



ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ЧТО МЫ ЗНАЕМ И КУДА ДВИГАТЬСЯ ДАЛЕЕ

Ю. С. ПОЛУШИН, А. Ю. ПОЛУШИН, Г. Ю. ЮКИНА, М. В. КОЖЕМЯКИНА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ

Авторы представили итоги анализа литературы и результатов некоторых собственных исследований по проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) и подтвердили ее социальную значимость. Факт развития послеоперационных когнитивных нарушений следует воспринимать как реальность, несмотря на различие в публикуемых эпидемиологических данных. Однако на сегодня нет оснований связывать их исключительно с влиянием проводимой пациенту общей анестезии, так же как нет и четких доказательств способности того или иного метода анестезии и лекарственного препарата снизить частоту возникновения ПОКД. Генез ПОКД многофакторный и до конца не изучен. Все предполагаемые механизмы (нейротоксичность используемых средств, а также иных факторов анестезии и операции; нарушение нейротрансмиссионных механизмов передачи информации; развивающееся в ответ на травму нейровоспаление) могут быть ответственны за инициацию сложных нейрофизиологических процессов, приводящих к когнитивной дисфункции.

Представлены полученные авторами в эксперименте данные о морфофункциональных изменениях нейронов и микроглии коры мозжечка после лапаротомии с использованием анестезии севофлураном и последующей его экспозиции в специальном боксе в течение 6 ч (индукция 8 об. % в потоке воздуха 2 л/мин, поддержание – 2 об. % севофлурана и поток воздуха 1 л/мин). Они показали, что нейровоспаление не явилось ключевым фактором выявленного повреждения нейронов. В большей степени страдали клетки Пуркинье, весьма чувствительные к нарушению энергетического обмена, которые вовлекали в процесс гибели другие нейроны молекулярного слоя. Нейроны зернистого слоя с низким уровнем энергетического обмена оказались более устойчивы по отношению к действию факторов операции/анестезии. Эти данные подтвердили важность многофакторного подхода к оценке генеза когнитивных нарушений. Следует продолжать исследования, направляя их на выявление предикторов развития ПОКД и на оптимизацию анестезиологического сопровождения операций и иных инвазивных вмешательств для обеспечения соответствия между степенью их агрессивности и эффективности защиты, особенно у пожилых пациентов с имеющимися когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: ПОКД, PICS, когнитивные нарушения, анестезия, ингаляционные анестетики, нейровоспаление, нейротоксичность

Для цитирования: Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Юкина Г. Ю., Кожемякина М. В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 19-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28

POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION – WHAT WE KNOW AND WHERE WE GO

YU. S. POLUSHIN, A. YU. POLUSHIN, G. YU. YUKINA, M. V. KOZHEMYAKINA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

The authors reviewed the literature and presented results of their own research of post-operative cognitive dysfunction confirming its social importance. The development of post-operative cognitive dysfunction is to be perceived as a real fact despite the differences in the published epidemiological data. Currently, there are no grounds to correlate it directly with the general anesthesia given to patients, and there is no evidence that a certain method of anesthesia or a certain drug can reduce the frequency of post-operative clinical decline. There are numerous factors within genesis of post-operative cognitive decline and they are not studied well. All suspected mechanisms (neurotoxicity of the used agents, and other factors of anesthesia and surgery; impairment of information neuro-transmission mechanisms; neuroinflammation developing as a response to trauma) can initiate the complex neuro-physiological reactions causing cognitive dysfunction.

The authors presented experimental data about morphofunctional changes in neurons and cerebellar cortex microglia after laparotomy and anesthesia with sevoflurane followed by the exposure to it in a special box for 6 hours (induction of 8 vol. % with the air flow of 2 l/min., maintaining 2 vol. % of sevoflurane with the air flow of 1 l/min.). They demonstrated that neuroinflammation was not the key factor of the detected neuronal damage. Purkinje neurons were damaged the most, since they were fairly sensitive to energy metabolic disorders, promoting the death of other neurons of the molecular layer. Neurons of the granular layer with the low level of energy metabolism were the most resistant to the impact provided by surgery/anesthesia. These data confirmed the importance of multifactorial approach when assessing the genesis of cognitive dysfunction. This research is to be continued and aimed to find out predictors of post-operative cognitive decline and to optimize anaesthesiologic support of surgery and other invasive interventions to provide a balance between their aggressiveness and effectiveness of protection, especially in senile patients who already have some cognitive dysfunctions.

Key words: post-operative cognitive decline, PICS, cognitive dysfunction, anesthesia, inhalation anesthetics, neuroinflammation, neurotoxicity

For citations: Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Yukina G.Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction – what we know and where we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 1, P. 19-28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28

К когнитивным нарушениям в пожилом и старческом возрасте во всем мире относятся как к серьезной социальной проблеме. Недаром изучение детальных механизмов их возникновения и разработка на этой основе подходов к профилактике и лечению включены в план перспективных проблемных исследований Российской академии наук на 2020–2025 гг.

Если вести отсчет от 1955 г., когда была опубликована работа P. D. Bedford в журнале «Lancet» [8], то можно говорить, что эта проблема уже более 60 лет интересует и анестезиологов. Статья P. D. Bedford достаточно хорошо известна, и на нее любят ссылаться многие авторы, пытающиеся заниматься данной проблемой, поскольку именно в ней впервые отмечено, что операция и анестезия могут способ-

ствовать развитию таких расстройств в послеоперационном периоде. Однако прошло более 40 лет после ее выхода до проведения первого крупного международного эпидемиологического исследования по изучению частоты снижения когнитивных способностей после некардиохирургических вмешательств (ISPOCD). В него было включено 1 218 пациентов старше 60 лет, лечившихся в 13 лечебных учреждениях восьми стран Европы [28], и установлено, что через неделю после операции когнитивная дисфункция имела место у 25,8% пациентов, причем у 9,9% она сохранялась и на 3-й мес. после операции. Анестезиологи стали описывать в литературе этот синдром как ПОКД (POCD – синдром послеоперационной когнитивной дисфункции, а многие впоследствии как синдром послеоперационной когнитивной дисфункции, связанный с анестезией). В следующей известной статье Т. Monk et al. показано, что данный синдром развивается не только у лиц пожилого и старческого возраста, но и у молодых (18–39 лет) [29].

Для последних двух десятилетий вообще характерен шквал работ данной направленности, в том числе в отечественной литературе, оценивавших как частоту, причины и механизмы, так и подходы к предупреждению его развития, заставлявшие с тревогой смотреть на судьбу оперированных под общей анестезией пациентов. В частности, в одной из также весьма цитируемых работ [44] показано, что частота встречаемости инцидентов ПОКД на 7–8-е сут после операции вообще может достигать 71% (7–71%), а на 42–84-е сут – 6–56%.

Неудивительно поэтому, что на различного рода конференциях и конгрессах анестезиологической направленности стали активно обсуждать вопросы как прямого негативного воздействия на структуры мозга применяемых во время анестезии препаратов, так и не прямых последствий обусловленного оперативным вмешательством развивающегося системного воспалительного ответа. Сформировалось суждение о том, что предрасполагающими к развитию когнитивной дисфункции факторами следует считать не только пожилой возраст, наличие цереброваскулярных заболеваний (так называемый «когнитивный резерв»), употребление наркотиков и/или бензодиазепинов, но даже и уровень образования [29], а также операцию и анестезию как таковые. Некоторые анестезиологи, в том числе из России, вообще стали позиционировать когнитивные расстройства не просто как связанные с анестезией, а как ее осложнение.

Людей, подвергающихся хирургическому лечению с применением анестезии, становится все больше. Данные литературы показывают, что, например, в 2012 г. в мире было выполнено около 312 млн хирургических вмешательств, и это на 38% больше, чем в предыдущие 8 лет. Отмечается, что в странах с высоким уровнем дохода на каждые 100 000 населения приходится более 11 000 операций [45]. С увеличением продолжительности жизни и ростом

численности населения число операций, проводимых ежегодно, вероятно, продолжит увеличиваться. Принимая это во внимание, очень важна оптимизация ведения всего периоперационного периода, а не только анестезии, чтобы избежать послеоперационных неврологических осложнений.

В связи с этим нельзя не отметить возможность влияния на ментальный и когнитивный статусы пациента не только анестезии и операции, но и медицинских манипуляций, технологий и условий пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Поэтому и среди intensivists (реаниматологов) с каждым годом разговоры на эту тему активизируются. Сначала, причем довольно продолжительно, это проявлялось в суждениях о формировании у лиц, переведившихся из ОРИТ после выхода из критического состояния, синдрома посттравматических стрессовых расстройств. С 2010 г. (после консенсусного решения специалистов по интенсивной терапии этот термин был заменен новым: PICS – post-intensive care syndrome, или post-ICU syndrome (синдром, связанный с пребыванием в отделении интенсивной терапии). Им стали описывать новые (или усугубление имеющихся) нарушения соматического, ментального или **КОГНИТИВНОГО** статуса, возникающие после выхода пациента из критического состояния и сохраняющиеся у него после выписки из стационара [30]. В качестве причин развития синдрома упоминаются болевой фактор, чрезмерная седация, проведение пациенту искусственной вентиляции легких, шум и специфическая атмосфера реанимации, инфекционные осложнения, дисгликемия и др. [15, 18–21, 31, 34]. Поэтому, учитывая, что анестезиология и интенсивная терапия тесно связаны друг с другом, несколько удивительно объяснять когнитивные расстройства, выявляемые на 7–8-е сут послеоперационного периода, только влиянием исключительно анестезии и операции.

Сегодня, когда ажиотаж и вполне естественный при раскрутке какой-либо новой идеи (особенно сопрягающейся с широким спектром фармакологических возможностей) популизм постепенно сходят на нет, все чаще стали появляться взвешенные работы, в которых критически оцениваются полученные ранее результаты и предпринимаются попытки интегрировать накапливающиеся данные с целью объяснения патофизиологических механизмов возникновения (или усугубления) когнитивных нарушений после операции. Это важно, ибо многофакторность негативных воздействий на пациента, попадающего не только в операционную и в ОРИТ, а вообще в лечебное учреждение (в особенности отечественное), требует избегать поспешных заключений.

В этом плане весьма примечательна редакционная статья М. S. Avidan и А. S. Evers в журнале «Anesthesiology» [6], в которой говорится о необходимости широко распространенного в медицинском сообществе убеждения о значительном

риске анестезии и хирургического вмешательства для долговременного когнитивного повреждения у пожилых пациентов. Они отметили, что такая точка зрения по-прежнему сохраняется несмотря на растущий объем клинических исследований, показывающих, что серьезные хирургические вмешательства и общая анестезия вряд ли могут привести к стойкому послеоперационному снижению когнитивных функций. Для подтверждения своей позиции они выстроили «пирамиду доказательности» исследований в этой области, и из 54 работ они не нашли ни одной, в которой бы убедительно доказывалось наличие такой связи, но зато отметили 11, в которых с высокой степенью доказательности такая связь отвергалась. В подтверждение своей позиции они также использовали исследование U. Dokkedal et al. [13], результаты которого опубликованы в этом же выпуске журнала: в когорте из 8 503 близнецов среднего и пожилого возраста показано, что дооперационное когнитивное состояние и основные заболевания были более важными факторами для когнитивного функционирования в последующем, чем хирургическое вмешательство и анестезия.

Исторически сложилось так, что некоторые из знаковых исследований, касающихся стойкой ПОКД, проведены в кардиохирургии. Обычно считалось, хотя и без убедительных доказательств, что операция на сердце часто связана с когнитивными издержками, во многом это обусловлено применением искусственного кровообращения. Важно отметить, что такие убеждения находили отражение даже в авторитетных западных средствах массовой информации и повлияли на формирование общественного мнения о вреде анестезии. Можно даже радоваться, что подобная волна не захлестнула Россию и не дала повода для обвинения российских анестезиологов еще и в этом грехе, тем более что абсолютных доказательств связи искусственного кровообращения с ПОКД так и не представлено.

Таким образом, можно констатировать, что серьезных оснований для использования термина «послеоперационные когнитивные расстройства, связанные с анестезией» сегодня недостаточно. Вместе с тем сам факт появления или усугубления когнитивных расстройств у прооперированных пациентов имеет место. Недавно было показано, что если у пожилых пациентов их констатируют в послеоперационном периоде, то в последующем они в три раза чаще страдают от постоянного когнитивного нарушения [40]. Трудно сказать, насколько это не связано с естественным старением пациента, поскольку известно, что к 80 годам плотность нейронов сама по себе снижается примерно на 30% [41]. Тем не менее данный факт не может не вызывать озабоченности, поскольку за этим скрывается ухудшение качества жизни людей, число которых, как было показано выше, может быть довольно большим. Кроме того, было бы просто неверно не принимать во внимание многочисленные эксперимен-

тальные, да и клинические данные, которые хотя и противоречивы, но позволили выстроить концептуальные представления о возможных механизмах развития ПОКД. Они довольно неплохо описаны в целом ряде работ, например G. D. Cosmo et al. [11], M. P. Vizcaychipi [42], J.-J. Yang, Zh. Zuo [46], A. Alam et al. [5], M. B. Detweiler (психиатр!) [12] и представлены тремя вариантами, которые следует рассматривать не в противопоставлении друг другу, а в дополнении. К ним относят: а) нейротоксичность используемых средств, б) нарушение механизма передачи нервных импульсов, в) нейровоспаление. Существенную роль отводят так называемому когнитивному резерву, т. е. исходному состоянию нейронных полей. При его снижении вследствие тех или иных заболеваний риск развития когнитивных нарушений резко возрастает.

А. Нейротоксичность. Признается, что анестетики являются мощными модуляторами развития и функционирования нейронов. Экспериментальные работы с молодым мозгом грызунов и приматов демонстрируют влияние анестезии на формирование нейронных сетей, нейрогенез и на развитие нейроапоптоза. У пожилых людей анестезия способствует гиперфосфорилированию тау-белка, образующего нейрофибрилярные клубки, обнаруживаемые в мозге при болезни Альцгеймера. Причем это может быть свойственно как ингаляционным, так и неингаляционным анестетикам [49].

Б. Нейротрансмиттеры. Существует множество факторов, которые могут влиять на синтез, функцию и/или доступность нейротрансмиттера и привести к различным нейропсихологическим проявлениям. Наиболее часто речь идет: о дефиците ацетилхолина и/или мелатонина; избытке дофамина, норадреналина и/или глутамата; роли серотонина, гистамина и/или γ -аминомасляной кислоты [24]. Препараты, влияющие на холинергическую передачу в центральной нервной системе, также могут спровоцировать ПОКД. Речь прежде всего идет об антихолинергических (атропин и скополамин) и антипаркинсонических агентах (бензтропин и леводопа) [41].

В. Нейровоспаление. Современные данные показывают, что большинство заболеваний с нейродегенеративными расстройствами, включая как острые (черепно-мозговая травма, инсульт), так и хронические патологические состояния (эпилепсия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и старение), имеют воспалительный компонент. Формируется представление, что медиаторы воспаления играют определенную роль и в патогенезе когнитивной дисфункции [23, 42]. Выдвинута гипотеза, что в ответ на операцию развивается системный воспалительный ответ, в том числе реализующийся в послеоперационном нейровоспалении, приводящем к синаптическим нарушениям, нейрональной дисфункции и их смерти, а также к ограничению дифференцировки нейронов, нарушению нейрогенеза, к стимуляции апоптоза нейронов, в том чис-

ле в гиппокампе. Воспалительному ответу, помимо цитокинов, способствует высвобождение оксида азота из активированной микроглии и астроцитов, что также приводит к апоптозу нейронов. Недавние исследования выявили, что внечерепные операции вызывают снижение концентрации ацетилхолина в головном мозге, вызывая тем самым сложный нейровоспалительный ответ [32] и последующую дегенерацию холинергических нейронов. Считается, что снижение нейрогенеза гиппокампа может, по крайней мере частично, способствовать когнитивным нарушениям, что потенциально указывает на связь между нейровоспалением и ПОКД [14].

В последние годы предпринимались попытки и в клинике оценить влияние системного воспаления после хирургического вмешательства на нейровоспаление, нейрогенез и когнитивную функцию. В частности, наличие такой связи у пациентов как кардиохирургического, так и некардиохирургического профиля со ссылкой на целый ряд работ отмечено в мини-обзоре G. D. Cosmo et al. [11].

Однако в целом следует констатировать, что экспериментальные и клинические исследования, посвященные изучению протективного и противовоспалительного действия различных средств (ингаляционные анестетики, пропофол, дексаметазон, нестероидные противовоспалительные препараты, статины и др.), дали противоречивые результаты. В ряде работ красивая сама по себе теория о роли нейровоспаления в генезе ПОКД не нашла подтверждения. В частности, в выполненном в 2016 г. в Шанхае исследовании Y. Zhao et al. [48] показано, что спленэктомия у крыс с применением нейролептаналгезии сопровождалась признаками нейровоспаления в гиппокампе (увеличение экспрессии IL-1 и IL-6, активация микроглии), но этого оказалось недостаточно, чтобы вызвать ухудшение памяти. Еще ранее (2009 г.) нейровоспалительный ответ в гиппокампе не обнаружен в модели с торакотомией, выполнявшейся в условиях анестезии севофлураном [50]. Конечно, можно предположить, что этот ингаляционный анестетик выполнил в данном случае роль церебропротектора. Однако недавние исследования показали, что он не только не предотвращает развитие ПОКД в клинике, но и уступает в этом плане пропофолу. Более того, у больных, оперируемых с использованием пропофола, значительно быстрее восстанавливаются когнитивные функции, чем при севофлуране [47]. G. Micha et al., которые тоже сравнили два этих анестетика, не только не увидели преимуществ севофлурана, но и не выявили связи между признаками системного воспаления (CCBO/SIRS, биомаркеры воспаления) и частотой развития ПОКД через 48 ч после операции и на 9-й мес. после выписки из стационара [26].

21 августа 2018 г. опубликованы результаты мета-анализа (Cochrane Database of Systematic Reviews) 28 рандомизированных контролируемых исследований (4 507 пациентов старше 60 лет и с продолжительностью операции более 2 ч), в котором сравни-

вали влияние на развитие ПОКД общей анестезии, исключение сознания при которой осуществляли пропофолом (тотальная внутривенная) и ингаляционными анестетиками (севофлуран, десфлуран, изофлуран). Авторы остались в сомнениях на тот счет, что общая анестезия повлияла на частоту когнитивных нарушений, смертность и продолжительность пребывания в стационаре, и не получили серьезных доказательств большей эффективности пропофола по предупреждению ПОКД [27].

Таким образом, играет ли общая анестезия роль в развитии ПОКД, все еще является предметом дискуссий. Сомнений добавляют работы, в которых изучение ПОКД выполняют у пациентов с использованием регионарной анестезии для защиты от интраоперационной травмы. В прошлом таких исследований проведено немало. В. S. Silbert et al., в частности, в одной из своих последних работ, не получив доказательств преимуществ спинальной анестезии у пациентов, перенесших экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию, предложили акцентировать внимание на необходимости оценки восприимчивости пациента к внешним воздействиям, а не на разновидности операции или анестезии [38], тем более что ранее они констатировали ПОКД даже у пациентов, подвергавшихся седации при рентгеноконтрастных исследованиях [37].

Данное обстоятельство, однако, с нашей точки зрения, свидетельствует не о том, что можно прекращать изучение связи анестезии с развивающимися после операции когнитивными нарушениями, а, наоборот, о необходимости продолжать исследования в этой области, в том числе направляя их на выявление и объективизацию «тонких» предикторов развития ПОКД и на изучение соответствия применяемых методов анестезиологической защиты степени агрессивности («стрессогенности») операций и иных инвазивных вмешательств. При этом механизмы, которые могут быть ответственны за инициацию сложных нейрофизиологических процессов, приводящих к когнитивной дисфункции, важно рассматривать не в противопоставлении друг другу, а в дополнение, ибо они, как следует из литературы, не конкурируют, а, как минимум, сосуществуют.

Важно также искать иные «слабые» места в функционировании мозга, которые могут подвергаться многофакторному воздействию во время операции, анестезии и после них. Ранее мы публиковали результаты некоторых наших исследований, в том числе на страницах «Вестника...» [1, 3, 4], в которых констатировали не только зависимость изменения поведенческих реакций крыс, но и степени нейродеструктивных изменений в мозге (гиппокамп) от продолжительности экспозиции анестетика (галотан, севофлуран) и интенсивности травматического воздействия (с или без лапаротомии). Рамки данной статьи не позволяют подробно остановиться на полученных дополнительных результатах, но на некоторые из них хотелось бы обратить внимание.

В частности, мы оценили морфологические изменения уже не в гиппокампе, а в мозжечке, который, по определенным данным, ответственен не только за двигательную активность, но и когнитивные навыки [10, 22, 39]. Наиболее изученной клеточной популяцией коры мозжечка являются грушевидные нейроны Пуркинье. Это вполне оправдано, поскольку для этих клеток характерны самая высокая функциональная нагрузка и предельный уровень энергетического обмена, что обуславливает их чрезвычайную чувствительность к действию различных повреждающих факторов. При этом морфофункциональная оценка состояния нейронов молекулярного и зернистого слоев коры мозжечка, имеющих с нейронами Пуркинье тесные анатомофизиологические связи, как правило, не проводится, что существенно снижает уровень достоверности суждения о степени повреждения коры мозжечка в целом, а значит, и протекающих в нем патологических процессов. Более того, исследуя морфофункциональное состояние нейронов всех слоев коры мозжечка при том или ином воздействии, невозможно оставить в стороне и реакцию микроглиоцитов – клеток, являющихся ключевыми элементами воспалительного процесса, развивающегося в нервной ткани в ответ на действие повреждающих факторов (нейровоспаления) [9, 17].

В рамках проведенного эксперимента (его методика детально описана ранее в других работах [2, 3]) животные распределены на две группы: экспериментальную («Э», $n = 7$), в которой крысы подвергали длительной экспозиции севофлурана (6 ч) и операции на органах брюшной полости; контрольную («К», $n = 8$). Для индукции анестезии севофлуран подавали в специальный бокс в концентрации 8 об. % в потоке воздуха 2 л/мин, для поддержания – 2 об. % с потоком воздуха 1 л/мин. После завершения первой части эксперимента (операция + анестезия) в течение последующих 21 сут

у крыс групп «К» и «Э» выполняли ряд поведенческих тестов (И. В. Белозерцева, лаборатория экспериментальных доклинических исследований с виварием Института фармакологии им. А. В. Валдьмана ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова). Через 12 ч после проведения последнего поведенческого теста (22-е сут после 6-часовой экспозиции севофлурана и операции на органах брюшной полости) крысы декапитировали и извлекали головной мозг.

После формалиновой фиксации из мозга вырезали мозжечок, для морфологического анализа забирали заднюю долю мозжечка. Используя стандартную гистологическую методику со спиртами возрастающей концентрации, материал заливали в парафиновые блоки. Для подтверждения наличия нейровоспаления и определения степени его выраженности применяли иммуногистохимический метод, позволяющий выявить активацию микроглиальных клеток.

У микроглиоцитов определяли площадь тела, длину и толщину отростков. Нейроны оценивали в соответствии с существующими критериями: четко очерченное светлое ядро эллипсоидной или круглой формы, хорошо различимые ядрышки; перикарион нейронов имеет четкие границы. Также подсчитывали патологически измененные нейроны: сморщенные нейроны без ядра, нейроны с деформированным гиперхромным ядром и клетки-тени.

Что получили? Фактические результаты морфологического исследования представлены в табл. 1 и 2, а также на рисунке. Это дает основание сделать акцент лишь на интерпретации полученной информации. Оценка состояния популяции клеток Пуркинье после анестезии севофлураном показала значимое увеличение числа морфологически измененных нейронов (до 300%) по сравнению с контролем. Это согласовывалось с данными литературы, свидетельствующими о чувствительности клеток Пуркинье к повреждающим факторам в связи с их

Таблица 1. Количество морфологически не измененных и измененных нейронов в коре мозжечка после длительной экспозиции севофлурана (6 ч) и операции на органах брюшной полости в поле зрения

Table 1. Number of morphologically unchanged and changed neurons in cerebellar cortex after continuous exposure to sevoflurane (6 h) and abdominal surgeries, in the field of vision

Слои коры мозжечка	Показатели	Контроль	Эксперимент (экспозиция севофлурана + операция)
Молекулярный слой	Общая плотность популяции нейронов	85 ± 1	79 ± 2* ($p = 0,005905$)
	Количество морфологически не измененных нейронов	83 ± 1	74 ± 1* ($p = 0,0003$)
	Количество морфологически измененных нейронов	2,00 ± 0,22	5,0 ± 0,4* ($p = 0,001255$)
Ганглионарный слой	Общая плотность популяции клеток Пуркинье	9,00 ± 0,08	8,0 ± 0,2
	Количество морфологически не измененных нейронов	8,00 ± 0,05	5,0 ± 0,1* ($p = 0,00139$)
	Количество морфологически измененных нейронов	1,00 ± 0,05	3,0 ± 0,2* ($p = 0,0008042$)
Зернистый слой	Общая плотность популяции нейронов	740 ± 56	740 ± 57
	Количество морфологически не измененных нейронов	725 ± 57	709 ± 57
	Количество морфологически измененных нейронов	15 ± 3	31 ± 9# ($p = 0,05556$)

Примечание: * – показатели статистически значимо отличаются от группы контроля при $p < 0,05$. Критерий Вилкоксона, # – показатели имеют тенденцию к отличию от группы контроля при $p < 0,06$

Таблица 2. Количество микроглиоцитов в коре мозжечка после длительной экспозиции севофлурана (6 ч) и операции на органах брюшной полости в поле зрения

Table 2. Number of microglia cells in cerebellar cortex after continuous exposure to sevoflurane (6 h) and abdominal surgeries, in the field of vision

Слои коры мозжечка	Контроль	Эксперимент (экспозиция севофлурана + операция)
Молекулярный и ганглионарный слои коры мозжечка	5,0 ± 0,1	6,0 ± 0,4
Зернистый слой коры мозжечка	4,0 ± 0,1	4,0 ± 0,4

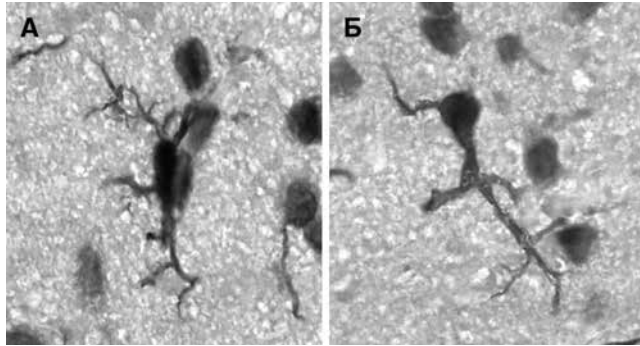


Рис. Микроглиоциты молекулярного слоя коры мозжечка у интактного животного (А) и после длительной экспозиции (6 ч) севофлурана (Б). Иммуногистохимическая реакция на белок Iba1 с подкраской срезов гематоксилином. Объектив. 100, окуляр. 10

Fig. Microglia cells in the molecular layer of cerebellar cortex in the intact animal (A) and after continuous exposure (6 hours) to sevoflurane (B). Immunohistochemical response to protein Iba1, sections are stained by hematoxylin, Lens. 100, eyepiece. 10

высоким уровнем энергетического обмена, нарушение которого приводит к гибели [22].

В нашей работе отметили и изменение тинкториальных свойств данных клеток, в результате чего слабо прокрашивалось вещество Ниссля, контур клетки становился нечетким, ядра и цитоплазма имели трудноразличимые границы, что также указывало на снижение метаболических процессов в клетках. Плотность расположения нейронов уменьшалась, в пределах ганглионарного слоя наблюдались пустоты, просветления вокруг перикарионов. Уменьшение размеров клеток Пуркинье, изменение их формы свидетельствовали о глубоких гипотрофических процессах. Перикарионы клеток Пуркинье сморщивались, в единичных случаях наблюдались их эктопия в зернистый слой и неравномерное многорядное распределение самих клеток в пределах ганглионарного слоя.

Оценка состояния популяции клеток молекулярного слоя после анестезии севофлураном/операции также показала значимое уменьшение количества нейронов, причем не только морфологически не измененных. Общая популяция нейронов изменилась до 92% от значений в группе «К». При этом число

морфологически измененных нейронов увеличилось до 250% от контрольных значений. Массовую гибель нейронов молекулярного слоя можно было объяснить не только прямым воздействием анестезика, пересекающего гематоэнцефалический барьер, или последствием возможно перенесенной во время эксперимента гипоксии (ограничение эксперимента – у крыс сохраняли спонтанное дыхание), но и тем, что в молекулярном слое мозжечка находятся ГАМК-ергические интернейроны: корзинчатые и звездчатые. Функция этих нейронов – регуляция активности клеток Пуркинье при воздействии на них афферентных лазающих волокон [33], то есть аксоны этих нейронов, расположенных в молекулярном слое, образуют тормозные синапсы, воздействующие на клетки Пуркинье. Поэтому можно предположить, что в нашем эксперименте гибель клеток Пуркинье при воздействии факторов анестезии/операции приводила к нарушению тормозных синапсов на их телах, что в свою очередь вызывало гибель нейронов молекулярного слоя.

В зернистом слое коры мозжечка общая плотность популяции клеток-зерен и клеток Гольджи, а также число морфологически не измененных нейронов не изменялись. Количество морфологически измененных нейронов значимо не отличалось от группы «К». Столь незначительные повреждения нейронов зернистого слоя можно объяснить, во-первых, меньшей чувствительностью к токсическим воздействиям в результате низкого энергетического обмена в клетках и, во-вторых, с позиции межнейронных связей в коре мозжечка. Аксоны клеток-зерен направляются в молекулярный слой, формируя там параллельные волокна, на которых находятся возбуждающие синапсы дендритов клеток Пуркинье, нейронов молекулярного слоя и клеток Гольджи. Аксоны клеток Гольджи участвуют в формировании клубочков мозжечка (синаптические контактные зоны между моховидными волокнами) в пределах зернистого слоя [35]. Таким образом, аксоны нейронов зернистого слоя не связаны с клетками Пуркинье, гибель которых по этой причине не затрагивает данные нейроны зернистого слоя.

Из описанного можно сделать заключение, что клетки Пуркинье и нейроны зернистого слоя гибнут непосредственно только от влияния каких-то факторов анестезии/операции (севофлуран, гипоксия?) и степень их гибели зависит от уровня энергетического обмена в нейронах. Клетки Пуркинье с высоким уровнем метаболических процессов остро реагировали на воздействия, имевшиеся при длительной экспозиции севофлурана/операции, в то время как число нейронов зернистого слоя с низким метаболическим уровнем значимо не изменялось по сравнению с группой «К». Нейроны молекулярного слоя, связанные аксонами с клетками Пуркинье, гибли как в результате факторов анестезии/операции, так и в результате нарушения межнейронных связей.

Полученные в результате иммуногистохимического исследования данные о состоянии микро-

глиоцитов в коре мозжечка после воздействия севофлурана показали активацию этих клеток. Однако степень активации была невысока и заключалась в изменении формы клеток с уплощенной на округлую, укорочении и утолщении отростков микроглиоцитов. Важным фактом являлось то, что число микроглиоцитов не увеличивалось. Известно, что клетки микроглии, являясь основными иммунными клетками головного мозга, ответственными за развитие реакции нейровоспаления, вырабатывают провоспалительные цитокины [16]. По данным литературы, увеличение количества Iba-1 положительных микроглиоцитов и изменение их формы до амeboобразной подтверждают наличие нейровоспаления [25]. В нашем экспериментальном исследовании не выявили значительного увеличения числа микроглиоцитов и изменения их форм, характерных для реакций нейровоспаления. Таким образом, в данном эксперименте невысокая степень активации микроглиоцитов при длительной экспозиции севофлурана и операции ограничивала выработку большого количества провоспалительных цитокинов, препятствуя хронизации воспалительного процесса и способствуя ускорению его разрешения.

Реакция нейровоспаления, как уже отмечалось выше, – компонент различных видов неврологических и, в частности, нейродегенеративных заболеваний. Нейровоспаление считается нейродеструктивным фактором, так как медиаторы нейровоспаления, помимо прямого нейротоксического эффекта, оказывают косвенное воздействие, выражающееся в отеке мозга, ишемии и ангиоспазме. Чрезмерная активация микроглиоцитов может приводить к патологическим процессам, в частности, к гибели нейронов, что является одним из патологических механизмов нейродегенеративных болезней [36, 43] и, следовательно, когнитивных нарушений.

В нашем исследовании отсутствовала чрезмерная активация микроглиоцитов, и это являлось свидетельством того, что степень нейродеструктивных процессов, связанных с медиаторами нейровоспаления, была низкой. Нейроны поэтому не испытывали дополнительных воздействий со стороны микроглии. Тот факт, что микроглиоциты неактивно реагировали на экспозицию севофлурана и гибель нейронов в молекулярном и ганглионарном слоях, свидетельствовал в пользу отсутствия дополнительных причин развития нейродегенеративных процессов в мозге.

Таким образом, полученные нами экспериментальные данные, не опровергая возможное развитие нейровоспаления после анестезии/операции с длительной экспозицией севофлурана, показали, что оно не явилось ключевым в выявленном факте повреждения нейронов. В большей степени стра-

дали клетки Пуркинье, весьма чувствительные к нарушению энергетического обмена, вовлекая в процесс гибели другие нейроны молекулярного слоя. Нейроны зернистого слоя с низким уровнем энергетического обмена оказались более устойчивы по отношению к действию факторов агрессии. Все это лишь подтверждает важность многофакторного подхода к оценке генеза когнитивных нарушений в послеоперационном периоде.

Заключение

Несмотря на различие в публикуемых статистических данных, факт развития ПОКД следует воспринимать как реальную проблему здравоохранения. На сегодня нет оснований связывать их развитие исключительно с влиянием проводимой пациенту общей анестезии, так же как нет и четких доказательств способности того или иного метода анестезии, лекарственного препарата или метода мониторинга снизить частоту возникновения ПОКД. Генез ПОКД многофакторный и до конца не изучен. Все предполагаемые механизмы (нейротоксичность используемых средств, а также иных факторов анестезии и операции; нарушение нейротрансмиссионных механизмов передачи информации; развивающееся в ответ на травму нейровоспаление) могут быть ответственны за инициацию сложных нейрофизиологических процессов, приводящих к когнитивной дисфункции. Важно рассматривать их не в противопоставлении, а в дополнении друг другу, понимая, что они не конкурируют, а, как минимум, могут сосуществовать параллельно. Следует продолжать исследования в этой области, в том числе направляя их на выявление и объективизацию предикторов развития ПОКД и на оптимизацию подходов к анестезиологическому сопровождению операций и инвазивных вмешательств, особенно у пожилых пациентов с имеющимися когнитивными нарушениями.

Исследования проводятся в рамках темы государственного задания, № госрегистрации АААА-А18-118102590054-0.

Авторы выражают благодарность руководителю Научно-исследовательского центра ПСПбГМУ им. И. П. Павлова профессору В. В. Томсону, заведующей лабораторией экспериментальных доклинических исследований с виварием Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова И. В. Белозерцевой, а также всем сотрудникам этих подразделений за помощь в организации и реализации экспериментальных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Белозерцева И. В., Драволлина О. А., Кривов В. О. и др. Послеоперационные изменения поведения крыс, получавших анестезию севофлураном // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 55–62.
- Белозерцева И. В., Драволлина О. А., Кривов В. О. и др. Экспериментальное моделирование послеоперационных когнитивных расстройств у крыс // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 37–49.
- Юкина Г. Ю., Белозерцева И. В., Полушин Ю. С. и др. Структурно-функциональная перестройка нейронов гиппокампа при анестезии севофлураном (экспериментальное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 72.
- Юкина Г. Ю., Белозерцева И. В., Полушин А. Ю. и др. Морфофункциональные изменения пирамидных нейронов полей CA1 и CA4 гиппокампа при анестезии севофлураном // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 3. – С. 327.
- Alam A., Hana Z., Jin Z. et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment // *E. BioMedicine*. – 2018. – Vol. 37. – P. 547–556.
- Avidan M. S., Evers A. S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 255–258.
- Baloyannis S. J. Dendritic and spinal pathology of the Purkinje cells from the human cerebellar vermis in Alzheimer's disease // *Psychiatr. Danub.* – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 221–226.
- Bedford P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people // *Lancet*. – 1955. – Vol. 6, № 269. – P. 259–263.
- Block M. L., Zecca L., Hong J. S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 57–69.
- Buckner R. L. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging // *Neuron*. – 2013. – Vol. 30, № 80 (3). – P. 807–815. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.044
- Cosmo G. D., Sessa F., Fiorini F. et al. Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a frequent complication // *J. Anesth. Crit. Care*. – 2015. Open Access 2(2): 00048. DOI: 10.15406/jaccoa.2015.02.00048
- Detweiler M. B. Postoperative cognitive dysfunction: what anesthesiologists know that would benefit geriatric specialists // *J. Geriatr. Med. Gerontol.* – 2018. – Vol. 4, Is. 1. – P. 1–5. DOI: 10.23937/2469-5858/1510038]
- Dokkedal U., Hansen T. G., Rasmussen L. S. et al. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly danish twins // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 312–321.
- Ekdahl C. T., Claassen J. H., Bonde S. et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 11, № 23. – P. 13632–13637.
- Girard T. D., Jackson J. C., Pandharipande P. P. et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 1513–1520.
- Gonzalez H., Elgueta D., Montoya A. et al. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases // *J. Neuroimmunol.* – 2014. – Vol. 274, № 1–2. – P. 1–13.
- Graeber M. B., Streit W. J. Microglia: biology and pathology // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 119. – P. 89–105.
- Hashem M. D., Nallagangula A., Nalamalapu S. et al. Patient outcomes after critical illness: a systematic review of qualitative studies following hospital discharge // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20. – P. 345, DOI 10.1186/s13054-016-1516-x.
- Hopkins R. O., Weaver L. K., Pope D. et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 50–56.
- Hopkins R. O., Suchyta M. R., Snow G. L. et al. Blood glucose dysregulation and cognitive outcome in ARDS survivors // *Brain Inj.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1478–1484.
- Iwashyna T. J., Ely E. W., Smith D. M. et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis // *JAMA*. – 2010. – № 304. – P. 1787–1794.
- Koziol L. F., Budding D., Andreasen N. et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition // *Cerebellum*. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 151–177.
- Lyman M., Lloyd D. G., Ji X. et al. Neuroinflammation: the role and consequences // *Neurosci. Res.* – 2014. – Vol. 79. – P. 1–12.
- Maldonado J. R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 21, Is. 12. – P. 1190–1222.
- Belozertseva I.V., Dravolina O.A., Krivov V.O. et al. Postoperative behavioral changes in the rats after anesthesia with sevoflurane. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 55-62. (In Russ.)
- Belozertseva I.V., Dravolina O.A., Krivov V.O. et al. Experimental simulation of post-operative cognitive dysfunctions in rats. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2016, vol. 13, no. 5, pp. 37-49. (In Russ.)
- Yukina G.Yu., Belozertseva I.V., Polushin Yu.S. et al. Structural and functional changes in hippocampus neurons during anesthesia with sevoflurane (experimental research). *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 72. (In Russ.)
- Yukina G.Yu., Belozertseva I.V., Polushin A.Yu. et al. Morpho-functional changes of pyramidal neurons of CA1 and CA4 hippocampal fields during anesthesia with sevoflurane. *Morfologiya*, 2018, vol. 153, no. 3, pp. 327. (In Russ.)
- Alam A., Hana Z., Jin Z. et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *E. BioMedicine*, 2018, vol. 37, pp. 547-556.
- Avidan M.S., Evers A.S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 255-258.
- Baloyannis S.J. Dendritic and spinal pathology of the Purkinje cells from the human cerebellar vermis in Alzheimer's disease. *Psychiatr. Danub.*, 2013, vol. 25, no. 3, pp. 221-226.
- Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 1955, vol. 6, no. 269, pp. 259-263.
- Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 57-69.
- Buckner R.L. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron*, 2013, vol. 30, no. 80 (3), pp. 807–815. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.044
- Cosmo G.D., Sessa F., Fiorini F. et al. Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a frequent complication. *J. Anesth. Crit. Care*, 2015, Open Access 2(2): 00048. doi: 10.15406/jaccoa.2015.02.00048
- Detweiler M.B. Postoperative cognitive dysfunction: what anesthesiologists know that would benefit geriatric specialists. *J. Geriatr. Med. Gerontol.*, 2018, vol. 4, is. 1, pp. 1-5. doi: 10.23937/2469-5858/1510038]
- Dokkedal U., Hansen T.G., Rasmussen L.S. et al. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly danish twins. *Anesthesiology*, 2016, vol. 124, no. 2, pp. 312-321.
- Ekdahl C.T., Claassen J.H., Bonde S. et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2003, vol. 11, no. 23, pp. 13632-13637.
- Girard T.D., Jackson J.C., Pandharipande P.P. et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, pp. 1513-1520.
- Gonzalez H., Elgueta D., Montoya A. et al. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *J. Neuroimmunol.*, 2014, vol. 274, no. 1-2, pp. 1-13.
- Graeber M.B., Streit W.J. Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol.*, 2010, vol. 119, pp. 89-105.
- Hashem M.D., Nallagangula A., Nalamalapu S. et al. Patient outcomes after critical illness: a systematic review of qualitative studies following hospital discharge. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, pp. 345, DOI 10.1186/s13054-016-1516-x.
- Hopkins R.O., Weaver L.K., Pope D. et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 160, pp. 50-56.
- Hopkins R.O., Suchyta M.R., Snow G.L. et al. Blood glucose dysregulation and cognitive outcome in ARDS survivors. *Brain Inj.*, 2010, vol. 24, pp. 1478-1484.
- Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M. et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*, 2010, no. 304, pp. 1787-1794.
- Koziol L.F., Budding D., Andreasen N. et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 151-177.
- Lyman M., Lloyd D.G., Ji X. et al. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci. Res.*, 2014, vol. 79, pp. 1-12.
- Maldonado J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2013, vol. 21, is. 12, pp. 1190-1222.

25. Marshall S. A., McClain J. A., Kelso M. L. et al. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: The importance of microglia phenotype // *Neurobiol. Dis.* – 2013. – Vol. 54. – P. 239–251.
26. Micha G., Tzimas P., Zalonis I. et al. Propofol vs Sevoflurane anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly. A randomized controlled trial // *Acta Anaesthesiol. Belg.* – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 129–137.
27. Miller D., Lewis S. R., Pritchard M. W., Schofield-Robinson O. J. et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 21. – CD012317. doi: 10.1002/14651858.CD012317.pub2.
28. Moller J. T., Cluitmans P., Rasmussen L. S. et al. Longterm postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction // *Lancet.* – 1998. – Vol. 21, № 351 (9106). – P. 857–861.
29. Monk T. G., Weldon B. C., Garvan C. W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 18–30.
30. Needham D. M. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40. – P. 502–509.
31. Pandharipande P. P., Girard T. D., Jackson J. C. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1306–1316.
32. Plaschke K., Muller A. K., Kopitz J. Surgery-induced changes in rat IL-1beta and acetylcholine metabolism: role of physostigmine // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2014. – Vol. 41, № 9. – P. 663–670.
33. Pouzat C., Hestrin S. Developmental regulation of basket/stellate cells – Purkinje cell synapses in the cerebellum // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, № 23. – P. 9104–9112.
34. Ratzler M., Romano E., Elklit A. Posttraumatic stress disorder in patients following intensive care unit treatment: a review of studies regarding prevalence and risk factors // *J. Trauma Treat.* – 2014. – Vol. 3, Is. 2. – P. 1–15.
35. Schmahmann J. D., Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum // *Brain.* – 2006. – Vol. 129, № 2. – P. 341–347.
36. Serhan C. N., Chiang N., Van Dyke T. E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators // *Nature Reviews Immunology.* – 2008. – Vol. 8, № 5. – P. 349–361.
37. Silbert B., Evered L., Scott D. A. Cognitive decline in the elderly: is anaesthesia implicated? // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 379–393.
38. Silbert B. S., Evered L. A., Scott D. A. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 5. – P. 784–791.
39. Sokolov A. A., Miall R. C., Ivry R. B. The Cerebellum: adaptive prediction for movement and cognition // *Trends Cogn. Sci.* – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 313–332. doi: 10.1016/j.tics.2017.02.005. Epub 2017 Apr 3.
40. Sprung J., Roberts R. O., Weingarten T. N. et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119, № 2. – P. 316–323.
41. Szokol J. W. Postoperative cognitive dysfunction // *Revista Mexicana de Anestesiología.* – 2010. – Vol. 33, Supl. 1. – P. 249–253.
42. Vizcaychipi M. P. Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature // *J. Intens. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 13.
43. Wake H., Moorhouse A. J., Jinno S. et al. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – P. 3974–3980.
44. Wang W., Wang Y., Wu H. et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention // *Med. Sci. Monit.* – 2014. – № 20. – P. 1908–1912.
45. Weiser T. G., Haynes A. B., Molina G. et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes // *Lancet.* – 2015. – Vol. 27, № 385 (Suppl. 2). – P. 11–13.
46. Yang J.-J., Zuo Zh. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: what do we know? // *J. Anesth. Perioper. Med.* – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 53–56.
47. Zhang Y., Shan G.-J., Zhang Y.-X. et al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults // *Brit. J. Anaesthesia.* – 2018. – Vol. 121, № 3. – P. 595–604. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.059
25. Marshall S.A., McClain J.A., Kelso M.L. et al. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: The importance of microglia phenotype. *Neurobiol. Dis.*, 2013, vol. 54, pp. 239-251.
26. Micha G., Tzimas P., Zalonis I. et al. Propofol vs Sevoflurane anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly. A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Belg.*, 2016, vol. 67, no. 3, pp. 129-137.
27. Miller D., Lewis S.R., Pritchard M.W., Schofield-Robinson O.J. et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018, vol. 21, CD012317. doi: 10.1002/14651858.CD012317.pub2.
28. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Longterm postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet*, 1998, vol. 21, no. 351 (9106), pp. 857-861.
29. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2008, vol. 108, no. 1, pp. 18-30.
30. Needham D.M. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit. Care Med.*, 2012, vol. 40, pp. 502-509.
31. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, pp. 1306-1316.
32. Plaschke K., Muller A.K., Kopitz J. Surgery-induced changes in rat IL-1beta and acetylcholine metabolism: role of physostigmine. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2014, no. 9, pp. 663-670.
33. Pouzat C., Hestrin S. Developmental regulation of basket/stellate cells – Purkinje cell synapses in the cerebellum. *J. Neurosci.*, 1997, vol. 17, no. 23, pp. 9104-9112.
34. Ratzler M., Romano E., Elklit A. Posttraumatic stress disorder in patients following intensive care unit treatment: a review of studies regarding prevalence and risk factors. *J. Trauma Treat.*, 2014, vol. 3, is. 2, pp. 1-15.
35. Schmahmann J.D., Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain*. 2006, vol. 129, no. 2, pp. 341-347.
36. Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Immunology*. 2008, vol. 8, no. 5, pp. 349-361.
37. Silbert B., Evered L., Scott D.A. Cognitive decline in the elderly: is anaesthesia implicated?. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2011, vol. 25, no. 3, pp. 379-393.
38. Silbert B.S., Evered L.A., Scott D.A. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br. J. Anaesth.*, 2014, vol. 113, no. 5, pp. 784-791.
39. Sokolov A.A., Miall R.C., Ivry R.B. The Cerebellum: adaptive prediction for movement and cognition. *Trends Cogn. Sci.*, 2017, vol. 21, no. 5, pp. 313-332. doi: 10.1016/j.tics.2017.02.005. Epub 2017 Apr 3.
40. Sprung J., Roberts R.O., Weingarten T.N. et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br. J. Anaesth.*, 2017, vol. 119, no. 2, pp. 316-323.
41. Szokol J.W. Postoperative cognitive dysfunction. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 2010, vol. 33, suppl. 1, pp. 249-253.
42. Vizcaychipi M.P. Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature. *J. Intens. Crit. Care*, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 13.
43. Wake H., Moorhouse A.J., Jinno S. et al. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J. Neurosci.*, 2009, vol. 29, pp. 3974-3980.
44. Wang W., Wang Y., Wu H. et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med. Sci. Monit.*, 2014, no. 20, pp. 1908-1912.
45. Weiser T.G., Haynes A.B., Molina G. et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*, 2015, vol. 27, no. 385 (suppl. 2), pp. 11-13.
46. Yang J.J., Zuo Zh. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: what do we know? *J. Anesth. Perioper. Med.*, 2016, vol. 3, no. 2, pp. 53-56.
47. Zhang Y., Shan G.J., Zhang Y.X. et al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *Brit. J. Anaesthesia*, 2018, vol. 121, no. 3, pp. 595-604. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.059

48. Zhao Y., Huang L., Xu H. et al. Neuroinflammation induced by surgery does not impair the reference memory of young adult mice // *Mediators of Inflammation*, 2016, Article ID 3271579, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3271579>.
49. Zhou Z., Ma D. Anaesthetics-induced neurotoxicity in developing brain: an update on preclinical evidence // *Brain Sci.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 136–149. <https://doi.org/10.3390/brainsci4010136>.
50. Zhu J., Jiang X., Shi E. et al. Sevoflurane preconditioning reverses impairment of hippocampal long-term potentiation induced by myocardial ischaemia-reperfusion injury // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 26. – P. 961–968.
48. Zhao Y., Huang L., Xu H. et al. Neuroinflammation induced by surgery does not impair the reference memory of young adult mice. *Mediators of Inflammation*, 2016, Article ID 3271579, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3271579>.
49. Zhou Z., Ma D. Anaesthetics-induced neurotoxicity in developing brain: an update on preclinical evidence. *Brain Sci.*, 2014, vol. 4, no. 1, pp. 136–149. <https://doi.org/10.3390/brainsci4010136>.
50. Zhu J., Jiang X., Shi E. et al. Sevoflurane preconditioning reverses impairment of hippocampal long-term potentiation induced by myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2009, vol. 26, pp. 961–968.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Полушин Юрий Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии,
руководитель Научно-клинического центра
анестезиологии и реаниматологии,
проректор по научной работе.
E-mail: polushin1@gmail.com

Полушин Алексей Юрьевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
неврологии, врач-невролог НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой.
E-mail: alexpolushin@yandex.ru

Юкина Галина Юрьевна

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией
патоморфологии отдела патологии НИЦ,
доцент кафедры гистологии.
E-mail: pipson@inbox.ru

Кожемякина Марина Валерьевна

анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации Научно-клинического центра
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: voy.ko@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

*Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022*

Yury S. Polushin

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
RAS Academician, Head of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Head of Research Clinical Center of
Anesthesiology and Intensive Care, Vice Rector for Research.
Email: polushin1@gmail.com*

Aleksey Yu. Polushin

*Candidate of Medical Sciences, Assistant of Neurology
Department, Neurologist of Raisa Gorbacheva Memorial
Research Institute of Children Oncology, Hematology
and Transplantation
Email: alexpolushin@yandex.ru*

Galina Yu. Yukina

*Candidate of Biological Sciences, Head of Pathoanatomy
Laboratory within Pathology Department of Research Center,
Associate Professor of Histology Department.
Email: pipson@inbox.ru*

Marina V. Kozhemyakina

*Anesthesiologist and Intensive Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: voy.ko@yandex.ru*