

УДК 616.83:612.822

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.59.25.010

НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ. НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цыганкова Я.А., Вугерничек А.Ю., Скоробогатый Р.В.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», РФ, г. Донецк

Резюме. Число больных, страдающих хронической болью, возрастает из года в год в связи с повсеместным ростом и утяжелением травматизма, вертеброгенной патологии, нейродегенеративных заболеваний и уровня развития оказания хирургической помощи. Преимущественно это касается лиц трудоспособного возраста, которые часто только в результате сильных и порой невыносимых болей становятся глубокими инвалидами.

Цель работы: сделать литературный обзор и оценить терапевтические изменения активности разных отделов нервной системы (НС) посредством электрических или фармакологических воздействий с использованием имплантируемых устройств, находящихся как правило, пожизненно в организме пациента и оценить внедрение нескольких видов нейропротекции в повседневную практику.

Ключевые слова: *нейромодуляция, нейропротекция, нейропротез памяти, некортикальная стимуляция*

NEUROMODULATION. NEUROPROTECTION. (LITERATURE REVIEW)

Tsygankova Ya.A., Vugernichek A.Yu., Skorobogaty R.V.

Donetsk National Medical University named after M.Gorky", Donetsk, DNR, RF

Summary. The number of patients suffering from chronic pain increases from year to year due to the widespread growth and aggravation of injuries, vertebrogenic pathology, neurodegenerative diseases and the level of development of surgical care. This mainly concerns people of working age, who often become deeply disabled only as a result of severe and sometimes unbearable pain.

The purpose of the work: to make a literary review and evaluate therapeutic changes in the activity of different parts of the nervous system (NS) through electrical or pharmacological effects using implantable devices that are usually permanently in the patient's body and to evaluate the introduction of several types of neuroprotection into everyday practice.

Keywords: *neuromodulation, neuroprotection, neuroprosthesis of memory, non-cortical stimulation*

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире широко применяются методы оперативных вмешательств, связанные с электрической и лекарственной стимуляцией различных отделов нервной системы.

Нейромодуляция — это физиологический процесс, при котором данный нейрон использует одно или несколько химических веществ, для регуляции различных популяций нейронов. Нейромодуляторы обычно связываются с метаботропными рецепторами, связанными с G-белками, чтобы инициировать сигнальный каскад вторичных мессенджеров, который индуцирует широкий, продолжительный сигнал [1].

Нейростимуляция - это целенаправленная модуляция активности нервной системы с использованием инвазивных (например, микроэлектродов) или неинвазивных средств (например, транскраниальной магнитной стимуляции или транскраниальной электрической стимуляции головного мозга (ТЭС), таких как транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПоТ) или транскраниальная стимуляция переменным током(ТСПеТ).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

сделать литературный обзор и оценить терапевтические изменения активности разных отделов нервной системы (НС) посредством электрических или фармакологических воздействий с использованием имплантируемых устройств, находящихся как, правило, пожизненно в организме пациента и оценить внедрение нескольких видов нейропротекции в повседневную практику.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовались данные литературы за период с 2015 по 2022 г.г.: книги, журнальные статьи, электронные источники информации по теме острого почечного повреждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стимуляция мозга имеет потенциал для лечения некоторых расстройств, таких как эпилепсия. В этом методе запланированная стимуляция применяется к определенным кортикальным или

подкорковым мишеням. Существуют доступные коммерческие устройства, которые могут подавать электрические импульсы через запланированные промежутки времени. Предполагается, что плановая стимуляция изменяет внутренние нейрофизиологические свойства эпилептических сетей. Наиболее изученными мишенями для запланированной стимуляции являются переднее ядро таламуса и гиппокамп. Было изучено переднее ядро таламуса, которое показало значительное уменьшение приступов при включенном стимуляторе по сравнению с выключенным, в течение нескольких месяцев после имплантации стимулятора. Кроме того, кластерную головную боль можно лечить с помощью временного стимулирующего электрода в клиновидно-небном ганглии. При этом методе сообщается об облегчении боли в течение нескольких минут после стимуляции. Чтобы избежать использования имплантированных электродов, исследователи разработали способы вписать "окно" из циркония, которое было модифицировано, чтобы быть прозрачным и имплантировано в черепа мышей, чтобы позволить оптическим волнам проникать более глубоко, как в оптогенетике, для стимуляции или ингибирования отдельных нейронов.

Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) показала преимущества при двигательных расстройствах, таких как болезнь Паркинсона, тремор и дистония, а также при аффективных расстройствах, таких как депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром Туретта, хроническая боль и кластерная головная боль. ГСМ может напрямую изменять активность мозга контролируемым образом и, следовательно, используется для отображения фундаментальных механизмов функций мозга наряду с методами нейровизуализации [1-3].

Система ГСМ состоит из трех компонентов: имплантированного генератора импульсов (ИГИ), отведения и удлинителя. Имплантируемый генератор импульсов (ИГИ) генерирует импульсы стимуляции, которые отправляются на

внутричерепные отведения в мишени через удлинитель. Имитационные импульсы влияют на нейронную активность в целевом участке. Применение и воздействие ГСМ, как на нормальный, так и на больной мозг, включает в себя множество параметров. К ним относятся физиологические свойства мозговой ткани, которые могут меняться в зависимости от состояния заболевания. Также важны параметры стимуляции, такие как амплитудные и временные характеристики, а также геометрическая конфигурация электрода и ткани, которая его окружает.

Механизм действия ГСМ недостаточно изучен. Разработка микроэлектродов ГСМ по-прежнему является сложной задачей.

Исследования половины пациентов, получившая ГСМ после имплантации, в то время как другая половина получила ГСМ только после 1 года фиктивной стимуляции (т.е. при выключенном стимуляторе), значительно увеличил метаболизм глюкозы в мозге через 6 месяцев в группе, получавшей стимуляцию, но не выявил какого-либо статистического влияния на когнитивные функции. Последующий анализ показал незначительную тенденцию к улучшению когнитивных функций у пожилых пациентов (старше 65 лет), что может быть связано с тем фактом, что более молодые пациенты обычно страдают от более злокачественных форм заболевания. Во всех вышеперечисленных исследованиях применялась стимуляция частотой 130 Гц [4]. Однако в нескольких исследованиях на животных были исследованы другие частоты. ГСМ свода, в частности тета- и тета-импульсная стимуляция. Тета-импульсная стимуляция состоит из высокочастотных импульсов (обычно 4-20 импульсов с частотой 100-500 Гц), вложенных в низкочастотную огибающую в тета-диапазоне (4-8 Гц). Он оптимален для индукции долговременного потенцирования (ИДП) в гиппокампе контролируемом окружении, и превосходит как обычную высокочастотную стимуляцию (130 Гц), так и низкочастотную тета-стимуляцию для улучшения обучения и памяти в фармакологической модели амнезий

на крысах и модели черепно-мозговой травмы на крысах.

В одном клиническом исследовании было проверено непосредственное влияние на память тета-всплесков ГСМ свода у четырех пациентов с эпилепсией. Они показали немедленное и обратимое улучшение в задаче зрительно-пространственной памяти у всех четырех пациентов, но противоречивые результаты в других задачах, связанных с вербальной памятью или названием.

Из-за своей важной роли в обучении и памяти гиппокамп представляется очевидной мишенью нейромодуляции для улучшения памяти. Однако было показано, что прямая электрическая стимуляция гиппокампа ухудшает процессы памяти в ранних отчетах от 1985 года, в которых использовались амплитуды выше порога, чтобы вызвать эпилептиформные последующие разряды. Совсем недавно аналогичное ухудшение было также показано при амплитудах стимуляции ниже порога. Вместо самого гиппокампа можно было бы также стимулировать его афференты. В первом ключевом исследовании у семи пациентов с эпилепсией ученые показали, что ГСМ во время кодирования пространственной памяти улучшили последующее извлечение на уровне группы [2].

Стимуляция, примененная к гиппокампу, не выявила какого-либо существенного эффекта. Однако, пытаясь воспроизвести эти результаты, Джейкобс и его коллеги обнаружили, что ГСМ гиппокампа во время кодирования пространственной и вербальной памяти, фактически нарушали последующее извлечение, вероятно, из-за различий в точном местоположении ГСМ между двумя исследованиями. В последующей работе тета-импульсная микроstimуляция, которая, как известно, оптимально индуцирует ИДП гиппокампа, была доставлена в правый, через тонкие микроэлектроды во время кодирования памяти, что привело к улучшению производительности при выполнении задачи. Та же группа также сравнила эффекты стимуляции серого и белого вещества энторинальной области, латерализацию этих эффектов и влияние

размера электрода (макро- и микроэлектрод) у 22 пациентов с эпилепсией. Важно отметить, что они определили правое энторинальное белое вещество (так называемый угловой пучок) как оптимальное место стимуляции для улучшения кодирования памяти. Напротив, размер электрода не был значимым предиктором производительности памяти [5-7].

По-прежнему необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, являются ли эти результаты надежными для разных субъектов и условий эксперимента. Например, одно исследование показало улучшение кодирования памяти во время прямой стимуляции гиппокампа, и это несоответствие было связано с различиями в задачах памяти. Улучшение или нарушение памяти также может быть достигнуто путем стимуляции других мишеней в лимбическом контуре, таких как миндалина или задняя поясная извилина коры. Другие подходы, такие как многосайтовая синхронизированная и/или стимуляция с замкнутым контуром внутри лимбического контура можно было бы использовать для уточнения. Параллельно с ГСМ лимбических структур также было исследовано влияние неокортикальной стимуляции на производительность памяти. Самое раннее сообщение о том, что стимуляция височной доли может вызывать зрительный и слуховой опыт прошлых воспоминаний, относится к Пенфилду и Перо в 1963 году. Недавно серия совместных исследований, проведенных Уорреллом и Каханой, в клинике Майо и университете Пенсильвании, пересмотрели эту концепцию.

Кучевич и его коллеги исследовали эффекты электрической стимуляции четырех структур (гиппокамп, парагиппокампальная неокортекс, височная кора) у 22 пациентов с эпилепсией (каждая структура стимулировалась только у подгруппы пациентов). Стимуляция осуществлялась во время фазы кодирования задачи вербальной памяти с использованием глубоких электродов и субдуральных сеток шкалы оценки общего состояния онкологического больного. Обнаружили, что только стимуляция боковой височной коры способна усилить последующее извлечение, что наблюдалось как на уровне группы, так и у

двух из четырех протестированных участников. Электрофизиологически представление слов индуцировало высокую гамма-активность (62-118 Гц) в нескольких областях.

Стимуляция вызывала увеличение этой индуцированной активности в боковой височной коре, что было связано с улучшением памяти, но уменьшало другие области мозга. Следовательно, высокая гамма-активность может быть надежным биомаркером для прогнозирования эффектов стимуляции.

Эзят и его коллеги обучили алгоритмы машинного обучения различать испытания хорошего и плохого кодирования на основе нейронной активности, предшествующей периоду стимуляции [8].

Они показали, что стимуляция, проводимая во время испытаний с плохим кодированием, улучшала производительность памяти, в то время как стимуляция во время испытаний с хорошим кодированием снижала производительность. Считалось, что эта зависимость от состояния кодирования объясняет вариабельность, наблюдаемую в эффектах стимуляции у разных пациентов и в разных исследованиях. Все результаты, описанные до сих пор, использовали стимуляцию с разомкнутым контуром, доставляемую либо непрерывно, либо применяемую во время кодирования памяти для улучшения последующего извлечения. Такие протоколы исследований не учитывают текущую активность имплантированных областей мозга, на которую влияет не только стимуляция, но и внутренние изменения в нейронной активности. Чтобы смягчить это ограничение, паттерны и параметры стимуляции могут быть скорректированы в режиме реального времени на основе текущего состояния нервной системы, стратегия, называемая стимуляцией с замкнутым циклом. Ученые продемонстрировали подход с замкнутым циклом после открытия, эффекты стимуляции зависят от текущего состояния нервной системы. Используя многомерные классификаторы, способные классифицировать испытания с хорошим или плохим кодированием, они доставляли стимуляцию в латеральную височную кору

только тогда, когда было обнаружено испытание с плохим кодированием. Этот протокол улучшил извлечение более последовательным образом, чем стимуляция с разомкнутым контуром. Для дальнейшего совершенствования этих методов нейростимуляцию можно также применять к нескольким сайтам, соответствующим различным узлам сети распределенной памяти, с соответствующим соотношением фаз для имитации физиологических процессов. В этом духе Алагапан и его коллеги применили сетевую стимуляцию, которая проводилась в двух местах коры (лобной и теменной) либо в фазе, либо в противофазе, в пределах тета- или альфа-диапазона, в зависимости от участника.

Протестированная на трех пациентах с эпилепсией во время задания на рабочую память, эта стратегия повлияла на синхронизацию фаз в целевой сети и улучшила рабочую память. Универсальные нейротехнологии, вероятно, должны включать оба аспекта: замкнутую и многосайтовую стимуляцию. Нейропротез памяти, основанный на этих концепциях, был впервые разработан Бергером и его коллегами на крысах, позже протестирован [9]. Авторы извлекли нейронные сигналы из микроэлектродов, имплантированных в поля гиппокампа, чтобы построить нелинейную модель с несколькими входами и несколькими выходами, способную предсказывать пиковую активность нейронов на основе активности нейронов. Затем эта модель была использована для управления пространственно-временными паттернами электрической стимуляции, подаваемой в поле, на основе записей в реальном времени от нейронов. Стимуляция, применяемая во время фазы кодирования задачи рабочей памяти, привела к повышению производительности. Эффект у пациентов с эпилепсией был более выражен у тех, кто имел в анамнезе черепно-мозговую травму и нарушения памяти, демонстрируя пригодность этого подхода для лечения нарушений памяти. Этот концептуально очень интересный подход был бы уместен, когда нарушения памяти происходят конкретно из-за дисфункции в гиппокампе, но не нацелены на общие крупномасштабные

сети мозга, участвующие в эпизодической памяти.

Перспективы: На пути к крупномасштабным нейропротезам памяти. Учитывая, что эпизодическая память опирается на распределенную сеть областей мозга, которые взаимодействуют через соединения на большие расстояния посредством механизмов фазовой синхронизации и фазово-амплитудного CFC, мы предполагаем, что парадигма физиологической стимуляции для улучшения или восстановления памяти должна включать следующие ключевые особенности:

- стимуляция должна воздействовать на различные области (гиппокампа и т.д.) независимо друг от друга.
- каждая область должна стимулироваться определенной частотой или набором наложенных частот (например, тета для содействия дальнедействующим взаимодействиям и гамма для локальной обработки информации) [10-12].

Этот аспект можно разделить на две различные временные шкалы. В длительном масштабе времени (порядка сотен миллисекунд до секунд) характер активации мозга должен зависеть от выполняемой задачи (например, кодирования или извлечения) и, возможно, от этапа в рамках этой задачи. В короткие сроки (десятки миллисекунд) фаза каждого импульса стимуляции в каждой области должна быть тщательно отрегулирована таким образом, чтобы различные области стимулировались с соответствующим соотношением фаз (синфазно, не по фазе и т.д.). Эти различные функции требуют технологической основы для пространственной, временной и спектральной нейромодуляции крупномасштабной сети эпизодической памяти для улучшения кодирования и извлечения памяти, что критически зависит от двух ключевых элементов.

Будущие нейропротезные системы для восстановления памяти могут извлечь выгоду из распределенных многоэлектродных имплантатов, нацеленных на крупномасштабные сети мозга, сочетающих глубинные электроды, сетки и потенциально новые электродные технологии для комбинированной записи и стимуляции.

Потенциалы поля, измеренные этими имплантатами, затем будут передаваться на вычислительные устройства через системы записи с высоким количеством каналов.

Как и обычные электроды, кремниевые зонды также показывают воспалительную реакцию и рубцевание тканей, что ухудшает качество сигналов с течением времени, но записи до 3 месяцев возможны. Для уменьшения образования рубцов на тканях и смещения электродов также был разработан рассасывающийся стержень. Тканевая реакция не наблюдалась примерно до 1 года для некоторых зондов, в то время как для других продолжительность составляла всего 2-3 недели.

Большинство из этих исследований были сосредоточены на грызунах, и лишь несколько сообщений были представлены, подвергшихся интраоперационным нейрохирургическим процедурам. Проблемы, связанные с этими ранними клиническими проявлениями, включают поломку зонда и регистрацию меньшего количества нейронов из-за короткой продолжительности эксперимента (<1 ч) и времени, необходимого для стабилизации активности нейронов. Дополнительным ограничением является то, что зонды в настоящее время не подходят для нейростимуляции. Несмотря на эти текущие проблемы, представляют собой привлекательный вариант для нейропротезов следующего поколения, нацеленных на крупномасштабные сети мозга. [12]

Для того, чтобы обеспечить внедрение когнитивных нейропротезных технологий в клиническую практику, а также учитывая нормативные ограничения на разработку новых медицинских устройств, необходимы большие модели на животных. Из-за их сходства в анатомии, функциональных связях и топологии сети по умолчанию с человеческим мозгом, кажутся лучшими видами для исследования крупномасштабной сетевой динамики и разработки инвазивных стратегий нейромодуляции, которые в конечном итоге должны быть использованы у людей. Как и у людей, развиваются специфические для конкретной задачи когнитивные нарушения, связанные с нормальным старением, в

частности, в областях зрительно-пространственной или пространственной рабочей памяти, которые зависят только от PFC или во взаимодействии с гиппокамально-временными структурами. Эти дефициты в основном имитируют нормальное когнитивное старение и связаны со старческими бляшками бета-амилоида. В дополнение к естественному старению, дефицит памяти может быть обратимо вызван фармакологическими агентами, такими как антихолинэргический препарат скополамин, который, как было показано, ухудшает рабочую память как у макак-резусов, так и у макак-циномолгусов во время выполнения различных задач.

ВЫВОДЫ

С момента появления их самых первых прототипов около полувека назад сенсомоторные нейропротезы неуклонно развивались, параллельно с прогрессом в нейрофизиологии и инженерных науках. В то время как некоторые из этих технологий уже получили клиническое признание, другие все еще преодолевают препятствия клинической и нормативной валидации, от доклинических и пилотных исследований до многоцентровых клинических испытаний. Нейромодуляция и нейропротезные технологии также привлекли значительное внимание научного сообщества из-за их потенциала в лечении когнитивных расстройств. Недавние исследовательские исследования открывают захватывающие возможности для будущего развития таких нейропротезных систем, которые влияют на нейронные колебания во всех крупномасштабных сетях мозга, смягчают связанные с этим дефициты и потенциально вызывают нейропластичность. Эти усилия требуют разработки новых нейронных имплантатов и протоколов нейростимуляции, использования соответствующих доклинических моделей для их тестирования и будут уточнены с помощью вычислительных подходов, полученных на основе данных нейровизуализации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arundinc M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent

neurodegeneration in excitotoxicity // *Cell Calcium*. - 2003. - 34. - 325-337.

2. Bendo A.A., Kass I.S., Hartung J. Et al. Anesthesia for neurosurgery // Barash P.G. et al., eds. *Clinical Anesthesia*. - 5th ed. - Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. - 746-789.

3. Cottrell J.E. Techniques and drugs for cerebral protection // Annual Meeting Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists. - Atlanta, GA, 2005.

4. Фортин Д.А., Левин Э.С. (2007). "Дифференциальные эффекты эндоканнабиноидов на глутаматергические и ГАМКергические входы в пирамидные нейроны слоя 5". *Кора головного мозга*. 17 (1): 163-74. doi:10.1093/cercor/bhj133. PMID 16467564.

5. Good CH (2007). "Эндоканнабиноид - зависимая регуляция прямого ингибирования в мозжечковых клетках Пуркинье". *Журнал неврологии*. 27 (1): 1-6. doi:10.1523/JNEUROSCI.4842-06.2007. PMC 6672293. PMID 17205618.

7. Hashimoto-dani U, Ono-Shosaku T., Kano M. (2007). "Aktivnost' presinapticheskoj monoacilglicerollipazy opredeljaet bazal'nyj jendokannabinoidnyj tonus i prekrashhaet retrogradnuju jendokannabinoidnuju peredachu signalov v gippokampe". *Zhurnal nevrobiologii*. 27 (5):12119. doi:10.1523/JNEUROSCI.415906.2007. PMC 6673197. PMID 17267577.

8. Scheler, G. (2004). "Регулирование эффективности рецепторов нейромодуляторов - последствия для нейронной и синаптической пластичности". *Prog. Neurobiol.* 72 (6): 399-415. arXiv: qbio/0401039. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.03.008. PMID 15177784. S2CID 9353254.

9. Kaye A., Lucera I.J., Heavner J. et al. The comparative effects of desflurane and isoflurane on lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors // *Anesth. Analg.* - 2004. - 98. - 1127-1132.

10. Klimscha W., Ullrich R., Naezel C. Et al. High dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers // *Anesthesiology*. - 2003. - 99. - 834-840.

11. Lees K.R., Zivin J.A., Ashwood T., Davalos A., Davis S.M., Diener H.C., Grotta J., Lyden P., Shuaib A., Hardemark H.G., Wasiewski W. for the SAINT I Investigators: NXY-059 for Acute Ischaemic Stroke: the SAINT I Trial // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - 354. - 588-600.

12. Lei B., Cottrell J.E., Kass I.S. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia // *Anesthesiology*. - 2001. - 95. - 445-451.

REFERENCES

1. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity // *Cell Calcium*. - 2003. - 34. - 325-337.

2. Bendo A.A., Kass I.S., Hartung J. Et al. Anesthesia for neurosurgery // Barash P.G. et al., eds. *Clinical Anesthesia*. - 5th ed. - Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. - 746-789.

3. Cottrell J.E. Techniques and drugs for cerebral protection // Annual Meeting Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists. - Atlanta, GA, 2005.

4. Fortin D.A., Levin Je.S. (2007). "Differencial'nye jeffekty jendokannabinoidov na glutamatergicheskie i GAMKergicheskie vkhody v piramidnye nejrony sloja 5". *Kora golovno go mozga*. 17 (1): 163-74. doi:10.1093/cercor/bhj133. PMID 16467564.

5. Good CH (2007). "Jendokannabinoid - zavisimaja reguljacija prjamo go ingibirovanija v mozzhechkovyh kletkah Purkin'e". *Zhurnal nevrologii*. 27 (1): 1-6. doi:10.1523/JNEUROSCI.4842-06.2007. PMC 6672293. PMID 17205618.

7. Hashimoto-dani U, Ono-Shosaku T., Kano M. (2007). "Aktivnost' presinapticheskoj monoacilglicerollipazy opredeljaet bazal'nyj jendokannabinoidnyj tonus i prekrashhaet retrogradnuju jendokannabinoidnuju peredachu signalov v gippokampe". *Zhurnal nevrobiologii*. 27 (5):12119. doi:10.1523/JNEUROSCI.415906.2007. PMC 6673197. PMID 17267577.

8. Scheler, G. (2004). "Regulirovanie jeffektivnosti receptorov nejromoduljatorov - posledstvija dlja nejronnoj i sinapticheskoj plastichnosti". *Prog. Neurobiol.* 72 (6): 399-415. arXiv: qbio/0401039. Biokod: 2004q.bio...1039S. doi:

10.1016/j.pneurobio.2004.03.008.
15177784. S2CID 9353254.

PMID

Сведения об авторах:

9. Kaye A., Lucera I.J., Heavner J. et al. The comparative effects of desflurane and isoflurane on lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors // *Anesth. Analg.* - 2004. - 98. - 1127-1132.

10. Klimscha W., Ullrich R., Nasel C. Et al. High dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers // *Anesthesiology.* - 2003. - 99. - 834-840.

11. Lees K.R., Zivin J.A., Ashwood T., Davalos A., Davis S.M., Diener H.C., Grotta J., Lyden P., Shuaib A., Hardemark H.G., Wasiewski W. for the SAINT I Investigators: NXY-059 for Acute Ischaemic Stroke: the SAINT I Trial // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - 354. - 588-600.

12. Lei B., Cottrell J.E., Kass I.S. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia // *Anesthesiology.* - 2001. - 95. - 445-451.

Цыганкова Ярослава Андреевна

- Санавиация (РЦЭМП и МК) сестра медицинская.

Среднее специальное, студент 5 курса 1 лечебного факультета Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк, РФ

- Адрес: 283001, г. Донецк, пр-т 25-летия РККА, 3, кв. 30

- e-mail: kochka777666@mail.ru

- Телефон (для связи): +79464513925.

Вугерничек Анастасия Юрьевна

- Государственная образовательная организация высшего

профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, РФ. Студент 3 курса лечебного факультета № 2.

- Адрес: 83087, г. Донецк, пр-т.

Трудовых Резервов, д.20, кв. 25.

- e-mail: vugernicheknastyu@bk.ru

- Телефон (для связи): +79493022628.

Скоробогатый Руслан Владиславович

- Государственная образовательная организация высшего

профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк, РФ

- ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии

- почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г.

Донецк, 83003

- e-mail: skorobogatyuu110@gmail.com

- Телефон (для связи): +7 (949) 351-74-88