 (1): 2485. DOI: 10.4081/ejh.2015.2485. PMID: 25820564.
 36. Riga D., Riga S., Halalau F., Schneider F. Brain lipopigment accumulation in normal and pathological aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1067: 158–163. DOI: 10.1196/annals.1354.019. PMID: 16803981.
 37. Grees P., Hasan M. Lipofuscin in neuronal aging and diseases. *Norm Pathol Anat (Stuttg).* 1976; 32: 1–68. PMID: 639413.
 38. Snyder A. N., Crane J. S. Histology, lipofuscin. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30726043 Free Books & Documents.
 39. Baldensperger T., Jung T., Heinze T., Schwerdtle T., Höhn A., Grune T. The age pigment lipofuscin causes oxidative stress, lysosomal dysfunction, and pyroptotic cell death. *Free Radic Biol Med.* 2024; 225: 871–880. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.311. PMID: 39486751.
 40. Liu K., Ding L., Li Y., Yang H., Zhao C., Lei Y., Han S., et al. Neuronal necrosis is regulated by a conserved chromatin-modifying cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111 (38): 13960–13965. DOI: 10.1073/pnas.1413644111. PMID: 25201987.
 41. Martin L. J., Chang Q. DNA damage response and repair, DNA methylation, and cell death in human neurons and experimental animal neurons are different. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018; 77 (7): 636–655. DOI: 10.1093/jnen/nly040. PMID: 29788379.
 42. Nussbacher J. K., Tabet R., Yeo G. W., Lagier-Tourenne C. Disruption of RNA metabolism in neurological diseases and emerging therapeutic interventions. *Neuron.* 2019; 102 (2): 294–320. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.014. PMID: 30998900.
 43. Delgado-Martín S., Martínez-Ruiz A. The role of ferroptosis as a regulator of oxidative stress in the pathogenesis of ischemic stroke. *FEBS Lett.* 2024; 598 (17): 2160–2173. DOI: 10.1002/18733468.14894. PMID: 38676284.
 44. Brown G. C. Neuronal loss after stroke due to microglial phagocytosis of stressed neurons. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (24): 13442. DOI: 10.3390/ijms222413442. PMID: 34948237.
 45. Galloway D. A., Phillips A. E.M., Owen D. R.J., Moore C. S. Phagocytosis in the brain: homeostasis and disease. *Front Immunol.* 2019; 10: 790. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00790. PMID: 31040847.
 46. Wakida N. M., Cruz G. M. S., Ro C. C., Moncada E. G., Khatibzadeh N., Flanagan L. A., Berns M. W. Phagocytic response of astrocytes to damaged neighboring cells. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0196153. DOI: 10.1371/journal.pone.0196153.
 47. Yanumula A., Cusick J. K. Biochemistry, extrinsic pathway of apoptosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 32809646 Free Books & Documents.
 48. Glover H. L., Schreiner A., Dewson G., Tait S. W. G. Mitochondria and cell death. *Nat Cell Biol.* 2024; 26 (9): 1434–1446. DOI: 10.1038/s41556-024-01429-4. PMID: 38902422.

Поступила 26.05.2025

Принята 30.06.2025

Опубликовано онлайн 29.09.2025

Прогностические маркеры функционального исхода при подтипах ишемического инсульта

А. М. Тынтерова*, Е. М. Моисеева, М. С. Хоймов, Н. Н. Шушарина

Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Для цитирования: А. М. Тынтерова, Е. М. Моисеева, М. С. Хоймов, Н. Н. Шушарина. Прогностические маркеры функционального исхода при подтипах ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 15–25. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2579> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Анастасия Михайловна Тынтерова, antynterova@mail.ru

Резюме

Цель исследования — выявить потенциальные предикторы функционального исхода (ФИ) у пациентов с подтипами ишемического инсульта (ИИ), не получавших реперфузионную терапию.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 229 пациентов с диагнозом «ишемический инсульт», которых разделили на три группы в зависимости от подтипа ИИ: 1-я группа — 84 пациента с кардиоэмболическим ИИ; 2-я группа — 65 пациентов с атеротромботическим ИИ; 3-я группа — 80 пациентов с лакунарным ИИ. В качестве критериев ФИ рассматривали изменения значения mRS путем вычисления разницы между параметрами при поступлении и на 21-й день от развития ИИ — Δ mRS. С целью оптимизации работы модели машинного обучения (ML), выбрали бинарную классификацию ФИ на 21-й день от развития ИИ: показатель mRS ≥ 3 баллов соответствовал неблагоприятному нелетальному исходу, mRS = 0–2 балла — благоприятному ФИ. Анализировали взаимосвязь с ФИ (коэффициент корреляции, r) и предиктивную способность (ML (дерево решений), прирост информации, п. и.) 29-ти параметров: демографические; коморбидность; данные инструментальных методов исследования; NIHSS, BI, CDR; сывороточные концентраций цитокинов на 2-й день госпитализации.

Результаты. Выявили значимые ($p < 0,0001$) предикторы неблагоприятного нелетального ФИ: в 1-й группе — женский пол (п. и. = 0,346), наличие повторного ИИ (п. и. = 0,248), сахарный диабет (п. и. = 0,442), концентрацию CXCL2 (п. и. = 0,306); во 2-й группе — степень ГИБВ (п.и. = 0,206), наличие сахарного диабета (п. и. = 0,340), содержание CCL2 (п. и. = 0,116), CCL3 (п. и. = 0,202) и CCL23 (п. и. = 0,101); в 3-й группе — возраст (п. и. = 0,106), ожирение 2–3-й степени (п. и. = 0,150), степень ГИБВ (п. и. = 0,300), содержание CXCL5 (п. и. = 0,143) и MIF (п. и. = 0,145). В качестве предикторов благоприятного ФИ ($p < 0,0001$) в 1-й группе выявили концентрации CCL25 (п. и. = 0,108) и IL-6 (п. и. = 0,401); во 2-й группе — ожирение 1-й степени (п. и. = 0,118) и концентрация TNF- α (п. и. = 0,211); в 3-й группе — наличие ГБ (п. и. = 0,113) и ожирение 1-й степени.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали различия в структуре факторов, влияющих на ФИ в зависимости от патогенетического подтипа. Несмотря на определенную ценность полученных данных, для расширения возможностей прогнозирования исхода острого ИИ, требуется дальнейшее проведение исследований с целью подтверждения значимости выявленных маркеров.

Ключевые слова: ишемический инсульт, острый период, функциональный исход, mRS, подтипы ишемического инсульта, прогностические маркеры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictive Markers of Functional Outcome in Subtypes of Ischemic Stroke

Anastasia M. Tynterova*, Ekaterina M. Moiseeva,
Matvey S. Khoymov, Natalya N. Shusharina

Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

Summary

The aim of the study was to identify potential predictors of functional outcome (FO) in patients with subtypes of ischemic stroke (IS) who did not receive reperfusion therapy.

Materials and methods. A prospective study included 229 patients with ischemic stroke divided into three groups based on the IS subtype: Group 1 — 84 patients with cardioembolic IS; Group 2 — 65 patients with atherothrombotic IS; Group 3 — 80 patients with lacunar IS. Changes in the modified Rankin Scale (mRS) scores were considered as FO criteria calculated as the difference between the scores on admission and on the 21st day after IS onset — Δ mRS. In order to optimize the performance of the machine learning (ML) model, a

binary FO approach was chosen for assessment on the 21st day after IS onset: mRS ≥ 3 scores corresponded to an unfavorable non-lethal outcome, and mRS = 0–2 scores corresponded to a favorable FO. We analyzed the interrelation with FO (correlation coefficient, r) and the predictive ability (ML (decision tree), information gain, i. g.) of 29 parameters, including demographic features; comorbidities; instrumental examination findings; NIHSS, BI, CDR scores; serum concentrations of cytokines on the 2nd day of hospital stay.

Results. The following significant ($P < 0.0001$) predictors of unfavorable non-lethal FO were identified: female sex (i. g. = 0.346), recurrent IS (i. g. = 0.248), diabetes mellitus (i. g. = 0.442), and CXCL2 concentration (i. g. = 0.306) in Group 1; WMHs severity (i. g. = 0.206), diabetes mellitus (i. g. = 0.340), content of CCL2 (i. g. = 0.116), CCL3 (i. g. = 0.202) and CCL23 (i. g. = 0.101) in Group 2; age (i. g. = 0.106), 2nd–3rd degree obesity (i. g. = 0.150), WMHs severity (i. g. = 0.300), CXCL5 content (i. g. = 0.143) and MIF (i. g. = 0.145) in Group 3. Concentrations of CCL25 (i. g. = 0.108) and IL-6 (i. g. = 0.401) were found as predictors of favorable FO ($P < 0.0001$) in Group 1; 1st degree obesity (i. g. = 0.118) and TNF- α concentration (i. g. = 0.211) in Group 2; arterial hypertension (AH) (i. g. = 0.113) and 1st degree obesity in Group 3.

Conclusion. Study results made evident the variances in combination of factors affecting FO, depending on IS pathogenetic subtype. Despite undoubtful value of the data obtained, further research is needed to expand the potentiality in predicting acute IS outcome and confirm the relevance of identified markers.

Keywords: *ischemic stroke, acute phase, functional outcome, mRS, subtypes of ischemic stroke, prognostic markers*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Анастасия Михайловна Тынтерова/Anastasia M. Tynterova: <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

Екатерина Михайловна Моисеева/Ekaterina M. Moiseeva: <https://orcid.org/0000-0003-4052-1604>

Матвей Сергеевич Хоймов/Matvey S. Khoimov: <https://orcid.org/0000-0001-8056-2019>

Наталья Николаевна Шушарина/Natalia N. Shusharina: <https://orcid.org/0000-0002-8848-6134>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Разработка методов раннего прогнозирования и выявление предикторов неблагоприятного функционального исхода (ФИ) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) является актуальным направлением современной персонализированной медицины [1, 2]. На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе представлено достаточное количество исследований, посвященных разработке, оценке и внедрению прогностических моделей в отношении ФИ ишемического инсульта. Однако, большинство данных работ посвящено лонгитудинальным исследованиям с оценкой инвалидизации пациента в восстановительном периоде и более поздние сроки от перенесенного ИИ [3, 4]. И лишь немногочисленные исследования демонстрируют перспективы и возможности оценки сохранения или нарастания неврологического и когнитивного дефицита в течение острого периода ИИ, появившегося в его дебюте [5, 6].

Также, в ряде исследований недостаточная состоятельность прогностических моделей риска развития неблагоприятного ФИ обусловлена ограниченным набором оцениваемых потенциальных предикторов, в качестве которых традиционно рассматриваются демографические характеристики, клиничко-функциональные показатели, данные лабораторных и инструментальных исследований. В данном аспекте исследование иммунологического статуса с целью поиска потенциальных биомаркеров функционального восстановления пациента является одним из многообещающих направлений, по-

вышающих значимость стратификационных моделей риска неблагоприятного ФИ.

В этом направлении, помимо достаточно хорошо изученных механизмов действия интерлейкинов (IL), интерферона гамма (IFN- γ) и фактора некроза опухоли (TNF- α), в настоящее время активно изучается роль «индуцибельных» цитокинов — хемокинов кластеров CXCL и CCL в патогенезе ИИ и регуляции процессов иммунного ответа в острую фазу ишемии. С каждым годом накапливается все больше данных, демонстрирующих взаимосвязь концентраций различных хемокинов с патогенетическими механизмами развития цереброваскулярных заболеваний, процессами апоптоза, нейро- и ангиогенеза в острый период ИИ.

Наиболее перспективными в данном контексте рассматриваются хемокины — лиганды рецепторов CXCR1 и CCR1/2, в большей степени связанные с течением острого периода ИИ и ФИ в различные сроки от перенесенного ИИ [7, 8]. Кроме того, особый интерес представляет верификация факторов, влияющих на динамику функционального статуса пациентов в зависимости от патогенетических механизмов развития инсульта и сопутствующих заболеваний [9]. Таким образом, проведение исследований, ориентированных на комплексную диагностику больных в остром периоде ИИ с последующим моделированием прогноза ФИ на основании современных методов математического анализа является перспективной траекторией в рамках персонализированной медицины.

Цель исследования — выявить потенциальные предикторы функционального исхода

у пациентов с подтипами ишемического инсульта, не получавших реперфузионную терапию.

Материал и методы

Проспективное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта (Выписка из протоколов заседания № 2 от 27.04.21, № 34 от 29.09.2022). В исследование включили 229 пациентов с диагнозом «Ишемический инсульт», проходивших лечение с января 2023 г. по февраль 2025 г. на базах неврологического отделения ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» и отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», г. Калининград. Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Диагноз ИИ устанавливали на основании наличия быстрого развития (минуты, часы) очаговых неврологических нарушений, характерных для повреждения в одном из сосудистых бассейнов длительностью не менее 24 ч.

Критериями включения являлись клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу «ишемический инсульт в каротидном бассейне». Критерии исключения включали: проведение реперфузионной терапии; транзиторную ишемическую атаку; инсульт в вертебробазилярном бассейне, летальный исход пациента и развитие тяжелых осложнений в течение 21 дня. Отбор пациентов осуществляли в соответствии с критериями включения/исключения из исходной выборки ($n=508$, рис. 1).

С целью верификации подтипа ИИ, согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), провели клинико-диагностические обследования в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом. Для уточнения диагноза при поступлении пациентам выполняли неврологический осмотр и стандартизированное обследование: компьютерную и магнитно-резонансную томографию (КТ/МРТ) головного мозга, транскраниальную доплерографию экстра — и интракраниальных сосудов, электрокардиограмму, лабораторные исследования.

Тяжесть инсульта и показатель повседневной активности при поступлении верифицировали в соответствии со шкалой Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и индексом Бартел (Barthel Index, BI). Степень когнитивного снижения оценивали по рейтинговой шкале де-

менции (Clinical Dementia Rating scale, CDR) на 14-й день госпитализации.

Лабораторное исследование включало количественное определение концентраций биологически активных молекул (цитокинов) в сыворотке крови пациентов. Забор крови осуществляли на 2-й день госпитализации. Исследовали концентрации хемокинов (Gro-a/CXCL1, Gro-b/CXCL-2, GCP-2/CXCL6, ENA-78/CXCL5, MIP-1a/CCL3, MIP-1d/CCL15, MIP1-1/CCL23, MCP-1/CCL2, TECK/CCL25) интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-16), интерферона гамма (IFN-g), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF) и фактора некроза опухоли (TNF α). Анализ проводили методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex® 200 Systems, «Bio-Rad», США) с использованием коммерческой тест-системы (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, «Bio-Rad», США). Результаты выражали в пг/мл.

Оценку параметров нейровизуализации проводили по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (магнитно-резонансный томограф Optima, MR450w 1.5T) с применением протокола сканирования в режимах DWI, T2* (hemo), T2/Flair. Степень гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) оценивали с использованием визуальной шкалы Fazekas. Локализацию ИИ верифицировали в соответствии с ишемическим поражением в бассейнах передней мозговой (ПМА), средней мозговой (СМА) и передней ворсинчатой (ПВА) артерий по данным нейровизуализации.

В качестве критериев ФИ острого ИИ рассматривали изменение показателя инвалидизации пациента в соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина (The Modified Rankin Scale, mRS), которое обозначали абсолютными значениями путем вычисления разницы между параметрами mRS при поступлении и на 21-й день от развития ИИ — Δ mRS. С целью оптимизации работы модели машинного

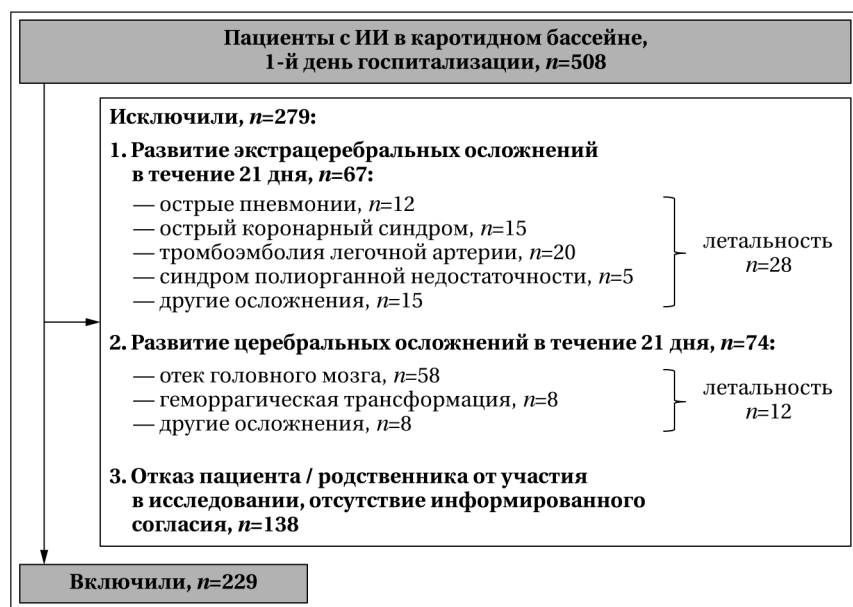


Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

обучения, выбрали бинарную классификацию ФИ на 21-й день от развития ИИ: показатель mRS ≥ 3 баллов соответствовал неблагоприятному нелетальному исходу, mRS = 0–2 балла — благоприятному ФИ.

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy. Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). Данные с нормальным характером распределения сравнивали с помощью дисперсионного теста ANOVA для зависимых и независимых выборок. В случае ненормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [$Q1$ – $Q3$]. Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Количественные показатели в группах, распределение которых отличалось от нормального, сравнивали с помощью U -критерия Манна–Уитни. Для множественного сравнения переменных с целью отклонения ложноположительных результатов применяли поправку Бонферрони. Анализ различий частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Критическим уровнем статистической значимости принимали $p < 0,05$. Не использовали Z -оценку для расчета по шкале CDR в отсутствие референсных показателей контрольной группы.

В качестве исходных данных для математического анализа выбрали 29 параметров, объединенные в основные группы: демографические (возраст, пол); показатели коморбидности (наличие/отсутствие гипертонической болезни, повторного ИИ, сахарного диабета; степень ожирения в соответствии с индексом массы тела (ИМТ)); данные инструментальных методов исследования (локализация и латерализация ИИ, степень ГИБВ, размер очага, наличие многоочагового поражения); показатели NIHSS, BI и CDR; иммунологические показатели — сывороточные концентрации цитокинов. Для оптимизации статистических методов все данные классифицировали с учетом природы: непрерывные (концентрации цитокинов, возраст, размер очага ИИ, показатели CDR, NIHSS и BI), категориальные (локализация ИИ, степень ГИБВ, степень ожирения) и бинарные значения (данные о коморбидной патологии и многоочаговом поражении, латерализация очага ИИ, пол).

Для оценки связи параметров функционального исхода по шкале mRS с исследуемыми показателями вычисляли коэффициент корреляции (r). Значение r находилось в промежутке от -1 до 1 , где -1 — полная обратная зависимость, 0 — отсутствие какой-либо зависимости, 1 — полная прямая зависимость. Кор-

реляцию Δ mRS с бинарными переменными оценивали биссерийальным методом, с категориальными и непрерывными значениями — методом Спирмена. В качестве порога выбрали стандартное значение — $0,05$. Если p -значение было меньше $0,05$, считали, что значимость коэффициента корреляции подтверждается статистически. Коэффициенты корреляции с p -значением выше $0,05$ исключали из рассмотрения. Корреляционный анализ выполняли отдельно для каждой группы. С целью обнаружения конфаундеров — спутывающих переменных вычисляли коэффициенты корреляции между признаками с последующим исключением их из статистического анализа. По данным корреляционного анализа отбирали признаки, имеющие коэффициент корреляции $r > 0,300$, которые использовались для обучения моделей в математическом анализе с применением алгоритмов ML. В качестве метода ML выбрали алгоритм для предсказания значения целевой переменной — дерево решений (decision trees) с ограничением глубины и дополнительным отбором признаков при помощи метода Select From Model библиотеки Scikit-learn. Важность (значимость) признака определялась, как прирост информации (п. и.), обусловленный выбором признака.

Результаты

В зависимости от подтипа ИИ, пациентов разделили на три группы: 1-я группа — 84 пациента с кардиоэмболическим подтипом ИИ; 2-я группа — 65 пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ; 3-я группа — 80 пациентов с лакунарным подтипом ИИ.

Лечение пациентов проводили в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Тромболитическую терапию не проводили в связи с наличием противопоказаний или поступлением пациента в стационар вне терапевтического окна. На основании проведенного обследования верифицировали следующие клинические и нейровизуализационные признаки ишемического инсульта (таблица).

В 1-й группе, по сравнению со 2-й и 3-й группами, чаще выявляли гипертоническую болезнь ($p=0,0041$, $p=0,0007$), у пациентов 3-й группы по сравнению с больными 1-й и 2-й групп — повторный ИИ ($p=0,0017$, $p=0,0025$). Также выявили более высокие показатели ИМТ у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,0001$, $p=0,009$). При оценке параметров нейровизуализации, установили, что в 3-й группе в сравнении со 2-й группой преобладали пациенты с многоочаговым поражением головного мозга ($p < 0,0001$), во 2-й и 3-й группах в сравнении с 1-й группой — больные с МРТ — признаками ГИБВ 3-й стадии по шкале Fazekas ($p=0,0009$, $p=0,0039$). На основании оценки показателей основных клиниче-

Таблица 1. Демографическая характеристика и характеристика церебрального ишемического инсульта у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп.

Показатели	Значения показателей в группах			p
	1, n=84	2, n=65	3, n=80	
Демографическая характеристика, n (%)				
Мужчины, n (%)	46 (54,8)	32 (49,2)	46 (57,5)	$p_1=0,497; p_2=0,727; p_3=0,318$
Женщины, n (%)	38 (45,2)	33 (50,8)	34 (42,5)	$p_1=0,497; p_2=0,727; p_3=0,318$
Средний возраст, лет, M±σ	66,65±3,2	66,48±2,9	67,03±3,9	$p_1=0,738; p_2=0,495; p_3=0,305$
Коморбидная патология				
Сахарный диабет 2-го тип, n (%)	29 (34,5)	16 (24,6)	26 (32,5)	$p_1=0,192; p_2=0,786; p_3=0,297$
Гипертоническая болезнь, n (%)	75 (89,3)	46 (70,8)	54 (67,5)	$p_1=0,0041^*; p_2=0,0007^*; p_3=0,669$
Повторный ИИ, n (%)	15 (17,8)	11 (16,9)	32 (40,0)	$p_1=0,887; p_2=0,0017^*; p_3=0,0025^*$
ИМТ, кг/м ² , M±σ	25,15±3,8	28,14±2,5	27,04±3,3	$p_1<0,0001^*; p_2=0,009^*; p_3=0,0169$
Избыточный вес (ИМТ 25–30 кг/м ²)	30 (25,2)	29 (44,6)	24 (30,0)	$p_1=0,0130; p_2=0,491; p_3=0,0694$
Ожирение 1 степени (ИМТ = 30–35 кг/м ²)	4 (4,8)	7 (10,8)	10 (12,5)	$p_1=0,165; p_2=0,070; p_3=0,715$
Ожирение 2–3-й степени (ИМТ > 35 кг/м ²)	11 (13,1)	10 (15,4)	18 (22,5)	$p_1=0,694; p_2=0,165; p_3=0,281$
Параметры нейровизуализации				
Многоочаговое поражение, n (%)	8 (9,5)	0 (0)	18 (22,5)	$p_1=0,106; p_2=0,023; p_3<0,0001^*$
Размер очага, Me [Q1; Q3], мм	25 [23; 48]	23 [20; 36]	5 [3–10]	$p_1=0,567; p_2=0,0111^*; p_3<0,0001^*$
ГИБВ (Fazekas 2), n (%)	46 (54,8)	28 (43,1)	48 (60,0)	$p_1=0,156; p_2=0,846; p_3=0,110$
ГИБВ (Fazekas 3), n (%)	2 (2,4)	12 (18,5)	14 (17,5)	$p_1=0,0009^*; p_2=0,0039^*; p_3=0,572$
Очаг ИИ в правой гемисфере	38 (45,2)	32 (49,2)	54 (67,5)	$p_1=0,627; p_2=0,004^*; p_3=0,026$
Очаг ИИ в левой гемисфере	46 (54,8)	33 (50,8)	26 (32,5)	$p_1=0,627; p_2=0,004; p_3=0,026$
Бассейн СМА	56 (66,7)	48 (73,8)	78 (97,5)	$p_1=0,349; p_2<0,0001^*; p_3<0,0001^*$
Бассейн ПМА	21 (25,0)	10 (15,4)	2 (2,5)	$p_1=0,152; p_2<0,0001^*; p_3=0,0051$
Бассейн ПВА	7 (8,3)	7 (10,8)	0 (0)	$p_1=0,603; p_2=0,0085^*; p_3=0,0026^*$
Клинические шкалы (баллы), M±σ				
NIHSS (при поступлении)	9,6±1,6	7,5±0,9	5,8 2,4	$p_1<0,0001^*; p_2<0,0001^*; p_3<0,0001^*$
VI (при поступлении)	76,18±5,8	82,76±8,3	86,51±5,4	$p_1=0,048; p_2<0,0001^*; p_3=0,0131$
CDR (14-й день)	0,64±0,1	0,65±0,1	0,86±0,4	$p_1=0,991; p_2<0,0001^*; p_3<0,0001^*$
Характеристики функционального исхода				
mRS (1-й день), баллы, M±σ	3,6±1,9	3,4±1,8	2,8±0,8	$p_1=0,515; p_2=0,0018^*; p_3=0,0083^*$
mRS (21-й день), баллы, M±σ	2,40±1,3	2,17±1,9	1,35±0,9	$p_1=0,382; p_2<0,0001^*; p_3=0,0006^*$
Благоприятный исход (mRS = 0–2 балла), n (%)	40 (47,6)	32 (49,2)	63 (78,8)	$p_1=0,846; p_2<0,0001^*; p_3=0,0002^*$
Неблагоприятный исход (mRS ≥ 3 баллов), n (%)	44 (52,3)	33 (50,8)	17 (21,2)	$p_1=0,846; p_2<0,0001^*; p_3=0,0002^*$

Примечание. p_1 — показатель статистической значимости отличия между параметрами 1-й и 2-й групп; p_2 — показатель статистической значимости отличия между параметрами 1-й и 3-й групп; p_3 — показатель статистической значимости отличия между параметрами 2-й и 3-й групп; * — различия показателей статистически значимы ($p<0,0125$ с поправкой Бонферрони). ВСА — внутренняя сонная артерия; ИИ — ишемический инсульт; ИМТ — индекс массы тела; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; ПМА — передняя мозговая артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПВА — передняя ворсинчатая артерия; CDR — Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale); mRS — модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale); NIHSS — шкала Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale).

ских шкал, выявили, что по сравнению с другими группами, пациенты 1-й группы имели более высокие исходные показатели по шкале NIHSS ($p<0,0001$), пациенты 3-й группы — по шкале CDR на 14-й день госпитализации ($p<0,0001$). На основании оценки динамики показателя mRS выявили значимое ($p<0,0001$) уменьшение данного показателя к 21-му дню госпитализации во всех исследуемых группах.

При исследовании цитокинов выявили более высокие концентрации MIP-1d/CCL15 во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ($p=0,0002$), MCP-1/CCL2 — в 3-й группе по сравнению с 1-й группой ($p=0,0004$, рис. 1). В отношении других показателей статистически значимых различий не выявили ($p>0,0125$, рис. 2).

При исследовании корреляционных взаимоотношений между исследуемыми параметрами и Δ mRS в группах установили связи различной силы. Во всех группах выявили значимые корреляции ($p<0,0001$) показателя Δ mRS с наличием сахарного диабета ($r=0,884$, $r=0,749$,

$r=0,475$). Во 1-й и 3-й группах установили значимую корреляцию показателя Δ mRS с наличием повторного ИИ ($r=0,701$, $p=0,0021$; $r=0,413$, $p=0,0001$) и латерализацией очага ИИ ($r=0,359$, $p=0,0071$; $r=0,454$, $p=0,001$). Во 2-й и 3-й группах установили положительную корреляцию Δ mRS со степенью ГИБВ ($r=0,625$, $p<0,0001$; $r=0,601$, $p=0,004$) и наличием ожирения 2–3-й степени ($r=0,343$, $p=0,011$; $r=0,624$, $p<0,0001$) и отрицательную корреляцию с наличием ожирения 1-й степени ($r=-0,427$, $p=0,0021$; $r=-0,518$, $p<0,0001$). У больных 1-й и 2-й групп выявили корреляцию Δ mRS с исходными показателями NIHSS ($r=0,338$, $p=0,01$; $r=0,547$, $p=0,012$).

У пациентов 1-й группы выявили также наиболее значимую корреляцию с полом ($r=0,508$, $p<0,0001$), у больных 3-й группы — с наличием ГБ ($r=-0,329$, $p<0,0001$) и возрастом ($r=0,488$, $p=0,0001$). При исследовании корреляционных взаимоотношений между показателями иммунологического статуса и показателями ФИ в 1-й группе установили значимые положитель-

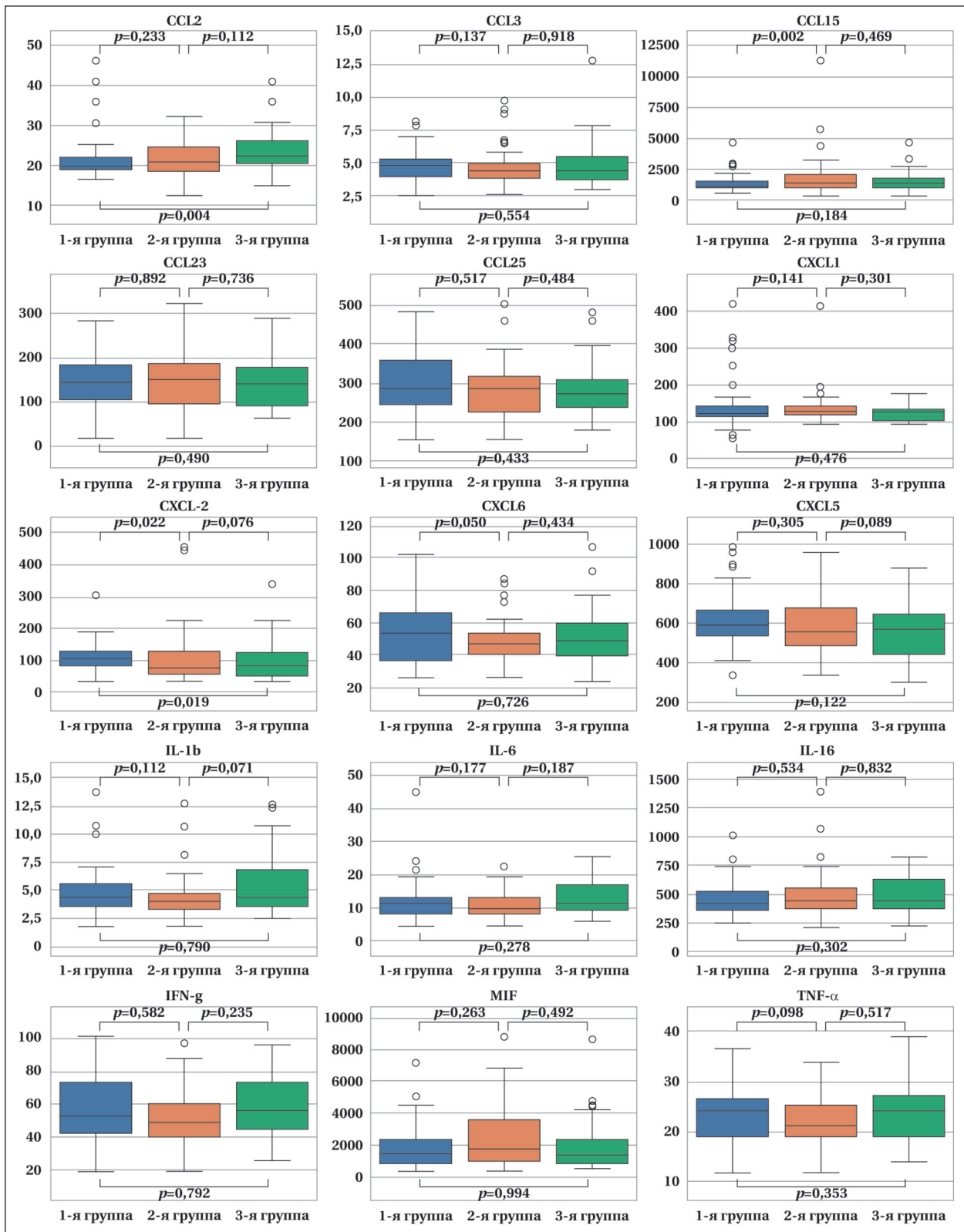


Рис. 2. Концентрации цитокинов (пг/мл) в группах пациентов с различными подтипами ишемического инсульта ($p < 0,0125$ с поправкой Бонферрони).

ные связи Δ mRS с концентрациями CXCL6 ($r=0,413, p=0,001$), CXCL1 ($r=0,782, p=0,0017$), CXCL2 ($r=0,635, p=0,0024$), CCL23 ($r=0,358, p < 0,0001$) и CCL3 ($r=0,343, p=0,001$). Отрицательную корреляцию Δ mRS выявили с IL-6 ($r=-0,474,$

$p=0,0004$), CCL25 ($r=-0,508, p=0,002$) и TNF- α ($r=-0,401, p=0,001$). Во 2-й группе значимые положительные корреляции параметра Δ mRS выявили с концентрациями CCL2 ($r=0,632, p=0,001$), CCL3 ($r=0,423, p=0,011$), CCL23 ($r=0,351, p < 0,0001$),

IL-1b ($r=0,365$, $p=0,0213$), CXCL5 ($r=0,341$, $p<0,0001$), CXCL6 ($r=0,334$, $p<0,0001$) и IL-16 ($r=0,328$, $p=0,0031$). Отрицательную корреляцию ΔmRS установили с IL-6 ($r=-0,468$, $p=0,0004$) и TNF- α ($r=-0,358$, $p=0,011$). В 3-й группе значимую корреляцию ΔmRS выявили с концентрациями CXCL5 ($r=0,741$, $p<0,0001$), MIF ($r=0,606$, $p<0,0001$) и CXCL10 ($r=0,499$, $p=0,0074$, рис. 3).

При обучении алгоритмов ML единым набором признаков для каждой группы качество работы модели для верификации бинарного ФИ составило 0,91. Значимыми признаками, имеющими высокий прирост информации, в отношении неблагоприятного исхода ($mRS \geq 3$ баллов) в 1-й группе были: женский пол (п. и. = 0,346; $p<0,0001$), наличие повторного ИИ (п. и. = 0,248; $p<0,0001$), сахарный диабет (п. и. = 0,442; $p<0,0001$) и концентрации CXCL2 (п. и. = 0,306; $p<0,0001$). В качестве предикторов благоприятного ФИ в 1-й группе выявили концентрации CCL25 (п. и. = 0,108; $p<0,0001$) и IL-6 (п. и. = 0,401; $p<0,0001$). Во 2-й группе больных в качестве релевантных показателей, ассоциированных с неблагоприятным ФИ, выявили степень ГИБВ (п. и. = 0,206; $p<0,0001$), наличие сахарного диабета (п. и. = 0,340; $p<0,0001$), содержание CCL2 (п. и. = 0,116; $p<0,0001$), CCL3 (п. и. = 0,202; $p<0,0001$) и CCL23 (п. и. = 0,101; $p<0,0001$). Параметрами, связанными с благоприятным ФИ, были ожирение 1-й степени (п. и. = 0,118; $p<0,0001$) и концентрация TNF- α (п.и.=0,211, $p<0,0001$). У пациентов 3-й группы возраст (п. и. = 0,106; $p<0,0001$), степень ожирения 2-3-й степени (п. и. = 0,150; $p<0,0001$), ГИБВ (п. и. = 0,300; $p<0,0001$), содержание CXCL5 (п. и. = 0,143; $p<0,0001$) и MIF (п. и. = 0,145; $p<0,0001$) были индикаторами неблагоприятного ФИ, тогда как наличие ГБ (п. и. = 0,113; $p<0,0001$) и степень ожирения 1-й степени — благоприятного ФИ. Учитывая высокий процент больных с ГБ и сахарным диабетом в общей когорте, проводили дискриминантный анализ с целью выявления релевантных параметров для данных категорий в группах. У пациентов 1-й и 2-й групп в качестве предиктора неблагоприятного ФИ пациентов

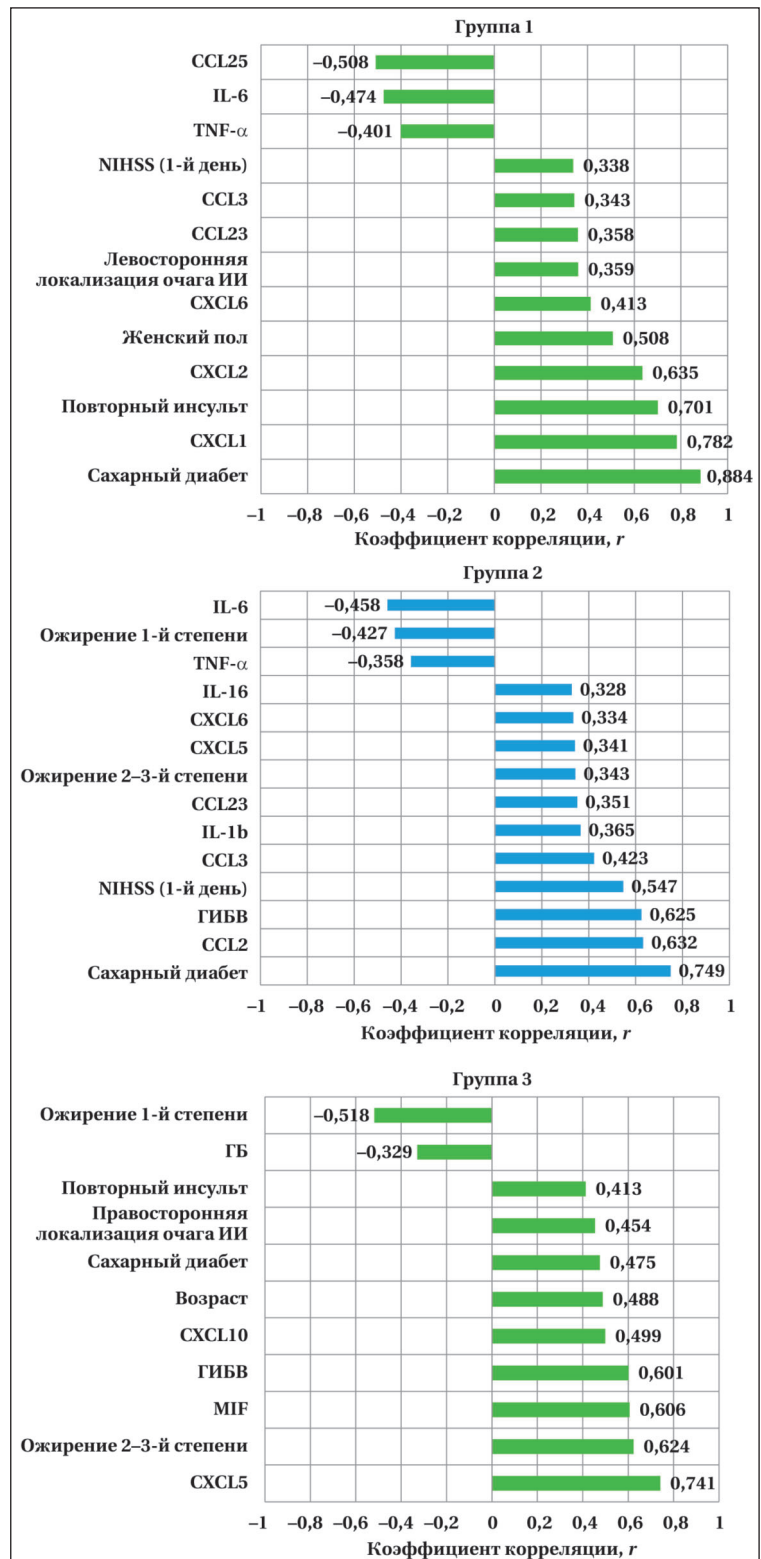


Рис. 3. Корреляция клинических параметров и содержания цитокинов (пг/мл) с показателями ΔmRS у пациентов с различными подтипами ИИ.

с ГБ выявили концентрацию CXCL1 (п. и. = 0,206; $p<0,0001$; п. и. = 0,105, $p<0,0001$), у больных 1-й и 3-й групп с сахарным диабетом — концентрацию CXCL5 (п. и. = 0,206, $p<0,0001$; п. и. = 0,105, $p<0,0001$).

Обсуждение

Неблагоприятный нелетальный функциональный исход острого периода ИИ выявили у половины пациентов на фоне атеросклероза церебральных артерий крупного или среднего калибра и закупорке церебральных артерий эмболами из полостей сердца. У пациентов с лакунарным подтипом ИИ тенденцию к неблагоприятному исходу установили у 21,2% больных, несмотря на высокий среднестатистический показатель выживаемости и относительно хороший прогноз в отношении функционального восстановления в данной когорте больных. Полученные результаты отчасти соответствуют данным современных исследований, в которых продемонстрировано, что ранние инвалидизирующие функциональные нарушения развиваются у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом в 50–60% случаев, у больных с лакунарным подтипом — в 20–30% случаев [10–12].

В качестве предиктора неблагоприятного исхода, вне зависимости от подтипа ИИ, выявили сахарный диабет 2 типа, что согласуется с данными работ, которые отражают влияние нарушений углеводного обмена на летальность, восстановление пациента и частоту развития повторного ИИ в различные сроки от перенесенного инсульта [13, 14]. Несмотря на то, что взаимосвязь между наличием избыточного веса и развитием любого подтипа ИИ продемонстрирована в когортных исследованиях и мета-анализах [15–17], в настоящем исследовании ожирение 2–3-й степени являлось значимым предиктором неблагоприятного исхода только у пациентов с лакунарным подтипом ИИ. В этом контексте интересным представляется факт благоприятного исхода у пациентов с атеротромботическим и лакунарным подтипами ИИ, имеющими ИМТ — 30–35 кг/м² (ожирение 1-й степени). Полученные результаты можно рассматривать в рамках так называемого «парадокса ожирения», который отражает взаимосвязь избыточной массы тела и ожирения 1-й степени с хорошим исходом и снижением смертности у пациентов, перенесших ИИ [18].

Однако, определение метаболического ожирения, основанное только на оценке ИМТ в качестве маркера неблагоприятного исхода, является недостаточным, что диктует необходимость верификации значимости ожирения как важного предиктивного фактора в отношении исхода ИИ при метаболическом синдроме (с исследованием показателей центрального ожирения, липидного профиля, нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности пациента) [19, 20]. Демографические показатели были значимы для прогноза исхода острого

периода ИИ у пациентов с кардиоэмболическим (женский пол) и лакунарным (возраст) подтипами. Данные результаты согласуются с некоторыми исследованиями последних лет, в которых продемонстрированы различия в отношении нелетальных функциональных исходов, связанных с половозрастными характеристиками и худшие исходы острого периода кардиоэмболического ИИ у женщин в сравнении мужчинами [21].

Данные различия, согласно немногочисленным источникам, связаны с более высоким содержанием молекулярно-генетических маркеров фибрилляции предсердий, в частности, мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) и фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у женщин в сравнении мужчинами [22, 23]. Возрастной показатель, выявленный в качестве важного предиктора неблагоприятного исхода в отношении лакунарного подтипа ИИ, наряду со степенью ГИБВ и показателем когнитивного снижения вероятнее всего ассоциирован с течением возраст-зависимой церебральной микроангиопатии, которая является ведущим фактором риска развития данного подтипа ИИ [24]. Тяжелое повреждение микроциркуляторного сосудистого русла и прогрессирующее течение микроангиопатии может приводить к развитию повторного ИИ, наличие которого в настоящем исследовании служило релевантным показателем и маркером неблагоприятного исхода в группе пациентов с лакунарным инсультом. Дискутабельным остается вопрос о взаимосвязи ГБ с хорошим исходом у пациентов с лакунарным подтипом ИИ. Возможно, полученные результаты отражают более благоприятный функциональный исход в группе пациентов, имеющих гипертоническую микроангиопатию, чем у пациентов с лакунарным инсультом атеросклеротического и эмболического генеза.

Однако, в отсутствии оценки гетерогенности и верификации причин, приведших к развитию данного подтипа ИИ, результаты требуют дальнейшего подтверждения в исследованиях, направленных на изучение ФИ у пациентов с различными патогенетическими подтипами лакунарного инсульта. В качестве основного иммунологического маркера неблагоприятного ФИ в группе пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ верифицировали повышение концентрации хемокина CXCL2. Несмотря на достаточный экспериментальный опыт в изучении роли СХС — хемокинов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время еще недостаточно исследованы механизмы действия цитокинов данного семейства в условиях ишемии и гипоксии головного мозга в остром периоде ИИ.

В экспериментальных исследованиях последних лет продемонстрирована ключевая роль рецептора CXCR2 в патогенезе фибрилляции предсердий, которая является ведущим фактором риска развития кардиоэмболического подтипа ИИ. Наряду с основным действием — хемоаттракцией моноцитов в эндотелий сосудов и ткани сердца, экспрессия CXCL-2 способствует секреции тромбоцитарного фактора роста А (PDGF-A) и увеличению уровня провоспалительных цитокинов, тем самым потенцируя развитие фиброза предсердий и ремоделирования сердца, что, в свою очередь, является основным звеном патогенеза нарушения ритма сердца, характеризующегося нерегулярностью электрической активности [25].

В клинических исследованиях также выявлены более высокие концентрации циркулирующего в крови CXCL-2 у пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с участниками контрольной группы с синусовым ритмом [26]. Другим представителем семейства CXС-хемокинов, в отношении которого установили предиктивную значимость, являлся CXCL-1, повышение концентрации которого являлось фактором, ведущим к неблагоприятному ФИ у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ, имеющими ГБ. Полученные результаты согласуются с данными исследований, в которых отражена роль CXCL1 в патогенезе ГБ за счет потенцирования экспрессии рецепторов ангиотензина 1-го и 2-го типов, толл-подобного рецептора 4 (TLR4), продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и выявлен более высокий CXCL1 у пациентов с гипертонией по сравнению со здоровыми обследуемыми [27, 28].

У пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ в качестве биомаркеров неблагоприятного ФИ были выявлены хемокины-лиганды рецепторов CCR1 (CCL3) и CCR2 (CCL2), проатерогенная роль которых достаточно хорошо изучена и продемонстрирована в ряде экспериментальных и клинических исследований. Повышение концентраций как CCL2, так и CCL3 индуцируют миграцию лейкоцитов в стенку артерии, участвуют в регуляции образования пенистых клеток, дестабилизации и разрыва атеросклеротической бляшки.

В исследованиях на моделях животных с индуцированной гиперхолестеринемией также выявлена непосредственная корреляция концентраций CCL2, CCL3 и ЛПНП, снижение данных цитокинов на фоне приема статинов, что также доказывает связь повышения CCL2 и CCL3 с течением с ранних атеросклеротических процессов [29]. Проатерогенный эффект CCL23 реализуется за счет его экспрессии в условиях по-

вышения ЛПНП с последующей стимуляцией хемотаксиса моноцитов и макрофагов в сосудистую стенку, усиления экспрессии молекул адгезии и высвобождения матриксной металлопротеиназы 2 (MMP-2) из моноцитов [30, 31]. Благоприятный исход у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ был ассоциирован с повышением концентрации хемокина CCL25, TNF- α и IL-6.

Несмотря на достаточный опыт в изучении провоспалительных свойств данных цитокинов, в отношении течения острого периода ИИ рядом исследователей продемонстрирован противоположный эффект, который реализовывался за счет снижения гипоксически — ишемического повреждения, артериогенного и антиапоптозного действия. Протективную функцию CCL25 в отношении нейронов, эндотелия и клеток микроглии связывали с активацией протеинов семейства NLR (NOD-like receptors), которые в свою очередь участвовали в регуляции воспалительного процесса за счет ингибирования процессинга транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF- κ B) и митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), а также активации регулятора апоптоза Bcl-2 (Apoptosis regulator Bcl-2) [32]. В отношении IL-6 и TNF α в ряде исследований также был определен защитный механизм действия, направленный на модуляцию процессов нейрогенеза, ангиогенеза и ревазуляризации в условиях эксайтотоксического повреждения за счет активации сигнальных путей JAK/STAT (The Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) и PI3K (The phosphoinositide 3-kinase) [33, 34].

В качестве иммунологических маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с лакунарным ИИ выявили концентрации CXCL5 и MIF. В настоящее время научный опыт в отношении роли CXCL5 в патогенезе лакунарного ИИ ограничивается преимущественно экспериментальными исследованиями, которые демонстрируют экспрессию астроцитарного и эндотелиального CXCL5 в процессе прогрессирования хронической ишемии мозга и степени ГИБВ посредством модуляции активности микроглии и индуцирования экспрессии интерлейкина-17 [35, 36]. Кроме того, установили содержание CXС5 в качестве маркера неблагоприятного ФИ у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Данные результаты можно рассматривать в контексте основного действия данного хемокина — влияния на формирование инсулинорезистентности посредством потенцирования эффектов TNF α и активации JAK/STAT (Janus kinases/signal transducer and activator of transcription) [37, 38]. В отличие от CXCL5, роль MIF в развитии ИИ довольно тщательно изучена,

но остается спорной. Согласно результатам исследований последних лет, повышение уровня и активности MIF в условиях гипоксии под действием экспрессия гипоксия-индуцируемого фактора 1α (HIF-1- α) положительно коррелировало с тяжестью заболевания, размером очага ишемии и неврологическими исходами [39, 40].

Результаты некоторых работ отражают прямую взаимосвязь степени ГИБВ по шкале Fazekas и концентрации MIF, что позволяет рассматривать повышение MIF в качестве предиктора прогрессирования церебральной микроангиопатии [41]. Учитывая широкую представленность больных с высоким показателем ИМТ в группе пациентов с лакунарным подтипом ИИ, экспрессию MIF можно ассоциировать с ожирением. Это подтверждается исследованиями, демонстрирующими участие MIF в ингибции чувствительной к гормонам липазы, что способствует повышению уровня триглицеридов и усугубляет развитие ожирения [42, 43]. Также экспрессия MIF способствует эндотелиальной дисфункции за счет регуляции таксиса лейкоцитов в стенку эндотелия, экспрессии молекул адгезии и фактора некроза опухоли посредством стимулирования эндотелиального гранулярного белка Р-селектина [44].

Ограничения. Основными ограничениями исследования явились исключение из регистрационных данных пациентов с летальным исходом и отсутствие проведения мониторинга основных иммунологических показателей, регистрации протокола проспективного исследования.

Литература

1. Савелло А. В., Вознюк И. А., Бабичев К. Н., Кандыба Д. В., Шендеров С. В., Власенко С. В., Сараев Г. Б. Шкала прогнозирования раннего функционального исхода после внутрисосудистой тромбоземболизации при каротидном ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021; 121 (6): 34–39. Savello A. V., Voznyuk I. A., Babichev K. N., Kandyba D. V., Shenderov S. V., Vlasenko S. V., Saraev G. B. A prognosis scale for functional outcome at discharge after endovascular thrombectomy in the carotid artery territory. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 121 (6): 34–39. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112106134.
2. Силкин В. В., Ершов В. И., Бурдаков В. В., Бирюкова Т. В., Бредихин А. Ю., Лозинская Т. Ю. Математическое моделирование тяжелого ишемического инсульта с полиорганной недостаточностью: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Солтанова*. 2023; 1: 91–100. Silkin V. V., Ershov V. I., Burdakov V. V., Biryukova T. V., Bredikhin A. Yu., Lozinskaya T. Yu. Mathematical modeling of severe ischemic stroke with multiple organ failure: a retrospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2023; 1: 91–100. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-91-100.
3. Manchi M. R., Venkatachalam A. M., Atem F. D., Stone S., Mathews A. A., Abraham A. M., Chavez A. A., et al. Effect of inpatient rehabilitation facility care on ninety day modified Rankin score in ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Jun; 32 (6): 107109. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107109. PMID: 37031503.
4. Guzek Z., Dziubek W., Stefańska M., Kowalska J. Evaluation of the functional outcome and mobility of patients after stroke depending on their cognitive state. *Sci Rep*. 2024 Jan 17; 14 (1): 1515. DOI: 10.1038/s41598-024-52236-8. PMID: 38233519.

Результаты исследования продемонстрировали различия в структуре факторов, влияющих на функциональный исход пациентов, перенесших ИИ, в зависимости от патогенетического подтипа. Для пациентов с кардиоэмболическим ИИ предикторами неблагоприятного исхода являлись женский пол, наличие повторного ИИ, повышение СХСL-2. Для больных с атеротромботическим подтипом значимыми факторами неблагоприятного прогноза были степень ГИБВ, содержание ССL2, ССL3 и ССL23. Возраст, повторный ИИ, ИМТ > 35 кг/м², степень ГИБВ наряду с повышением уровня СХСL5 и MIF выявили в качестве индикаторов неблагоприятного ФИ для пациентов с лакунарным подтипом ИИ. Наличие сахарного диабета верифицировали как независимый предиктор развития инвалидизирующих нарушений независимо от патогенетических механизмов инсульта. Параметрами, связанными с благоприятным ФИ у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ, были экспрессия ССL25 и IL-6, с атеротромботическим подтипом — наличие ожирения 1-й степени наряду с экспрессией TNF- α , с лакунарной ИИ — наличие ГБ и степень ожирения 1-й степени. Несмотря на определенную ценность полученных результатов для расширения возможностей прогнозирования исхода острого ИИ, требуются дальнейшие исследования для подтверждения значимости выявленных маркеров с мониторингом основных клинических показателей, расширением выборки и использованием разносторонних методов статистического анализа.

5. Gardener H., Romano L. A., Smith E. E., Campo-Bustillo I., Khan Y., Tai S., Riley N., et al. Functional status at 30 and 90 days after mild ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Apr 26; 7 (5): 375–380. DOI: 10.1136/svn-2021-001333. PMID: 35474180.
6. Новикова Л. Б., Аюрян А. П., Латыпова Р. Ф. Анализ исхода острого периода ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16 (4): 5–11. Novikova L. B., Akyryan A. P., Latypova R. F. Evaluation of the outcome in ischemic stroke acute period. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16 (4): 5–11. (In Russ.) DOI: 10.54101/ACEN.2022.4.1.
7. Pauluk H., Woźniak A., Grzešk G., Kołodziejaska R., Kozakiewicz M., Korkowska E., Grzechowiak E., Kozera G. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Clin Interv Aging*. 2020 Mar 23; 15: 469–484. DOI: 10.2147/CIA.S233909. PMID: 32273689.
8. Klimiec-Moskal E., Koceniak P., Weglarczyk K., Slowik A., Siedlar M., Dziedzic T. Circulating chemokines and short- and long-term outcomes after ischemic stroke. *Mol Neurobiol*. 2025 Jan; 62 (1): 421–428. DOI: 10.1007/s12035-024-04279-1. PMID: 38861234.
9. Голубев А. М. Модели ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (1): 59–72. Golubev A. M. Models of Ischemic Stroke (Review). *General Reanimatology*. 2020; 16 (1): 59–72. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72.
10. Poomalai G., Prabhakar S., Sivala Jagadesh N. Functional Ability and Health Problems of Stroke Survivors: An Exploratory Study. *Cureus*. 2023 Jan 4; 15 (1): e33375. DOI: 10.7759/cureus.33375. PMID: 36751244.
11. Hu Y., Jiang X., Li Y., Yang C., Ma M., Fang J., He L. Endovascular treatment with or without intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke due to tandem occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2024 Sep 3; 13 (17): e034829. DOI: 10.1161/JAHA.124.034829. PMID: 39206729.
12. Максимова М. Ю., Гулевская Т. С. Лакунарный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019; 119 (8 вып. 2):

- 13–27. Maksimova M. Yu., Gulevskaya T. S. Lacunar stroke. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019; 119 (8 vyp. 2): 13–27. (In Russ.). DOI: 10.17116/jneuro201911908213.
13. Lau L. H., Lew J., Borschmann K., Thijs V., Ekinci E. I. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019 May; 10 (3): 780–792. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102.
14. Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутушиенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукьянов М. М. с соавт. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (5): 60–65. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-60-65>. Voronina V. P., Zagrebelskiy A. V., Lukina Yu. V., Kutushenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukyanov M. M., et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18 (5): 60–65 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
15. Miwa K., Nakai M., Yoshimura S., Sasahara Y., Wada S., Koge J., Ishigami A., et al. Clinical impact of body mass index on outcomes of ischemic and hemorrhagic strokes. *Int J Stroke.* 2024 Oct; 19 (8): 907–915. DOI: 10.1177/17474930241249370. PMID: 38651751.
16. Захарычева Т. А., Широкова А. С., Поляков А. Г., Яйтская Е. О., Чекурина С. Л. Лакунарные инсульты. Клинические наблюдения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022; 21 (4): 94–101. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-94-101>. Zakharycheva T. A., Shirokova A. S., Polyakov A. G., Yaitskaya E. O., Chekurina S. L. Lacunar stroke. Clinical cases. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2022; 21 (4): 94–101. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-94-101.
17. Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Соломасова Л. В., Чигинева В. В. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности. Терапевтический архив. 2020; 92 (4): 84–90. Miklisanskaya S. V., Mazur N. A., Solomasova L. V., Chigineva V. V. The «obesity paradox» and its degree of proof. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (4): 84–90. (In Russ.) DOI: 10.26442/004038660.2020.04.000421.
18. Антонова К. В., Танашиян М. М., Раскуражев А. А., Спрышков Н. Е., Панина А. А., Лагода О. В., Аметов А. С. с соавт. Ожирение и нервная система. Ожирение и метаболизм. 2024; 21 (1): 68–78. Antonova K. V., Tanashyan M. M., Raskurazhev A. A., Spryskov N. E., Panina A. A., Lagoda O. V., Ametov A. S., et al. Obesity and the nervous system. *Obesity and metabolism.* 2024; 21 (1): 68–78. DOI: 10.14341/omet13019.
19. Horn J. W., Feng T., Mørkedal B., Strand L. B., Horn J., Mukamal K., Jansky I. Obesity and Risk for First Ischemic Stroke Depends on Metabolic Syndrome: The HUNT Study. *Stroke.* 2021 Nov; 52 (11): 3555–3561. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033016. PMID: 34281375.
20. Ruan H., Ran X., Li SS, Zhang Q. Dyslipidemia versus obesity as predictors of ischemic stroke prognosis: a multi-center study in China. *Lipids Health Dis.* 2024 Mar 9; 23 (1): 72. DOI: 10.1186/s12944-024-02061-9. PMID: 38461258.
21. Dahl S., Hjalmarrsson C., Andersson B. Sex differences in risk factors, treatment, and prognosis in acute stroke. *Womens Health (Lond).* 2020 Jan–Dec; 16: 1745506520952039. DOI: 10.1177/1745506520952039. PMID: 32997605
22. Ko D., Rahman F., Schnabel R. B., Yin X., Benjamin E. J., Christophersen I. E. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jun; 13 (6): 321–32. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.45. PMID: 27053455.
23. Santamaría M., López-Dequid I., López-Loureiro I., Rodríguez-Pérez M., Hervella P., Sobrino T., Campos F et al. Influence of Sex on Stroke Prognosis: A Demographic, Clinical, and Molecular Analysis. *Front Neurol.* 2019 Apr 17; 10: 388. DOI: 10.3389/fneur.2019.00388. PMID: 31057479.
24. Мхитарян Э. А., Фатеева В. В. Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия, ассоциированная с сосудистыми факторами риска: как распознать на гериатрическом приеме. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2024; (1): 49–55. Mkhitarjan E. A., Fateeva V. V. Age-Dependent Cerebral Microangiopathy Associated with Vascular Risk Factors: How to Recognize the Signs? *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2024; (1): 49–55. (In Russ.) DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-49-55.
25. Lu X., Wang Z., Ye D., Feng Y., Liu M., Xu Y., Wang M., et al. The Role of CXCL5 Chemokines in Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2022 May 20; 12: 765768. DOI: 10.3389/fphar.2021.765768. PMID: 35668739.
26. Zhang Y. L., Cao H. J., Han X., Teng E., Chen C., Yang J., Yan X., et al. Chemokine Receptor C. XCR-2 Initiates Atrial Fibrillation by Triggering Monocyte Mobilization in Mice. *Hypertension.* 2020 Aug; 76 (2): 381–392. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14698. PMID: 32639881.
27. Zhang R. M., McNerney K. P., Riek A. E., Bernal-Mizrachi C. Immunity and Hypertension. *Acta Physiol. (Oxf)* 2021; 231: e13487. DOI: 10.1111/apha.13487. PMID: 32359222.
28. Korbecki J., Maruszczyńska A., Bosiacki M., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. The Potential Importance of CXCL1 in the Physiological State and in Noncancer Diseases of the Cardiovascular System, Respiratory System and Skin. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 22; 24 (1): 205. DOI: 10.3390/ijms24010205. PMID: 36613652.
29. Yan Y., Thakur M., van der Vorst E. P. C., Weber C., Döring Y. Targeting the chemokine network in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2021 Aug; 330: 95–106. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.912. PMID: 34247863.
30. Kim C. S., Kang J. H., Cho H. R., Blankenship T. N., Erickson K. L., Kawada T., Yu R. Potential involvement of CCL23 in atherosclerotic lesion formation/progression by the enhancement of chemotaxis, adhesion molecule expression, and MMP-2 release from monocytes. *Inflamm Res.* 2011 Sep; 60 (9): 889–95. DOI: 10.1007/s00011-011-0350-5. PMID: 21656154.
31. Tsioufis P., Theofilis P., Tsioufis K., Tousoulis D. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 14; 23 (24): 15937. DOI: 10.3390/ijms232415937. PMID: 36555579.
32. Wu X., Sun M., Yang Z., Lu C., Wang Q., Wang H., Deng C., Liu Y., Yang Y. The Roles of CCR9/CCL25 in Inflammation and Inflammation-Associated Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Aug 19; 9: 686548. DOI: 10.3389/fcell.2021.686548. PMID: 34490243
33. Kummer K. K., Zeidler M., Kalpachidou T., Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine.* 2021 Aug; 144: 155582. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155582. PMID: 34058569.
34. Xue Y., Zeng X., Tu W. J., Zhao J. Tumor Necrosis Factor- α : The Next Marker of Stroke. *Dis Markers.* 2022 Feb 27; 2022: 2395269. DOI: 10.1155/2022/2395269. PMID: 35265224.
35. Cao Q., Chen J., Zhang Z., Shu S., Qian Y., Yang L., Xu L., et al. Astrocytic CXCL5 hinders microglial phagocytosis of myelin debris and aggravates white matter injury in chronic cerebral ischemia. *J Neuroinflammation.* 2023 May 3; 20 (1): 105. DOI: 10.1186/s12974-023-02780-3. PMID: 37138312
36. Xiao G., Kumar R., Komuro Y., Burguet J., Kakarla V., Azizkhanian I., Sheth S. A., et al. IL-17/CXCL5 signaling within the oligovascular niche mediates human and mouse white matter injury. *Cell Rep.* 2022 Dec 20; 41 (12): 111848. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111848. PMID: 36543124
37. Chen C., Chang T. T., Chen J. W. Mechanistic role of CXCL5 in cardiovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease. *Life Sci.* 2023 Oct 1; 330: 122018. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122018. PMID: 37567498.
38. Chen C., Lin L. Y., Wu Y. W., Chen J. W., Chang T. T. CXCL5 inhibition improves kidney function by protecting renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease. *Clin Immunol.* 2024 Nov; 268: 110369. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110369. PMID: 39326648.
39. Zhang Y., Yu Z., Ye N., Zhen X. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in CNS diseases: Functional regulation and potential therapeutic indication. *Fundam Res.* 2023 May 30; 4 (6): 1375–1388. DOI: 10.1016/j.fmr.2023.05.008. PMID: 39734533
40. Li Y. S., Chen W., Liu S., Zhang Y. Y., Li X. H. Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with infarct volumes and long-term outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2017 Jun; 127 (6): 539–546. DOI: 10.1080/00207454.2016.1211648. PMID: 27402018.
41. Zhao J., Wang X., Yu M., Zhang S., Li Q., Liu H., Zhang J., et al. The relevance of serum macrophage migration inhibitory factor level and executive function in patients with white matter hyperintensity in cerebral small vessel disease. *Brain Sci.* 2023 Apr 5; 13 (4): 616. DOI: 10.3390/brainsci13040616. PMID: 37190581
42. Chen L., Li L., Cui D., Huang Y., Tong H., Zabihi H., Wang S., et al. Extracellular macrophage migration inhibitory factor (MIF) down-regulates adipose hormone-sensitive lipase (HSL) and contributes to obesity. *Mol Metab.* 2024 Jan; 79: 101834. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101834. PMID: 37935315
43. Cui N., Li H., Dun Y., Ripley-Gonzalez J. W., You B., Li D., Liu Y., et al. Exercise inhibits JNK pathway activation and lipotoxicity via macrophage migration inhibitory factor in nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 6; 13: 961231. DOI: 10.3389/fendo.2022.961231. PMID: 36147562
44. Cheng Q., McKeown S. J., Santos L., Santiago F. S., Khachigian L. M., Morand E. F., Hickey M. J. Macrophage migration inhibitory factor increases leukocyte-endothelial interactions in human endothelial cells via promotion of expression of adhesion molecules. *J Immunol.* 2010 Jul 15; 185 (2): 1238–47. DOI: 10.4049/jimmunol.0904104. PMID: 20554956.

Поступила 05.05.2025

Принята 09.09.2025

Опубликовано онлайн 10.10.2025

Возможности совершенствования диагностики нозокомиальных менингитов и вентрикулитов

М. И. Айбазова^{1*}, Л. А. Шмидт², Н. В. Дрягина¹, Е. С. Борисова², К. А. Кривчикова²,
Н. В. Гончарук², Л. М. Ценципер¹⁻⁴, А. Н. Кондратьев¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

⁴ Медицинский институт, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Для цитирования: М. И. Айбазова, Л. А. Шмидт, Н. В. Дрягина, Е. С. Борисова, К. А. Кривчикова, Н. В. Гончарук, Л. М. Ценципер, А. Н. Кондратьев. Возможности совершенствования диагностики нозокомиальных менингитов и вентрикулитов. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 26–34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-26-34> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Медина Исламовна Айбазова, aibazova.med@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: определить наиболее специфичные и чувствительные критерии диагностики нозокомиальных менингитов и вентрикулитов.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование случай-контроль, проводимое на базе отделения анестезиологии-реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института (РНХИ) им. проф. А. Л. Поленова, филиала Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) им. В. А. Алмазова Минздрава России включили 120 пациентов, перенесших интракраниальное нейрохирургическое вмешательство: основная группа ($n=60$) — пациенты с нозокомиальным менингитом (НМ), группа сравнения ($n=60$) — больные без НМ. Критерии включения: возраст старше 18 лет. Критерии исключения: наличие тяжелого иммуносупрессивного статуса (ВИЧ-инфекции), признаки инфекции центральной нервной системы (ЦНС) (менингит, вентрикулит, абсцесс головного мозга) при госпитализации, экстракраниальный характер оперативных вмешательств, наличие ликвореи в дооперационном периоде, травмы ЦНС, экстракраниальные причины инфекции ЦНС. Применяли критерии диагностики НМ Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко.

Результаты. При внешней валидации критериев диагностики НМ в анализируемой когорте пациентов чувствительность и специфичность по критериям CDC составили, соответственно, 81,67 и 83,33%. По критериям НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко эти показатели составили для вероятного НМ 81,67 и 88,33%, для подтвержденного НМ — 51,67 и 100%, соответственно. По критериям CDC наивысшую чувствительность выявили для показателя концентрации белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) $> 0,33$ г/л (83,6%), при крайне низкой специфичности — 21%, наивысшую специфичность — для результата посева СМЖ (100%). По критериям НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко для вероятного НМ наибольшую чувствительность демонстрировал показатель цитоза в СМЖ > 65 клеток в мкл (64,4%), наибольшую специфичность — показатели концентрации глюкозы в ликворе $< 2,6$ ммоль/л (93,9%) и $CSF/SGLU \leq 0,45$ (96,8%). Для подтвержденного НМ максимальную чувствительность также демонстрировал показатель цитоза в СМЖ > 65 клеток в мкл (95,2%), но специфичность этого признака составила только 51%. Наибольшую специфичность выявили для показателя лактата в СМЖ $> 4,2$ ммоль/л (92,3%). Рассчитали оптимальные пороговые значения для 4-х показателей: температуры тела $> 37,7^\circ\text{C}$; цитоза в СМЖ > 245 клеток/мкл; глюкозы СМЖ $< 2,0$ ммоль/л и лактата СМЖ $> 3,7$ ммоль/л. Использование комбинации пороговых значений всех 4-х показателей позволило достичь чувствительности 90,00% и специфичности 91,67%. Наибольшую диагностическую ценность имели показатели цитоза в СМЖ (AUC=0,90; 95% ДИ 0,84–0,95), повышенного лактата СМЖ (AUC=0,85; 95% ДИ 0,75–0,93), общего белка в СМЖ (AUC=0,83; 95% ДИ 0,75–0,90) и температуры тела (AUC=0,82; 95% ДИ 0,74–0,89). Показатели положительного посева СМЖ и наличия ригидности затылочных мышц коррелировали с диагнозом НМ ($r_{bp}=0,522$ и $r_{bp}=0,415$, соответственно, $p=0,0001$), однако не показали хорошей предиктивной диагностической способности.

Заключение. Наиболее клинически значимыми признаками НМ являются повышение уровня цитоза СМЖ, концентрации лактата СМЖ, лихорадка. Золотой стандарт диагностики НМ — положительный бактериологический анализ СМЖ показал низкую чувствительность — 69,2%. При сочетанном применении разработанные в ходе исследования пороговые показатели температуры тела, плеоцитоза спинномозговой жидкости (СМЖ), глюкозы и лактата СМЖ обладают более высокой чувствительностью и специфичностью, чем используемые ранее.

Ключевые слова: нозокомиальный менингит; инфекция ЦНС; критерии диагностики нозокомиального менингита

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Potential for Improving the Diagnostics of Nosocomial Meningitis and Ventriculitis

Medina I. Aybazova^{1*}, Leonid A. Shmidt², Natalya V. Dryagina¹, Elena S. Borisova², Kristina A. Krivchikova², Nikita V. Goncharuk², Lubov M. Tsentsiper¹⁻⁴, Anatoly N. Kondratyev¹

¹ A. L. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute, branch of V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia
12 Mayakovsky Str., 191014 St. Petersburg, Russia

² V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,
2 Akkuratova Str., 197341 Saint Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia,
2 Litovskaya Str., 194100 Saint-Petersburg, Russia

⁴ Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to identify the most specific and sensitive criteria for diagnosing nosocomial meningitis and ventriculitis.

Materials and methods. A retrospective case-control cohort study conducted at the department of anesthesiology and intensive care of the A. L. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute (RRNI), a branch of the V. A. Almazov National Medical Research Center (NMRC) of the Ministry of Health of Russia included 120 patients who underwent intracranial neurosurgery: the main group ($N=60$) — patients with nosocomial meningitis (NM), and the comparison group ($N=60$) — patients without NM. Inclusion criteria: age over 18 years. Exclusion criteria: severe immunosuppressive condition (HIV infection), signs of central nervous system (CNS) infection (meningitis, ventriculitis, brain abscess) on admission, extracranial surgical interventions, pre-operative cerebrospinal fluid leakage, CNS trauma, and extracranial causes of CNS infection. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery criteria for NM diagnosis were used in the study.

Results. External validation of the NM diagnostic criteria in the analyzed patient cohort resulted in 81.67% sensitivity and 83.33% specificity of the CDC criteria. Sensitivity and specificity of the Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery criteria were 81.67% and 88.33%, respectively, for probable NM, and 51.67% and 100%, for confirmed NM. The CDC criteria demonstrated the highest sensitivity for protein concentration in cerebrospinal fluid (CSF) > 0.33 g/L (83.6%), with simultaneous extremely low specificity of 21%, and the highest specificity for the CSF positive culture (100%). As for the Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery criteria, in probable NM the highest sensitivity was established for CSF cell count > 65 cells/ μ L (64.4%), and the highest specificity — for CSF glucose < 2.6 mmol/l (93.9%) and CSF/serum glucose ratio (CSF/SGLU) < 0.45 (96.8%). In confirmed NM, CSF cell count > 65 cells/ μ L was also the most sensitive parameter (95.2%), although with 51% specificity. The highest specificity was found for the CSF lactate > 4.2 mmol/L (92.3%). The optimal threshold values were calculated for four parameters: body temperature $> 37.7^\circ\text{C}$, CSF cell count > 245 cells/ μ L, CSF glucose < 2.0 mmol/L, and CSF lactate > 3.7 mmol/L. Using a combination of threshold values for all four parameters, we achieved a sensitivity of 90.00% and a specificity of 91.67%. CSF cell count (AUC=0.90; 95% CI 0.84–0.95), increased CSF lactate (AUC=0.85; 95% CI 0.75–0.93), total CSF protein (AUC=0.83; 95% CI 0.75–0.90) and body temperature (AUC=0.82; 95% CI 0.74–0.89) had the greatest diagnostic value. Positive CSF culture and the occipital muscle rigidity correlated with the diagnosis of NM ($r_{bp}=0.522$ and $r_{bp}=0.415$, respectively, $P=0.0001$), but did not show good predictive diagnostic capacity.

Conclusion. Fever, increase in CSF cell count and CSF lactate were identified as the most clinically significant signs of NM. A positive CF culture traditionally used as the gold standard for diagnosis of NM showed low sensitivity of 69.2%. When taken together, the identified in the study threshold values of body temperature, CSF cell count, CSF glucose and lactate have a higher sensitivity and specificity than those used earlier.

Keywords: nosocomial meningitis; CNS infection; criteria for diagnosing nosocomial meningitis

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Медина Исламовна Айбазова/Medina I. Aybazova: <https://orcid.org/0000-0002-6280-3832>

Леонид Александрович Шмидт/Leonid A. Shmidt: <https://orcid.org/0009-0004-1205-7650>

Наталья Владимировна Дрягина/Natalya V. Dryagina: <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Елена Сергеевна Борисова/Elena S. Borisova: <https://orcid.org/0009-0006-3986-633X>

Кристина Александровна Кривчикова/Kristina A. Krivchikova: <https://orcid.org/0009-0006-9796-8799>

Никита Валерьевич Гончарук/Nikita V. Goncharuk: <https://orcid.org/0000-0002-2905-1587>

Любовь Марковна Ценципер/Lubov M. Tsentsiper: <https://orcid.org/0000-0001-7527-7707>

Анатолий Николаевич Кондратьев/Anatoly N. Kondratyev: <https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Нозокомиальный менингит (НМ) остается жизнеугрожающим осложнением, повышающим продолжительность госпитализации, вызывающим инвалидизацию пациентов и неблагоприятные исходы. Частота встречаемости НМ среди нейрохирургических пациентов составляет 1,49%, при селективных оперативных вмешательствах повышается до 8,4%, летальность при НМ доходит до 28,9% (вплоть до 78,12% при вентикулитах по данным Corona-Nakamura AL), частота дренаж-ассоциированного менинго-вентикулита составляет 19,8%, или 18,3 случаев на 1000 дней дренирования [1–8]. Своевременная диагностика и инициация антибактериальной терапии улучшают прогноз заболевания [9, 10].

Наиболее полно отражают вероятность наличия НМ показатели спинномозговой жидкости (СМЖ). В мировой клинической практике при вентикулитах и менингитах ориентируются на диагностические критерии Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [11] и Американского общества инфекционистов (Infectious Diseases Society of America, IDSA), предложенные в 2017 г. [12].

Согласно критериям CDC, диагноз «нозокомиальный менингит» устанавливается при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

1. Выделение возбудителя из СМЖ — микроорганизм обнаружен в СМЖ при посеве или с помощью другого микробиологического метода, выполняемого в диагностических целях.
2. У пациента отмечаются как минимум два из следующих клинических проявлений:
 - лихорадка $>38,0^{\circ}\text{C}$;
 - головная боль;
 - менингеальные признаки;
 - признаки поражения черепно-мозговых нервов;

И хотя бы один из следующих лабораторных критериев:

- изменения в СМЖ: повышение количества лейкоцитов с нейтрофильным преобладанием; повышение концентрации белка; снижение концентрации глюкозы;
- серологическое подтверждение инфекции: диагностический титр специфического IgM или 4-кратное повышение титра IgG в парных сыворотках.

В критерии диагностики НМ (вероятного и подтвержденного) по данным НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко входят оценка клинического статуса (общемозговая, менингеальная симптоматика, лихорадка), общего и биохимического анализа СМЖ, посевов СМЖ, гипонатриемия. Критериями вероятного НМ по данным НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бур-

денко являются: однократное изменение количества клеток в СМЖ — цитоз более 65 в 1 мкл, повышение концентрации лактата в ликворе более 4,2 ммоль/л, снижение глюкозы менее 2,6 ммоль/л, соотношение CSF/SGLU менее 0,45, или, при отсутствии подобных изменений, только положительный посев СМЖ. Дополнительными критериями являются гипертермия $\geq 38^{\circ}\text{C}$, натрий плазмы крови < 135 ммоль/л. НМ считается подтвержденным при положительном посеве СМЖ в сочетании с изменениями анализов СМЖ [4].

Однако, как отмечает Н. В. Курдюмова, клиническая симптоматика может проявляться не сразу, что затрудняет диагностику [4].

Хотя посев СМЖ считается «золотым стандартом», он может давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты [13, 14]. Кроме того, на фоне антибактериальной терапии в половине случаев бактерии могут не обнаруживаться [15–17].

Степень выраженности цитоза СМЖ при бактериальном менингите, по разным данным, варьирует в широком диапазоне: от 11 клеток/мм³ (по данным CDC) до 1 000 клеток/мм³ (лейкоцитов) [12].

Цель исследования — определить наиболее специфичные и чувствительные критерии диагностики нозокомиальных менингитов и вентикулитов.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование случай-контроль, проводимое на базе отделения анестезиологии-реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института (РНХИ) им. проф. А. Л. Поленова, филиала Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) им. В. А. Алмазова Минздрава России включили 120 пациентов, перенесших интракраниальное нейрохирургическое вмешательство: основная группа ($n=60$) — пациенты с НМ, группа сравнения ($n=60$) — больные без НМ. Краниотомию или имплантацию интракраниальных устройств (шунтирующих) выполняли с января 2020 г. по январь 2025 г.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет. Критерии исключения: наличие тяжелого иммуносупрессивного статуса (ВИЧ-инфекции), признаки инфекции центральной нервной системы (ЦНС) (менингит, вентикулит, абсцесс головного мозга) при госпитализации, экстракраниальный характер оперативных вмешательств, наличие ликвореи в дооперационном периоде, травмы ЦНС, экстракраниальные причины инфекции ЦНС.

Оценивали клинические данные: температуру тела; менингеальные симптомы; лабораторные показатели крови: эритроциты (RBC), лейкоциты (WBC), альбумин, общий белок, показатели СМЖ; цитоз в 1 мкл (лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, плаз-



Рис. 1. Схема отбора пациентов.

Примечание. ОАР — отделение анестезиологии-реанимации; НМ — нозокомиальный менингит.

матические клетки, моноциты, дегенерированные клетки, зернистые шары); количество эритроцитов, концентрацию глюкозы, белка и лактата в ликворе, соотношение глюкозы СМЖ к глюкозе крови (CSF/SGLU), результаты микробиологического исследования СМЖ. В группе сравнения оценивали СМЖ, набранную на следующие сутки после оперативного вмешательства. В основной группе оценивали СМЖ на день постановки диагноза менингит.

Применяли критерии диагностики НМ Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко.

Диагноз формулировали по заключениям нейрохирурга, анестезиолога-реаниматолога и клинического фармаколога, основанным преимущественно на рекомендациях CDC. В группе сравнения оперативное вмешательство сопровождали периоперационной антимикробной профилактикой (продолжительностью менее 24 ч), в основной группе антибактериальную терапию проводили в случае наличия экстракраниальных инфекционных осложнений.

Для статистической обработки данных использовали методы описательной и аналитической статистики: проверили распределение данных на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка для выбора метода сопоставления основной группы и группы сравнения; оценили межгрупповую сопоставимость с использованием *t*-теста для возраста и χ^2 Пирсона для категориальных переменных. Использовали стандартный двусторонний уровень

значимости с критическим порогом $\alpha=0,05$. Все сравнения, включая оценку чувствительности, специфичности признаков, AUROC и парные сопоставления, проводили с допущением двусторонней альтернативной гипотезы.

При расчете *p*-значений использовали встроенные методы статистических библиотек Python, ориентированные на классическое двустороннее тестирование. Порог значимости $\alpha=0,05$ использовали для оценки статистической значимости различий между диагностическими критериями. На основе собранных данных рассчитали чувствительность и специфичность ряда критериев. Выполнили корреляционный анализ с расчетом коэффициентов Спирмена и точно-бисериальной корреляции, построили ROC-кривые с определением AUC и оптимальных порогов для ряда ключевых параметров (температуры тела, показатели цитоза, глюкозы и лактата ликвора, CSF/SGLU). В ходе ROC-анализа для определения оптимальных точек отсечения диагностических признаков использовали индекс Юдена (Youden's Index), рассчитываемый по формуле:

$$J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$$

Оптимальный порог определили, как точку, соответствующую максимальному значению индекса Юдена, что позволило сбалансированно учесть оба параметра: чувствительность и специфичность. При построении ROC-кривых дополнительно рассчитали 95% доверительные интервалы (ДИ) для AUC с использованием метода Делонга; при нестабильности ковариационной матрицы применяли бутстрэп (2000 итераций).

Для обработки данных использовали: программное обеспечение: VS Code, язык программирования Python, используемые библиотеки: Pandas, NumPy, SciPy (Scipy.stats), Sklearn.metrics, Matplotlib.pyplot.

Результаты

По результатам оценки репрезентативности группы не имели значимых статистических различий по возрасту ($p=0,947$) и полу ($p=1,000$), (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу.

Показатели	Значения показателей в группах, <i>n</i>	
	с НМ	без НМ
Возраст, лет		
10–20	1	1
20–30	2	2
30–40	8	8
40–59	11	13
50–60	18	17
60–70	13	12
70–80	7	6
Пол		
М	27	27
Ж	33	33

Таблица 2. Чувствительность и специфичность ряда диагностических критериев.

Система критериев диагностики	Критерий	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Точность (%)
CDC	Положительный результат анализа посева СМЖ	69,2	100,0	79,6
	Температура тела выше 38°C	20,5	96,8	46,3
	Ригидность затылочных мышц	53,6	92,6	66,8
	Цитоз СМЖ > 4 клеток в мкл + доля нейтрофилов > 50%	27,5	58,2	37,9
	Белок СМЖ > 0,33 г/л	83,6	21,5	62,6
	Глюкоза СМЖ < 2,8 ммоль/л	34,4	91,0	53,5
НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко для вероятного НМ	Температура тела выше 38°C	20,5	96,8	46,3
	Ригидность затылочных мышц	53,6	92,6	66,8
	Цитоз СМЖ > 65	64,4	65,6	64,8
	Глюкоза СМЖ < 2,6 ммоль/л	29,5	93,9	51,2
	CSF/SGLU ≤ 0,45	29,2	96,8	52,0
	Лактат СМЖ > 4,2 ммоль/л	35,7	95,2	55,8
НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко для подтвержденного НМ	Положительный результат анализа посева СМЖ	69,2	100,0	79,6
	Температура тела выше 38°C	20,5	96,8	46,3
	Ригидность затылочных мышц	53,6	92,6	66,8
	Цитоз СМЖ > 65	95,2	51,1	80,3
	Глюкоза СМЖ < 2,6 ммоль/л	60,3	81,7	67,5
	CSF/SGLU ≤ 0,45	61,3	90,4	71,1
	Лактат СМЖ > 4,2 ммоль/л	67,7	92,3	76,0

При внешней валидации критериев CDC и НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко в анализируемой когорте пациентов получили следующие результаты расчета чувствительности и специфичности:

- критерии CDC: чувствительность — 81,67%, специфичность — 83,33%;
- критерии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко:
 - вероятный НМ: чувствительность — 81,67%, специфичность — 88,33%;
 - подтвержденный НМ: чувствительность — 51,67%, специфичность — 100%.

Результаты исследования показывают, что наибольшая диагностическая точность достигается при использовании критериев вероятного НМ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. В тоже время критерии подтвержденного НМ характеризуются высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

Анализ чувствительности и специфичности отдельных критериев. Чувствительность и специфичность рассчитали для критериев из систем CDC и НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (табл. 2):

Наивысшую чувствительность по критериям CDC выявили для показателя концентрации белка в СМЖ > 0,33 г/л (83,6%), при крайне низкой специфичности — 21%, наивысшую специфичность — для результата посева СМЖ (100%).

По критериям НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко для вероятного НМ наибольшую чувствительность продемонстрировал показатель цитоза в СМЖ > 65 клеток в мкл (64,4%), наибольшую специфичность — концентрация глюкозы в ликворе < 2,6 (93,9%)

и CSF/SGLU ≤ 0,45 (96,8%). Для подтвержденного НМ максимальную чувствительность выявили для цитоза в СМЖ > 65 клеток в мкл — 95,2%, но специфичность этого признака составила только 51%. Наибольшую специфичность продемонстрировал показатель лактата в СМЖ > 4,2 ммоль/л (92,3%).

ROC-анализ. Выбранные точки отсечения использовали для сравнения различных критериев диагностики НМ и не применяли для клинической стратификации пациентов.

Построенные ROC-кривые представили на рис. 2.

Для оценки точности диагностических критериев рассчитали 95% ДИ AUC. Показатели повышенных цитоза (AUC=0,9; 95% ДИ 0,84–0,95), лактата СМЖ (AUC=0,85; 95% ДИ 0,75–0,93), общего белка (AUC=0,83; 95% ДИ 0,75–0,9), температуры тела (AUC=0,82; 95% ДИ 0,74–0,89) имели хорошую диагностическую ценность, посев СМЖ (AUC=0,85; 95% ДИ 0,75–0,93) — удовлетворительную. Наличие ригидности затылочных мышц (AUC=0,69; 95% ДИ 0,66–0,79) показало слабую диагностическую ценность. Предиктивная диагностическая способность показателей концентрации глюкозы в ликворе и соотношения CSF/SGLU (AUC=0,35–0,37; 95% ДИ включал значения < 0,50), оказалась низкой.

Показатели AUC представили в табл. 3.

Корреляционный анализ. По корреляционной матрице выявили наличие статистически значимых связей между рядом лабораторных и клинических параметров (рис. 3).

Наиболее тесную положительную точечно-бисериальную корреляцию с наличием НМ демонстрировали следующие показатели:

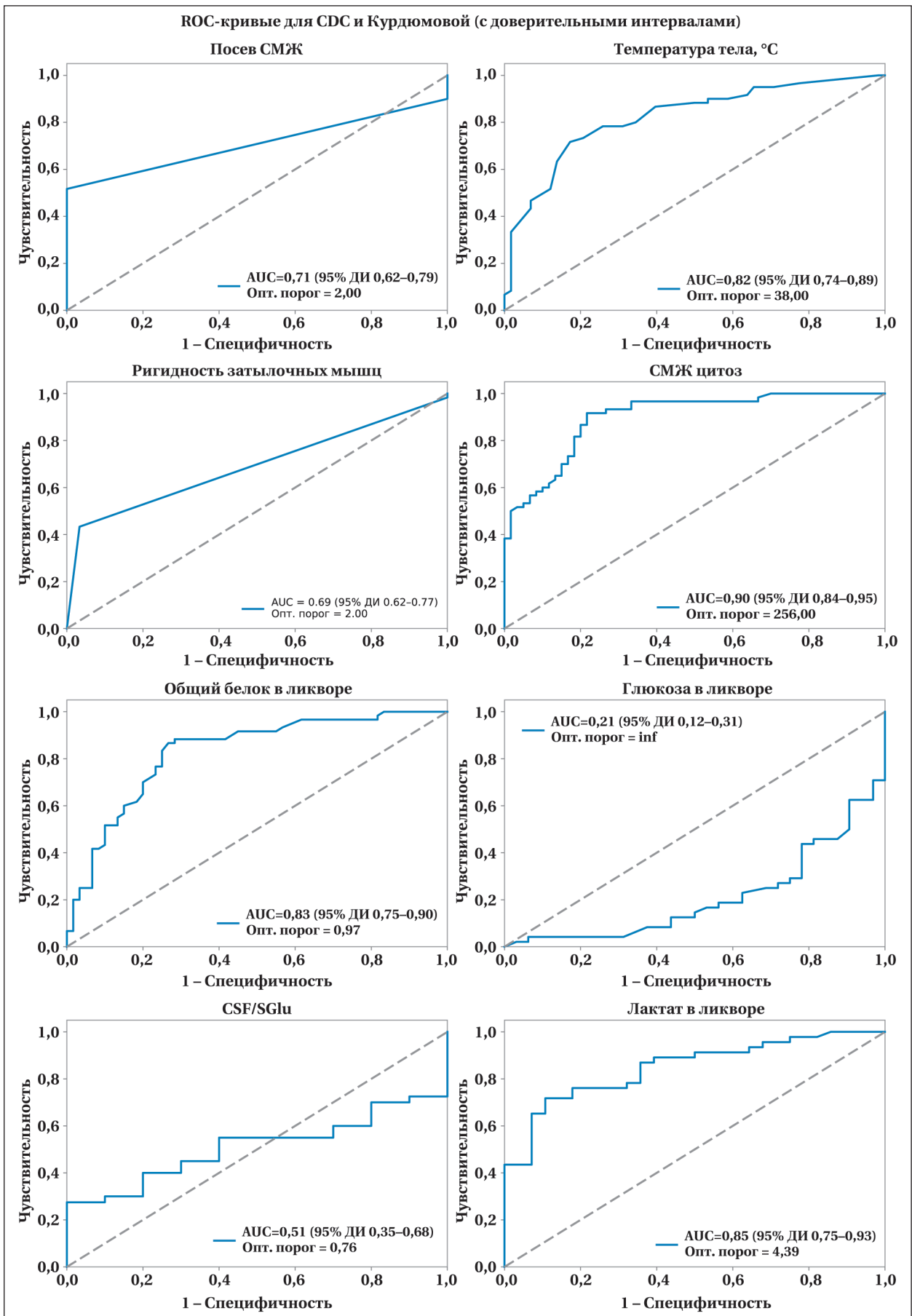


Рис. 2. Результаты ROC-анализа диагностических критериев НМ.

Таблица 3. Показатели AUCРос анализа ряда предикторов НМ.

Критерий	AUC	AUC 95% ДИ	Оценка AUC	Оптимальное значение
Повышение цитоза СМЖ	0,90	0,84–0,95	Хорошая	256
Концентрация лактата СМЖ	0,85	0,75–0,93	Хорошая	4,39
Концентрация общего белка в ликворе	0,83	0,75–0,9	Хорошая	0,97
Температура тела выше 38°C	0,82	0,74–0,89	Хорошая	38
Результат посева СМЖ	0,71	0,62–0,79	Удовлетворительная	Положительный
Ригидность затылочных мышц	0,69	0,62–0,77	Слабая	Положительный

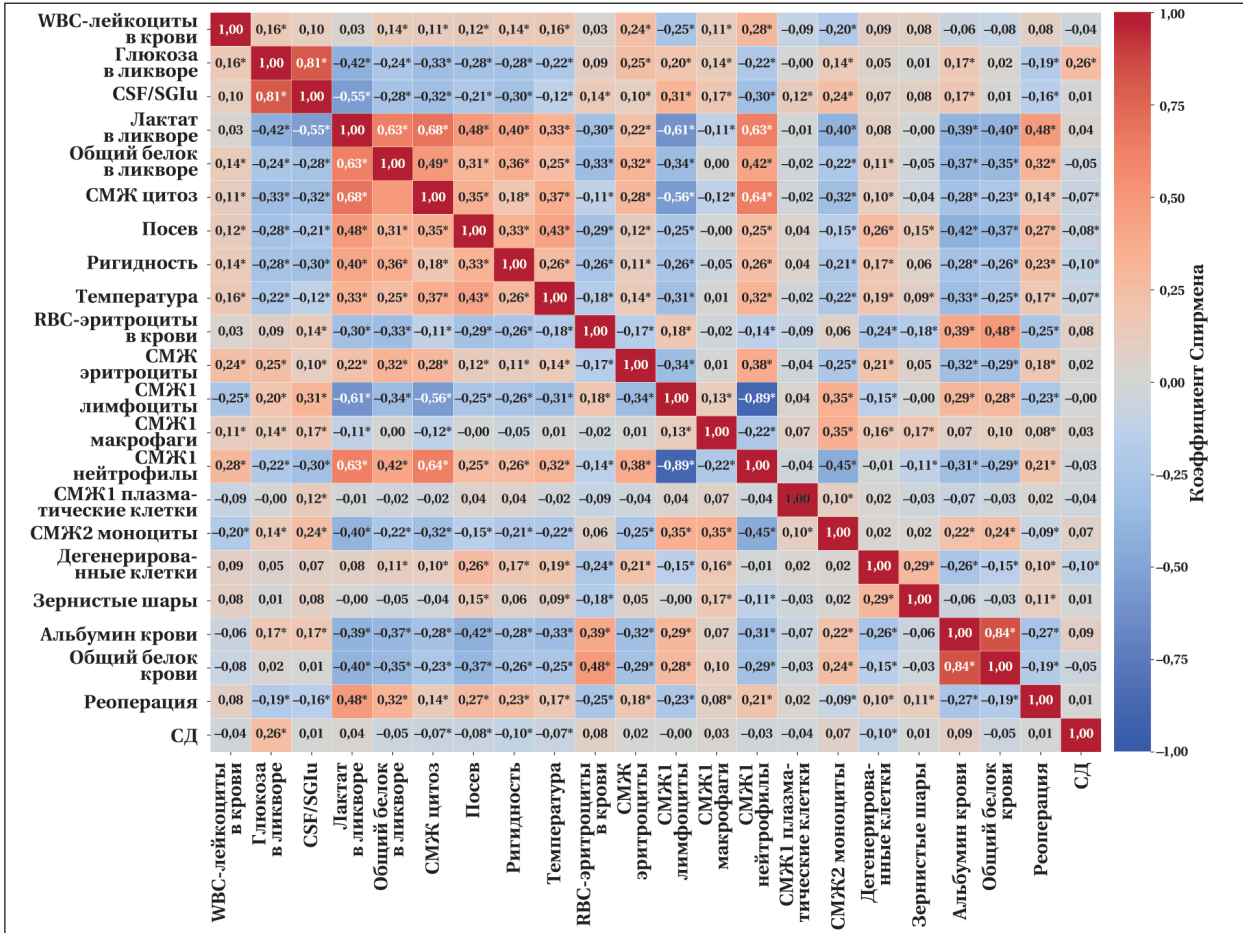


Рис. 3. Корреляционная матрица клинико-лабораторных показателей. Примечание. Коэффициенты Спирмена; * — $p < 0,05$.

- Положительный посев СМЖ ($rpb=0,522$);
- Наличие ригидности затылочных мышц ($rpb=0,415$);
- Повышение температуры тела ($rpb=0,415$);
- Повышение лактата СМЖ ($rpb=0,329$);
- Увеличение количества нейтрофилов в СМЖ ($rpb=0,249$).

Обратную точно-бисериальную корреляцию выявили, в частности, для соотношения CSF/SGLU ($rpb=-0,132$) и лимфоцитов в СМЖ ($rpb=-0,242$) (табл. 4).

Таким образом, наиболее клинически значимыми признаками НМ оказались: повышение цитоза СМЖ, повышенная концентрация лактата СМЖ, повышение концентрации общего белка СМЖ, лихорадка.

Подбор значений предикторов НМ. В ходе коррекционного анализа произвели оптимизацию порогов ключевых лабораторно-клинических признаков, входящих в состав критериев диагностики НМ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. В связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью ряда исходных критериев, методом перебора по сетке значений (Gridsearch) рассчитали оптимальные пороговые значения для показателей температура тела, цитоза СМЖ, глюкозы и лактата СМЖ. Получили следующие оптимальные критерии:

- температура $> 37,7^\circ\text{C}$;
- цитоз в СМЖ > 245 клеток/мкл;
- глюкоза в СМЖ $< 2,0$ ммоль/л;
- лактат в СМЖ $> 3,7$ ммоль/л.

Таблица 4. Точно-бисериальная корреляция клинико-лабораторных показателей с диагнозом НМ.

Показатели	Коэффициент точно-бисериальной корреляции <i>гpb</i>	<i>p</i>
Результат посева СМЖ	0,522	0,0001
Ригидность затылочных мышц	0,415	0,0001
Температура тела выше 38°C	0,415	0,0001
Концентрация лактата в ликворе	0,329	0,0001
Количество нейтрофилов СМЖ	0,249	0,0001
Количество дегенерированные клетки	0,192	0,0001
Количество лейкоцитов в крови	0,167	0,00030
Концентрация общего белка в ликворе	0,155	0,0001
Количество эритроцитов СМЖ	0,086	0,00982
Повышение цитоза в СМЖ	0,079	0,01783
Реоперация	0,061	0,06503
Количество макрофагов СМЖ	0,023	0,51205
Количество зернистых шаров	-0,030	0,40659
Количество плазматических клеток СМЖ	-0,032	0,36858
Наличие сахарного диабета	-0,035	0,28835
Концентрация глюкозы в ликворе	-0,055	0,17817
CSF/SGLu	-0,132	0,01007
Количество моноцитов СМЖ	-0,143	0,00003
Количество лимфоцитов СМЖ	-0,242	0,0001
Концентрация общего белка крови	-0,250	0,00009
Концентрация альбумина крови	-0,332	0,0001
Количество эритроцитов в крови	-0,347	0,0001

Использование комбинации пороговых значений всех четырех показателей в рамках критериев позволило достичь: чувствительности 90,00% (54 из 60 пациентов с НМ соответствовали установленным оптимальным критериям), специфичности: 91,67% (5 из 60 пациентов без НМ не соответствовали этим критериям).

Обсуждение

Сложности диагностики НМ обусловлены многими причинами: изменениями в СМЖ вследствие оперативного вмешательства, так называемыми «асептическими менингитами», особенностью флоры отделений ОРИТ, которая в большинстве случаев является возбудителем НМ, преаналитическими особенностями [17]. Верификация НМ по данным посева СМЖ — золотого стандарта диагностики, не всегда возможна в необходимые для инициации антибактериальной терапии сроки, на рост флоры влияет предшествующая антибиотикотерапия или антибиотикопрофилактика [19]. Именно эти причины побуждают исследователей искать новые возможности совершенствования диагностики НМ.

В настоящее время определены основные показатели, на которые нужно ориентироваться при диагностике НМ, однако их значимость и пороговые диагностические значения до сих пор окончательно не установлены [20]. По результатам нашего исследования наибольшую чувствительность из лабораторных данных продемонстрировали показатели цитоза и лактата СМЖ. В условиях отсутствия инфекции в послеоперационном периоде интерпретация этих параметров осложнилась большим разбросом значений. По данным литературы описаны разные «точки отсечения»

диагноза НМ, составляющие для концентрации лактата от 3,45 до 6 ммоль/л, для цитоза — от 4 до 1000 клеток в мкл [21–25].

Хорошую диагностическую значимость показал клинический симптом в виде лихорадки, а также лабораторные данные: повышенный нейтрофильный цитоз СМЖ, концентрация лактата в СМЖ, повышение общего белка СМЖ. Изолированное снижение содержания глюкозы СМЖ и соотношения CSF/SGLu, также традиционно служащие маркерами бактериального воспаления ЦНС, не показали статистической значимости. Возможно, изменение этих показателей происходило за счет потребления глюкозы эритроцитами, попавшими в ликворное пространство. По нашим наблюдениям изменение содержания глюкозы в СМЖ при бактериальном менингите происходит позднее, чем изменение других параметров.

В случае высокой специфичности отдельных критериев (посев СМЖ, CSF/SGLU, и лактат СМЖ) возможно их использование не только для подтверждения диагноза, но и для его исключения.

Ограничения исследования. В ходе исследования фокусировались преимущественно на сопоставлении диагностических критериев, не стремясь к созданию окончательной диагностической модели. Показатели чувствительности, специфичности и AUROC применяли для сравнительного анализа эффективности существующих клинических диагностических порогов, а не для определения новых. Ввиду ограниченного числа пациентов, отсутствовал объективный метод подбора группы сравнения. Планируется расширение выборки. Исследование имело пилотный характер.

Заклучение

Наиболее клинически значимыми признаками НМ являются: повышение концентрации лактата и общего белка в СМЖ, цитоза СМЖ, лихорадка. «Золотой» стандарт диагностики НМ — положительный бактериологический анализ СМЖ показал низкую чувстви-

тельность — 69,2%. При сочетанном применении разработанные в ходе исследования пороговые показатели температуры тела, плеоцитоза спинномозговой жидкости (СМЖ), глюкозы и лактата СМЖ обладают более высокой чувствительностью и специфичностью, чем используемые ранее.

Литература

1. Corona-Nakamura A. L., Arias-Merino M. J., Ávila-Esparza E. I., Tolentino-Corona M. L., Cañedo-Castañeda C. C., Flores-Salinas H. E., Corona-Macias J. E., et al. Ventriculitis due to multidrug-resistant gram-negative bacilli associated with external ventricular drain: evolution, treatment, and outcomes. *Front Neurol*. 2024; 15: 1384206. DOI: 10.3389/fneur.2024.1384206. PMID: 38737346
2. Курдюмова Н. В., Еришова О. Н., Савин И. А., Шифрин М. А., Данилов Г. В., Александрова И. А., Гаджиева О. А. с соавт. Дренаж-ассоциированные менингиты у пациентов отделения нейрореанимации. Результаты пятилетнего проспективного наблюдения. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. 2017; 81 (6): 56–63. 2. Kurdyumova N. V., Ershova O. N., Savin I. A., Shifrin M. A., Danilov G. V., Aleksandrova I. A., Gadzhieva O. A., et al. Drainage-associated meningitis in neurocritical care patients. The results of a five-year prospective study. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2017; 81 (6): 56–63. (in Russ.). DOI: 10.17116/neiro201781656-62.
3. Szychan K., Piersiak M., Rubin J., Kozioł A., Tyliczszak M., Pawłowski M., Chojak R. Regional and systemic complications following glioma resection: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2025; 48 (1): 323. DOI: 10.1007/s10143-025-03478-1. PMID: 40138052.
4. Курдюмова Н. В., Усачев Д. Ю., Савин И. А., Еришова О. Н., Гаджиева О. А., Шифрин М. А., Данилов Г. В., с соавт. Критерии лабораторной диагностики нозокомального менингита у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Опыт пятилетнего проспективного наблюдения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (5): 47–56. Kurdyumova N. V., Usachev D. Yu., Savin I. A., Ershova O. N., Gadzhieva O. A., Shifrin M. A., Danilov G. V., et al. Nosocomial meningitis laboratory criteria in ICU patients: 5-year surveillance. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2021; 18 (5): 47–56. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-47-56.
5. Chojak R., Koźba-Gosztyła M., Gaik M., Madej M., Majerska A., Soczyński O., Czapiga B. Meningitis after elective intracranial surgery: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Eur J Med Res*. 2023; 28 (1): 184. DOI: 10.1186/s40001-023-01141-3. PMID: 37291583.
6. Zeggay A., Patry L., Chirouze C., Bouiller K. Characteristics and outcomes of cerebrospinal fluid shunt and drain-associated infections. *Infect Dis Now*. 2023; 53 (3): 104665. DOI: 10.1016/j.idnow.2023.104665. PMID: 36736666.
7. Ramanan M., Shorr A., Lipman J. Ventriculitis: infection or inflammation. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (10): 1246. DOI: 10.3390/antibiotics10101246. PMID: 34680826.
8. Repplinger S., Jacquier H., Verret A., Berçot B., Munier A. L., Le Dorze M., Sonneviller R., et al. The Ventriculostomy-related infection score: an antibiotic stewardship tool in ventriculostomy-related infections. *Neurosurgery*. 2024; 97 (1): 223–233. DOI: 10.1227/neu.0000000000003300. PMID: 39636125.
9. Bloch K., Hasbun R. Central nervous system infections associated with neurologic devices. *Curr Opin Infect Dis*. 2021; 34 (3): 238–244. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000723. PMID: 33741795.
10. Zheng G., Shi Y., Sun J., Wang S., Qian L., Lv H., Zhang G., et al. Clinical characteristics and predictors of mortality of patients with post-neurosurgical meningitis: a 900-cases cohort study. *Infect Drug Resist*. 2024; 17: 4853–4863. DOI: 10.2147/IDR.S491379. PMID: 39524980.
11. Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance. https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC_IdentifyingHAIs_NHSNcurrent.pdf.
12. Tunkel A. R., Hasbun R., Bhimraj A., Byers K., Kaplan S. L., Scheld W. M., van de Beek D., et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64 (6): e34–e65. DOI: 10.1093/cid/ciw861. PMID: 28203777.
13. Bir R., Lackner P., Pfausler B., Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients *J Neurol*. 2008; 255 (11): 1617–1624. DOI: 10.1007/s00415-008-0059-8. PMID: 19156484.
14. Mounier R., Lobo D., Cook F., Fratani A., Attias A., Martin M., Chedeveigne K., et al. Clinical, biological, and microbiological pattern associated with ventriculostomy-related infection: a retrospective longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 157 (12): 2209–2217. DOI: 10.1007/s00701-015-2574-6. PMID: 26363898.
15. Hasbun R. Central nervous system device infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18 (11): 34. DOI: 10.1007/s11908-016-0541-x. PMID: 27686676.
16. Karvouniaris M., Brotis A., Tsiakos K., Palli E., Kouleri D. Current perspectives on the diagnosis and management of healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Infect Drug Resist*. 2022; 15: 697–721. DOI: 10.2147/IDR.S326456. PMID: 35250284.
17. Bedholm M., Blixt J., Glimåker M., Ternhag A., Hedlund J., Nelson D. W. Cerebrospinal fluid cell count variability is a major confounding factor in external ventricular drain-associated infection surveillance diagnostics: a prospective observational study. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 291. DOI: 10.1186/s13054-021-03715-1. PMID: 34380543.
18. Panic H., Gjurasin B., Santini M., Kutlesa M., Papic N. Etiology and outcomes of healthcare-associated meningitis and ventriculitis: a single center cohort study. *Infect Dis Rep*. 2022; 14 (3): 420–427. DOI: 10.3390/idr14030045. PMID: 35735755.
19. Rogers T., Sok K., Erickson T., Aguilera E., Wootton S. H., Murray K. O., Hasbun R. Impact of antibiotic therapy in the microbiological yield of healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6 (3): ofz050. DOI: 10.1093/ofid/ofz050. PMID: 30899767.
20. Djukic M., Lange P., Erbguth F., Nau R. Spatial and temporal variation of routine parameters: pitfalls in the cerebrospinal fluid analysis in central nervous system infections. *J Neuroinflammation*. 2022; 19 (1): 174. DOI: 10.1186/s12974-022-02538-3. PMID: 35794632.
21. Huy N. T., Thao N. T., Diep D. T., Kikuchi M., Zamora J., Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2010; 14 (6): R240. DOI: 10.1186/cc9395. PMID: 21194480.
22. Xiao X., Zhang Y., Zhang L., Kang P., Ji N. The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016; 16 (1): 483. DOI: 10.1186/s12879-016-1818-2. PMID: 27618955.
23. Wang Q., Wang Y., Yang Y., Kong Y., Peng Y. The value of elevated cerebrospinal fluid lactate concentrations in post-neurosurgical bacterial meningitis. *BMC Neurol*. 2023; 23 (1): 377. DOI: 10.1186/s12883-023-03428-8. PMID: 37864165.
24. Dorresteijn K. R. I. S., Verheul R. J., Ponjee G. A. E., Tewarie R. N., Müller M. C. A., van de Beek D., Brouwer M. C., et al. Diagnostic accuracy of clinical signs and biochemical parameters for external ventricular CSF catheter-associated infection. *Neurol Clin Pract*. 2022; 12 (4): 298–306. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000059. PMID: 36382125.
25. Bao M. Y., Xie H. T., Gao P., Mao X., Li Z. Y., Wang W. H., Sopheak S., et al. Current diagnosis and potential obstacles for post-neurosurgical bacterial meningitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26 (17): 6351–6360. DOI: 10.26355/eurrev_202209_29661. PMID: 36111937.

Поступила 24.06.2025

Принята 02.10.2025

Нейропротективные свойства ингаляционной аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта

Е. А. Боева^{1*}, М. В. Сутормин², А. Н. Кузовлев¹, М. А. Любомудров¹,
В. В. Мороз¹, Н. И. Усольцева¹, О. А. Гребенчиков¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

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

Для цитирования: Е. А. Боева, М. В. Сутормин, А. Н. Кузовлев, М. А. Любомудров, В. В. Мороз, Н. И. Усольцева, О. А. Гребенчиков. Нейропротективные свойства ингаляционной аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 35–43. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2525> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Екатерина Александровна Боева, ebueva@fnkcr.ru

Резюме

Цель исследования — изучение воздействия трехкратной 60-минутной ингаляции аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) на степень неврологического дефицита, размер повреждения мозга, клеточные реакции, а также содержание цитокинов у крыс после фотохимически индуцированного инсульта.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 21 самца крыс линии Wistar массой 250–300 г, которых случайным образом распределили на три группы: контрольная группа с ишемией + ингаляция N₂ 70%/O₂ 30% (группа «Ишемия», $n=10$); опытная группа с ишемией + ингаляция Ar 70%/O₂ 30% (группа «Ишемия + iAr», $n=8$); и группа ложнооперированных животных (группа «ЛО», $n=3$). Неврологический статус оценивали на протяжении 14 дней с использованием теста «Постановка конечности на опору». Через 14 дней после ишемии проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ), гистологический и иммуногистохимический анализы, выделяли РНК из ткани мозга и определяли экспрессию генов цитокинов с помощью обратной транскрипции-ПЦР.

Результаты. Получили статистически значимые различия при оценке в тесте ПКО между группой Ишемия и группой Ишемия + iAr на 3-й (7,3 [5,3; 10,4] против 9,9 [10,2; 13,2], $p=0,045$) и 7-е (8,0 [7,3; 9,2] против 10,0 [9,0; 11,5], $p=0,027$) сутки после моделирования инсульта. Объем ишемии по данным МРТ статистически значимо различался между группами (группа Ишемия + iAr 12,5 [8,5; 17,4] мм³ и группа Ишемия 21,0 [17,5; 22,68] мм³, $p=0,01$). Уровни экспрессии генов провоспалительных цитокинов оказались статистически значимо ниже после воздействия аргон-кислородной смеси (IL-1 β : группа Ишемия + iAr 205 [175,5; 247,5] vs группа Ишемия 328,5 [299; 347,5], $p=0,001$; TNF: группа Ишемия + iAr 110,5 [93,5; 113] vs группа Ишемия 149,5 [126,5; 176,5], $p=0,001$).

Закключение. Таким образом, трехкратная 60-минутная ингаляция аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) после фотохимически вызванного инсульта уменьшает степень неврологических нарушений, изменяет уровень экспрессии генов провоспалительных цитокинов и оказывает влияние на клеточные реакции.

Ключевые слова: аргон; ишемия; нейропротективные свойства; фотохимически индуцированный инсульт

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroprotective Properties of Inhaled Argon-Oxygen Mixture after Photochemically Induced Ischemic Stroke

Ekaterina A. Bueva^{1*}, Maxim V. Sutormin¹, Artem N. Kuzovlev¹,
Maxim A. Lyubomudrov¹, Victor V. Moroz¹, Natalia I. Usoltseva¹, Oleg A. Grebenchikov¹

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

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

Summary

The aim of this study was to investigate the effects of three 60-minute inhalations of an argon-oxygen gas mixture (Ar 70%/O₂ 30%) on the severity of neurological deficits, brain lesion volume, inflammatory and cellular responses, and cytokine levels in rats after photochemically induced ischemic stroke.

Materials and Methods. The experiment was performed in 21 male Wistar rats (250–300 g) randomly assigned to three groups: (1) ischemia + N₂ 70%/O₂ 30% inhalation (ischemia group, *N*=10); (2) ischemia + Ar 70%/O₂ 30% inhalation (ischemia + iAr group, *N*=8); and (3) sham-operated animals (sham group, *N*=3). Neurological status was assessed over 14 days using the limb placement test. On day 14 post-ischemia, animals underwent magnetic resonance imaging (MRI), histological and immunohistochemical analyses, and RT-PCR using RNA extracted from the liquid homogenate of the entire brain to evaluate the relative levels of IL-1 β , IL-6, and TNF mRNAs.

Results. Significant differences in limb placement test scores were observed between ischemia and ischemia + iAr groups on day 3 (7.3 [5.3; 10.4] vs. 9.9 [10.2; 13.2], *P*=0.045) and day 7 (8.0 [7.3; 9.2] vs. 10.0 [9.0; 11.5], *P*=0.027). MRI showed a significantly smaller ischemia volume in the ischemia + iAr group compared to the ischemia group (12.5 [8.5; 17.4] mm³ vs. 21.0 [17.5; 22.68] mm³, *P*=0.01). Pro-inflammatory cytokine levels were significantly lower following argon-oxygen inhalation: IL-1 β — 205 [175.5; 247.5] in the Ischemia + iAr group vs. 328.5 [299; 347.5] in the Ischemia group (*P*=0.001); TNF — 110.5 [93.5; 113] vs. 149.5 [126.5; 176.5], respectively (*P*=0.001).

Conclusion. Repeated 60 min inhalation of argon-oxygen mixture (Ar 70%/O₂ 30%) after photochemically induced ischemic stroke significantly reduces neurological impairment, modulates pro-inflammatory cytokine levels, and affects inflammatory and cellular responses.

Keywords: *argon; ischemia; neuroprotection; photochemically induced stroke*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Екатерина Александровна Боева/Ekaterina A. Boeva: <http://orcid.org/0000-0002-0422-5018>

Максим Викторович Сутормин/Maxim V. Sutormin: <http://orcid.org/0009-0001-5563-0363>

Артем Николаевич Кузовлев/Artem N. Kuzovlev: <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Максим Алексеевич Любомудров/Maxim A. Lyubomudrov: <https://orcid.org/0000-0002-1735-592X>

Виктор Васильевич Мороз/Victor V. Moroz: <https://orcid.org/0000-0002-5030-5457>

Наталья Ивановна Усольцева/Natalia I. Usoltseva: <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

Олег Александрович Гребенчиков/Oleg A. Grebenchikov: <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Инсульты являются значимой причиной заболеваемости и смертности. Проведено огромное количество исследований, посвященных этой проблеме, однако, терапевтические возможности для пациентов по-прежнему ограничены [1].

Многочисленные исследования патогенеза ишемического инсульта показали, что нейрональные повреждения вызваны гибелью нейронов, окислительным стрессом и различными иммунными реакциями [2–4]. Восстановление нейрональных повреждений, вызванных ишемическим инсультом, происходит с участием различных молекулярных путей. Выживание нейронов влияет на стабильность и полноту функций мозга, а потеря нейронов напрямую приводит к неврологическому дефициту [5–10]. Таким образом, обеспечение защиты и регенерации нейронов является основным направлением для эффективного восстановления неврологического дефицита.

Кроме того, клеточные реакции, сопровождающиеся экспрессией провоспалительных медиаторов, являются основой ишемического повреждения тканей [7, 8, 10]. Широко признано, что таргетное влияние на активацию микроглии, резидентные иммунные клетки центральной нервной системы может ингибировать повреждение и способствовать восстановлению после инсульта. Чрезмерная активация фагоцитарного фенотипа микроглии ведет к усугублению повреждения мозга за счет фагоцитоза еще жи-

внеспособных клеток. Микроглия фагоцитарного фенотипа выделяет провоспалительные цитокины, что также усугубляет повреждение. При этом микроглия восстановительного фенотипа выделяет трофические и противовоспалительные факторы. Это свидетельствует о том, что микроглия характеризуется большой гетерогенностью [7, 8, 10].

Известно, что клеточные реакции, сопровождающиеся экспрессией провоспалительных медиаторов, на границе между кровью и эндотелием, включая молекулы адгезии, цитокины, хемокины и лейкоциты, имеют большое значение в патогенезе повреждения тканей при ишемическом инсульте [11]. Очевидно, что интерлейкины также играют важную роль в развитии ишемического инсульта [11]. Интерлейкины относятся к цитокинам, они координируются и взаимодействуют друг с другом, завершая функции кроветворения и иммунной регуляции [12]. Они играют решающую роль в процессах передачи информации, активации и регуляции иммунных клеток, опосредуя активацию, размножение и дифференцировку Т- и В-клеток, а также клеточную реакцию, сопровождающуюся экспрессией провоспалительных медиаторов [11–13]. Существует тесная взаимосвязь между интерлейкинами и патогенезом ишемического инсульта [13, 14]. В частности, IL-1 β стимулирует активацию микроглии, которая представлена основными эффекторными клетками в клеточной реакции, что при-

водит к вторичному повреждению мозга путем секреции и высвобождения ряда потенциально нейротоксических веществ, таких как TNF- α и iNOS [11–15].

Создание препаратов с нейропротективным эффектом является актуальной задачей современной науки. Существенный интерес представляет аргон [16–18]. Однако, результаты исследований нейропротекторов носят противоречивый характер. Кроме того, сила нейропротективного эффекта зависит от используемой модели, времени экспозиции и самого анестетического агента [16–18].

В связи с этим, цель данного исследования — определить, обладает ли аргон-кислородная смесь нейропротективным эффектом при трехкратной 60-минутной ингаляции после моделирования фотоиндуцированного ишемического инсульта, а также выяснить, как предложенный метод ингаляции влияет на клеточную реакцию головного мозга.

Материал и методы

Эксперименты приводили на самцах крыс линии Wistar массой 250–300 г ($n=21$). За 8 ч до начала эксперимента животных лишали корма, но доступ к воде и пище сохраняли. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (№ 3/22/3 от 14 декабря 2022 г.). Все эксперименты проводили в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по защите животных, используемых в научных исследованиях.

Крыс случайным образом распределили на 3 группы в зависимости от характера вмешательства:

- контрольная группа с инсультом + ингаляция N_2 70%/O₂ 30% (группа Ишемия), $n=10$;
- опытная группа с инсультом + ингаляция Ar 70%/O₂ 30% (группа Ишемия + iAr), $n=8$;
- группа ложнооперированных животных, подвергнутых анестезии и подготовительным процедурам без моделирования инсульта + ингаляция N_2 70%/O₂ 30% (группа ЛО), $n=3$.

Моделирование фотоиндуцированного ишемического инсульта. Модель инсульта воспроизводили по стандартной методике [19], в качестве анестетического агента выбрали 6% хлоралгидрат (300 мг/кг, внутривенно). Спустя примерно 42±16 мин после начала инсульта, когда животное приходило в сознание и восстанавливало терморегуляцию, его обезболивали (парацетамол 50 мг/кг, подкожно) и помещали в камеру. В камеру постоянно подавали свежую газовую смесь с потоком 3 л/мин (не менее 0,5 л/мин на животное): для группы Ишемия — кислородно-воздушную (O₂ 30%), для группы Ишемия + iAr — Ar 70%/O₂ 30%. Для дренажа жидкостей на дно камеры клали стандартную древесную

подстилку. Время нахождения животного в камере составляло 60 мин. После этого оценивали общее состояние (бодрствование, подвижность) и повторно обезболивали парацетамолом (50 мг/кг, подкожно). Затем животное помещали в клетку с доступом к воде и пище. В течение всего эксперимента уровни O₂ и CO₂ в камере контролировали с помощью мультигазового датчика ООО «ИнертГаз Медикал». Через 24 ч крыс вновь подвергали ингаляции в течение 60 мин, и повторную процедуру выполняли через 72 ч от начала эксперимента. В исследовании применяли газовую смесь производства ООО АКЕЛА-Н, г. Химки, Россия.

Оценка неврологического статуса. В данном исследовании использовали тест «Постановка конечности на опору (ПКО)», следуя протоколу, основанному на методике М. Де Рика и соавт. [20] и адаптированному Ю. Еолкконеном и соавт. [21].

Оценка объема повреждения мозга. Через 14 дней после моделирования инсульта у крыс проводили магнитно-резонансную томографию на аппарате с магнитным полем 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Анестезию обеспечивали изофлураном (1,5–2 об %). Применяли стандартный протокол визуализации мозга крыс, включающий получение T2-взвешенных изображений. Использовали последовательности импульсов (ИП) на основе спинного эха (RARE) с параметрами: TR=6000 мс, TE=63,9 мс, толщина среза 0,8 мм, шаг 0,8 мм, матрица 256×384, разрешение 0,164×0,164 мм/пиксель. Время сканирования одного животного составляло около 25 мин. Для анализа объема повреждений головного мозга применяли графический анализ изображений в программе ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США). С этой целью площадь интактной ткани в здоровом (S1) и поврежденном (S2) полушариях определяли отдельно, а площадь повреждения рассчитывали по формуле $\sum S = S1 - S2$, где $\sum S$ — площадь повреждения на одном срезе (мм²). Объем повреждения головного мозга рассчитывали по формуле $V = \sum S_n \times d$, где d — толщина среза (0,8 мм), а $\sum S_n$ — сумма площади повреждения на всех срезах (мм²).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование. На 14-й день после инсульта для гистологического анализа у крыс сразу после эвтаназии (декапитация под анестезией хлоралгидратом) извлекали образцы мозга, которые фиксировали в 10% забуференном формалине на 24 ч, после чего обрабатывали по стандартной парафиновой методике. Фронтальные срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Нисслю. Морфометрический анализ проводили после создания цифровых изображений с использованием микроскопа «Nikon Eclipse Ni-U» (Япония) с объективами ×4, ×10, ×20, ×40 и камерой DS-R12. Измерения выполняли в программе NIS-Elements BR «Nikon» (Япония), анализируя морфологические изменения в зоне инфаркта, пенумбры и определяя площадь повреждения.

Затем срезы депарафинировали в ксилоле и регидратировали через серию этанола. Высокотемпературную демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере с pH 6 (Target Retrieval Solution, DAKO, Дания). Охлажденные срезы трижды промывали в фосфатном буфере (PBS IHC Wash Buffer + Tween, Cell Marque, США) по 5 мин. Эндогенную пероксидазу блокировали с помощью 3% перекиси водорода на 10 мин, а для предотвращения неспецифического связывания антител применяли Protein Block Serum-free (Abcam, Великобритания) на 30 мин.

Затем срезы инкубировали при 37°C в течение часа с первичными антителами: кроличьи Iba-1 (ab153696, 1:500) для микроглии, кроличьи NeuN (ab177487, 1:200) для нейронов, Anti Caspase-3 (ab13847, 1:100) для апоптоза и кроличьи anti Von Willebrand factor (ab 9378, 1:200) для ангиогенеза, разведенными в Antibody Diluent (ab64211 Abcam, Великобритания). Вторичные антитела козы против кролика/мыши Dako REAL EnVision Detection System (DAB Dako Antibody Diluent) или ImmPACT® Vector® Red Substrate Kit, Alkaline Phosphatase (AP) (SK-5105) использовали в соответствии с инструкцией. Срезы контрастировали гематоксилином на 1–2 мин, затем дегидратировали в 70, 96 и 100% спирте и дважды просветляли в ксилоле.

Выделение РНК из ткани головного мозга животных. РНК выделяли с использованием набора RNeasy MiniKit (QIAGEN, США) согласно инструкциям производителя. Весь головной мозг животного массой 25 мг измельчали в жидком азоте с использованием пестика и ступки. К полученному гомогенату добавляли 600 мкл буфера RLT (QIAGEN, США) и гомогенизировали при помощи шприца с иглой диаметром 0,8 мм. Полученный лизат центрифугировали в течение 3 мин при 16100g, затем супернатант переносили в новую пробирку. К нему добавляли 450 мкл 96% этанола, после чего раствор наносили на колонку RNeasy. Для очистки РНК последовательно промывали колонку 700 мкл буфера RW1 и 500 мкл буфера RPE дважды. Элюцию проводили с использованием 50 мкл

воды, свободной от РНКаз. Элюированную РНК осаждали с добавлением ацетата натрия (1/10 объема 3М раствора) и 96%-го этанола (2,5 объема) и затем растворяли в 30 мкл деионизированной воды без РНКаз.

Обратная транскрипция и ПЦР в реальном времени. Обратную транскрипцию выполняли с набором SuperScript III от ThermoScientific (США). Готовили смесь из олиго (dT)18 (500 мкг/мл) и 50 нг случайных праймеров в соотношении 1:1 (1 мкл), добавляли 2 мкг тотальной РНК, 1 мкл смеси дезоксирибонуклеотидов (10 мМ) и MQ до объема 12 мкл. Смесь нагревали при 65°C в течение 6 мин и охлаждали на льду. Затем добавляли 4 мкл 5x-буфера, 2 мкл 0,1М ДТТ, 1 мкл обратной транскриптазы (20 ед) и 1 мкл MQ. Инкубировали смесь при комнатной температуре 10 минут для отжига случайных праймеров, затем при 43°C в течение 50 мин, после чего реакцию завершали нагреванием до 70°C на 15 мин для инактивации фермента.

Для подбора праймеров для ПЦР использовали программу Beacon Designer и выбрали соответствующие пары праймеров для анализа (табл. 1).

Согласно условиям, которые указали в табл. 2, ПЦР в реальном времени проводили в амплификаторе BioRad iCycler (производство США), со смесью следующего состава: Смесь Б (интеркалирующий краситель Eva Green + рецессивный краситель ROX + Taq Pol + 25mM dNTP + буфер (предоставлено фирмой «Синтол») — 10 мкл, праймеры (смесь 10 мкМ прямого и обратного праймеров — 0,5 мкл, MQ — 9,5 мкл, продукт обратной транскрипции — 5 мкл).

При статистической обработке результаты анализа экспрессии нормировали на экспрессию гена 18S рРНК.

Статистический анализ проводили с применением программы GraphPad Prizm 8.0. Нормальность распределения признака в выборках оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные представили в виде среднего значения и стандартного отклонения; при распре-

Таблица 1. Последовательности и основные характеристики праймеров, использованных для ПЦР в реальном времени.

Ген	Организм	Последовательности праймеров (прямого и обратного), 5'–3'	Температура отжига, °C
18S рРНК	Крыса	GACAGGATTGACAGATTGAT TTATCGGAATTAACCAGACAA	56
TNF	Крыса	TTATCTACTCCCAGGTTCT TGGTATGAAATGGCAAATC	56
IL-1beta	Крыса	AGAACATAAGCCAACAAGT ACACAGGACAGGTATAGAT	56
IL-6	Крыса	TGATTGTATGAACAGCGATGATG CCAGAAGACCAGAGCAGATT	58

Таблица 2. Протокол ПЦР в реальном времени.

Период	Время	Температура, °C	Число циклов
Инициация	5 мин	95	1
Денатурация	1 мин	95	45
Отжиг	20 с	См. табл. 1	
Элонгация	20 с	72	
	1 мин	72	1
Получение кривой плавления	30 с	Каждые 30 с температура повышается на 0,5°C	45

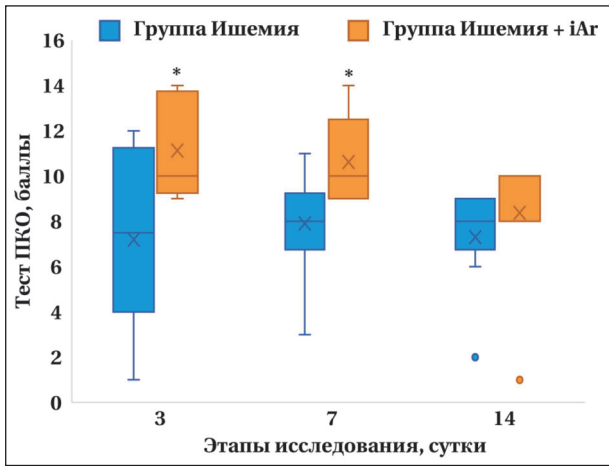


Рис. 1. Тест ПКО. Результаты ПКО на 3-и, 7-е и 14-е сут после моделирования ишемии.

Примечание. * — статистически значимые различия между группами Ишемия и Ишемия + iAg. Данные представили в виде медиан и квартилей [25%; 75%]. Применяли тест ANOVA для сопоставления трех и более групп.

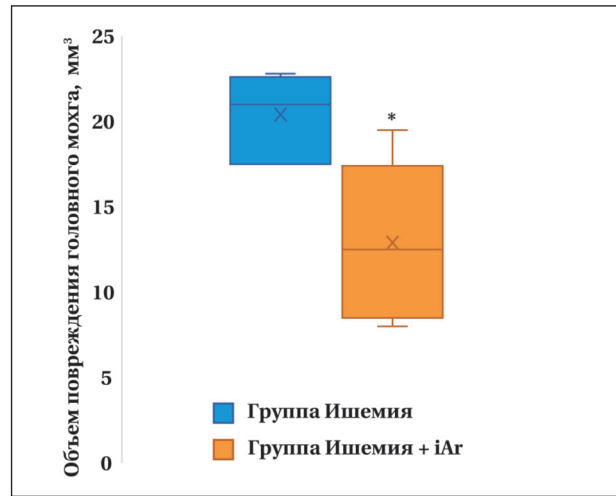


Рис. 2. Объем зоны повреждения головного мозга на 14-е сут наблюдения.

Примечание. Данные представили в виде медиан и квартилей [25%; 75%]. * — статистически значимые различия между группами.

деления, отличном от нормального — в виде медианы и интерквартильного интервала $Me [Q1; Q3]$. Для оценки различий между двумя группами при наличии хотя бы одной выборки с ненормальным распределением применяли непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Для сравнения групп более двух использовали критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным (*post hoc*) анализом с помощью критерия Данна. При этом учитывали поправку на множественные сравнения (Dunn's multiple comparisons test). Во всех тестах использовали двусторонний уровень значимости. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Тест постановки конечностей на опору (ПКО). На протяжении 14 дней животных из эксперимента не выводили, гуманная конечная точка не была достигнута во всех случаях. Летальных исходов не было.

При сравнении экспериментальных групп с группой ЛО сумма баллов за ПКО на каждом этапе исследования была меньше в экспериментальных группах. Получили статистически значимые различия между группой Ишемия и группой Ишемия + iAg на 3-и сут (7,2 [5,2; 10,5] против 10,0 [9,7; 13,2], $p=0,045$), 7-е сут (8,0 [7,3; 9,2] против 10,0 [9,0; 11,5], $p=0,027$) (рис. 1).

МРТ исследование головного мозга. По данным МРТ-исследования средний объем повреждения в группе Ишемия + iAg и группе Ишемия составил 12,5 [8,5; 17,4] мм³ и 21,0 [17,5; 22,68] мм³, соответственно. Получили статистически значимые различия между группами ($p=0,01$) (рис. 2).

Гистохимическая оценка ишемического повреждения головного мозга. Окрашивание

по Ниссли показало, что поражения были различимы, четко ограничены от окружающей области ишемического очага. Лежащее под ним белое вещество было затронуто частично. Новообразованный барьер в виде глиального рубца был более выражен в группе Ишемия + iAg. Также в группе Ишемия + iAg определяли полнокровные капилляры с эндотелиоцитами, а также большое количество фибробластов в зоне клеточного вала. В группе Ишемия капилляров практически не было, а в зоне пенумбры выявили гетерогенные нейроны (темные, с гиперхромным ядром, со смещением ядра и/или ядрышка) (рис. 3, а). Также отметили значимо меньшую среднюю ширину пенумбры в группе Ишемия + iAg ($p=0,039$).

Иммуногистохимический анализ гистологических срезов головного мозга. Согласно литературным данным NeuN может располагаться как в ядрах нейронов, так и в цитоплазме [22, 23].

В обеих группах в области ишемического повреждения присутствовали NeuN-положительные клетки. При этом в зоне пенумбры количество NeuN-положительных клеток было статистически значимо больше в группе Ишемия + iAg (группа Ишемия 43 [35; 46], против группа Ишемия + iAg 60 [51; 73], $p=0,042$) (рис. 3, д). Кроме того, вне ишемического очага количество NeuN-положительных клеток было также статистически значимо больше в группе Ишемия + iAg (150 [45; 200] ед. в группе Ишемия и 250 [215; 353] ед. в группе Ишемия + iAg ($p=0,043$)).

Iba1 является маркером микроглии/макрофагов [24–26]. При этом, в группе Ишемия отметили большую площадь, занимаемую Iba-1-позитивными клетками, в сравнении с группой

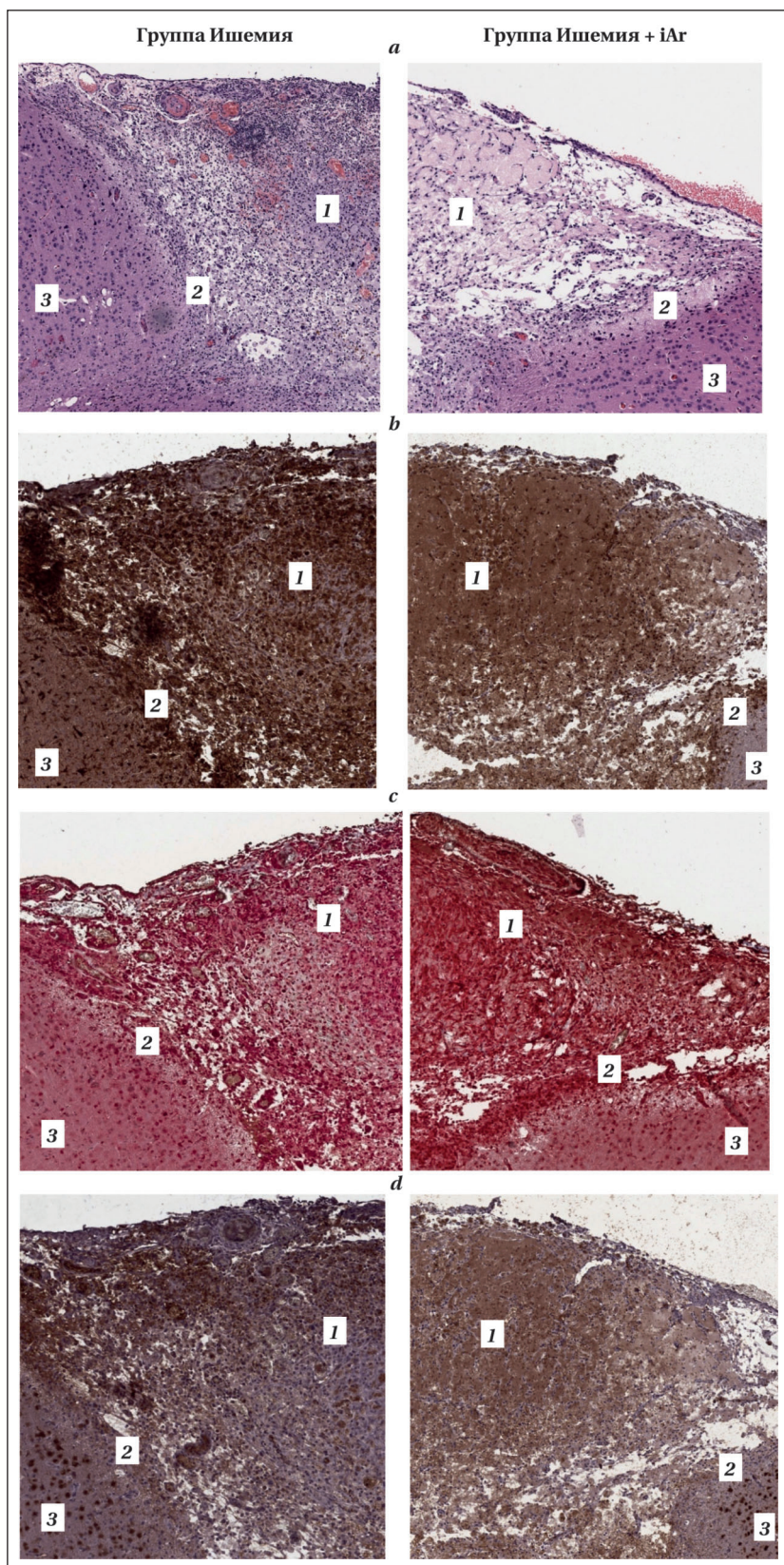


Рис. 3. Репрезентативные изображения гистологических микропрепаратов головного мозга крысы.

Примечание. 1 — очаг повреждения; 2 — пенумбра; 3 — не поврежденная ткань. *a* — окраска гематоксилином и эозином, объектив $\times 20$; *b* — окраска на Iba-1, объектив $\times 20$; *c* — комбинированная окраска на фактор фон Виллибранда (vWf): клетки окрашены красным цветом и каспаза-3 (Casp-3) — коричневым; *d* — NeuN-положительные клетки.

Ишемия + iAr ($p=0,037$). Данные клетки мы не могли дифференцировать от системных макрофагов (рис. 3, *b*). Площадь vWF-позитивной окраски в группе Ишемия + iAr была статистически значимо больше, чем в контрольной группе 0,23 [0,20; 0,29] против 0,15 [0,14; 0,18] ($p=0,034$). При определении Cas-3-положительных клеток отметили снижение Cas-3 позитивных клеток в группе Ишемия + iAr в сравнении с группой Ишемия, однако, различия были незначимы (рис. 3, *c*).

Оценка содержания мРНК IL-1 β , IL-6, TNF в головном мозге. В таблице 3 привели данные обсчета ПЦР в реальном времени для мРНК IL-1 β , мРНК IL-6, мРНК TNF в гомогенатах мозга крыс после моделирования ФИГМ и лечения Аргоксом.

В ходе исследования выявили, что относительное количество мРНК IL-1 β и мРНК TNF было значимо ниже после воздействия аргон-кислородной смеси. При анализе относительного количества мРНК IL-6 значимой разницы между группами не наблюдали.

Впервые показали, что трехкратная 60-минутная ингаляция аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) после ишемического инсульта проявляет нейропротекторные свойства за счет влияния на клеточную реакцию.

Модель ишемического инсульта, вызванного окклюзией просвета средней мозговой артерии, наиболее часто используется в экспериментальных исследованиях, однако данный метод имеет ограничения [1]. Метод фотохимического тромбоза является относительно простой, воспроизводимой моделью с минимальным количеством ограничений и осложнений [27].

Единственно возможной мишенью для препаратов с нейропротекторной активностью является зона пенумбры, и кле-

точная реакция в ней и вокруг нее [28–30]. Наше исследование показало, что трехкратная 60-минутная ингаляция аргон-кислородной смеси на модели фотоиндуцированного ишемического инсульта приводит к значимому снижению неврологического дефицита, уменьшению объема повреждения по данным МРТ, а также уменьшению средней ширины пенумбры по данным гистологического исследования.

Исследований, которые изучают влияние аргон-кислородной смеси на модели фотоиндуцированного ишемического инсульта с применением иммуногистохимического метода немного. В представленной работе оценивали влияние аргон-кислородной смеси на микроглию, нейроны, апоптотические процессы и процессы ангиогенеза.

Во время инсульта или при травматическом повреждении мозга происходит массовая гибель нейронов, частично вызванная апоптотическими процессами. В условиях недостатка кислорода и глюкозы активируются пути апоптоза, что ведет к масштабным нарушениям структуры и функции нервной ткани. Степень повреждения нейронов во время ишемии является одним из факторов, определяющим исход. Окислительный стресс, эксайтотоксичность и клеточная реакция способствуют повреждению нейронов [28].

Показали, что активность процессов апоптоза после влияния аргон-кислородной смеси значительно снижается, на что указывает динамика содержания нейрональной каспазы-3 (Cas-3).

Микроглия играет решающую роль в клеточной пролиферации и формировании глиальных рубцов после ишемического повреждения. Она также является источником про- и противовоспалительных факторов в головном мозге [31]. Для изучения микроглии проводили окрашивание *iba-1*, так как *iba-1* является маркером микроглии/макрофагов [9, 10]. В исследованиях [9, 10] отмечалось, что после ишемии количество клеток *iba-1+* было максимальным через 4 дня после ишемии и оставалось высоким после 8 сут.

Показали статистически значимое снижение плотности *iba-1*-позитивных клеток в группе Ишемия + iAr, в связи с чем можем предположить, что активность микроглии к концу второй недели после воздействия аргон-кислородной смеси снижена. В пользу данного утверждения также свидетельствует статистически значимо низкий уровень Cas-3-позитивных клеток. Однако, определить тип макрофагов в данном случае крайне затруднительно. В первые сутки после инсульта отмечается активация микроглии, нарастание процессов фагоцитоза [9, 10]. В последующем остается трудной задачей определить, являются ли определяемые макрофаги системными, так

как в ходе ишемии происходит разрушение гематоэнцефалического барьера и выход макрофагов из сосудистого русла [9, 10].

Для дифференциации нейронов от глиальных клеток в срезах мозга используют специфические нейрональные маркеры, такие как нейрон-специфическая енолаза, белки нейрофиламентов и кальбиндин. Белок NeuN является регулятором сплайсинга. В выполненном исследовании, количество NeuN-положительных клеток оказалось статистически значимо выше в группе после ингаляции аргон-кислородной смеси. Эти данные могут говорить о большем количестве сохраненных нейронов в зоне повреждения и в зоне пенумбры, однако, мы не можем судить о функциональности данных нейронов.

Fahlenkamp и соавт. показали, что аргон влияет на активацию микроглии на модели *in vitro* ЛПС-индуцированного воспаления в культурах клеток микроглии [31–33]. Результаты этих исследований показали, что аргон подавляет экспрессию гена провоспалительного цитокина IL-1 β . Другая группа авторов на модели кислородно-глюкозной депривации культур нейрональных клеток коры головного мозга показала, что воздействие аргона уменьшает гибель нейрональных клеток за счет снижения экспрессии генов провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 [33]. Интерлейкины играют реверсивную роль при ишемическом повреждении посредством передачи информации, активации и регуляции иммунных клеток. Они также влияют на активацию, размножение и дифференцировку T- и B-клеток, активность клеточной реакции, сопровождающейся экспрессией провоспалительных медиаторов [11]. В выполненном исследовании при использовании аргона также получили статистически значимое снижение экспрессии генов IL-1 β и TNF- α .

IL-1 может вызывать нейротоксичность косвенно через свое действие на эндотелий сосудов, способствуя привлечению лейкоцитов, в частности нейтрофилов, которые повреждают нервно-сосудистую единицу за счет высвобождения ММР и активных форм кислорода (АФК) [11]. Тем не менее, в подострой и хронической фазах после инсульта некоторые эффекты IL-1 могут быть полезными. Например, IL-1 способствует образованию глиального рубца и усиливает ангиогенез, тем самым способствуя восстановлению после ишемического инсульта [11]. IL-1 β — член семейства IL-1. Учитывая, что уровень экспрессии гена IL-1 β оказался выше нормальных значений, можно предполагать его положительное действие в процессе образования рубца и новых капилляров, что подтверждала большая площадь vWF-позитивного окрашивания в группе Ишемия + iAr.

Однако, с другой стороны некоторые исследования показали, что IL-1 β может влиять на активацию пути PI3K/AKT, вследствие чего происходит выработка IL-6 и других цитокинов, которые воздействуют на ишемизированные участки и усиливают эффект повреждения, активируют процессы апоптоза [11]. Но, при сравнении с группой Ишемия экспрессия гена IL-1 β оказалась статистически значимо ниже после воздействия аргон-кислородной смеси, в связи с этим, ее апоптотическое действие выражено слабее, чем действие кислородно-азотной смеси что подтверждалось низким количеством Cas-3 положительных клеток в группе Ишемия + iAr.

В результате данного исследования показали, что уровень экспрессии гена IL-6 в группе Ишемия + iAr статистически значимо не отличался по сравнению с группой Ишемия. В некоторых исследованиях показано, что IL-6 увеличивает выживаемость нейронов центральной нервной системы вследствие уменьшения эксайтотоксического повреждения нейронов, а также активен против NMDA-опосредованного повреждения и защищает нейроны от апоптоза [12]. IL-6 оказывает двойственное действие при ишемическом инсульте, выступая в качестве фактора в острой стадии и нейротрофического медиатора в подострой и хронической фазе [11, 12, 34, 35].

Таким образом, аргон-кислородная смесь на модели фотоиндуцированного ишемиче-

ского инсульта снижает выраженность неврологического дефицита, уменьшает очаг повреждения по данным МРТ, снижает уровень экспрессии генов провоспалительных цитокинов, а также влияет на клеточную реакцию согласно гистологическому и иммуногистохимическому анализу.

Ограничения исследования. Одним из основных ограничений исследования являлось использование хлоралгидрата в качестве анестетика на этапе моделирования ишемического инсульта. Однако, на территории Российской Федерации выбор анестетиков очень ограничен. К другим ограничениям следует отнести относительно малую численность животных в группах, особенно в группе ложнооперированных, что снизило статистическую мощность некоторых сравнений. Кроме того, в исследовании не проводили функциональный анализ сохранности нейрональных цепей или оценку поведенческих когнитивных функций, что могло бы дополнительно подтвердить эффективность аргон-кислородной терапии.

Заключение

Трехкратная 60-минутная ингаляция аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) уменьшает выраженность неврологического дефицита животных после ишемического инсульта за счет влияния на клеточную реакцию в очаге повреждения и пенумбре.

Литература

1. Острова И. В., Бабкина А. С., Любомудров М. А., Гречко А. В., Голубев А. М. Применение фотохимического тромбоза для моделирования ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 54–65. Ostroma I. V., Babkina A. S., Lyubomudrov M. A., Grechko A. V., Golubev A. M. Photochemically induced thrombosis as a model of ischemic stroke (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 54–65. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-54-65.
2. Cipriani R., Domergq M., Martín A., Matute C. Role of microglia in stroke. *Adv Neurobiol*. 2024; 37: 405–422. DOI: 10.1007/978-3-031-55529-9_23. PMID: 39207705.
3. Bitar L., Puig B., Oertner T. G., Dénes Á., Magnus T. Changes in neuroimmunological synapses during cerebral ischemia. *Transl Stroke Res*. 2024. DOI: 10.1007/s12975-024-01286-1. PMID: 39103660.
4. Grinchevskaya L. R., Salikhova D. I., Silachev D. N., Goldshtein D. V. Neural and glial regulation of angiogenesis in CNS in ischemic stroke. *Bull Exp Biol Med*. 2024. DOI: 10.1007/s10517-024-06219-4. PMID: 39266920.
5. Hakon J., Quattromani M. J., Sjölund C., Talhada D., Kim B., Moyanova S., Mastroiaco F, et al. Inhibiting metabotropic glutamate receptor 5 after stroke restores brain function and connectivity. *Brain*. 2024; 4; 147 (1): 186–200. DOI: 10.1093/brain/awad293. PMID: 37656990.
6. Takahashi S. Metabolic contribution and cerebral blood flow regulation by astrocytes in the neurovascular unit. *Cells*. 2022; 11 (5): 813. DOI: 10.3390/cells11050813. PMID: 35269435.
7. Pinto M. J., Ragazzino D., Bessi A., Audinat E. Microglial modulation of synaptic maturation, activity, and plasticity. *Adv Neurobiol*. 2024; 37: 209–219. DOI: 10.1007/978-3-031-55529-9_12. PMID: 39207694.
8. Guffart E., Prinz M. Evolution of microglia. *Adv Neurobiol*. 2024; 37: 39–51. DOI: 10.1007/978-3-031-55529-9_3. PMID: 39207685.
9. Knezic A., Budusan E., Saez N. J., Broughton B. R.S., Rash L. D., King G. F., Widdop R. E., et al. H1a improves sensorimotor deficit

following endothelin-1-induced stroke in rats but does not improve functional outcomes following filament-induced stroke in mice. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2024; 7 (4): 1043–1054. DOI: 10.1021/acspsci.3c00328. PMID: 38638162.

10. Jia J., Yang L., Chen Y., Zheng L., Chen Y., Xu Y., Zhang M. The role of microglial phagocytosis in ischemic stroke. *Front Immunol*. 2022; 12: 790201. DOI: 10.3389/fimmu.2021.790201. PMID: 35082781.
11. Zhu H., Hu S., Li Y., Sun Y., Xiong X., Hu X., Chen J., et al. Interleukins and ischemic stroke. *Front Immunol*. 2022; 13: 828447. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828447. PMID: 35173738.
12. Yuan S., Lin A., He Q.Q., Burgess S., Larsson S. C. Circulating interleukins in relation to coronary artery disease, atrial fibrillation and ischemic stroke and its subtypes: a two-sample Mendelian randomization study. *Int J Cardiol*. 2020; 313: 99–104. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.053. PMID: 32223966.
13. Kong X., Gong Z., Zhang L., Sun X., Ou Z., Xu B., Huang J., et al. JAK2/STAT3 signaling mediates IL-6-inhibited neurogenesis of neural stem cells through DNA demethylation/methylation. *Brain Behav Immun*. 2019; 79: 159–173. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.01.027.
14. Jurcau A., Ardelean A. I. Oxidative stress in ischemia/reperfusion injuries following acute ischemic stroke. *Biomedicines*. 2022; 10 (3): 574. DOI: 10.3390/biomedicines10030574. PMID: 35327376.
15. Zhu H., Jian Z., Zhong Y., Ye Y., Zhang Y., Hu X., Pu B., et al. Janus kinase inhibition ameliorates ischemic stroke injury and neuroinflammation through reducing NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT3 pathway inhibition. *Front Immunol*. 2021; 12: 714943. DOI: 10.3389/fimmu.2021.714943. PMID: 34367186.
16. Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59. Boeva E. A., Grebenchikov O. A. Organoprotective properties of argon (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 44–59. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59.
17. Боева Е. А., Силачев Д. Н., Якупова Э. И., Милованова М. А., Варнакова Л. А., Калабушев С. Н., Денисов С. О., с соавт. Изучение

- нейропротективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 46–53. *Voeva E. A., Silachev D. N., Yakupova E. I., Milovanova M. A., Varnakova L. A., Kalabushev S. N., Denisov S. O. et al.* Experimental study of neuroprotective properties of inhaled argon-oxygen mixture in a photoinduced ischemic stroke model. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 46–53. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-46-53.
18. *Бочарников А. Д., Боева Е. А., Милованова М. А., Антонова В. В., Якупова Э. И., Гречко А. В.* Оценка нейропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 65–69. *Bocharnikov A. D., Voeva E. A., Milovanova M. A., Antonova V. V., Yakupova E. I., Grechko A. V.* Neuroprotection by anesthetics in brain injury models. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (2): 65–69. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-65-69.
 19. *Silachev D. N., Uchevatkin A. A., Pirogov Y. A., Zorov D. B., Isaev N. K.* Comparative evaluation of two methods for studies of experimental focal ischemia: magnetic resonance tomography and triphenyltetrazoleum detection of brain injuries. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 147 (2): 269–272. DOI: 10.1007/s10517-009-0489-z.
 20. *De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M., Wauquier A., Janssen P. A.* Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke*. 1989; 20 (10): 1383–1390. DOI: 10.1161/01.str.20.10.1383.
 21. *Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinna A., Sivenius J.* Behavioral effects of the alpha (2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol*. 2000; 400 (2–3): 211–219. DOI: 10.1016/S0014-2999 (00)00409-x.
 22. *Anderson M. B., Das S., Miller K. E.* Subcellular localization of neuronal nuclei (NeuN) antigen in size and calcitonin gene-related peptide (CGRP) populations of dorsal root ganglion (DRG) neurons during acute peripheral inflammation. *Neurosci Lett*. 2021; 760: 135974. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135974.
 23. *Zhu X., Yi Z., Li R., Wang C., Zhu W., Ma M., Lu J., Li P.* Constructing a transient ischemia attack model utilizing flexible spatial targeting photothrombosis with real-time blood flow imaging feedback. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (14): 7557. DOI: 10.3390/ijms25147557. PMID: 39062800.
 24. *Villa-González M., Rubio M., Martín-López G., Mallavibarrena P. R., Vallés-Saiz L., Vivien D., Wandosell F., et al.* Pharmacological inhibition of mTORC1 reduces neural death and damage volume after MCAO by modulating microglial reactivity. *Biol Direct*. 2024; 19 (1): 26. DOI: 10.1186/s13062-024-00470-5. PMID: 38582839.
 25. *Koukalova L., Chmelova M., Amlerova Z., Vargova L.* Out of the core: the impact of focal ischemia in regions beyond the penumbra. *Front Cell Neurosci*. 2024; 18: 1336886. DOI: 10.3389/fncel.2024.1336886. PMID: 38504666.
 26. *Chiang P. T., Tsai H. H., Yen R. F., Tsai Y. C., Wu C.H., Chiu C. H., Tsai L. K.* In vivo detection of poststroke cerebral cell proliferation in rodents and humans. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024; 11 (2): 497–507. DOI: 10.1002/acn3.51972.
 27. *Chen W., Zhang Y., Yin M., Cheng Z., Li D., Luo X., Liu X., et al.* Circular R. N.A circPRDX3 mediates neuronal survival apoptosis in ischemic stroke by targeting miR-641 and NPR3. *Brain Res*. 2022; 1797: 148114. DOI: 10.1016/j.brainres.2022.148114.
 28. *Kanemura Y., Yamamoto A., Katsuma A., Fukusumi H., Shofuda T., Kanematsu D., Handa Y., et al.* Human-induced pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells showed neuronal differentiation, neurite extension, and formation of synaptic structures in rodent ischemic stroke brains. *Cells*. 2024; 13 (8): 671. DOI: 10.3390/cells13080671. PMID: 38667286.
 29. *Boyle B. R., Berghella A. P., Blanco-Suarez E.* Astrocyte regulation of neuronal function and survival in stroke pathophysiology. *Adv Neurobiol*. 2024; 39: 233–267. DOI: 10.1007/978-3-031-64839-7_10. PMID: 39190078.
 30. *Krenzlin H., Wesp D. M.A., Korinek A. A.E., Ubbens H., Volland J., Masomi-Bornwasser J., Weber K. J., et al.* Effects of argon in the acute phase of subarachnoid hemorrhage in an endovascular perforation model in rats. *Neurocrit Care*. 2024. DOI: 10.1007/s12028-024-02090-3. PMID: 39174846.
 31. *Moulson A. J., Squair J. W., Franklin R. J.M., Tetzlaff W., Assinck P.* Diversity of reactive astrogliosis in CNS pathology: heterogeneity or plasticity? *Front Cell Neurosci*. 2021; 15: 703810. DOI: 10.3389/fncel.2021.703810. PMID: 34381334.
 32. *Takamatsu H., Tatsumi M., Nitta S., Ichise R., Muramatsu K., Iida M., Nishimura S., et al.* Time courses of progress in the chronic stage of middle cerebral artery occlusion models in rats. *Exp Brain Res*. 2002; 146 (1): 95–102. DOI: 10.1007/s00221-002-1147-0. PMID: 12192583.
 33. *Qin C., Zhou L. Q., Ma X.T., Hu Z.W., Yang S., Chen M., Bosco D. B., et al.* Dual functions of microglia in ischemic stroke. *Neurosci Bull*. 2019; 35 (5): 921–933. DOI: 10.1007/s12264-019-00388-3.
 34. *Силкин В. В., Еришов В. И., Бурдаков В. В., Бирюкова Т. В., Бредихин А. Ю., Лозинская Т. Ю.* Математическое моделирование тяжелого ишемического инсульта с полиорганной недостаточностью: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2023; (1): 91–100. *Silkin V. V., Yershov V. I., Burdakov V. V., Biryukova T. V., Bredikhin A. Yu., Lozinskaya T. Yu.* Mathematical modeling of severe ischemic stroke with multiple organ failure: a retrospective observational study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im A. I. Saltanova*. 2023; (1): 91–100. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-91-100.
 35. *Авидзба А. Р., Саскин В. А., Киров М. Ю.* Гемодинамика и реперфузионная терапия при ишемическом инсульте: друзья или враги? *Анестезиология и реаниматология*. 2024; (2): 91–96. *Avidzba A. R., Saskin V. A., Kirov M. Y.* Hemodynamics and reperfusion in ischemic stroke: friends or foes? *Russ J Anesthesiol. Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2024; (2): 91–96. DOI: 10.17116/anaesthesiology202402191.

Поступила 28.03.2025
 Принята 23.04.2025
 Опубликовано онлайн 15.05.2025

Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы

Д. Т. Шарикадзе, М. В. Габитов*, И. В. Редкин, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Д. Т. Шарикадзе, М. В. Габитов, И. В. Редкин, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз. Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 44–50. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2528> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Валерьевич Габитов, gabitovmv@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Изучение нейропротекторных свойств хлорида лития в условиях моделирования открытой черепно-мозговой травмы (ОЧМТ) у крыс.

Материалы и методы. Моделирование ОЧМТ выполняли по методу Д. М. Фини. В исследование включили крыс-самцов линии Вистар ($n=40$): ложнопериорированных животных (ЛО, $n=10$); контрольную группу с ОЧМТ (Контроль, $n=10$); животных, которым после ОЧМТ вводили хлорид лития в дозе 1,5 ммоль/кг (ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, $n=10$) и в дозе 0,5 ммоль/кг (ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, $n=10$). Оценку когнитивного и неврологического статуса крыс проводили при помощи двух тестов: «Водный лабиринт Морриса» и «Постановка конечности на опору». Для изучения объема повреждения головного мозга на 14-й день после ОЧМТ выполнили магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Результаты. Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин после моделирования ОЧМТ снижает объем повреждения головного мозга на 41,5% ($p=0,001$), а хлорид лития в дозе 21 мг/кг, введенный в том же временном интервале, снижает объем повреждения головного мозга на 27,5% ($p=0,001$) по сравнению с группой Контроль. Лечение животных хлоридом лития в дозе 63 мг/кг улучшало когнитивные функции крыс на 71% в сравнении с контрольными животными ($p=0,009$), а в группе лечения хлоридом лития в дозе 21 мг/кг — на 65% ($p=0,010$).

Заключение. Показали, что хлорид лития в дозах 21 мг/кг и 63 мг/кг обладает нейропротекторными свойствами, уменьшая (по данным МРТ) объем повреждения мозга, снижает неврологический дефицит и тем самым улучшает когнитивные функции у животных.

Ключевые слова: литий; открытая черепно-мозговая травма; ЧМТ у крыс; лечение литием

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroprotective Potential of Lithium Chloride in a Model of Traumatic Brain Injury

Denis T. Sharikadze, Mikhail V. Gabitov*, Ivan V. Redkin, Artem N. Kuzovlev, Viktor V. Moroz

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

Summary

Aim: to investigate the neuroprotective properties of lithium chloride in a rat model of open traumatic brain injury (OTBI).

Materials and Methods. An open traumatic brain injury (OTBI) model was induced using the D. M. Feeney method. The study included 40 male Wistar rats divided into four groups: sham-operated animals (sham, $N=10$); a OTBI control group (control, $N=10$); a group receiving lithium chloride at a dose of 1.5 mmol/kg after OTBI (OTBI + lithium 63 mg/kg, $N=10$); and a group receiving lithium chloride at a dose of 0.5 mmol/kg after OTBI (OTBI + lithium 21 mg/kg, $N=10$). Cognitive and neurological functions were assessed using the Morris water maze and the forelimb placing test. Brain lesion volume was assessed by magnetic resonance imaging (MRI) on day 14 post-injury.

Results. Lithium chloride at 63 mg/kg administered 60 minutes after OTBI reduced brain lesion volume by 41.5% compared to the control group ($P=0.001$), while the 21 mg/kg dose reduced lesion volume by 27.5% ($P=0.001$). Lithium chloride at 63 mg/kg improved cognitive performance by 71% compared to the control group ($P=0.009$); the 21 mg/kg dose resulted in a 65% improvement ($P=0.010$).

Conclusion. Lithium chloride at doses of 21 mg/kg and 63 mg/kg has neuroprotective properties, significantly reduces brain lesion volume (as confirmed by MRI), alleviates neurological deficits, and thereby improves cognitive function in animals after OTBI.

Keywords: lithium; open traumatic brain injury; rat TBI model; lithium treatment

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Денис Тамазович Шарикадзе/Denis T. Sharikadze: <http://orcid.org/>

Михаил Валерьевич Габитов/Mikhail V. Gabitov: <http://orcid.org/0009-0005-9615-6118>

Иван Валерьевич Редкин/Ivan V. Redkin: <http://orcid.org/>

Артем Николаевич Кузовлев/Artem N. Kuzovlev: <http://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Виктор Васильевич Мороз/Viktor V. Moroz: AuthorID (РИНЦ) 168246

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Травматизм представляет собой открытую проблему, влияющую на общую заболеваемость. По статистике, черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает ведущие позиции среди причин смертности трудоспособного населения, что подчеркивает актуальность этого вопроса в области здравоохранения [1–6]. Важно отметить, что ЧМТ может возникнуть в результате различных факторов, и среди всех причин можно выделить дорожно-транспортные происшествия, бытовые травмы, а также экстремальные виды спорта. Сегодня это остается актуальным как для взрослого, так и детского населения [7–9].

ЧМТ представляет собой не только нарушение функциональной целостности головного мозга вследствие внешнего физического воздействия. Это сложный и многогранный патофизиологический процесс, включающий в себя множество биохимических и клеточных изменений. Эксайтотоксичность — патофизиологический термин, объясняющий причину повреждения и гибели нейронов под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы. Сегодня известно несколько эксайтотоксинов, таких как глутамат, N-метил-D-аспартат (NMDA), α -аминометилзоксиаллопропионат (AMPA), каинат и квисквалат. Возникающая митохондриальная дисфункция служит важным аспектом ограничения энергетических ресурсов клеток, что усугубляет уже имеющиеся повреждения. Кроме того, окислительный стресс, повреждение ДНК, апоптоз и гибель нейронов являются частью сложной цепи вторичных патологических процессов, которые происходят при ЧМТ [10–18].

76 миллиардов — современная оценка среднего количества нервных клеток в головном мозге человека [19]. Количество глии, с учетом последних опубликованных данных, на самом деле меньше, чем количество нейронов, в результате чего соотношение глия/нейроны составляет менее 1/1, а не 10/1, как это неверно считалось в течение около 150 лет [20]. Основная цель нейропротекции — вмешаться в патологический каскад, предотвратить гибель клеток и расширить границы «терапевтического окна» для интенсивной терапии. Как писал В.А. Неговский, который считал необходимым изучать такие ситуации, «когда организм сам защищает

себя от гибели», ...«принуждать природу давать ответ, найти вещественные доказательства этой самозащиты организма, самозащиты, выработавшейся в процессе эволюции животного мира, — большая, но, по-видимому, плодотворная для дела оживления задача!» [21].

В недавних исследованиях были показаны: положительное действие лития при предотвращении гибели клеток от окислительного стресса, его нейропротекторные эффекты на модели ишемического инсульта и кардиопротекторные свойства *in vivo* [22–24]. По данным последних работ известно, что литий способен влиять на множество патологических каскадов и нейронных ответов ЦНС, таких как сигнальный путь Wnt, гликоген-синтаза киназа 3 (GSK-3), нейротрофический фактор мозга (BDNF), мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) и глутаматные рецепторы (GluR) [25–28].

Исследования демонстрируют, что литий обладает нейропротекторными свойствами. Это подтверждено в экспериментальных работах на грызунах, клеточных культурах *in vitro* и на дождевых червях *in vivo* [29–31]. Хлорид лития обладает защитным действием при травматических повреждениях головного мозга и способствует увеличению продолжительности жизни животных в экспериментальных условиях [32–36].

Изначально литий использовался в гастроэнтерологии, однако впоследствии он нашел широкое применение в психиатрии. На сегодняшний день интерес к этому препарату продолжает расти в связи с его антивирусным эффектом и потенциальной активностью в лечении таких состояний, как диабет, ожирение, остеопороз и саркопения [37, 38].

Хлорид лития является ингибитором ГСК-3 β , вызывая антиапоптотические эффекты. Литий предотвращает гибель клеток от окислительного стресса, доказаны его кардиопротекторные свойства на экспериментальной модели инфаркта миокарда *in vivo* и нейропротекторные эффекты на модели ишемического инсульта у крыс. Таким образом, можно утверждать, что литий оказывает влияние на такие биологические процессы, как, эксайтотоксичность, окислительный стресс и непосредственную гибель нейронов.

По данным недавнего исследования было установлено, что использование хлорида лития в безопасных дозах (21 мг/кг и 63 мг/кг) сразу после моделирования фокальной ишемии у крыс

способствовало значительному уменьшению как очага инсульта, так и перифокального отека [39]. Кроме того, содержание р-GSK-3 β в зоне ишемии значительно превышало таковое в контрольной группе при применении LiCl в указанных дозах.

Существующие немногочисленные исследования, посвященные анализу нейропротекторных свойств лития при ЧМТ, демонстрируют обнадеживающие результаты. Важно отметить, что в большинстве экспериментальных работ соли лития вводились на протяжении длительного времени до моделирования ЧМТ. Это наблюдение поднимает вопрос о потенциальной эффективности лития при его отсроченном введении, что, по-видимому, сможет обеспечить прогресс в лечении посттравматических состояний.

Цель исследования — изучение нейропротекторных свойств хлорида лития в условиях моделирования открытой ЧМТ (ОЧМТ) у крыс.

Материал и методы

Лабораторных животных содержали в виварии при температуре 18–22°C, влажность в индивидуально вентилируемых клетках составляла 30–70%. Стандарт суточного ритма составлял 09.00–21.00, согласно ГОСТ 33215-2014. Рацион питания для лабораторных крыс включал гранулированный полнорационный комбикорм и водопроводную очищенную воду, которую подавали через nipple-поилки *ad libitum*. Экспериментальные исследования проводили в соответствии с руководством по работе с лабораторными животными при проведении доклинических исследований (рекомендации Коллегии Европейской экономической комиссии №33 от 14.11.2023); Директиве Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях 2010/63/EU, статья 14 п. 3; Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР № 3/21/7 от 27 мая 2021 г.

Моделирование ОЧМТ выполняли по методу дозированного контузионного повреждения открытого мозга, по Д.М. Фини [40]. У всех животных, включенных в эксперимент, использовали внутрибрюшинную анестезию препаратом хлоралгидрат, в дозе 300 мг/кг.

В исследование включили половозрелых крыс-самцов линии Вистар весом 250–350 г ($n=40$) и разделили их на 4 группы:

1. Ложноперированные животные, которым проводили анестезию и подготовительные мероприятия с наложением фрезевого отверстия (ЛО, $n=10$).

2. Контрольная группа животных, которым через 60 минут после моделирования ОЧМТ в хвостовую вену однократно вводили 0,9% раствор хлорида натрия в дозе 1,5 мл/кг (Контроль, $n=10$).

3. Животные, которым через 60 мин после моделирования ОЧМТ в хвостовую вену однократно

вводили раствор хлорида лития 4,2% в дозе 63 мг/кг (ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, $n=10$).

4. Животные, которым через 60 мин после моделирования ОЧМТ в хвостовую вену однократно вводили раствор хлорида лития 4,2% в дозе 21 мг/кг (ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, $n=10$).

Моделирование ОЧМТ в условиях общей анестезии. Подготовка операционного поля: кожу на голове крысы тщательно выбривали и обрабатывали антисептиком (0,05% раствор хлоргексидина); для обеспечения хирургического доступа животное фиксировали в стереотаксической раме, закрепляли голову и выполняли разрез кожи.

Трепанация черепа: с помощью фрезы диаметром 5 мм в теменной и лобной областях черепа над левым полушарием (в зоне сенсомоторной коры) создавали отверстие. Координаты для трепанации определяли стереотаксически: 2,5 мм латерально от сагиттального шва и 1,5 мм каудально относительно брегмы.

Нанесение ЧМТ: боек установки для травмирования размещали строго над твердой мозговой оболочкой. Высота падения бойка составляла 10 см, а его масса — 50 г.

Послеоперационные процедуры: в ближайшем послеоперационном периоде кожу на голове крысы ушивали нитью Vicril 4-0, а зону вмешательства обрабатывали 5% раствором бриллиантового зеленого.

Период пробуждения: температуру тела лабораторных животных поддерживали на уровне $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ с использованием электрической грелки. Для послеоперационного обезболивания применяли парацетамол в дозе 50 мг/кг, который вводили подкожно.

Оценка неврологического и когнитивного статуса лабораторных животных в посттравматическом периоде. Неврологический дефицит у лабораторных животных изучали на 7-й день после моделирования ОЧМТ при помощи теста «Постановка конечности на опору». Во время экспериментального исследования подсчитывали баллы, которые записывали в регистрационный журнал: 2 балла — животное выполнило испытание нормально; 1 балл — животное выполнило задание с промедлением более 2 с или недостаточно правильно; 0 баллов — крыса полностью провалила испытание. Для анализа функционального исследования баллы суммировали [41].

Тест «Водный лабиринт Морриса», был разработан Ричардом Моррисом в 1984 г., как метод оценки таких когнитивных функций, как пространственное мышление и навигация [42]. В ходе экспериментальной работы обучение животных начинали на 10-е сутки после ОЧМТ и проводили в течение 4-х дней, в течение которых крысы выполняли по четыре попытки в день, каждая из которых длилась не менее 120 с. Тестирование лабораторных животных проводили на 14-й день после моделирования ОЧМТ. К контрольным параметрам отнесли несколько положений, таких как обучение (длительность скрытого поиска платформы при каждом эксперименте), время

вхождения в зону платформы, общее время в лабиринте и количество посещений изучаемого сектора.

Оценка объема повреждения головного мозга крыс после ЧМТ. МРТ головного мозга крыс (магнитное поле 7 Тесла, градиентная мощность 105 мТл/м, Германия, BioSpec) выполняли на 14-й день после ЧМТ. Импульсные последовательности — RARE (англ.: rapid imaging with refocused echoes, быстрая визуализация с расфокусированным эхосигналом): время повторения 6000 мс, время эхо 63,9 мс, толщина среза 0,8 мм, интервал 0,8 мм, разрешение 0,164×0,164 мм/пиксель. Степень повреждения головного мозга оценивали с использованием программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США). Для расчета объема поврежденного участка мозга применяли формулу: $V = \sum S_n d$, где d — толщина среза, $\sum S_n$ — суммарная площадь повреждения на 5 срезах. При МРТ головного мозга крыс применяли ингаляционную анестезию изофлураном 1,5–2 об. %.

Статистический анализ экспериментальных данных проводили в программе GraphPad Software Prism (версия 9.0.2; сайт www.graphpad.com, США). Нормальность распределения данных проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk test). При отличии распределения выборки от нормального использовали непараметрические критерии, U -критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) для сравнения непрерывных переменных между двумя независимыми выборками, при сравнении более двух групп (например, при оценке неврологического дефицита на основе теста «Постановка конечности на опору») — критерий Крускала–Уоллиса (Kruskal–Wallis test) с множественными сравнениями Данна. Результаты представили в формате медианы, а также разности между третьим и первым квартилями, т. е. межквартильного размаха: Me — Медиана, $Q1$ — первый квартиль, $Q3$ — третий квартиль. Критическим двусторонним уровнем статистической значимости (p -value) принимали $p < 0,05$.

Результаты

По данным МРТ выявили, что объем повреждения головного мозга крыс в группе Контроль и группе ОЧМТ + Литий 63 мг/кг составил 35,0 мм³ и 20,5 мм³, соответственно (табл. 1, рис. 1). При этом, статистическая значимость различий между группами составила $p = 0,001$.

При морфометрическом анализе данных магнитно-резонансной томографии выявили, что объем повреждения головного мозга крыс

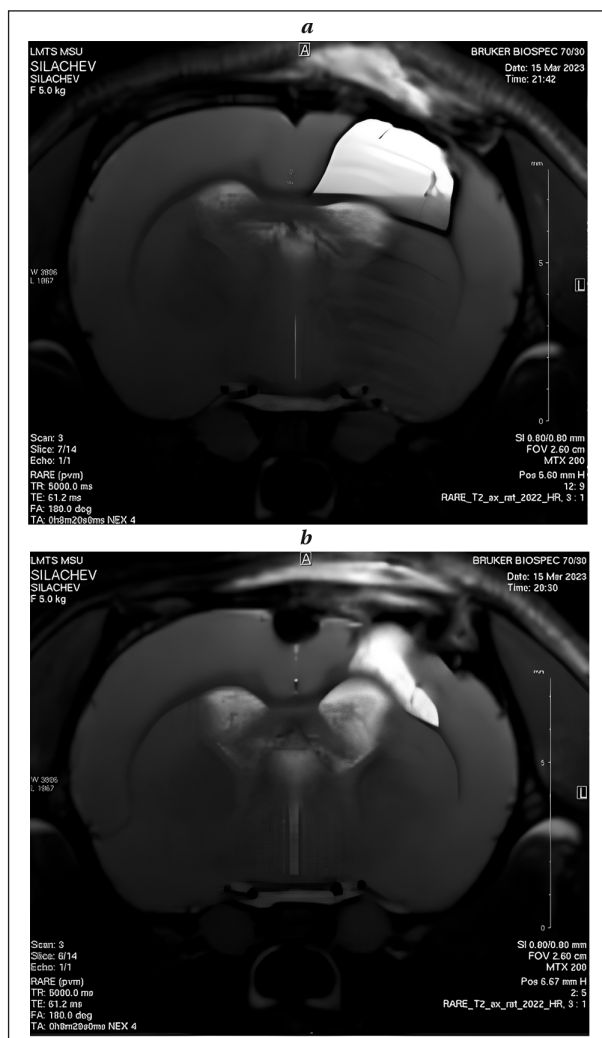


Рис. 1. МРТ зоны ушиба головного мозга крыс на 14-й день после ОЧМТ в группе Контроль (а) и ОЧМТ + Литий 63 мг/кг (б).

в группе Контроль и группе ОЧМТ + Литий 21 мг/кг составил 35,0 мм³ и 25,5 мм³, соответственно (рис. 2, табл. 1).

При оценке неврологического дефицита по данным теста «Постановка конечности на опору» в группе Контроль выявили 7 баллов и данный показатель был статистически значимо ниже, чем в группе ложнооперированных животных (табл. 2). При анализе данных в группе ОЧМТ + Литий 63 мг/кг показатель равнялся 11 баллам, что статистически значимо выше, чем в группе Контроль (табл. 2). В другой группе лабораторных животных, ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, показатель

Таблица 1. Объем повреждения головного мозга крыс в исследуемых группах по данным МРТ-изображений на 14-е сутки наблюдения.

Группа	Объем повреждения головного мозга мм ³	p , значимость относительно группы	
		ЛО	Контроль
ЛО, $n=10$	12,0 [8,0–14,5]	—	<0,001
Контроль, $n=10$	35,0 [30–36]	<0,001	—
ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, $n=10$	20,5 [17–22,5]	0,010	0,001
ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, $n=10$	25,5 [21–29,5]	0,011	0,032

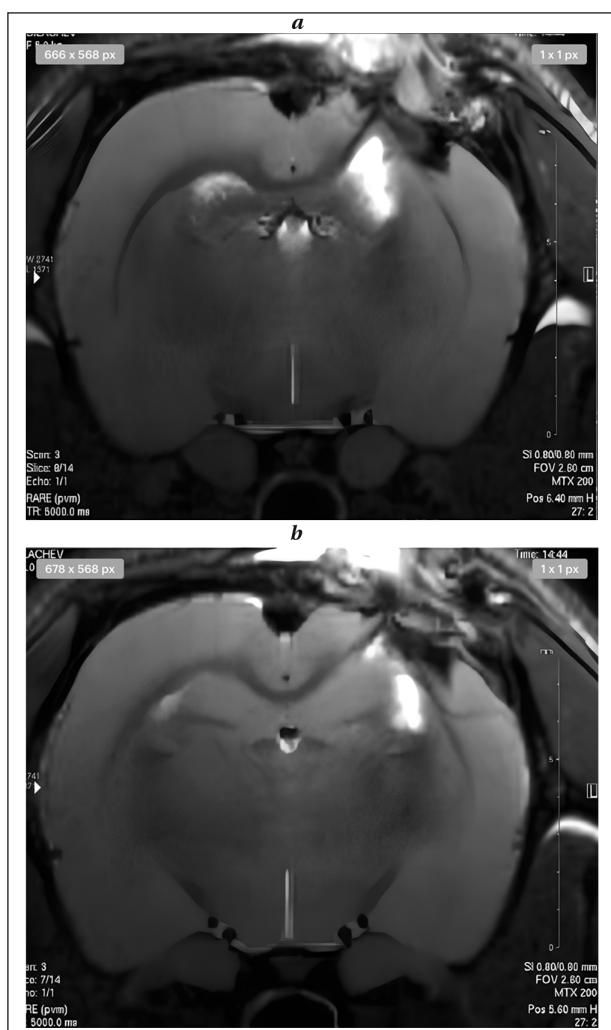


Рис. 2. МРТ зоны ушиба головного мозга крыс на 14-й день после ОЧМТ группы Контроль (а) и ОЧМТ + Литий 21 мг/кг (b).

равнялся 10 баллам, что было статистически значимо выше, чем в группе Контроль (табл. 2).

Исследование когнитивных функций у крыс проводили на 14-й день после ОЧМТ в группе ложнооперированных животных ($n=10$), контрольной группе ($n=10$), группе ОЧМТ + Литий 63 мг/кг ($n=10$) и ОЧМТ + Литий 21 мг/кг ($n=10$). На основании функционального тестирования «Водный лабиринт Морриса», скрытый период нахождения платформы у ложнооперированных животных составил 8 с [7–10], а в контрольной группе был продолжительней более чем в 2 раза — 17 с [15–19] ($p=0,001$), что свидетельствовало о значительном ухудшении способно-

сти к обучению и пространственной навигации у животных на фоне перенесенного травматического повреждения головного мозга.

В группе лечения животных хлоридом лития, ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, латентный период нахождения платформы составил 12 [10–15] с ($p=0,009$), что оказалось статистически значимо ниже, в сравнении с контрольной группой. В группе ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, данный показатель составил 11 [10–15] с ($p=0,011$), что также было статистически значимо ниже, чем в группе Контроль.

На протяжении 14 дней экспериментальной работы из исследования животных не выводили, осложнений не отмечали, случаев достижения гуманной конечной точки и летальных исходов не было. Эвтаназию выполняли в плановом порядке методом передозировки анестетика (6% раствор хлоралгидрата).

Обсуждение

Для изучения потенциальных нейропротекторных свойств хлорида лития избрали модель ОЧМТ, которая характеризуется высокой воспроизводимостью. Основанием для данного исследования явилась гипотеза о наличии у лития нейропротекторных свойств в условиях моделирования ОЧМТ у крыс.

Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин после моделирования ОЧМТ снижало объем повреждения головного мозга на 41,5% по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$), а хлорид лития в дозе 21 мг/кг, введенный в том же временном интервале, снижал объем повреждения головного мозга на 27,5% по сравнению с группой Контроль ($p=0,001$).

Моделирование ОЧМТ ожидаемо вызывало неврологический дефицит у лабораторных животных, а применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин статистически значимо, на 60%, неврологический дефицит снизило ($p=0,010$). Хлорид лития в дозе 21 мг/кг также статистически значимо, на 43%, изменил неврологический статус крыс ($p=0,022$).

В исследовании Юй Фэншань и соавт. на модели ЧМТ у мышей применялся хлорид лития через 15 мин после травмы. Были получены сопоставимые данные [43], однако доза препарата была в 2 раза больше. Так, литий в дозах 2,0 и 3,0 ммоль/кг статистически значимо умень-

Таблица 2. Оценка неврологического дефицита по тесту «Постановка конечности на опору» на 7-й день после ОЧМТ.

Группа	Неврологический дефицит, баллы	<i>p</i> , значимость относительно группы	
		ЛО	Контроль
ЛО	14	—	<0,001
Контроль, $n=10$	7 [6–9]	<0,001	—
ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, $n=10$	11 [9–12]	0,004	0,010
ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, $n=10$	10 [9–11]	0,021	0,022

шал объем повреждения головного мозга через 3 дня после моделирования ЧМТ.

Лечение лабораторных животных хлоридом лития в дозе 63 мг/кг статистически значимо улучшало когнитивные функции крыс на 71%, в сравнении с контрольными животными ($p=0,009$), а в группе лечения хлоридом лития в дозе 21 мг/кг статистически значимо, на 65%, улучшало неврологические показатели ($p=0,010$). Полученные результаты подтверждают нашу гипотезу о нейропротекторных свойствах хлорида лития при его отсроченном введении в условиях моделирования ОЧМТ.

В исследовании Цзу-Фу Чжу и соавт. получены сопоставимые данные — введение лития уменьшало отек и нейродегенерацию гиппокампа, улучшало память и пространственное обучение после ЧМТ. Однако в отличие от нашего исследования, литий вводился ежедневно в течение 2-х нед. перед моделированием ЧМТ [44].

При обсуждении проведенной научно-экспериментальной работы хотелось бы подчеркнуть, что нейропротективный потенциал хло-

рида лития в дозировках 0,5 ммоль/кг и 1,5 ммоль/кг через 60 минут после моделирования ОЧМТ был реализован, что было подтверждено результатами функциональной оценки неврологического дефицита и когнитивных функций крыс на 7-й и 14-й день посттравматического периода.

Заключение

Хлорид лития в дозах 21 мг/кг и 63 мг/кг обладает нейропротекторными свойствами, уменьшая объем повреждения мозга по данным МРТ, снижая неврологический дефицит и, тем самым, улучшая когнитивные функции у крыс.

Полагаем, что результаты нашего исследования указывают на необходимость дальнейших экспериментальных исследований нейропротекторных свойств хлорида лития при моделировании травматических повреждений головного мозга у лабораторных животных, с акцентом на выявление сигнальных путей и молекулярных механизмов его действия.

Литература

1. Ключевский В. В., Литвинов И. И. Практическая травматология: руководство для врачей. М.: Практическая медицина. 2020: 400. *Klyuchevsky V. V., Litvinov I. I. Practical traumatology: physician's guide. Moscow: Practical medicine = Prakticheskaya Meditsina. 2020: 400. (in Russ.). ISBN 978-5-98811-610-3.*
2. Kaur P, Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16 (8): 1224–1238. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083606. PMID: 28606040.
3. Сабиров Д. М., Росстальная А. Л., Махмудов М. А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма. *Вестник экстренной медицины.* 2019; 12 (2): 2–3. 2. Sabirov D. M., Rosstalnaya A. L., Makhmudov M. A. Epidemiological features of cranial injury traumatism. *Bulletin of Emergency Medicine = Vestnik Ekstrennoy Meditsiny.* 2019; 12 (2): 2–3. (in Russ.).
4. Аханов Г. Ж., Утеулиев Е. С., Дюсембеков Е. К., Нурбакыт А. Н., Попова Т. В. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы. *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2018; 3: 113–116. Akhanov G. Zh., Uteuliev E. S., Dyusembekov E. K., Nurbakyt A. N., Popova T. V. Clinical and epidemiological aspects of traumatic brain injury. *Bulletin of the Kazakh National Medical University = Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo Meditsinskogo Universiteta.* 2018; 3: 113–116.
5. Гаибов С. С.-Х., Захарчук Е. В., Воробьев Д. П. Эпидемиология черепно-мозговой травмы у детей в условиях интенсивной урбанизации. *Российский педиатрический журнал.* 2020; 23 (3): 178–182. Gaibov S. S.-Kh., Zakharchuk E. V., Vorobyev D. P. Epidemiology of traumatic brain injury in children under dynamic urbanization conditions. *Russian Pediatric Journal = Rossiyskiy Peditricheskij Zhurnal.* 2020; 23 (3): 178–182. (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-178-182.
6. Рассказова В. Н., Кики П. Ф., Богданова В. Д., Волкова М. В., Палладова Л. М., Сухова А. В. Актуальные проблемы детского травматизма и его профилактики. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2022; 66 (2): 138–144. Rasskazova V. N., Kiki P. F., Bogdanova V. D., Volkova M. V., Palladova L. M., Sukhova A. V. Actual problems of childhood injuries and its prevention. *Healthcare of the Russian Federation = Zdravoookhroneniye Rossiskoy Federatsii.* 2022; 66 (2): 138–144. (in Russ.). DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-2-138-144.
7. Mira R. G., Lira M., Serra W. Traumatic brain injury: mechanisms of glial response. *Front Physiol.* 2021; 22 (12): 740939. DOI: 10.3389/fphys.2021.740939. PMID: 34744783.
8. Волков Е. В., Гандьян К. С., Карпов С. М., Елисеева Е. В. Нейрофизиологические, цереброваскулярные и иммунологические аспекты формирования травматической болезни головного мозга у детей с сочетанной черепно-лицевой травмой. *Ставрополь: СтГМУ.* 2017: 107. Volkov E. V., Gandylyan K. S., Karpov S. M., Eliseeva E. V. Neurophysiological, cerebrovascular and immunological aspects of traumatic brain disease development in children with combined craniofacial trauma. *Stavropol: StSMU.* 2017: 107. (in Russ.). ISBN 978-5-89822-496-7.
9. Немкова С. А. Современные подходы к диагностике и лечению последствий черепно-мозговой травмы у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2022; 122 (6): 20–29. Nemkova S. A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the consequences of traumatic brain injury in children and adolescents. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2022; 122 (6): 20–29. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212206120.
10. Пиголкин Ю. И., Дубровин И. А., Леонов С. В., Горностаев Д. В. Черепно-мозговая травма. Механогенез, морфология и судебно-медицинская оценка. М. 2018: 231. Pigolkin Yu. I., Dubrovin I. A., Leonov S. V., Gornostaev D. V. Traumatic brain injury. Mechanogenesis, morphology and forensic medical assessment. М. 2018: 231. (in Russ.). ISBN 978-5-534-12625-9.
11. Усачёв Д. Ю., Лихтерман Л. Б., Кравчук А. Д., Охлопков В. А. Нейрохирургия. Национальное руководство. Том II. Черепно-мозговая травма. М.: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ. 2022: 30–59. Usachev D. Yu., Likhterman L. B., Kravchuk A. D., Okhlopkov V. A. Neurosurgery. National guidelines. Volume I. I. Traumatic brain injury. Moscow: FSAU «National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022: 30–59. (in Russ.).
12. Баранич А. И., Сычев А. А., Савин И. А., Полуван А. А., Ошоров А. В., Потапов А. А. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (1): 27–34. Baranich A. I., Sychev A. A., Savin I. A., Polupan A. A., Oshorov A. V., Potapov A. A. Coagulopathy associated in the acute phase of traumatic brain injury. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2020; 16 (1): 27–34. (in Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-27-34.
13. Порядин Г. В. Патофизиология: общая нозология и типовые патологические процессы. М. Медицинское информационное агентство. 2022: 247. Poryadin G. V. Pathophysiology: general nosology and typical pathological processes. М. Medical Information Agency. 2022: 247. (in Russ.). ISBN 978-5-9986-0472-0.
14. Новицкий В. В., Кубатиев А. А., Пузырев В. П., Уразова О. И. Патология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2022: 591. Novitsky V. V., Kubatiev A. A., Puzryev V. P., Urazova O. I. Patho-

- physiology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media. 2022: 591. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-6880-7.
15. Саввина И. А., Баратов Б. И., Красненкова М. Б. Патопфизиология и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы: учебное пособие. СПб: Альгиз. 2019: 52. Savvina I. A., Baratov B. I., Krasnenkova M. B. Pathophysiology and intensive care of severe traumatic brain injury: a textbook. St. Petersburg: Algiz. 2019: 52. ISBN: 978-5-6044213-1-4.
 16. Берковиц А. Клиническая патофизиология: проще не бывает. СПб: Диалект. 2021: 416. Berkowitz A. Clinical pathophysiology: it couldn't be simpler. SPb: Dialect. 2021: 416. ISBN 978-5-907203-96-9.
 17. Sussman E. S., Pendharkar A. V., Ho A. L., Ghajar J. Mild traumatic brain injury and concussion: terminology and classification. *Handb Clin Neurol*. 2018; 158: 21–24. DOI: 10.1016/B978-0-444-63954-7.00003-3. PMID: 30482349.
 18. Беляевский А. Д., Лебедева Е. А., Белоусова М. Е. Цитокины, оксидантный стресс и антиоксидантная защита при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 36–39. Belyaevsky A. D., Lebedeva E. A., Belousova M. Ye. Cytokines, oxidative stress and antioxidant defense in isolated and concomitant brain injury. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 36–39. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-36.
 19. Azevedo F. A. C., Andrade-Moraes C. H., Curado M. R., Oliveira-Pinto A. V., Guimarães D. M., Szczupak D., Gomes B. V., et al. Automatic isotropic fractionation for large-scale quantitative cell analysis of nervous tissue. *J Neurosci Methods*. 2013; 212 (1): 72–78. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.09.015. PMID: 23017980.
 20. Bartheld C. S., Bahney J.,erculano-Houzel S. J. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: a review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol*. 2016; 524 (18): 3865–3895. DOI: 10.1002/cne.24040. PMID: 27187682.
 21. Заржецкий Ю. В., Волков А. В. Некоторые вопросы патогенеза и терапии терминальных и постреанимационных состояний (экспериментальные исследования). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 55–58. Zarzhetsky Yu. V., Volkov A. V. Some problems of the pathogenesis and therapy of terminal and postresuscitation conditions (experimental studies). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 55–58. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-55.
 22. Мороз В. В., Силачев Д. Н., Плотников Е. Ю., Зорова Л. Д., Певзнер И. Б., Гребенчиков О. А., Лихванцев В. В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 63–66. Moroz V. V., Silachev D. N., Plotnikov E. Yu., Zorova L. D., Pevzner I. B., Grebenchikov O. A., Likhvantsev V. V. Mechanisms of cell damage and protection in ischemia/reperfusion and experimental rationale for the use of lithium-based preparations in anesthesiology. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya* 2013; 9 (1): 63–66. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-63.
 23. Гребенчиков О. А., Черпаков Р. А., Евсеев А. К., Еришов А. В., Кузовлев А. Н., Лончинский П. А., Петриков С. С., с соавт. Влияние хлорида лития на летальность и неврологический дефицит при ишемическом инсульте у крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10 (4): 676–686. Grebenchikov O. A., Cherpakov R. A., Euseyev A. K., Ershov A. V., Kuzovlev A. N., Lonchinsky P. A., Petrikov S. S., et al. Lithium chloride effect on mortality and neurological deficits in the model of ischemic stroke in rats. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2021; 10 (4): 676–686. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-676-686b.
 24. Гребенчиков О. А., Лобанов А. В., Шайхутдинова Э. Р., Кузовлев А. Н., Еришов А. В. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23 (2): 43–49. Grebenchikov O. A., Lobanov A. V., Shaikhutdinova E. R., Kuzovlev A. N., Yerшов A. V. Cardioprotective properties of lithium chloride on a model of myocardial infarction in rats. *Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery = Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2019; 23 (2): 43–49. (in Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2019-2-43-49.
 25. Junde Z., Tingting L., Lu Z., Shan C., Dan Y., Yizhen Z. Lithium chloride promotes neural functional recovery after local cerebral ischaemia injury in rats through Wnt signalling pathway activation. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023; 82 (3): 519–532. DOI: 10.5603/FM.a2022.0068. PMID: 35916382.
 26. Pan H.-Y., Valapala M. Regulation of autophagy by the glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3): 1709. DOI: 10.3390/ijms23031709. PMID: 35163631.
 27. Lu K.-T., Cheng N.-C., Wu, C.-Y. Yang Y.-L. NKCC1-mediated traumatic brain injury-induced brain edema and neuron death via Raf/MEK/MAPK cascade. *Crit Care Med*. 2008; 36 (3): 917–922. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31816590c4. PMID: 18431281.
 28. Xiao Y., Fan M., Jin W., Li W.A., Jia Y., Dong Y., Jiang X., et al. Lithium chloride ameliorated spatial cognitive impairment through activating mTOR phosphorylation and inhibiting excessive autophagy in the repeated cerebral ischemia-reperfusion mouse model. *Exper Ther Med*. 2020; 20 (5): 109. DOI: 10.3892/etm.2020.9237. PMID: 32989388.
 29. Chen B., Zhang M., Ji M., Zhang D., Chen B., Gong W., Li X., et al. The neuroprotective mechanism of lithium after ischaemic stroke. *Commun Biol*. 2022; 5 (1): 105. DOI: 10.1038/s42003-022-03051-2. PMID: 35115638.
 30. Barbisan F., Azzolin V. F., Teixeira C. F. Mastella M. H., Ribeiro E. E., do Prado-Lima P. A. S., Praia R. S., et al. Xanthine-catechin mixture enhances lithium-induced anti-inflammatory response in activated macrophages in vitro. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4151594. DOI: 10.1155/2017/4151594. PMID: 29250539.
 31. Mastella M. H., Roggia I., Turra B. O., Bonotto N. C. A., Teixeira C. F., Pulcinelli D. L. F., Meira G. M., et al. The protective effect of lithium against rotenone may be evolutionarily conserved: evidence from *eisenia fetida*, a primitive animal with a ganglionic brain. *Neurochem Res*. 2023; 48 (12): 3538–3559. DOI: 10.1007/s11064-023-04001-y. PMID: 37526866.
 32. Araldi E., Jutzeler C. R., Ristow M. Lithium treatment extends human lifespan: findings from the UK Biobank. *Aging (Albany N. Y.)*. 2023; 15 (2): 421–440. DOI: 10.18632/aging.206118. PMID: 36640269.
 33. Zhu Z.-E., Wang Q.-G., Han B.-J., William C. P. Neuroprotective effect and cognitive outcome of chronic lithium on traumatic brain injury in mice. *Brain Res Bull*. 2010; 83 (5): 272–277. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.07.008. PMID: 20638460.
 34. Dash P. K., Johnson D., Clark J., Orsi S. A., Zhang M., Zhao J., Grill R. J., et al. Involvement of the glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in TBI pathology and neurocognitive outcome. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e24648.
 35. Yu F., Zhang Y., Chuang D.-M. Lithium reduces BACE1 overexpression, β amyloid accumulation, and spatial learning deficits in mice with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012; 29 (13): 2342–2351. DOI: 10.1089/neu.2012.2449. PMID: 18589444.
 36. Carlson S. W., Dixon C. E. Lithium improves dopamine neurotransmission and increases dopaminergic protein abundance in the striatum after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2018; 35 (23): 2827–2836. DOI: 10.1089/neu.2017.5509. PMID: 29699444.
 37. Delange E., Pommier G., Tolu S., Uzan B., Bailbe D., Mouassat J. Lithium treatment mitigates the diabetogenic effects of chronic cortico-therapy. *Biomed Pharmacother*. 2023; 164: 114895. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114895. PMID: 37224758.
 38. Li B., Wang W., Huang Y., Han L., Li J., Zheng N., Wu Z., et al. Lithium treatment promotes the activation of primordial follicles through PI3K/Akt signaling. *Biol Reprod*. 2022; 107 (4): 1059–1071. DOI: 10.1093/biolre/i0ac150. PMID: 35871551.
 39. Черпаков Р. А., Гребенчиков О. А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 101–110. Cherpakov R. A., Grebenchikov O. A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 101–110. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110.
 40. Feeny D. M., Boyeson M. G., Linn R. T., Murray H. M., Dail W. G. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res*. 1981; 211 (1): 67–77. DOI: 10.1016/0006-8993 (81)90067-6. PMID: 7225844.
 41. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinna A., Sivenius J. Behavioral effects of the α 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol*. 2000; 400 (2-3): 211–219. DOI: 10.1016/S0014-2999 (00)00409-X. PMID: 10988336.
 42. Morris R. G. M. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*. 1981; 12 (2): 239–260. DOI: 10.1016/0023-9690 (81)90020-5.
 43. Yu F., Wang Z., Tchantchou F., Chiu C.-T., Zhang Y., Chuang D.-M. Lithium ameliorates neurodegeneration, suppresses neuroinflammation, and improves behavioral performance in a mouse model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012; 29 (2): 362–374. DOI: 10.1089/neu.2011.1942. PMID: 21895523.
 44. Zhu Z.-E., Wang Q.-G., Han B.-J., William C. P. Neuroprotective effect and cognitive outcome of chronic lithium on traumatic brain injury in mice. *Brain Res Bull*. 2010; 83 (5): 272–277. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.07.008. PMID: 20638460.

Поступила 07.11.2024

Принята 29.04.2025

Опубликовано онлайн 03.06.2025

Нейропротективный эффект фармакологического прекондиционирования дихолинсукцинатом в условиях экспериментального ишемического инсульта у крыс

И. А. Помыткин^{1*}, М. А. Магомедов², А. Г. Демченко³, М. В. Балясин^{3,4},
Н. В. Шишкин⁵, Р. А. Черпаков^{5*}, В. Н. Каркищенко¹

¹ Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Россия, 143442, Московская обл., Красногорский р-он, п. Светлые Горы, вл. 1

² Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

³ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Россия, 115478, г. Москва, ул. Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁴ Научно-образовательный ресурсный центр клеточных технологий, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁵ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: И. А. Помыткин, М. А. Магомедов, А. Г. Демченко, М. В. Балясин, Н. В. Шишкин, Р. А. Черпаков, В. Н. Каркищенко. Нейропротективный эффект фармакологического прекондиционирования дихолинсукцинатом в условиях экспериментального ишемического инсульта у крыс. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 51–58. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2570> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** И. А. Помыткин, ipomytkin@mail.ru; Ростислав Александрович Черпаков, rcherpakov@fnkcr.ru

Резюме

Инфаркт головного мозга по ишемическому типу на сегодняшний день является одной из наиболее приоритетных проблем здравоохранения. Несмотря на различие в вариантах течения ишемического и ишемически-реперфузионного повреждения нервной ткани, в конечном счете процент инвализации напрямую зависит от эффективности воздействия на зону пенумбры. Применение дихолинсукцината (ДХС) — нейронального инсулин-сенситайзера является перспективным фармакологическим методом лечения и профилактики последствий перенесенного инсульта.

Цель исследования. Изучить влияние фармакологического прекондиционирования ДХС на гибель клеток мозга в условиях экспериментального ишемического инсульта у крыс.

Материалы и методы. Ишемический инсульт у крыс ($n=16$) моделировали введением вазоконстриктора эндотелина-1 (ЕТ-1) в стриатум. Эффект фармакологического прекондиционирования с использованием ДХС как активного вещества оценивали, измеряя площадь инфаркта мозга в срезах мозга, окрашенных крезоловым фиолетовым. Влияние ДХС на показатели гликолиза и окислительного фосфорилирования в первичной культуре клеток мозжечка крысы оценивали, измеряя скорость закисления внеклеточной среды и скорости поглощения кислорода, соответственно.

Результаты. Курсовое введение ДХС в режиме прекондиционирования в течение 7 дней, один раз в день, в дозе 50 мг/кг *per os* снижает максимальную площадь зоны инфаркта мозга на 34% ($p<0,05$) по сравнению с контролем в условиях последующего экспериментального ишемического инсульта, вызванного введением ЕТ-1. Трехдневная инкубация первичной культуры мозжечка крыс с 50 мкМ ДХС не влияет на базовые уровни гликолиза ($p=0,916$) и дыхания в клетках ($p=0,8346$), но увеличивает гликолитический резерв клеток на 70,0% ($p<0,0001$) по сравнению с контролем.

Заключение. Впервые показан нейропротективный эффект фармакологического прекондиционирования нейрональным инсулин-сенситайзером дихолинсукцинатом в условиях ишемического инсульта. Механизм действия ДХС связан с повышением гликолитического резерва клеток мозга, то есть с увеличением способности прекондиционированных клеток вырабатывать АТФ и лактат посредством гликолиза в условиях острого падения окислительного фосфорилирования.

Ключевые слова: ишемический инсульт; фармакологическое прекондиционирование; дихолина сукцинат; нейропротекция; эндотелин-1; крысы; гликолиз; окислительное фосфорилирование

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Neuroprotective Effect of Pharmacological Preconditioning with Dicholine Succinate in Experimental Ischemic Stroke in Rats

Igor A. Pomytkin^{1*}, Marat A. Magomedov², Anna G. Demchenko³, Maxim V. Balyazin^{3,4},
Nikolay V. Shishkin⁵, Rostislav A. Cherpakov^{5*}, Vladimir N. Karkishchenko¹

¹ Scientific Center for Biomedical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Svetlye Gory village, bldg 1, 143442 Krasnogorsk District, Moscow Region, Russia

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow City Health Department,
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

³ Academician Bochkov Medical Genetics Research Center
1 Moskvorechye Str., 115478 Moscow, Russia

⁴ Scientific and Educational Resource Center for Cellular Technologies,
Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

⁵ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Ischemic stroke is currently considered as one of the most pressing public health issues. Despite the differences in underlying mechanisms of ischemic and ischemic-reperfusion damage to the nervous tissue, the ultimate percentage of disability depends on intervention effects on the penumbra zone. The use of dicholine succinate (DCS), a neuronal insulin-sensitizer, is a promising pharmacological agent for management and prevention of stroke consequences.

The aim of the study was to investigate the effect of pharmacological preconditioning with DCS on brain cell death in experimental ischemic stroke in rats.

Materials and methods. Ischemic stroke in rats ($N=16$) was modeled by injecting the vasoconstrictor endothelin-1 (ET-1) into the striatum. The effect of pharmacological preconditioning with DCS as the active substance was evaluated by measuring the area of brain infarction in brain sections stained with cresyl violet. The effect of DCS on glycolysis and oxidative phosphorylation in primary cultures of rat cerebellum cells was assessed by measuring the rate of extracellular acidification and the rate of oxygen uptake, respectively.

Results. DCS administration in the preconditioning mode for 7 days, once a day orally, at a dose of 50 mg/kg, reduces the maximum area of the brain infarction zone by 34% ($P<0.05$) compared to the control in the subsequent experimental ischemic stroke induced by ET-1 administration. Three-day incubation of rat cerebellum primary culture with 50 μ M DCHS does not affect the basal levels of glycolysis ($P=0.916$) and cellular respiration ($P=0.8346$), but increases cellular glycolytic reserve by 70.0% ($P<0.0001$) compared to the control.

Conclusion. For the first time, the neuroprotective effect of pharmacological preconditioning with the neuronal insulin-sensitizer DCS in ischemic stroke has been shown. Mechanism of DCS action associates with an increase in the glycolytic reserve of brain cells, i.e., with increased ability of preconditioned cells to produce ATP and lactate via glycolysis in case of acutely compromised oxidative phosphorylation.

Keywords: *ischemic stroke; pharmacological preconditioning; dicholine succinate; neuroprotection; endothelin-1; rats; glycolysis; oxidative phosphorylation*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Игорь Анатольевич Помыткин/Igor A. Pomytkin: <https://orcid.org/0000-0002-8426-3371>

Марат Адессович Магомедов Marat A. Magomedov: <https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

Анна Григорьевна Демченко/Anna G. Demchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>

Максим Витальевич Балязин/Maksim V. Balyazin: <https://orcid.org/0000-0002-3097-344X>

Николай Владимирович Шишкин/Nikolay V. Shishkin: <https://orcid.org/0009-0001-1621-4148>

Ростислав Александрович Черпаков/Rostislav A. Cherpakov: <https://orcid.org/0000-0002-0514-2177>

Владимир Николаевич Каркищенко/Vladimir N. Karkishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7145-0314>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Ишемический инсульт является основной причиной инвалидизации населения в России и остается третьей совокупной причиной смерти и инвалидности в мире [1]. Нарушение кровоснабжения вследствие эмболии, тромба, или спазма сосудов мозга ведет последовательно к гипоксии, падению уровней АТФ и фосфокреатина, аноксической деполяризации мембран нейронов, выбросу глутамата и развитию глутаматной эксайтотоксичности, а после растворения сгустка к массовому образованию активных форм кислорода и воспалительному ответу микроглии, что в совокупности ведет к гибели клеток мозга и формированию зоны некроза [2]. Несмотря на всю важность защиты нейронов в острейшем периоде инсульта, эта

проблема до сих пор не имеет фармакологического решения, а успешные доклинические экспериментальные испытания более чем 1000 веществ-кандидатов не привели к появлению нейропротекторов в клинической практике [3, 4]. Успехи в этой области связаны с открытием эффекта ишемического прекоондиционирования, когда кратковременный эпизод нелетальной ишемии снижает гибель клеток в последующем ишемическом эпизоде [5, 6]. Защитное действие ишемического прекоондиционирования включает адаптацию метаболизма клеток к условиям гипоксии, в частности повышение роли анаэробного гликолиза как источника АТФ и снижение активности энергопотребляющих процессов [7]. Центральную роль в адаптации к ишемии играет активация гипоксия-индуцируемого фактора 1 (HIF-1), регулирую-

щего транскрипцию более 700 генов, в том числе генов эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ферментов гликолиза и транспортера глюкозы GLUT1 [8, 9]. Альтернативным активатором HIF-1 в условиях нормоксии является инсулин [10]. Так же, как и гипоксия, инсулин вызывает транскрипцию генов, в совокупности обеспечивающих адаптацию к гипоксии/ишемии, включая гены EPO, VEGF, GLUT1 и ферментов гликолиза [11–16]. Кроме того, имеются также ограниченные данные о прекодиционирующем эффекте инсулина. Так, инсулин при интрацеребровентрикулярном введении снижал гибель нейронов гиппокампа СА3 у монгольских песчанок по сравнению с плацебо в последующем эпизоде кратковременной церебральной ишемии [17]. С учетом этих фактов прекодиционирование с использованием средств, улучшающих инсулиновую сигнализацию в мозге, может представлять собой новый подход к защите нейронов в условиях ишемического инсульта.

Дихолинсукцинат (ДХС) представляет собой соль холина и янтарной кислоты (рис. 1, а) и проявляет свойства нейронального инсулин-сенситайзера, обладая способностью повышать фосфорилирование инсулинового рецептора в нейронах в ответ на низкие субоптимальные концентрации инсулина [18]. ДХС препятствует снижению когнитивной функции у крыс в условиях экспериментальной хронической церебральной гипоперфузии [18, 19]. Предварительное введение ДХС значительно снижает скорость падения макроэргов АТФ и фосфокреатина в мозге в последующем эпизоде глобальной ишемии, что было показано с использованием метода ^{31}P ЯМР *in vivo* [20]. Однако, вопрос, может ли ДХС снижать гибель клеток мозга в условиях ишемического инсульта при введении в режиме прекодиционирования, остается открытым.

Цель исследования — изучить влияние фармакологического прекодиционирования с использованием ДХС как активного вещества на гибель клеток мозга в условиях экспериментального ишемического инсульта у крыс.

Материал и методы

В исследовании применяли материалы Sigma-Aldrich (Merck, США).

Моделирование ишемического инсульта. Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар, средняя масса 200–250 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская обл. Животные получали стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р5. Водопроводную очищенную воду всем животным давали *ad libitum*. Животных

содержали в контролируемых условиях окружающей среды при температуре воздуха 18–22°C, относительной влажности 60–70% и искусственном освещении с циклом 12/12. Исследования проводили в соответствии с «Принципами надлежащей лабораторной практики (GLP)», Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Все эксперименты были одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Протокол № 8 от 06.02.2024).

16 животных разделили на две группы. Первая группа получала физ. раствор (контроль), а вторая ДХС в дозе 50 мг/кг в 1 мл воды *per os* через желудочный зонд в течение 7 дней до индукции инсульта. Через сутки после последнего введения физ. раствора или ДХС крыс анестезировали 2,0% изофлурана в смеси закиси азота/кислорода в соотношении 70/30 по объему, помещали на стереотаксическую раму и поддерживали на анестезию 1–1,5% изофлурана в течение оставшейся части процедуры. Ректальный зонд контролировал температуру тела, нормотермию поддерживали подогреваемым одеялом. В черепе просверливали небольшое отверстие. Чтобы вызвать ишемическое повреждение мозга, 1 мкл физиологического раствора, содержащего 25 пмоль эндотелина-1 (ET-1), вводили в левый стриатум в течение 2 мин с помощью стеклянной капиллярной иглы (кончик < 50 мкм). Для стереотаксических инъекций использовали следующие координаты: кпереди от Брегмы +1,0 мм, латерально +3,0 мм и +4,5 мм в глубину от поверхности мозга. Через 24 ч после введения ET-1 крыс подвергали глубокой анестезии и транскрипционной перфузии гепаринизированным физ. раствором с последующей фиксацией раствором формалина. Мозг быстро извлекали и замораживали в изопентане, охлажденном на сухом льду. Стриатум пошагово разделяли на секции на криостате (секции толщиной 20 мкм) с интервалом 80 мкм. Все срезы окрашивали крезильовым фиолетовым. Площадь максимальной зоны инфаркта регистрировали.

Культура клеток мозжечка. Мозжечок 5–7 дневных крыс линии Wistar, помещали в холодный раствор HBSS в/о $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ с добавлением 1 mM пирувата натрия, 10 mM HEPES, измельчали и инкубировали в 0,5% растворе трипсин-HBSS в/о $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ в течение 15 мин при 37°C. Полученную суспензию клеток отмывали дважды холодным раствором HBSS и центрифугировали при 1700 об/мин в течение 3 мин при +4°C. Осадок ресуспендировали в стандартной среде Neurobasal Medium с добавками: B-27 Supplement (50X), 2 mM GlutaMax, 20 mM KCl, 100 units/mL пеницилина, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ стрептомицина. Клетки засеивали в концентрации 1×10^5 клеток на лунку на стандартный 24-луночный планшет Seahorse XF 24, предварительно покрытый полиэтиленгликолем, культивировали при 37°C в присутствии 5% CO_2 . Начиная с 7-х сут инку-

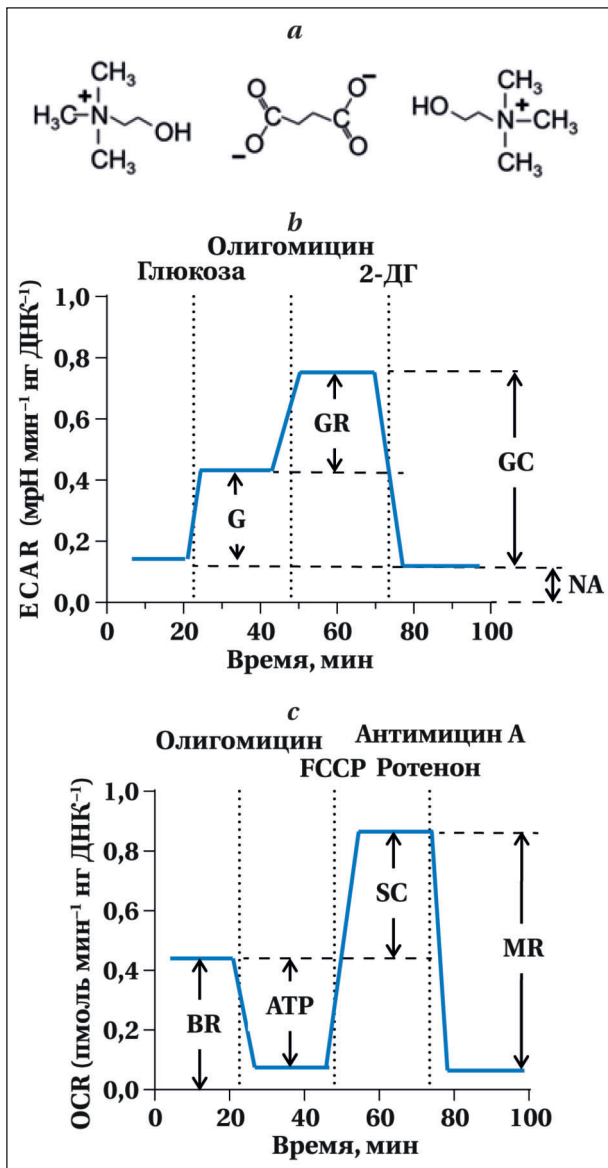


Рис. 1. Схема оценки влияния ДХС (а) на показатели гликолиза в гликолитическом стресс-тесте (b) и показатели окислительного метаболизма в митохондриальном стресс-тесте (c).

бации в образцы клеток исследуемой группы добавляли 50 мкМ ДХС или буфер (контроль), раз в день три дня подряд. Через 24 ч после последнего добавления ДХС или буфера проводили анализ метаболической активности клеток с использованием анализатора Seahorse XF 24 (Agilent Technologies) в соответствии с инструкцией производителя.

Оценка метаболической активности. Для оценки гликолитической активности клеток использовали стандартный протокол гликолитического стресс-теста (Seahorse glycolytic stress test, Agilent technologies). Клетки предварительно дважды промывали 500 мкл Ng-буфера (pH 7,4, 0,4 мМ NaH₂PO₄, 3,5 мМ KCl, 120 мМ NaCl, 5 мМ HEPES, GlutaMAX, 1,3 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 2 мМ пирувата натрия), затем инкубировали с 500 мкл Ng-буфера в течение 40 мин в термостате при 37°C без CO₂, после чего определяли скорость

закисления внеклеточной среды (extracellular acidification rate, ECAR) в соответствии с инструкцией производителя. Базовый уровень гликолиза (G, glycolysis), гликолитическую емкость (GC, glycolytic capacity), гликолитический резерв (GR, glycolytic reserve) и не связанное с гликолизом закисление среды (NA, non-glycolytic acidification) при последовательном добавлении глюкозы, олигомицина и 2-деоксиглюкозы (2-ДГ) определяли как показано на рис. 1, b.

Для оценки окислительного фосфорилирования использовали стандартный протокол митохондриального стресс-теста (Seahorse Mito-stress test, Agilent technologies). Клетки предварительно дважды промывали 500 мкл N_m-буфера (pH 7,4, 0,4 мМ NaH₂PO₄, 3,5 мМ KCl, 120 мМ NaCl, 5 мМ HEPES, GlutaMAX, 1,3 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ глюкозы), затем инкубировали с 500 мкл Nm-буфера в течение 40 мин в термостате при 37°C без CO₂, после чего определяли скорость поглощения кислорода (oxygen consumption rate, OCR) в соответствии с инструкцией производителя. Базовый уровень дыхания (BR, basal respiration), максимальный уровень дыхания (MR, maximal respiration), производство АТФ (ATP) и резервную дыхательную емкость (SC, spare capacity) при последовательном добавлении олигомицина, протонофора FCCP и антимицина А с ротеноном определяли как показано на рис. 1, c.

Данные OCR и ECAR нормализовали по ДНК. Для этого ДНК выделяли из клеток по стандартному протоколу The ReliaPrep™ gDNA Tissue (Promega) и определяли количественно с использованием набора для флуоресцентного окрашивания QuantiFluor® dsDNA (Promega).

Статистический анализ проводили с помощью непарного двустороннего *t*-критерия Стьюдента, двухфакторного дисперсионного анализа (two-way ANOVA) с апостериорным тестом Сидака (Sidak's test) для множественных сравнений между группами с использованием программного обеспечения GraphPad Prism v.8.3.0 («San Diego», США). Критерий Шапиро–Уилка применяли для выбора параметрических или непараметрических методов статистического анализа. Использовали следующие обозначения: *M* — среднее; *m* — стандартная ошибка; *n* — объем выборки; *p* — достигнутый уровень значимости. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

Результаты

Для того, чтобы выяснить может ли фармакологическое прекондиционирование с использованием ДХС как активного вещества влиять на размеры зоны инфаркта мозга при последующем эпизоде ишемии, крысам-самцам Вистар вводили *per os* ДХС или физ. раствор один раз в день в течение 7 дней, а через 24 ч после последнего введения индуцировали ишемический инсульт инъекцией вазоконстриктора ET-1 в стриатум и определяли размеры зоны инфаркта в срезах мозга, полученных через 24 ч

после индукции инсульта (рис. 2). Сравнение средних значений максимальных площадей зоны инфаркта показало, что ДХС статистически значимо снижает максимальную площадь зоны на 34% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

В совокупности, полученные результаты показывают, что введение ДХС в режиме прекондиционирования может снижать гибель клеток мозга при последующем эпизоде ишемии.

Для того, чтобы выяснить связан ли нейрорепрогективный эффект прекондиционирования ДХС с его воздействием на метаболизм и, в частности, на показатели гликолиза в клетках мозга, первичную культуру клеток мозжечка крыс инкубировали в течение 3-х сут в присутствии ДХС или без него (контроль), после чего измеряли скорость закисления внеклеточной среды (ЕСАР) в присутствии добавок (рис. 3, *a*).

Выраженные в единицах ЕСАР такие показатели гликолиза, как базовый уровень гликолиза (G), гликолитическая емкость (GC), гликолитический резерв (GR) и не связанное с гликолизом закисление среды (NA) представили на рис. 3, *b*. Посредством двухфакторного анализа ANOVA выявили наличие статистически значимых отличий между группами по фактору «показатель гликолиза» ($F_{3,157}=157,0$; $p < 0,0001$) и фактору «ДХС/контроль» ($F_{1,157}=52,28$; $p < 0,0001$). Используя апостериорный тест Сидака показали, что ДХС статистически значимо увеличил на 50,5% гликолитическую емкость ($p < 0,0001$) и на 70,0% гликолитический резерв клеток ($p < 0,0001$) по сравнению с контролем, но не влиял на базовые уровни гликолиза ($p = 0,916$) и на не связанное с гликолизом закисление среды ($p = 0,699$).

Для того, чтобы выяснить влияет ли ДХС на окислительное фосфорилирование в клетках мозга, первичную культуру клеток мозжечка крыс инкубировали в течение 3-х сут в присутствии ДХС или без него (контроль), после чего измеряли скорость поглощения кислорода (OCR) в присутствии добавок (рис. 3, *c*). Выраженные в единицах OCR такие показатели окислительного метаболизма, как базовый уровень дыхания (BR), максимальный уровень дыхания (MR), производство АТФ (АТР) и резервная дыхательная емкость (SC) представили на рис. 3, *d*. Посредством двухфакторного анализа ANOVA выявили наличие статистически значимых отличий между группами по фактору «показатель окислительного метаболизма» ($F_{3,208}=249,0$; $p < 0,0001$) и фактору «ДХС/контроль» ($F_{1,208}=17,28$; $p < 0,0001$). Используя апостериорный тест Сидака показали, что ДХС статистически значимо снизил на 19,4% максимальный уровень дыхания ($p = 0,0006$) и на 18,7% резервную дыхательную емкость ($p = 0,014$) по сравнению с контролем, но не влиял на ба-

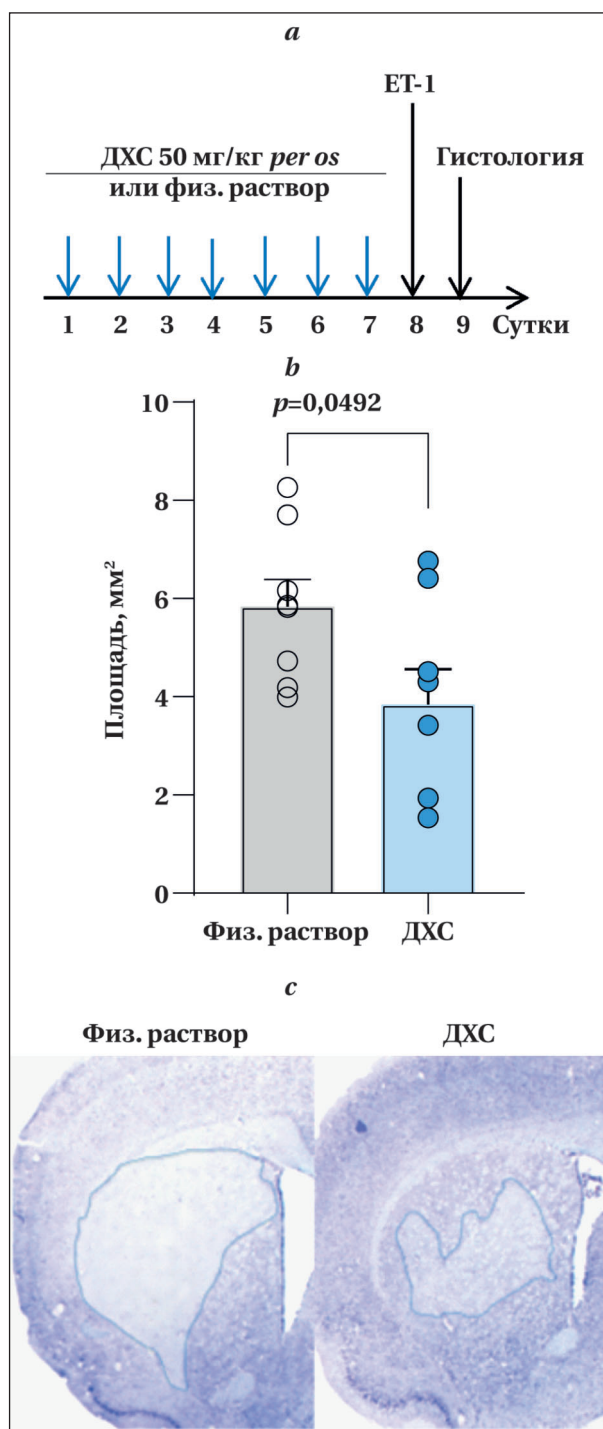


Рис. 2. Эффекты фармакологического прекондиционирования с использованием ДХС как активного вещества на площадь и объем зоны инфаркта мозга крыс в условиях инсульта, вызванного введением вазоконстриктора ET-1. **Примечание.** *a* — расписание эксперимента; *b* — средние площади максимальной зоны инфаркта, мм²; *c* — репрезентативные гистологические изображения срезов мозга, окраска крезилловый фиолетовый. Результаты представили, как $M \pm m$ ($n=8$). * — $p < 0,05$.

зовый уровень дыхания ($p = 0,8346$) и на производство АТФ ($p = 0,9596$).

В совокупности эти результаты показывают, что фармакологическое прекондиционирование

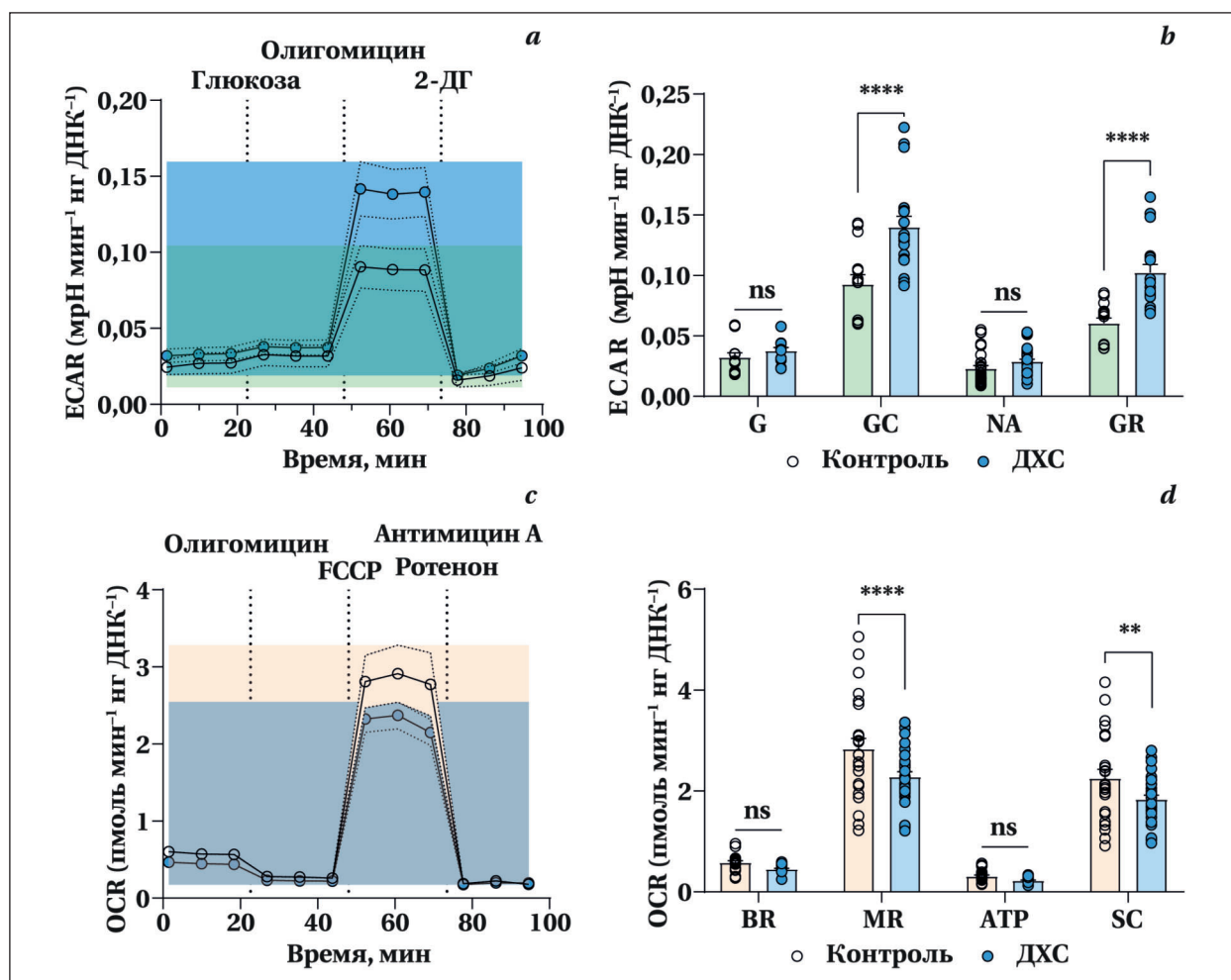


Рис. 3. Влияние ДХС на показатели гликолиза и окислительного метаболизма в первичной культуре клеток мозжечка крыс по данным анализа Seahorse.

Примечание. *a* — скорость закисления внеклеточной среды (ECAR) в присутствии добавок глюкозы, олигомицина и 2-деоксиглюкозы (2-ДГ); *b* — показатели гликолиза — базовый уровень гликолиза (G), гликолитическая емкость (GC), гликолитический резерв (GR) и не связанное с гликолизом закисление среды (NA); *c* — скорость поглощения кислорода (OCR) клетками в присутствии добавок олигомицина, протонофора FCCP, а также ротенона и антимицина А, ингибиторов митохондриальных комплексов I и III, соответственно; *d* — показатели окислительного метаболизма — базовый уровень дыхания (BR), максимальный уровень дыхания (MR), производство АТФ (ATP) и резервная дыхательная емкость (SC). Результаты представили, как $M \pm m$ ($n=15-30$). ** — $p < 0,01$; **** — $p < 0,0001$; ns — незначимо.

с использованием ДХС повышает способность клеток мозга увеличивать скорость анаэробного превращения глюкозы в лактат в условиях острого дефицита окислительного фосфорилирования, не влияя на базовые показатели гликолиза и окислительного метаболизма.

Обсуждение

Фармакологическое прекондиционирование рассматривается как альтернативный гипоксическому прекондиционированию подход к защите клеток мозга в условиях ишемии. В качестве кандидатов на роль фармакологических средств, обладающих подобным эффектом, исследовались соединения разных классов, в том числе фактор роста эритропоэтин, летучие анестетики (изофлуран), селективный открыватель митохондриальных калиевых каналов

диазоксид, хелатор железа дефероксамин, опиоиды [21] и инсулин [17]. В настоящей работе показали, что средства, улучшающие чувствительность к инсулину (инсулин-сенситайзеры), также могут рассматриваться как потенциальные нейропротекторы при их использовании в режиме прекондиционирования.

Дихолина сукцинат, нейрональный инсулин-сенситайзер, входит в качестве активного вещества в состав препарата для лечения ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде [22, 23]. В настоящем исследовании впервые продемонстрировали, что введение ДХС здоровым животным в режиме прекондиционирования является эффективным способом снижения размера зоны инфаркта мозга, возникающего при последующем эпизоде острого нарушения мозгового кровообращения.

Механизм preconditionирующего действия ДХС может быть связан с его метаболическими эффектами. Хотя ДХС не влиял на базовые показатели гликолиза и окислительного фосфорилирования в первичной культуре клеток, он статистически значимо на 70% повышал гликолитический резерв, то есть способность клеток производить АТФ в условиях острого падения окислительного метаболизма. Этот эффект по-видимому лежит в основе нейропротективного действия ДХС и позволяет объяснить результаты раннего исследования, когда введение ДХС крысам Вистар в таком-же точно режиме preconditionирования значимо замедляло скорость падения содержания макроэргов АТФ и фосфокреатина в мозге при последующем эпизоде глобальной ишемии, вызванной остановкой сердца, [19]. Кроме того, защитный эффект ДХС может быть связан с повышением способности клеток производить лактат в свете того, что лактат обладает свойствами нейропротектора в условиях церебральной ишемии [24–27].

Снижение показателей максимального дыхания в preconditionированных клетках мозга

в среднем на 19,4%, по-видимому, также можно отнести к защитным эффектам ДХС, так как появление активных метаболитов кислорода, известных повреждающих факторов инсульта [28], прямо связано с повышенным потреблением кислорода в фазе реперфузии.

Заклучение

В настоящей работе впервые показали нейропротективный эффект фармакологического preconditionирования нейрональным инсулин-сенситайзером дихолинсукцинатом в условиях ишемического инсульта. Выявили, что ДХС при профилактическом введении снижает размеры зоны инфаркта мозга в последующем эпизоде ишемии у крыс, вызванном введением вазоконстриктора эндотелина-1 в стриатум. Механизм действия ДХС связан с повышением гликолитического резерва клеток мозга, то есть повышением способности клеток, preconditionированных ДХС, увеличивать выработку АТФ и лактата посредством гликолиза в условиях острого снижения окислительного фосфорилирования.

Литература

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022; 17 (1): 18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917. PMID: 34986727.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 328 с. Gusev E. I., Skvortsova V. I. Cerebral ischemia. Moscow: Medicine; 2001. 328 p (in Russ.).
3. O'Collins V. E., Macleod M. R., Donnan G. A., Horky L. L., van der Worp B. H., Howells D. W. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*. 2006; 59 (3): 467–477. DOI: 10.1002/ana.20741. PMID: 16453316.
4. Loubopoulos A., Mourouzis I., Xinaris C., Zerva N., Filippakis K., Pavlopoulos A., Pantos C. Translational block in stroke: a constructive and «out-of-the-box» reappraisal. *Front Neurosci*. 2021; 15: 652403. DOI: 10.3389/fnins.2021.652403. PMID: 34054413.
5. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74 (5): 1124–1136. DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124. PMID: 3769170.
6. Liu Y., Kato H., Nakata K., Kogure K. Protection of rat hippocampus against ischemic neuronal damage by pretreatment with sublethal ischemia. *Brain Res*. 1992; 586 (1): 121–124. DOI: 10.1016/0006-8993(92)91380-W. PMID: 1380876.
7. Li S., Hafeez A., Noorulla F., Geng X., Shao G., Ren C., Lu G., et al. Preconditioning in neuroprotection: from hypoxia to ischemia. *Prog Neurobiol*. 2017; 157: 79–91. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.01.001. PMID: 28110083.
8. Dengler V. L., Galbraith M., Espinosa J. M. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2014; 49 (1): 1–15. DOI: 10.3109/10409238.2013.838205. PMID: 24099156.
9. Dong P., Li Q., Han H. HIF-1 α in cerebral ischemia (Review). *Mol Med Rep*. 2022; 25 (2): 41. DOI: 10.3892/mmr.2021.12557. PMID: 34878158.
10. Zelzer E., Levy Y., Kahana C., Shilo B. Z., Rubinstein M., Cohen B. Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF-1 α /ARNT. *EMBO J*. 1998; 17 (17): 5085–5094. DOI: 10.1093/emboj/17.17.5085. PMID: 9724644.
11. Pilkis S. J., Granner D. K. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol*. 1992; 54: 885–909. DOI: 10.1146/annurev.ph.54.030192.004321. PMID: 1562196.
12. Taha C., Mitsumoto Y., Liu Z., Skolnik E. Y., Klip A. The insulin-dependent biosynthesis of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in L6 muscle cells is mediated by distinct pathways. Roles of p21ras and pp70 S6 kinase. *J Biol Chem*. 1995; 270 (42): 24678–24681. DOI: 10.1074/jbc.270.42.24678. PMID: 7559581.
13. Masuda S., Chikuma M., Sasaki R. Insulin-like growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes. *Brain Res*. 1997; 746 (1–2): 63–70. DOI: 10.1016/S0006-8993(96)01186-9. PMID: 9037485.
14. Miele C., Rochford J. J., Filippa N., Giorgetti-Peradi S., Van Obberghen E. Insulin and insulin-like growth factor-I induce vascular endothelial growth factor mRNA expression via different signaling pathways. *J Biol Chem*. 2000; 275 (28): 21695–21702. DOI: 10.1074/jbc.M000805200. PMID: 10777488.
15. Treins C., Giorgetti-Peraldi S., Murdaca J., Semenza G. L., Van Obberghen E. Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a phosphatidylinositol 3-kinase/target of rapamycin-dependent signaling pathway. *J Biol Chem*. 2002; 277 (31): 27975–27981. DOI: 10.1074/jbc.M204152200. PMID: 12032158.
16. Stiehl D. P., Jelkmann W., Wenger R. H., Hellwig-Bürgel T. Normoxic induction of the hypoxia-inducible factor 1 α by insulin and interleukin-1 β involves the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *FEBS Lett*. 2002; 512 (1–3): 157–162. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)02247-0. PMID: 11852072.
17. Russo V., Candeloro P., Malara N., Perozziello G., Iannone M., Scicchitano M., Mollace R., et al. Key role of cytochrome C for apoptosis detection using Raman microimaging in an animal model of brain ischemia with insulin treatment. *Appl Spectrosc*. 2019; 73 (10): 1208–1217. DOI: 10.1177/0003702819858671. PMID: 31219322.
18. Storozheva Z. I., Proshin A. T., Sherstnev V. V., Storozhevyykh T., Senilova Y. E., Persyantseva N. A., Pinelis V. G., et al. Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25–35)-induced amnesia. *BMC Pharmacol*. 2008; 8: 1. DOI: 10.1186/1471-2210-8-1. PMID: 18215309.
19. Pomytkin I. A., Semenova N. A. Study of the effect of preconditioning with succinic acid salt of choline (1:2) on the disturbances of energy metabolism in the brain during ischemia by ³¹P NMR in vivo. *Dokl Biochem Biophys*. 2005; 403: 289–292. DOI: 10.1007/s10628-005-0094-7. PMID: 16229144.
20. Pomytkin I. A., Storozheva Z. I., Semenova N. A., Proshin A. T., Sherstnev V. V., Varfolomeev S. D. Neuroprotective effect of choline succinate in rats with experimental chronic cerebral ischemia evaluated by cognitive ability tests. *Biol Bull*. 2007; 34 (2): 144–147.
21. Esposito E., Desai R., Ji X., Lo E. H. Pharmacologic pre- and post-conditioning for stroke: Basic mechanisms and translational opportunity. *Brain Circ*. 2015; 1: 104–113. DOI: 10.4103/2394-8108.166380.

22. *Помыткин И. А., Писарев В. В., Меркулов М. Е., Кузнецова Е. Б., Салина Е. А., Мальгин А. Ю., Каркищенко Н. Н.* Результаты клинического исследования II фазы лекарственного препарата Дирекорд: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с параллельными группами, проспективное исследование по подбору оптимальной дозировки и изучению эффективности, безопасности и переносимости у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. *Биомедицина*. 2023; 19 (3): 87–96. *Pomytkin I. A., Pisarev V. V., Merkulov M. E., Kuznetsova E. B., Salina E. A., Malygin A. Yu., Karkishchenko N. N.* Phase II of clinical trial of Direkord: randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, and prospective study to select optimal dosage and to study the efficacy, safety, and tolerability in ischemic stroke patients in the early recovery period. *Biomedicine = Biomeditsina*. 2023; 19 (3): 87–96. (in Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-19-3-87-96.
23. *Помыткин И. А., Писарев В. В., Меркулов М. Е., Лукиных Л. В., Моржухина М. В., Каркищенко Н. Н.* Результаты клинического исследования III фазы: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Дирекорд у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. *Биомедицина*. 2023; 19 (4): 81–93. *Pomytkin I. A., Pisarev V. V., Merkulov M. E., Lukinykh L. V., Morzhukhina M. V., Karkisichenko N. N.* Results of phase III clinical trial: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of Direkord in ischemic stroke patients in early recovery period. *Biomedicine = Biomeditsina*. 2023; 19 (3): 87–96. (in Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-19-4-81-93.
24. *Berthet C., Castillo X., Magistretti P. J., Hirt L.* New evidence of neuroprotection by lactate after transient focal cerebral ischaemia: extended benefit after intracerebroventricular injection and efficacy of intravenous administration. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34 (5–6): 329–335. DOI: 10.1159/000343657. PMID: 23154656.
25. *Jourdain P., Rothenfusser K., Ben-Adiba C., Allaman I., Marquet P., Magistretti P. J.* Dual action of L-Lactate on the activity of NR2B-containing NMDA receptors: from potentiation to neuroprotection. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 13472. DOI: 10.1038/s41598-018-31534-y. PMID: 30194439.
26. *Jourdain P., Allaman I., Rothenfusser K., Fiumelli H., Marquet P., Magistretti P. J.* L-Lactate protects neurons against excitotoxicity: implication of an ATP-mediated signaling cascade. *Sci Rep*. 2016; 6: 21250. DOI: 10.1038/srep21250. PMID: 26893204.
27. *Cerina M., Levers M., Keller J. M., Frega M.* Neuroprotective role of lactate in a human *in vitro* model of the ischemic penumbra. *Sci Rep*. 2024; 14: 7973. DOI: 10.1038/s41598-024-58669-5. PMID: 38575687.
28. *Sanderson T. H., Reynolds C. A., Kumar R., Przyklenk K., M.* Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. *Mol Neurobiol*. 2013; 47 (1): 9–23. DOI: 10.1007/s12035-012-8344-z. PMID: 23011809.

Поступила 16.04.2025

Принята 09.09.2025

Опубликовано онлайн 30.09.2025

Роль инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в патогенезе ишемического инсульта (обзор)

А. С. Бабкина*

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. С. Бабкина. Роль инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в патогенезе ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 59–72. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2598> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Анастасия Сергеевна Бабкина, ababkina@fnkcr.ru

Резюме

Цель: обоснование патогенеза ишемического инсульта при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей.

Материал и методы. Провели поиск оригинальных исследований, клинических сообщений, обзорных и редакционных статей, комментариев и кратких сообщений, опубликованных до 25 июня 2025 г. в базе PubMed. Дополнительные источники, которые не выявили с помощью поиска в первичной базе данных, анализировали после изучения списков литературы по отобранным статьям. Статьи отбирали, исходя из соответствия названия и аннотации цели настоящего обзора. В анализ включили данные 160 источников.

Результаты. Выделили и подробно рассмотрели механизмы развития ишемического инсульта при респираторных инфекциях: 1) активацию свертывающей системы крови и нарушение естественных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов; 2) взаимодействие системы гемостаза с врожденным иммунитетом; 3) воздействие возбудителей инфекции на прогрессирование атеросклероза и стабильность атеросклеротической бляшки; 4) формирование тромбозов в легочных венах.

Заключение. Как бактериальная, так и вирусная инфекция могут инициировать прокоагулянтное состояние, опосредованное тканевым фактором, фактором фон Виллебранда, активацией тромбоцитов, нейтрофильных внеклеточных ловушек и снижением активности эндогенных антикоагулянтов. Инфекционный процесс, локализованный в легких, характеризующийся повреждениями эндотелия сосудов легких, альвеолоцитов, внутриальвеолярным отложением фибрина, отеком, клеточной инфильтрацией, в совокупности с нарушениями гемостаза создает условия для формирования тромбов в сосудах легких. Таким образом, легочные вены и венулы могут являться источником тромбозов сосудов головного мозга. Этот механизм развития тромбозов ишемического инсульта во многом объясняет случаи острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей без сердечно-сосудистых факторов риска. Другой механизм ишемического инсульта связан с прямым или опосредованным воздействием патогенов на стабильность атеросклеротических бляшек в сосудах головного мозга, что в совокупности с системным прокоагулянтным дисбалансом, приводит к формированию атеротромбоза. Учитывая обоснованную патогенетическую связь острых инфекционных заболеваний легких с тромбозом и атеротромботическим инсультом, необходима клиническая настороженность относительно острых нарушений мозгового кровообращения в тактике ведения таких пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт; пневмония; респираторная инфекция; атеросклероз; тромбоз; гемостаз; воспаление.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

The Role of Infectious Diseases of the Lower Respiratory Tract in the Pathogenesis of Ischemic Stroke (Review)

Anastasiya S. Babkina

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

Summary

Objective: to clarify the pathogenesis of ischemic stroke in infectious diseases of the lower respiratory tract.

Material and methods. We searched the PubMed database for original research articles, clinical reports, review articles, editorials, commentaries, and short communications published before June 25, 2025. Additional studies that were not captured through the primary database search were analyzed after manually examining the reference lists of the selected articles. Articles were selected based on the relevance of the title and abstract to the purpose of this review. Data from 160 sources were included in the analysis.

Results. We have identified and analyzed in detail the mechanisms of ischemic stroke development in respiratory infections: activation of the coagulation system and disruption of natural anticoagulant and fibrinolytic mechanisms (1); interaction of the hemostasis system with innate immunity (2); the effect of infectious agents on the progression of atherosclerosis and the stability of the atherosclerotic plaque (3); the formation of thromboemboli in the pulmonary veins (4).

Conclusion. Both bacterial and viral infections can initiate a procoagulant state mediated by tissue factor, von Willebrand factor, platelet activation, neutrophil extracellular traps and decreased activity of endogenous anticoagulants. The infectious process localized in the lungs, characterized by damage to the pulmonary vascular endothelium, alveolocytes, intraalveolar fibrin deposition, edema, cellular infiltration, in concert with hemostasis alterations create conditions for the formation of thrombi in the pulmonary vessels. Thus, the pulmonary veins and venules can be a source of cerebral thromboembolism. This mechanism of thromboembolic stroke development largely explains causes of acute cerebrovascular events in patients with lower respiratory tract infection without cardiovascular risk factors. Another mechanism of ischemic stroke is associated with direct or indirect effects of pathogens on the stability of atherosclerotic plaques in cerebral vessels, which, together with systemic procoagulant imbalance, leads to the formation of atherothrombosis. Given the significant pathogenetic relationship between acute infectious lung diseases and thromboembolic and atherothrombotic strokes, clinical alertness regarding acute cerebrovascular events should be included in monitoring and management of such patients.

Key words: *ischemic stroke; pneumonia; respiratory infection; atherosclerosis; thromboembolism; hemostasis; inflammation*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторе/Information about the authors:

Анастасия Сергеевна Бабкина/Anastasia S. Babkina: <https://orcid.org/0000-0003-1780-9829>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Понимание взаимосвязи острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), одной из ведущих причин смертности в мире, и инфекций нижних дыхательных путей, ведущей причины смертности среди инфекционных заболеваний, имеет глобальное значение для здравоохранения. Гипотеза о связи между острыми инфекционными заболеваниями и инсультом появилась в конце 19 века на основании первых работ П. Мари и З. Фрейда [1], посвященных проблеме инсульта у детей. В 1930 г. S. Collins и соавт. впервые отметили связь между активностью сезонного гриппа и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Данные о повышенном риске ишемического инсульта и инфаркта миокарда при респираторных инфекциях, полученные на основании анализа крупных баз данных пациентов [3–5], а также ряд современных публикации об ишемическом инсульте у детей, связанном с предшествующей бактериальной или вирусной инфекцией, подтверждают ранее сформулированные гипотезы [6–10]. Инфекция, в частности респираторная, рассмотрена в качестве триггера ишемического инсульта как у пожилых, так и у молодых пациентов и детей [11–13].

Значимость данной проблемы стала наиболее очевидна в период пандемии COVID-19, что подтверждается большим количеством опубликованных клинических отчетов о случаях острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19. Согласно данным А. Е. Merkle и соавт. примерно у 1,6% пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи или госпитализированных с COVID-19, произошел ишемический инсульт, что значимо выше частоты раз-

вития ишемического инсульта у пациентов с гриппом [14]. Напротив, исследование А. Ward и соавт. продемонстрировало сходный риск частоты ишемического инсульта при COVID-19 и при гриппе [15]. По данным W. Luo и соавт. распространенность ишемического инсульта при COVID-19 составила 2% [16]. Схожие результаты были получены нами при анализе летальных случаев COVID-19 на основании протоколов вскрытия [17–18]. Тем не менее, необходимо учитывать высокую гетерогенность исследований, опубликованных во время пандемии [19].

Описаны различные патогенетические типы инсультов при респираторной инфекции. J. E.-H. Wang и соавт. показали высокий риск преимущественно ишемического инсульта (атеротромботического и кардиоэмболического) у пациентов с недавно перенесенной инфекцией дыхательных путей [20]. M. C. Zurrú и соавт. выявили, что недавние инфекции дыхательных путей в значительной степени связаны с атеротромботическим инсультом [21]. Согласно данным А. Paganini-Hill и соавт. инфекция дыхательных путей увеличивает риск кардиоэмболического ишемического инсульта, даже у пациентов без сердечно-сосудистых факторов риска [22]. Следует отметить, что кардиоэмболический инсульт не был связан с инфекционным эндокардитом в упомянутых исследованиях.

Несмотря на большое количество исследований, данные о прямой причинно-следственной связи ОНМК и респираторных инфекционных заболеваний по сей день остаются противоречивыми [23]. Так, в исследовании T. G. Veach и соавт., направленном на сравнение частоты ишемических и геморрагических инсультов у умерших с пневмонией, подтвержден-

ной на вскрытии, и без пневмонии, продемонстрированы сходные риски возникновения ОНМК для пациентов обеих групп [24].

Механизмы, связывающие острые респираторные инфекционные заболевания с ОНМК, рассмотрены далеко не во всех опубликованных по данной проблеме работах. Отсутствие четких представлений о патогенезе такой связи наиболее заметно в исследованиях периода COVID-19. Повышенный интерес к свойствам вируса Sars-CoV-2 и молекулярным механизмам осложнений COVID-19 без учета морфологических и патологоанатомических исследований привело к сосредоточенности исследований на «цитокиновом шторме», «уникальных» нейроинвазивных и эпителиотропных свойствах вируса и интерпретации большей части находок, как специфических для COVID-19. Однако, большинство гипотез о патогенезе инсульта при COVID-19, уже были описаны в контексте других респираторных инфекций и не являются уникальными для данной инфекции. Неопределенность и противоречивость данных о причинно-следственной связи ишемического инсульта и респираторных инфекций во многом обусловлены недостаточным пониманием патогенеза формирования тромбов или тромбоемболов, вызывающих окклюзию сосудов головного мозга.

Цель обзора — обоснование патогенеза ишемического инсульта при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей.

Материал и методы

Для выявления исследований, соответствующих цели обзора, провели поиск литературы в базе PubMed, с использованием комбинаций, указанных в таблице. Дополнительные источники, которые не выявили с помощью поиска в первичной базе данных, анализировали после изучения списков литературы по отобранным статьям.

Для обзора отбирали оригинальные исследования, клинические сообщения, обзорные статьи, редакционные статьи, комментарии и краткие сообщения, опубликованные с момента создания базы до июня 2025 г. (последний поисковый запрос выполнили 25 июня 2025 г.). Статьи отбирали, исходя

из соответствия названия и аннотации цели настоящего обзора. Исключали тезисы конференций, а также статьи, в которых инсульт рассматривался в контексте инсульт-ассоциированной пневмонии, эндокардита, диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Результаты

На основании данных 160 источников выделили механизмы развития ишемического инсульта при респираторных инфекциях, требующие подробного рассмотрения и систематизации:

- 1) активация свертывающей системы крови и нарушение естественных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов;
- 2) взаимодействие системы гемостаза с врожденным иммунитетом;
- 3) воздействие возбудителей инфекции на прогрессирование атеросклероза и стабильность атеросклеротической бляшки;
- 4) формирование тромбоемболов в легочных венах.

1. Активация свертывающей системы крови. Легкие участвуют в регуляции системы гемостаза как при физиологических, так и при патологических состояниях [25]. При пневмонии воспаление и гемостаз являются компонентами антибактериальной защиты хозяина. Нарушение естественных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов подробно описаны при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), тяжелой пневмонии, сепсисе [26, 27]. Некоторые исследования указывают на гемостатические нарушения у пациентов со средним и даже легким течением заболеваний нижних дыхательных путей [28, 29]. В исследовании E. V. Milbrandt и соавт., направленном на изучение маркеров свертывания крови у пациентов с внебольничными пневмониями в динамике, показано, что нарушения гемостаза (изменения содержания D-димера, тромбин-антитромбинового комплекса [ТАГ]) отмечались и прогрессировали как у пациентов с тяжелым течением заболевания, так и у пациентов с легким, несложным течением [30].

На основании данных анализа формы сигнала сгустка (CWA — clot waveform analysis), модификации активированного частичного тром-

Таблица. Комбинации слов, использованные для стратегии поиска в базе данных PubMed.

Комбинации ключевых слов
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (stroke)
((acute respiratory distress syndrome) OR (ARDS)) AND (stroke)
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (embolic stroke)
((infection respiratory) OR (pneumonia)) AND (coagulation)
((infection respiratory) OR (pneumonia)) AND (hemostasis)
((platelets) AND (stroke)) AND (infection)
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (atherosclerosis)
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (biomarkers)
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (pathogenesis) AND (thrombosis)
(thrombosis) OR (immunothrombosis) OR (immunothrombosis) OR ((thromboinflammation) AND (pneumonia))

бопластинового время (АЧТВ), основанного на непрерывной регистрации изменения оптической плотности исследуемого образца, Тап и соавт. показали, что бактериальные инфекции приводят к общему протромботическому состоянию, в то время как распространенные респираторные вирусные инфекции не оказывают существенного влияния на параметры СВА [31]. В исследованиях, оценивающих влияние липополисахарида (ЛПС) на гемостаз, отмечена активация фактора Хагемана, увеличение содержания фактора фон Виллебранда, повышение активности ингибитора активатора плазминогена и снижение активности тканевого активатора плазминогена [32, 33]. Прокоагулянтный дисбаланс у пациентов с внебольничной пневмонией был отмечен не только во время болезни, но и при реконвалесценции [34].

1.1. Активация пути тканевой фактор — тромбин. Роли тканевого фактора (ТФ) в патогенезе респираторных инфекционных заболеваний и ОРДС уделяется особое внимание, так как ТФ является одним из основных инициаторов прокоагулянтной активности при альтерации тканей и воспалении [35–37]. ТФ — трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый фибробластами, клетками гладкой мускулатуры сосудов, мононуклеарными клетками, эндотелиоцитами [38–40]. В физиологических условиях ТФ вступает в контакт с кровью и циркулирующими факторами свертывания только после повреждения сосудов [41, 42]. ТФ активирует фактор свертывания крови FVII до FVIIa. Комплекс ТФ-FVIIa способствует дополнительному образованию FVIIa из FVII и активирует факторы свертывания крови X и IX [43]. ТФ-зависимая коагуляция генерирует тромбин и индуцирует плейотропные клеточные эффекты тромбина на тромбоциты через рецепторы, активируемые протеазами (PARs) [44].

Морфологические иммуногистохимические исследования (ИГХ) показали интенсивное окрашивание ТФ в клетках альвеолярного эпителия, альвеолярных макрофагах и гиалиновых мембранах легких пациентов с ОРДС. Напротив, в легких пациентов контрольной группы наблюдалась слабая экспрессия ТФ [45]. Воздействие на культуру альвеолоцитов отечной жидкостью от пациентов с ОРДС сопровождалось дозозависимой и зависимой от времени экспрессией ТФ. Предполагается, что выработка ТФ во время легочной инфекции опосредована фактором некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкином-1 β (IL-1 β) [46].

ТФ был обнаружен в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) пациентов с бактериальной пневмонией [47]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что бактериальные ан-

тигены, как грамположительные, так и грамотрицательные, могут непосредственно активировать свертывающую систему [48, 49]. Показано, что бронхоскопическая инстилляцией здоровым добровольцам липотейхоевой кислоты (ЛТК), основного компонента мембраны грамположительных бактерий, и инстилляцией липополисахарида (ЛПС) индуцируют прокоагуляторные изменения в бронхоальвеолярном пространстве человека. Выявленные особенности ЛТК- и ЛПС-индуцированного воспаления легких авторы объяснили действием ЛТК и ЛПС на различные толл-подобные рецепторы, TLR2 и TLR4 соответственно. Высвобождение растворимого ТФ в БАЛ отмечалось как при воздействии ЛТК, так и ЛПС. Однако, усиленная экспрессия мРНК ТФ в альвеолярных макрофагах была связана с воздействием ЛТК, а не ЛПС [50–52].

Роль ТФ при вирусных инфекциях подтверждается в исследованиях, выявивших экспрессию ТФ при инфицировании различных типов клеток, включая эпителиальные и эндотелиальные клетки легких и моноциты [53, 54]. Кроме того, экспрессия ТФ в эндотелиальных клетках индуцируется активацией TLR3 (толл-подобного рецептора 3) — рецептора распознавания паттерна, который обнаруживает одноцепочечную РНК [55]. Ангиотензин II также может индуцировать экспрессию ТФ в сосудистых гладкомышечных клетках и эндотелиальных клетках [56]. РНК-вирусы проникают в клеточные эндосомы, стимулируют эндосомальное образование и активацию комплексов NADPH-оксидазы через РНК-чувствительные толл-подобные рецепторы, вызывая экспрессию ТФ [57]. С одной стороны, иницирование прокоагулянтного каскада может способствовать тромбозу, а с другой стороны ТФ-зависимая активация коагуляции является частью врожденного иммунного ответа хозяина на вирусную инфекцию, который способствует предотвращению внутрилегочного кровотечения, что подтверждается увеличением альвеолярных кровоизлияний при генетическом снижении ТФ в эпителиальных клетках [56].

Увеличение экспрессии ТФ при ОРДС, пневмониях, ИВЛ-индуцированном повреждении легких связывают с гиперкоагуляцией и тромбообразованием в сосудистом русле легких, а также внутриальвеолярным отложением фибрина [47, 58–60]. Учитывая данные, свидетельствующие о повышенном уровне циркулирующего ТФ как о потенциальном факторе риска развития ишемического инсульта [61], а также принимая во внимание роль циркулирующего в крови ТФ на моноцитах и клеточных ТФ-положительных микровезикул в образовании тромба после разрыва атеросклеротических

бляшек [62], ТФ следует рассматривать как компонент патогенеза ишемического инсульта при респираторных инфекциях.

1. 2. Нарушение естественных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов. Эндотелиальные клетки играют ключевую роль в поддержании внутрисосудистой проходимости благодаря своим антикоагулянтным свойствам. Они обеспечивают благоприятную среду для белков-антикоагулянтов плазмы, включая антитромбин, ингибитор тканевого фактора и протеин С. При инфекционных заболеваниях антикоагулянтные свойства эндотелиальных клеток нарушаются. Эндотелиальные клетки синтезируют гепарансульфат, компонент гликокаликса, который связывает и потенцирует антикоагулянтные белки плазмы, включая ингибитор тканевого фактора (TFPI) и антитромбин [63]. Эндотелиальные клетки также вырабатывают тромбомодулин, который связываясь с тромбином, преобразует его из прокоагулянта в антикоагулянт, активирующий антикоагулянтный белок С [64]. Активированный протеин С (АПС) вместе с кофакторным белком S инактивирует факторы FVa и FVIIIa. Кроме того, эндотелиальные клетки синтезируют и высвобождают тканевой активатор плазминогена (tPA), потенцируя плазмин-опосредованный фибринолиз в сосудистом русле [63, 65].

Ингибитор тканевого фактора (TFPI) является центральным эндогенным регулятором активности пути «ТФ — тромбин». Этот гликопротеин вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками и тромбоцитами. TFPI напрямую ингибирует фактор Ха с образованием комплекса Ха-TFPI, который впоследствии ингибирует комплекс ТФ-VIIa [43]. Сообщается, что в легких человека экспрессируется наибольшее количество мРНК TFPI, а в мозге — наименьшее [66]. В легких TFPI локализуется вдоль альвеолярных перегородок и в альвеолярном эпителии, что позволяет предположить, что снижение активности TFPI может играть значимую роль в нарушениях коагуляции в условиях повреждения легких [67, 68]. Точные физиологические механизмы, ответственные за снижение активности TFPI, наблюдаемое при инфекциях, неясны. Одна из распространенных гипотез заключается в том, что TFPI расщепляется эндогенными протеазами или протеазами патогенов. Описано расщепление TFPI лейкоцитарной эластазой [69]. В исследовании Yun и соавт. представлен механизм протеолитической инактивации TFPI омпитинами, наружными мембранными аспартилпротеазами грамотрицательных бактерий, что, по мнению авторов, способствует увеличению вирулентности патогена [70]. Однако, S. Massberg и соавт. рассмат-

ривают локальный протеолиз TFPI сериновыми протеазами и внеклеточными нуклеосомами как часть антимикробной защиты хозяина, способствующий компартментализации бактерий в кровеносных сосудах с сопутствующим снижением инвазии в ткани [71, 72].

Выявлено повышенное содержание TFPI в лаважной жидкости пациентов с ОРДС или пневмонией [73]. Однако, связь увеличения содержания и снижения активности TFPI со свертываемостью остается неопределенной. Чтобы изучить влияние эндогенных уровней TFPI на свертываемость, воспаление и рост бактерий во время пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, F.E. Van Den Boogaard и соавт. провели исследования на генетически модифицированных мышах с дефицитом TFPI и на мышях дикого типа, которым вводили нейтрализующее анти-TFPI антитело. Результаты исследования опровергли важную роль эндогенных TFPI в антибактериальном, воспалительном и прокоагулянтном ответе при пневмококковой пневмонии, так как ни в одной из групп с низким уровнем TFPI не наблюдалось измененного прокоагулянтного ответа в легких или плазме во время пневмонии [68].

J.A. Bastarache и соавт. предположили, что несмотря на продуцирование альвеолярными эпителиальными клетками TFPI, количество этого эндогенного белка недостаточно для блокирования повышенной активности прокоагулянта ТФ при воспалении [67]. Данные других исследований также указывают на то, что повышенная активность прокоагулянтов, наблюдаемая при различных заболеваниях легких, не уравновешивается TFPI [73, 74]. Клиническое значение имеет то, что рекомбинантный TFPI (rh-TFPI) не показал положительного эффекта у пациентов с тяжелой формой внебольничной пневмонии [75].

Не определена роль TFPI плазмы крови в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на то, что в атеросклеротических бляшках TFPI локализуется совместно с ТФ, где, как полагают, он подавляет активность ТФ [76].

Тромбомодулин (ТМ) представляет собой трансмембранный гликопротеин, находящийся преимущественно на эндотелиоцитах, но также обнаруженный в иммунных клетках, клетках гладких мышц сосудов, кератиноцитах и альвеолярных эпителиальных клетках легких. ТМ является мощным антикоагулянтом, который связывается с тромбином, а затем деактивирует его, запуская каскад антикоагулянтов [77]. Тромбин взаимодействует с тромбомодулином (ТМ), тем самым опосредуя активацию белка С, который связывается с рецептором белка С эндотелиальных клеток (EPCR) [78, 79]. Транскрипционная

экспрессия ТМ в большом количестве происходит в сосудах сердца, поджелудочной железы и легких, а наименьшее в головном мозге [66].

Показано повышение содержания в плазме крови растворимого ТМ (sTM) и его прогностическая ценность при внебольничной пневмонии, COVID-19, микоплазменной пневмонии [80–82]. Отмечена информативность sTM в отношении тромботического риска у пациентов с COVID-19 [83].

На выяснение патогенетической роли ТМ при бактериальной пневмонии было направлено исследование A. W. Rijneveld и соавт. на мышцах с мутацией в гене ТМ (ТМ^{pro/pro}). Бактериальная пневмония ассоциировалась с отложениями фибрина в легких, воспалительными инфильтратами, повышением тромбин-анти-тромбиновых комплексов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа как у мышей ТМ^{pro/pro}, так и без мутации. Эти данные, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что способность ТМ генерировать АПС не играет важной роли в легочном ответе на респираторные патогены или ЛПС [84].

Исходя из исследований, свидетельствующих о высоком содержании растворимого тромбомодулина при воспалении легких, можно предположить, что выделение тромбомодулина с поверхности клеток способствует недостаточности протеина С [60, 85].

Нарушение выработки и/или активации протеина С является еще одним потенциальным механизмом, приводящим к тромбозу при пневмонии [86]. Относительная недостаточность АПС может быть обусловлена повышенным потреблением и усиленной деградацией протеина С нейтрофильной эластазой [87]. Необходимо учитывать, что несмотря на то, что в бронхоальвеолярной жидкости обнаруживается некоторое количество АПС, легкие способны вырабатывать его лишь в небольшом количестве [88]. Так как основной синтез АПС происходит в клетках печени, снижение его содержания в плазме крови может быть обусловлено повреждением клеток печени вследствие тканевой гипоксии, обусловленной дыхательной недостаточностью [89].

L. V. Ware и соавт. показали, что у пациентов с ОРДС концентрация АПС в плазме крови была снижена, в то время как ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) — повышена, по сравнению с контрольной группой пациентов с кардиогенным отеком легких [90]. Сообщается, что низкая концентрация АПС и высокая PAI-1 ассоциировались с повышенной летальностью у пациентов с ОРДС [91]. Относительно низкая активность протеина С была отмечена при COVID-19 [92]. Показано, что повышенная экс-

прессия АПС повышает защиту организма хозяина во время экспериментальной пневмококковой пневмонии [93].

T. Won и соавт. изучили экспрессию ТМ и эндотелиального рецептора протеина С (EPCR) в легких, почках, сердцах пациентов, умерших от COVID-19. Значимая разница между контрольной группой и группой умерших от COVID-19 заключалась в снижении экспрессии ТМ и EPCR в легких [77].

В научной литературе встречаются данные о нарушениях фибринолиза и снижении активности протеина С, как гемостатических факторах риска инфаркта головного мозга. Выводы исследования R. F. Маско и соавт. дизайна случай-контроль свидетельствуют о том, что дисфункция протеина С и эндогенный фибринолиз могут способствовать повышению риска инфаркта головного мозга после недавней (≤ 1 недели) инфекции [94].

Анализируя механизмы гемостаза при инфекционных заболеваниях, следует учитывать генетическую предрасположенность к тромбообразованию. Выявлено, что однонуклеотидные полиморфизмы протеина С, фактора V (например, мутация Лейдена) и ингибитора активатора плазминогена-1 связаны с повышенным риском тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, острого инфаркта миокарда и инсульта [95]. Следовательно, необходим персонализированный подход в оценке риска тромботических осложнений инфекционных респираторных заболеваний.

2. Взаимодействие системы гемостаза и врожденного иммунитета. С начала пандемии COVID-19 приобрели большую популярность и распространенность существовавшие ранее термины «тромбовоспаление» и «иммунотромбоз». Первые упоминание о «тромбовоспалении» встречаются с 1990-х гг. в экспериментальных работах на моделях церебральной воздушной эмболии. Было высказано предположение, что повреждение эндотелия сосудов головного мозга является результатом вторичных реакций, заключающихся во взаимодействии воздушных эмболов с элементами крови (тромбоцитами, лейкоцитами), фибриногеном и эндотелием, что приводит к локальному отложению фибрина и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию. Таким образом, чтобы описать процесс тромбообразования с выраженной клеточной реакцией, авторы использовали такое понятие, как «тромбовоспалительная» реакция [96].

Позже, с появлением большого количества доказательств участия иммунной системы, в частности белков системы комплемента, в процессе тромбообразования, возникли предпо-

ссылки для введения термина, охватывающего взаимодействие иммунной системы и гемостаза [97]. Так, в 2013 г. появился термин «иммунотромбоз» [98]. Наиболее часто эти термины употребляются в исследованиях, посвященных патогенезу тромбозов легочной артерии при ОРДС. Однако, взаимодействие системы гемостаза и врожденного иммунитета является неотъемлемым компонентом тромбообразования, что было изучено еще до появления термина «иммунотромбоз» [99–102].

2.1. Внеклеточные ловушки нейтрофилов, фактор фон Виллебранда, ADAMTS-13. Связь острых инфекций с увеличением риска тромботических осложнений, включая ишемический инсульт, в последнее время все чаще объясняют механизмами врожденного иммунитета, в частности, особое внимание уделяется нейтрофильным внеклеточным ловушкам (neutrophil extracellular traps, NETs) [103]. Известно, что нейтрофилы убивают вторгшиеся микроорганизмы с помощью двух стратегий: фагоцитоза и дегрануляции [104]. В исследовании O. Porembskaya и соавт. на крысах с нормальным количеством нейтрофилов и нейтропенией показано, что у животных с нейтропенией не было обнаружено тромбов в легочной артерии. Нейтропения вызывала существенное уменьшение размера тромба в нижней полой вене и замедляла переход от свежего фибрина к зрелому фибрину и соединительной ткани внутри тромба [105].

Нетоз (NETosis) — является одним из механизмов участия нейтрофилов в тромбозе. V. Brinkmann и соавт. впервые сообщили о нетозе, как об антимикробной стратегии нейтрофилов, с помощью которой сетчатая структура хроматина с гистонами и гранулированными белками высвобождаются из нейтрофилов во внеклеточное пространство для захвата и уничтожения бактерий и защиты хозяина от инфекции [106].

S. Massberg и соавт. показали, что сериновые протеазы, нейтрофильная эластаза и катепсин G, способствуют коагуляции и тромбообразованию, индуцируя ТФ — фактор XII-зависимую коагуляцию и подавляя эндогенные антикоагулянты [71]. Внеклеточная ДНК, полученная из NETs, опосредует выработку тромбина в FXII- или FXI-зависимом пути. Гистоны индуцируют образование тромбина в обогащенной тромбоцитами плазме (PRP) путем активации тромбоцитов через TLR2 и TLR4 [107]. Кроме того, гистоны, особенно H4, напрямую взаимодействуют с тромбоцитами и активируют интегрин α IIb β 3 на поверхности тромбоцитов, индуцируя последующую фибриноген-опосредованную агрегацию тромбоцитов [108].

Неконтролируемое образование NETs может привести к повреждению эндотелиальных

клеток опосредованно через NET-ассоциированные протеазы, дефензины и гистоны. Повреждение эндотелия и высвобождение фактора фон Виллебранда (VWF) из телец Вайбеля Палладе способствует тромбообразованию.

VWF вырабатывается и секретируется эндотелиальными клетками, мегакариоцитами и тромбоцитами. Большая часть VWF (80–90%) в плазме крови продуцируется эндотелиальными клетками. VWF захватывает циркулирующие тромбоциты в местах повреждения сосудов и опосредует последующую активацию и агрегацию тромбоцитов [109]. Активность VWF зависит от его размера. Сверхбольшие мультимеры VWF (UL-VWF), высвобождаемые эндотелиальными клетками в ответ на повреждающие эндотелий факторы, могут спонтанно рекрутировать избыточное количество циркулирующих тромбоцитов и других клеток крови, способствуя развитию тромбоза [110].

Металлопротеаза ADAMTS13 (*англ.*, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) специфически расщепляет связь Tyr1605-Met1606 в домене VWF A2 для регуляции размера и активности мультимеров VWF, предотвращая образование тромбов [111]. VWF напрямую связывает и иммобилизует внеклеточную ДНК, высвобождаемую из лейкоцитов [112]. Так как NETs и VWF участвуют в процессе воспаления, взаимодействие между NETs и VWF может способствовать развитию тромбоза при инфекционных заболеваниях. Увеличение содержания NETs снижает активность ADAMTS13, способствуя образованию порочного круга [113].

NETs представляют собой очень большие структуры и могут способствовать стабильности тромба аналогично фактору фон Виллебранда и фибрину. *In vitro* показано, что NETs обеспечивают каркас для свертков крови, устойчивый к тромболизису [114]. Выявлено, что отдельные ДНК и гистоны обладают более выраженным прокоагулянтным эффектом чем интактные NETs [115].

Увеличение содержания фактора VWF в сочетании со снижением содержания ADAMTS-13 в плазме крови отмечено при респираторных инфекционных заболеваниях как вирусной, так и бактериальной этиологии [34]. Дисбаланс VWF и ADAMTS-13 объясняют относительным дефицитом ADAMTS-13 в связи со значительным повышением уровня VWF [116]. Так, у пациентов с COVID-19 такой дисбаланс приводил к появлению больших мультимеров VWF, что было связано с высоким тромботическим риском [117, 118]. Важная роль VWF в развитии тромбоза при COVID-19 подтверждается значи-

тельно более интенсивным иммуногистохимическим (ИГХ) окрашиванием VWF в эндотелии сосудов легких у пациентов с тромботическими осложнениями, чем у пациентов без тромботических осложнений [119].

У пациентов с внутрибольничной пневмонией также наблюдается состояние дисбаланса прокоагулянтов, в частности соотношение VWF/ADAMTS13 у больных пневмонией было выше, чем у здоровых участников исследования [34]. Сообщалось о способности наиболее распространенного возбудителя пневмонии *Streptococcus pneumoniae* индуцировать экзоцитоз телец Вейбеля–Палада и высвобождение VWF и интерлейкина 8 (IL-8) из эндотелиальных клеток легких [120]. Показано, что инфекция, вызванная *Staphylococcus aureus*, ассоциирована с увеличением содержания NETs и VWF, а также со снижением активности ADAMTS13 [121]. Учитывая, что пациенты с тяжелым течением острых респираторных инфекций могут нуждаться в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которая сама по себе связана со многими осложнениями, включая тромботические [122, 123], необходимо учитывать исследования, показавшие увеличение экспрессии VWF в эндотелии пациентов, находящихся на ИВЛ [124].

Роль NETs отмечают в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности в формировании атеросклеротических бляшек, артериальных и венозных тромбозах, а также в развитии и прогрессировании аневризм [125]. Значительное повышение маркеров NETs было обнаружено в плазме у пациентов с ишемическим инсультом [126].

Избыток нейтрофилов и NETs наблюдается почти во всех тромбах, полученных от пациентов с ишемическим инсультом [127]. Воздействие на NETs с помощью ДНКазы I или Cl-амидина в эксперименте, значительно ингибировало артериальный тромбоз и улучшало исход инсульта [128]. Эксперименты *in vitro* показали, что добавление внеклеточной ДНК и гистонов к фибрину увеличивает толщину, жесткость и стабильность фибриновой сети, что затрудняет тромболитический процесс [129].

Исследование R.V. Patel и соавт. подтвердило роль дисбаланса VWF — ADAMTS13 в тяжести инсульта при респираторных инфекциях в эксперименте. Так, у мышей с генетическим дефицитом *Vwf*^{-/-}, инфицированных *S. aureus* или SARS-CoV-2, наблюдалось снижение числа инфарктов и улучшение функциональных исходов, в то время как у инфицированных мышей с генетическим дефицитом *Adamts13*^{-/-} наблюдалась большая тяжесть инсульта [130]. Исследование на пациентах также подтвердило влияние предшествующей ишемическому инульту

инфекции SARS-CoV-2 на биомаркеры коагуляции и нетоза, ведущие к дисбалансу по оси VWF-ADAMTS13 [131].

2. Активация тромбоцитов. Сложное взаимодействие между NETs и тромбоцитами, характеризуется способностью компонентов NETs усиливать агрегацию и активацию тромбоцитов, которые, в свою очередь, при определенных условиях могут активировать нейтрофилы с образованием NETs [132]. На поверхности тромбоцитов представлен широкий спектр функциональных рецепторов PRR (Pattern Recognition Receptors), включая TLR и Fc-рецепторы. В ответ на внедрение патогена активированные тромбоциты выделяют свои гранулы, содержащие различные иммуномодулирующие и антимикробные молекулы, которые либо способствуют дифференцировке и активации иммунных клеток, либо могут непосредственно убивать патогены [133]. Было показано, что тромбоциты взаимодействуют с грамотрицательными и грамположительными бактериями. ЛПС усиливает реакцию тромбоцитов через взаимодействие с TLR4 [134].

M. Mirsaeidi и соавт. показали независимую связь тромбоцитоза с увеличением длительности пребывания в стационаре и летальностью у пациентов с внебольничной пневмонией [135]. Повышенная реактивность и активация тромбоцитов по сравнению с контрольной группой была отмечена у пациентов с вирусными респираторными инфекциями, включая COVID-19 [136, 137]. P.D. McMullen и соавт. провели иммуногистохимическое исследование аутопсийного материала легких пациентов, умерших от COVID-19, гриппа, бактериальных и грибковых инфекций с использованием антител к CD61. Почти во всех образцах наблюдалось увеличение площади ИГХ-окрашивания CD61 по сравнению с контрольной легочной тканью. Площадь окрашивания CD61 при инфекции COVID-19 была выше, чем при гриппе, но все же сопоставима со многими другими инфекционными заболеваниями. Наибольшая площадь окрашивания CD61 наблюдалась в случаях аспирационной пневмонии, инфекции, вызванной золотистым стафилококком, и бластомикоза [138].

3. Роль инфекций в развитии атеротромбоза и нестабильности атеросклеротических бляшек. Гипотеза, предполагающая патогенетическую связь между инфекцией и атеросклерозом, существует довольно давно. Предполагается, что как вирусные, так и бактериальные патогены могут быть связаны с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также с нарушением стабильности атеросклеротической бляшки [139]. Учитывая высокую распространенность атеросклероза, по-

нимание механизмов воздействия инфекции на имеющиеся у пациента атеросклеротические изменения сосудов имеет важное значение. Ранее мы показали, что пациенты с COVID-19, умершие от ишемического инсульта, имели тяжелую сердечно-сосудистую коморбидность, в частности атеросклероз и стеноз артерий основания головного мозга [17, 140].

Наиболее убедительные доказательства взаимосвязи атеросклероза и инфекций представлены в отношении *Chlamydia pneumoniae*. R. Ezzahiri и соавт. описали повышенную Т-клеточную инфильтрацию и прогрессирование атеросклеротических бляшек у инфицированных *Chlamydia pneumoniae* мышей с гиперхолестеринемией [141]. В настоящее время считается, что прогрессирование бляшек не является непрерывным процессом. Следовательно, предполагается, что повторные инфекции в течение жизни связаны с несколькими эпизодами повышенной инфильтрации Т-клеток, что способствует ремоделированию состава бляшек. Бактериальные антигены *Chlamydia pneumoniae* персистируют в тканях и остаются доступными для иммунокомпетентных клеток, что сопровождается клеточной реакцией в течение как минимум 4-х недель. Линии Т-клеток, полученные из бляшек сонной артерии, показали антигенную специфичность к антигенам хламидий примерно в 50% бляшек [142]. Сравнительное исследование стенок аорты, коронарной и базиллярной артерий выявило внутри- и внеклеточное отложение *Chlamydia pneumoniae* в нестабильных атеросклеротических бляшках, которые характеризовалась инфильтрацией капы и интимы, прилегающей к атероматозному ядру, инфильтрацией мононуклеарными, преимущественно Т-клетками. *Chlamydia pneumoniae* не были обнаружены в интима неизмененных участков сосудистой стенки, а в стабильных атеросклеротических бляшках было выявлено незначительное количество [143].

Показано, что пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, изменяет характеристики бляшки и способствует ремоделированию стенки аорты у мышей с гиперхолестеринемией [144].

M. Voumegas и соавт. впервые продемонстрировали связывание бактерий *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* с кристаллами холестерина, что частично раскрывает механизм адгезии бактерий к атеросклеротическим бляшкам и их дестабилизации [145]. Показано, что флагеллярный белок FlgE *Pseudomonas aeruginosa* индуцирует поглощение липидов макрофагами и провоспалительные реакции, опосредованные передачей сигналов ATP5B/NF-kB/AP-1 [146].

V. V. Lanter и соавт. показали, что бактерии образуют отложения биопленки в бляшках сонных артерий, которые при воздействии физиологически значимых уровней норадреналина в присутствии трансферрина могут диспергироваться с высвобождением бактериальных ферментов. Авторы предполагают, что эти ферменты могут повреждать окружающие ткани и способствовать разрыву бляшек. Таким образом, это исследование показывает потенциальную связь между инфекциями, атеротромбозом и состояниями, сопровождающимися повышением адреналина [147].

Нельзя исключить роль локального перекрестно-реактивного иммунного ответа в атеросклеротических бляшках человека. Выявлена перекрестная реакция с бактериальными белками внешней мембраны *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae* и с трансгелином, белком цитоскелета, участвующим в атерогенезе [148].

В отношении некоторых вирусов также получены данные, обосновывающие их участие в патогенезе атеросклероза и дестабилизации бляшек. Нейраминидаза, группа ферментов, расщепляющих сialовую кислоту во время выхода вируса из клетки-хозяина, может индуцировать десиалирование липопротеидов, увеличивать поглощение липопротеидов низкой плотности и, таким образом, способствовать прогрессированию атеросклероза [149–151]. Описан механизм дестабилизации уязвимых атеросклеротических бляшек в артерии, опосредованный увеличением экспрессии матриксной металлопротеиназы-13 (MMP-13) при гриппе А [152].

В некоторых исследованиях значимая роль в повреждении сосудов отводится инфицированию периваскулярной жировой ткани (ПЖТ). В физиологических условиях ПЖТ обладает мощными антиатерогенными свойствами, опосредованными его способностью секретировать различные биологически активные факторы, которые участвуют в термогенезе и метаболизме жирных кислот. При патологических состояниях ПЖТ теряет свою термогенную способность и выделяет адипокины, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию, инфильтрацию воспалительными клетками, способствуя развитию атеросклероза [153, 154].

Показано, что содержание мРНК гриппа А в ПЖТ аорты у мышей было в ~4–8 раз выше, чем в стенке сосуда. Инфекция также увеличивала количество моноцитов Ly6Clow, Ly6Chigh в стенке сосуда, после чего следовала более интенсивная инфильтрация моноцитов в ПЖТ [155].

4. Ишемический инсульт вследствие тромбоза легочных вен. Патогенез тромбоза в легочных артериях и венах при респираторных инфекциях подробно описан.

Локальные легочные факторы, связанные с повреждением эндотелиоцитов, альвеолоцитов, отложением фибрина, отеком легких в совокупности с системными нарушениями гемостаза, характерными для инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, особенно тяжелого течения, способствуют образованию тромбов в сосудистом русле легких. Тромбоз легочных вен может стать причиной тромбоэмболического инсульта. Однако, связь между инфекцией и тромбозом легочных вен часто упускается из виду.

Опубликован ряд клинических сообщений о тромбоэмболии из вен легких при респираторных инфекциях, в том числе при COVID-19 [156–159]. Анализ тромботических осложнений COVID-19, выявил тромбозы вен легких у 5,8% умерших [18].

Необходимо обратить внимание на то, что легочные вены являются самым проксимальным источником тромбоэмболии. Следовательно, тщательная оценка легочных вен должна проводиться во всех случаях артериальной тромбоэмболии [160]. Понимание данного механизма тромбоэмболии важно, как для клиницистов, так и для врачей-патологоанатомов, особенно в тех случаях, когда не удается установить источник эмболии.

Заключение

Патогенез ишемического инсульта при острых инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей находится на пересечении альтерации, воспаления, иммунопатологических процессов и нарушения кровообращения. На основании анализа литературы, очевидно, что как бактериальная, так и вирусная инфекция,

несмотря на различия в механизмах воздействия на иммунную систему и гемостаз, могут инициировать прокоагулянтное состояние, опосредованное тканевым фактором, фактором фон Виллебранда, активацией тромбоцитов, нейтрофильных внеклеточных ловушек и снижением активности эндогенных антикоагулянтов.

Инфекционный процесс, локализованный в легких, характеризующийся повреждениями эндотелия сосудов легких, альвеолоцитов, внутриальвеолярным отложением фибрина, отеком, клеточной инфильтрацией, в совокупности с нарушениями гемостаза создает условия для формирования тромбов в сосудах легких.

Таким образом, легочные вены и вены могут являться источником тромбоэмболии сосудов головного мозга. Этот механизм развития тромбоэмболического инсульта во многом объясняет случаи острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей без сердечно-сосудистых факторов риска. Другой механизм ишемического инсульта связан с прямым или опосредованным воздействием патогенов на стабильность атеросклеротических бляшек в сосудах головного мозга, что в совокупности с прокоагулянтным дисбалансом, приводит к формированию атеротромбоза.

Понимание механизмов ишемического инсульта при респираторных инфекционных заболеваниях имеет важное значение для разработки целенаправленных терапевтических стратегий и улучшения результатов лечения пациентов. Клиническая настороженность относительно ишемического инсульта при острых инфекционных заболеваниях легких, является необходимым условием ведения таких пациентов.

Литература

1. Miller E. C., Elkind M. S. V. Infection and stroke: an update on recent progress. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16 (1): 2. DOI: 10.1007/s11910-015-0602-9. PMID: 26677196.
2. Collins S. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep.* 1932; 47: 2159–2189.
3. Meier C. R., Jick S. S., Derby L. E., Vasilakis C., Jick H., Meier C., Jick S., et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet.* 1998; 351 (9114): 1467–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736 (97)11084-4. PMID: 9605802.
4. Clayton T. C., Capps N. E., Stephens N. G., Wedzicha J. A., Meadw T. W. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. *Heart.* 2005; 91 (12): 1601–1602. DOI: 10.1136/hrt.2004.046920. PMID: 16287745.
5. Clayton T. C., Thompson M., Meade T. W. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Europ Heart J.* 2007; 29 (1): 96–103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm516. PMID: 18063596
6. Fu M., Wong K. S., Lam W. W. M., Wong G. W. K. Middle cerebral artery occlusion after recent mycoplasma pneumoniae infection. *J Neurol Sc.* 1998; 157 (1): 113–115. DOI: 10.1016/S0022-510X (98)00074-4. PMID: 9600687.
7. Fullerton H. J., Hills N. K., Elkind M. S. V., Dowling M. M., Wintermark M., Glaser C. A., Tan M., et al. Infection, vaccination, and childhood arterial ischemic stroke: Results of the VIPS study. *Neurol.* 2015; 85 (17): 1459–66. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002065. PMID: 26423434.
8. Amlie-Lefond C., Fullerton H. Rashes, sniffles, and stroke: a role for infection in ischemic stroke of childhood. *Infect Disord Drug Targets.* 2010; 10 (2): 67–75. DOI: 10.2174/187152610790963465. PMID: 20166975.
9. Kutleša M., Tešović G., Knezović I., Miše B., Višković K., Barišić N. Ischemic stroke associated with adenoviral infection in a 4-year-old boy. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121 (23–24): 776–779. DOI: 10.1007/s00508-009-1286-4. PMID: 20047116.
10. Cao Q., Yang F., Zhang J., Liang H., Liu X., Wang H. Features of childhood arterial ischemic stroke in China. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019; 38 (4): 317–25. DOI: 10.1080/15513815.2019.1588438. PMID: 30890011.
11. Grau A. J., Bugge F., Hacke W. Infektionskrankheiten als ursache und risikofaktor für zerebrovaskuläre ischämien. [Infectious diseases as a cause and risk factor for cerebrovascular ischemia]. *Nervenarzt.* 1996; 67 (8): 639–49. DOI: 10.1007/s001150050036. PMID: 8805109.
12. Grau A. J., Bugge F., Heindl S., Steichen-Wiehn C., Banerjee T., Maiwald M., Rohlf M., et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke.* 1995; 26 (3): 373–9. DOI: 10.1161/01.STR.26.3.373. PMID: 7886709.
13. Boehme A. K., Luna J., Kulick E. R., Kamel H., Elkind M. S. V. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5 (4): 456–463. DOI: 10.1002/acn3.545. PMID: 29687022.
14. Merkler A. E., Parikh N. S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E., Lantos J., et al. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 versus patients with influenza. *JAMA Neurol.* 2020. DOI: 10.1101/2020.05.18.20105494. PMID: 32614385.
15. Ward A., Sarraju A., Lee D., Bhasin K., Gad S., Beetel R., Chang S., et al. COVID-19 is associated with higher risk of venous thrombosis,

- but not arterial thrombosis, compared with influenza: Insights from a large US cohort. *PLoS ONE*. 2022; 17 (1): e0261786. DOI: 10.1371/journal.pone.0261786. PMID: 35020742.
16. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022; 269 (4): 1731–40. DOI: 10.1007/s00415-021-10837-7. PMID: 34652503.
 17. Babkina A. S., Yadgarov M.Ya., Lyubomudrov M. A., Ostrova I. V., Volkov A. V., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., et al. Morphologic findings in the cerebral cortex in COVID-19: association of microglial changes with clinical and demographic variables. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1407. DOI: 10.3390/biomedicines11051407. PMID: 37239078.
 18. Babkina A. S., Yadgarov M. Y., Volkov A. V., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., Golubev A. M. Spectrum of thrombotic complications in fatal cases of COVID-19: focus on pulmonary artery thrombosis in situ. *Viruses*. 2023; 15 (8): 1681. DOI: 10.3390/v15081681. PMID: 37632023.
 19. De Souza A. M. L. B., De Araújo E. F., Junior N. C., Raimundo A. C. S., Pereira A. C., De Castro Meneghim M. Association between SARS-CoV-2 and stroke: perspectives from a metaumbrella-review. *BMC Neurol*. 2025; 25 (1): 97. DOI: 10.1186/s12883-025-04041-7. PMID: 40055630.
 20. Wang J. E.-H., Tsai S.-J., Wang Y.-P., Chen T.-J., Wang T.-J., Chen M.-H. Bacterial pneumonia and stroke risk: a nationwide longitudinal follow-up study. *Curr Neurol Res*. 2023; 20 (5): 578–85. DOI: 10.2174/0115672026280736240108093755. PMID: 38288840.
 21. Zurrú M. C., Alonso J. C., Brescacin L., Romano M., Cámara L. A., Waisman G., Cristiano E., et al. Recent respiratory infection predicts atherothrombotic stroke: case-control study in a Buenos Aires healthcare system. *Stroke*. 2009; 40 (6): 1986–1990. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.535559. PMID: 19359651.
 22. Paganini-Hill A., Lozano E., Fischberg G., Barreto M. P., Rajamani K., Ameriso S. F., Heseltine P. N. R., et al. Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. *Stroke*. 2003; 34 (2): 452–457. DOI: 10.1161/01.STR.0000053451.28410.98. PMID: 12574559.
 23. Taylor L. D., Ameen O. S., Zaharie S.-D. Complete clinicopathological case report of a young patient dying of COVID-19-related stroke. *Am J Forensic Med Pathol*. 2021; 42 (2): 160–163. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000668.
 24. Beach T. G., Sue L. I., Intorcía A. J., Glass M. J., Walker J. E., Arce R., Nelson C. M., et al. Acute brain ischemia, infarction and hemorrhage in subjects dying with or without autopsy-proven acute pneumonia *MedRxiv [Preprint]*. 2021; 22.21254139. DOI: 10.1101/2021.03.22.21254139. PMID: 33791728.
 25. Арипов А. Н., Каюмов У. К., Иноятова Ф. Х., Хидоятова М. Р. Роль легких в системе гемостаза (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 411–416. Arifov A. N., Kayumov U. K., Inoyatova F.Kh., Khidoyatova M. R. Role of lungs in the hemostasis system (review of literature). *Klin Lab Diagn*. 2021; 66 (7): 411–416. (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-411-416. PMID: 34292683.
 26. Bos L. D. J., Ware L. B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet*. 2022; 400 (10358): 1145–56. DOI: 10.1016/S0140-6736 (22)01485-4. PMID: 36070787.
 27. Stroo I., Ding C., Novak A., Yang J., Roelofs J. J. T. H., Meijers J. C. M., Revenko A. S., et al. Inhibition of the extrinsic or intrinsic coagulation pathway during pneumonia-derived sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018; 315 (5): L799–809. DOI: 10.1152/ajplung.00014.2018. PMID: 30136609.
 28. Horan J. T., Francis C. W., Falsey A. R., Kolassa J., Smith B. H., Hall W. J. Prothrombotic changes in hemostatic parameters and C-reactive protein in the elderly with winter acute respiratory tract infections. *Thromb Haemost*. 2001; 85 (2): 245–249. PMID: 11246541.
 29. Van Wissen M., Keller T. T., Van Gorp E. C. M., Gerdes V. E. A., Meijers J. C. M., Van Doornum G. J. J., Büller H. R., et al. Acute respiratory tract infection leads to procoagulant changes in human subjects. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (7): 1432–1434. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04340.x. PMID: 21605331.
 30. Milbrandt E. B., Reade M. C., Lee M., Shook S. L., Angus D. C., Kong L., et al. *GenIMS Investigators*. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med*. 2009; 15 (11–12): 438–45. DOI: 10.2119/molmed.2009.00091. PMID: 19753144.
 31. Tan C. W., Wong W. H., Cheen M. H. H., Chu Y. M. H., Lim S. S., Ng L. C. K., Yeo D. G. D., et al. Assessment of aPTT-based clot waveform analysis for the detection of haemostatic changes in different types of infectious infections. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 14186. DOI: 10.1038/s41598-020-71063-1. PMID: 32843693.
 32. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti E., Brazzi L., Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020; 46 (6): 1099–1102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2. PMID: 32291463.
 33. Mattila K. J., Valtonen V. V., Nieminen M. S., Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*. 1998; 26 (3): 719–734. DOI: 10.1086/514570. PMID: 9524851.
 34. Tripodi A., Rossi S. C., Clerici M., Merati G., Scalabrino E., Mancini L., Baronciani L., et al. Pro-coagulant imbalance in patients with community acquired pneumonia assessed on admission and one month after hospital discharge. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*. 2021; 59 (10): 1699–708. DOI: 10.1515/cclm-2021-0538. PMID: 34192831.
 35. Eilertsen K.-E., Østerud B. Tissue factor: (patho)physiology and cellular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15 (7): 521–38. DOI: 10.1097/00001721-200410000-00001. PMID: 15389118.
 36. Musher D. M., Rueda A. M., Kaka A. S., Mapara S. M. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (2): 158–65. DOI: 10.1086/518849. PMID: 17578773.
 37. Pieralli E., Vannucchi V., Nozzoli C., Augello G., Dentali F., De Marzi G., Uomo G., et al. Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 116. DOI: 10.1186/s12879-021-05781-w. PMID: 33494707.
 38. Africano H. F., Serrano-Mayorga C. C., Ramirez-Valbuena P. C., Bustos I. G., Bastidas A., Vargas H. A., Gómez S., et al. Major adverse cardiovascular events during invasive pneumococcal disease are serotype dependent. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (11): e711–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa1427. PMID: 32964223.
 39. Guan X. R., Jiang L. X., Ma X. H. Relationship between *Mycoplasma pneumoniae* infection and acute myocardial infarction. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2008; 20 (4): 236–237. (Chinese). PMID: 18419961.
 40. Momiyama Y., Ohmori R., Taniguchi H., Nakamura H., Ohsuzu F. Association of mycoplasma pneumoniae infection with coronary artery disease and its interaction with chlamydial infection. *Atherosclerosis*. 2004; 176 (1): 139–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.019. PMID: 15306186.
 41. Long B., Brady W. J., Koefman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (7): 1504–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. PMID: 32317203.
 42. Del Prete A., Conway F., Della Rocca D. G., Biondi-Zoccai G., De Felice F., Musto C., Picichè M., et al. COVID-19, acute myocardial injury, and infarction. *Card Electrophysiol Clin*. 2022; 14 (1): 29–39. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.004. PMID: 35221083.
 43. Josü R. J., Williams A., Manuel A., Brown J. S., Chambers R. C. Targeting coagulation activation in severe COVID-19 pneumonia: lessons from bacterial pneumonia and sepsis. *Eur Respir Rev*. 2020; 29 (157): 200240. DOI: 10.1183/16000617.0240-2020. PMID: 33004529.
 44. Coughlin S. R. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000; 407 (6801): 258–64. DOI: 10.1038/35025229. PMID: 11001069.
 45. Bastarache J. A., Wang L., Geiser T., Wang Z., Albertine K. H., Matthay M. A., Ware L. B. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax*. 2007; 62 (7): 608–16. DOI: 10.1136/thx.2006.063305. PMID: 17356058.
 46. Levi M., van der Poll T., Schultz M. New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis. *Neth J Med*. 2012; 70 (3): 114–120. PMID: 22516575.
 47. Rijneveld A. W., Weijer S., Bresser P., Florquin S., Vlasuk G. P., Rote W. E., Spek C. A., et al. Local activation of the tissue factor-VIIa pathway in patients with pneumonia and the effect of inhibition of this pathway in murine pneumococcal pneumonia. *Crit Care Med*. 2006; 34 (6): 1725–1730. DOI: 10.1097/01.CCM.0000218807.20570.C2. PMID: 16625114.
 48. Beutler B., Rietschel E. Th. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3 (2): 169–76. DOI: 10.1038/nri1004. PMID: 12563300.
 49. Weidenmaier C., Peschel A. Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in gram-positive physiology and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6 (4): 276–287. DOI: 10.1038/nrmicro1861. PMID: 18327271.
 50. Hoogerwerf J. J., De Vos A. F., Bresser P., Van Der Zee J. S., Pater J. M., De Boer A., Tanck M., et al. Lung inflammation induced by lipoteichoic acid or lipopolysaccharide in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (1): 34–41. DOI: 10.1164/rccm.200708-1261OC. PMID: 18403723.
 51. Hoogerwerf J. J., de Vos A. F., Levi M., Bresser P., van der Zee J. S., Draing C., von Aulock S., van der Poll T. Activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the human lung on bronchial instillation of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide. *Crit Care*

- Med.* 2009; 37 (2): 619-625. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819584f9. PMID: 19114879.
52. Van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Crit Care.* 2008; 12 Suppl 6 (Suppl 6): S3. DOI: 10.1186/cc7026. PMID: 19105796.
 53. Antoniak S., Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 2014; 123 (17): 2605-13. DOI: 10.1182/blood-2013-09-526277. PMID: 24632711.
 54. Antoniak S., Tatsumi K., Hisada Y., Milner J. J., Neidich S. D., Shaver C. M., Pawlinski R., et al. Tissue factor deficiency increases alveolar hemorrhage and death in influenza A virus-infected mice. *J Thromb Haemost.* 2016; 14 (6): 1238-1248. DOI: 10.1111/jth.13307. PMID: 26947929.
 55. Shibamiya A., Hersemeyer K., Schmidt Wöll T., Sedding D., Daniel J.-M., Bauer S., Koyama T., et al. A key role for toll-like receptor-3 in disrupting the hemostasis balance on endothelial cells. *Blood.* 2009; 113 (3): 714-722. DOI: 10.1182/blood-2008-02-137901. PMID: 18971420.
 56. Mackman N., Antoniak S., Wolberg A. S., Kasthuri R., Key N. S. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40 (9): 2033-44. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314514. PMID: 32657623.
 57. DiNicolantonio J. J., McCarty M. Thrombotic complications of COVID-19 may reflect an upregulation of endothelial tissue factor expression that is contingent on activation of endosomal NADPH oxidase. *Open Heart.* 2020; 7 (1): e001337. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001337. PMID: 32532805.
 58. Choi G., Schultz M. J., Van Till J. W. O., Bresser P., van der Zee J. S., Boermeester M. A., Levi M., et al. Disturbed alveolar fibrin turnover during pneumonia is restricted to the site of infection. *Eur Respir J.* 2004; 24 (5): 786-9. DOI: 10.1183/09031936.04.00140703. PMID: 15516673.
 59. Bastarache J. A., Fremont R. D., Kropski J. A., Bossert F. R., Ware L. B. Procoagulant alveolar microparticles in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009; 297 (6): L1035-41. DOI: 10.1152/ajplung.00214.2009. PMID: 19700643.
 60. Choi G., Wolthuis E. K., Bresser P., Levi M., Van Der Poll T., Dzoljic M., Vroom M. B., et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology.* 2006; 105 (4): 689-695. DOI: 10.1097/00000542-200610000-00013. PMID: 17006066.
 61. Iacoviello L., Di Castelnuovo A., De Curtis A., Agnoli C., Frasca G., Mattiello A., Matullo G., et al. Circulating tissue factor levels and risk of stroke: findings from the EPICOR study. *Stroke.* 2015; 46 (6): 1501-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008678. PMID: 25931463.
 62. Tatsumi K., Mackman N. Tissue factor and atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22 (6): 543-9. DOI: 10.5551/jat.30940. PMID: 26016513.
 63. Ito T., Kakuuchi M., Maruyama I. Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 95. DOI: 10.1186/s13054-021-03524-6. PMID: 33685461.
 64. Ito T., Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 168-73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04319.x. PMID: 21781252.
 65. Urano T., Castellino F. J., Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *J Thromb Haemost.* 2018; 16 (8): 1487-97. DOI: 10.1111/jth.14157. PMID: 29779246.
 66. Bajaj M. S., Kuppusuamy M. N., Manepalli A. N., Bajaj S. P. Transcriptional expression of tissue factor pathway inhibitor, thrombomodulin and von Willebrand factor in normal human tissues. *J Thromb Haemost.* 1999; 82 (3): 1047-1052. PMID: 10494762.
 67. Bastarache J. A., Wang L., Wang Z., Albertine K. H., Matthay M. A., Ware L. B. Intra-alveolar tissue factor pathway inhibitor is not sufficient to block tissue factor procoagulant activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008; 294 (5): L874-81. DOI: 10.1152/ajplung.00372.2007. PMID: 18310227.
 68. van den Boogaard F. E., van 't Veer C., Roelofs J. J. T. H., Meijers J. C. M., Schultz M. J., Broze Jr G., van der Poll T. Endogenous tissue factor pathway inhibitor has a limited effect on host defense in murine pneumococcal pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2015; 114 (07): 115-122. DOI: 10.1160/TH14-12-1053. PMID: 25832548.
 69. Higuchi D. A., Wun T. C., Likert K. M., Broze G. J. Jr. The effect of leukocyte elastase on tissue factor pathway inhibitor. *Blood.* 1992; 79 (7): 1712-1719. PMID: 1558967.
 70. Yun T. H., Cott J. E., Tapping R. I., Schlauch J. M., Morrissey J. H. Proteolytic inactivation of tissue factor pathway inhibitor by bacterial omptins. *Blood.* 2009; 113 (5): 1139-48. DOI: 10.1182/blood-2008-05-157180. PMID: 18988866.
 71. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.-L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., Brinkmann V., et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010; 16 (8): 887-896. DOI: 10.1038/nm.2184. PMID: 20676107.
 72. Maroney S. A., Mast A. E. Tissue factor pathway inhibitor and bacterial infection. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 (1): 119-121. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04111.x. PMID: 21210950.
 73. De Moerloose P., De Benedetti E., Nicod L., Vifian C., Reber G. Procoagulant activity in bronchoalveolar fluids: No relationship with tissue factor pathway inhibitor activity. *Thromb Res.* 1992; 65 (4-5): 507-18. DOI: 10.1016/0049-3848(92)90202-L. PMID: 1615494.
 74. El Solh A. A., Choi G., Schultz M. J., Pineda L. A., Mankowski C. Clinical and hemostatic responses to treatment in ventilator-associated pneumonia: role of bacterial pathogens. *Crit Care Med.* 2007; 35 (2): 490-6. DOI: 10.1097/01.CCM.0000253308.93761.09. PMID: 17205031.
 75. Wunderink R. G., Laterre P.-F., Francois B., Perrotin D., Artigas A., Vidal L. O., Lobo S. M., et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (11): 1561-8. DOI: 10.1164/rccm.201007-1167OC. PMID: 21297074.
 76. Winckers K., Ten Cate H., Hackeng T. M. The role of tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis and arterial thrombosis. *Blood Rev.* 2013; 27 (3): 119-32. DOI: 10.1016/j.blre.2013.03.001. PMID: 23631910.
 77. Won T., Wood M. K., Hughes D. M., Talar M. V., Ma Z., Schneider J., Skinner J. T., et al. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs. *EBioMedicine.* 2022; 75: 103812. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103812. PMID: 35033854.
 78. Griffin J. H., Fernández J. A., Gale A. J., Mosnier L. O. Activated protein C. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 Suppl 1: 73-80. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02491.x. PMID: 17635713.
 79. Isshiki T., Sakamoto S., Kinoshita A., Sugino K., Kurosaki A., Homma S. Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration.* 2015; 89 (3): 201-207. DOI: 10.1159/000369828. PMID: 25659984.
 80. Yin Q., Liu B., Chen Y., Zhao Y., Li C. Soluble thrombomodulin to evaluate the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Inflammation.* 2014; 37 (4): 1271-1279. DOI: 10.1007/s10753-014-9854-9. PMID: 24573987.
 81. Guo S.-C., Xu C.-W., Liu Y.-Q., Wang J.-F., Zheng Z.-W. Changes in plasma levels of thrombomodulin and D-dimer in children with different types of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013; 15 (8): 619-622. (in Chinese). PMID: 23965872.
 82. Yamazaki A., Nukui Y., Kameda T., Saito R., Koda Y., Ichimura N., Tohda S., et al. Variation in presepsin and thrombomodulin levels for predicting COVID-19 mortality. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 21493. DOI: 10.1038/s41598-023-48633-0. PMID: 38057335.
 83. Padilla S., Andreo M., Marco P., Marco-Rico A., Ledesma C., Fernández-González M., García-Abellán J., et al. Enhanced prediction of thrombotic events in hospitalized COVID-19 patients with soluble thrombomodulin. *PLoS ONE.* 2025; 20 (3): e0319666. DOI: 10.1371/journal.pone.0319666. PMID: 40106444.
 84. Rijnveld A. W., Weijer S., Florquin S., Esmon C. T., Meijers J. C. M., Speelman P., Reitsma P. H., et al. Thrombomodulin mutant mice with a strongly reduced capacity to generate activated protein C have an unaltered pulmonary immune response to respiratory pathogens and lipopolysaccharide. *Blood.* 2004; 103 (5): 1702-9. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1380. PMID: 14592828.
 85. Choi G., Schultz M. J., Levi M., van der Poll T., Millo J. L., Garrard C. S. Protein C in pneumonia. *Thorax.* 2005; 60 (8): 705-706. DOI: 10.1136/thx.2004.037341. PMID: 16061717.
 86. Esmon C. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32 (S 1): 049-60. DOI: 10.1055/s-2006-939554. PMID: 16673266.
 87. Eckle I., Seitz R., Egbring R., Kolb G., Havemann K. Protein C degradation *in vitro* by neutrophil elastase. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1991; 372 (2): 1007-14. DOI: 10.1515/bchm3.1991.372.2.1007. PMID: 1793515.
 88. Yamamoto K., Loskutoff D. J. Extrahepatic expression and regulation of protein C in the mouse. *Am J Pathol.* 1998; 153 (2): 547-555. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65597-6. PMID: 9708814.
 89. Warkentin T. E., Pai M. Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis: is 'shock liver' the un-

- recognized provocation of ischemic limb necrosis? *J Thromb Haemost.* 2016; 14 (2): 231–235. DOI: 10.1111/jth.13219. PMID: 26662371.
90. Ware L. B., Fang X., Matthay M. A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 285 (3): L514–L521. DOI: 10.1152/ajplung.00442.2002. PMID: 12754194.
91. Frantzeskaki E., Armaganidis A., Orfanos S. E. Immuno-thrombosis in acute respiratory distress syndrome: cross talks between inflammation and coagulation. *Respiration.* 2017; 93 (3): 212–25. DOI: 10.1159/000453002. PMID: 27997925.
92. Wyjck K., Bazan-Socha S., Celejewska-Wójcik N., Górka K., Licholai S., Polok K., Stachura T., et al. Decreased protein C activity, lower ADAMTS13 antigen and free protein S levels accompanied by unchanged thrombin generation potential in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb Res.* 2023; 223: 80–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.01.016. PMID: 36709678.
93. De Boer J. D., Kager L. M., Roelofs J. J., Meijers J. C., De Boer O. J., Weiler H., Isermann B., et al. Overexpression of activated protein C hampers bacterial dissemination during pneumococcal pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2014; 14 (1): 559. DOI: 10.1186/s12879-014-0559-3. PMID: 25366058.
94. Macko R. E., Ameriso S. F., Gruber A., Griffin J. H., Fernandez J. A., Barndt R., Quismorio F. P., et al. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. *Stroke.* 1996; 27 (11): 2005–11. DOI: 10.1161/01.STR.27.11.2005. PMID: 8898806.
95. Russell J. A. Genetics of coagulation factors in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003; 31 (Suppl): S243–7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000057870.61079.3E. PMID: 12682447.
96. Ryu K. H., Hindman B. J., Reasoner D. K., Dexter F. Heparin reduces neurological impairment after cerebral arterial air embolism in the rabbit. *Stroke.* 1996; 27 (2): 303–310. DOI: 10.1161/01.str.27.2.303. PMID: 8571428.
97. Sims P. J., Wiedmer T. Induction of cellular procoagulant activity by the membrane attack complex of complement. *Semin Cell Biol.* 1995; 6 (5): 275–282. DOI: 10.1006/scel.1995.0037. PMID: 8562920.
98. Keragala C. B., Draxler D. F., McQuilten Z. K., Medcalf R. L. Haemostasis and innate immunity — a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol.* 2018; 180 (6): 782–98. DOI: 10.1111/bjh.15062. PMID: 29265338.
99. Lüscher E. F. Induction of platelet aggregation by immune complexes. *Ser Haematol.* 1970; 3 (4): 121–129. PMID: 4107202.
100. Penny R., Castaldi P. A., Whited H. M. Inflammation and haemostasis in paraproteinaemias. *Br J Haematol.* 1971; 20 (1): 35–44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1971.tb00784.x. PMID: 4924493.
101. Lisiewicz J. Rola leukocytów w biomorfiozie zakrzepów i krzepnięciu krwi [The role of leukocytes in the biomorphosis of thrombosis and blood coagulation]. *Acta Physiol Pol.* 1971; 22 (6): 785–789. (in Polish). PMID: 5292643.
102. Levine P. H., Weinger R. S., Simon J., Scoon K. L., Krinsky N. I. Leukocyte-platelet interaction. Release of hydrogen peroxide by granulocytes as a modulator of platelet reactions. *J Clin Invest.* 1976; 57 (4): 955–63. DOI: 10.1172/JCI108372. PMID: 947961.
103. Vazquez-Garza E., Jerjes-Sanchez C., Navarrete A., Joya-Harrison J., Rodriguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immuno-thrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis.* 2017; 44 (3): 377–85. DOI: 10.1007/s11239-017-1528-7. PMID: 28730407.
104. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18 (2): 134–47. DOI: 10.1038/nri.2017.105. PMID: 28990587.
105. Poremskaya O., Zinslerling V., Tomson V., Toropova Y., Starikova E., Masle V., Bulavinova N., et al. Neutrophils mediate pulmonary artery thrombosis in situ. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (10): 5829. DOI: 10.3390/ijms23105829. PMID: 35628637.
106. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303 (5663): 1532–5. DOI: 10.1126/science.1092385. PMID: 15001782.
107. Semeraro F., Ammolio C. T., Morrissey J. H., Dale G. L., Friese P., Esmon N. L., Esmon C. T. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011; 118 (7): 1952–61. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343061. PMID: 21673343.
108. Fuchs T. A., Bhandari A. A., Wagner D. D. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice. *Blood.* 2011; 118 (13): 3708–14. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332676. PMID: 21700775.
109. Luf A., Müller J. P., Brehm M. A. A biophysical view on von Willebrand factor activation. *J Cell Physiol.* 2018; 233 (2): 799–810. DOI: 10.1002/jcp.25887. PMID: 28256724.
110. Zhang C., Kelkar A., Neelamegham S. Von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain. *Blood Adv.* 2019; 3 (7): 957–68. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030122. PMID: 30936056.
111. South K., Lane D. A. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost.* 2018; 16 (1): 6–18. DOI: 10.1111/jth.13898. PMID: 29108103.
112. Grössle S., Huck V., Pappelbaum K. I., Gorzelanny C., Aponte-Santamaria C., Baldauf C., Gräter E., et al. von Willebrand factor directly interacts with DNA from neutrophil extracellular traps. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34 (7): 1382–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303016. PMID: 24790143.
113. Yang J., Wu Z., Long Q., Huang J., Hong T., Liu W., Lin J. Insights into immuno-thrombosis: the interplay among neutrophil extracellular trap, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Front Immunol.* 2020; 11: 610696. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610696. PMID: 33343584.
114. Fuchs T. A., Brill A., Wagner D. D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32 (8): 1777–83. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.242859. PMID: 22652600.
115. Noubouossie D. E., Whelihan M. F., Yu Y.-B., Sparkenbaugh E., Pawlinski R., Monroe D. M., Key N. S. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017; 129 (8): 1021–9. DOI: 10.1182/blood-2016-06-722298. PMID: 27919911.
116. Doevelaar A. A. N., Bachmann M., Hölzer B., Seibert F. S., Rohn B. J., Bauer F., Witzke O., et al. Von Willebrand factor multimer formation contributes to immuno-thrombosis in coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2021; 49 (5): e512–e520. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004918. PMID: 33591004.
117. Pham T. T., Punsawad C., Glaharn S., De Meyer S. F., Viriyavejakul P., van den Steen P. E. Release of endothelial activation markers in lungs of patients with malaria-associated acute respiratory distress syndrome. *Malar J.* 2019; 18 (1): 395. DOI: 10.1186/s12936-019-3040-3. PMID: 31796023.
118. Favalaro E. J., Henry B. M., Lippi G. Increased V.W.F and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro)thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021; 47 (4): 400–418. DOI: 10.1055/s-0041-1727282. PMID: 33893632.
119. Babkina A. S., Ostrova I. V., Yadgarov M. Y., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., Volkov A. V., Golubev A. M. The role of Von Willebrand factor in the pathogenesis of pulmonary vascular thrombosis in COVID-19. *Viruses.* 2022; 14 (2): 211. DOI: 10.3390/v14020211. PMID: 35215805.
120. Lüttge M., Fulde M., Talay S. R., Nerlich A., Rohde M., Preissner K. T., Hammerschmidt S., et al. Streptococcus pneumoniae induces exocytosis of Weibel-Palade bodies in pulmonary endothelial cells. *Cell Microbiol.* 2012; 14 (2): 210–225. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2011.01712.x. PMID: 21999205.
121. Martens C. P., Peetermans M., Vanassche T., Verhamme P., Jacquemin M., Martinod K. Peptidylarginine deiminase 4 and ADAMTS13 activity in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023; 378 (1890): 20230042. DOI: 10.1098/rstb.2023.0042. PMID: 37778390.
122. Голубев А. М., Мороз В. В., Лысенко Д. В., Кузовлев А. Н., Остапченко Д. А. ИВЛ-индуцированное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование). *Общая реаниматология.* 2006; 2 (4): 8–12. Golubev A. M., Moroz V. V., Lyusenko D. V., Kuzovlev A. N., Ostapchenko D. A. Artificial ventilation-induced acute lung lesion: experimental, morphological study. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2006; 2 (4): 8–12. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2006-4-8-12
123. Ибадов П. А., Сабиров Д. М., Эшонходжаев О. Д., Ибрагимов С. Х., Азизова Г. М., Угарова Т. Б. Факторы риска развития и тяжелого течения вентилятор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов на пролонгированной искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (5): 46–52. Ibadov R. A., Sabirov D. M., Eshonkhodjaev O. D., Ibragimov S. Kh., Azizova G. M., Ugarova T. B. Risk factors for the development and severe course of ventilator-associated tracheobronchitis in patients with prolonged mechanical ventilation. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (5): 46–52. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2320.
124. Yiming M. T., Lederer D. J., Sun L., Huertas A., Issekutz A. C., Bhat-tacharya S. Platelets enhance endothelial adhesiveness in high tidal volume ventilation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008; 39 (5): 569–575. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0332OC. PMID: 18483418.
125. Klopff J., Brostjan C., Eilenberg W., Neumayer C. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (2): 559. DOI: 10.3390/ijms22020559. PMID: 33429925.

126. Gao X, Zhao X, Li J, Liu C, Li W, Zhao J, Li Z, et al. Neutrophil extracellular traps mediated by platelet microvesicles promote thrombosis and brain injury in acute ischemic stroke. *Cell Commun Signal*. 2024; 22 (1): 50. DOI: 10.1186/s12964-023-01379-8. PMID: 38233928.
127. Laridan E, Denorme F, Desender L, Francois O, Andersson T, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Ann Neurol*. 2017; 82 (2): 223–232. DOI: 10.1002/ana.24993. PMID: 28696508.
128. Peca-Martínez C, Durán-Laforet V, García-Culebras A, Ostos F, Hernández-Jiménez M, Bravo-Ferrer I, Pérez-Ruiz A, et al. Pharmacological modulation of neutrophil extracellular traps reverses thrombotic stroke tPA (tissue-type plasminogen activator) resistance. *Stroke*. 2019; 50 (11): 3228–37. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026848. PMID: 31526124.
129. Longstaff C, Varjú I, Sótónyi P, Szabó L, Krumrey M, Hoell A, Bóta A, et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J Biol Chem*. 2013; 288 (10): 6946–56. DOI: 10.1074/jbc.M112.404301. PMID: 23293023.
130. Patel R. B., Jha A. B., Jain A., Verma A. K., Saini S., Muia J., Gurung P, et al. Imbalanced VWF-ADAMTS13 axis contributes to the detrimental impact of a preceding respiratory tract infection on stroke. *Blood Adv*. 2025; 9 (6): 1330–41. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014622. PMID: 39787593.
131. Luka N., South K., Jones R., Unsworth A. J., Coutts G., Mosneag I., Younas M., et al. The role of the VWF/ADAMTS13 Axis in the thromboinflammatory response in ischemic stroke after SARS-CoV2 infection. *Brain Behav*. 2025; 15 (2): e70348. DOI: 10.1002/brb3.70348. PMID: 39972966.
132. Li J., Geng Y., Luo Y., Sun X., Guo Y., Dong Z. Pathological roles of NETs-platelet synergy in thrombotic diseases: from molecular mechanisms to therapeutic targeting. *Int Immunopharmacol*. 2025; 159: 114934. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114934. PMID: 40418882.
133. Sharma S., Tyagi T., Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: unravelling new therapeutic targets. *Front Immunol*. 2022; 13: 1039843. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039843. PMID: 36451834.
134. Violi F, Cangemi R, Calviere C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (9): 1391–400. DOI: 10.1111/jth.12646. PMID: 24954194.
135. Mirsaeidi M., Peyrani P., Aliberti S., Filardo G., Bordon J., Blasi F., Ramirez J. A. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010; 137 (2): 416–20. DOI: 10.1378/chest.09-0998. PMID: 19837825.
136. Kreuz R. P., Bliden K. P., Tantry U. S., Gurbel P. A. Viral respiratory tract infections increase platelet reactivity and activation: an explanation for the higher rates of myocardial infarction and stroke during viral illness. *J Thromb Haemost*. 2005; 3 (9): 2108–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01474.x. PMID: 16102122.
137. Consolo E, Della Valle P, Saracino M., Bonora M., Donadoni G., Ciceri F, Tresoldi M., et al. Platelet activation state in early stages of COVID-19. *Minerva Anestesiol*. 2022; 88 (6): 472–478. DOI: 10.23736/S0375-9393.22.16054-2. PMID: 35315619.
138. McMullen PD., Cho J. H., Miller J. L., Husain A. N., Pytel P., Krausz T. A descriptive and quantitative immunohistochemical study demonstrating a spectrum of platelet recruitment patterns across pulmonary infections including COVID-19. *Am J Clin Path*. 2021; 155 (3): 354–63. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa230. PMID: 33174599.
139. Leinonen M., Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J*. 2000; 34 (1): 12–20. DOI: 10.1080/14017430050142341. PMID: 10816055.
140. Бабкина А. С., Голубев А. М., Острова И. В., Волков А. В., Кузовлев А. Н. Морфологические изменения головного мозга при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 4–15. Babkina A. S., Golubev A. M., Ostrova I. V., Volkov A. V., Kuzovlev A. N. Brain morphological changes in COVID-19. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 4–15. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-1-0.
141. Ezzahiri R., Nelissen-rancken H., Kurvers H., Stassen F, Vliegen I., Grauls G., Vanpul M., et al. *Chlamydia pneumoniae* (Chlamydia pneumoniae) accelerates the formation of complex atherosclerotic lesions in Apo E3-Leiden mice. *Cardiovasc Res*. 2002; 56 (2): 269–76. DOI: 10.1016/S0008-6363 (02)00544-8. PMID: 12393097.
142. Vanderwal A. *Chlamydia pneumoniae* inside the atherosclerotic plaque — does it affect plaque inflammation and plaque progression? *Cardiovasc Res*. 2002; 56 (2): 178–80. DOI: 10.1016/S0008-6363 (02)00652-1. PMID: 12393086.
143. Pigarevskii P. V., Mal'tseva S.V., Snegova V. A., Davydova N. G., Guseva V. A. *Chlamydia pneumoniae* and immunoinflammatory reactions in an unstable atherosclerotic plaque in humans. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 159 (2): 278–81. DOI: 10.1007/s10517-015-2941-6. PMID: 26085364.
144. Bartlett B., Ludewick H. P., Verma S., Corrales-Medina V.E., Waterer G., Lee S., Dwivedi G. Cardiovascular changes after pneumonia in a dual disease mouse model. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 11124. DOI: 10.1038/s41598-022-15507-w. PMID: 35778475.
145. Boumegous M., Raju M., Gardiner J., Hammer N., Saleh Y., Al-Abcha A., Kalra A., et al. Interaction between bacteria and cholesterol crystals: implications for endocarditis and atherosclerosis. *PLoS ONE*. 2022; 17 (2): e0263847. DOI: 10.1371/journal.pone.0263847. PMID: 35180238.
146. Li Y., Zhang M., Li Y., Shen Y., Wang X., Li X., Wang Y., et al. Flagellar hook protein FlgE promotes macrophage activation and atherosclerosis by targeting ATP5B. *Atherosclerosis*. 2024; 390: 117429. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117429. PMID: 38278062.
147. Lanter B. B., Sauer K., Davies D. G. Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. *mBio*. 2014; 5 (3): e01206-14. DOI: 10.1128/mBio.01206-14. PMID: 24917599.
148. Canducci F., Saita D., Foglieni C., Piscopiello M. R., Chiesa R., Colombo A., Cianflone D., et al. Cross-reacting antibacterial auto-antibodies are produced within coronary atherosclerotic plaques of acute coronary syndrome patients. *PLoS ONE*. 2012; 7 (8): e42283. DOI: 10.1371/journal.pone.0042283. PMID: 22879930.
149. Demina E. P., Smutova V., Pan X., Fougerat A., Guo T., Zou C., Chakraborty R., et al. Neuraminidases 1 and 3 trigger atherosclerosis by desialylating low-density lipoproteins and increasing their uptake by macrophages. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10: e018756. DOI: 10.1161/JAHA.120.018756. PMID: 33554615.
150. Mezentsev A., Bezsonov E., Kashirskikh D., Baig M. S., Eid A. H., Orekhov A. Proatherogenic sialidases and desialylated lipoproteins: 35 years of research and current state from bench to bedside. *Biomedicines*. 2021; 9 (6): 600. DOI: 10.3390/biomedicines9060600. PMID: 34070542.
151. Jung S.-H., Lee K.-T. Atherosclerosis by virus infection — a short review. *Biomedicines*. 2022; 10 (10): 2634. DOI: 10.3390/biomedicines10102634. PMID: 36289895.
152. Lee H. S., Noh J. Y., Shin O. S., Song J. Y., Cheong H. J., Kim W. J. Matrix metalloproteinase-13 in atherosclerotic plaque is increased by influenza A virus infection. *J Infect Dis*. 2020; 221 (2): 256–66. DOI: 10.1093/infdis/jiz580. PMID: 31693113.
153. Qi X.-Y., Qu S.-L., Xiong W.-H., Rom O., Chang L., Jiang Z.-S. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 134. DOI: 10.1186/s12933-018-0777-x. PMID: 30305178.
154. Chang L., Milton H., Eitzman D. T., Chen Y. E. Paradoxical roles of perivascular adipose tissue in atherosclerosis and hypertension. *Circ J*. 2013; 77 (1): 11–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-1393. PMID: 23207957.
155. Oseghale O., Liang S., Coward-Smith M., To E. E., Erlich J. R., Luong R., Liang F, et al. Influenza A virus elicits peri-vascular adipose tissue inflammation and vascular dysfunction of the aorta in pregnant mice. *PLoS Pathog*. 2022; 18 (8): e1010703. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010703. PMID: 35930608.
156. Zheng P., Zhang N., Chen Z. Pulmonary abscess combined with pulmonary vein thrombosis and stroke: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024; 33 (1): 107461. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107461. PMID: 38000110.
157. Albrecht P., Stettner M., Husseini L., Macht S., Jander S., Mackenzie C., Oesterlee U., et al. An embologenic pulmonary abscess leading to ischemic stroke and secondary brain abscess. *BMC Neurol*. 2012; 12 (1): 133. DOI: 10.1186/1471-2377-12-133. PMID: 23121862.
158. Pasha A. K., Rabinstein A., McBane R. D. Pulmonary venous thrombosis in a patient with COVID-19 infection. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51 (4): 985–8. DOI: 10.1007/s11239-021-02388-5. PMID: 33515360.
159. Meaney J. F. M., O'Donnell J. S., Bridgewood C., Harbison J., McGonagle D. Perspective: the case for acute large vessel ischemic stroke in COVID-19 originating within thrombosed pulmonary venules. *Stroke*. 2022; 53 (7): 2411–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.038056. PMID: 35543127.
160. Ker P. J. Cryptogenic, embolic stroke — looking backstage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022; 31 (5): 106353. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106353. PMID: 35247732.

Поступила 02.07.2025

Принята 09.09.2025

Опубликовано онлайн 02.10.2025

The Intrinsic Network Dynamics Related to Abnormal Delta Rhythm in Consciousness Disorders (Short Review)

Calixto Machado^{1*}, Jose J. Sanchez², Beata Drobna Saniova³, Michal Drobny³, Arthur Schiff⁴

¹ Institute of Neurology and Neurosurgery, Department of Clinical Neurophysiology, 29 y D Vedado, 10400 La Habana, Cuba

² Better Call Agency, 1545 NW 15th Street Road, Miami, FL 33125, USA

³ Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine, Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine and University Hospital in Martin, 2 Kollarova Str., 03659 Martin, Slovak Republic

⁴ Northside Hospital Gwinnett, 500 Medical Center Blvd, Suite 350, Lawrenceville, GA 30046, USA

For citation: Calixto Machado, Jose J. Sanchez, Beata Drobna Saniova, Michal Drobny, Arthur Schiff. The Intrinsic Network Dynamics Related to Abnormal Delta Rhythm in Consciousness Disorders (Short Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2025; 21 (5): 73–76. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2584> [In Engl.]

*Correspondence to: Calixto Machado, cmachado180652@gmail.com

Summary

Aim: to explore the pathophysiological mechanisms and clinical significance of delta rhythms (≤ 4 Hz) in disorders of consciousness (DOC), including coma, unresponsive wakefulness syndrome (UWS), and minimally conscious state (MCS), as biomarkers for diagnosis, prognosis, and therapeutic targeting.

Materials and Methods. A narrative review was conducted, focusing on experimental and clinical findings related to delta rhythm generation and modulation in the disorder of consciousness (DOC). Emphasis was placed on thalamo-cortical interactions, cortical inhibition, neuromodulatory deficits, and the role of glial cells, neuroinflammation, and metabolic disruptions. Quantitative EEG analysis and advanced neuroimaging were highlighted as key tools for assessing delta activity.

Results. Delta rhythms were found to dominate EEGs across DOC states, with high-amplitude global activity in coma and low-amplitude activity in UWS, indicating cortical suppression and thalamocortical disconnection, respectively. In MCS, reduced delta power and improved connectivity correlated with intermittent purposeful behavior. Therapeutic interventions, including TMS, tACS, and pharmacological agents, showed potential for modulating delta rhythms. Additionally, stochastic resonance emerged as a novel mechanism to stabilize neural networks through noise.

Conclusion. Delta rhythms serve as crucial biomarkers in DOC, offering diagnostic, prognostic, and therapeutic value. Multimodal approaches that integrate EEG, neuroimaging, and mechanistic studies are essential for deepening understanding and improving clinical outcomes in DOC management.

Keywords: Delta rhythm; EEG; disorders of consciousness; neural networks; delta-alpha rhythms; neuroimaging

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Внутренняя динамика сети, связанная с аномальным дельта-ритмом при нарушениях сознания (краткий обзор)

К. Мачадо^{1*}, Х. Санчес², Б. Д. Саниова³, М. Дробны³, А. Шифф⁴

¹ Институт неврологии и нейрохирургии, кафедра клинической нейрофизиологии, Куба, 10400, г. Ла-Гавана, ул. y D Ведадо, д. 29

² Агентство Better Call, США, 33125, Флорида, Майами, Северо-западная 15-я ул. Роуд, 1545

³ Клиника анестезиологии и интенсивной медицины, Братиславский университет им. Коменского, медицинский факультет им. Ессениуса и Университетская клиника в Мартине, Словацкая Республика, 03601, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

⁴ Больница Нортсайд Гвиннетт, США, 30046, Джорджия, Лоуренсвилл, бульвар Медицинского центра, д. 500, каб. 350

Резюме

Цель: изучить патофизиологические механизмы и клиническую значимость дельта-ритмов (≤ 4 Гц) при нарушениях сознания, включая кому, синдром безответного бодрствования (вегетативное состояние) и состояние минимального сознания (СМС), в качестве биомаркеров для диагностики, прогноза и целенаправленной терапии.

Материалы и методы. Провели краткий обзор результатов экспериментальных и клинических исследований по изучению генерации и модуляции дельта-ритма при нарушениях сознания. Особое

внимание уделили таламо-кортикальным взаимодействиям, кортикальному торможению, нарушениям нейромодуляции, а также роли глиальных клеток, нейровоспалению и метаболическим нарушениям. Количественный анализ ЭЭГ и усовершенствованную нейровизуализацию выделили в качестве ключевых инструментов для оценки дельта-активности.

Результаты. Установили, что дельта-ритмы доминируют на ЭЭГ при всех состояниях нарушенного сознания, при этом глобальная активность с высокой амплитудой наблюдается при коме, а активность с низкой амплитудой — при вегетативных состояниях, что, соответственно, указывает на подавление активности коры головного мозга и таламокортикальное отключение. При СМС снижение амплитуды волн дельта-ритма и улучшение связи коррелировали с периодическим целенаправленным поведением. Терапевтические вмешательства, включая транскраниальную магнитную стимуляцию, транскраниальную стимуляцию переменным током и фармакологические препараты, демонстрировали потенциал для модуляции дельта-ритмов. Кроме того, стохастический резонанс стал новым механизмом стабилизации нейронных сетей, проходящим сквозь помехи.

Заключение. Дельта-ритмы служат важнейшими биомаркерами состояний нарушенного сознания и представляют диагностическую, прогностическую и терапевтическую ценность. Мультимодальные подходы, объединяющие ЭЭГ, нейровизуализацию и механистические исследования, необходимы для углубления понимания и улучшения клинических результатов при лечении пациентов в состоянии нарушенного сознания.

Ключевые слова: дельта-ритм; ЭЭГ; нарушения сознания; нейронные сети; дельта-альфа-ритмы; нейровизуализация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Machado Calixto/Каликто Мачадо: <https://orcid.org/0000-0002-0539-5844>

Saniova Drobna Beata/Беата Дробна Саниова: <https://orcid.org/0000-0002-0833-9493>

Drobný Michal/Артур Шифф: <https://orcid.org/0000-0001-931>

Introduction

Disorders of consciousness (DOC), including coma, unresponsive wakefulness syndrome (UWS), and minimally conscious state (MCS), represent complex conditions involving disruptions in neural networks. Delta rhythms are prominent in DOC and indicate underlying pathological states. Understanding the mechanisms and implications of delta activity is essential for improving diagnostics, prognostics, and therapeutic approaches. This review synthesizes recent advances in delta rhythm research, emphasizing their mechanistic underpinnings and clinical relevance [1–4].

Mechanisms of Delta Rhythm Generation

Delta rhythms originate from dynamic interactions within the thalamo-cortical circuitry, influenced by [1, 5–8]:

- **Thalamic contributions:** intrinsic oscillatory properties of thalamocortical neurons, mediated by T-type calcium channel dynamics, play a pivotal role in delta generation. Aberrant oscillations within thalamic relay neurons have been linked to hyperpolarized membrane states, resulting in the pathological emergence of delta rhythms.
- **Cortical dynamics:** cortical neurons contribute to delta activity through synchronized hyperpolarization states, facilitated by GABAergic inhibition. Recent studies have shown that disruptions in interneuron networks can exacerbate the desynchronization seen in DOC.
- **Neuromodulatory inputs:** cholinergic and dopaminergic systems modulate delta rhythms, with deficits in these pathways observed in DOC

patients. Furthermore, noradrenergic and serotonergic systems may indirectly influence delta activity by modulating the arousal network [9–13].

- **Role of glial cells:** emerging evidence suggests that astrocytes and microglia contribute to rhythm generation by modulating synaptic activity and clearing metabolic byproducts. Neuroinflammation, a common feature in DOC, may alter glial function and impact delta rhythm dynamics [14–16].

Delta Rhythms in Coma

Coma, a profound state of unresponsiveness, is often characterized by pronounced delta activity [17–20] Key features include:

- **Global cortical suppression:** coma patients typically exhibit high-amplitude, generalized delta rhythms on EEG, reflecting widespread cortical and subcortical dysfunction.
- **Thalamic dysfunction:** reduced thalamic input in coma is associated with the dominance of slow-wave activity, disrupting normal thalamo-cortical interactions.
- **Prognostic insights:** while persistent delta activity in coma is indicative of severe brain dysfunction, the gradual re-emergence of faster rhythms may signal recovery potential. Studies have highlighted that early shifts in EEG patterns can predict outcomes in coma patients.

Delta Rhythms in Different DOC States [1, 3, 21]

Distinct delta rhythm profiles differentiate coma, UWS, and MCS:

- **Unresponsive wakefulness syndrome (UWS):** Characterized by widespread, high-amplitude delta

activity, reflecting severe cortical disconnection and reduced thalamo-cortical communication.

- *Minimally conscious state (MCS)*: Lower delta power and greater functional connectivity compared to UWS, indicating partial preservation of cortical networks. This preservation is often associated with sporadic evidence of purposeful behavior.

- *Emerging patterns in recovery*: Patients transitioning from DOC states often exhibit gradual reductions in delta power, accompanied by increased alpha and beta rhythms, indicative of cortical reorganization.

Diagnostic and Prognostic Value [22–25]

Delta rhythms serve as biomarkers for:

- **Diagnosis**: Quantitative EEG measures, such as delta power, coherence, and cross-frequency coupling, aid in differentiating DOC states. Combining delta metrics with machine learning approaches has shown promise in improving diagnostic accuracy.

- **Prognosis**: Changes in delta rhythm characteristics over time correlate with recovery potential, informing clinical decision-making. For instance, a shift from global delta dominance to localized delta activity may indicate partial network restoration.

Therapeutic Implications [1, 20, 26, 27]

1. **Neuromodulation**: Techniques such as transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial alternating current stimulation (tACS) target delta activity, showing promise in restoring cortical network function. The use of personalized stimulation protocols, based on individual EEG profiles, may enhance therapeutic outcomes.

2. **Pharmacological Approaches**: Agents modulating T-type calcium channels or enhancing cholinergic activity offer potential for delta rhythm normalization. Recent trials involving ampakines and GABA-A receptor modulators have demonstrated preliminary efficacy in altering delta dynamics.

3. **Noise Modulation**: Harnessing the paradoxical stabilizing effects of noise, such as through stochastic resonance, represents an emerging therapeutic avenue. Experimental studies suggest that introducing controlled noise can enhance signal transmission in impaired neural circuits.

Литература

1. Wang J, Deng B, Wang J, Yang Y, Liu C. The abnormal delta rhythm mechanism in disorders of consciousness: intrinsic neuronal properties and network dynamics. *Neurocomputing*. 2025; 620: 129206. DOI: 10.1016/j.neucom.2024.129206.
2. Casarotto S, Hassan G, Rosanova M, Sarasso S, Derchi C. C., Trimarchi P. D., Vignani A., et al. Dissociations between spontaneous electroencephalographic features and the perturbational complexity index in the minimally conscious state. *Eur J Neurosci*. 2024; 59: 934–947. DOI: 10.1111/ejn.16299. PMID: 38440949.
3. Bitar R, Khan U. M., Rosenthal S. Utility and rationale for continuous EEG monitoring: a primer for the general intensivist. *Crit Care*. 2024; 28 (244): 1–23. DOI: 10.1186/s13054-024-04986-0. PMID: 39014421.

Integration with Multimodal Biomarkers [28–32]

Combining delta rhythm analysis with neuroimaging modalities enhances the understanding of DOC pathophysiology. For instance:

- **Functional MRI (fMRI)**: reveals connectivity patterns linked to delta activity, providing insights into network-level disruptions.

- **Diffusion Tensor Imaging (DTI)**: assesses white matter integrity associated with rhythm generation. Studies have shown that reduced fractional anisotropy in thalamic and cortical regions correlates with elevated delta power.

- **PET Imaging**: investigates metabolic abnormalities that may underlie delta rhythm alterations, such as glucose hypometabolism in key brain regions.

Future Directions

Key areas for further exploration include:

- **Mechanistic studies**: elucidating the interplay of glial cells, neuroinflammation, and vascular dynamics in delta rhythm generation. Investigating the role of extracellular potassium accumulation in modulating delta activity may also be fruitful.

- **Longitudinal studies**: examining delta rhythm changes during recovery and their relationship to neural plasticity. Such studies could identify biomarkers predictive of long-term outcomes.

- **Clinical trials**: evaluating the efficacy of delta-modulating interventions in large patient cohorts. Trials should aim to stratify patients based on baseline EEG features to optimize therapeutic targeting.

- **Technological innovations**: developing portable, high-density EEG systems to facilitate real-time monitoring of delta activity in clinical settings.

Conclusion

Delta rhythms offer profound insights into the neural disruptions underlying DOC. Advances in understanding their mechanisms and clinical implications hold promise for improving patient outcomes. Future research should focus on bridging experimental findings with translational applications to harness the diagnostic and therapeutic potential of delta rhythms fully. Integrating delta rhythm analysis with multimodal approaches and personalized therapies will likely define the next frontier in DOC management.

4. Valomon A., Riedner B. A., Jones S. G., Nakamura K. P., Tononi G., Plante D. T., Bencs R. M., et al. high-density electroencephalography study reveals abnormal sleep homeostasis in patients with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sci Rep*. 2021; 11: 4758. DOI: 10.1038/s41598-021-83980-w. PMID: 33637812.
5. Naro A., Bramanti A., Leo A., Cacciola A., Manuli A., Bramanti P., Calabro R. S. Shedding new light on disorders of consciousness diagnosis: The dynamic functional connectivity. *Cortex*. 2018; 103: 316–328. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.03.029. PMID: 29684751.
6. De Stefano P., Carboni M., Pugin D., Seck M., Vulliamoz S. Brain networks involved in generalized periodic discharges (GPD) in post-anoxic-ischemic encephalopathy. *Resuscitation*. 2020; 155: 143–151. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.07.030. PMID: 32795598.

7. *Llinás R. R.* Thalamo-cortical dysrhythmia syndrome: neuropsychiatric features. *An R Acad Nac Med (Madr.)*. 2003; 120 (2): 267–290. PMID: 14619543.
8. *Jones B. E.* Arousal systems. *Front Biosci*. 2003; 8: s438–451. DOI: 10.2741/1074. PMID: 12700104.
9. *Brudzynski S. M., Burgdorf J. S., Moskal J. R.* From emotional arousal to executive action. Role of the prefrontal cortex. *Brain Struct Funct*. 2024; 229: 2327–2338. DOI: 10.1007/s00429-024-02837-w. PMID: 39096390.
10. *Babiloni C., Del Percio C., Pascarelli M. T., Lizio R., Noce G., Lopez S., Rizzo M., et al.* Abnormalities of functional cortical source connectivity of resting-state electroencephalographic alpha rhythms are similar in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Lewy body diseases. *Neurobiol Aging*. 2019; 77: 112–127. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.013. PMID: 30797169.
11. *Carracedo L. M., Kjeldsen H., Cunnington L., Jenkins A., Schofield L., Cunningham M. O., Davies C. H., et al.* A neocortical delta rhythm facilitates reciprocal interlaminar interactions via nested theta rhythms. *J Neurosci*. 2013; 33 (26): 10750–10761. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0735-13.2013. PMID: 23804097.
12. *Dimpfel W.* Pharmacological modulation of cholinergic brain activity and its reflection in special EEG frequency ranges from various brain areas in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15 (6): 673–682. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.03.006. PMID: 16009538.
13. *Philippu A., Prast H.* Importance of histamine in modulatory processes, locomotion and memory. *Behav Brain Res*. 2001; 124 (2): 151–159. DOI: 10.1016/S0166-4328(01)00226-1. PMID: 11640968.
14. *Hao W., Liu S., Liu H., Mu X., Chen K., Xin Q., Zhang X.-D.* *In vivo* neuroelectrophysiological monitoring of atomically precise Au (25) clusters at an ultrahigh injected dose. *ACS Omega*. 2020; 5 (38): 24537–24545. DOI: 10.1021/acsomega.0c03005. PMID: 33015471.
15. *Grigorovskiy V., Bardakjian B. L.* Low-to-high cross-frequency coupling in the electrical rhythms as biomarker for hyperexcitable neuroglial networks of the brain. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2018; 65 (7): 1504–1515. DOI: 10.1109/TBME.2017.2757878. PMID: 28961101.
16. *Gavilanes A. W., Gantert M., Strackx E., Zimmermann L. J., Seeldrayers S., Vles J. S., Kramer B. W.* Increased EEG delta frequency corresponds to chorioamnionitis-related brain injury. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010; 2 (2): 432–438. DOI: 10.2741/s76. PMID: 20036959.
17. *Kumar G. P., Panda R., Sharma K., Adarsh A., Annen J., Martial C., Faymonville M. E., et al.* Changes in high-order interaction measures of synergy and redundancy during non-ordinary states of consciousness induced by meditation, hypnosis, and auto-induced cognitive trance. *Neuroimage*. 2024; 293: 120623, 1–10. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2024.120623. PMID: 38670442.
18. *Rayi A., Asuncion R. M. D., Mandalaneni K.* Encephalopathic EEG patterns. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. 2024 Aug 11. PMID: 33232041. Bookshelf ID: NBK564371.
19. *Huang Y., Xia X., Meng X., Bai Y., Feng Z.* Single session of intermittent theta burst stimulation alters brain activity of patients in vegetative state. *Aging*. 2024; 16 (8): 7119–7130. DOI: 10.18632/aging.205746. PMID: 38643463.
20. *Li M., Tang Z., Yu L., Li Y., Ma W., Li J., Li G., Xiong L., et al.* The arousal effect of An-Gong-Niu-Huang-Wan on alcoholic-induced coma rats: a research based on EEG. *J Ethnopharmacol*. 2024; 328: 117974. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117974. PMID: 38467317.
21. *Espinosa E. P., Zang D., Buccellato A., Qi Z., Wu X., Abbasi S., Catal Y., et al.* Spectral peak analysis and intrinsic neural timescales as markers for the state of consciousness. *Neuroimage Clin*. 2024; 44: 103698. DOI: 10.1016/j.nicl.2024.103698. PMID: 39509990.
22. *Li C., Wang Y., Li W., Yang Y., Xia X.* Measure functional network and cortical excitability in post-anoxic patients with unresponsive wakefulness syndrome diagnosed by behavioral scales. *Front Neurosci*. 2022; 16: 1071594. DOI: 10.3389/fnins.2022.1071594. PMID: 36711155.
23. *Bai Y., Xia X., Wang Y., He J., X. Li X.* Electroencephalography quadratic phase self-coupling correlates with consciousness states and restoration in patients with disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130: 1235–1242. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.710. PMID: 31163368.
24. *Stefan S., B. Schorr B., Lopez-Rolon A., Kolassa I. T., Shock J. P., Rosenfelder M., Heck S., et al.* Consciousness indexing and outcome prediction with resting-state EEG in severe disorders of consciousness. *Brain Topogr*. 2018; 31 (5): 848–862. DOI: 10.1007/s10548-018-0643-x. PMID: 29666960.
25. *Bagnato S., Boccagni C., Prestandrea C., Fingelkurts A. A., Fingelkurts A. A., Galardi G.* Changes in standard electroencephalograms parallel consciousness improvements in patients with unresponsive wakefulness syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98 (4): 665–672. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.09.132. PMID: 27794486.
26. *Anzolin A., Das P., Garcia R. G., Chen A., Grahl A., Ellis S., Purdon P., et al.* Delta power during sleep is modulated by EEG-gated auricular vagal afferent nerve stimulation (EAVANS). *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2023: 1–4. DOI: 10.1109/EMBC40787.2023.10340971. PMID: 38082663.
27. *Landau J., Baulac M., Durand G., A. de Billy A., Philippon J.* Impairment of consciousness induced by valproate treatment following neurosurgical operation. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993; 125 (1–4): 92–96. DOI: 10.1007/BF01401834. PMID: 7993403.
28. *Bonfiglio L., Olcese U., Rossi B., Frisoli A., Arrighi P., Greco G., Carozzo S., et al.* Cortical source of blink-related delta oscillations and their correlation with levels of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 2013; 34 (9): 2178–2189. DOI: 10.1002/hbm.22056. PMID: 22431380.
29. *Duda A. T., Clarke A. R., Barry R. J., De Blasio F. M.* Mindfulness meditation is associated with global EEG spectral changes in theta, alpha, and beta amplitudes. *Int J Psychophysiol*. 2024; 206: 112465. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2024.112465. PMID: 39557128.
30. *Babiloni C., Lopez S., Noce G., Ferri R., Panerai S., Catania V., Soricelli A., et al.* Relationship between default mode network and resting-state electroencephalographic alpha rhythms in cognitively unimpaired seniors and patients with dementia due to Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 2023; 33 (20): 10514–10527. DOI: 10.1093/cercor/bhad300. PMID: 37615301.
31. *Belov D., Fesenko Z., Efimov A., Lakstygal A., Efimova E.* Different sensitivity to anesthesia according to ECoG data in dopamine transporter knockout and heterozygous rats. *Neurosci Lett*. 2022; 788: 136839. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136839. PMID: 35964824.
32. *Jombik P., Drobny M., Saniova B., Fischer M., Kaderjakova P., Lajciakova M., Bakosova E., et al.* Some quantitative EEG features in default mode resting state network under general anaesthesia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017; 38 (4): 261–268. PMID: 28871712.

Поступила 24.01.2025

Принята 17.09.2025

Опубликовано онлайн 02.10.2025

Информация о Форуме анестезиологов и реаниматологов России ФАРР-2025

С 4 по 6 октября 2025 г. в Москве на площадке Президиума Российской академии наук (РАН) состоялся Форум анестезиологов-реаниматологов России (ФАРР-2025), организованный Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР) совместно с РАН, Национальной медицинской палатой, Ассоциациями детских и акушерских анестезиологов-реаниматологов и Российским межрегиональным обществом по изучению боли, при поддержке Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA).

На Форуме были проведены Съезд делегатов ФАР, заседание Комиссии по хирургии Научного совета Отделения медицинских наук РАН, заседание Профильной комиссии МЗ РФ, Всероссийский конкурс клинических ординаторов «Профессиональ», целый ряд мастер-классов, семинаров и круглых столов.

В рамках Форума 4 октября прошел второй день XIV Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», а в ММКЦ «Коммунарка» проведена выездная секция «Открытая территория: знание, лечение, диалог».

Научно-образовательная программа ФАРР-2025 включила 42 секционных заседания, 327 докладов, 132 лекции, 12 постерных секций и 7 сателлитных симпозиумов.

Девиз Форума «Медицина критических состояний-2025: инновационные подходы и дальнейшее развитие» отражал ключевые проблемы, стоящие перед анестезиологами-реаниматологами в 2025 г. В Программный комитет мероприятия вошли более 100 российских и зарубежных ученых. За 3 дня работы Форум собрал рекордное количество очных участников (4267 чел.) из 341 города 26 стран, зарегистрировано 14 298 подключений к онлайн-трансляциям. Примечательно, что с каждым годом растет аудитория молодых специалистов (до 35 лет), участвующих в Форуме: в 2025 г. их доля составила 43,8%.

В дни Форума состоялась выставка с участием 62 ведущих компаний медицинского рынка, где были представлены современные препараты и технологии, используемые в медицине критических состояний.

В первый день ФАРР-2025 состоялся Отчетно-выборный съезд ФАР. Были утверждены отчеты руководящих органов Федерации, одобрена работа над «Стратегией развития Федера-

ции до 2029 года», прошли выборы Президента ФАР и руководящих органов Федерации. Большинство делегатов отдало свой голос за кандидатуру М. Ю. Кирова. Первым Вице-президентом ФАР избран К. М. Лебединский, Ученым секретарем — А. Н. Кузовлев, Вице-Президентами — И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко, Е. М. Шифман, Казначеем — В. И. Ершов. Полный состав новых Правления и Президиума ФАР размещен на сайте ФАР faronline.ru

В ходе открытия Форума 4 октября после выступления К. М. Лебединского и М. Ю. Кирова были подведены итоги конкурса работ молодых ученых ФАР, состоялась награждение и доклад победителя конкурса М. С. Гриненко с соавт. (Москва) «Диагностические возможности определения уровня нуклеосом, содержащих гистоны типа H3.1, у пациентов с септическим шоком».

В ходе заседаний Президиума и Правления ФАР обсуждался ряд важных организационных вопросов: о распределении обязанностей членов нового состава Президиума и планах работы Президиума и Правления Федерации на ближайший год, об усовершенствовании процедуры сбора членских взносов, а также другие проблемы. Состоялось открытое заседание рабочей группы по стратегическому планированию, посвященное практическим задачам проектов ФАР.

Звание «Почетный член ФАР» присвоено Р. А. Бичурину (Красноярское региональное отделение), Ю. А. Шеховцеву (Курское региональное отделение), Н. Д. Ушаковой, В. В. Марчевскому, С. В. Туманяну и В. Г. Ващенко (Ростовское региональное отделение).

В рамках Форума доложены и обсуждены 4 проекта рекомендаций ФАР, подведены промежуточные итоги многоцентровых исследований (МЦИ) ФАР, включая масштабное национальное исследование «Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений» — STOPRISK и «Периоперационная респираторная поддержка и послеоперационные исходы: российское национальное эпидемиологическое исследование «РуВент-А»; обсуждена реализация Национального регистра периоперационных осложнений RuSOS. Кроме того, на заседаниях Форума были обсуждены общие вопросы анестезиологии и интенсивной терапии, современные аспекты дыхательной недостаточности и респираторной поддержки, методы лечения острой и хронической боли, амбулаторной и регионарной анестезии, частные вопросы ане-

стезии и интенсивной терапии в акушерстве, педиатрии, кардиологии и неврологии, реабилитации, современные методы мониторинга гемодинамики в периоперационный период и в отделениях интенсивной терапии, ведение пациентов с инфекцией и сепсисом, вопросы организации анестезиолого-реанимационной службы и последипломной подготовки специалистов в анестезиологии и реаниматологии, сестринское дело в анестезиологии и реаниматологии и многое другое.

На церемонии закрытия Форума 6 октября Президентом ФАР М. Ю. Кировым были подведены итоги Форума, а также конкурса постерных докладов и Всероссийского конкурса ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология «Профессионалы».

Победителями постерных секций, получившими дипломы и ценные призы, стали авторы следующих докладов:

Таблица. Победители постерных секций, получившими дипломы и ценные призы.

Постерная секция	Авторы докладов	Тема докладов
№ 1 «Общие вопросы анестезиологии»	<i>Андреев В. С., Казаков А. С., Власенко А. В., Корниченко А. Н., Колонтарев К. Б., Родионов Е. П.</i> (Москва)	Предиктивная ценность ультразвуковых и клинических данных пациента для прогнозирования интраоперационной гипотензии при робот-ассистированной радикальной простатэктомии
№ 2 «Общие вопросы интенсивной терапии»	<i>Высоцкий О. В., Синьков С. В., Трембач Н. В.</i> (Краснодар)	Модель прогнозирования тяжелого течения острого панкреатита
№ 3 «Инфузионно-трансфузионная терапия и гемостаз»	<i>Шерстюкова Е. А., Кандрашина С. С., Сергунова В. А., Костин А. И.</i> (Москва)	Оценка качества патоген-редуцированной донорской крови с использованием атомно-силовой микроскопии
№ 4 «Респираторная поддержка и дыхательная недостаточность»	<i>Щепарев И. С., Теплых Б. А., Литвинов А. Е., Мухаммалиева Ж. С.</i> (Москва)	Оптимальный уровень РЕЕР для минимизации риска послеоперационных ателектазов и десатурации по данным ультразвукового мониторинга легких
№ 5 «Инфекция и сепсис»	<i>Овчаров Д. О., Андрейченко С. А., Яцков К. В., Рахманов М. А., Клыпа Т. В.</i> (Москва)	Сравнительная оценка исходных значений комбинации биомаркеров при прогнозировании летальности у пациентов с сепсисом
№ 6 «Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии»	<i>Свалов А. И., Тарасов Е. М., Александрова О. В., Тюльпин А. В., Захаров Е. В., Казанцев К. Б.</i> (Екатеринбург)	Экстракорпоральная мембранная оксигенация как значимый метод лечения детей с пороками сердца: опыт стационара
№ 7 «Интенсивная терапия при дисфункции ЦНС»	<i>Гусаков В. В., Топольницкий Е. Б.</i> (Томск)	Толщина ножек диафрагмы как возможный предиктор миастенического криза после тимэктомии при генерализованной миастении: когортное исследование и серия наблюдений
№ 8 «Интенсивная терапия у кардиальных больных. Часть 1»	<i>Стрелец П. В.</i> (Кемерово)	Нефропротекция оксидом азота во время радикальной коррекции врожденных септальных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения
№ 9 «Образование и вопросы организации анестезиолого-реанимационной службы»	<i>Старостин Д. О., Сорокина Л. А., Боева Е. А., Щеголев А. В., Старостина Е. В., Немешкин Н. И., Клетнер Г. А.</i> (Санкт-Петербург)	Психокоррекция врачей анестезиологов-реаниматологов в особых условиях
№ 10 «Интенсивная терапия у кардиальных больных. Часть 2»	<i>Диль С. В., Керчева М. А., Белич Н. А., Пантелеев О. О., Рябов В. В.</i> (Томск)	От клинической стабильности к кардиогенному шоку: клиничко-прогностический профиль при инфаркте миокарда
№ 11 «Боль и анальгезия»	<i>Молчанов Е. А., Федоров М. Е.</i> (Нижний Новгород)	Послеоперационное обезболивание в проктологии: что лучше?
№ 12 «Регионарная анестезия»	<i>Зимина А. А., Ежевская А. А.</i> (Нижний Новгород)	Сравнительный анализ эффективности перикапсулярной блокады группы нервов (PENG-блок) при артроскопии тазобедренного сустава

Победителями Всероссийского конкурса ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология «Профессионалы» который проходил в 2 этапа и собрал 45 команд из разных регионов России, были признаны следующие команды:

1 место: «Морфинята» (ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинава Департамента здравоохранения Москвы);

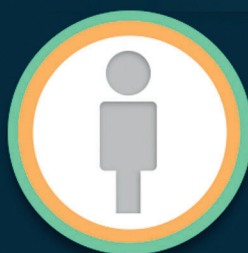
2 место: «Шок и терапия» (ФГБУ НМХЦ им. Н. И. Пирогова, Институт усовершенствования врачей);

3 место: «4 ампулы котамина» (ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России).

Надеемся, что успех ФАРР-2025 будет способствовать дальнейшему развитию нашей специальности, укрепит профессиональное содружество и выражаем благодарность всем его участникам, партнерам и техническому организатору.

Организационный и программный комитеты ФАРР-2025

ФОРУМЫ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ РОССИИ
2023, 2024 и 2025 года



количество очных участников
3725
4015
4267



количество онлайн подключений
15323
13281
14298



количество компаний на выставке
58
63
62

395 докладчиков и модераторов

35 секционных заседаний

151 лекция

11 спутниковых симпозиумов и мастер классов

11 постерных секций

Всероссийский конкурс ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология «Профессионалы 2023»

394 докладчиков и модераторов

37 секционных заседаний

132 лекции

6 спутниковых симпозиумов и мастер классов

12 постерных секций

II Всероссийский конкурс ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология «Профессионалы 2024»
Конкурс научно-исследовательских работ молодых ученых

493 докладчиков и модераторов

42 секционных заседаний

132 лекции

9 спутниковых симпозиумов и мастер классов

12 постерных секций

III Всероссийский конкурс ординаторов по специальности анестезиология и реаниматология «Профессионалы 2025»
Конкурс научно-исследовательских работ молодых ученых

Выездная секция «Открытая территория: знание, лечение, диалог» в ММКЦ «Коммунарка»

14-я международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии»

23 страны
412 городов

25 стран
340 городов



26 стран
341 город

ФОРУМ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ РОССИИ **ФАРР-2025**



СЪЕЗД ФЕДЕРАЦИИ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

более **18 500**
очных и заочных участников

Доклады • 327
Лекции • 132
Секционные заседания • 42
Симпозиумы • 7
Мастер-классы • 2
Коммерческих докладов • 12

В РАМКАХ ФОРУМА ПРОШЕЛ
III Всероссийский конкурс
ординаторов по специальности
анестезиология и реаниматология

«Профессионалы 2025»



41 команда
участие в отборе
16 команд
очный раунд

Абхазия
Австралия
Азербайджан
Армения
Беларусь
Бразилия
Венгрия
Вьетнам
Германия
Израиль
Ирак
Казахстан
Киргизия
Китай
Латвия
Молдова
Россия
Саудовская Аравия
Словакия
США
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Эквадор
Эстония

26 стран



341 город
РОССИИ



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Федеральный
научно-клинический центр реаниматологии
и реабилитологии» (ФНКЦ РР)

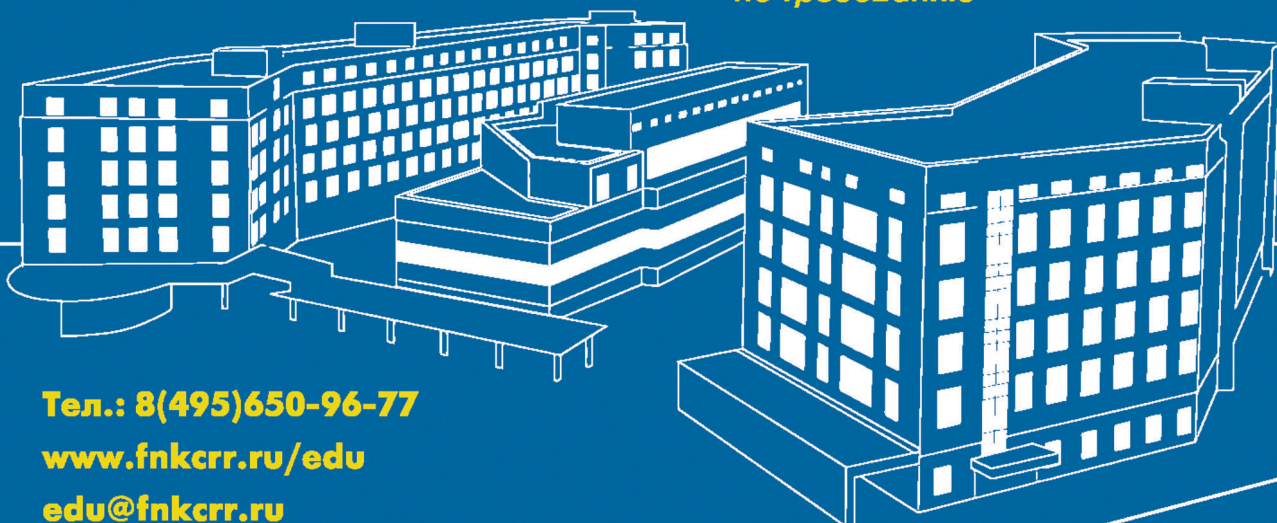
Симуляционный центр ФНКЦ РР

Лаборатория перспективных симуляционных технологий

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ:

- / Первая помощь
- / Подготовка инструкторов первой помощи
- / Базовая сердечно-легочная реанимация
- / Расширенная сердечно-легочная реанимация
- / Ультразвуковой мониторинг и навигация в анестезиологии-реаниматологии
- / Трудный дыхательный путь
- / Респираторная поддержка
- / Критические состояния в анестезиологии-реаниматологии
- / Подготовка к первичной специализированной аккредитации
- / Обучение преподавателей симуляционных центров

*Все образовательные программы
обеспечены баллами НМО
Возможно формирование
образовательных циклов
по требованию*



Тел.: 8(495)650-96-77
www.fnkcr.ru/edu
edu@fnkcr.ru