

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Гурская Виктория Игоревна**

ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ  
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР  
У ДЕТЕЙ С КРАНИОСИНОСТОЗОМ

3.1.12. Аnestезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Саввина И. А.

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Хачатрян В. А.

Санкт-Петербург - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5	
ГЛАВА 1. Основные аспекты анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций и нейровизуализационных методов исследования у педиатрических пациентов с краниосиностозом (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....		14
1.1 Особенности перинатального развития головного мозга у детей, определяющие сроки синаптогенеза, миелинизации и нейронального апоптоза .....	14	
1.2 Нейротрансмиссия и роль основных нейромедиаторных систем в процессе развития головного мозга у детей младшего возраста .....	20	
1.3 Ингаляционные анестетики в педиатрической анестезиологии: влияние на параметры интракраниальной системы, нейрональный апоптоз и системную воспалительную реакцию .....	24	
1.4 Внутривенные анестетики и гипнотики в детской анестезиологии: влияние на параметры интракраниальной системы, нейротрансмиссию и системную воспалительную реакцию .....	30	
1.5 Особенности проведения седации и общей анестезии при нейровизуализационных методах исследования головного мозга (МРТ, КТ, ПЭТ) у детей младшего возраста .....	34	
1.6 Краниоцеребральная диспропорция: нейрохирургическая тактика и periоперационный мониторинг в структуре анестезиологического обеспечения .....	36	
1.7 Кровопотеря и способы ее коррекции при реконструктивных вмешательствах по поводу краниосиностоза .....	40	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....		43
2.1 Общая характеристика больных .....	43	
2.2 Методы исследования .....	46	
2.2.1 Методы анестезиологического обеспечения .....	46	

2.2.2 Методы лабораторной диагностики биомаркеров системной воспалительной реакции .....	48
2.2.3 Методы молекулярно-генетического исследования .....	49
2.2.4 Неинвазивные технологии мониторинга показателей гемоглобина .....	50
2.3 Методы статистической обработки .....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	55
3.1 Динамика биомаркеров системной воспалительной реакции IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиндрозом при МРТ-исследовании головного мозга .....	55
3.2 Динамика нейроспецифического белка S100B при ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиндрозом при МРТ-исследовании головного мозга .....	58
3.3 Динамика внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерной ДНК, митохондриальной ДНК) в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиндрозом при МРТ-исследовании головного мозга .....	59
3.4 Анализ неинвазивного измерения показателей гемоглобина у детей с краниосиндрозом в интраоперационном периоде .....	63
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	67
4.1 Выраженность системной воспалительной реакции в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства .....	67
4.2 Роль севофлурана и пропофола в формировании нейронального повреждения у детей младшего возраста в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства .....	69
4.3 Влияние севофлурана и пропофола на уровни циркулирующих в плазме крови внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерной ДНК и митохондриальной ДНК) .....	70

4.4 Сравнение способов неинвазивного (Masimo rainbow SET <sup>TM</sup> technology) и лабораторного измерений показателей гемоглобина в интраоперационном периоде .....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	74
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	78
ВЫВОДЫ .....	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	84

## ВВЕДЕНИЕ

Успешное выполнение нейрохирургических вмешательств на головном мозге (ГМ) определяется вкладом факторов анестезиологического обеспечения по управлению внутричерепными объемами, сохранению удовлетворительного интраоперационного состояния мозга, надежного гемостаза и гармоничного пробуждения больного [2, 66]. В педиатрической анестезиологии и нейрохирургии особенно актуальны вопросы нейротоксичности общих анестетиков, специфичности и контроля системного воспалительного ответа (СВО), активации механизмов нейронального апоптоза и нейронального повреждения для развивающегося мозга под влиянием общей анестезии [21, 22, 207, 209]. В исследованиях *in vivo* было показано, что нейропротективные эффекты общих анестетиков обусловлены молекулярно-генетическими механизмами, лежащими в основе патофизиологических каскадов нейрональной клеточной смерти [57, 191]. Однако результаты экспериментальных работ нельзя однозначно экстраполировать в клинику [35].

В нейрохирургии прямое многофакторное воздействие на мозговое вещество вызывает активацию системной воспалительной реакции, нейронального повреждения как в зоне операции, так и на отдалении [119, 154, 209]. Общие анестетики запускают механизмы реализации системного воспалительного ответа, косвенно изменяя реакцию на хирургический стресс либо прямо нарушая функции иммунокомpetентных клеток [22, 94, 112, 215].

Мы не обнаружили исследований, посвященных изучению влияния общей анестезии в периоперационном периоде у детей младшего возраста на показатели системного воспалительного ответа, нейрональное повреждение, факторы апоптоза.

Современные достижения молекулярной биологии и доступность молекулярно-генетических исследований в клинической анестезиологии и реаниматологии позволяют изучать динамику содержания внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерная и митохондриальная дезоксирибонуклеиновые

кислоты (яДНК, мтДНК), малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) в крови у взрослых и педиатрических пациентов в условиях различных методик общей анестезии, при критических состояниях [5, 16, 140]. Результаты этих исследований представляют научный интерес с позиций изучения нейротоксического влияния общих анестетиков на развивающийся мозг.

Известно, что биомаркер нейроспецифический белок S100B у взрослых пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) используется в качестве предиктора прогностически неблагоприятного исхода заболевания [3, 7, 204]. Мы не обнаружили данных о значимости биомаркера S100B в педиатрической практике для оценки периоперационного нейронального повреждения.

Очевидно, что активация нейровоспаления может быть обусловлена развитием гемической и циркуляторной гипоксии на фоне гипоперфузии вследствие острой кровопотери [210]. При продолжительных реконструктивных нейрохирургических вмешательствах у детей своевременная коррекция интраоперационной кровопотери необходима для поддержания адекватного перфузионного давления мозга (ПДМ) и церебрального кислородного статуса [62, 137, 210]. Важным моментом в периоперационном ведении пациентов с краиницеребральной диспропорцией является предупреждение развития острой интраоперационной кровопотери и церебральной гипоперфузии [31, 147]. С этой целью необходим тщательный дооперационный контроль уровней гемоглобина для выявления исходно низких показателей, а также интраоперационный мониторинг гемоглобина на протяжении всех этапов нейрохирургического вмешательства [210].

Таким образом, оптимизация анестезиологического обеспечения детям младшего возраста с краиносиндрозом в периоперационном периоде на основе повышения профиля безопасности общей анестезии является актуальной проблемой педиатрической анестезиологии и нейрохирургии.

## **Цель исследования**

Выбор персонализированного метода общей анестезии у педиатрических пациентов с краниосиностозом при диагностических процедурах и нейрохирургических вмешательствах на основе оценки выраженности системной воспалительной реакции и модуляции иммунного ответа, нейронального повреждения, неинвазивного мониторинга уровня гемоглобина для своевременной коррекции интраоперационной кровопотери.

## **Задачи исследования**

1. Изучить влияние ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом на механизмы развития системной воспалительной реакции и нейронального повреждения у детей с краниосиностозом при проведении МРТ-исследования головного мозга до нейрохирургического вмешательства.
2. Сравнить степень выраженности системной воспалительной реакции и нейронального повреждения у детей с краниосиностозом в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом при проведении МРТ-исследования головного мозга на дооперационном этапе.
3. Изучить динамику содержания внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерная ДНК и митохондриальная ДНК) в периферической крови педиатрических пациентов с краниосиностозом в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом при проведении МРТ-исследования головного мозга до нейрохирургического вмешательства.
4. Определить целесообразность использования неинвазивного мониторинга показателей гемоглобина на основе применения пульсоксиметра Masimo Radical-7 (Masimo rainbow SET™ technology) в ходе оперативного вмешательства с целью своевременной коррекции интраоперационной кровопотери.

## **Научная новизна исследований**

Впервые проведена сравнительная оценка влияния ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом на выраженность системной воспалительной реакции и модуляцию иммунного ответа при непродолжительном воздействии общего анестетика у детей младшего возраста с краниосиностозом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

Впервые показано нейротокическое влияние ингаляционного анестетика севофлурана в сравнении с внутривенной седацией пропофолом у детей с краниосиностозом первого года жизни в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

Впервые исследованы уровни ядерной ДНК и митохондриальной ДНК в периферической крови у детей младшего возраста с краниоцеребральной диспропорцией в сравнении с группой здоровых детей до 1 года и взрослых здоровых добровольцев.

Впервые выявлено высокое содержание внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерная ДНК, митохондриальная ДНК) у детей первого года жизни - пациентов с краниосиностозом и здоровых детей, - в сравнении со взрослыми здоровыми добровольцами, предложены патофизиологические гипотезы, способные объяснить полученные научные факты.

Впервые обнаружено, что севофлуран вызывает снижение уровней внеклеточной ядерной ДНК в плазме крови после проведения общей анестезии при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у детей младшего возраста с краниосиностозом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

Впервые показано, что использование пульсоксиметра Masimo Radical-7 (Masimo rainbow SET™ technology ) для неинвазивного мониторинга показателей гемоглобина в интраоперационном периоде дает временные преимущества в выявлении снижения уровня гемоглобина и выставлении показаний к гемотрансфузии при обширных нейрохирургических вмешательствах по поводу

коррекции краиносиностоза; выявлена высокая корреляционная связь между показателями неинвазивного измерения прибора и лабораторными капиллярными пробами.

### **Практическая значимость работы**

Ожидаемые результаты исследования улучшат periоперационное ведение нейрохирургических пациентов детского возраста с краиносиностозом на основе повышения профиля безопасности общей анестезии.

Персонифицированный подход к выбору метода общей анестезии при нейрохирургическом лечении с учетом направленности биохимических реакций системного воспалительного ответа, нейронального повреждения и апоптоза позволит снизить нейротоксический эффект общей анестезии у детей младшего возраста с краиносиностозом.

Выявленная зависимость уровней циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерная ДНК, митохондриальная ДНК) в плазме крови от возраста пациентов, а также исходные высокие показатели значений ядерной ДНК и митохондриальной ДНК у детей первого года жизни по сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами расширяют представления в области механизмов иммунной регуляции и прогнозирования системной воспалительной реакции после применения ингаляционных и внутривенных анестетиков в педиатрической практике.

Впервые продемонстрирована клиническая значимость неинвазивного динамического мониторинга уровней гемоглобина с помощью пульсоксиметра Masimo Radical-7 при реконструктивных нейрохирургических вмешательствах по поводу краиносиностоза, сопровождающихся выраженной кровопотерей.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Кратковременное воздействие ингаляционного анестетика севофлурана

и внутривенного гипнотика пропофола влияет на динамику биохимических маркеров системной воспалительной реакции и модуляцию иммунного ответа у детей младшего возраста с краниосиностозом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

2. Персонифицированный выбор методики общей анестезии между севофлураном и пропофолом при нейрохирургическом лечении детей младшего возраста с краниосиностозом основывается на динамической оценке нейроспецифического белка S100B в качестве маркера нейронального повреждения и активации нейронального апоптоза.

3. Содержание внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерной ДНК и митохондриальной ДНК) в плазме крови достоверно отличается у детей младшего возраста и взрослых здоровых добровольцев. Ингаляционная анестезия севофлураном влияет на концентрацию внеклеточной ядерной ДНК у детей с краниосиностозом.

4. Неинвазивный мониторинг показателей гемоглобина с помощью технологий Masimo rainbow в интраоперационном периоде при нейрохирургических вмешательствах коррекции краниосиностоза позволяет фиксировать снижение значений гемоглобина и выставлять показания для гемотрансфузии в более ранние сроки в сравнении с интервальными лабораторными данными.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется обобщением специальной литературы, достаточным количеством наблюдений, включенных в исследование, репрезентативностью выборки включенных в статистический анализ изученных показателей, наличием групп сравнения, применением современных методов обследования и использованием методик статистической обработки полученных цифровых данных.

По теме диссертации опубликовано десять печатных работ, из которых две

публикации напечатаны в научных изданиях из перечня рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов научных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в которых полно отражены основные результаты диссертационного исследования. Получен 1 патент РФ на изобретение № 2762912 (RU).

Результаты диссертационного исследования были представлены:

на 17-м Всемирном Конгрессе Анестезиологов (17<sup>th</sup> World Congress of Anaesthesiologists), 1-5 сентября 2021 г., г. Прага, Чехия, электронный постер с устным представлением «Intraoperative evaluation of non-invasive hemoglobin in children with craniosynostosis»;

на 17-м Всемирном Конгрессе Анестезиологов (17<sup>th</sup> World Congress of Anaesthesiologists), 1-5 сентября 2021 г., г. Прага, Чехия, электронный постер с устным представлением «Effect of sevoflurane anesthesia on systemic inflammatory response in children with craniosynostosis undergoing MRI examination»;

на 18-м Съезде Федерации Анестезиологов и Реаниматологов России, онлайн, 25-27 октября, 2020 г., устный доклад «Влияние общей анестезии на модуляцию системного воспалительного ответа и нейрональный апоптоз в периоперационном периоде у детей с краниосиностозом»;

на научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии», 10-11 декабря, 2020 г., устный доклад «Ингаляционная анестезия севофлураном, системный воспалительный ответ и нейротоксичность у детей с несиндромальными формами краниосиностозов»;

на 19-м Съезде Федерации Анестезиологов и Реаниматологов России, онлайн, 9-11 октября, 2021 г., устный доклад «Неинвазивный способ мониторинга гемоглобина при реконструктивных операциях у детей с краниостенозом».

Результаты исследований внедрены в работу отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для детей №3 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург), отделения анестезиологии и

реанимации №1 ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» (г. Санкт-Петербург), используются в учебно-педагогической работе кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург), кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург), кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени профессора В.И. Гордеева и кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания №2 от 30.03.2022 г.)

### **Личный вклад автора в исследование**

Участие автора в исследовании заключается в разработке основных методологических принципов, планировании, наборе и анализе фактического материала. Автором лично выполнялись предоперационный осмотр пациентов, анестезиологическое обеспечение МРТ-исследований и оперативных вмешательств у всех пациентов, включенных в исследование. Доля участия автора в проведенном исследовании составляет более 95%, а в обобщении и анализе материала до 100%.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 109 страницах, включает 6 таблиц и 28 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов

исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, перспектив дальнейшей разработки темы, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 215 источников (из них отечественных — 28, иностранных — 187).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности: 3.1.12. Анестезиология и реаниматология. Анестезиология и реаниматология - область науки, занимающаяся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами и отравлениями.

## ГЛАВА 1

### **Основные аспекты анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций и нейровизуализационных методов исследования у педиатрических пациентов с краниосиностозом (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

#### **1.1 Особенности перинатального развития головного мозга у детей, определяющие сроки синаптогенеза, миелинизации и нейронального апоптоза**

Перинатальное развитие головного мозга начинается с процесса формирования нервной трубы - одного из наиболее важных этапов развития эмбриона. Окончательное формирование нервной трубы прекращается к 26-му дню после зачатия [19, 45]. На данном этапе развития эмбриона и плода, в том числе формирования костной части черепа, важную роль играют костные морфогенетические белки [9, 169]. Костные морфогенетические белки (BMPs; bone morphogenetic proteins) – это группа факторов роста, действующих на формирование костной и хрящевой ткани. При сбое генетического контроля данной группы белков могут наблюдаться генетические врожденные патологии костной и хрящевой систем, в том числе краниоцеребральная диспропорция [92]. Позднее формируются полушария головного мозга и происходит структуризация подкорковых отделов. Наибольшая роль в процессе формирования полушарий головного мозга принадлежит семейству генов Sonic Hedgehog (Sonic Hedgehog, SHH, «сверхзвуковой ёжик») и соответствующих им белков, управляющих эмбриональным развитием нервной системы и формированием скелета, а также выполняющих ряд других физиологических функций. Известно, что гиперактивация гена вызывает развитие медуллобластомы мозга у детей и рака слизистой оболочки рта [142].

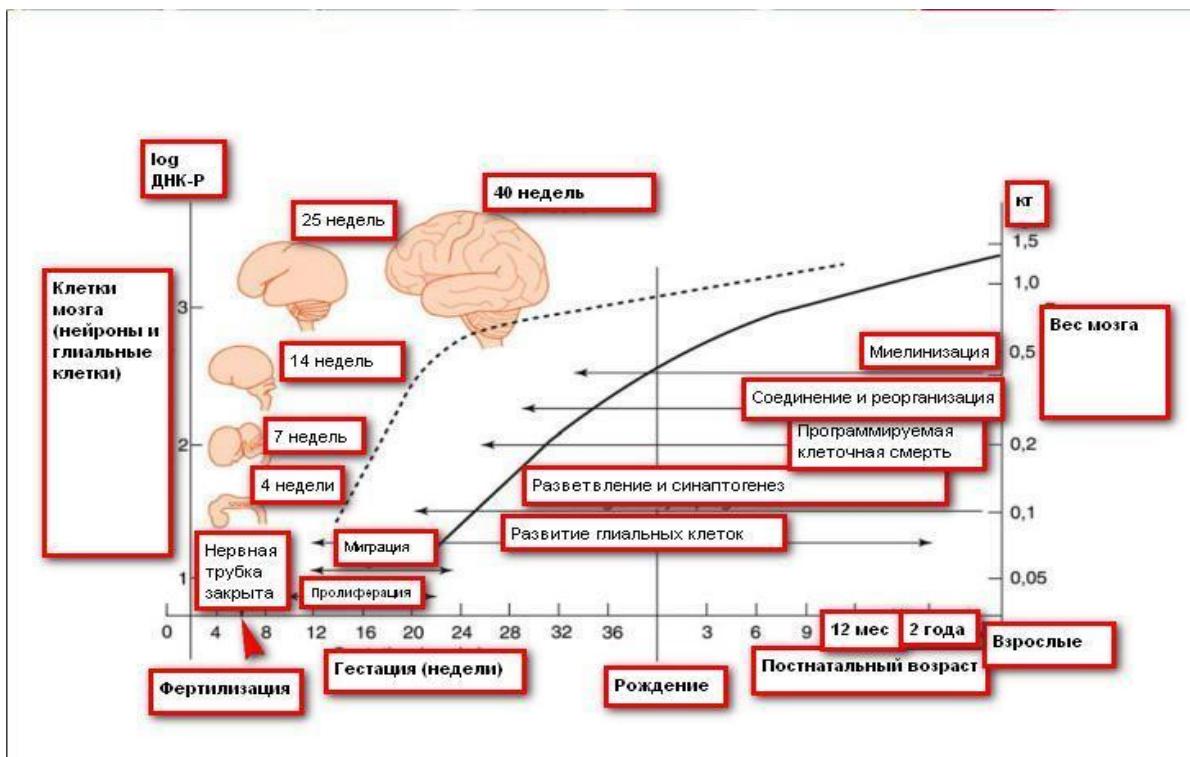


Рисунок 1 - Этапы развития головного мозга (H. Lagercrantz, 2016)

Генерация нейронов происходит в период с 10 по 20 неделю беременности [212]. Из одной стволовой клетки эмбриона в процессе деления образуется две клетки, одна из которых становится новой стволовой клеткой, а вторая дифференцируется в нервную клетку [128]. Так, к окончанию созревания головного мозга образуется порядка 86 миллиардов нейронов, которые обычно в процессе жизни организма не изменяются, за исключением области гиппокампа [213]. Критические моменты созревания отделов центральной нервной системы происходят в последнем триместре внутриутробного развития и первые два года жизни ребенка [4, 19, 104]. Процесс генерации нейронов также считается критическим в этапах развития плода (рисунок 1).

После рождения вплоть до конца первого года жизни у ребенка происходит активная миграция незрелых нейронов во фронтальную кору, где происходит их дальнейшая дифференцировка и созревание [142, 173]. Таким образом, отождествляя формирование когнитивных способностей с развитием лобных долей ГМ, роль поздней миграции во фронтальную кору имеет определяющее значение в формировании интеллектуальных способностей или в возникновении

когнитивного дефицита различной степени выраженности [141]. Процессы миграции нейронов весьма сложно организованы и требуют определённых энергозатрат клетки. Так, в самих мигрирующих нейронах и глиальных нитях имеется гликоген, который и обеспечивает их энергией для передвижения [125]. Также интересен факт наличия специфических клеток Кахаля-Ретциуса – самых первых или ранних образовавшихся нейронов, которые заселяют маргинальную зону коры головного мозга [51, 100]. Данные клетки синтезируют и секретируют гликопротеин рилин, который крайне важен для правильной миграции кортикальных нейронов [100]. Процесс миграции нейронов представлен на рисунке 2.

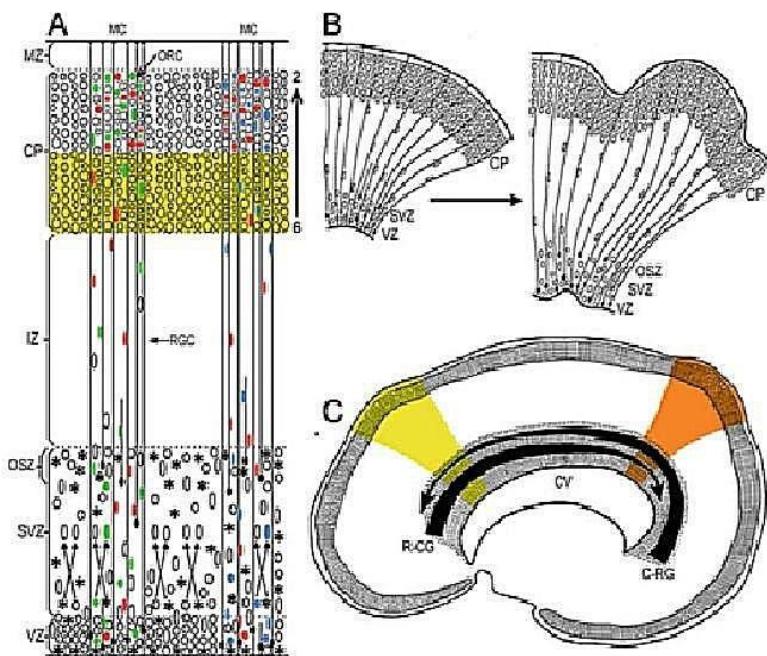


Рисунок 2 - Модель радиальной миграции нейронов (H. Lagercrantz, 2016).

А - нейроны мигрируют по глиальным клеткам (RGC) в корковую пластинку (CP). Новые нейроны обходят предыдущие сгенерированные клетки (желтый цвет).

В - графическое представление радиальной миграции показывает, как образование новых клеточных слоев начинает изгибаться, образуя извилины и борозды (С)

Нарушать процессы миграции кортикальных нейронов могут генетические заболевания, вирусное поражение, радиация, фармакологическое воздействие. Исходы нарушения процессов миграции кортикальных нейронов могут быть различной степени выраженности – от легкой умственной отсталости и незначительной микрогирии до тяжелых поведенческих нарушений, абсолютной сглаженности коры головного мозга [99, 142, 175].

Сигнальный путь также является энергозатратным. Глиальная ткань является прекрасным источником энергии для нейронов. Она содержит гликоген, который в анаэробных условиях способен через процессы гликолиза снабжать нейроны энергией [18, 141]. Также глиальная ткань способна поглощать избыточное количество выделенных трансмиттеров, которые могут отрицательно повлиять на дальнейшее созревание головного мозга [141]. Считается, что клетки нейроглии способны к росту до 2-х лет после рождения [23, 173]. Глиальные клетки делятся на две группы: микроглия и макроглия, которая включает в себя олигодендроциты, астроциты, эпендимальные клетки [18, 173]. У детей младшего возраста при воздействии различных отрицательных внешних факторов или нарушении процессов созревания нервной ткани внутриутробно возможно развитие глиальных опухолей ГМ [23, 99, 175].

К моменту рождения наиболее зрелым в функциональном отношении является ствол головного мозга [23, 169]. Процесс миелинизации нервных волокон начинается приблизительно с 23-й недели беременности и продолжается до полового созревания. Каждый нейрон погружен в тонкую пластинку миелина, который состоит, преимущественно, из фосфолипидов.

В функциональном отношении у новорождённого наименее развита кора больших полушарий [19, 51]. В основе этого нейрофизиологического феномена лежит уникальный механизм синаптогенеза. Данный термин предложил британский физиолог Чарльз Шеррингтон [44]. Процесс синаптогенеза весьма сложный и состоит из нескольких этапов. Первые синапсы появляются примерно на 6-8 неделе беременности (1-я фаза синаптогенеза); далее на 12-17 неделе беременности происходит 2-я фаза, которая аналогична процессу миграции

нейронов; на 20-24 неделе беременности наступает 3-я фаза, которая заканчивается примерно между 8-12 месяцами жизни после рождения, когда происходит усиленное образование синапсов. Далее наступает 4-я фаза, которая продолжается всю жизнь. В ходе освоения нового навыка или действия импульс блуждает по большему количеству волокон и постепенно выбирает наиболее короткий и эффективный маршрут; таким образом происходит закрепление навыка [28, 44]. Передача нервного импульса во время синаптогенеза зависит от определяющей этот синапс среды [4, 45]. В развивающемся синапсе продуцируемый головным мозгом нейротрофический фактор (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) регулирует большое количество функций, в том числе усиление высвобождения нейротрансмиттеров и биосинтез холестерина [46]. Холестерин является структурным компонентом нейрональной клеточной мембраны и участвует в различных сигнальных взаимодействиях [125, 194]. Также в процессе синаптогенеза принимают участие матриксы металлопротеиназы (ММП), которые регулируют многие сигнальные процессы [179].

Для воспроизведения сложных и простых координированных движений необходимо, чтобы полученный сигнал имел четкое направление передачи импульса. Это осуществляется с помощью отростков нервной клетки – аксонов и дендритов. Аксоны снабжены конусом роста, благодаря которому происходит движение нерва в необходимом направлении для передачи сигнала. В сигнальном процессе чрезвычайно важна роль специфических секрециируемых и мембранных белков – семафорин и нитрин, - которые участвуют в сигнальных процессах аксонального наведения, отталкивая конус роста аксона в подходящую область для передачи импульса [6, 194, 199].

Хронология основных этапов развития головного мозга представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Хронология основных этапов в развитии головного мозга (H. Lagercrantz, 2016)

Срок гестации (недели)	Этап
3–4	Формирование и соединение нервной трубки
4	Формирование переднего мозга, среднего мозга, заднего мозга
4	Начало нейрогенеза
5–10	Формирование переднего мозга и полушарий
5–10	Церебральный ангиогенез
5–6	Нервная пролиферация в желудочковой зоне
7	Сформирована субвентрикулярная зона
8	Начинают дифференцироваться нейробласти (в основном клетки радиальной глии)
6–7	Мигрируют первые постмитотические нейроны
от 7 до 10–11	Формирование неокортиекса
8	Кортикальная пластина, расположенная в вертикальных столбцах
12–15	Формирование подкорковой зоны, таламо-кортикальных связей
16–24	Синаптогенез и синаптическая стабилизация
15–24	Ожидающие афференты в подкорковой зоне
22–23	Максимальное утолщение подкоркового слоя
24–28	Таламокортикальные связи проникают в корковую зону Первые синапсы в корковой зоне
24–26	Развитие ранней сенсорной функции
29–32	Внутрикорковые синапсы таламо-кортикальных аксонов
29–32	Развитие первичных извилин и борозд и дифференцировка коры
33–35	Межполушарная синхронизация
36 - рождение	Продолжается рост длинных ассоциативных связей

## 1.2 Нейротрансмиссия и роль основных нейромедиаторных систем в процессе развития головного мозга у детей младшего возраста

Нервная система ответственна за восприятие информации из окружающей и внутренней среды, анализ этой информации и инициацию ответа (включая двигательный) организма на поступивший сигнал [18, 55, 95]. Нейроны способны генерировать и проводить электрические сигналы, которые передаются на иннервируемую клетку в области специализированных межклеточных контактов (синапсов). Подавляющее большинство этих контактов – так называемые химические синапсы, в которых электрический сигнал приводит к выделению из окончания нейрона химического посредника (нейромедиатора), который, диффундируя через синаптическую щель, взаимодействует с особыми рецепторными белками на постсинаптической мембране иннервируемой клетки [51, 104]. В зависимости от природы рецептора на постсинаптической мембране генерируется электрический сигнал и/или запускается сигнальный каскад реакций, приводящих к изменению метаболизма в иннервируемой клетке [54, 55]. Таким образом, межнейрональная коммуникация в нервной системе основана на чередовании электрических и химических процессов, которые обеспечивают синаптическую передачу информации. Потенциал действия генерируется в нейроне и посылается по аксону, который затем передается на синапс посредством выделения нейротрансмиттеров, приводя к изменению метаболизма в иннервируемой клетке и вызывая ответную реакцию в другом нейроне или эффекторной клетке (например, мышечные клетки, большинство экзокринных и эндокринных клеток и др.) [54, 55]. Высвобождающиеся нейротрансмиттеры связываются с рецепторами другого нейрона. Нейроны, которые выделяют нейротрансмиттеры, называются пресинаптическими; нейроны, которые получают нейротрансмиттерные сигналы, называются постсинаптическими. В зависимости от типа нейротрансмиттера и рецептора сигнал может или активировать, или тормозить воспринимающую клетку [55].

К наиболее известным нейротрансмиттерам относятся:

Ацетилхолин (АХ) — один из основных нейротрансмиттеров в головном мозге, играющий важную роль в активации коры, внимании, обучении и восприятия боли (рисунок 3). Холинергическая иннервация коры начинает проявляться с 20-й недели гестации, несколько позже аминергической. Нейроны ствола мозга активируются во время бодрствования и высвобождаются во время фазы быстрого сна. Холинорецепторы — мускариновые и никотиновые — претерпевают важные изменения во время развития. Никотиновые рецепторы играют важную роль во время развития и формирования механизмов нейропластичности головного мозга.

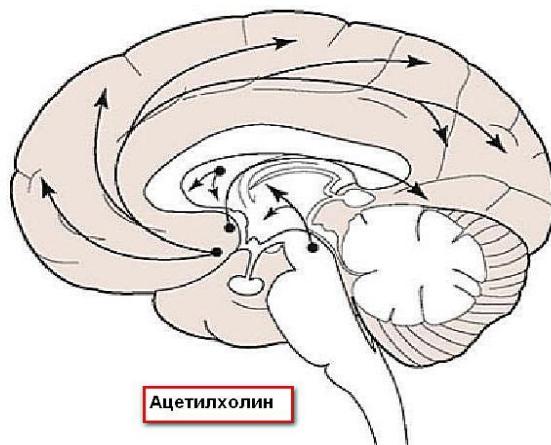


Рисунок 3 - Распределение холинергических проводящих путей в головном мозге. Стрелками указаны холинергические проводящие пути в направлении от ствола головного мозга к коре больших полушарий и в базальных ганглиях (Н. Lagercrantz, 2016)

#### Катехоламины и серотонин

Норадреналин регулирует развитие клеток Кахаля-Ретциуса, которые важны для миграции нейронов. Норадренергические нейроны в основном локализуются в голубом пятне, от которого они разветвляются в кору и ствол мозга (рисунок 4).

Дофамин также появляется на ранних стадиях развития и обнаруживается на 6–8 неделе беременности у эмбриона человека. Тела дофаминергических нейронов локализованы в черной субстанции и вентральной части покрышки, проникают в

базальные ганглии, гиппокамп, кору и многие другие структуры (рисунок 4). Дофамин играет важную роль в моторных и когнитивных процессах [211].

Серотонин участвует в раннем морфогенезе и влияет на пролиферацию нейронов. Нейроны локализованы в среднем мозге, гипоталамусе и ядрах шва, которые координируют сложные сенсорные и моторные паттерны во время различных поведенческих состояний (рисунок 4) [196].

ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляная кислота, GABA) считается основным тормозным нейротрансмиттером у взрослых млекопитающих. Однако в раннем возрасте происходит наоборот: поскольку концентрация внутриклеточных хлоридов высока, ГАМК открывает хлоридные каналы и происходит деполяризация, т. е. возбуждение. Во время созревания концентрация хлоридов снижается, что приводит к противоположному эффекту ГАМК. ГАМК-индукцированная деполяризация необходима для правильного формирования возбуждающих синапсов и развития дендритов корковых нейронов [55].

### Возбуждающие аминокислоты

Глутамат и аспартат являются доминирующими возбуждающими аминокислотами и первичными нейромедиаторами примерно у половины всех синапсов переднего мозга млекопитающих. Самый высокий уровень возбуждающих аминокислот наблюдается в возрасте 1–2 лет у людей, что, вероятно, связано с высокой генерацией синапсов в этот период [51].

### Врожденные опиоиды

Существуют различные типы врожденных опиоидов, одни из них - эндорфины, преимущественно локализованные в гипофизе, и энкефалины и их рецепторы, локализующиеся в околоводопроводном сером веществе. Их основная роль заключается в модуляции боли и ее восприятия, но также они могут участвовать в кардиореспираторном контроле. Эндогенная опиоидная система созревает позднее остальных, и этим можно объяснить, почему болевой порог ниже на ранних стадиях развития [51, 194].

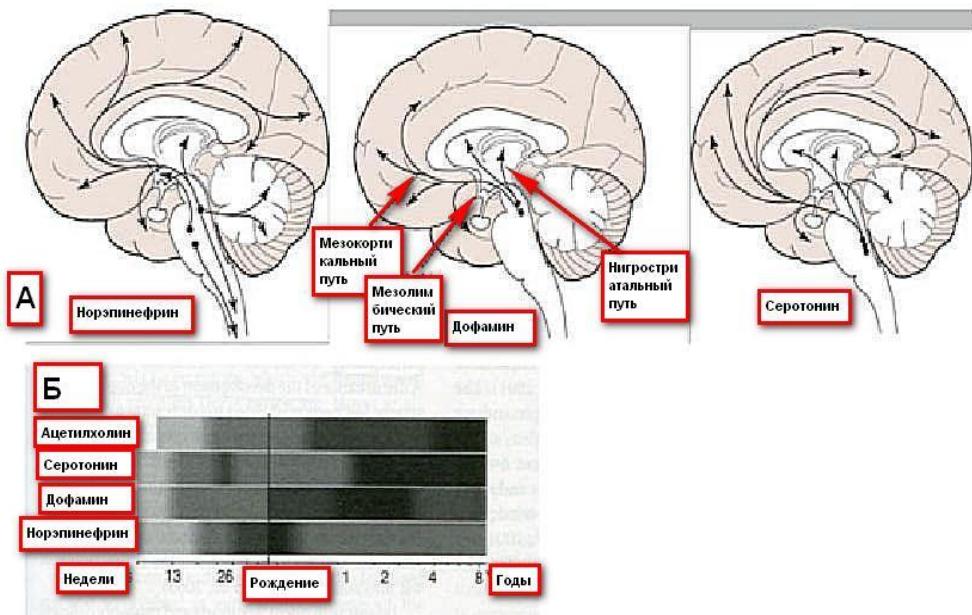


Рисунок 4 - Распределение норадреналина, дофамина и серотонина в нейронах головного мозга (А). Ниже представлена концентрация нейротрансмиттеров в зависимости от гестационного возраста (Б) (H. Lagercrantz, 2016)

Многие нейроактивные молекулы изменяют свою функциональную роль в центральной нервной системе (ЦНС) во время развития и вносят существенный вклад в процесс роста нейронов, их дифференцировки в незрелой ЦНС. Известно, что катехоламины появляются в эмбрионах млекопитающих до дифференциации нейрона [18, 28, 54]. Норадреналин и ацетилхолин считаются классическими нейротрансмиттерами и преобладают в периферической нервной системе. Они появляются на ранней стадии как в филогенезе, так и в онтогенезе. Считается, что быстрое высвобождение норадреналина при рождении играет важную роль для инициирования привязанности младенца к матери, увеличивая способность чувствовать запахи [45, 55]. Сложно устроенный головной мозг человека требует большего количества нейротрансмиттеров с быстрой и точной передачей сигнала, действующих прямо по ионным каналам. Следовательно, возбуждающие и тормозящие аминокислоты преобладают в зрелой ЦНС, где моноамины и

нейропептиды могут действовать в большей степени как нейромодуляторы [45]. Известно, что некоторые из описанных и изученных на сегодня нейротрансмиттеров могут менять свою функцию в процессе развития головного мозга или в зависимости от иннервируемых нейронов в той или иной области мозга. Соответственно меняется и эффект нейротрансмиттера на постсинаптический нейрон. Также известно, что нейротрансмиттеры могут экспрессироваться в больших количествах на ранних стадиях развития, как было описано выше, однако к моменту полного созревания мозга остается лишь их некоторая часть в синапсах [54].

Современные научные данные опровергли ранее известный принцип Дейла, который основывался на том, что один нейрон продуцирует и хранит один нейротрансмиттер [28, 55]. Уже к началу 90-х годов анализ полученных результатов экспериментальных исследований привел к формированию современной теории о котрансмисии [49, 98, 184]. В представленной теории доказано, что из одного нейрона выделяется один или несколько видов синаптически активных молекул, так называемых котрансмиттеров (комедиаторов). Котрансмиттеры оказывают собственные эффекты на клетки – мишени, а также могут регулировать пресинаптическую и постсинаптическую модуляцию [49, 128, 184].

Наиболее изученными комедиаторами, способными играть определенную сигнальную роль в функционировании холинергической нейротрансмиссии, считаются пурины, глутаминовая кислота (глутамат), N-ацетиласпартатилглутамат, субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, оксид азота (NO) и нейротрофины [49, 98, 99].

### **1.3 Ингаляционные анестетики в педиатрической анестезиологии: влияние на параметры интракраниальной системы, нейрональный апоптоз и системную воспалительную реакцию**

История применения ингаляционной анестезии у детей, в том числе при нейрохирургических вмешательствах, насчитывает более 50 лет. За это время методики ингаляционной анестезии претерпели множество модификаций.

Известно, что у детей младшего возраста минимальная альвеолярная концентрация (МАК) значительно выше, чем у взрослых пациентов [17, 20, 126]. Исходя из особенностей детского возраста, потребление и распределение ингаляционных анестетиков является более быстрым в сравнении со взрослыми в силу высокого соотношения альвеолярной вентиляции и функциональной остаточной емкости легких и, следовательно, обеспечивает более быстрое пробуждение педиатрических пациентов [17, 126]. Общими свойствами ингаляционных анестетиков являются кардиодепрессивный эффект, потенцирование действия недеполяризующих мышечных релаксантов и повышение внутричерепного давления (ВЧД) [15].

Галотан (Фторотан, Наркотан, Флюотан) не рекомендуется для применения у пациентов с внутричерепной гипертензией (ВЧГ) в связи со значительным увеличением мозгового кровотока (МК) и неудовлетворительным состоянием головного мозга во время «открытых» нейрохирургических операций. В настоящее время галотан практически не используется в лечебных учреждениях [15, 17, 79].

При изучении действия галотана на когнитивные функции и иммунитет в эксперименте Qin J.H. с соавт. (2018) показали, что анестетик значительно увеличивал апоптоз нейронов гиппокампа, повышал концентрацию сывороточных противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4 и приводил к задержке восстановления когнитивных функций по сравнению с контрольной группой животных [78]. При этом сочетанное применение севофлурана и галотана уменьшало выраженность и длительность выявленных изменений [79].

Энфлуран (Этран) увеличивает мозговой кровоток и внутричерепное давление, потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов более значимо, чем галотан [15]. Энфлуран может вызывать генерализованные тонико-клонические

судороги или провоцировать эпилептиморфную активность как у детей, так и у взрослых, не страдающих эпилепсией [87].

В нейроанестезиологии следует избегать применения энфлурана, когда у пациента подтверждена внутричерепная гипертензия и для ее коррекции применяется режим гипервентиляции [87].

Изофлуран обладает выраженным антиконвульсантным действием и может использоваться для купирования эпилептического статуса у взрослых и педиатрических пациентов [115]. Изофлуран снижает частоту и ограничивает зону распространения активности «вспышка-подавление» на электрокортикограмме у пациентов с эпилепсией [115]. Влияние на мозговой кровоток и внутричерепное давление у изофлурана в сравнении с энфлураном и галотаном выражено в меньшей степени. Изофлуран не оказывает существенного кардиодепрессивного эффекта, не сенсибилизирует миокард к катехоламинам [65]. Значительным недостатком изофлурана является увеличение продукции секрета в дыхательных путях, появление кашля и возможного ларингоспазма у детей во время индукции, в связи с этим в педиатрической анестезиологии рекомендована индукция севофлураном с последующим переходом на изофлуран.

При применении изофлурана происходит увеличение количества лейкоцитов и содержания системных провоспалительных цитокинов ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL}-6$ ,  $\text{IL}-1\beta$ ) [193]. Данные эффекты связаны с С-протеинкиназой и системным подавлением транскрипционного ядерного фактора каппа-би ( $\text{NF}-\kappa\text{B}$ ) [71]. Некоторые современные исследования *in vivo* предполагают активацию нейровоспаления при использовании изофлурана, которое впоследствии может приводить к когнитивному дефициту [158]. В одном из таких исследований было продемонстрировано изолированное повышение уровня  $\text{IL}-1\beta$  после анестезии изофлураном у детей, что указывает на избирательный иммунологический ответ у детей [178].

Десфлуран – ингаляционный фторсодержащий анестетик третьего поколения. По данным литературы, десфлуран обладает высокой эффективностью и безопасностью у детей [118].

При проведении индукции десфлураном у детей отмечается высокая частота ларингоспазма, в связи с чем десфлуран не рекомендуется для проведения вводного наркоза у детей [70]. Изучая влияние анестезии десфлураном на различные органы и системы, не было выявлено значимых нарушений после его применения; также десфлуран не оказывает выраженного влияния на параметры гемодинамики [118].

Десфлуран не вызывает активацию каспазы-3 и синтез амилоидного белка в культурах клеток человека (в отличие от изофлурана), если воздействие десфлурана не сопровождается гипоксией [131]. Также было показано, что десфлуран не вызывает повреждения митохондрий в отличие от изофлурана [38]. Таким образом, предполагается, что десфлуран не обладает проапоптотическими свойствами в отличие от изофлурана [120]. Недавно проведенное пилотное клиническое исследование показало уменьшение частоты проявления послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [170]. Экспериментальные работы на неонатальных и взрослых мышах продемонстрировали более выраженный нейрональный апоптоз у новорожденных мышей при десфлурановой анестезии по сравнению с севофлураном и изофлураном [109, 120].

Севофлуран применяется для индукции и поддержания анестезии у детей при хирургических вмешательствах в стационарных и амбулаторных условиях [1, 13, 17, 124]. Отсутствие раздражающего влияния на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и резкого неприятного запаха обеспечивают широкое применение севофлурана на этапе индукции и возможность проведения комфортной седации с аппаратно-масочной вентиляцией на спонтанном дыхании при МРТ-исследованиях [70]. Отличие вводного наркоза с применением севофлурана у детей, особенно младшего возраста, состоит в невозможности проводить индукцию с низким потоком газа, так как времени на индукцию с низким потоком газа требуется больше, что вызывает у ребенка чувство страха, возбуждение, кашель, может привести к развитию ларингоспазма и десатурации. Таким образом, индукция с предварительно заполненным контуром наркозного аппарата смесью, содержащей 6-8 объемных % севофлурана с потоком газа 6-8

л/мин, обеспечивает быстрое и удовлетворительное действие анестетика [13, 17].

Большое количество научных исследований посвящено кардипротективному эффекту севофлурана [85, 148, 206].

В детской нейрохирургии севофлуран используется как вариант низкопоточной ингаляционной анестезии в сочетании с опиоидным анальгетиком фентанилом [2, 22, 126, 195]. Севофлуран не влияет на мозговой кровоток и не повышает ВЧД, а также не провоцирует судорожную активность, что в свою очередь обеспечивает комфортное поддержание анестезии и удовлетворительные условия для работы нейрохирурга при выполнении операций на головном мозге [22, 61, 83, 139]. Быстрое пробуждение после наркоза и восстановление когнитивных функций способствует ранней оценке неврологического статуса и диагностике неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде [96, 154, 171].

Одним из наиболее часто встречающихся вариантов осложнений в детской анестезиологии с применением севофлурана является развитие ажитации после пробуждения, которое сопровождается громким плачем, возбуждением и выраженным беспокойством ребенка. Совместное использование севофлурана и фентамила у детей значительно уменьшало частоту развития ажитации [93, 129, 145, 201].

Сроки экстубации по окончании подачи севофлурана у детей сопоставимы по времени лишь с десфлураном. Пробуждение, эффективное спонтанное дыхание, адекватный мышечный тонус в течении 3-5 минут после окончания подачи анестетика позволяют быстро экстубировать пациента [17].

Благодаря ограниченной доступности для биотрансформации в почках и печени севофлуран не вызывает острого повреждения данных органов при отсутствии тяжелых хронических заболеваний [15, 17, 20].

Севофлуран уменьшает зависящую от толл-подобных рецепторов активацию (NF- $\kappa$ B) и регулируемую этим фактором экспрессию медиаторов воспаления [148]. Было показано, что севофлуран защищает от дисфункции эндотелия сосудов, вызванной окислительным стрессом и воспалением, путем активации

эндотелиальной NO-синтазы и подавления NF-кБ [114, 148, 189, 215]. По некоторым данным, севофлуран более длительно подавляет выброс цитокинов, чем изофлуран, десфлуран и энфлуран [79, 84, 114].

Закись азота более 150 лет широко используется в клинической анестезиологии. Известно ее применение в качестве компонента азеотропной смеси в сочетании с галотаном либо самостоятельно в виде ингаляционного агента (в соотношении N<sub>2</sub>O: O<sub>2</sub> как 3:1) в структуре многокомпонентной общей анестезии при различных хирургических вмешательствах у детей [103]. Длительное время закись азота применялась в качестве ингаляционного анестетика в структуре общей анестезии в нейрохирургии, в том числе при удалении опухолей головного мозга у детей [103, 111]. Закись азота обладает эксайтотоксичностью и ингибирует метионинсинтетазу по результатам экспериментальных исследований на крысах [111], а также предотвращает окисление витамина B12 [47]. При применении относительно высоких концентраций более 8 часов закись азота запускала механизмы нейроапоптоза в эксперименте [42, 207].

Ксенон - инертный газ, не вступающий ни в какие химические реакции в организме человека, обеспечивает самое быстрое пробуждение после окончания анестезии среди всех имеющихся современных анестетиков [13, 41]. Результаты лабораторных и клинических исследований показывают, что ксенон обеспечивает достаточный уровень антиноцицептивной защиты, не влияет на сердечно-сосудистую систему и нейрогуморальный статус [12, 36, 77]. Авторы проведенных исследований продемонстрировали, что действие ксеноновой анестезии основано на накоплении циклического гуанозинмонофосфата (ЦГМФ) в спинном мозге, стволе головного мозга и части палеокортекса; в результате этого механизма проходит подавление активации каскада простагландинов и, следовательно, торможение болевого импульса на уровне трансдукции [36]. В доступной литературе имеются экспериментальные данные по противоишемическому протекторному эффекту ксенона [77, 135, 214].

В последнее десятилетие ингаляционные анестетики севофлуран и десфлуран наиболее часто применяются в структуре общей анестезии при нейрохирургических процедурах и хирургических вмешательствах на головном мозге у педиатрических пациентов в сочетании с синтетическими опиоидами (ремифентанил и фентанил). Данная комбинация обеспечивает быстрое восстановление и возможность ранней послеоперационной оценки неврологического статуса [20, 126, 154].

#### **1.4 Внутривенные анестетики и гипнотики в детской анестезиологии: влияние на параметры интракраниальной системы, нейротрансмиссию и системную воспалительную реакцию**

У пациентов детского возраста выбор препаратов для проведения анестезиологического пособия нейрохирургических операций определяется их влиянием на мозговой кровоток и метаболизм и их сопряженность, ликворопродукцию, нейротрансмиссию, активацию системной воспалительной реакции. В последние годы обсуждается проблема нейротоксического влияния общих анестетиков на развивающийся мозг ребенка, активации нейронального повреждения и нейроапоптоза, следствием которых будет развитие отсроченных нейрокогнитивных нарушений [42, 97, 207]. С позиций безопасности общей анестезии и предупреждения развития отсроченного когнитивного дефицита, обусловленного нейротоксическим влиянием общей анестезии, пациенты младшего возраста в условиях развивающегося мозга с врожденной патологией (аномалией) крациоцеребральной системы представляют сложную модель для выбора анестетика, как на этапе нейровизуализационных методов исследования, так и в периоперационном периоде [136, 209].

Бензодиазепины и мидазолам в частности широко используются в педиатрической анестезиологии для обеспечения необходимой седации при сложных диагностических процедурах, длительных вмешательствах на фоне местной или регионарной анестезии, проведении нейровизуализационных

методов исследования (компьютерная томография (КТ), МРТ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) [1, 25, 59]. Бензодиазепины оказывают угнетающее действие на кору больших полушарий, снижая возбудимость таламуса, лимбической системы, ретикулярной формации ствола мозга [32, 126, 130, 177]. Препараты бензодиазепиновой группы снижают мозговой кровоток и метаболизм и у детей, и у взрослых [62, 139, 202].

Мидазолам взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами и ГАМК-бензодиазепиновыми рецепторами, что способствует повышению устойчивости к боли за счет подавления эмоционального компонента [43, 130].

Пропофол (2,6-Дизопропилфенол) был впервые применен в детской анестезиологии в 1985 г [56]. Благодаря высокой липофильности и высокой скорости метаболизма пропофол предпочитают использовать в качестве гипнотика для проведения тотальной внутривенной анестезии [56, 91, 165] в педиатрической анестезиологии. Известно, что метаболический клиренс у детей выше в сравнении со взрослыми пациентами, и, следовательно, для достижения целевой концентрации и ее поддержания в крови педиатрическим пациентам требуются более высокие дозы из расчета на килограмм массы тела [138, 151, 164]. Фармакокинетика и метаболизм пропофола в детском возрасте обусловлены относительно большим объемом высокоперфузируемых тканей [56, 91, 138].

Пропофол не повышает ВЧД у пациентов с внутричерепной гипертензией, что дает возможность его использования для индукции наркоза [61, 62, 139, 198], а также в ходе транспортировки нейрохирургических больных с ВЧГ для проведения КТ, МРТ-исследований [61, 62, 113, 187]. Постоянная инфузия пропофола не вызывает повышения давления цереброспинальной жидкости или среднего артериального давления (АД) в ходе краниотомии [137].

Эффект пропофола на потребление мозгом кислорода и церебральный кровоток близок к таковому у барбитуратов, носит дозозависимый характер [61].

Пропофол снижает церебральный кровоток независимо от уровня АД [61]. В условиях общей анестезии пропофолом сохранность реактивности церебральных сосудов и мозгового кровотока от значений парциального давления углекислого

газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) подтверждена многочисленными исследованиями [52, 187], что является крайне важным для пациентов нейрохирургического профиля.

Индукционная доза 2–2,5 мг/кг вызывает снижение на 25–40% среднего АД [56, 105]. Это происходит главным образом вследствие артериальной вазодилатации. Однако снижение разовой дозировки препарата и увеличение продолжительности введения позволяет избежать существенного снижения среднего артериального давления (следовательно, и ПДМ) во время вводного наркоза [56]. Пропофол может оказывать дозозависимое снижение сократимости миокарда, преднагрузки и постнагрузки вследствие уменьшения сосудистого сопротивления [105, 151]. В зависимости от концентрации в плазме крови, пропофол оказывает антиаритмическое действие, имеются наблюдения трансформации суправентрикулярного ритма в желудочковую тахикардию [72].

Говоря о влиянии пропофола на биоэлектрическую активность головного мозга у детей, необходимо отметить, что в каждой возрастной группе оно будет отличаться при интерпретации регистрируемых показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ), что убедительно показано в публикации J. M. Lee с соавт. (2017) [30]. Спонтанные движения при индукции наркоза пропофолом носят дистонический характер и имеют подкорковое происхождение, поскольку обусловлены исчезновением ингибирующих влияний коры [74, 176]. Пропофол оказывает мощное противосудорожное действие, в связи с чем его часто применяют для лечения рефрактерного эпилептического статуса [161, 166].

Пропофол в сравнении с ингаляционными анестетиками не индуцирует механизмы повышения гормонов при нейроэндокринном стрессе во время оперативного вмешательства [32, 101].

Известно, что при длительной инфузии пропофола в некоторых ситуациях развиваются метаболические расстройства, объединяемые под названием «синдром инфузии пропофола», который включает тяжелые метаболические нарушения, рабдомиолиз, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [159, 160, 167].

Пропофол активирует рецепторы GABA B - основного медиатора торможения ЦНС. Активация этих рецепторов приводит к гиперполяризации мембраны нейрона, который становится на некоторое время менее восприимчивым к активирующему (возбуждающему) сигналам от других нервных клеток. [39]. Таким образом, меняется электрическая передача между синапсами ГАМК-ergicических нейронов, которые образуют ретикулярное ядро таламуса. [39, 82]. Влияние пропофола на различные области коры неравномерно, максимальное подавление метаболической активности обнаружено в поясной извилине [165].

Пропофол имеет дозозависимое влияние на корково-подкорковые взаимоотношения, подавляя в первую очередь активность симпатического звена вегетативной нервной системы [74]. По данным ряда авторов, пропофол в дозе от 1 мг/кг до 3 мг/кг вызывает вегетативное торможение, тем самым запуская активацию антиноцицептивных систем. Сопоставление данных основывалось на корреляции дозы пропофола, которая, предположительно, вызывала запуск механизмов антиноцицепции, с пупиллометрией, которая наиболее четко отображает парасимпатический компонент, а также биспектральный индекс (BIS), ЭЭГ и другие параметры мониторинга [75, 110, 127].

Нейропротективные свойства пропофола, по данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, обусловлены активацией GABA A или GABA B рецепторов, ингибирированием N –метил-D –аспарагиновой кислоты (NMDA) рецепторов, антиконвульсантной, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, анксиолитическим и анальгетическим эффектами [69, 147, 157, 192, 197].

Существует предположение о клеточно-опосредованном иммуномодулирующем влиянии на врожденный иммунитет, обусловлено это высокой растворимостью пропофола в жирах [78, 81, 165]. Некоторые авторы предполагают, что пропофол участвует в угнетении хемотаксиса человеческих нейтрофилов путем супрессии сигнальных путей, митоген-активируемых протеинкиназ [80, 112, 162]. Отсутствуют данные о подтверждении подавления активации транскрипционного фактора NF-кВ пропофолом [78].

Несмотря на очевидные положительные качества пропофола, использование этого анестетика может сопровождаться развитием тяжелых побочных эффектов, включая метаболический ацидоз, повреждение миокарда и скелетной мускулатуры, нарушения сердечного ритма, циркуляторную недостаточность и смерть [159, 164, 165]. В сравнении с ингаляционными анестетиками пропофол обладает преимуществом не провоцировать развитие злокачественной гипертермии [132, 174].

### **1.5 Особенности проведения седации и общей анестезии при нейровизуализационных методах исследования головного мозга (МРТ, КТ, ПЭТ) у детей младшего возраста**

Длительность нейровизуализационного исследования (КТ, МРТ, ПЭТ) может варьировать от нескольких минут до 1 часа и более, во время процедуры ребенку необходимо оставаться неподвижным; уровень шума при проведении МРТ является достаточно высоким, что может вызывать дополнительный страх [124, 126]. Поэтому педиатрическим пациентам требуется проведение седации либо общей анестезии. При проведении анестезии перед анестезиологом стоят следующие задачи: 1) обеспечение достаточного уровня седации; 2) обеспечение иммобилизации педиатрического пациента; 3) мониторинг витальных функций на протяжении всего периода исследования; 4) предупреждение и лечение осложнений в случае их возникновения при проведении анестезиологического обеспечения. Выбор метода анестезии (седации) основывается на опыте и практических навыках анестезиолога, а также технической оснащенности стационара/диагностического центра. В арсенале специалиста есть возможность проведения внутривенной седации, ингаляционной анестезии, а также альтернативные способы введения препаратов для седации, такие как интраназальный, оральный, букальный и ректальный [1, 13, 123].

В настоящее время ингаляционная анестезия севофлураном при проведении МРТ-исследования является золотым стандартом в педиатрической практике [1,

59, 123, 124]. Данная методика позволяет избежать венепункции пациенту в сознании, что особенно актуально для детей раннего возраста. Севофлуран не раздражает дыхательные пути даже при высоких концентрациях в дыхательном контуре, что позволяет проводить быструю индукцию. Однако наряду с положительными свойствами севофлуран имеет существенный недостаток в виде развития посленаркозной ажитации, что доставляет дискомфорт ребенку и его родителям и является жизнеугрожающим состоянием, особенно для пациентов нейрохирургического профиля с повышенным внутричерепным давлением; ажитация может явиться триггером для развития судорожного припадка у пациентов с эпилепсией [126]. В настоящее время известны способы профилактики посленаркозной ажитации, например, комбинация севофлурана в сочетании с внутривенным введением пропофола [86, 129].

Противопоказанием к использованию галогенсодержащих анестетиков являются анамнестические данные о развитии злокачественной гипертермии у родственников, генетическое обследование, подтверждающее нейромышечную патологию [132]. В таком случае используют внутривенные анестетики, в частности, пропофол, который обеспечивает неподвижность во время исследования, стабильный гемодинамический профиль и мягкое быстрое пробуждение после прекращения введения. Пропофол имеет дозозависимый эффект и в больших дозах провоцирует апное и угнетение гемодинамики. Так же микроструйное введение пропофола во время длительного исследования в кабинете МРТ требует специального МРТ-совместимого оборудования [121, 124].

Несомненным преимуществом использования мидазолама является возможность интраназального введения и отсутствие эффекта угнетения дыхания, однако в большинстве случаев седация мидазоламом может не обеспечивать полную неподвижность пациента, особенно в кабинете МРТ, где присутствует достаточно высокий уровень шума [59, 172].

В настоящее время все большую актуальность для проведения седации при выполнении нейровизуализационных методов исследования у детей с нейрохирургической патологией приобретает использование центрального

агониста  $\alpha_2$ -адренорецепторов дексмедетомидина. Помимо внутривенного введения описаны методики интраназального введения дексмедетомедина, позволяющие проводить исследование длительностью до 1 часа у пациентов младше 12 месяцев. Этот способ у детей младшего и грудного возраста предпочтителен, а по скорости наступления эффекта такой путь доставки не уступает внутривенному и значительно лучше переносится детьми, поскольку не вызывает болевых ощущений [59, 172].

Таким образом, обобщая данные различных авторов, можно выделить некоторые схемы анестезиологического обеспечения у детей с нейрохирургической патологией для проведения нейровизуализационных методов исследования:

- для детей с нейромышечной патологией предпочтительно использование дексмедетомидина;
- в отсутствии нейромышечного заболевания оптимальной методикой является ингаляционная анестезия севофлураном с интраназальной премедикацией мидазоламом;
- в случае негативной реакции на этапе индукции анестезии севофлураном с целью профилактики посленаркозной ажитации рекомендовано внутривенное введение пропофола в конце анестезии;
- при наличии анамнестических данных, факторов риска и генетического исследования в пользу возможного развития злокачественной гипертермии оптимально использовать инфузию пропофола.

## **1.6 Крациоцеребральная диспропорция: нейрохирургическая тактика и periоперационный мониторинг в структуре анестезиологического обеспечения**

Крациосиностоз – нейрохирургическая патология, которая характеризуется ранним закрытием одного или нескольких швов черепа у детей. В последующем

это приводит к нарушению процессов роста черепа и возникновению крациоцеребральной диспропорции [14, 24, 106].

При преждевременном закрытии одного шва происходит компенсаторный рост у незаращенных швов, что приводит к специфической деформации черепа [14, 106, 150] (рисунок 5). В случаях, когда происходит синостоз все швов, развивается панкрайиосиностоз [26, 150].

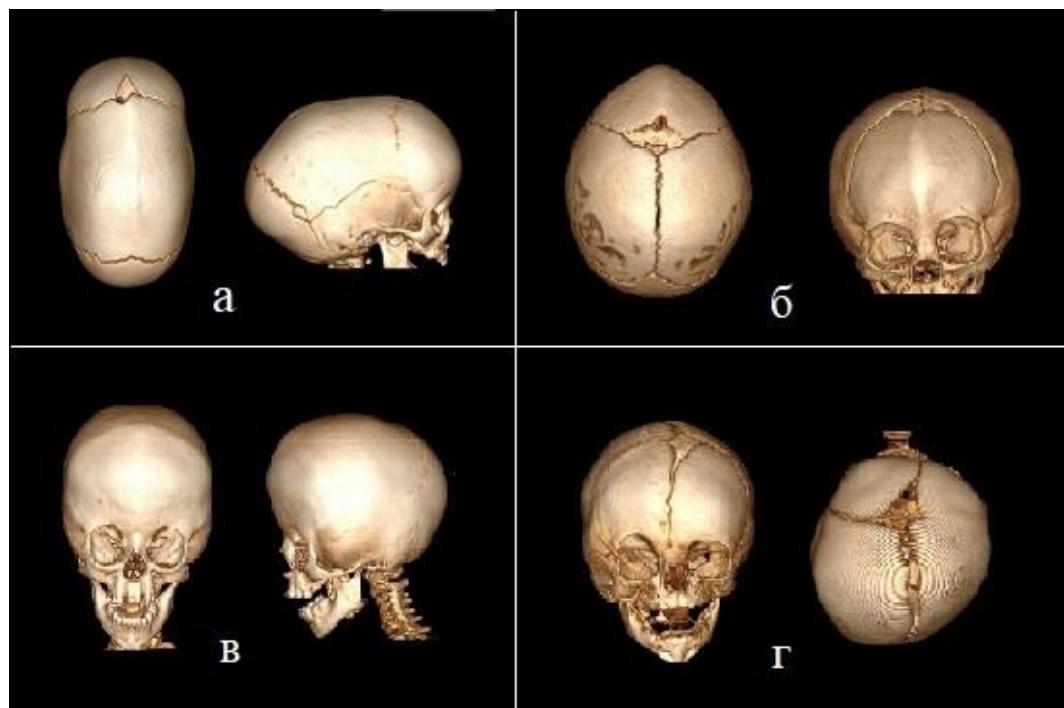


Рисунок 5 - 3D изображение МСКТ головного мозга:

- а - сагиттальный крациосиностоз с формированием скафоцефалии;
- б – метопический крациосиностоз с формированием тригоноцефалии;
- в – бикоронарный крациосиностоз с формированием бархицефалии;
- г – уникоронарный крациосиностоз с формированием задней плахиоцефалии

Повышение внутричерепного давления встречается при крациосиностозе в результате уменьшения объема черепа и/или повышения венозного давления. Повышение внутричерепного давления более типично для синдромальных случаев крациосиностоза, чем для несиндромальных [26, 106, 150].

Признаки внутричерепной гипертензии (застойные явления на глазном дне, тошнота, рвота) в случаях синостозов встречаются редко и крайне редко сопровождаются выраженным гипертензионно-гидроцефальным синдром [11, 26, 200, 203].

Показаниями к оперативному лечению краиносиностозов являются:

- предотвращение краиностеноза;
- предупреждение развития внутричерепной гипертензии и неврологического дефицита;
- устранение косметического дефекта.

На сегодняшний день выделяют несколько типов оперативного лечения:

- малоинвазивная сутурэктомия – удаление пораженного шва (рисунок 6);
- “открытые” ремоделирующие операции – создание анатомически правильной формы черепа (рисунок 7);
- дистракционный остеосинтез. Метод предполагает использование дистракционных устройств с процессом удаления костных фрагментов черепа (рисунок 8).

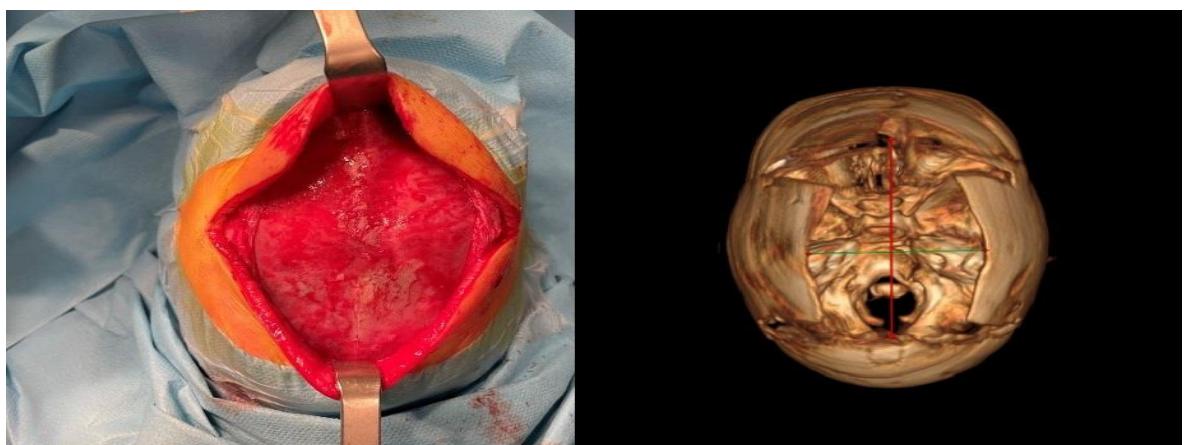


Рисунок 6 - Малоинвазивная сутурэктомия – удаление пораженного шва.

Изображение интраоперационного доступа и 3D изображение МСКТ удаленного шва



Рисунок 7 - Ремоделирующая операция с использованием титановых минипластин

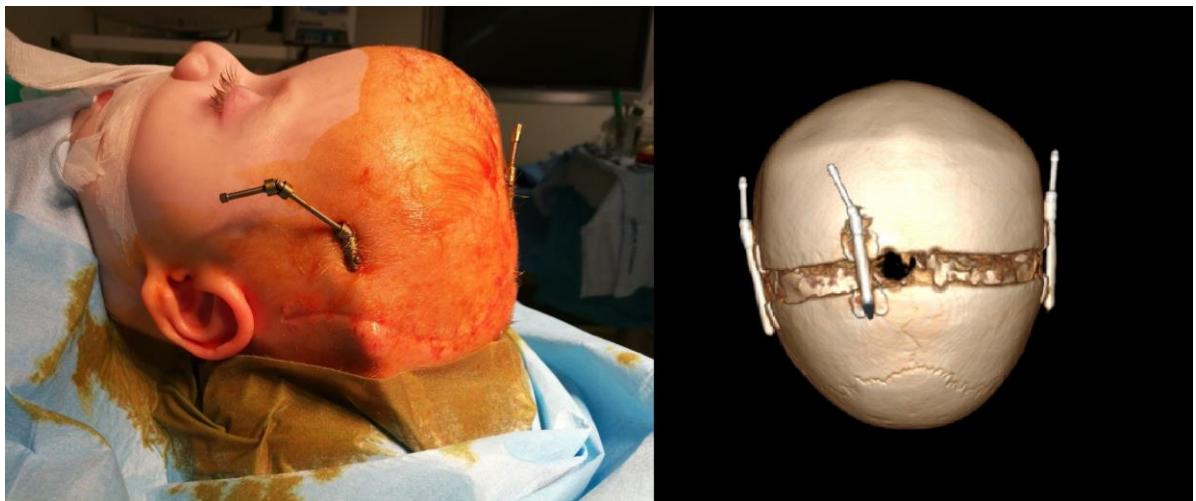


Рисунок 8 - Использование дистракционных устройств с процессом удаления костных фрагментов черепа

Краниоцеребральные ремоделирующие операции — оперативные вмешательства, сопряженные с формированием обширной раневой поверхности, скелетированием большей части или всего свода черепа, выполнением большого числа остеотомий [40, 150, 200].

Стандартный интраоперационный мониторинг краниоцеребральных ремоделирующих оперативных вмешательств включает пульсоксиметрию ( $\text{SpO}_2$ ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивное или инвазивное измерение артериального давления (Адсист., диаст., среднее), концентрацию углекислого газа в конечной фракции выдыхаемой газовой смеси ( $\text{etCO}_2$ ), при необходимости

и при обширных реконструктивных вмешательствах - контроль центрального венозного давления (ЦВД) [137, 156, 195].

Лабораторный мониторинг включает анализ газового состава крови, электролитного состава, метаболического компонента и гемоглобина. Для проведения гемотрансфузии критический уровень гемоглобина составляет 80 г/л и ниже, но в зависимости от темпа кровопотери и хирургического этапа коррекции краиносинтоза гемотрансфузия может быть начата раньше [31, 155, 156]. Одним из способов уменьшения кровопотери на этапе кожного разреза является локорегионарная анестезия ропивакаином в сочетании с адреналином [8, 34, 152].

## **1.7 Кровопотеря и способы ее коррекции при реконструктивных вмешательствах по поводу краиносинтоза**

В современной медицине наблюдается тенденция сокращения показаний к гемотрансфузии [154-156, 203, 210]. В первую очередь, данный тренд преследует цель снизить риски развития постгемотрансфузионных осложнений (инфекционных и неинфекционных), а также оптимизировать и рационально использовать гемотрансфузионные среды. У детей гемотрансфузионные осложнения развиваются быстрее и чаще, чем у взрослых [40, 205, 210].

Известны способы интраоперационной коррекции кровопотери: аутогемотрансфузия, предоперационное введение эритропоэтина, технологии CellSaver, управляемая гипотония, осткая нормоволемическая гемодиллюция, использование транексамовой кислоты, аминокапроновой кислоты, апротинина, фибриновых адсорберов [31, 76, 155, 205, 210]. Так как ни один из перечисленных методов не является абсолютно безопасным в детской практике, важное направление - выделение групп риска, выявление предикторов значимой кровопотери, более тщательный анализ факторов гемопоэза, меры профилактики анемии, особенно у педиатрических пациентов с краиноцеребральной диспропорцией при подготовке к нейрохирургическому вмешательству [205, 210].

Метод медикаментозно управляемой гипотонии в интраоперационном периоде у детей сопряжен с риском возникновения осложнений со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы вследствие снижения перфузионного давления. Предоперационная подготовка методом аутозабора крови в педиатрии сопровождается рядом негативных последствий: вариабельностью объема циркулирующей крови с развитием метаболических и гемодинамических нарушений, воздействием на болевую и эмоциональную сферы [210]. В педиатрической практике наиболее часто используют 2 метода: острую нормоволемическую гемодиллюцию и реинфузию собственных отмытых эритроцитов. Нормоволемическая гемодиллюция сопровождается анемизацией, гипокоагуляцией, но сохранением тканевой перфузии; у детей первого года жизни данная методика не рекомендована к применению. В редких случаях гипокоагуляция может приводить к серьезным нарушениям в системе гемостаза – развитию локального синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в хирургической ране при нейрохирургических вмешательствах, а впоследствии системного ДВС синдрома [31, 210]. При нейрохирургических вмешательствах у педиатрических пациентов с прогнозируемой кровопотерей ( $> 50\%$  объема циркулирующей крови (ОЦК)) интраоперационно применяют реинфузию собственных эритроцитов, отмытых аппаратом «CellSaver Fresenius» (CATS). При использовании данного способа неизбежно снижение факторов свертывания крови, что приводит к развитию нарушений в системе гемокоагуляции [205].

В настоящее время широко известна методика стимуляции гемопоэза медикаментозным способом путем введения на дооперационном этапе препаратов эритропоэтина. Таким образом можно достигнуть увеличения количества эритроцитов, значений гематокрита и гемоглобина, что будет способствовать снижению частоты и количества гемотрансфузий [31, 102].

В настоящее время широкую актуальность приобретает использование аппаратов для непрерывного неинвазивного мониторинга значений гемоглобина. Лабораторный мониторинг уровня гемоглобина в операционной требует

повторных заборов крови, что сопровождается отсроченными результатами. Следовательно, решение о гемотрансфузии также может быть принято с временной задержкой. Возможность измерять гемоглобин непрерывно и неинвазивно доступно с помощью пульсоксиметра Masimo Radical-7 (Masimo Corporation, США), что особенно актуально у детей [27, 63, 88, 122].

По данным многих авторов, непрерывное неинвазивное измерение гемоглобина с помощью пульсоксиметра Masimo Radical-7 (Masimo Corporation, США) демонстрирует клинически приемлемую точность измерения гемоглобина в пределах 1,5 г/дл по сравнению с рутинными лабораторными данными во время сложных реконструктивных операций [60, 63, 89, 186]. Эта технология может предоставить более своевременную информацию о статусе гемоглобина, чем дискретный лабораторный анализ образца крови и, следовательно, может оптимизировать управление гемодинамикой и ОЦК во время операции.

Резюмируя содержание первой главы, следует отметить, что современные научные представления о перинатальном развитии головного мозга, включая синаптогенез, нейротрансмиссию, нейрональный апоптоз, лежат в основе понимания нейротоксического влияния общих анестетиков на развивающийся мозг. Рассмотрены современные ингаляционные и внутривенные анестетики с позиций их благоприятного и возможного отрицательного эффекта на параметры интракраниальной системы; нейрофизиологические, иммунологические характеристики, подкрепленные результатами многочисленных экспериментальных и единичных клинических исследований, что делает особенно актуальным разработку методологии научного исследования в педиатрической анестезиологии и нейрохирургии у детей младшего возраста с краниосиностозом для повышения профиля безопасности общей анестезии.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1    Общая характеристика больных

На базе отделения нейрохирургии для детей №7 и отделения анестезиологии и реанимации для детей №3 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ проведено проспективное когортное контролируемое клиническое исследование, которое включило 76 пациентов, из них 66 детей в возрасте от 1 до 18 месяцев (56 пациентов с краниосиностозом и 10 здоровых детей), а также 10 здоровых взрослых добровольцев. Исследование одобрено комитетом по Этике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № 07112019 из заседания № 11-19 от 11 ноября 2019 г.) и ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (протокол № 12/12 от 21.12.2020 г.). При проведении исследования было сформировано 5 групп:

- I. Группа пациентов с краниосиностозом с применением общей анестезии севофлураном при МРТ-исследовании головного мозга, n = 23;
- II. Группа пациентов с краниосиностозом с применением седации пропофолом при МРТ-исследовании головного мозга, n = 23;
- III. Группа сравнения – здоровые дети, выбранная в качестве сравнения полученных данных молекулярно - генетического исследования, n = 10;
- IV. Группа здоровых взрослых добровольцев, выбранная в качестве сравнения полученных данных молекулярно-генетического исследования, n = 10;
- V. Группа пациентов с краниосиностозом с применением интраоперационной неинвазивной непрерывной методики измерения гемоглобина с помощью пульсоксиметра Masimo Radical-7, n = 10.

Распределение пациентов схематично представлено на рисунке 9.

I и II группы пациентов - это дети с несиндромальными формами краниосиностоза, которым выполнялась МРТ головного мозга на дооперационном этапе в условиях моноанестезии севофлураном (I группа) и седации пропофолом

(II группа). В группе пациентов с аналогичными диагнозами на протяжении всего интраоперационного периода проводился неинвазивный мониторинг показателей гемоглобина.



Рисунок 9 - Распределение пациентов по группам исследования

Общие характеристики пациентов, включая время воздействия анестетика, представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика пациентов, вошедших в исследование

	I группа	II группа	III группа	IV группа**	V группа
Вес, кг*	8,53±2,39	8,87±2,83	8,63±2,73	72,63±2,56	9,12±2,74
Возраст, месяцы*	7,84±4,21	8,13±3,62	7,87±2,84	324,72±14,83	8,77±2,81
Время анестезии, мин*	27,39±5,61	29±4,93	-	-	180,47±6,83

## Продолжение таблицы 2

	I группа	II группа	III группа	IV группа**	V группа
Мальчики (абс.число/%)	15/65%	9/60%	6/60%	6/60%	4/40%
Девочки (абс.число/%)	8/35%	6/40%	4/40%	4/40%	6/60%

Примечание. По представленным показателям веса, возраста и пола между группами I, II, III и V не обнаружено статистически значимых различий. \* - данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; \*\* - группа взрослых пациентов.

Для I, II и V групп критерии включения и исключения набора пациентов были идентичны. Критериями включения явились следующие признаки: получение информированного согласия от официальных опекунов ребенка на участие в исследовании; срок гестации 37 недель и более при рождении; отсутствие внутриутробной инфекции и хронических либо перенесенных в анамнезе инфекционных заболеваний; отсутствие неврологического дефицита; оценка при рождении по шкале Апгар 7-9 баллов; отсутствие приема каких - либо лекарственных препаратов, хирургических вмешательств ранее; клинический и биохимический анализ крови, соответствующие возрастным нормам по лабораторным данным. Критериями исключения из исследования явились следующие признаки: рождение на сроке до 37 недель гестации ( недоношенные и глубоконедоношенные дети); хронические заболевания; постоянный прием фармакологических препаратов, которые могут искажать картину маркеров системного воспалительного ответа, а также результаты молекулярно-генетического обследования; дети с грубым неврологическим дефицитом; декомпенсированные формы краниосиностоза; пациенты, перенесшие вирусную или бактериальную инфекцию менее чем за 4 недели до даты нейровизуализационного исследования. По классификации оценки физикального статуса Американского общества анестезиологов (ASA) все пациенты были отнесены к I или II классу.

Требование для III группы пациентов, выбранной в качестве сравнения на этапе молекулярно-генетического исследования: дети доношенные, первого года жизни; отсутствие хронических заболеваний инфекционного и соматического профиля; отсутствие постоянного приема каких-либо препаратов или же за две недели до забора образца крови; отсутствие нейрохирургической и неврологической патологии.

IV группа включала взрослых здоровых добровольцев без хронических заболеваний и вредных привычек, не принимающих каких-либо лекарственных средств на постоянной основе или в период забора материала.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Методы анестезиологического обеспечения**

После получения от законного представителя информированного согласия на проведение анестезии детям выполнялось МРТ-исследование. Постановка периферического венозного катетера осуществлялась до начала исследования, соответственно, до подачи анестетика, с забором первого образца крови. На область предполагаемой катетеризации для постановки периферического венозного катетера за 60 минут выполнялась аппликация местноанестезирующего крема Эмла 5% (Ресифарм Карлскуга АБ, Швеция) в соответствии с инструкцией по применению у детей (3-12 месяцев, 1 г на 10 см<sup>2</sup> кожи, время аппликации 60 мин.). Далее проводилась индукция и поддержание анестезии:

1. В случае ингаляционной методики анестезиологическое обеспечение осуществлялось с помощью МРТ-совместимого наркозно-дыхательного аппарата "Dräger Fabius MRI", выполнялась индукция севофлураном (Севоран ООО "ЭббВи", Россия) 8 объемных % с потоком воздушно-кислородной смеси 8 л/мин ( $\text{FiO}_2 = 0,8$ ) в течение 2 минут через неплотную лицевую маску, фиксированную силиконовыми держателями к голове пациента, поддержание анестезии 2,0–2,5 объемных % севофлурана с потоком воздушно - кислородной смеси 1,5-2,5 л/мин ( $\text{FiO}_2 = 0,45$ ), что соответствовало 1 МАК (Edmond I., Eger II, 2001).

2. В случае внутривенной методики использовали пропофол (Пропофол-Липуро, ООО "Б. Браун Медикал"), выполнялась индукция в дозе 2-3 мг/кг с переходом на поддерживающую дозу 2,5 мг/ кг·ч<sup>-1</sup> внутривенно микроструйно в течение всего периода выполнения МРТ. В процессе нейровизуализационного исследования осуществлялся мониторинг витальных функций (ЧСС, частота дыханий (ЧД), неинваз. АДсист., диаст., среднее; SpO<sub>2</sub>, etCO<sub>2</sub>) с помощью МРТ-совместимого монитора "Invivo Expression" (рисунок 10).

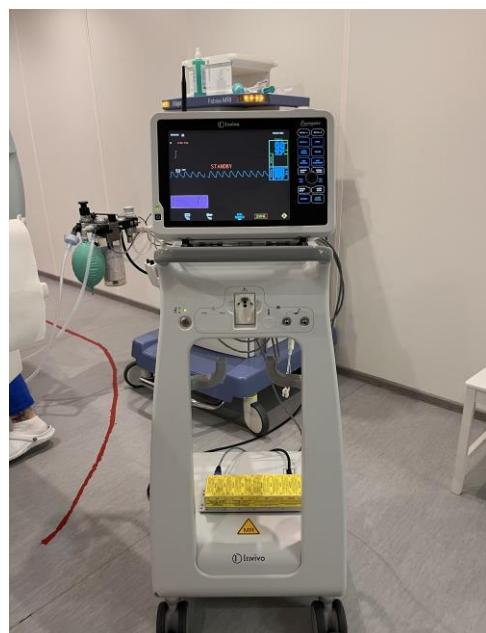


Рисунок 10 - Система мониторинга пациента во время МРТ «Invivo Expression» (Philips Healthcare)

По окончании исследования прекращалась подача анестетика и выполнялся второй забор образца крови. Дети просыпались в течении 2-3 мин. Длительность анестезии при обоих методах анестезии составила от 20 до 35 мин.

Ни у одного ребенка, вошедшего в исследование, не было зафиксировано осложнений при проведении анестезии. Постнаркозный период протекал гладко, без проявления респираторных и гемодинамических нарушений. В случае применения севофлурана практически у всех детей после пробуждения отмечался непродолжительный плач и беспокойство, при использовании пропофола дети после пробуждения были более спокойны. Положение пациента во время

анестезии при выполнении МРТ головного мозга показано на рисунке 11.



Рисунок 11 - Положение пациента во время анестезии при выполнении МРТ головного мозга

### **2.2.2 Методы лабораторной диагностики биомаркеров системной воспалительной реакции**

Образцы крови были немедленно транспортированы в лабораторию, где при комнатной температуре производилось центрифугирование пробирок для получения сыворотки. Для последующего анализа маркеров СВО и белка S100B образцы сыворотки были заморожены и хранились при температуре -36 °С. Концентрацию интерлейкинов (ИЛ) IL-6, IL-8, IL-10 и TNF $\alpha$  в крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 («Diagnostics Products Corporation Cirrus Inc», DPC, США) с помощью наборов производителя «Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd», Великобритания. Согласно прилагаемым инструкциям чувствительность метода для IL-6 составляет 2 пг/мл, IL-8 — 5 пг/мл, IL-10 — 1 пг/мл, TNF $\alpha$  — 1,7 пг/мл. Концентрацию нейроспецифического белка S100B в крови определяли иммуноферментным методом на анализаторе планшетного типа Personal Lab («Adaltis», Италия) с помощью набора CanAg S100 EIA («Fujirebio Diagnostics», Швеция) согласно инструкции, прилагаемой производителем. Нижний порог чувствительности составляет 50 нг/л.

Референсные значения в крови, указанные производителем, составляют ниже 90 нг/л.

### **2.2.3 Методы молекулярно-генетического исследования**

#### **Получение плазмы**

Цельную кровь собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Для получения плазмы образцы дважды последовательно центрифугировали при 1600 g в течение 10 мин. Супернатант после второго центрифугирования разделяли на аликвоты и помещали на хранение при температуре -80 °С. Аликвотированные пробы плазмы перед исследованием размораживали при комнатной температуре.

#### **Выделение ДНК**

Перед выделением ДНК размороженную аликвоту плазмы центрифугировали при 3000 g 10 мин. В дальнейшей работе использовали супернатант. Общую ДНК выделяли из 100 мкл плазмы с помощью набора QIAamp DNA MiniKit («Qiagen», США), согласно рекомендациям производителя по методике, описанной ранее (Паншин и др., 2019). Полученные растворы ДНК хранили при температуре -80 °С.

#### **Количественная ПЦР в реальном времени**

Анализ уровней ДНК проводили с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени по описанной ранее методике (Паншин и др., 2019). Для детекции яДНК использовали праймеры к высококопийному повтору Alu: Alu\_F 5'-GTGGCTCACGCCTGTAATC-3', Alu\_R 5'-CAGGCTGGAGTGCAGTGG-3'. Для детекции mtДНК использовали праймеры к гену субъединицы цитохромоксидазы 3: CO3\_F5 5'-CTTCTGGCCACAGCACTTAAAC-3', CO3\_R5 5'-GCTGGTGTTAGGGTTCTTGTTT-3'. Отсутствие ингибирования ферментативных реакций контролировали посредством детекции добавочной последовательностей ДНК mw2060 с помощью праймеров mw2060\_F 5'-

GTGCTGACCATCCGAG-3', mw2060\_R 5'-GCTTGTCCGGTATAACST-3'. Для амплификации мишеней использовали реактив qPCRmix-HS SYBR+ROX mastermix («Evrogen», Россия). Препараты ДНК разбавляли в 10 раз водным раствором тРНК *E. coli* (10 нг/мкл). В реакцию ПЦР объемом 25 мкл вносили 5 мкл разбавленного раствора ДНК. Относительные количества исследуемых ДНК мишеней определяли как  $2^{(Cq_{max} - Cq)}$ , где  $Cq$  – значение цикла квантификации исследуемой мишени в конкретном образце,  $Cq_{max}$  – максимальное значение цикла квантификации исследуемой мишени во всех образцах.

## **2.2.4 Неинвазивные технологии мониторинга показателей гемоглобина**

Для определения содержания гемоглобина неинвазивным методом в интраоперационном периоде у V группы детей мы использовали пульсоксиметр Masimo Radical-7, который оснащен технологией для непрерывного неинвазивного контроля функциональной насыщенности (сатурации) артериального гемоглобина кислородом ( $SpO_2$ ), частоты пульса (определяемой датчиком  $SpO_2$ ), процента карбоксигемоглобина и процента метгемоглобина (определяемых датчиком  $SpCO/SpMet$ ), а также определения гемоглобина  $SpHb$  и количества растворенного в крови кислорода ( $SpOC$ ).

В операционной после вводного наркоза и интубации трахеи сенсорный датчик Rainbow R1 20L, соответствующий весу пациента (менее 30 кг), устанавливался на первый палец стопы светодиодом на ногтевую фалангу (рисунок 12, рисунок 13). Для исключения оптических помех и для наиболее точного считывания показателей датчик накрывался светонепроницаемой пленкой. Далее производился непрерывный мониторинг показателя гемоглобина на всем протяжении операции. Для сравнительного анализа показаний прибора использовали забор капиллярной пробы и пробы из центральной вены для лабораторного определения гемоглобина каждые 90 минут при одновременной регистрации неинвазивного гемоглобина. Полученные данные с прибора и данные лабораторных показателей занесены в таблицу.



Рисунок 12 - Интраоперационное положение датчика Rainbow R1 20L  
пульсоксиметра Masimo Radical-7



Рисунок 13 - Интраоперационное положение пульсоксиметра  
Masimo Radical-7

### 2.3 Методы статистической обработки

На основе дизайна исследования и полученных данных была создана компьютерная база, отражающая данные пациентов: диагноз, пол, возраст в месяцах, вес в килограммах, результаты лабораторного исследования до и после МРТ головного мозга, включая данные молекулярно-генетического исследования. Статистическая обработка данных проводилась с помощью аналитических

пакетов SPSS 20, Stata 17, R-studio. Все персональные данные пациентов были закодированы, а каждому пациенту присвоен отдельный порядковый номер (ID), который служил маркером пациента при цифровой обработке данных и формировании итогов анализа. Объем выборки составил от 10 до 23 пациентов в каждой группе.

Для проверки основных исследовательских гипотез было сформировано два направления аналитической работы: анализ нейротоксичности анестетика и определения точности показаний прибора для неинвазивного измерения гемоглобина в сравнении с лабораторными данными гемоглобина во время реконструктивного вмешательства.

Для реализации первого направления была выделена совокупность пациентов с применением ингаляционного или внутривенного анестетика, особенности которой были описаны выше. Совокупность пациентов представлена двумя основными стратами, выделенными по признаку «вид анестетика», из этих страт выполнены следующие независимые выборки:

1-я выборка: исследование ингаляционного анестетика севофлурана с забором крови до подачи анестетика и по окончании подачи анестетика;

2-я выборка: исследование внутривенного анестетика (пропофола) с забором крови до и после окончания действия анестетика.

Для обработки результатов был применен анализ различий для независимых выборок (параметрический t-критерий и непараметрический U-тест Манна-Уитни); для анализа различий в образцах крови до и после был использован параметрический t-критерий для связанных выборок и непараметрический критерий Мак-Немара. Также был проведен анализ различий содержания отдельных нейроспецифичных биомаркеров в образцах крови и взаимосвязей вида анестетика с полом и массой тела пациентов. Для этих целей был применен непараметрический коэффициент корреляции рангов Спирмена и меры ассоциации (Хи-квадрат). С помощью регрессионного анализа было выявлено направление и характер зависимости разницы в показаниях биохимических маркеров до и после анестезии.

Для всех коэффициентов и значений тестов был дан анализ надежности при уровне значимости 5% и 1%. Для всех переменных был также проведен первичный анализ данных, включающий анализ параметров распределения, характер вариации и структурные характеристики.

Для реализации и визуализации анализа молекулярно-генетического исследования был проведен статистический анализ различий уровней исследуемых мишеней между группами образцов; использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Р-значение <0,05 считали статистически значимым.

Для реализации второго направления была сформирована единая выборка пациентов из совокупности детей в операционной в условиях общей комбинированной анестезии, подробные признаки пациентов описаны выше.

Для сопоставления данных прибора и лабораторных анализов уровня гемоглобина и выявления возможных расхождений показатели были сформированы в следующие переменные:

Пациент — порядковый номер пациента, номинальная переменная;

ЛабВ — уровень гемоглобина в лабораторном анализе (венозная проба);

ЛабК — уровень гемоглобина в лабораторном анализе (капиллярная проба);

Среднее по прибору — среднее значение уровня гемоглобина в час, соответствующий забору крови на лабораторный анализ;

Различие (кап. тест) — разница между показанием прибора и лабораторным анализом (капиллярная проба);

Различие (вен. пр.) — разница между показанием прибора и лабораторным анализом (венозная проба).

Описательная статистика дополнена сравнением размаха вариации по пациентам и сопоставлена с начальным уровнем гемоглобина.

Был также проведен t-test для связанных выборок для понимания того, какие показатели имеют существенные расхождения в средних. В каждом teste применялся следующий набор гипотез:

$H_0: D_i = 0$ , разница между анализируемыми показателями, взятыми по

пациентам, в среднем по выборке равна нулю (прибор измеряет то же, что и лабораторный анализ)

и:

$H_1: D_i \neq 0$ , разница между анализируемыми показателями, взятыми по пациентам, в среднем по выборке значимо отличается от нуля на уровне 5% (измерение по прибору дает другие результаты, чем лабораторный анализ),

где:

$D_i$  = показания прибора $_i$ , -лабораторный анализ $_i$ ,  $a^i$  - номер пациента.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пациенты в выбранных группах значимо не различались по основным клинико-демографическим показателям, таким как пол, возраст, вес, сопутствующая патология, длительность анестезии (таблица 2).

Отсутствие статистически значимых различий между группами в клинико-демографических показателях и длительности анестезии позволили продолжить исследование. На следующем этапе предусматривалось выполнение межгруппового сравнительного анализа данных, отражающих влияние методик анестезии на выраженность системного воспалительного ответа и запуск нейронального апоптоза, а также проведение анализа по сравнению показателей прибора для неинвазивного измерения гемоглобина и лабораторных данных гемоглобина в интраоперационном периоде.

#### **3.1 Динамика биомаркеров системной воспалительной реакции IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиностозом при МРТ-исследовании головного мозга**

Исследование активности биомаркеров системной воспалительной реакции проводилось в условиях моноанестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом по описанным выше методикам анестезиологического обеспечения в период выполнения магнитно-резонансной томографии головного мозга у 46 пациентов.

В ходе исследования было обнаружено, что концентрации интерлейкинов IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  были существенно выше в группе использования севофлурана, чем в группе с пропофолом, однако различия были зафиксированы на разных уровнях значимости: для IL-8, TNF $\alpha$  на уровне 5%, а для IL-10 только на уровне 10%.

Анализ представленных на рисунках 14–16 диаграмм размаха указывает на

отчетливую тенденцию к определению наибольших концентраций цитокинов при использовании анестезии с применением севофлурана.

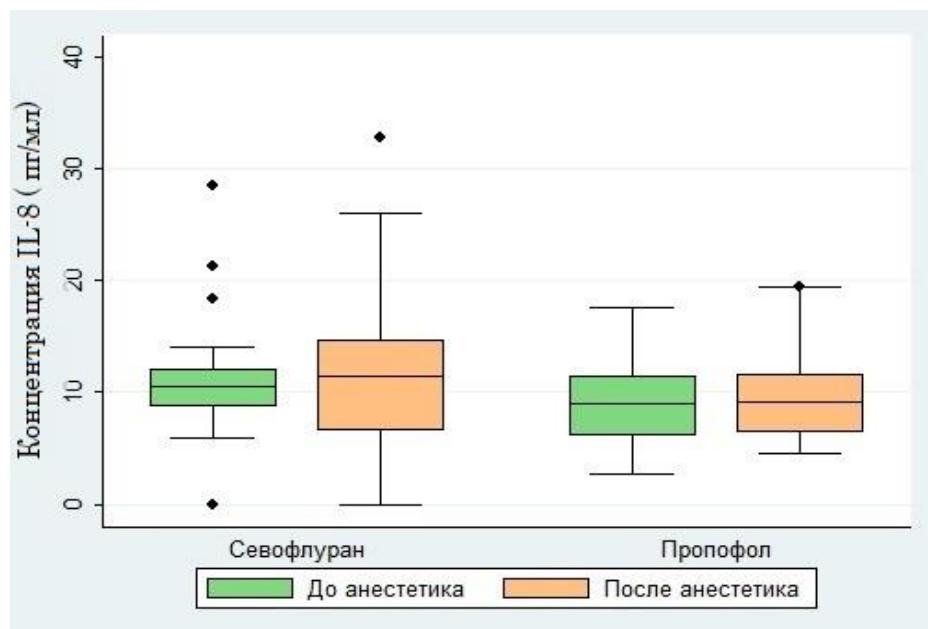


Рисунок 14 – Динамика концентрации IL-8 в плазме крови у пациентов исследуемых групп;  $p < 0,05$  в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

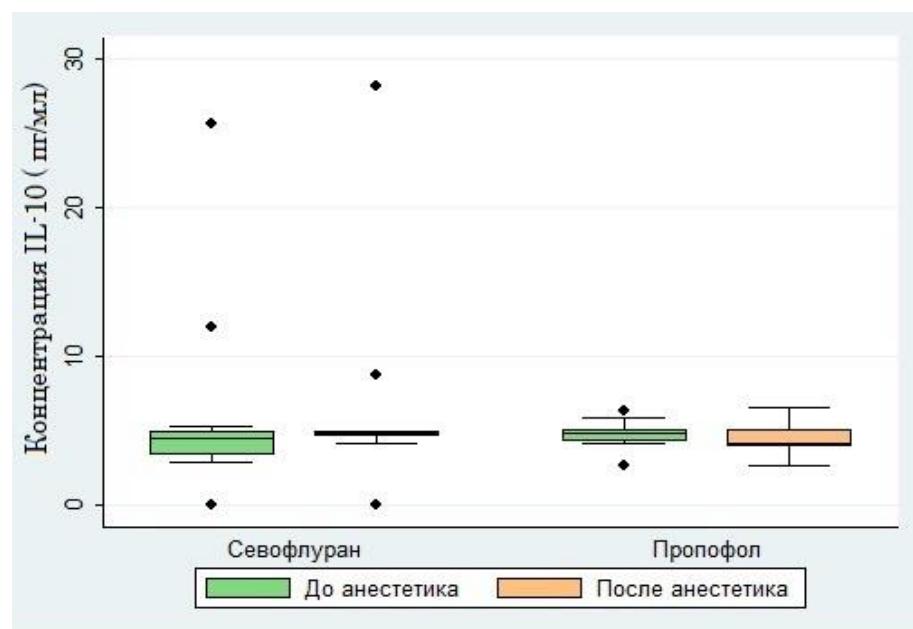


Рисунок 15 – Динамика концентрации IL-10 в плазме крови у пациентов исследуемых групп;  $p < 0,05$  в сравнении значений групп севофлурана и пропофола.

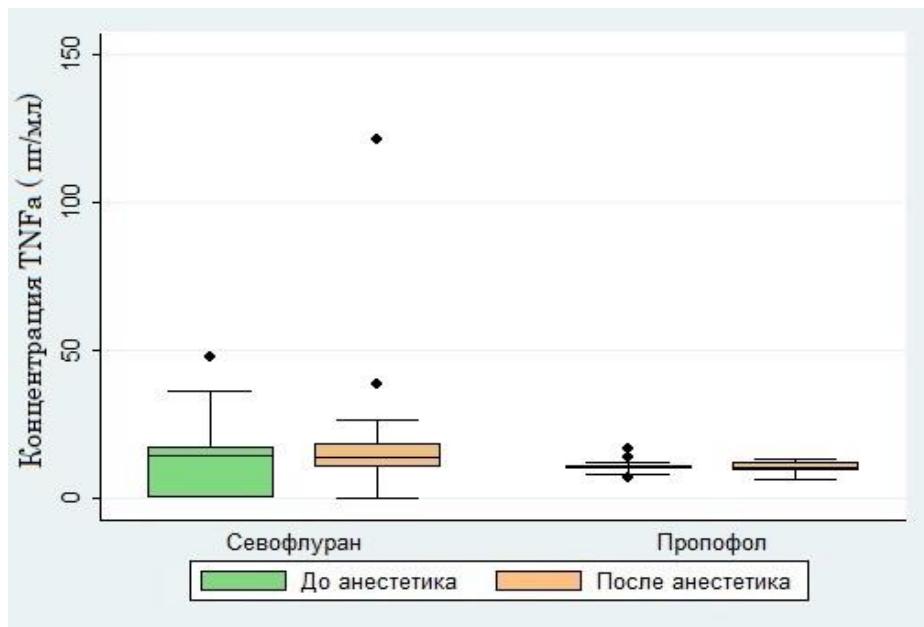


Рисунок 16 – Динамика концентрации TNF $\alpha$  в плазме крови у пациентов исследуемых групп;  $p < 0,01$  в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

В отношении уровня провоспалительного цитокина IL-6 не было получено достоверных различий в значениях ( $p > 0,05$ ) как при ингаляционной анестезии севофлураном, так и при внутривенной седации пропофолом (рисунок 17). Однако, исходя из графического представления, можно увидеть, что имеется тенденция увеличения IL-6 после применения седации пропофолом.

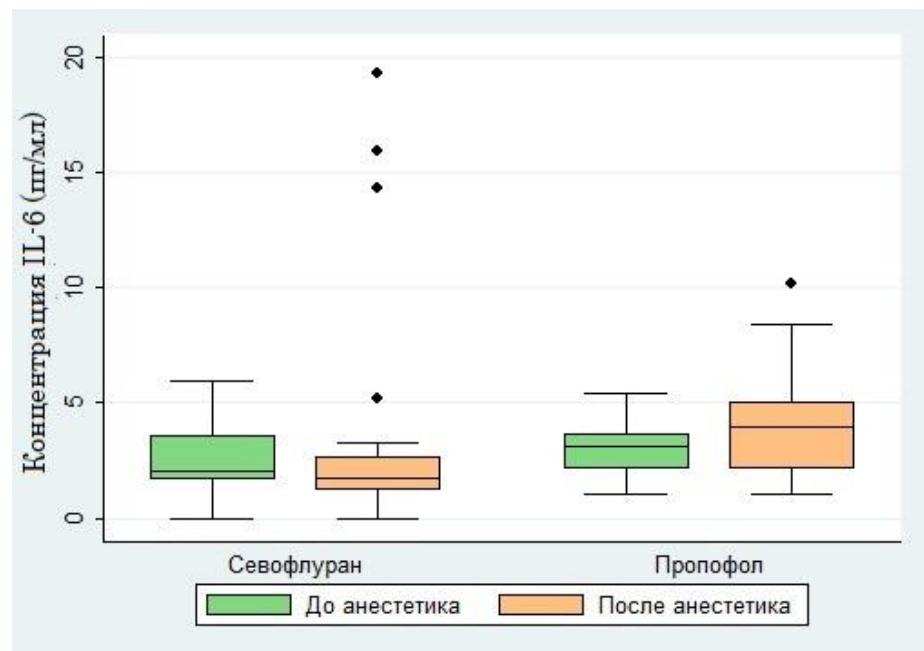


Рисунок 17 – Динамика концентрации IL-6 в плазме крови у пациентов исследуемых групп;  $p > 0,05$  в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

На основании коэффициентов корреляции можем отметить, что между измерениями до и после воздействия анестетика нет связи для IL-10 и TNF $\alpha$  для группы пациентов, которые получали севофлуран. В остальных случаях связь есть, что говорит о том, что пациенты с более высокими значениями до получения анестетика имели и более высокие значения после (таблица 3).

Таблица 3 - Коэффициенты корреляции Спирмена для севофлурана и пропофола

Лаб. показатель Анестетик \	IL-6	IL-8	IL-10	TNF $\alpha$	S100B
Севофлуран	0,5216	0,6873	0,2570	0,1810	0,7294
Пропофол	0,7439	0,8305	0,4699	0,7804	0,4081

### 3.2 Динамика нейроспецифического белка S100B при ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиндрозом при МРТ исследовании головного мозга

При исследовании нейроспецифического белка S100B определялось достоверное ( $p=0,000347$ ) увеличение его уровня в сыворотке крови при использовании севофлурана в концентрации 2,0-2,5 об. % (1 MAK) (рисунок 18). При внутривенной методике седации пропофолом 2,5 мг/кг·ч $^{-1}$  отмечалось статистически незначимое снижение концентрации нейроспецифического белка S100B ( $p>0,05$ ) (рисунок 18).

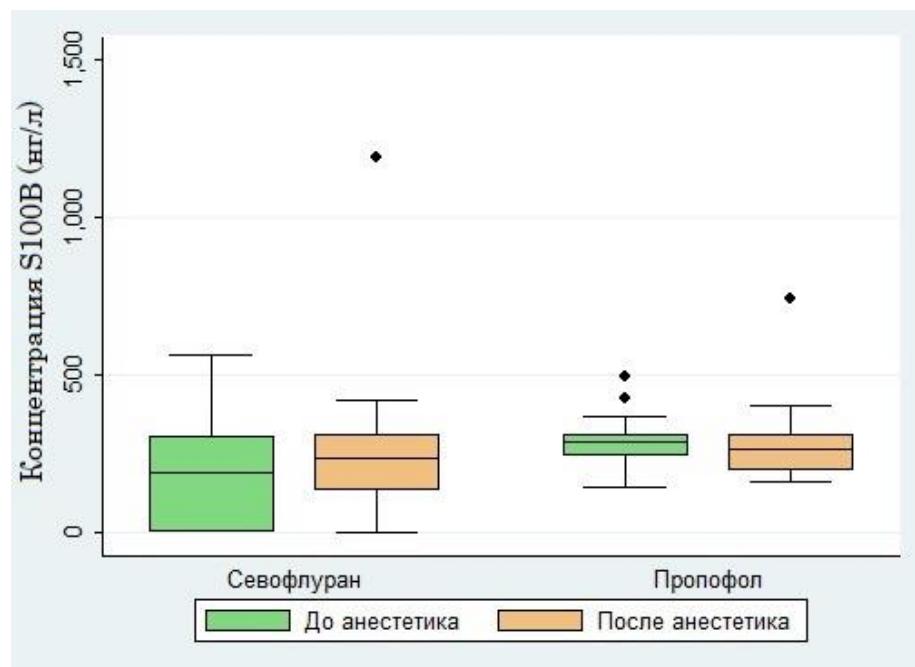


Рисунок 18 – Динамика концентрации S100B в плазме крови у пациентов в группе севофлурана ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями в группе пропофола ( $p > 0,05$ )

### **3.3 Динамика внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерной ДНК, митохондриальной ДНК) в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиностозом при МРТ-исследовании головного мозга**

В качестве маркера ядерной ДНК использовали фрагмент высококопийного повтора Alu, в качестве маркера митохондриальной ДНК использовали фрагмент гена субъединицы цитохромоксидазы 3.

Влияние анестезии на уровни циркулирующих в крови яДНК и мтДНК изучали у детей первого года жизни (таблица 2) с краниосиностозом. Поэтому на первом этапе исследования определяли влияния возраста и наличия заболевания краниосиностоз на уровни циркулирующих ДНК. Для этого сравнили уровни ядерной ДНК и митохондриальной ДНК в плазме крови здоровых взрослых (группа IV) и детей без краниосиностоза (группа III) с основными группами детей (I и II).

Было установлено, что уровни ядерной ДНК и митохондриальной ДНК

повышены у детей без краниосиностоза по сравнению со здоровыми взрослыми примерно в 200 раз ( $p<0,001$ ) (рисунок 19) и 4 раза ( $p=0,013$ ) (рисунок 20), соответственно. Уровни яДНК и мтДНК у детей без краниосиностоза и детей с краниосиностозом не различаются (рисунок 19, рисунок 20).

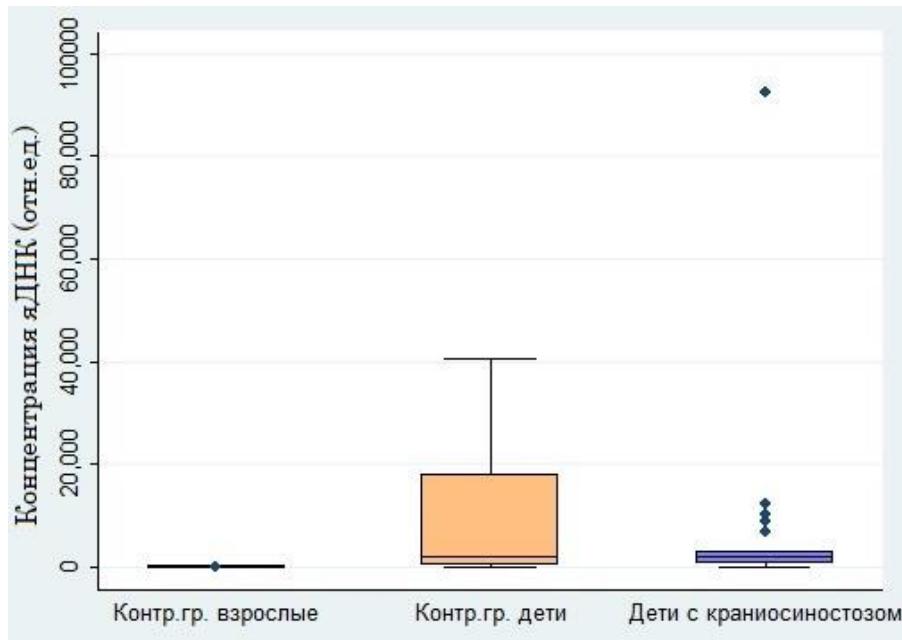


Рисунок 19 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови контрольной группы взрослых, контрольной группы детей, а также детей с краниосиностозом.

Горизонтальные линии соответствуют медианам

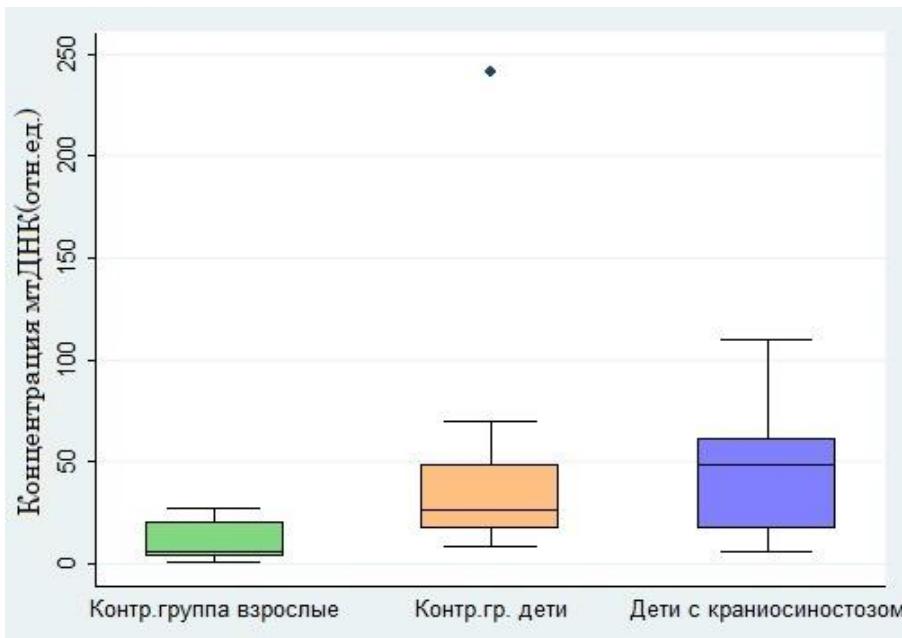


Рисунок 20 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови контрольной группы взрослых, контрольной группы детей, а также детей с краниосиностозом.

Горизонтальные линии соответствуют медианам

Далее исследовали изменения уровней циркулирующей ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом в ходе действия общей анестезии и седации. В ходе действия анестезии с применением севофлурана уровни ядерной ДНК понижаются примерно в 7 раз ( $p=0,043$ ) (рисунок 21), а уровни митохондриальной ДНК не меняются (рисунок 22).

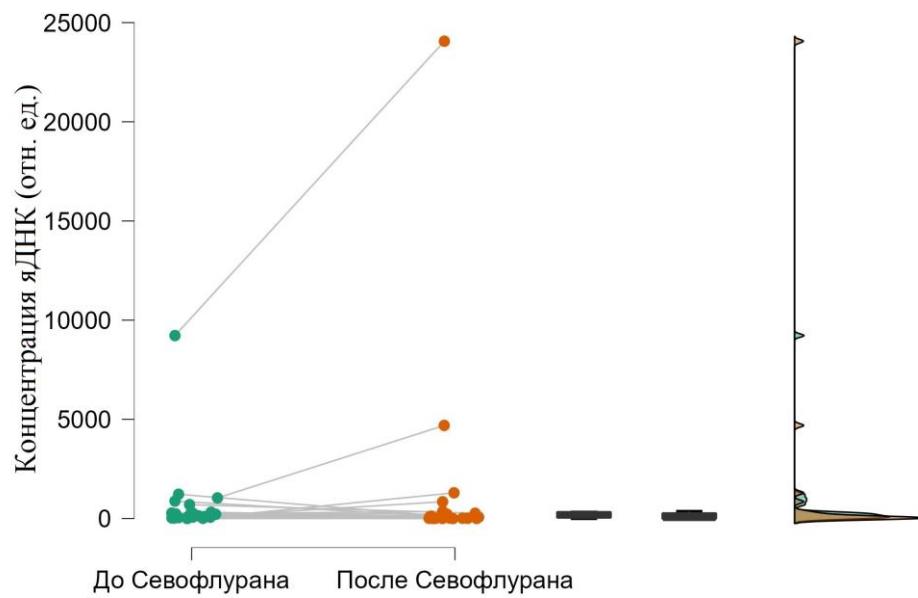


Рисунок 21 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после анестезии с применением севофлурана

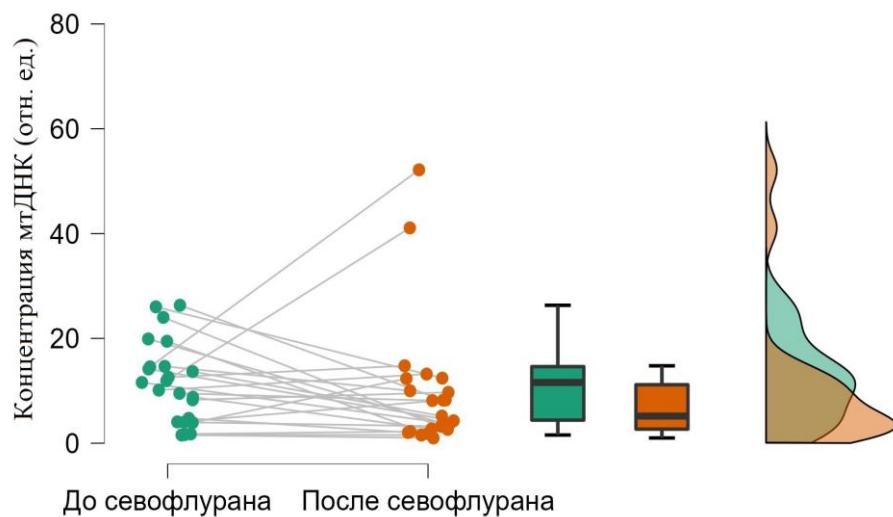


Рисунок 22 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после анестезии с применением севофлурана

При проведении седации пропофолом уровни ядерной ДНК и митохондриальной ДНК не меняются (рисунок 23, рисунок 24).

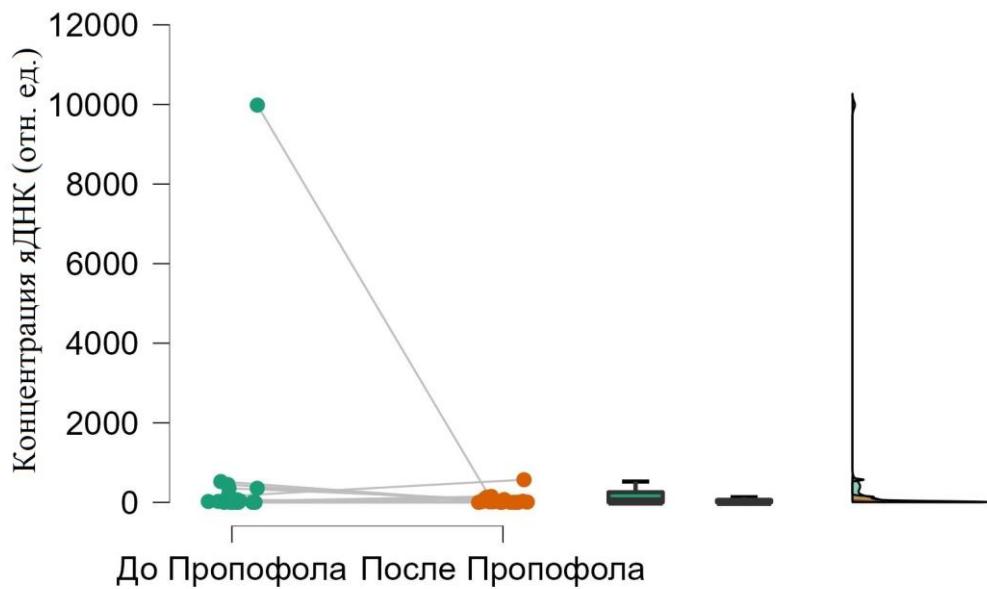


Рисунок 23 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после седации с применением пропофола

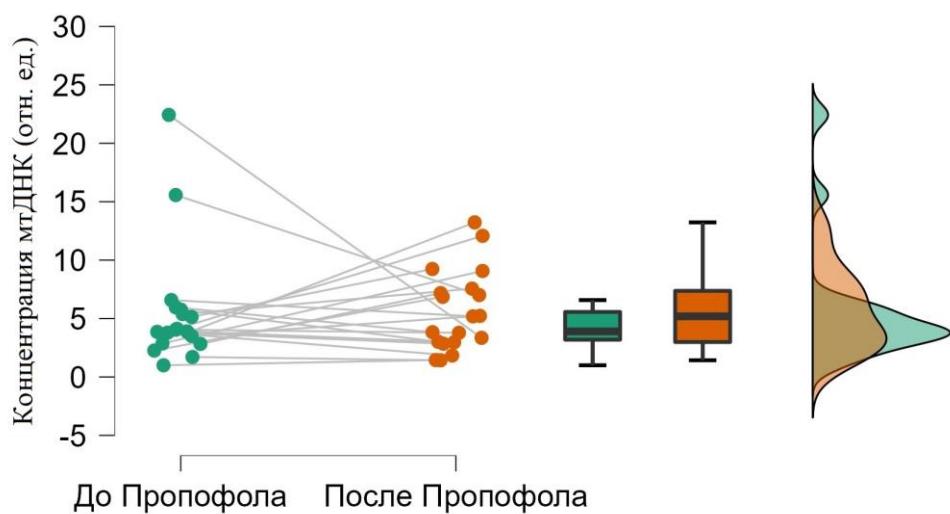


Рисунок 24 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после седации с применением пропофола

### 3.4 Анализ неинвазивного измерения показателей гемоглобина у детей с краиносинтозом в интраоперационном периоде

При оценке интраоперационного уровня гемоглобина, полученного тремя способами в трех точках измерения: прибор пульсокисметр Masimo Radical-7 для неинвазивного измерения гемоглобина, венозная проба из центральной вены и капиллярная проба, выявлены разные средние значения (рисунок 25).

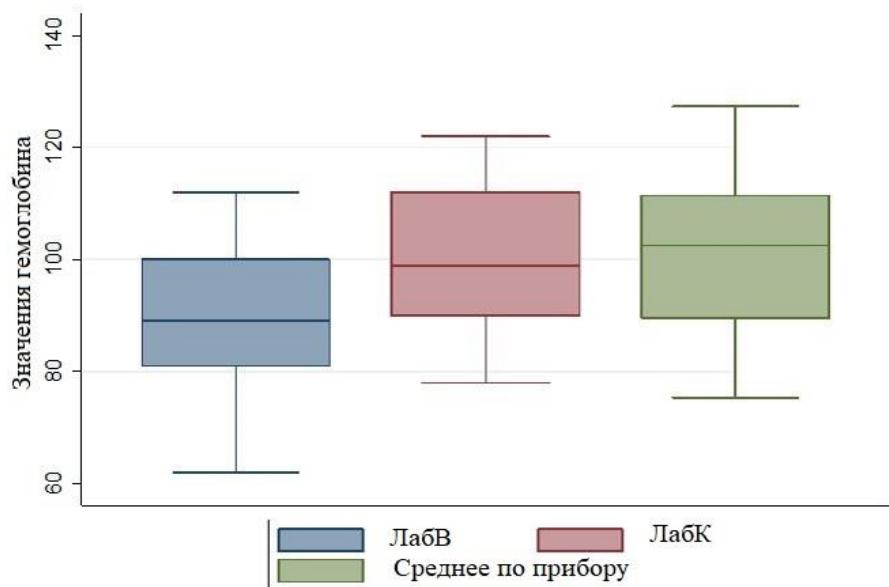


Рисунок 25 - Данные средних значений гемоглобина, измеренного тремя способами: прибор для неинвазивного измерения гемоглобина Masimo Radical-7 (Среднее по прибору), венозная проба (ЛабВ) из центральной вены и капиллярная проба (ЛабК)

На графике видно, что размах вариации уровня гемоглобина различается по способу получения теста: наиболее сильный в венозной пробе, меньше при показании прибора и еще меньше у капиллярной пробы. Последние два измерения ближе друг к другу как по размаху вариации, так и по медианному значению. Таким образом, между значениями уровня гемоглобина капиллярной пробы и данных прибора различия несущественны ( $p > 0,05$ ). Это также видно из значений, приведенных в таблице 4.

Таблица 4 - Данные значений гемоглобина

Описательная статистика Переменная	Общее количество	Среднее	Стандартное отклонение.	Мин.	Макс.
Прибор	30	98,1	15,7641	72	128
ЛабВ	30	89,9	12,28217	62	112
ЛабК	30	100,8	12,09845	78	122

При анализе корреляционной связи между измерениями уровня гемоглобина каждым способом, можно сказать следующее: коэффициент корреляции между значениями прибора и капиллярной пробой высокий (коэффициент 0,8993) (рисунок 26, таблица 5).

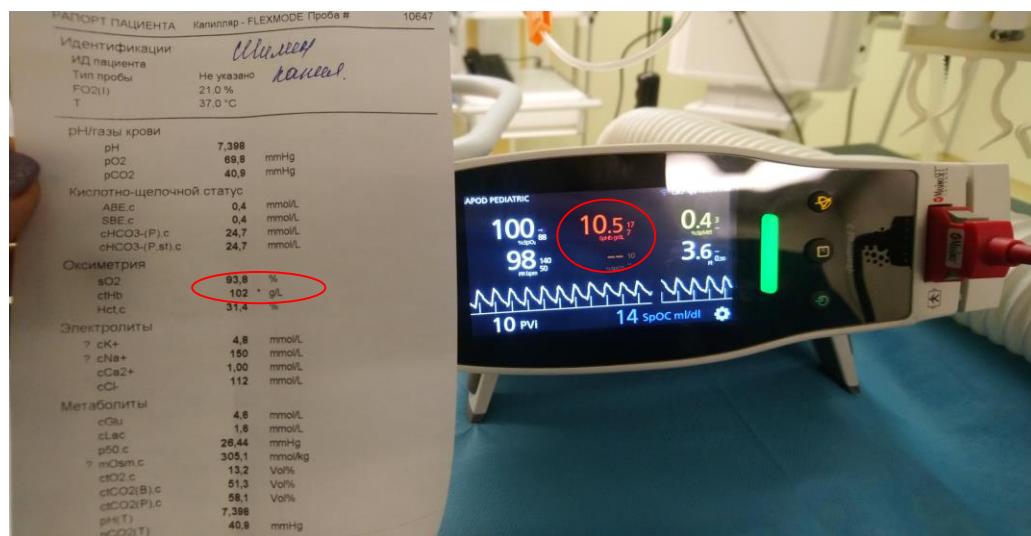


Рисунок 26 - Сравнение данных уровня гемоглобина по данным пульсоксиметра Masimo Radical-7 и капиллярной пробы

Таблица 5 - Коэффициенты парной корреляции результатов измерения уровня гемоглобина разными способами

	Прибор	ЛабВ	ЛабК	Среднее по прибору	Различие (кап тест)	Различие (венозн пр.)
Прибор	1,0000	-	-	-	-	-

## Продолжение таблицы 5

	Прибор	ЛабВ	ЛабК	Среднее по прибору	Различие (кап тест)	Различие (венозн пр.)
ЛабВ	0,8503	1,0000	-	-	-	-
ЛабК	0,8822	0,9007	1,0000	-	-	-
Среднее по прибору	0,9359	0,8179	0,8993	1,0000	-	-
Различие (кап тест)	0,6664	0,3282	0,2368	0,5071	1,0000	-
Различие (венозн пр.)	0,6355	0,1340	0,3398	0,5624	0,7733	1,0000

Анализируя разницу показаний между прибором и лабораторными показаниями по каждому измерению и по каждому пациенту (рисунок 27), очевидно, что выделить какое-либо среднее отклонение или погрешность не представляется возможным; по некоторым пациентам значения близкие, по некоторым — значительно отличающиеся.

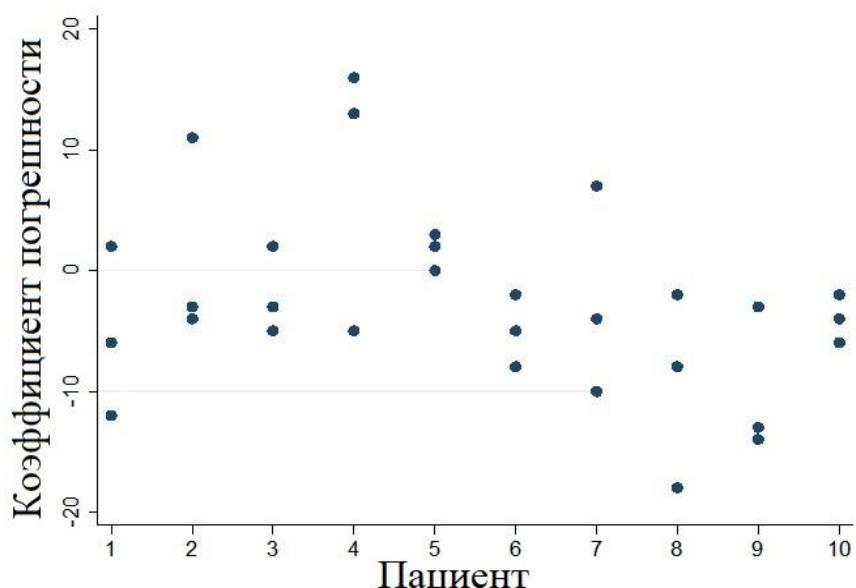


Рисунок 27 - Анализ выявления погрешности измерений гемоглобина каждым способом

При сравнении исходного уровня гемоглобина накануне операции с показателями прибора в первой точке данные практически совпадают (рисунок 28).

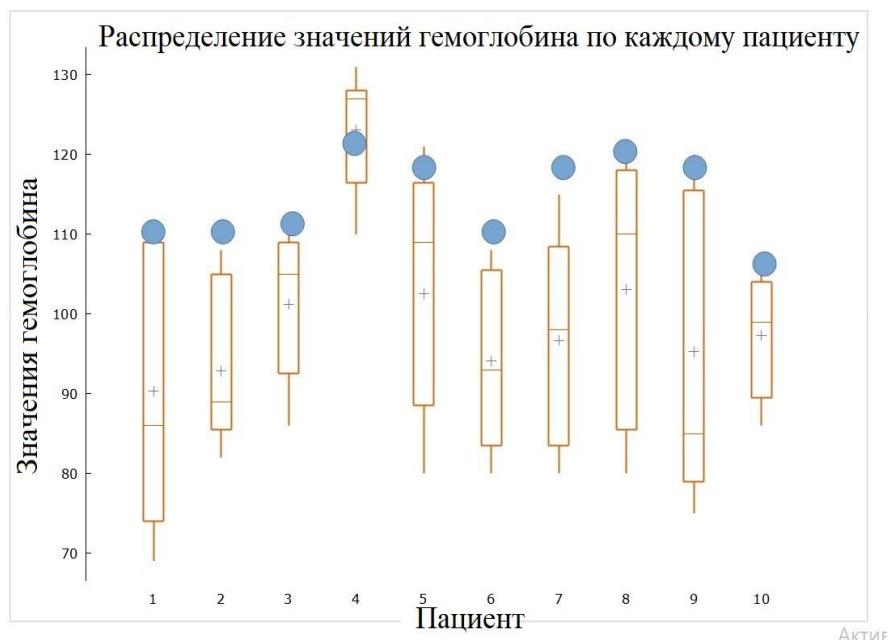


Рисунок 28 - Сравнение уровня гемоглобина с исходным уровнем и показателем прибора по каждому пациенту

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### **4.1 Выраженность системной воспалительной реакции в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства**

В современной литературе представлено незначительное количество публикаций по изучению медиаторов воспаления и маркеров нейронального повреждения у детей первого года жизни, а также данных, касающихся референсных значений интерлейкинов с учетом возрастной группы (таблица 6) [133].

Таблица 6 - Значения интерлейкинов у детей в зависимости от возраста

Лаб. показатель \ Возраст	0-5 лет <sup>1</sup>	6-17 лет <sup>2</sup>	≥ 17 лет <sup>2</sup>
IL-6 (пг/мл)	1,6–9,2	9,19–5,18	до 3,3
IL-8 (пг/мл)	23,7–32	28,2–39	до 10
IL-10 (пг/мл)	3,3–5,5	8,9–13,7	до 9,1
TNFα (пг/мл)	2,2–3,5	34,4–7,2	до 8,1
S100B (нг/л)	-	-	ниже 90 нг/л <sup>3</sup>

Примечание. <sup>1</sup> Pascal A. B, Thomas J. Wehrle, Angelika Küng, François Achermann, Martin Sutter, Thierry P. Carrel and Urs E. Nydegge. Age-Specific Analysis of Normal Cytokine Levels in Healthy Infants. Clin Chem Lab Med. 2003; 41(10):1335–1339; <sup>2</sup> Giulio K, Annalisa M, Valentina Z, Lorenzo M, Giorgio Z. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. Mediators of Inflammation. 2013; <sup>3</sup> референсные значения в сыворотке крови, указанные производителем используемых реактивов в нашем исследовании.

Динамика уровней цитокинов до и после непродолжительной экспозиции

севофлурана и седации пропофолом в процессе проведения МРТ-исследования головного мозга у детей первого года жизни до реконструктивного нейрохирургического вмешательства продемонстрировала нам возможные механизмы формирования иммунного ответа на действие общего анестетика. Повышение концентрации интерлейкинов IL-8 и IL-10 (рисунок 14 и 15 соответственно) до и после воздействия севофлурана, с нашей точки зрения, вероятно, объясняется избирательными механизмами иммунологической реактивности, связанными с младшей возрастной группой обследуемых детей — до 1 года жизни.

Увеличение концентрации интерлейкина TNF $\alpha$  (рисунок 16) мы наблюдали в случае применения севофлурана. Однако, даже статистически значимый результат на уровне 10%, на наш взгляд, позволяет рассуждать о влиянии общей анестезии севофлураном на развивающийся мозг. В недавних исследованиях было отмечено, что при использовании севофлурана у детей с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции уровень TNF $\alpha$  достоверно повышался [93]. В настоящее время существует достаточное количество исследований, посвященных нейропротекции с применением севофлурана, но они касаются взрослых и детей старшего возраста [146, 147]. В отношении пропофола мы получили данные о неизменном уровне TNF $\alpha$  до и после его применения. Такие результаты совпадают с исследованиями зарубежных коллег в контексте изучения антиоксидантных свойств пропофола [191]. По данным литературы, пропофол не повышает синтез TNF $\alpha$  и провоспалительного пула цитокинов [67, 80, 188]. В нашем исследовании при воздействии пропофола исходные показатели TNF $\alpha$  в 3 раза превышали верхнюю границу референсных значений и практически не изменились после индукции и поддержания общей анестезии пропофолом в дозе 2,5 мг/кг·ч $^{-1}$ . Вероятно, пропофол вызывает более мягкий и сбалансированный системный воспалительный ответ у детей младшей возрастной группы от 1 месяца до 1 года.

Хотя повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 отображается только графически (рисунок 17), можно предполагать активацию

приводящего к воспалению звена системной воспалительной реакции также после воздействия пропофола. По данным ряда авторов, полученных в исследованиях на животных, в большинстве случаев отмечается повышение концентрации IL-6 после воздействия севофлурана и значительно реже после пропофола [50, 134, 193]. Можно предположить, что увеличение концентрации IL-6 после внутривенной анестезии (седации) пропофолом связано с особенностью и незрелостью механизмов иммунной регуляции у детей первого года жизни, у которых триггером для запуска универсальной саногенетически направленной реакции организма в виде асептического системного воспалительного ответа может быть любой анестетический агент.

#### **4.2 Роль севофлурана и пропофола в формировании нейронального повреждения у детей младшего возраста в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства**

В проведенном нами исследовании выявлено достоверное повышение белка S100B после воздействия севофлурана ( $p<0,05$ ) и наоборот - отсутствие достоверного снижения белка S100B в условиях седации пропофолом (рисунок 18). Нейроспецифический белок S100B представлен преимущественно в глиальных клетках головного мозга и в субпопуляциях нейронов [9, 198]. Как внутриклеточный регулятор, S100B влияет на фосфорилирование протеинов, энергетический метаболизм, кальциевый гомеостаз, клеточную пролиферацию, дифференциацию и миграцию [3, 9]. Как внеклеточный сигнал, в низких физиологических концентрациях S100B защищает нейроны от апоптоза, стимулирует рост нервов и пролиферацию астроцитов, подавляет реакцию астроцитов и микроглии на нейротоксические воздействия. Однако высокие дозы S100B вызывают гибель нейронов, поэтому значительное повышение его уровня рассматривается как ассоциированное с поражением нейрональных клеток [9, 153, 198, 204]. В доступной нам литературе мы не располагаем данными о конкретных значениях S100B, которые свидетельствовали о высоких или низких

концентрациях данного белка. Наиболее изучено влияние высоких доз белка S100B на отдаленные последствия у взрослых; в детской практике, особенно у детей первого года жизни, данные весьма скучны и противоречивы [3, 64, 73, 180].

#### **4.3 Влияние севофлурана и пропофола на уровни циркулирующих в плазме крови внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерной ДНК и митохондриальной ДНК)**

Обнаружена зависимость уровней циркулирующей в плазме ДНК от возраста пациентов (рисунок 19, рисунок 20). По сравнению со здоровыми взрослыми, у детей в возрасте нескольких месяцев (независимо от наличия у них краниосиностоза) наблюдается повышение уровней как ядерной, так и митохондриальной ДНК. В качестве возможных причин этого явления можно предложить следующие: у детей может быть повышен уровень апоптоза [19, 168], связанный с процессами развития, в частности с быстрым ростом новых нейронов в избыточном количестве [18, 194]; нереализованные нейроны в свою очередь подвергаются запрограммированной гибели [45, 169]; имеются данные о высокой иммунной реактивности у детей первого года жизни [57, 92, 194]; у детей может быть повышенено содержание в крови незрелых эритроцитов, которые содержат ядра и митохондрии и избавляются от этих органелл уже в кровотоке; у детей может быть понижена активность ДНКазы в крови. Полученные данные совпадают с исследованием Skoglund C. с соавт. (2021), где у детей с сахарным диабетом младшего возраста и контрольной группой здоровых детей наблюдались высокие уровни внеклеточной митохондриальной ДНК и ядерной ДНК [108]. В отношении митохондриальной ДНК имеется исследование, где уровни митохондриальной ДНК совпадают у детей и взрослых моложе 50 лет, а у лиц старше 50 лет уровень митохондриальной ДНК повышается [57]. Некоторые авторы выделяют происхождение внеклеточных нуклеиновых кислот в крови у здоровых людей как результат апоптоза лимфоцитов и других содержащих ядро

клеток (Vishu Swarup, Rajeswari M.R., 2007) [185].

В качестве возможных причин понижения уровня циркулирующей ядерной ДНК в ходе анестезии с применением севофлурана (рисунок 21, рисунок 22) можно предложить следующие: генотоксическая активность ингаляционного анестетика; влияние на активность ДНКазы в крови; влияние на способность почек или легких к выведению из крови циркулирующей ДНК. Одно из недавних исследований продемонстрировало отсутствие влияния ингаляционных анестетиков на маркеры окислительного стресса, в том числе ядерной ДНК, у врачей и медицинских сестер, работающих с данной группой препаратов [Souza K. et al., 2020] [107].

Полученное нами снижение ядерной внеклеточной ДНК при использовании севофлурана совпадает с результатами проведенного Qin Y. et al. (2019) исследования. При сравнении генотоксического эффекта севофлурана и пропофола путем определения сывороточного уровня нейроспецифического белка S100B и экспрессии белков NOX2 и NOX4 в мононуклеарных клетках периферической крови, которые влияют на высвобождение ядерной внутриклеточной ДНК, обнаружили положительное воздействие севофлурана. В группе с севофлураном показатели нейроспецифического белка S100B и белков NOX2 и NOX4 были значительно ниже, чем в группе пропофола [163, 182]. Однако имеется и противоположное мнение при изучении окислительного повреждения и, следовательно, повышении уровня ядерной внеклеточной ДНК. Авторы сравнили влияние севофлурана и десфлурана на повреждение ДНК в бронхоальвеолярных клетках и в обоих случаях применения анестетиков обнаружили, в сравнении с исходными значениями, достоверное повышение 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) – широко используемого биомаркера повреждения ДНК [109].

#### **4.4 Сравнение способов неинвазивного (Masimo rainbow SET<sup>TM</sup> technology) и лабораторного измерений показателей гемоглобина в интраоперационном периоде**

При сравнительном анализе уровня гемоглобина, измеренного в нескольких равных точках неинвазивно с помощью пульсоксиметра Masimo Radical-7 и лабораторным методом (венозная и капиллярная проба), выявлена наибольшая корреляционная связь между показателями прибора и капиллярной пробой (таблица 5).

J. Balaguer и соавт. считают метод неинвазивного определения гемоглобина новой технологией, которую можно использовать взамен лабораторного анализа гемоглобина, особенно при продолжительных оперативных вмешательствах. В настоящее время технологии Masimo Rainbow SET с возможностью неинвазивного непрерывного мониторирования динамики содержания гемоглобина крови на основе многоволновой спектрофотометрии посвящено достаточное количество работ [88], в том числе и в педиатрической практике [29, 90, 190]. Проанализирована и выявлена средняя разница между неинвазивным и инвазивным (лабораторные тесты) определением гемоглобина, которая по некоторым данным составляла 1 г/л, а стандартное среднее отклонение — 15 г/л [90]. Помимо применения данной методики в отделениях анестезиологии, существуют также исследования, которые посвящены использованию технологии Masimo Rainbow SET в отделениях реанимации и интенсивной терапии [29]. Авторы подчеркивают значимую эффективность и преимущества именно метода неинвазивного непрерывного мониторинга содержания гемоглобина [33, 149]. Полученные нами результаты исследования динамики неинвазивного непрерывного содержания гемоглобина в ходе нейрохирургического реконструктивного оперативного вмешательства позволили выставлять показания к проведению гемотрансфузии в более ранние сроки в сравнении с интервальными лабораторными данными.

Данные, сопоставимые с нашими результатами, представлены отечественными коллегами, где проведенный корреляционный анализ по Spearman отображает значимую корреляцию ( $p<0,05$ ) между показателями измерения неинвазивного гемоглобина и гемоглобина капиллярной крови [10].

Сравнение исходных данных гемоглобина и данных уровня гемоглобина,

измеренного с помощью пульсоксиметра в первой точке нашего исследования, практически совпадают (рисунок 28), что дает возможность использовать неинвазивный мониторинг в качестве дополнительного динамического мониторинга гемоглобина. Однако, в нашем исследовании не удается выявить погрешность измеряемых данных уровня гемоглобина пульсоксиметром Masimo Radical-7 с лабораторными данными (рисунок 27), поэтому полностью исключить лабораторный интраоперационный контроль гемоглобина не представляется возможным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Этот хрупкий детский мозг...». Цитируя профессора James E. Cottrell, - гуру нейроанестезиологии, - мы понимаем, что природой заложена фундаментальная генетическая программа развития головного мозга, начиная с внутриутробного периода. Однако механизмы формирования межнейрональных синаптических связей - синаптогенеза, миелинизации нервных трактов, отражающей анатомическое и функциональное созревание проводящих нейрональных путей, баланс нейротрансмиссии, для каждого периода постнатального развития имеющий свое определяющее значение в процессе развития мозга, - это тонкие и уязвимые физиологические процессы, результатом повреждения которых может стать нейрокогнитивный дефицит у маленького пациента [66].

Прогресс в хирургии и клинической анестезиологии сделал возможным реализацию сложных хирургических вмешательств у детей младшего возраста, в том числе и нейрохирургических реконструктивных операций в условиях современного анестезиологического обеспечения на основе ингаляционной и внутривенной техники проведения общей анестезии.

Для развивающегося мозга, при наличии сложной нейрохирургической патологии в виде краниосиностоза, когда есть пространственные ограничения для быстро увеличивающего в объеме головного мозга в полости черепа, риски формирования неврологического дефицита, включая нейрокогнитивную дисфункцию, очень велики.

С этих позиций в случае проведения оперативного вмешательства перед анестезиологом стоит задача выбора оптимального анестезиологического обеспечения с минимальным нейротоксичным влиянием на процессы синаптогенеза и нейротрансмиссии, нейронального апоптоза, что, в свою очередь, может положительно сказываться на дальнейшем развитии мозга. Как не навредить? Сохранить хрупкий баланс сигнальных систем, чтобы длительный наркоз для обеспечения хирургического вмешательства не вызвал у ребенка ночных страхов и энуреза, нарушения сна и когнитивного дефицита?

В выполненных ранее исследованиях, преимущественно на взрослой популяции и у детей подросткового возраста, было показано, что активация системного воспалительного ответа и связанного с ним нейровоспаления в отдаленных результатах приводила к запуску нейродегенеративных процессов и ухудшению нейрокогнитивных функций [183]. Следует отметить, что члены суперсемейства рецепторов активированного TNF $\alpha$  - CD40 и CD95 играют важную роль в запуске и регуляции апоптоза: система CD40-CD40L стимулирует выживание, а система CD95-CD95L вызывает гибель клеток [140, 208].

Общие анестетики, действующие на клеточном и системном уровне, вызывают серьезные опасения относительно возможного нейротоксичного эффекта на развивающийся детский мозг с позиций накопленных научных данных, полученных в эксперименте *in vivo* и *in vitro* на современном этапе развития медицинской биологии и генетики [53, 68].

Согласно последним данным, все анестетики, блокирующие N-methyl-D-aspartate-type glutamate рецепторы и/или активирующие gamma-aminobutyric acid-A рецепторы, обладают нейротоксическими свойствами, когда используются в процессе синаптогенеза, т.е. внутриутробно и в раннем младенчестве [143]. Результаты клинических исследований по нейротоксичности анестетиков у педиатрических пациентов противоречивы (Rui Kato, Toshikazu Hashimoto, Yuji Morimoto, 2015) [144, 145]. В эксперименте нейротоксические эффекты на мозг новорожденных лабораторных животных реализуются в виде острой распространенной апоптотической нейродегенерации, длительных нейроповеденческих расстройств, супрессии долгосрочной программы индукции стволовых клеток в гиппокампе [157, 158, 181]. Эти эффекты развиваются в короткий промежуток времени и ограничены ранним постнатальным периодом, известным как период синаптогенеза [37, 119, 136, 209].

Распространенность апоптоза и нейрокогнитивных расстройств зависит от дозы анестетика и длительности экспозиции анестетика. Повторные экспозиции анестетиков, особенно в сочетании с использованием GABAaR-агонистов и NMDAR-антагонистов, таких как изофлюран или мидазолам в сочетании с

закисью азота, вызывают более серьезную нейродегенерацию, чем изолированное моно-использование вышеуказанных анестетиков [117, 158]. Количество исследований, подтверждающих развитие нейротоксичности, достаточно велико, однако механизмы, лежащие в основе, не ясны до конца.

Другим важным аспектом нейротоксичности является нейровоспаление, запуск которого происходит в ответ на хирургическую травму, а также формируется в результате непосредственного эффекта общего анестетика. Нейровоспаление реализуется в виде активации астроцитов и микроглии, экспрессии медиаторов воспаления, цитокинов гипоталамусом, запуска нейронального повреждения, вызванного также дисбалансом нейромедиаторов [58, 92, 94, 109, 116].

При нейрохирургических операциях у детей с крациоцеребральной диспропорцией представляется особенно важным выбор общего анестетика с минимальным нейротоксическим эффектом, запускающим нейрональное повреждение, поскольку, исходя из особенностей заболевания, при краниосиностозе дети первого года жизни сохраняют компенсированный соматический и неврологический статус, и фактор церебрального повреждения может способствовать формированию отсроченного неврологического когнитивного дефицита, задержки психо-моторного развития ребенка.

В проведенном нами исследовании выявлены некоторые закономерности проявления асептического системного воспалительного ответа и запуска нейронального повреждения при воздействии двух анестетиков – севофлурана и пропофола, - на развивающийся мозг. Результаты исследования позволяют сделать выбор в пользу тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола, при которой признаки системного воспалительного ответа не были так значимо выражены, как при общей ингаляционной анестезии севофлураном, а маркеры нейронального повреждения не повышались как в случае непродолжительной экспозиции севофлурана.

Хирургическая безопасность при реконструктивных нейрохирургических вмешательствах включает тщательный контроль кровопотери и ОЦК у ребенка, тщательный лабораторный контроль исходных данных гемопоэза и

использование динамического мониторинга гемоглобина в периоперационном периоде. В настоящее время благодаря появлению высокотехнологичного мониторингового оборудования для одновременного контроля сатурации, гемоглобина и его фракций необходимо стремиться к использованию минимально-инвазивных методик, особенно в педиатрической практике [90].

Непрерывный неинвазивный мониторинг содержания гемоглобина крови на основе многоволновой спектрофотометрии по технологии Masimo Rainbow SET является высокоэффективным методом динамического контроля уровня гемоглобина в детской нейрохирургии. Проанализированная высокая корреляционная связь между показателями неинвазивного измерения гемоглобина и содержания гемоглобина в капиллярной пробе позволяет с высокой эффективностью использовать в качестве альтернативной методики лабораторному методу пульсоксиметру Masimo Radical-7.

Подводя итог рассуждениям о столь важной проблеме, как безопасность общей анестезии в педиатрической практике на модели пациентов младшего возраста с краниоцеребральной диспропорцией, когда задержка с оперативным вмешательством может повлечь грубый нейрокогнитивный дефицит, мы изучили влияние двух наиболее часто используемых в детской анестезиологии анестетиков - севофлурана и пропофола, - на механизмы развития системной воспалительной реакции, нейрональное повреждение, обнаружили серьезные различия в концентрации внеклеточных нуклеиновых кислот у детей младшего возраста и взрослых, а также влияние ингаляционного анестетика севофлурана на уровень внеклеточной ядерной ДНК и попытались найти возможное объяснение этим явлениям.

В заключение, выполненная работа поставила перед исследователем новые вопросы, касающиеся дальнейшего изучения данной тематики: какие генетические исследования возможно применить для обнаружения факторов риска развития нейрокогнитивного дефицита после общей анестезии? Может ли BIS-мониторинг в структуре общей анестезии быть информативным в плане прогнозирования развития послеоперационной когнитивной дисфункции у детей

младшего возраста? Безусловно, ответы на заданные вопросы требуют проведения дальнейшего научного исследования.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшее исследование в рамках данной научной тематики касается молекулярно-генетических аспектов обнаружения факторов риска развития нейрокогнитивного дефицита после общей анестезии, информативности BIS-мониторинга в структуре общей анестезии в плане прогнозирования развития послеоперационной когнитивной дисфункции у детей младшего возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Повышение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов IL-8, IL-10 ( $p<0,05$ ), TNF $\alpha$  ( $p<0,01$ ), нейроспецифического белка S100B ( $p=0,000347$ ) в плазме крови у детей с краниосиндромом отмечалось при ингаляционной анестезии севофлураном в концентрации 2,0-2,5 об.% (1 МАК) на этапе МРТ-исследования до нейрохирургического вмешательства; при внутривенной седации пропофолом 2,5 мг/кг·ч $^{-1}$  - статистически незначимое повышение провоспалительного цитокина IL-6 и снижение белка S100B ( $p>0,05$ ).

2. Выявлено превышение значений ядерной ДНК ( $p<0,001$ ) и митохондриальной ДНК ( $p=0,013$ ) в плазме крови у здоровых детей и пациентов с краниосиндромом по сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами. При ингаляционной анестезии севофлураном уровни ядерной ДНК снижаются ( $p=0,043$ ), уровень митохондриальной ДНК остается неизменным. При внутривенной седации пропофолом уровни ядерной ДНК и митохондриальной ДНК не меняются.

3. При сравнении способов неинвазивного (Masimo rainbow SET™ technology) и лабораторного измерений показателей гемоглобина в интраоперационном периоде у детей с краниосиндромом выявлена высокая корреляционная зависимость между значениями пульсоксиметра Masimo Radical-7 и капиллярной пробой (коэффициент парной корреляции = 0,8993), что позволяет использовать неинвазивный мониторинг в качестве альтернативы инвазивному измерению.

4. С позиций повышения профиля безопасности и снижения рисков нейротоксичности общей анестезии детям с краниосиндромом показана тотальная внутривенная анестезия с использованием пропофола при диагностических исследованиях и нейрохирургических вмешательствах согласно полученным результатам проведенного исследования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с крациоцеребральной диспропорцией следует проводить седацию пропофолом при выполнении нейровизуализационного диагностического исследования - МРТ головного мозга, - по следующей схеме: индукция в дозе 2-3 мг/кг с переходом на поддерживающую дозу 2,5 мг/ кг·ч<sup>-1</sup> внутривенно микроструйно в течение всего периода выполнения МРТ. В процессе нейровизуализационного исследования необходимо осуществлять мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, неинваз. АДсист., диаст., среднее; SpO<sub>2</sub>; etCO<sub>2</sub>) с помощью МРТ-совместимого монитора.

2. В случае ингаляционной методики анестезиологическое обеспечение осуществляется с помощью МРТ-совместимого наркозно-дыхательного аппарата, выполняется индукция севофлураном 8 объемных % с потоком воздушно-кислородной смеси 8 л/мин ( $\text{FiO}_2 = 0,8$ ) в течение 2 минут через неплотную лицевую маску, фиксированную силиконовыми держателями к голове пациента, поддержание анестезии 2,0 – 2,5 объемных % севофлурана с потоком воздушно-кислородной смеси 1,5 - 2,5 л/мин ( $\text{FiO}_2 = 0,45$ ), что соответствует 1 МАК.

3. Для предупреждения развития ажитации и психомоторного беспокойства после ингаляционной анестезии севофлураном во время нейровизуализационных исследований головного мозга (КТ, МРТ, ПЭТ) у детей с краиосиностозом рекомендовано сразу после прекращения исследования ввести внутривенно болюсно пропофол в дозе 1 мг/кг.

4. Выбор персонифицированной методики общей анестезии между севофлураном и пропофолом для детей при нейрохирургическом лечении заключается в проведении МРТ головного мозга под воздействием анестетика севофлурана в течение 30-40 минут, осуществляют забор крови для определения уровня белка S100B до индукции анестезии и после выключения подачи севофлурана и завершения МРТ головного мозга, при приросте концентрации в крови белка S100B в 2-3 раза от исходного уровня завершают выбор анестетика в пользу тотальной внутривенной анестезии пропофолом для этапа

нейрохирургического вмешательства.

5. Целесообразно использование непрерывного неинвазивного мониторинга содержания гемоглобина крови с помощью пульсокисметра Masimo Radical-7 в качестве динамического мониторинга гемоглобина, что позволяет фиксировать снижение значений гемоглобина и выставлять показания для гемотрансфузии в более ранние сроки в сравнении с интервальными лабораторными данными.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АХ – ацетилхолин

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ВЧД – внутричесрепное давление

ГАМК – гамма аминомасляная кислота

ГМ – головной мозг

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

МК – мозговой кровоток

ММП – матриксные металлопротеиназы

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – магнитная спиральная компьютерная томография

мтДНК – митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПДМ – перфузионное давление мозга

ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СВО – системный воспалительный ответ

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли – альфа

цАМФ – циклический аденоцимонофосфат

ЦВД - центральное венозное давление

цГМФ – циклический гуаноцимонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыханий

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДТА - Этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

BIS (bispectral index) - биспектральный индекс

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) - нейтрофический фактор мозга

BMP (bone morphogenetic proteins) – костный морфогенетический белок

CO<sub>2</sub> (carbon dioxide) – углекислый газ

CP (cortical plate) – корковая пластинка

IL-6 – интерлейкин 6

IL-10 – интерлейкин 10

IL-8 – интерлейкин 8

NF-кБ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) - ядерный фактор «каппа-би»

NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) - N-метил-D-аспаргиновая кислота

NO (Nitric oxide) – оксид азота

PaCO<sub>2</sub> - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

OSV – (overventricle zone) – надвентрикулярная зона

SVZ (subventricle zone) – субвентрикулярная зона

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

VZ (ventricle zone) – вентрикулярная зона

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм выбора анестезии (седации) для обеспечения магнитно-резонансной томографии у пациентов с неврологической патологией / Е.С. Яковлева, А.В. Диордиев, Е.А. Адкина, В.В. Лазарев // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 6. – С. 23-29.
2. Альфа-2-адrenoагонисты в нейроанестезиологии и интенсивной терапии: пособие для врачей / А. Н. Кондратьев, Р. А. Назаров, М. В. Румянцева, Л. М. Ценципер. – СПб, 2020. – 36с.
3. Белобородова, Н.В. Диагностическая значимость белка S100b при критических состояниях / Н.В. Белобородова, И.Б. Дмитриева, Е.А. Черневская // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 6. – С. 72–76.
4. Будко, К.П. Нейроонтогенез / К.П. Будко, Н.Г. Гладкович, Е.В. Максимова. – М.: Наука, 1985. - 270 с.
5. Влияние нейрохирургического вмешательства и общей анестезии севофлураном в сочетании с фентанилом на содержание нуклеиновых кислот и провоспалительных цитокинов в плазме у пациентов с внутричерепными менингиомами: pilotное исследование / Д.Д. Паншин, Д.А. Распутина, Т.А. Крупко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 4. – С. 55-60.
6. Высшая нервная деятельность и иммунитет / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова, Д.Н. Егоров, К.В. Вардосанидзе. – Новосибирск: СО РАМН, 2001. – 123 с.
7. Жукова, Н.В. Нейроспецифический белок S100b – универсальный биохимический маркер повреждения. Общие вопросы (история, генетика, биохимия, физиология) / Н.В. Жукова, В.В. Маврутенков, Г.А. Ушакова // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. - №4. - С. 53-64.
8. Инфильтрация кожного лоскута местным анестетиком для послеоперационного обезболивания у детей с краиносиностозом после реконструктивных операций / О.Н. Пулькина, В.П. Иванов, В.И. Гурская, Е.В. Паршин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т.

- 16(6). – С. 37-45.
9. Краснов, А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение / А.В. Краснов // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 37–42.
10. Красносельский, К.Ю. Возможности использования пульсоксиметра "MASIMO RADICAL 7" в условиях многопрофильного стационара // Наука и образование: инновации, интерграция и развитие: Материалы Междунауч.-практ. конф.: в 2-х ч. / Под ред. Т.С. Искужин, Г.А. Кабакович, Г.Ш. Зайнуллина. – СПб., 2014. – С. 82-85.
11. Куренкова, Н.В. Зрительные вызванные корковые потенциалы у детей с краниосиностозами. Описание случаев и анализ литературных данных: [Электронный ресурс]// Российская педиатрическая офтальмология. — 2017. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zritelnye-vyzvannye-korkovye-potentsialy-u-detey-s-kraniosinostozami-opisanie-sluchaev-i-analiz-literaturnyh-dannyh>.
12. Лазарев, В.В. Ингаляционная анестезия ксеноном в амбулаторной стоматологии у детей / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 49.
13. Лазарев, В.В. Ингаляционная анестезия у детей в амбулаторной стоматологии: ксенон или севофлуран? / В.В. Лазарев, Д.М. Халиуллин // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 435-443.
14. Ларькин, В.И. Краниоцеребральная диспропорция у детей и возможности ее хирургической коррекции: [Электронный ресурс] // Омский научный вестник. — 2018. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/kranio-tserebralnaya-disproportsiya-u-detey-i-vozmozhnosti-ee-hirurgicheskoy-korrektci>.
15. Лихванцев, В.В. Современная ингаляционная анестезия / В. В. Лихванцев, В.В. Печерица. – М., 2003. – 189 с.
16. Митохондриальная ДНК - кандидатный маркер полиорганной

- недостаточности у кардиохирургических пациентов / А.В. Понасенко, А.В. Цепокина, А.А. Ивкин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 52-59.
17. Михельсон, В.А. Анестезиология и интенсивная терапия в педиатрии / В.А. Михельсон. - М.: Медицина, 2009. – 126 с.
  18. Обухов, Д.К. Эволюционная морфология нервной системы позвоночных / Д. К. Обухов, Н. Г. Андреева. – М.: Юрайт, 2017. - 384 с.
  19. Оленев, С.Н. Развивающийся мозг / С. Н. Оленев. – Л.: Медицина, 1978. - 180 с.
  20. Особенности анестезиологического обеспечения в неонатальной нейрохирургии / И.А. Саввина, В.А. Хачатрян, А.О. Петрова, А.А. Борисова // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2015. – № 1-2. – С. 43-56.
  21. Пропофол-индуцированный метаболический дистресс-синдром / В.В. Лазарев, С.А. Дарьин, Г.П. Брюсов [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 67-72.
  22. Роль общих анестетиков в модуляции системного воспалительного ответа в периоперационном периоде / И.А. Саввина, Р.В. Рутковский, А.А. Костарева [и др.] // Трансляционная медицина. – 2017. - № 4 (5). – С. 28–37.
  23. Руководство по детской неврологии / Под. ред. В.И. Гузевой. – СПб.: Фолиант, 2004. – 496 с.
  24. Сапин, М.Р. Анатомия человека: учебник / М.Р. Сапин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 528 с.
  25. Седация и обезболивание при выполнении сосудистого доступа у детей / М.В. Быков, В.В. Лазарев, В.В. Щукин [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 237-246.
  26. Суфианов, А.А. Несиндромальные краиносиностозы: современное состояние проблемы: [Электронный ресурс] // Росс. Вестн. перинатол. и педиатр. — 2015. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/nesindromalnye-kraniosinostozy-sovremennoe->

sostoyanie-problemy.

27. Щербицкий, В.В. Непрерывный мониторинг гемоглобина во время краинопластики при краиносиностозах / В.В. Щербицкий, В.В. Лучанский // Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации: Сб.– СПб: Человек и его здоровье, 2018. – С. 254-255.
28. Экклз, Д.К. Физиология синапсов / Д.К. Экклз. — М.: Мир, 1966. - 397 с.
29. A noninvasive hemoglobin monitor in the pediatric intensive care unit: [Электронный ресурс] / M.R. Phillips, A.L. Khoury, A.V. Bortsov [et al.] // J surg res.- 2015. – Vol. 1, № 195(1). – P. 257-262. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.jss.2014.12.051.
30. A Prospective Study of Age-dependent Changes in Propofol-induced Electroencephalogram Oscillations in Children: [Электронный ресурс] / J.M. Lee, O. Akeju, K. Terzakis [et al.] // Anesthesiology. - 2017. – Vol. 127(2). – P. 293–306. – Режим доступа: doi:10.1097/ALN.0000000000001717.
31. A protocol of situation-dependent transfusion, erythropoietin and tranexamic acid reduces transfusion in fronto-orbital advancement for metopic and coronal craniosynostosis Child's nervous system / P.J. Escher, A.D. Tu, S.L. Kearney [et al.] // International society pediatr neurosurg. – 2021. – Vol. 37(1). – P. 269–276.
32. A Retrospective Observational Study of the Neuroendocrine Stress Response in Patients Undergoing Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Removal of Pituitary Adenomas: Total Intravenous Versus Balanced Anesthesia: [Электронный ресурс] / Y. Hyung-Been, Oh Hyung-Min, Y. Hyun-Kyu [et al.] //J neurosurg anesthesiol. - 2019. — Режим доступа: DOI: 10.1097/ANA.000000000000638.
33. Accuracy of non-invasive hemoglobin monitoring by pulse CO-oximeter during liver transplantation: [Электронный ресурс]/ G.E. Kayhan, Y.Z. Colak, M. Sanli [et al.] // Minerva anestesiol. – 2017. – Vol. 83 (5). – P. 485-492. – Режим доступа: doi: 10.23736/S0375-9393.17.11652-4.
34. Adetayo, O.A. Evaluating the efficacy and safety of scalp blocks in

- nonsyndromic craniosynostosis surgery: [Электронный ресурс]/ O.A. Adetayo, J. Poggi // Paediatr Anaesth. - 2015. – Vol. 25(11). – P. 1174-1175. – Режим доступа: doi: 10.1111/pan.12716. PMID: 26426877.
- 35.** Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery: [Электронный ресурс] / G. Landoni, T. Greco, G. Biondi-Zocca [et al.] // Brit anaesth. – 2013. – Vol. 111 (6). – P. 886-896. – Режим доступа: doi:10.1093/bja/aet231.
  - 36.** Analgesic Effect of Xenon in Rat Model of Inflammatory: [Электронный ресурс] / M.L. Kukushkin, S.I. Igon'kina, S.V. Potapov, A. V. Potapov // Pai bull exp biol med. – 2017. – Vol. 162(4). – P. 451-453. – Режим доступа: doi: 10.1007/s10517-017-3637-x.
  - 37.** Andropoulos, D.B. Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus / D.B. Andropoulos // Fetal diagnosis and therapy. – 2018. – Vol. 43 (1). – P. 1–11.
  - 38.** Anesthetics isoflurane and desflurane differently affect mitochondrial function, learning, and memory: [Электронный ресурс]/ Y. Zhang, Z. Xu, H. Wang [et al.] //Ann neurol. – 2012. – Vol. 71(5). – P. 687-698. – Режим доступа: doi:10.1002/ana.23536.
  - 39.** Antkowiak, B. GABA (A) receptor-targeted drug development - New perspectives in perioperative anesthesia: [Электронный ресурс] / B. Antkowiak, G. Rammes // Expert opin drug disc. - 2019. – Режим доступа: doi:10.1080/17460441.2019.1599356.
  - 40.** Arts, S. Intraoperative and postoperative complications in the surgical treatment of craniosynostosis: minimally invasive versus open surgical procedures: [Электронный ресурс]/ S. Arts, H. Delye, E.J. van Lindert // J neurosurg pediatr. – 2018. – Vol. 21 (2). – P.112-118. – Режим доступа: doi: 10.3171/2017.7.PEDS17155. PMID: 29171801.
  - 41.** Bajaj, T. Xenon: [Электронный ресурс] / T. Bajaj, M. Cascella, J. Borger. - FL: StatPearls Publishing. – 2021. – Режим доступа: PMID: 31082041.
  - 42.** Barnes, R.K. Pediatric Anesthetic Neurotoxicity: Time to Stop! / R.K. Barnes //

Anesthesia analgesia. – 2020. – Vol. 131, № 3. – P. 734-737.

43. Blockade of  $\alpha$ 1 subtype GABAA receptors attenuates the development of tolerance to the antinociceptive effects of midazolam in rats: [Электронный ресурс] / L.A. Lewter, L.K. Golani, J.M. Cook, J.X. Li // Behav pharmacol. – 2021. – Vool. 32(4). – P. 345-350. – Режим доступа: doi:10.1097/FBP.0000000000000614, свободный.
44. Bourgeois, J.P. Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex / J.P. Bourgeois // Acta Paediatr. – 1997. – Vol. 422, suppl. – P. 27–33.
45. Bourgeois, J-P. The neonatal synaptic big bang / J-P. Bourgeois // The newborn brain / Ed by H. Lagercrantz, M. Hanson, L.R. Ment, D. Peebles. - 2nd ed. - Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010. – P. 71–84.
46. Brigadski, T. The physiology of regulated BDNF release: Электронный ресурс. T. Brigadski, V. Leßmann // Cell Tissue Res. – 2020. – Vol. 382(1). – P. 15-45. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00441-020-03253-2.
47. Brouquisse, R. Multifaceted roles of nitric oxide in plants: [Электронный ресурс]/ R. Brouquisse // J. exp bot. – 2019. – Vol. 70 (17). – P. 4319-4322. – Режим доступа: doi:10.1093/jxb/erz352.
48. Bumetanide alleviates epileptogenic and neurotoxic effects of sevoflurane in neonatal rat brain: [Электронный ресурс]/ D.A. Edwards, H.P. Shah, W. Cao [et al.] // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 112(3). – P. 567-575. – Режим доступа: doi:10.1097/ALN.0b013e3181cf9138.
49. Burnstock, G. Cotransmission in the autonomic nervous system: [Электронный ресурс]/ G. Burnstock // Handb clin neurol. – 2013. - Vol. 117. – P. 1123-1135. – Режим доступа: doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00003-1.
50. Cai, Y. Effects of huperzine A on hippocampal inflammatory response and neurotrophic factors in aged rats after anesthesia: [Электронный ресурс] / Y. Cai, P. Huang, Y. Xie // Acta cir bras. – 2020. – Vol. 34 (12). - e201901205. – Режим доступа: doi: 10.1590/s0102-865020190120000005.
51. Cavanagh, M.E. Neurotransmitter differentiation in cortical neurons: / M.E. Cavanagh, J G.Parnavelas // The Making of the Nervous System / Ed. by J.G.

Parnavelas, C.D. Stern, R.V. Stirling. - London: Oxford Univ. Press, 1988. – P. 435 – 453.

52. Cerebrovascular Reactivity to Carbon Dioxide Under Anesthesia: [Электронный ресурс] / R. Mariappan, J. Mehta, J. Chui, P. Manninen // J neurosurg anesthesiol. – 2015. – Vol. 27(2). – P. 123–135. – Режим доступа: doi:10.1097/ana.0000000000000092.
53. Changes of CaM-CaMK-CREB signaling pathway and related neuron factors in hippocampus of rats after sevoflurane and propofol administration / Y. Z. Ling, X.W. Zhang, X. Wang [et al.] // Eur rev med pharmacol sci. - 2021. – Vol. 25(2). – P. 957–967.
54. Changeux, J-P. The physiology of the truth / J-P. Changeux. - Cambridge, MA: Harvard University Press, 2002. - 336 p.
55. Chemical neurotransmission 75 years / Ed. By L. Stjärne, P. Hedqvist, H. Lagercrantz, E. Wennmalm. - London: Academic, 1981. – 562 p.
56. Chidambaran, V. Propofol: A Review of its Role in Pediatric Anesthesia and Sedation: [Электронный ресурс]/ V. Chidambaran, A. Costandi, A.D'Mello // CNS Drugs. – 2015. – Vol. 29(7). – P. 543-563. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0259-6>.
57. Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: implications for "Inflamm-Aging" / M. Pinti, E. Cevenini, M. Nasi [et al.] // Eur j immunol. – 2014. – Vol. 44(5). – P. 1552-1562.
58. Colcci, D.G. Influence of anesthetic drugs on immunue response: from inflammation to immunosuppression // D.G. Colcci, N.R. Puig, P.R. Hernandez // Anesthetic. - 2013. – Vol. 1. – P. 21-38.
59. Combination of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam as sedation for pediatric MRI: [Электронный ресурс]/ G. Cozzi, L. Monasta, N. Maximova [et al.] // Paediatr anaesth. – 2017. – Vol. 27(9). – P. 976-977. – Режим доступа: doi: 10.1111/pan.13202. PMID: 28772009.
60. Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring for preoperative evaluation between adult and pediatric patients: a retrospective

- study: [Электронный ресурс] / Y.H. Park, S. Lim, H. Kang [et al.] // Clin monit comput. – 2018. – Vol. 32(5). – P. 863-869. – Режим доступа: doi: 10.1007/s10877-017-0098-8.
61. Comparison of the Effects of Propofol and Sevoflurane Induced Burst Suppression on Cerebral Blood Flow and Oxygenation: A Prospective, Randomised, Double-Blinded Study: [Электронный ресурс] / S. Vimala, A. Arulvelan, G. Chandy Vilanilam // World neurosurg. – 2020. – Vol. 135. - E427-e434. – Режим доступа: doi:10.1016/j.wneu.2019.12.0159.
  62. Comparison of total intravenous anesthesia vs. inhalational anesthesia on brain relaxation, intracranial pressure, and hemodynamics in patients with acute subdural hematoma undergoing emergency craniotomy: a randomized control trial: [Электронный ресурс] / J. Preethi, P.U. Bidkar, A. Cherian, [et al.] // Eur j trauma emergency surgery. - 2019. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00068-019-01249-4.
  63. Continuous and noninvasive hemoglobin monitoring reduces red blood cell transfusion during neurosurgery: a prospective cohort study: [Электронный ресурс]/ W.N. Awada, M.F. Mohmoued, T.M. Radwan [et al.] // J clin monit comput. – 2015. – Vol. 29(6). – P. 733-740. – Режим доступа: doi: 10.1007/s10877-015-9660-4.
  64. Cord blood S100B: reference ranges and interest for early identification of newborns with brain injury / D. Bouvier, Y. Giguère, B. Pereira [et al.] // Clin chemistry alaboratory med. – 2020. – Vol. 58(2). – P. 285–293.
  65. Coronary Sinus Isoflurane Concentration in Cardiac Surgery: [Электронный ресурс] / K.T. Ng, R.P. Alston, G. Just, C. J McKenzie // Cardiothorac vasc anesth. – 2017. – Vol. 31(6). – P. 2035-2041. – Режим доступа: doi:10.1053/j.jvca.2017.03.014.
  66. Cottrell, J. Neurosurgical diseases and of the spine and spinal cord anesthetic considerations / J. Cottrell, P. Patel // Cottrell and Patel's neuroanesthesia. 2<sup>nd</sup> ed. - Philadelphia: Elsevier, 2016. - P. 389-390.
  67. Cruz, F.F. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents: [Электронный

- pecypc]/ F.F. Cruz, P. R.M. Rocco, P. Pelosi // Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2017 / Ed. by J.-L. Vincent. - Springer. 2017. - P.401-413.
68. Delayed environmental enrichment reverses sevoflurane-induced memory impairment in rats: [Электронный ресурс] / J. Shih, L.D. May, H.E. Gonzalez [et al.] // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 116(3). – P. 586-602. – Режим доступа: doi:10.1097/ALN.0b013e318247564d9.
  69. Delgado-Marín, L.Neuroprotective effects of gabaergic phenols correlated with their pharmacological and antioxidant properties: [Электронный ресурс] / L. Delgado-Marín, M. Sánchez-Borzone, D.A. García // Life sci. – 2017. – Vol. 175. – P. 11-15. – Режим доступа: doi:10.1016/j.lfs.2017.03.005, свободный.
  70. Desflurane versus sevoflurane in pediatric anesthesia with a laryngeal mask airway: A randomized controlled trial: [Электронный ресурс] / E.H. Kim, I.K. Song, J.H. Lee [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 96(35). - e7977. Режим доступа: doi:10.1097/MD.0000000000007977.
  71. Dexmedetomidine pretreatment attenuates isoflurane-induced neurotoxicity via inhibiting the TLR2/NF-κB signaling pathway in neonatal rats: [Электронный ресурс] / X. Pang, P. Zhang, Y. Zhou [et al.] // Exp mol pathol. – 2020. – Vol. 112. – P. 104328. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104328.
  72. Differential effects of remimazolam and propofol on heart rate variability during anesthesia induction: [Электронный ресурс] / G. Hasegawa, N. Hirata, Y. Yoshikawa, M. Yamakage // J anesth. – 2022. – Vol. 10. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00540-022-03037-8.
  73. Direct postoperative protein S100B and NIRS monitoring in infants after pediatric cardiac surgery enrich early mortality assessment at the PICU: / S. Irschik, S. Stelzl, J. Golej [et al.] // Heart & lung j critical care. – 2020. – Vol. 49(6). – P. 731–736.
  74. Effect of anesthesia on electrocorticography for localization of epileptic focus: Literature review and future directions: [Электронный ресурс] / A.K. Bayram, Q. Yan, C. Isitan [et al.] // Epilepsy behav. – 2021. – Vol. 118. – P. 107902. –

Режим доступа: doi:10.1016/j.yebeh.2021.107902.

75. Effect of Different Concentrations of Propofol Used as a Sole Anesthetic on Pupillary Diameter: [Электронный ресурс] / N. Sabourdin, F. Meniolle, S. Chemam [et al.] // Anesth analges. – 2019. – Vol. 1. – Режим доступа: doi:10.1213/ane.0000000000004362.
76. Effect of Erythropoietin on Transfusion Requirements for Craniosynostosis Surgery in Children: [Электронный ресурс]/ H.A. Aljaaly, S.A. Aldekhayel, J. Diaz-Abele [et al.] // J Craniofac Surg. – 2017. – 28 (5). – P. 1315-1319. – Режим доступа: doi: 10.1097/SCS.0000000000003717.
77. Effect of Inhaled Xenon on Cardiac Function in Comatose Survivors. of Out-of-Hospital Cardiac Arrest-A Substudy of the Xenon in Combination With Hypothermia After Cardiac Arrest Trial: [Электронный ресурс] / A. Saraste, H. Ballo, O. Arola [et al.] // Crit care explor. – 2021. – Vol. 3(8). - e0502. – Режим доступа: doi:10.1097/CCE.0000000000005029.
78. Effect of Propofol on the Production of Inflammatory Cytokines by Human Polarized Macrophages / T. Kochiyama, X.Li, H. Nakayama [et al.] // Mediators inflammation. - 2019. – Vol. 2019. – P. 1 - 13.
79. Effect of sevoflurane and halothane anesthesia on cognitive function and immune function in young rats: [Электронный ресурс] / J.H. Qin, X.R. Zhang, L. He [et al.] // J biol sci. – 201. – Vol. 25(1). – P. 47-51. – Режим доступа: doi:10.1016/j.sjbs.2016.08.002.
80. Effects of propofol and dexmedetomidine with and without remifentanil on serum cytokine concentrations in healthy volunteers: a post hoc analysis / D.J. Bosch, M.V. Meurs, R.M. Jongman [et al.] // Brit j anaesth. – 2020. – Vol. 125(3). – P. 267–274.
81. Effects of propofol and its formulation components on macrophages and neutrophils in obese and lean animals / L.B.B. Heil, F.F. Cruz, M.A. Antunes [et al.] // Pharmacol res perspect. – 2021. – Vol. 9 (5). - e00873.
82. Effects of Propofol on Electrical Synaptic Strength in Coupling Reticular Thalamic GABAergic Parvalbumin-Expressing Neurons: [Электронный

- ресурс]/ Y. Zhang, C. Liu, L. Zhang [et al.] // Frontiers neurosci. – 2020. – Vol. 14. – Режим доступа: doi:10.3389/fnins.2020.00364.
- 83.** Effects of propofol versus sevoflurane on cerebral circulation time in patients undergoing coiling for cerebral artery aneurysm: a prospective randomized crossover study: [Электронный ресурс]/ T. Ishibashi, S. Toyama, K. Miki [et al.] // J clin monitor comput. - 2019. – Режим доступа: doi: 10.1007/s10877-018-00251-2.
  - 84.** Effects of sevoflurane and desflurane on oxidative stress during general anesthesia for elective cesarean section: [Электронный ресурс] / S. Yalcin, H. Aydoğan, H.H. Yuce [et al.] // Wiener Klinische Wochenschrift. – 2013. – Vol. 125(15–16). – P. 467–473. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00508-013-0397-09.
  - 85.** Effects of Sevoflurane on Apoptosis of Myocardial Cells in IRI Rats: [Электронный ресурс]/ S. Zhang, X. Du, K. Zhang, H. Wang // Biomed res int. – 2021. – 2021. – P. 3347949. – Режим доступа: doi:10.1155/2021/3347949.
  - 86.** Emergence agitation in paediatric day case surgery: A randomised, single-blinded study comparing narcotrend and heart rate variability with standard monitoring: [Электронный ресурс] / L.G. Larsen, M. Wegger, S. Lé Greves [ET AL.] // Eur j anaesthesiol. – 2022. – Vol. 39(3). – P. 261-268. – Режим доступа: doi:10.1097/EJA.0000000000001649.
  - 87.** Enflurane: [Электронный ресурс] / E. Chung, M.R.M., E. Chung, MR. Muzio. - FL: StatPearls Publishing. – 2021. – Режим доступа: PMID: 32119482.
  - 88.** Evaluation of a new noninvasive device in determining hemoglobin levels in emergency department patients: [Электронный ресурс]/ T. Knutson, D. Della-Giustina, E. Tomich [et al.] // J emerg med. – 2013. – Vol. 14(3). – P. 283-286. – Режим доступа: doi: 10.5811/westjem.2011.9.6733.
  - 89.** Evaluation of Noninvasive Hemoglobin Measurements in Trauma Patients: A Repeat Study: [Электронный ресурс] / G.B. Jost, J.M. Podbielski, M.D. Swartz [et al.] // J surg res. – 2021. – Vol. 266. – P. 213-221. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.jss.2021.04.015.
  - 90.** Evaluation of noninvasive hemoglobin monitoring in children with congenital

heart diseases: [Электронный ресурс] / M.M. Kamel, A. Hasanin, B. Nawar [et al.] // Paediatr anaesth. – 2020. – Vol. 30(5). – P. 571-576. – Режим доступа: doi: 10.1111/pan.13851.

91. Evaluation of the safety of using propofol for paediatric procedural sedation: A systematic review and meta-analysis: [Электронный ресурс] / S. Kim, S. Hahn, M. Jang [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9(1). – P. 12245. – Режим доступа <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48724-x>.
92. Extrapolating brain development from experimental species to humans: [Электронный ресурс] / B. Clancy, B.L. Finlay, R.B. Darlington, K.J. Anand // Neurotoxicology. – 2007. – Vol. 28(5). – P. 931-937. – Режим доступа: doi:10.1016/j.neuro.2007.01.014.
93. FAN, C.-H. The postoperative effect of sevoflurane inhalational anesthesia on cognitive function and inflammatory response of pediatric patients: [Электронный ресурс] / C.-H. FAN, B. PENG, F.-C. ZHANG // Eur Rev for Med pharmacol sci. - 2018. – Vol. 22. – P. 3971-3975. – Режим доступа: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201806\\_15281](https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15281).
94. Fei, X. Update in immune regulatory dysfunction of dendritic cells in sepsis / X. Fei, Z. Y. Sheng, Y. M. Yao // Chinese j burns. - 2020. - Vol. 36(2). - P. 150-155.
95. Fitzgerald, M. The development of nociceptive circuits / M. Fitzgerald // Nat rev neurosci. – 2005. – Vol. 6 (7). – P. 507–520.
96. Flexman, A.M. Neuroanesthesia and outcomes: evidence, opinions, and speculations on clinically relevant topics / A.M. Flexman, T. Wangb, L. Meng // Curr Opin Anesthesiol. – 2019. – Vol. 32. – P. 539–545.
97. Gao, F. Anesthesia and neurotoxicity study design, execution, and reporting in the nonhuman primate: A systematic review: [Электронный ресурс] / F. Gao, J.A. Wahl, T.F. Floyd // Paediatr anaesth. – 2022. - 10. – Режим доступа: 1111/pan.14401. doi:10.1111/pan.14401.
98. General Principles of Neuronal Co-transmission: Insights From Multiple Model Systems: [Электронный ресурс] / E. Svensson, J .Apergis-Schoute, G. Burnstock [et al.] // Front neural circuits. – 2019. Vol. 12. – P. 117. – Режим

доступа: doi:10.3389/fncir.2018.001179.,

- 99.** Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children / A. Diamond, L. Briand, J. Fossella, L. Gehlbach // Am j psych. – 2004. – Vol. 161(1). – P. 125–132.
- 100.** Geschwind, D.H. Cortical evolution: judge the brain by its cover / D.H. Geschwind, P. Rakic // Neuron. – 2013. – Vol. 80(3). – P. 633–647.
- 101.** Glucocorticoid receptor mediated the propofol self-administration by dopamine D1 receptor in nucleus accumbens: [Электронный ресурс] / B. Wu, Y. Liang, Z. Dong [et al.] // Neuroscience. - 2016. – Vol. 328. – P. 184–193. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.0299.
- 102.** Hagaman, D. Intraoperative Transfusion Guidelines: Promoting Clinician Adherence in the Operating Room: [Электронный ресурс] / D. Hagaman, M.A. Pilla, J.M. Ehrenfeld // Anesth analg. – 2018. – Vol. 127(3). – P. 596-597. – Режим доступа: doi: 10.1213/ANE.0000000000003472.
- 103.** Harker, R.D.M. B12 Deficiency and Clinical Presentation in the Setting of Nitric Oxide Use: [Электронный ресурс] / R.D.M. Harker, B. Martinez, B.J. Tabaac Case // Rep neurol med. – 2021. –Vol. 2021. – P. 5590948. – Режим доступа: doi:10.1155/2021/5590948.
- 104.** Herlenius, E. Development of neurotransmitter systems during critical periods / E. Herlenius, H. Lagercrantz // Exp neurol. – 2004. – Vol. 190, suppl 1. - S8–21.
- 105.** Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: an exploratory analysis: [Электронный ресурс] / J.R. Sneyd, A.R. Absalom, C.R.M. Barends, J.B. Jones // Brit j anaesth. – 2021. - Vol. 21. - P. 1 – 13 – Режим доступа:doi:10.1016/j.bja.2021.10.0449.
- 106.** Imaging in craniosynostosis: when and what? / L. Massimi, F. Bianchi, P. Frassanito [et al.] // Childs nerv syst. – 2019. – Vol. 35(11). – P. 2055-2069.
- 107.** Immune Modulation by Volatile Anesthetics / L.M. Stollings, L.J. Jia, P. Tang [et al.] // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 125(2). – P. 399–411.
- 108.** Increase of neutrophil extracellular traps, mitochondrial DNA and nuclear DNA in newly diagnosed type 1 diabetes children but not high risk children / C.

- Skoglund, D. Appelgren, I. Johanson, R. Casas [et al.] // Frontiers immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 628564.
- 109.** Inflammation and DNA damage induction in surgical patients maintained with desflurane anesthesia: [Электронный ресурс] / N.M. Arruda, L.G. Braz, F.R. Nogueira [et al.] // Mutat res genet toxicol environ mutagen. – 2019. – Vol. 846. – P. 403073. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.07.003.
- 110.** Influence of depth of hypnosis on pupillary reactivity to a standardized tetanic stimulus in patients under propofol-remifentanil target-controlled infusion: a crossover randomized pilot study / N. Sabourdin, J.B. Peretout, E. Khalil [et al.] // Anesth analg. -2018. – Vol. 126. – P. 70–77.
- 111.** Inhaled nitric oxide: [Электронный ресурс] / B. Yu, F. Ichinose, D.B. Bloch, W.M. Zapol // Brit j pharmacol. - 2019. – Vol. 176(2). – P. 246-255. – Режим доступа: doi:10.1111/bph.145129.
- 112.** Inhibitory effects of propofol on Th17 cell differentiation: [Электронный ресурс] / C.C. Lin, D.Y. Chen, K.T. Tang [et al.] // Immunopharmacol immunotoxicol. – 2017. – Vol. 39(4). – P. 211-218. – Режим доступа: doi:10.1080/08923973.2017.1327962.
- 113.** Intra-hospital transport of brain-injured patients: a prospective, observational study / E. Picetti, M.V. Antonini, M.C. Lucchetti [et al.] // Neurocrit care. – 2013. – Vol. 18. – P. 298–304.
- 114.** Intraoperative immunomodulatory effects of sevoflurane versus total intravenous anesthesia with propofol in bariatric surgery (the OBESITA trial): study protocol for a randomized controlled pilot trial: [Электронный ресурс] / G.C. de Sousa, F.F. Cruz, L.B. Heil // Trials. – 2019. – Vol. 20(1). – P. 300. – Режим доступа: doi: 10.1186/s13063-019-3399-z.
- 115.** Isoflurane in (Super-) Refractory Status Epilepticus: A Multicenter Evaluation: [Электронный ресурс] / H.R. Stetefeld, A. Schaal, F. Scheibe [et al.] // Neurocrit care. -2021. – Vol. 35(3). – P. 631-639. – Режим доступа: doi: 10.1007/s12028-021-01250-z9.
- 116.** Isoflurane on brain inflammation: [Электронный ресурс] / O. Altay, H. Suzuki,

Y. Hasegawa [et al.] // Neurobiol dis. – 2014. – Vol. 62. – P. 365-371. – Режим доступа doi:10.1016/j.nbd.2013.09.016.

- 117.** Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain: [Электронный ресурс]/ A.M. Brambrink, A.S. Evers, M.S. Avidan [et al.] // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 112(4). – P. 834-841. – Режим доступа:doi:10.1097/ALN.0b013e3181d049cd.
- 118.** Jakobsson, J. Desflurane: a clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic: [Электронный ресурс] / J. Jakobsson // Acta anaesthesiol Scand. – 2012. – Vol. 56 (4). – P. 420-432. – Режим доступа doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02600.x.
- 119.** Jevtovic-Todorovic, V. Developmental synaptogenesis and general anesthesia: a kiss of death? / V. Jevtovic-Todorovic // Curr pharmaceutical design. – 2012. – Vol. 18 (38). – P 6225–6231.
- 120.** Jiang, J. Effect of the inhaled anesthetics isoflurane, sevoflurane and desflurane on the neuropathogenesis of Alzheimer's disease (review): [Электронный ресурс] / J. Jiang, H. Jiang // Mol med rep. – 2015. – Vol. 12(1). – P. 3-12. – Режим доступа: doi:10.3892/mmr.2015.3424.
- 121.** Johnson, K.L. Lower-Dose Propofol Use for MRI: A Retrospective Review of a Pediatric Sedation Team's Experience: [Электронный ресурс] / K.L. Johnson, J. Cochran, S. Webb // Pediatr emerg care. – 2021. – Vol. 1, № 37(11). - e700-e706. – Режим доступа: doi: 10.1097/PEC.0000000000002289, свободный.
- 122.** Joseph, B. Non-invasive hemoglobin monitoring: [Электронный ресурс] / B. Joseph, A. Haider, P. Rhee // Int j surg. – 2016. – Vol. 33, pt B. – P. 254-257. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.ijsu.2015.11.048.
- 123.** Kadosaki, M. Pediatric patient sedation and analgesia for diagnostic medical procedures / M. Kadosaki // Rinsho byori. – 2014. – Vol. 62 (8). – P. 775-781.
- 124.** Karlsson, J. Anesthesia Service provision for MRI: Is shifting the technique enough? : [Электронный ресурс] / J. Karlsson, G. Bertolizio // Paediatr anaesth. – 2021. – Vol. 31 (9). – P. 916-917. – Режим доступа: doi:10.1111/pan.14245.
- 125.** Kostovic, I. The development of the subplate and thalamocortical connections in

the human foetal brain / I. Kostovic, M. Judas // Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99. – P. 1119–1127.

- 126.** Lamsal, R. Pediatric neuroanesthesia / R. Lamsal, G.P. Rath // Curr opin anaesthesiol. – 2018. – Vol. 31 (5). – P. 539-543.
- 127.** Larson, M. Suppression of pupillary unrest by general anesthesia and propofol sedation Behrends / M. Larson, A.E. Neice, M P. Bokoch // J clin monit comput. – 2019. – Vol. 33. – P. 317–323.
- 128.** Le Douarin, NM. Cell line segregation during peripheral nervous system ontogeny / N.M. Le Douarin // Science. – 1986. – Vol. 231 (4745). – P. 1515–1522.
- 129.** Lee, S.J. Emergence agitation: current knowledge and unresolved questions: [Электронный ресурс] / S.J. Lee, T.Y. Sung // Korean j anesthesiol. – 2020. – Vol. 73 (6). – P. 471-485. – Режим доступа: doi:10.4097/kja.20097.
- 130.** Lingamchetty, T.N. Midazolam: [Электронный ресурс] / T.N. Lingamchetty, S.A. Hosseini, A. Saadabadi. –FL, 2021. – Режим доступа: PMID:30726006.
- 131.** Lipoic acid inhibited desflurane-induced hippocampal neuronal apoptosis through Caspase3 and NF-KappaB dependent pathway: [Электронный ресурс] / H. Zhao, M. Bu, B. Li, Y. Zhang // Tissue Cell. – 2018. – Vol. 50. – P. 37-42. – Режим доступа: doi:10.1016/j.tice.2017.12.001.
- 132.** Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists: [Электронный ресурс] / P.M. Hopkins, T. Girard, S. Dalay [et al.] // Anaesthesia. – 2021. – Vol. 76 (5). – P. 655-664. – Режим доступа: doi:10.1111/anae.15317.
- 133.** Marie-Luise, D. Influence of Age and Other Factors on Cytokine Expression Profiles in Healthy Children-A Systematic Review: [Электронный ресурс] / D. Marie-Luise, P.G. Martin, R. Nicole // Front pediatr. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 255. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00255>.
- 134.** Maternal exposure to volatile anesthetics induces IL-6 in fetal brains and affects neuronal development: [Электронный ресурс]/ H. Akiko, I. Yoshika, T. Kenichiro // Eur J Pharmacol. – 2019. – P. 863:172682. – Режим доступа:

[https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172682.](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172682)

135. Maze, M. Neuroprotective Properties of Xenon: [Электронный ресурс] / M. Maze, T. Laitio // Mol Neurobiol. – 2020. – Vol. 57(1). – P. 118-124. – Режим доступа: doi: 10.1007/s12035-019-01761-z.
136. McCann, M.E. Does general anesthesia affect neurodevelopment in infants and children? / M.E. McCann, S.G. Soriano // Clin res. – 2019. – Vol. 367. – P. 6459.
137. Meier, N. Anesthetic Considerations for Pediatric Craniofacial Surgery: [Электронный ресурс] / N. Meier // Anesthesiol clin. – 2021. – Vol. 39(1). – P. 53-70. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.anclin.2020.10.002.
138. Meyer, S. Propofol in preterm neonates: [Электронный ресурс] / S. Meyer, J. Bay, M. Poryo // Acta Paediatr. – 2021. – Vol. 110(5). – P. 1692. – Режим доступа: doi:10.1111/apa.15759.
139. Mild Propofol Sedation Reduces Frontal Lobe and Thalamic Cerebral Blood Flow: An Arterial Spin Labeling Study: [Электронный ресурс] / N. Saxena, T. Gili, A. Diukova [et al.] // Front physiol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1541. – Режим доступа: doi:10.3389/fphys.2019.015419.
140. Molecular Mechanisms of Anesthetic Neurotoxicity: A Review of the Current Literature: [Электронный ресурс] / W.M. Jackson, C.D. Gray, D. Jiang [et al.] // J neurosurg anesthesiol. – 2016. – Vol. 28 (4). – P. 361-372. – Режим доступа: doi:10.1097/ANA.0000000000000348.
141. Mullor, J. L. Pathways and consequences: Hedgehog signaling in human disease: [Электронный ресурс] / J.L. Mullor, P. Sánchez, A. Altaba // Trends cell biol. - 2003. — Vol. 12, № 12. - P. 562-569. – Режим доступа: doi: 10.1016/S0962-8924(02)02405-4.
142. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development / R. Bharwaj, M. Curtis, K. Spalding [et al.] // Proc natl acad sci U S A. – 2008. – Vol. 103. – P. 12564–12568
143. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits: [Электронный ресурс] / A.

Fredriksson, E. Pontén, T. Gordh, P. Eriksson // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 107(3). – P. 427-436. – Режим доступа: doi:10.1097/01.anes.0000278892.62305.9c.

- 144.** Neonatal exposure to sevoflurane causes significant suppression of hippocampal long-term potentiation in postgrowth rats / R. Kato, K. Tachibana, N. Nishimoto [et al.] // Anesth analg. – 2013. – Vol. 117. – P. 1429-1435.
- 145.** Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice: [Электронный ресурс] / M. Satomoto, Y. Satoh, K. Terui [et al.] // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 110(3). – P. 628-637. – Режим доступа: doi:10.1097/ALN.0b013e3181974fa29.
- 146.** Neuroprotective effect of sevoflurane in general anaesthesia. Efecto neuroprotector del sevoflurano en anestesia general / R. Ramos, V.M. Suárez, J. D. Santotoribio [et al.] // Med clin. – 2017. – Vol. 148 (4). – P. 158–160.
- 147.** Neurotoxicity versus Neuroprotection of Anesthetics: Young Children on the Ropes? / R.E. Rebollar, M.V.G. Palacios, J.M. Guerrero, L.M.T. Morera // Pediatric Drug. – 2017. – Vol. 19(4). – P. 271-275.
- 148.** NF-κB signaling in cardiomyocytes is inhibited by sevoflurane and promoted by propofol: [Электронный ресурс] / K. Oda-Kawashima, A.S. Sedukhina, N. Okamoto [et al.] // Open bio. – 2020. – Vol. 10(2). – P. 259-267. – Режим доступа: doi:10.1002/2211-5463.12783.
- 149.** Noninvasive hemoglobin monitoring in critically ill pediatric patients at risk of bleeding / P. García-Soler, J.M. Camacho Alonso, J.M. González-Gómez, G. Milano-Manso // Med intensiva. – 2017. – Vol. 41(4). – P. 209-215.
- 150.** Nonsyndromic Craniosynostosis / R.F. Dempsey, L.A. Monson, R.S. Maricevich [et al.] // Clin plast surg. – 2019. – Vol. 46 (2). – P.123-139.
- 151.** Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice / A.Y. Feng, A.D. Kaye [et al.] // Anaesthesiol clin pharmacol. – 2017. – Vol. 33. – P. 9–15.
- 152.** Pain Management for Nonsyndromic Craniosynostosis: Adequate Analgesia in a Pediatric Cohort? / D. Kattail, A. Macmillan, L. Musavi [et al.] // J craniofacial surg. – 2018. – Vol. 29(5). – P. 1148–1153.

- 153.** Park, D.W. Serial measurement of S100B and NSE in pediatric traumatic brain injury / D.W. Park, S.H. Park, S.K. Hwang // Childs nerv syst. – 2019. – Vol. 35(2). – P. 343-348.
- 154.** Pasternak, J. J. Neuroanesthesiology Update / J.J. Pasternak, // J neurosurg anesthesiol. – 2020. – Vol. 32. – P. 97–119.
- 155.** Perioperative Blood Loss and Transfusion in Craniosynostosis Surgery: [Электронный ресурс] / C. Park, J. Wormald, B.H. Miranda [et al.] // J craniofac surg. – 2018. – Vol. 29(1). – P.112-115. – Режим доступа: doi: 10.1097/SCS.0000000000004098. PMID: 29084115.
- 156.** Pietrini, D. Intraoperative management of blood loss during craniosynostosis surgery: [Электронный ресурс] / D. Pietrini // Paediatr anaesth. – 2013. – Vol. 23(3). – P. 278-80. – Режим доступа: doi: 10.1111/pan.12093.
- 157.** Plein, L.M. Opioids and the immune system - friend or foe / L.M. Plein, H.L. Rittner // Brit j pharmacol. – 2018. – Vol. 175(14). – P. 2717-2725.
- 158.** Propofol Attenuates Isoflurane-Induced Neurotoxicity and Cognitive Impairment in Fetal and Offspring Mice / Y. Nie, S. Li, T. Yan [et al.] // Anesthesia analgesia. - 2020. – Vol. 131(5). – P. 1616–1625.
- 159.** Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports: [Электронный ресурс] / S. Hemphill, L. McMenamin, M.C. Bellamy, P.M. Hopkins // Brit j anaesth. – 2019. – Vol. 122 (4). – P. 448-459. – Режим доступа doi:10.1016/j.bja.2018.12.025.
- 160.** Propofol Infusion Syndrome: Efficacy of a Prospective Screening Protocol / T.J. Schroepel, L.P. Clement, D.L. Barnard [et al.] // Am surg. – 2018. – Vol 84(8). – P. 1333-1338.
- 161.** Propofol inhibited apoptosis of hippocampal neurons in status epilepticus through miR-15a-5p/NR2B/ERK1/2 pathway: [Электронный ресурс] / X. Liu, J. Geng, H. Guo [et al.] // Cell cycle. – 2020. – Vol. 19(9). – P. 1000-1011. – Режим доступа: doi:10.1080/15384101.2020.1743909.
- 162.** Propofol inhibits endogenous formyl peptide-induced neutrophil activation and alleviates lung injury: [Электронный ресурс] / C.Y. Chen, Y.F. Tsai, W.J.

Huang, [et al.] // Free radic biol med. – 2018. – Vol. 129. – P. 372-382. – Режим доступа: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.048.

- 163.** Propofol prevents neuronal mtDNA deletion and cerebral damage due to ischemia/reperfusion injury in rats: [Электронный ресурс] / Z.Y. Yue, H. Dong, Y.F. Wang [et al.] // Brain res. – 2015. – Vol. 1594. – P. 108-114. – Режим доступа: doi:10.1016/j.brainres.2014.10.0169.
- 164.** Propofol use in children: updates and controversies: [Электронный ресурс] / C. Zeeni, C.J. Karam, R.N. Kaddoum, M.T. Aouad // Minerva anestesiol. – 2020. – Vol. 86(4). – P. 433-444. – Режим доступа: doi:10.23736/S0375-9393.19.14022-9.
- 165.** Propofol: [Электронный ресурс] / T. B. Folino, E. Muco, A. O. Safadi, L. J. Parks. - FL: StatPearls Publishing, 2021. – Режим доступа: PMID: 28613634.
- 166.** Propofol-induced non-convulsive epileptic crisis. Crisis epiléptica no convulsiva inducida por propofol: [Электронный ресурс] / A. Zabalegui, M. Arroyo Diez, R.A. Peláez // Cruz med intensive. – 2018. – Vol. 42(6). - e12-e13. doi:10.1016/j.medint.2017.01.0059.
- 167.** Propofol-Related Infusion Syndrome in a Pediatric Patient With Intracerebral Hemorrhage: [Электронный ресурс] / M.S. Sokola, K.F. O'Connor, B.S. Sokola [et al.] // Neurol clin pract. – 2021. – Vol. 11(5). - e742-e743. – Режим доступа: doi:10.1212/CPJ.00000000000009559.
- 168.** Purves, D. Neuroscience / D. Purves. - Sunderland, MA: Sinauer, 2008. – 832 p.
- 169.** Rakic, P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence / P. Rakic // Nat rev neurosci. – 2002. – Vol. 3. – P. 65–71.
- 170.** Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study: [Электронный ресурс] / S. Tachibana, T. Hayase, M. Osuda [et al.] // J anesth. – 2015. – Vol. 29(4). – P. 627-630. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00540-015-1979-y9.
- 171.** Role of the GABA<sub>A</sub> receptors in the long-term cognitive impairments caused by neonatal sevoflurane exposure / T. Li, Z. Huang, X. Wang [et al.] // Rev neurosci. – 2019. – Vol. 26. – Vol. 30(8). – P. 869-879.

- 172.** Safety and effectiveness of intranasal dexmedetomidine together with midazolam for sedation in neonatal MRI: [Электронный ресурс] / E. Inserra, U. Colella, E. Caredda [et al.] // Paediatr anaesth. – 2022. – Vol. 32(1). – P. 79-81. – Режим доступа: doi:10.1111/pan.14307.
- 173.** Sanes, D.H. Development of the nervous system / D.H. Sanes, T.A. Reh, W.A. Harris. - San Diego, CA, 2008. – 3 60 p.
- 174.** Schuster, F. Maligne Hyperthermie: pharmakologische Therapie: Update 2019 [Электронный ресурс] / F. Schuster S. Johannsen // Anasthesiol intensivmed notfallmed schmerzther. – 2019. – Vol. 54(9). – P. 549-558. – Режим доступа: doi: 10.1055/a-0725-75779.
- 175.** Scott-Goodwin, A.C. Toxic effects of prenatal exposure to alcohol, tobacco and other drugs / A.C. Scott-Goodwin, M. Puerto, I. Moreno // Reprod toxicol. – 2016. – Vol. 61. – P. 120–123.
- 176.** Seizures associated with propofol anesthesia: [Электронный ресурс] / J.P. Mäkelä, M. Iivanainen, I.P. Pieninkeroinen [et al.] // Epilepsia. – 1993. – Vol. 34(5). – P. 832-835. – Режим доступа: doi:10.1111/j.1528-1157. 1993.tb02098. x.
- 177.** Selective actions of benzodiazepines at the transmembrane anaesthetic binding sites of the GABA<sub>A</sub> receptor: In vitro and in vivo studies: [Электронный ресурс] / M. McGrath, H. Hoyt, A. Pence [et al.] // Br j pharmacol. – 2021. – Vol. 178 (24). – P. 4842-4858. – Режим доступа: doi:10.1111/bph.15662.
- 178.** Selective induction of IL-1 $\beta$  after a brief isoflurane anesthetic in children undergoing MRI examination: [Электронный ресурс] / E.E. Whitaker, F.L. Christofi, K.M. Quinn [et al.]// J Anesth. – 2017. – Vol. 31(2). – P. 219-224. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00540-016-2294-y9.
- 179.** Serra, R. Matrix Metalloproteinases in Health and Disease: [Электронный ресурс] / R. Serra // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10(8). – P. 1138. – Режим доступа: doi: 10.3390/biom100811389.
- 180.** Serum S100B is a useful surrogate marker for long-term outcomes in photochemically induced thrombotic stroke rat models: [Электронный ресурс] /

- Y. Tanaka, C. Koizumi, T. Marumo [et al.] // Life sci. – 2007. – Vol. 81(8). – P. 657-663. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.lfs.2007.06.0319.
- 181.** Sevoflurane and propofol influence the expression of apoptosis-regulating proteins after cerebral ischaemia and reperfusion in rats: [Электронный ресурс] / K. Engelhard, C. Werner, E. Eberspächer [et al.] // Eur j anaesthesiol. – 2004. – Vol. 21(7). – P. 530-537. – Режим доступа: doi: 10.1017/s0265021504007057.
- 182.** Sevoflurane effect on cognitive function and the expression of oxidative stress response proteins in elderly patients undergoing radical surgery for lung cancer / Y. Qin, J. Ni, L. Kang [et al.] // J coll physicians andurg seons Pakistan. -2019. – Vol. 29 (1). – P. 12–15.
- 183.** Sevoflurane Exacerbates Cognitive Impairment Induced by A $\beta$ 1-40 in Rats through Initiating Neurotoxicity, Neuroinflammation, and Neuronal Apoptosis in Rat Hippocampus / Y. Tian, K.Y. Chen, L.D. Liu [et al.] // Mediators inflamm. – 2018. – Vol. 9. – P. 3802324.
- 184.** Svensson, E. Neural Cotransmission in Spinal Circuits Governing Locomotion: [Электронный ресурс] / E. Svensson, M.J. Williams, H.B. Schiöth // Trends Neurosci. – 2018. – Vol. 41(8). – P. 540-550. – Режим доступа: doi:10.1016/j.tins.2018.04.0079.
- 185.** Swarup, V. Circulating (cell-free) nucleic acids--a promising, non-invasive tool for early detection of several human diseases: [Электронный ресурс] / V. Swarup, M.R. Rajeswari // FEBS Lett. – 2007. - Vol. 6, № 581(5). – P. 795-799. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.febslet.2007.01.0519.
- 186.** The accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring using the radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery: [Электронный ресурс] / Y.H. Park, J.H. Lee, H.G. Song [et al.] // Anesth analg. – 2012. – Vol. 115 (6). – P. 1302-130. – Режим доступа: doi: 10.1213/ANE.0b013e31826b7e38.
- 187.** The dose effect of propofol on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in rabbits / F.C. Kang, P.J. Chang, L.K. Wang [et al.] // Acta anaesthesiol sin. – 1999. – Vol. 37(1). – P. 3-8.
- 188.** The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in

patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis / A. Alhayyan, S. McSorley, C. Roxburgh [et al.] // Surg Open Sci. – 2019. – Vol. 29, № 2(1). – P. 1-21.

- 189.** The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis: [Электронный ресурс] / J.A. Lim, C.S. Oh, T.G. Yoon [et al.] // Cancer. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 159. – Режим доступа: doi: 10.1186/s12885-018-4064-8.
- 190.** The efficacy of noninvasive hemoglobin measurement by pulse CO-oximetry in neonates: [Электронный ресурс] / Y.H. Jung, J. Lee, H.S. Kim [et al.] // Pediatr crit care med. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 70-73. – Режим доступа: doi: 10.1097/PCC.0b013e318260117d. PMID: 23132397.
- 191.** The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties: [Электронный ресурс] / Y. Kotani, M. Shimazawa, S. Yoshimura [et al.] // Neurosci ther. – 2008. – Vol. 14. – P. 95–106. – Режим доступа <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x>.
- 192.** The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs / L.J. Voss, J.W. Sleigh, J.P.M. Barnard [et al.] // Anesth analg. – 2008. – Vol. 107. – P. 1689–703.
- 193.** The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF-alpha, IL-6, and IL-1beta / X. Wu, Y. Lu, Y. Dong [et al.] // Neurobiol aging. – 2012. – Vol. 33. – P. 1364–1378.
- 194.** The newborn brain. Neuroscience and clinical applications / Ed. by H. Lagercrantz, M. Hanson, L.R. Ment, D. Peebles. - 2nd ed. - Cambridge University Press, 2010. – 426 p.
- 195.** The Pediatric Craniofacial Collaborative Group (PCCG) Consensus Conference Methodology / C.K. Derderian, C.A. Derderian, A. Fernandez [et al.] // Paediatr anaesth. 2021. – Vol. 31(2). – P. 145-149.
- 196.** The role of co-neurotransmitters in sleep and wake regulation: [Электронный ресурс] / J. Oh, C. Petersen, C.M. Walsh, J.C. Bittencourt [et al.] // Psychiatry. – 2019. – Vol. 24(9). – P. 1284-1295. – Режим доступа: doi: 10.1038/s41380-018-

0291-2.

- 197.** The role of NMDA receptors in rat propofol self-administration: [Электронный ресурс]/ B.P. Chen, X.X. Huang, D.M. Dong [et al.] // Anesthesiology. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 149. – Режим доступа: doi: 10.1186/s12871-020-01056-0.
- 198.** The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury / F. Michetti, N. D'Ambrosi, A. Toesca [et al.] // J neurochemistry. – 2019. – Vol. 148(2). – P. 168–187.
- 199.** The semaphorins: [Электронный ресурс] / U. Yazdani, J.R. Terman // Genome biol j. - 2006. - Vol. 7, № 3. - P. 211. – Режим доступа: doi: 10.1186/gb-2006-7-3-2119.
- 200.** Thiele-Nygaard, A.E. Intracranial pressure, brain morphology and cognitive outcome in children with sagittal craniosynostosis / A.E. Thiele-Nygaard, J. Foss-Skiftesvik, M. Juhler // Child's nerv system. - 2020). – Vol. 36(4). – P. 689–695.
- 201.** Ton, HT. Sevoflurane increases locomotion activity in mice: [Электронный ресурс] / H.T. Ton, L. Yang, Z. Xie // PLoS One. -2019. – Vol. 14(5). - e0206649. – Режим доступа: doi:10.1371/journal.pone.02066499.
- 202.** Total intravenous anaesthesia / I. Smith, P. White, C.E.W. Hahn, A.P. Adams. – London, BMJ Books, 1998. - 155 p.
- 203.** Transfusion-Free Cranial Vault Remodeling: A Novel, Multifaceted Approach: [Электронный ресурс] / R.J. Wood, C.N. Stewart, K. Liljeberg [et al.] // Plast reconstr surg. – 2020. – Vol. 145(1). – P. 167-174. – Режим доступа: doi: 10.1097/PRS.0000000000006323.
- 204.** Treatment with the Neurotrophic Protein S100B Increases Synaptogenesis after Traumatic Brain Injury / J. Baecker, K. Wartchow, T. Sehm, A. Ghoochani [et al.] // J neurotrauma. – 2020. – Vol. 37(8). – P. 1097–1107.
- 205.** Use of blood-sparing surgical techniques and transfusion algorithms: association with decreased blood administration in children undergoing primary open craniosynostosis repair: [Электронный ресурс] / T.T. Nguyen, S. Hill, T.M. Austi [et al.] // J neurosurg pediatr. – 2015. – Vol. 16(5). – P 556-563. – Режим доступа: doi: 10.3171/2015.3.PEDS14663.

- 206.** Volatile anesthetic preconditioning modulates oxidative stress and nitric oxide in patients undergoing coronary artery bypass grafting: [Электронный ресурс] / S.K. Dharmalingam, G.J. Amirtharaj, A. Ramachandran, M. Korula // Ann Card Anaesth. – 2021. – Vol. 24(3). – P. 319-326. – Режим доступа:doi:10.4103/aca.ACA\_130\_20.
- 207.** Vutskits, L. Update on developmental anesthesia neurotoxicity / L. Vutskits, A. Davidson // Cur opin anaesthesiol. – 2017. – Vol. 30(3). – P. 337–342.
- 208.** Wang, Y.J. Influences of repeated propofol anesthesia on hippocampal apoptosis and long-term learning and memory abilities of neonatal rats / Y.J. Wang, X. Y. Guo, J. Wang // J Zhejiang University (Health Sciences). - 2017. - Vol. 49(2). – P. 310-314.
- 209.** Warner, D.O. Anesthesia and Neurodevelopment in Children: Perhaps the End of the Beginning: [Электронный ресурс] / D.O. Warner, Y. Shi, R.P. Flick // Anesthesiology. – 2018. – Vol. 128 (4). – P. 700-703. – Режим доступа: doi:10.1097/ALN.00000000000021219.
- 210.** White, N. Systematic review of interventions for minimizing perioperative blood transfusion for surgery for craniosynostosis: [Электронный ресурс] / N. White, S. Bayliss, M. Moore // J Craniofac Surg. – 2015. – Vol. 26(1). – P. 26-36. – Режим доступа: doi: 10.1097/SCS.0000000000001108.
- 211.** Williams, G.V. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex / G.V. Williams, P.S. Goldman-Rakic // Nature. -1995. – Vol. 376(6541). – P. 572–575.
- 212.** Wolpert, L. Principles of development / L. Wolpert. - Oxford, UK: Oxford University Press, 1997. – 504 p.
- 213.** Wolpert, L. The triumph of the embryo/ L. Wolpert. - Oxford, UK: Oxford University Press, 1992. – 224 p.
- 214.** Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery: [Электронный ресурс] / T. Breuer, C. Emontzpol, M. Coburn, [et al.] // Crit Care. – 2015. – Vol. 19. – P. 365. – Режим доступа doi: 10.1186/s13054-015-

1082-7.

- 215.** Yoon-Mi, L. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation / L. Yoon-Mi, C.S. Byeng, Y. Kyung-Jin // Biomed res int. – 2015. – P. 242709.