

Д. Е. Коттрелл

ЭТОТ ХРУПКИЙ МОЗГ — ОЧЕНЬ ЮНЫЙ И СТАРЫЙ

Бруклин, Нью-Йорк

Cottrell D.E.

FRAGILE BRAIN — THE VERY YOUNG AND THE OLD

The review is a translation of the lecture by Prof. James E. Cottrell at ASA 2011 into Russian.

Key words: *POCD — anesthetic toxicity — young brain — elderly patients*

Введение. Анестезия колоссально расширила возможности современной хирургии как плановой, так и экстренной, но многолетний период нашей успокоенности, что анестезия не имеет отдаленных негативных последствий для мозга, похоже заканчивается. Пациентами высокого риска в этом отношении являются новорожденные и, наоборот, старые: плоды и новорожденные дети, прежде всего потому, что их ЦНС еще не способна к полному восстановлению от эффекта анестезии, находясь в состоянии развития; старые люди, потому, что их ЦНС уже имеет ограниченные способности восстановления после перенесенной анестезии. Даже для пациентов в возрасте от 6 мес до 60 лет полное восстановление после перенесенной анестезии может потребовать длительного времени и таких процессов, как замещение погибших в результате апоптоза нейронов новыми образованными, что уже не позволяет говорить о 100% восстановлении того же человека, каким он был до перенесенной анестезии.

Юный мозг

После 28 нед беременности нейроны плода становятся способными погибать вследствие "скуки" [1]. Простые расчеты показывают, что из 40—50 бн нейронов, заложенных при рождении [2], и допущении того, что как минимум каждый второй из выживших нейронов соотносится в равном количестве с погибшими в результате апоптоза [3], в среднем в человеческом мозге происходит 8000 гибелей нейронов в результате апоптоза в 1 с в последние 11 нед внутриутробного развития. Этот клеточный суицид является высоко селективным, формируя тем самым первичную архитектуру для последующего развития ЦНС [4].

Триггером для развития апоптоза является недостаточность синаптической обратной связи (недостаток обратной нейрональной коммуникации). Апоптоз является универсальной программной реакцией на неиспользование для возбудимых клеток многих типов, для которых характерна клеточно-типичная активность стимуляции выработки протеинов типа антиапоптотического Bcl-2, который и тормозит эту апоптотическую программу. Подобно старой поговорке "используй его или потеряй его", которая справедлива не только для старых людей, синаптическая активность является критическим фактором выживания зрелых нейронов, не менее важным, чем кислород, АТФ или величина мозгового кровотока.

Что происходит с фетальными нейронами, которым жизненно необходимо получать и передавать сигналы, в условиях анестезии, когда этот процесс нарушен? Од-

ной из первых моделей животных для оценки эффекта анестезии на плод была разработана Chalon в 1981 г. Он подвергал беременных мышей галогановой экспозиции и обнаружил, что после родов их потомки передвигаются более медленно, чем мыши контрольной группы [5]. К сожалению, эти результаты ранних лабораторных исследований не получили должного внимания. Ситуация изменилась в 2003 г. после опубликования работы Jevtovic-Todorovic "Early exposure to common anesthetic agents caused widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persisting learning deficits" — название полностью отражает главную находку его работы [6]. Многие последующие исследования только увеличили количество этих данных [7—15]. Недавнее исследование Stratmann и соавт. показало, что экспозиция крыс в возрасте 7 дней 4-часовой изофлурановой анестезии вызывает выраженное торможение нейрогенеза, а затем стойкий дефицит гиппокампально-зависимых процессов обучения и памяти [16]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что 5-часовая седация пропофолом, мидазоламом или кетаминном вызывает нарушение развития дендритов в соматосенсорном кортексе новорожденных мышей [17]. Эти феномены также могут развиваться и у приматов [18], включая человека, но у человека период повышенной чувствительности возможно более продолжителен — до 4 лет с момента родов [19].

В 1986 г. Hollenbeck и соавт. сообщили об обнаруженном ими факте сниженной когнитивной способности у 4-летних детей, матери которых были подвергнуты анестезии, будучи беременными [20]. В ряде последующих исследований были обнаружены аналогичные ассоциации между пренатальной экспозицией анестетиков и последующими проблемами с развитием в виде аутизма [21], гидроцефалии [22], снижения общего интеллекта [23], пространственной ориентировки, малыми размерами головы и отставанием в развитии, а также аномалиями гениталий и нарушениями менструального цикла [26].

Начиная с 1953 г., исследователи неоднократно наблюдали взаимозависимость между нарушениями нейрокогнитивного развития и фактами постнатальной экспозиции хирургического вмешательства и анестезии в возрасте до 3—4 лет [28—36]. Эпидемиологи из Колумбийского университета недавно сравнили группу из 383 детей, которые перенесли хирургическое вмешательство по поводу паховой грыжи в первые 3 года жизни, с группой из 5050 детей такого же возраста, но без хирургического вмешательства до 3 лет: "После проведения контроля по возрасту, полу

и осложнениям, сопровождавшим период рождения (например, малая масса тела при родах), оказалось, что дети, перенесшие хирургическое вмешательство в возрасте до 3 лет, в 2 раза чаще по сравнению с детьми контрольной группы имели в последующем диагностированные проблемы с развитием и обучением (HR 2,3; 95% CI 1,3-4,1) [37]. К сожалению, только исследования на монозиготных близнецах могут серьезно подтвердить гипотезу, что дети, подвергнутые анестезии и хирургическому вмешательству в раннем возрасте, действительно, имеют предрасположенность к нарушениям в нейрокогнитивном развитии. К счастью, недавно результаты такого исследования были опубликованы. Bartels и соавт. подвергли анализу 110 пар идентичных близнецов, среди которых один был подвержен анестезии в возрасте до 3 лет, в то время как другой — нет. Эти исследователи обнаружили, что подвергнутые анестезии дети имели те же показатели развития по принятым критериям оценки, что и не подвергнутые анестезии братья [38]. Эти данные достаточно серьезно свидетельствуют в пользу того, что если период повышенной чувствительности к эффекту анестетиков у человека и существует, то он, по-видимому, относится, как и у животных, к периоду III триместра беременности и непродолжительное время после него.

Что можно сделать?

Olney и соавт. предположили, что анестетики, воздействуя на фетальные и неонатальные рецепторы гамма-аминоасляной кислоты и NMDA, вызывают транслокацию Bcl-2-ассоциированного протеина в митохондриальных мембранах, приводя тем самым к запуску апоптотического каскада [39]. Однако эта проблема может быть успешно решена адекватным выбором анестетика для беременных. Maze и соавт. представили данные, что ксенон блокирует вызванный изофлураном апоптоз в развивающемся мозге грызунов [40] так же, как и дексметомедин [41]. Некоторые фармакологические адъюванты демонстрируют такие свойства. L-карнитин, дериват L-лизина, который обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, дает положительный протективный эффект против изменений, вызываемых комбинацией закиси азота и изофлурана у новорожденных крыс [42], а литий — защитный эффект в отношении кетамина и пропофола в этой же модели [43]. Используя модель новорожденных крыс, Yon и соавт. нашли, что мелатонин значительно уменьшает вызываемое анестетиками повреждение в наиболее чувствительных отделах мозга: "Вызываемая мелатонином нейропротекция опосредована, хотя бы частично, через ингибирование митохондриально-опосредованных апоптотических путей, так как мелатонин вызывает повышение синтеза антиапоптотического протеина bcl-X1, снижение вызываемого анестетиками высвобождения цитохрома C в цитоплазму и снижение активируемого анестетиками повышения каспазы-3 [44]. Было показано, что мелатонин предупреждает развитие нарушений процесса обучения на модели гипоксически-ишемического повреждения у новорожденных крыс [45], а также эксайтотоксические повреждения мозга у новорожденных мышей [46].

Усиление синтеза другого эндогеннообразуемого вещества с высоким нейропротективным потенциалом — эритропоэтина [47, 48] дает хорошие результаты против нейротоксичности, опосредуемой через NMDA-рецепторы у крыс [49], мышей [50], а также у новорожденных крыс с гипоксически-ишемическим повреждением мозга [51]. Но что же в отношении защитного эффекта гипотермии и нейронального повреждения у новорожденных? Трайл, проведенный у новорожденных детей, показал, что общая умеренная гипотермия (температура

33,5°C в течение 72 ч) у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией уменьшает совокупный показатель летальных исходов, тяжелой и среднетяжелой церебральной дисфункции с 62 до 44% [52]. А что же в отношении сульфата магния? Недавно опубликованный систематический обзор выявил достоверное снижение частоты выраженного моторного дефицита у детей, рожденных от матерей, получавших лечение магnezией при угрозе преждевременных родов [53], а недавно опубликованный индийский трайл показал, что терапия магnezией в постнатальном периоде улучшает неврологические исходы у доношенных новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию [54].

Итак, что же мы можем сказать по поводу анестезии и совсем юного мозга? В течение более чем 20 лет мы имеем нарастающую информацию, базирующуюся на солидных лабораторных и клинических доказательствах. Я рекомендую, во всяком случае пока мы не убедились окончательно в том, что мозг плода и новорожденного не повреждается вследствие эффекта анестетиков: 1) четко взвешивать возможные негативные и позитивные последствия при определении показаний к любому хирургическому вмешательству; 2) избегать применения таких анестетиков, как закись азота и кетамин, которые представляются сейчас наиболее токсичными из всех анестетиков; 3) ограничить продолжительность хирургической процедуры настолько, насколько это возможно.

Старый мозг

Старый мозг имеет сниженные когнитивные резервы — в меньшей степени способность восстанавливаться после воздействия повреждающих факторов. Окислительное фосфорилирование уже не работает так, как нужно. Развиваются приобретенные генетические мутации, которые могут повлиять на результаты лечения. Генетические аллели, которые оставались молчаливыми, когда мы были молоды, начинают манифестировать с возрастом (получают фенотипические проявления). И, конечно, существенно активируется образование свободных радикалов, это происходит на фоне снижения активности естественных антиоксидантных систем типа витамина С, мелатонина и витамина Е.

Послеоперационная когнитивная дисфункция после некардиохирургических вмешательств

Еще в 1955 г. Bedford опубликовал работу "Adverse cerebral effects of anesthesia on old people" [55]. Он подверг анализу данные 1193 некардиохирургических пациентов в возрасте старше 50 лет, которым была проведена общая анестезия. У 10% пациентов после анестезии развилась продолжительная, или постоянная когнитивная дисфункция (ПОКД) — частота сопоставима с данными недавних исследований. Bedford сделал заключение, что обнаруженное им снижение когнитивных функций связано с эффектом анестетиков и артериальной гипотензии. На основании этого он рекомендовал: "Оперативные вмешательства у пожилых пациентов должны производиться только в случае наличия веских оснований" и "послеоперационная медикаментозная терапия у этих пациентов не должна быть рутинной". Следующее большое исследование по проблеме ПОКД было проведено только через 43 года, в 1998 г. — первое международное исследование по ПОКД (ISPOCD) [56]. У некардиохирургических больных старше 59 лет частота ПОКД через 1 нед после хирургического вмешательства была на 22% выше, чем в группе больных более юного возраста, и оставалась на 7% выше в этой группе больных через 3 мес после операции ($p < 0,004$ для обоих показателей), с 10% пациентов (91 из 910 больных), у которых сохранялась стойкая ПОКД (цифры как и в иссле-

довании Bedford!). Более старший возраст, большая продолжительность анестезии, меньший уровень образования, повторные вмешательства, послеоперационные инфекционные или респираторные осложнения являются факторами риска развития ПОКД. Однако в силу статистических особенностей исследования к 3-му месяцу после операции из факторов риска развития ПОКД, перечисленных выше, свое значение сохранил только возраст. Интересно, что ни гипоксемия ни артериальная гипотензия не были признаны значимыми факторами риска развития ПОКД ни через неделю, ни через 3 мес после операции.

Недавнее исследование Monk и соавт. показало, что 12,7% взрослых пациентов старше 59 лет, перенесших некардиохирургические вмешательства, имели признаки ПОКД в течение 3 мес после хирургического вмешательства [57] в пределах доверительного интервала данных Bedford (1955 г). Равно как и более ранние исследования [58], это исследование подтвердило наличие существенной взаимосвязи между ПОКД и смертью в течение одного года после хирургического вмешательства. Независимыми факторами риска развития постоянной ПОКД среди больных, включенных авторами в анализ, были признаны возраст, более низкий уровень образования, наличие ПОКД при выписке из клиники и наличие в анамнезе инсульта даже резидуальных явлений. В качестве вывода по многим исследованиям ПОКД — более высокое образование, по-видимому, отражает более высокие дооперационные когнитивные резервы, равно как и наличие ОНМК в анамнезе может отражать сниженные когнитивные резервы [59, 60]. Примечательно, что в исследовании Monk и соавт. такой фактор риска ПОКД, как продолжительность анестезии, не был отмечен. Однако из-за статистических особенностей исследования риск фальшнегативного заключения является достаточно высоким.

Наиболее продолжительное по времени исследование ПОКД (медиана наблюдения 8,5 года) было опубликовано недавно на основании анализа базы данных группы ISPOCD: "ПОКД после некардиохирургических вмешательств ассоциирована с более высокой частотой летальных исходов, риском утраты трудоспособности и необходимостью социальной поддержки" [61].

ПОКД после кардиохирургических вмешательств

Многие из нас слышали высказывания от друзей и знакомых такого типа: "После того, как он перенес кардиохирургическое вмешательство, он стал другим. Он не может так же думать, как прежде, он не так счастлив, как до". Нью-Йорк таймс обратила внимание читателей на эту проблему в своей статье "Saving the heart can sometimes mean losing your memory (спасение сердца может иногда вызывать потерю памяти)" [62]. В этой статье Juhan объясняет основы экстракорпорального кровообращения и обсуждает возможные причины снижения памяти, обращая внимание читателя на ситуации, когда вернувшись к привычной жизни после кардиохирургического вмешательства пациент вдруг обнаруживает серьезные проблемы с выполнением своей ежедневной работы, которую делал до этого в течение многих лет. Эта статья удивительным образом перекликается с опубликованной годом позже в New England Journal of Medicine статьей Newman и соавт. [63]. Авторы обнаружили 53% ПОКД у больных, перенесших АКШ, к моменту выписки из клиники и 36% через 6 нед после операции. Процент ПОКД снизился до 24 к периоду 6-ти месяцев после операции, но вновь вырос до 42 к периоду 5-ти лет после операции — феномен раннего улучшения, сменяющийся ухудшением, который может быть предсказан на основании наличия ПОКД на момент выписки из клиники.

Факторы, которые вызывают развитие ПОКД у некардиохирургических больных, естественно, имеют значение и для кардиохирургических пациентов. Однако эффект таких факторов риска, как, например продолжительность анестезии, может быть нивелирован более серьезными повреждениями у больных с АКШ из-за таких феноменов, как церебральная эмболия, церебральная ишемия на этапе реперфузии или перегрева после окончания искусственного кровообращения [64].

Отягчающие факторы

Кардиохирургические вмешательства с искусственным кровообращением, или без него. Исследование, охватившее более 16 тыс. пациентов, показало большую частоту послеоперационного делирия у рипр-оп кардиохирургических больных, причем продолжительность хирургического вмешательства (и, естественно, анестезии) была достоверным фактором риска [65]. Хотя эти пациенты не отслеживались в послеоперационном периоде на предмет ПОКД, прямая связь между этими двумя родственными осложнениями послеоперационного периода (ПОКД и послеоперационный делирий) не должна забываться [66, 67], поэтому кардиохирургические пациенты без искусственного кровообращения, возможно, имеют меньший риск развития ПОКД.

Воспаление, вызываемое хирургической травмой, также может аггравировать ПОКД. Мы знаем, что активация интерлейкина-1 может нарушать активность анестетических рецепторов [68]. Разворачивающиеся каскады воспаления неизбежно влияют на активность ГАМК- и НМДА-рецепторов, увеличивая продукцию бета-амилоида. А мы знаем, что бета-амилоид даже у пациентов без деменции может вызывать когнитивные проблемы при наличии его в достаточной концентрации. Так, например, Matthew и соавт. показали, что аллели Р-селектина и С-реактивного протеина модулируют когнитивные расстройства, вызванные воспалением, у пациентов после кардиохирургических вмешательств [69].

Являются ли аггравирющими факторами анестетики? Если да, то являются ли они более токсичными препаратами, чем другие? Хie и соавт. обнаружили, что 2-часовая анестезия изофлураном в клинически применяемых концентрациях вызывает образование прекурсора апоптоза (каспаза-3) у взрослых мышей [70], а группа Eckenhoff установила, что пресинилин-1 — мутация, которая связана с наследственной болезнью Альцгеймера, делает клетки PC12 более чувствительными к токсическому эффекту изофлурана, но не севофлурана и десфлурана [71]. Jevtovic-Todorovic и Carter сообщили, что мозг старых крыс в равной степени (для закиси азота) или даже в большей степени (для кетамина) чувствителен к нейротоксичности этих анестетиков по сравнению с мозгом новорожденных крыс [72], а Culley и соавт. [73] нашли, что пространственная память нарушается на срок до 2 нед после 2-часовой анестезии 1,2% изофлураном в сочетании с 70% закисью азота у пожилых крыс. Что же в отношении изолированного применения закиси азота? В недавнем исследовании Culley и соавт. установили, что взрослые крысы, подвергнутые эффекту закиси азота в течение 4 ч, тратили больше времени и принимали меньше правильных решений в тесте с лабиринтом по сравнению с контролем, этот эффект наблюдался в течение 2 нед [74]. В выделенной группе крыс эти авторы нашли, что та же экспозиция закиси азота глубоко, но транзиторно, уменьшала активность кортикальной метионинсинтазы — фермента, который задействован в механизмах развития деменции и может играть роль в накоплении гомоцистеина (цитотоксическая аминокислота в норме метаболизируемая до метионина метионинсинтазой).

Результаты исследования Monk 2005 г. свидетельствуют, что общее время чрезмерно глубокой анестезии ассо-

цировано с большей вероятностью развития ПОКД [58], однако результаты исследования группы Schubert показали несколько иное: в группе более поверхностной анестезии (значения BIS более 50) по сравнению с группой более глубокой анестезии (значения BIS 39) состояние когнитивных функций было хуже на период 4—6-й недели после операции [75]. Позднее эти результаты были подтверждены в исследовании на взрослых мышах [76, 77]. Используя тест утилизации глюкозы как показатель метаболической активности, эти авторы определили, что анестетики по-разному изменяют метаболизм в различных отделах мозга в большей или меньшей степени — с большинством зон с редукцией метаболизма, некоторыми зонами неизменного метаболизма и небольшим количеством зон мозга, где метаболизм во время анестезии возрастает.

Таким образом, если нейрональная активность является ключевым моментом в предупреждении запуска апоптотических каскадов, то нейроны, которые находятся в состоянии способности генерации потенциала действия (не анестезированные), но получают слишком мало входящей информации (или вообще не получают ее) от нейронов, находящихся в состоянии анестезии и это не позволяет генерировать суммарный сигнал, достаточный для деполяризации, могут быть подвергнуты большому риску, чем нейроны, находящиеся в спящем состоянии, а соотношение неанестезированные нейроны/анестезированные нейроны выше при более поверхностной анестезии.

При таком сценарии для мозга неанестезированные нейроны, дендриты которых соединены с анестезированными нейронами, находятся в изоляции. Естественно, при этом они могут убиты себя. Нефункциональные фетальные нейроны и неанестезированные нейроны взрослого человека в условиях анестезии включают апоптоз по одной и той же причине: недостаточность функциональных контактов, но в случае фетальных нейронов это происходит из-за отсутствия достаточных функциональных связей. В то же время для анестезированных нейронов при анестезии это ситуация — следствие наличия рядом большого количества не функционирующих (анестезированных) нейронов. Когда нейрон обнаруживает себя в изоляции по отсутствию достаточного количества связей (например, фетальные нейроны), либо в связи с большим количеством анестезированных и поэтому молчащих нейронов (анестезия), реакция может быть одинаковой. Как заметил Faгаg и соавт. "наше наблюдение свидетельствует о том, что необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания влияния периоперационной ситуации на развитие ПОКД" [75].

Может быть, эта картина также объясняет часто наблюдаемое отсутствие различий в частоте развития ПОКД между пациентами, оперированными в условиях общей анестезии и регионарной анестезии с седацией [79]. Получается, что в условиях седации и регионарной анестезии в мозге оперируемого большого формируются области неанестезированных нейронов, окруженные анестезированными нейронами, создавая условия для формирования преапоптотического состояния, аналогичного таковому при общей анестезии. Ancelip нашел, что "добавление седации к перидуральной анестезии ведет к снижению вторичной вербальной памяти" [80], а Jankowski и соавт. из клиники Мейо показали, что замена послеоперационной седации блокадой периферических нервов местными анестетиками через катетер сопровождается 58% снижением частоты развития послеоперационного делирия [81]. Конечно, существуют и эмпирические [66], и нейроморфологические [67] причины подозревать наличие тесной связи между послеоперационным делирием и ПОКД. Кроме того, показано, что у пациентов с аллелью апоптопротеин E-4 послеоперационный делирий развивается в 2 раза чаще, чем у пациентов без него [82].

А что же в отношении эффекта анестетиков на нейродегенеративные заболевания? Гидрофобные полости предохраняют клейкие белки от необратимого склеивания друг с другом. К сожалению, молекулы ингаляционных анестетиков способны наполнять эти полости и уменьшать количество энергии, необходимой для поддержания конструкции белков [83]. Это индуцируемое анестетиками дезингибирование связи протеинов способствует агрегации мономеров в олигомеры. Если эти олигомеры являются амилоидом β ($A\beta$), результирующая олигомеризация может вызывать образование протофибрил, которые достаточно малы, чтобы диффундировать в нейроны, и достаточно велики, чтобы быть нейротоксичными. Олигомеры β -амилоида способствуют развитию нейродегенерации, которую описал Альцгеймер. 13 млн американцев предположительно будут иметь болезнь Альцгеймера к середине 21-го века. Многие из них, возможно, потребуются проведение анестезии и, возможно, многие из них будут анестезированы до того момента, когда у них разовьется деменция.

Возможная роль ингаляционных анестетиков в реализации вышеописанного сценария была подтверждена *in vitro* в исследовании Eckenhoff и соавт. [83], а теперь и *in vivo* на модели мыши [70, 84]. В дополнение к взаимосвязи $A\beta$ и анестезии Xie и соавт. доказали, используя клеточную культуру человеческой нейроглиомы, что вызванный анестезией апоптоз способствует развитию болезни Альцгеймера [70, 85, 86]. Возможно ли экстраполировать эти данные экспериментальных исследований на человека? Результаты ретроспективных данных не позволяют сделать однозначный вывод. Исследования медицинскую документацию 9170 ветеранов, Lee и соавт. сопоставили риск развития болезни Альцгеймера в течение 5—6 лет после открытых кардиохирургических вмешательств (АКШ) в условиях ингаляционной анестезии с аналогичным показателем в группе аналогичных пациентов после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, которая крайне редко требует проведения общей анестезии [87]. После учета возраста, продолжительности пребывания в клинике, сопутствующей патологии и количества вмешательств было установлено, что у пациентов после АКШ частота развития болезни Альцгеймера была почти в 2 раза выше по сравнению с группой ангиопластики (HR 1,71, $p < 0,04$). Конечно, пациенты с АКШ имеют гораздо больше негативных факторов, таких, например, как эмболическая ишемия, по сравнению с больными после ангиопластики, но и продолжительная ингаляционная анестезия при этом выступает как независимый способствующий фактор, по данным Lee и соавт.

Bohnen и соавт. провели исследование по схеме случай — контроль у 252 пациентов с болезнью Альцгеймера [88]. К сожалению, в контрольной группе из 252 пациентов без болезни Альцгеймера в этом исследовании 199 имели в анамнезе указание на ранее перенесенную общую анестезию, что, конечно, снижало доказательную базу исследования в отношении эффекта анестетиков и болезни Альцгеймера. Тем не менее эти авторы нашли статистически недостоверную зависимость в пользу связи между развитием болезни Альцгеймера и общей анестезией по трем независимым переменным: суммарная экспозиция анестетиков, количество перенесенных анестезий 6 и более (OR = 1,44) и суммарная экспозиция к общей анестезии, продолжительностью 600 мин и более (OR = 1,63). Gasparini и соавт. выполнили аналогичное ретроспективное исследование у пациентов с болезнью Альцгеймера. В этом исследовании в качестве контроля были использованы пациенты с болезнью Паркинсона и другими неврологическими заболеваниями [89]; была предположена связь между анестезией и другими неврологическими заболеваниями [83], поэтому тот факт, что не обнаружено различия в отношении экспози-

зиции к анестезии у пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, еще не свидетельствует об отсутствии неблагоприятных эффектов у анестезии.

Хотя возможная связь между болезнью Альцгеймера и анестезией привлекает существенно больше внимания, чем возможная взаимосвязь анестезии с болезнью Паркинсона или Хинтингтона, 2 исследования все же свидетельствуют в пользу того, что и эту взаимосвязь следует изучить. Peretz и соавт. получили доказательства того, что среди анестезиологов по сравнению с врачами интернистами повышен риск заболевания болезнью Паркинсона [90], а Wei и соавт. — лабораторные доказательства *in vitro*, что изофлуран может утяжелять течение болезни Хинтингтона [91, 92].

Таким образом, имеются доказательства того, что анестетики представляют собой специфическую проблему для пожилых людей, но прежде чем мы сможем дать какие-либо рекомендации, более основательные чем Бедфордское утверждение 1955 г. о том, что "операции у пожилых людей должны производиться только по однозначно необходимому причинам" [55], нам необходимы более точные данные о генетическом профиле пожилых людей, что бы понимать, кто именно из наших пожилых пациентов находится в группе наибольшего риска.

Факторы, обладающие потенциалом снизить риск развития ПОКД

Как же мы можем снизить риск ПОКД у пожилых пациентов? Являются ли некоторые анестетики менее токсичными, чем другие? Группа Crosby представила данные, согласно которым "у пожилых крыс анестезия пропофолом не оказывает такого же постоянного эффекта на память, как и другие анестетики в этой экспериментальной модели". Таким образом, возможно, что вызываемые общей анестезией нарушения памяти могут быть результатом эффекта того или иного анестетика, а не состояния анестезии [93]. У крыс на модели сердечно-легочного байпаса применение изофлурана с 60% ксеноном предупреждает развитие нарушений нейрокognитивных функций, характерных для байпаса, проводимого в условиях чистой изофлурановой анестезии [94]. Кроме того протективный потенциал ксенона был оценен в исследовании группы Maze и предварительные результаты являются весьма обнадеживающими [95].

Лабораторией в нашем отделении был изучен эффект лидокаина на модели глобальной ишемии у крыс. Оказалось, что гибель нейронов в гиппокампе была в значительной степени уменьшена у тех животных, которые получили клинически достаточную дозу лидокаина. Функциональное состояние после перенесенной глобальной ишемии было также лучше у животных, получавших лидокаин [96]. Проводя наблюдение за кардиохирургическими пациентами после АИК, Wang и соавт. обнаружили, что лидокаин в дозе 1,5 мг/кг, введенный болюсно с последующей инфузией в ходе операции со скоростью 4 мг/мин и такой же дозой лидокаина, но добавленной дополнительно в раствор для заполнения АИК, уменьшал выраженность ПОКД на 9-й день после хирургического вмешательства [97]. Анализируя большое количество кардиохирургических пациентов после АИК Mitchell и соавт. также отметили снижение частоты и выраженности ПОКД у больных, которые получили лидокаин — с 75 до 40% на 10-й день после хирургического вмешательства ($p < 0,025$), с 75 до 46% на 10-й неделе после операции ($p < 0,05$) и с 48 до 28% через 6 мес после вмешательства [98, 99]. Недавно группа Newman сообщила об обнаруженном ими существенном снижении ПОКД на 6-й неделе и через 1 год после операции у кардиохирургических пациентов без сахарного диабета после применения лидокаина. Наиболее выраженный эффект в этом исследовании был отмечен у пациентов, которые получили дозу

лидокаина менее 35 мг/кг (суммарная доза), но лидокаин оказывал негативный эффект у пациентов-диабетиков и при введении более высокой дозы препарата [100].

Ну, а что же в отношении применения эритропоэтина, мелатонина и статинов у пожилых пациентов? В работе Genk кратко рассмотрены причины, по которым эритропоэтин может быть терапевтическим средством при болезни Паркинсона [101]. Lauretani и соавт. обнаружили, что уровень эритропоэтина снижен у пациентов в возрасте от 60 до 98 лет с нарушенной функцией периферических нервов и/или клиническим диагнозом полинейропатии [102]. Cheng и соавт. в своей работе показали, что терапевтические эффекты мелатонина в экспериментальной модели болезни Альцгеймера являются обнадеживающими [103], а клиническое исследование Furgio и соавт. показало, что мелатонин улучшает состояние когнитивных функций у взрослых пациентов, тех, кто страдал когнитивной дисфункцией [104]. Напротив, Jurg критически оценил доказательства того, что терапия статинами улучшает течение болезни Альцгеймера, но окончательный вывод пока не сделан [105—107]. Тем не менее, так как большинство пожилых пациентов имеют веские причины к приему статинов, мы предполагаем необходимость проведения общей анестезии этим пациентам на фоне этого приема. Если же результаты, полученные у больных с инсультом [108] и после кардиохирургических вмешательств с АИК [109], применимы к рассматриваемой проблеме, то терапия статинами не должна прерываться в периоперационный период за исключением случаев строгих противопоказаний.

Прекодиционирование

Хотя плоды, новорожденные и старые люди особенно чувствительны к ишемии, гипоперфузии и гипоксии, ницшеанская токсикология: "все что нас не убивает, делает нас сильнее" [110] может вести к улучшению результатов лечения больных с "хрупким мозгом".

В 1964 г. Dahl и Balfour опубликовали доказательства того, что "аноксическое выживание пролонгируется аноксическим же предвоздействием" [111]. Этот феномен был полностью подтвержден на модели церебральной ишемии [112]; индукция синтеза эндогенных протеинов восстановления, а также генов, ответственных за это, были документально подтверждены. Работы нашей лаборатории добавили к числу прекодиционирующих агентов севофлуран [113], а группа Maze недавно сообщила о том, что в сравнении с севофлураном прекодиционирование ксеноном действует наподобие внутренних механизмов прекодиционирования [114]. Однако, если небольшие концентрации анестетиков включают те же защитные механизмы, что и дозированная гипоксия, не понятно, сколько же этих анестетиков мы должны дать нашим больным, чтобы защитный эффект проявился, а повреждающий нет?

Клинически применимые мероприятия для стимуляции фармакологического прекодиционирования мозга пока только выясняются. В добавление к ингаляционным анестетикам данные лабораторных исследований дали обнадеживающие результаты в отношении предварительного использования антибиотика эритромицина [115], но, конечно, наиболее перспективные результаты по нейрогенному прекодиционированию опубликованы в отношении эритропоэтина [47, 48, 116]. Ограничив свое исследование только пациентами с ишемическим инсультом, лечение у которых начинали в течение первых 8-ми часов от появления симптоматики, Ehrenreich и соавт. нашли, что внутривенная инъекция рекомбинантного эритропоэтина однократно в день в течение 3 дней ведет к 60—100-кратному увеличению содержания эритропоэтина в ЦНС, уменьшает концентрацию в плазме крови глиальных маркеров церебрального

повреждения (S100 β), уменьшает зону инфаркта и улучшает восстановление [116]. Если эти результаты подтвердятся и в других исследованиях, мы можем рассматривать эритропоэтин в качестве перспективного нейропротектора, так как его введение можно начать за сутки до операции, продолжить во время ее и в послеоперационном периоде. Но эритропоэтин вызывает увеличение гематокрита — это потенциально нежелательный эффект в контексте ишемического повреждения, а также и для плода. Но, к счастью, в настоящее время синтезированы негемопоэтические аналоги эритропоэтина, такие как асиало-эритропоэтин, который показал не меньшую церебропротективную активность, чем немодифицированный эритропоэтин [117, 118].

Эффекты ингаляционных анестетиков, антибиотиков и эритропоэтина на фармакологическое прекодиционирование мозга может быть достигнуто дистантным ишемическим прекодиционированием (ДИП). Несколько клинических исследований показали, что три 5-минутные раздувания манжеты для измерения АД до значений 200 мм рт. ст. на верхней конечности пациента, перемежаемые 5-минутными интервалами для реперфузии, улучшают результаты после кардиоваскулярных вмешательств [119, 120], а результаты лабораторных исследований показали, что та же техника, примененная перед нейрохирургическим вмешательством, может улучшить исходы лечения [121—123]. Клинические исследования по применению ДИП у нейрохирургических больных находятся в процессе выполнения и, вероятно, в скором времени будут завершены [124].

Нейрогенез

Старое изречение о том, что нейрогенез возможен только в юном возрасте, как было показано еще в 1965 г. на грызунах, является ошибочным [125]. В настоящее время эта ошибочность доказана и для нечеловекоподобных приматов [126], и почти наверняка оно ошибочно для человека [127]. Это позволяет надеяться, что негативные эффекты хирургического вмешательства и анестезии у пожилых пациентов так же, как и у самых юных, могут быть нивелированы терапией, направленной на усиление нейрогенеза. Результаты исследований на крысах обнадеживают в том отношении, что "нейрональные прекурсоры, находящиеся в мозге, инициируют компенсаторную реакцию, которая приводит к образованию новых нейронов. Более того, введение ростовых факторов может усилить этот компенсаторный ответ... и мы получаем реальную возможность управлять этими прекурсорами в целях улучшения восстановления функции" [128]. Кроме ишемического прекодиционирования [129], гранулоцитарный колонеобразующий фактор [130] и эритропоэтин [131] могут быть такими факторами. В дополнение к доказанному протективному эффекту против нейротоксичного эффекта β -амилоида на модели болезни Альцгеймера *in vitro* [132], эритропоэтин показал свой нейрогенный потенциал на модели болезни Паркинсона у крыс [133]. Электростимуляция глубоких структур мозга, как было показано, стимулирует нейрогенез у крыс [134] и, возможно, у человека после черепно-мозговой травмы [135].

Заключение

Сообщения о негативных эффектах анестезии в виде послеоперационных когнитивных расстройств у пожилых пациентов в нашей литературе относятся к 50-м и 60-м годам прошлого века, так что сама проблема и ее потенциальные решения уже достаточно стары, но наша настороженность в отношении этой проблемы разумно возросла за последнее 10-летие. Благодаря этому вновь возросшему интересу к проблеме, я надеюсь, что в ближайшее время мы сможем классифицировать имеющиеся в нашем распоряжении анестетики и адьюванты по степени их негативного эффекта

на ЦНС, а церебральное прекодиционирование и усиление процессов эндогенной репарации и регенерации будут использоваться как для очень юных и очень старых, так и для всех остальных, кто находится между ними в промежуточной группе. Надеюсь, что это случится до того, как самые молодые из нас, исследователей, уйдут на покой, по крайней мере раньше 2050 или 2060 года!

ЛИТЕРАТУРА

1. Rabinowicz T., de Courten-Myers G. M., Petetot J. M. et al. Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 1996; 55 (3): 320—328.
2. Pakkenberg B., Gundersen H. J. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J. Comp. Neurol.* 1997; 384 (2): 312—320.
3. Davies A. M. Regulation of neuronal survival and death by extracellular signals during development. *EMBO J.* 2003; 22 (11): 2537—2345.
4. Cowan W. M., Fawcett J. W., O'Leary D. D. et al. Regressive events in neurogenesis. *Science* 1984; 225 (4668): 1258—1265.
5. Chalou J., Tang C. K., Ramanathan S. et al. Exposure to halothane and enflurane affects learning function of murine progeny. *Anesth. Analg.* 1981; 60 (11): 794—797.
6. Jevtovic-Todorovic V., Hartman R. E., Izumi Y. et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J. Neurosci.* 2003; 23 (3): 876—882.
7. Yon J. H., Daniel-Johnson J., Carter L. B. et al. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience* 2005; 135 (3): 815—827.
8. Jevtovic-Todorovic V. General anesthetics and the developing brain: friends or foes?. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2005; 17 (4): 204—206.
9. Lu L. X., Yon J. H., Carter L. B. et al. General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain. *Apoptosis* 2006; 11 (9): 1603—1615.
10. Rizzi S., Carter L. B., Ori C. et al. Clinical anesthesia causes permanent damage to the fetal guinea pig brain. *Brain Pathol.* 2008; 18 (2): 198—210.
11. Johnson S. A., Young C., Olney J. W. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of nonhypoglycemic mice. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2008; 20 (1): 21—28.
12. Cattano D., Young C., Straiiko M. M. et al. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (6): 1712—1714.
13. Sanders R. D., Xu J., Shu Y. et al. General anesthetics induce apoptotic neurodegeneration in the neonatal rat spinal cord. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (6): 1708—1711.
14. Dong Y., Zhang G., Zhang B. et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch. Neurol.* 2009; 66 (5): 620—631.
15. Satomoto M., Satoh Y., Terui K. et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology* 2009; 110 (3): 628—637.
16. Stratmann G., Sall J. W., May L. D. et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats. *Anesthesiology* 2009; 110 (4): 834—848.
17. Patel P., Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology* 2009; 110 (4): 703—708.
18. Slikker W., Jr., Zou X., Hotchkiss C. E. et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol. Sci.* 2007; 98 (1): 145—158.
19. Rice D., Barone S., Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect.* 2003; 108 (Suppl. 3): 511—533.
20. Hollenbeck A. R., Grout L. A., Smith R. F. et al. Neonates prenatally exposed to anesthetics: four-year follow-up. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 1986; 17 (1): 66—70.
21. Hattori R., Desimaru M., Nagayama I. et al. Autistic and developmental disorders after general anaesthetic delivery. *Lancet* 1991; 337 (8753): 1357—1358.
22. Sylvester G. C., Khoury M. J., Lu X. et al. First-trimester anesthesia exposure and the risk of central nervous system defects: a population-based case-control study. *Am. J. Public. Health* 1994; 84 (11): 1757—1760.
23. Reinisch J. M., Sanders S. A., Mortensen E. L. et al. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *J.A.M.A.* 1995; 274 (19): 1518—1525.
24. Dessens A., Cohen-Kettenis P., Mellenbergh G. et al. Prenatal exposure to anticonvulsant drugs and spatial ability in adulthood. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)* 1998; 58 (3): 221—225.

25. *Dessens A. B., Cohen-Kettenis P. T., Mellenbergh G. J.* et al. Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr.* 2000; 89 (5): 533—541.
26. *Dessens A. B., Cohen-Kettenis P. T., Mellenbergh G. J.* et al. Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with genital anomalies and menstrual disorders. *Teratology* 2001; 64 (4): 181—188.
27. *Eckenhoff J. E.* Relationship of anesthesia to postoperative personality changes in children. *Am. J. Dis. Child* 1953; 86 (5): 587—591.
28. *Tobiansky R., Lui K., Roberts S.* et al. Neurodevelopmental outcome in very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis requiring surgery. *J. Paediatr. Child Health.* 1995; 31 (3): 233—236.
29. Surgery and the tiny baby: sensorineural outcome at 5 years of age. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *J. Paediatr. Child Health.* 1996; 32 (2): 167—72.
30. *Kotiniemi L. H., Ryhanen P. T., Moilanen I. K.* Behavioural changes following routine ENT operations in two-to-ten-year-old children. *Paediatr. Anaesth.* 1996; 6 (1): 45—49.
31. *Kotiniemi L. H., Ryhanen P. T., Moilanen I. K.* Behavioural changes in children following day-case surgery: a 4-week follow-up of 551 children. *Anaesthesia* 1997; 52 (10): 970—976.
32. *Keaney A., Diviney D., Harte S.* et al. Postoperative behavioral changes following anesthesia with sevoflurane. *Paediatr. Anaesth.* 2004; 14 (10): 866—870.
33. *Hintz S. R., Kendrick D. E., Stoll B. J.* et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005; 115 (3): 696—703.
34. *Hartung J.* Of mice and men and type II errors. *Anesthesiology* 2006; 104 (1): 206; author reply 206.
35. *Kabra N. S., Schmidt B., Roberts R. S.* et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J. Paediatr.* 2007; 150 (3): 229—234, 234 e1.
36. *Wilder R. T., Flick R. P., Sprung J.* et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 110 (4): 796—804.
37. *DiMaggio C., Sun L. S., Kakavouli A.* et al. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J. Neurosurg.* 2009; 21 (4): 286—291.
38. *Bartels M., Althoff R. R., Boomsma D. I.* Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin. Res. Hum. Genet.* 2009; 12 (3): 246—253.
39. *Olney J. W., Young C., Wozniak D. F.* et al. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? *Anesthesiology* 2004; 101 (2): 273—275.
40. *Ma D., Williamson P., Januszewski A.* et al. Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology* 2007; 106 (4): 746—753.
41. *Sanders R. D., Xu J., Shu Y.* et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology* 2009; 110 (5): 1077—1085.
42. *Zou X., Sadovova N., Patterson T. A.* et al. The effects of L-carnitine on the combination of, inhalation anesthetic-induced developmental, neuronal apoptosis in the rat frontal cortex. *Neuroscience* 2008; 151 (4): 1053—1065.
43. *Straiko M. M., Young C., Cattano D.* et al. Lithium protects against anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. *Anesthesiology*, 110. — 2009. (4): 862-8.
44. *Yon J.H., Carter L.B., Reiter R.J.* et al. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol. Dis.* 2006; 21 (3): 522—530.
45. *Carloni S., Perrone S., Buonocore G.* et al. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J. Pineal. Res.* 2008; 44 (2): 157—164.
46. *Bousslama M., Renaud J., Olivier P.* et al. Melatonin prevents learning disorders in brain-lesioned newborn mice. *Neuroscience* 2007; 150 (3): 712—719.
47. *Grasso G.* Erythropoietin: a new paradigm for neuroprotection. *J. Neurosurg.* 2006; 18 (2): 91—92.
48. *Hasselblatt M., Ehrenreich H., Siren A. L.* The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. *J. Neurosurg.* 2006; 18 (2): 132—138.
49. *Dzietko M., Felderhoff-Mueser U., Siffringer M.* et al. Erythropoietin protects the developing brain against N-methyl-D-aspartate receptor antagonist neurotoxicity. *Neurobiol. Dis.* 2004; 15 (2): 177—187.
50. *Keller M., Yang J., Griesmaier E.* et al. Erythropoietin is neuroprotective against NMDA-receptor-mediated excitotoxic brain injury in newborn mice. *Neurobiol. Dis.* 2006; 24 (2): 357—66.
51. *McClure M. M., Threlkeld S. W., Fitch R. H.* Auditory processing and learning/memory following erythropoietin administration in neonatally hypoxic-ischemic injured rats. *Brain Res.* 2007; 1132 (1): 203—209.
52. *Shankaran S., Laptook A. R., Ehrenkranz R. A.* et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (15): 1574—1584.
53. *Doyle L. W., Crowther C. A., Middleton P.* et al. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113 (6): 1327—1333.
54. *Bhat M. A., Charoo B. A., Bhat J. I.* et al. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2009; 123 (5): e764—e769.
55. *Bedford P. D.* Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269 (6884): 259—263.
56. *Moller J. T., Cluitmans P., Rasmussen L. S.* et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351 (9106): 857—861.
57. *Monk T. G., Weldon B. C., Garvan C. W.* et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108 (1): 18—30.
58. *Monk T. G., Saini V., Weldon B. C.* et al. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (1): 4—10.
59. *Stern Y.* The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2003; 25 (5): 589—593.
60. *Elkins J. S., Longstreth W. T. Jr., Manolio T. A.* et al. Education and the cognitive decline associated with MRI-defined brain infarct. *Neurology* 2006; 67 (3): 435—440.
61. *Steinmetz J., Christensen K. B., Lund T.* et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110 (3): 548—555.
62. *Jauhar S.* New York Times, September 19, 2000 (Science, pl.).
63. *Newman M. F., Kirchner J. L., Phillips-Bute B.* et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (6): 395—402.
64. *Grocott H. P., Mackensen G. B., Grigore A. M.* et al. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2002; 33 (2): 537—541.
65. *Bucerius J., Gummert J. F., Borger M. A.* et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127 (1): 57—64.
66. *Chonchubhail A., O'Keefe S.* Postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *Lancet* 1998; 351 (9191): 1888—1889.
67. *Xie Z., Tanzi R. E.* Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Exp. Gerontol.* 2006; 41 (4): 346—359.
68. *Lucas S. M., Rothwell N. J., Gibson R. M.* The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl. 1): S232—S240.
69. *Mathew J. P., Podgoreanu M. V., Grocott H. P.* et al. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (19): 1934—1942.
70. *Doherty M., Pang K.* First-pass effect: significance of the intestine for absorption and metabolism. *Drug Chem. Toxicol.* 1997; 20 (4): 329—344.
71. *Liang G., Wang Q., Li Y.* et al. A presenilin-1 mutation renders neurons vulnerable to isoflurane toxicity. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (2): 492—500, table of contents.
72. *Jevtovic-Todorovic V., Carter L. B.* The anesthetics nitrous oxide and ketamine are more neurotoxic to old than to young rat brain. *Neurobiol. Aging.* 2005; 26 (6): 947—956.
73. *Culley D. J., Baxter M. G., Crosby C. A.* et al. Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (5): 1393—1397; table of contents.
74. *Culley D. J., Raghavan S. V., Waly M.* et al. Nitrous oxide decreases cortical methionine synthase transiently but produces lasting memory impairment in aged rats. *Anesth. Analg.* 2007; 105 (1): 83—88.
75. *Farag E., Chelune G. J., Schubert A.* et al. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth. Analg.* 2006; 103 (3): 633—640.
76. *Valentim A. M., Alves H. C., Olsson I. A.* et al. The effects of depth of isoflurane anesthesia on the performance of mice in a simple spatial learning task. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2008; 47 (3): 16—19.
77. *Valentim A. M., Alves H. C., Silva A. M.* et al. Effects of depth of isoflurane anaesthesia on a cognition task in mice. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101 (3): 434—435.
78. *Lenz C., Rebel A., van Ackern K.* et al. Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization, and flow-metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1998; 89 (6): 1480—1488.
79. *Bryson G. L., Wyand A.* Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can. J. Anaesth.* 2006; 53 (7): 669—677.
80. *Ancelin M. L., de Roquefeuil G., Ledesert B.* et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptom-

- atology in the elderly. *Br. J. Psychiatry* 2001; 178: 360—366.
81. *Jankowski A.M.* et al. *Anesthesiology* 2005; 103: A1467.
 82. *Leung J. M., Sands L. P., Wang Y.* et al. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2007; 107 (3): 406—411.
 83. *Carnini A., Eckenhoff M. F., Eckenhoff R. G.* Interactions of volatile anesthetics with neurodegenerative-disease-associated proteins. *Anesthesiol. Clin.* 2006; 24 (2): 381—405.
 84. *Bianchi S. L., Tran T., Liu C.* et al. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiol. Aging* 2008; 29 (7): 1002—1010.
 85. *Xie Z., Dong Y., Maeda U.* et al. Isoflurane-induced apoptosis: a potential pathogenic link between delirium and dementia. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006; 61 (12): 1300—1306.
 86. *Xie Z., Dong Y., Maeda U.* et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation. *J. Neurosci.* 2007; 27 (6): 1247—1254.
 87. *Lee T. A., Wolozin B., Weiss K. B.* et al. Assessment of the emergence of Alzheimer's disease following coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Alzheimers Dis.* 2005; 7 (4): 319—324.
 88. *Bohnen N. I., Warner M. A., Kokmen E.* et al. Alzheimer's disease and cumulative exposure to anesthesia: a case-control study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994; 42 (2): 198—201.
 89. *Gasparini M., Vanacore N., Schiaffini C.* et al. A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. *Neurol. Sci.* 2002; 23 (1): 11—14.
 90. *Peretz C., Alexander B. H., Nagahama S. I.* et al. Parkinson's disease mortality among male anesthesiologists and internists. *Mov. Disord.* 2005; 20 (12): 1614—1617.
 92. *Wei H., Liang G., Yang H.* et al. The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-triphosphate receptors. *Anesthesiology* 2008; 108 (2): 251—260.
 93. *Lee I. H., Culley D. J., Baxter M. G.* et al. Spatial memory is intact in aged rats after propofol anesthesia. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (4): 1211—1215.
 94. *Ma D., Yang H., Lynch J.* et al. Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. *Anesthesiology* 2003; 98 (3): 690—698.
 95. *Lockwood G. G., Franks N. P., Downie N. A.* et al. Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: phase I study. *Anesthesiology* 2006; 104 (3): 458—465.
 97. *Wang D., Wu X., Li J.* et al. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth. Analg.* 2002; 95 (5): 1134—1141, table of contents.
 98. *Mitchell S. J., Pellett O., Gorman D. F.* Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67 (4): 1117—1124.
 99. *Mitchell S. J., Merry A. F., Frampton C.* et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (3): 820—825.
 100. *Mathew J. P., Mackensen G. B., Phillips-Bute B.* et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke* 2009; 40 (3): 880—887.
 101. *Genc K.* Erythropoietin and Parkinson's disease: Suggested mechanisms and therapeutic implications. *Med. Hypotheses* 2008; 70 (1): 211—212.
 102. *Lauretani F., Bandinelli S., Strotmeyer E. S.* et al. Erythropoietin and polyneuropathy in older persons. *Mech. Ageing. Dev.* 2008; 129 (6): 299—303.
 103. *Cheng Y., Feng Z., Zhang Q. Z.* et al. Beneficial effects of melatonin in experimental models of Alzheimer disease. *Acta Pharmacol. Sin.* 2006; 27 (2): 129—139.
 104. *Furio A. M., Brusco L. L., Cardinali D. P.* Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment: a retrospective study. *J. Pineal. Res.* 2007; 43 (4): 404—409.
 105. *Zhou B., Teramukai S., Fukushima M.* Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 23 (3): 194—201.
 106. *Haag M. D., Hofman A., Koudstaal P. J.* et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. *The Rotterdam Study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80 (1): 13—17.
 107. *Dormuth C. R., Patrick A. R., Shrank W. H.* et al. Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation* 2009; 119 (15): 2051—2057.
 108. *Blanco M., Nombela F., Castellanos M.* et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69 (9): 904—910.
 109. *Papathanasiou A., Toumpoulis I. K., Milonis H. J.* et al. Statin therapy is associated with reduced total and cardiovascular mortality after coronary artery bypass grafting surgery. *Coron. Artery Dis.* 2008; 19 (8): 619—625.
 110. *Renner R.* Hormesis. Nietzsche's toxicology. *Sci. Am.* 2003; 289 (3): 28—30.
 111. *Dahl N. A., Balfour W. M.* Prolonged Anoxic Survival Due to Anoxia Pre-Exposure: Brain Atp, Lactate, and Pyruvate. *Am. J. Physiol.* 1964; 207: 452—456.
 112. *Chopp M., Chen H., Ho K. L.* et al. Transient hyperthermia protects against subsequent forebrain ischemic cell damage in the rat. *Neurology* 1989; 39 (10): 1396—1398.
 113. *Wang J., Lei B., Popp S.* et al. Sevoflurane immediate preconditioning alters hypoxic membrane potential changes in rat hippocampal slices and improves recovery of CA1 pyramidal cells after hypoxia and global cerebral ischemia. *Neuroscience* 2007; 145 (3): 1097—1107.
 114. *Bantel C., Maze M., Trapp S.* Neuronal preconditioning by inhalational anesthetics: evidence for the role of plasmalemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2009; 110 (5): 986—995.
 115. *Brambrink A. M., Koerner I. P., Diehl K.* et al. The antibiotic erythromycin induces tolerance against transient global cerebral ischemia in rats (pharmacologic preconditioning). *Anesthesiology* 2006; 104 (6): 1208—1215.
 116. *Ehrenreich H., Hasselblatt M., Dembowski C.* et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol. Med.* 2002; 8 (8): 495—505.
 117. *Grasso G., Sfacteria A., Cerami A.* et al. Erythropoietin as a tissue-protective cytokine in brain injury: what do we know and where do we go? *Neuroscientist* 2004; 10 (2): 93—98.
 118. *Wang X., Zhu C., Gerwien J. G.* et al. The nonerythropoietic asialoerythropoietin protects against neonatal hypoxia-ischemia as potentially as erythropoietin. *J. Neurochem.* 2004; 91 (4): 900—910.
 119. *Tapuria N., Kumar Y., Habib M. M.* et al. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury — a review. *J. Surg. Res.* 2008; 150 (2): 304—330.
 120. *Takagi H., Manabe H., Kawai N.* et al. Review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials of remote ischemic preconditioning in cardiovascular surgery. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (11): 1487—1488.
 121. *Dave K. R., Saul I., Prado R.* et al. Remote organ ischemic preconditioning protect brain from ischemic damage following asphyxial cardiac arrest. *Neurosci. Lett.* 2006; 404 (1—2): 170—175.
 122. *Zhao H., Xiong L. Z., Dong H. L.* et al. [Protective effect of remote ischemic preconditioning against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2007; 19 (6): 340—342.
 123. *Ren C., Gao X., Steinberg G. K.* et al. Limb remote-preconditioning protects against focal ischemia in rats and contradicts the dogma of therapeutic time windows for preconditioning. *Neuroscience* 2008; 151 (4): 1099—1103.
 124. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term+remote+preconditioning>.
 125. *Altman J., Das G. D.* Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 1965; 124 (3): 319—335.
 126. *Yamashima T., Tonchev A. B., Yukie M.* Adult hippocampal neurogenesis in rodents and primates: endogenous, enhanced, and engrafted. *Rev. Neurosci.* 2007; 18 (1): 67—82.
 127. *Manganas L. N., Zhang X., Li Y.* et al. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science* 2007; 318 (5852): 980—985.
 128. *Kempermann G., Jessberger S., Steiner B.* et al. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci.* 2004; 27 (8): 447—452.
 129. *Lee S. H., Kim Y. J., Lee K. M.* et al. Ischemic preconditioning enhances neurogenesis in the subventricular zone. *Neuroscience* 2007; 146 (3): 1020—1031.
 130. *Tonges L., Schlachetzki J. C., Weishaupt J. H.* et al. Hematopoietic cytokines—on the verge of conquering neurology. *Curr. Mol. Med.* 2007; 7 (2): 157—170.
 131. *Ehrenreich H., Bartels C., Sargin D.* et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of human brain disease: focus on cognition. *J. Ren. Nutr.* 2008; 18 (1): 146—153.
 132. *Chong Z. Z., Li F., Maiese K.* Erythropoietin requires NF-kappaB and its nuclear translocation to prevent early and late apoptotic neuronal injury during beta-amyloid toxicity. *Curr. Neurovasc. Res.* 2005; 2 (5): 387—399.
 133. *Kadota T., Shingo T., Yasuhara T.* et al. Continuous intraventricular infusion of erythropoietin exerts neuroprotective/rescue effects upon Parkinson's disease model of rats with enhanced neurogenesis. *Brain Res.* 2009; 1254: 120—127.
 134. *Toda H., Hamani C., Fawcett A. P.* et al. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J. Neurosurg.* 2008; 108 (1): 132—138.
 135. *Schiff N. D., Giacino J. T., Kalmar K.* et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; 448 (7153): 600—603.

Поступила 28.05.12