



ПРОГНОЗ ИСХОДА ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА

Е. А. КОНДРАТЬЕВА¹, Н. В. ДРЯГИНА¹, М. И. АЙБАЗОВА¹, С. А. КОНДРАТЬЕВ¹, А. А. ДЕНИСОВА³, Н. Е. ИВАНОВА¹, М. И. ЯРМОЛИНСКАЯ², А. Н. КОНДРАТЬЕВ¹

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А. Л. Поленова – филиал Научно-медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, РФ

²НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, РФ

³Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С. О. Макарова, Санкт-Петербург, РФ

Изменения гормонального статуса у пациентов с хроническим нарушением сознания (ХНС) в настоящее время остаются малоизученными. Фактически отсутствуют исследования, посвященные изучению прогностической ценности изменений гормонального фона у пациентов с ХНС, что прежде всего обусловлено относительно небольшим количеством пациентов, различными вариантами структурных нарушений мозга, сопутствующей соматической патологией, включая закономерные осложнения.

Цель: изучить зависимость исхода у пациентов в вегетативном состоянии (ВС) в зависимости от гормонального статуса и уровня натрийуретического пептида.

Материалы и методы. Обследовано 275 пациентов в ВС (152 с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и 123 пациентов с последствием остановки кровообращения) с 2007 по 2017 г. Все пациенты соответствовали международным критериям диагноза ВС. В период от 2 до 4 мес. нахождения в ВС исследовали уровень адренокортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, свободных T₃ и T₄, соматотропного гормона (СТГ), пролактина, натрийуретического пептида. У мужчин дополнительно исследовали уровень общего тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Полученные данные сопоставляли с исходом ВС.

Результаты. Устойчивую недостаточность содержания в крови исследованных гормонов наблюдали только у единичных пациентов в ВС. Ни один из исследованных гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси не явился надежным критерием прогнозирования исхода ВС. Наиболее часто и устойчиво выявляли тенденцию к нарушению ритма секреции кортизола, с более высокими показателями в вечерние часы. Среднее значение СТГ было выше у мужчин с последствиями ЧМТ, у которых восстановилось сознание, чем у тех, кто остался в ВС. Для пациентов с последствием ЧМТ, вне зависимости от возраста, было характерно значительное снижение содержания тестостерона. Средний уровень ЛГ был выше у пациентов с последствием ЧМТ и гипоксии, оставшихся в хроническом ВС, чем у пациентов, у которых в дальнейшем восстановилось сознание. Средний уровень ФСГ был выше у больных, у которых в дальнейшем восстановилось сознание, по сравнению с оставшимися в хроническом ВС. Повышение уровня натрийуретического пептида наблюдали как у пациентов, оставшихся в хроническом ВС, так и у тех, у кого восстановилось сознание.

Выводы. При изучении уровня отдельных гормонов у пациентов в ВС не установлено сформировавшегося определенного эндокринного фона, характерного для пациентов этой категории. Нарушения ритмов секреции некоторых гормонов, в частности кортизола, можно считать характерным для больных в ВС гормональным нарушением, особенно у пациентов с последствиями ЧМТ.

Ключевые слова: хроническое нарушение сознания, вегетативное состояние, состояние минимального сознания, гормональный статус, гормональный фон, прогнозирование исхода

Для цитирования: Кондратьева Е. А., Дрягина Н. В., Айбазова М. И., Кондратьев С. А., Денисова А. А., Иванова Н. Е., Ярмолинская М. И., Кондратьев А. Н. Прогноз исхода хронического нарушения сознания на основании определения некоторых гормонов и натрийуретического пептида // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 16-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22

PROGNOSIS OF PROLONGED DISORDERS OF CONSCIOUSNESS OUTCOME BASED ON THE DETERMINATION OF CERTAIN HORMONES AND NATRIURETIC PEPTIDE

Е. А. KONDRATIEVA¹, N. V. DRYAGINA¹, M. I. AYBAZOVA¹, S. A. KONDRATIEV¹, A. A. DENISOVA³, N. E. IVANOVA¹, M. I. YARMOLINSKAYA², A. N. KONDRATIEV¹

¹Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

²Research Institute of Obstetrics and Gynecology Named after D. O. Ott, St. Petersburg, Russia

³Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping, St. Petersburg, Russia

Introduction: Changes in hormonal status in patients with prolonged disorders of consciousness (PDC) remain poorly understood. There are no studies devoted to the investigation of prognostic value of hormonal changes to predict the outcome which is primarily due to a relatively small number of patients, different variants of structural brain disorders in vegetative state (VS) patients, concomitant somatic pathology including typical complications.

The objective: to study the correlation between outcomes in VS patients with hormonal status and the level of natriuretic peptide.

Subjects and methods. 275 patients in VS were examined for the time period from 2007 to 2017. 152 patients had sequela of traumatic brain injury (TBI) and 123 patients suffered from hypoxic brain damage. All patients matched the international criteria of VS diagnosis. In all patients, blood samples were collected during the first week after admission to ICU to test hormones and natriuretic peptide levels.

ACTH, cortisol, TSH, free T₃ and T₄, STH, prolactin and natriuretic peptide were tested in the period from 2 to 4 months of staying in VS. In men, the level of total testosterone, LH and FSH was additionally tested. The obtained data were compared with VS outcome.

Results. The tested hormones were stably insufficient only in few VS patients. None of the tested hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis made a reliable criterion for predicting VS outcome. The tendency of disrupted rhythm of cortisol secretion was found to be most frequent and consistent, with higher rates in the evening hours. The average value of STH was higher in men with sequela of traumatic brain injury who had

recovered consciousness versus those who remained in VS. A significant decrease in testosterone levels, regardless of age, was found in the patients with TBI sequela. Mean levels of LH were higher in patients with TBI sequela and hypoxia who remained unconscious versus patients who later restored consciousness. The average level of FSH was higher in patients who had recovered consciousness compared to those who remained in chronic VS. The increased level of natriuretic peptide was observed both in patients who remained in chronic VS and in those who restored consciousness.

Conclusions. When investigating levels of certain hormones, no specific endocrine background characterizing this category of patients was found. Abnormal rhythms of some hormones secretion, in particular cortisol, can be considered typical of VS patients especially patients with TBI sequela.

Key words: prolonged disorders of consciousness, hormones status, minimal consciousness state, vegetative state

For citations: Kondratieva E.A., Dryagina N.V., Aybazova M.I., Kondratiev S.A., Denisova A.A., Ivanova N.E., Yarmolinskaya M.I., Kondratiev A.N. Prognosis of prolonged disorders of consciousness outcome based on the determination of certain hormones and natriuretic peptide. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 6, P. 16-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22

Нарушение сознания считают хроническим, если сознание не восстановилось спустя 4 нед. после повреждения мозга [10]. Отличием вегетативного состояния (ВС) от комы считают появление реакции пробуждения – открывания глаз, при этом бодрствование пациента не наполнено признаками осознания себя и окружающего, т. е. поведенческими реакциями. Можно сказать, что ВС – вариант диссоциации между бодрствованием и отсутствием сознания при сохранности функций ствола головного мозга. Исследования, посвященные изучению гормонального статуса у пациентов с хроническим нарушением сознания (ХНС), встречаются крайне редко – большая часть была опубликована более 20 лет назад [16, 26]. В то же время имеет место множество публикаций по изменению гормонального фона у пациентов в остром периоде повреждения мозга, а именно в состоянии комы и/или сразу после выхода из нее.

Адренкортикотропный гормон (АКТГ), кортизол и вазопрессин (антидиуретический гормон – АДГ) – основные гормоны, принимающие участие в реализации стресс-реакции. Известно, что повышение уровня кортизола имеет прямую взаимосвязь с тяжестью поражения мозга и обратную связь с исходом. В своем исследовании I. Toshitaka et al. [11] оценивали корреляцию между изменением уровней АКТГ, АДГ и кортизола и исходом у пациентов в остром периоде после остановки сердечной деятельности. Среди выживших и умерших пациентов не обнаружено разницы между изменением уровней АКТГ и АДГ, в то же время выявлена статистически значимая взаимосвязь между исходом и уровнем кортизола, который был значительно выше у выживших пациентов. Повышение уровня кортизола может также свидетельствовать о функциональной недостаточности эндокринной системы и дизадаптивном варианте течения посттравматического периода [1].

В 1989 г. опубликована работа о дисфункции передней доли гипофиза у пациентов в ВС [26]. Функция передней доли гипофиза изучена у 33 пациентов в ВС. Наиболее выраженные гормональные изменения выявлены у пациентов с последствием разрыва аневризм, а также с тяжелой атрофией мозга или грубыми изменениями электроэнцефалограммы. Авторы отметили взаимосвязь между продолжительностью ВС и выраженностью гормональных нарушений, которые были наиболее значимы у пациентов, длительно находящихся в ВС.

По данным литературы, дефицит гормона роста встречается у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) от 2 до 66% [23]. Повышенная секреция соматотропного гормона (СТГ) в ответ на пробу с СТГ-рилизинг гормоном обнаружена у пациентов с плохим исходом [26]. В некоторых исследованиях показана эффективность биологических добавок, содержащих СТГ, для улучшения моторной и когнитивной функций после ЧМТ. По данным I. Munno et al., уровень СТГ был повышен у 13 (48,1%) пациентов в ВС, в то время как у пациентов с хорошим исходом его содержание находилось в пределах референсных значений [16].

Роль тестостерона как в остром, так и в отдаленном периоде тяжелого поражения головного мозга остается до конца не ясной. В литературе встречаются различные данные, например, в исследованиях *in vivo* при назначении тестостерона отмечено увеличение размера очага повреждения при инсульте, хотя работы *in vitro* показывают, что тестостерон может оказывать нейропротективный эффект [3, 9, 24, 25].

Цель работы: изучить зависимость исхода у пациентов в ВС в зависимости от гормонального статуса и уровня натрийуретического пептида.

Материалы и методы

В исследование включено 275 пациентов в ВС: 152 (из них 115 мужчин, средний возраст $29,00 \pm 0,43$ года) с последствием ЧМТ и 123 пациента (из них 63 мужчины, средний возраст $33,00 \pm 0,27$ года) с последствием остановки кровообращения, проходивших обследование и лечение в отделении анестезиологии и реанимации РНХИ им. А. Л. Поленова в период с 2007 по 2017 г. Все пациенты соответствовали международным критериям диагноза ВС [10]. Пациенты включены в исследование в период от 2 до 4 мес. от момента повреждения мозга. В период обследования пациенты не имели декомпенсации соматических заболеваний, а также признаков сепсиса. Пациентам проводили лечение с применением методик стимуляции мозга (транскраниальная магнитная стимуляция, применение нейромедиаторных препаратов – амантадин, цитиколин). Неврологический осмотр осуществляли два невролога с оценкой реакций пациента по шкале восстановления после комы (CRS-R).

У всех пациентов в течение 1-й нед. от момента поступления проводили забор крови для исследо-

вания уровня гормонов и N-терминального мозгового натрийуретического пептида (НП). Учитывая наличие суточных колебаний, кровь для определения АКТГ и кортизола брали дважды в сутки – в 21:00 вечера и в 7:00 утра следующего дня. Забор крови для определения уровней тиреотропного гормона (ТТГ), T_3 и T_4 свободных, соматотропного гормона (СТГ), пролактина осуществляли только утром. У мужчин дополнительно исследовали уровни общего тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ).

Кровь для изучения уровня АКТГ забирали в охлажденную пробирку и помещали в лед. Кровь для исследования НП забирали в пробирку с гепарином. Для определения остальных гормонов забор крови проводили в пробирки с активатором свертывания для получения сыворотки. Дальнейшая пробоподготовка включала центрифугирование образцов, отделение плазмы/сыворотки, аликвотирование и замораживание до проведения анализа. Концентрацию гормонов и НП измеряли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 фирмы DPC (США) с помощью наборов производителя Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd (Великобритания).

Исход ВС оценен при осмотре пациента одним неврологом через 12 мес. после ЧМТ и через 6 мес. после остановки кровообращения. По результатам осмотра пациенты были разделены на следующие варианты исходов: хроническое ВС, состояние минимального сознания плюс (СМС плюс) и выход из состояния минимального сознания (ВСМС). Критериями перехода в СМС плюс были наличие фиксации взора и слежение за предметами, выполнение простых заданий – пожимание руки, показывание языка, кивок головы в ответ на «да – нет». ВСМС устанавливали при устойчивой возможности пациента взять называемый предмет в руку, показать, как им пользоваться (например, выбрать из нескольких предметов зубную щетку и показать, как чистить зубы).

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализа. При обработке методами описательной статистики определены показатели положения – максимальный и минимальный элемент выборки, среднее значение выборки. С использованием критерия Пирсона проверена гипотеза о законе распределения со статистической значимостью 0,05 (если $p > 0,95$ – распределение признается нормальным). Показатели разброса данных относительно центральной тенденции – выборочная дисперсия, доверительный интервал выборки.

Результаты

Из 152 пациентов с последствием травматического поражения мозга через 12 мес. 47 (30,92%) пациентов оставались в хроническом ВС, у 61 (40, 13%) – уровень сознания расширился до СМС плюс, у 44 (28,94%) – достигал ВСМС. Из 123 пациентов с последствием остановки кровообращения через

6 мес. 60 (48,78%) оставались в хроническом ВС, 40 (32,52%) – перешли в СМС плюс, у 23 (18,69%) – наблюдался ВСМС. НП был повышен у 53 (33%) пациентов с последствиями ЧМТ и у 51 (41%) – с последствиями гипоксии. Повышение НП наблюдали как у пациентов, оставшихся в хроническом ВС, так и у тех, у кого восстановилось сознание. Уровень ЛГ был у большинства пациентов в пределах нормальных значений. Взаимосвязи уровня ЛГ с исходом ВС не получено. Уровень утреннего кортизола был повышен у 23 (15%) пациентов с последствием ЧМТ и у 17 (13%) – с последствием гипоксии. Уровень вечернего кортизола был повышен у 75 (49%) пациентов с последствием ЧМТ и у 51 (41%) – с последствием гипоксии. Взаимосвязи изменения ритма секреции кортизола и АКТГ с исходом не выявлено.

Уровень свободного T_3 ниже нормы отмечен у 22 пациентов (17 мужчин) из 275: 14 пациентов после ЧМТ, 8 – с последствиями остановки кровообращения. Среди пациентов со снижением уровня T_3 наблюдались следующие исходы: хроническое ВС – у 11 пациентов, СМС плюс – 7, ВСМС – 4. Снижение уровня свободного T_4 отмечено у 6 пациентов: у 1 пациента это сочеталось со снижением содержания T_3 и ТТГ, у 3 пациентов – с повышением уровня ТТГ, а у 2 пациентов значения ТТГ находились в пределах нормы. Причиной ВС были ЧМТ у 4 пациентов, гипоксия – у 2 пациентов. Устойчивое снижение уровня T_4 ниже нормы наблюдалось только у 1 пациента с последствием ЧМТ, что потребовало назначения заместительной терапии, пациент остался в хроническом ВС.

Среднее значение СТГ было выше у мужчин с последствиями ЧМТ, у которых восстановилось сознание, чем у тех, кто остался в ВС. У женщин с последствиями ЧМТ взаимосвязи уровня СТГ с исходом не выявлено. В то же время у пациентов мужского пола с последствием гипоксии не определена взаимосвязь уровня СТГ с исходом, в отличие от женщин, у которых среднее значение СТГ было значительно выше в группе, в которой в дальнейшем восстановилось сознание. Дефицита СТГ у обследованных больных не выявлено.

Как показано на рис. 1, у пациентов с последствием ЧМТ средний уровень НП был значительно ниже, чем у пациентов с последствием гипоксии. Взаимосвязи уровня НП с исходом не отмечено. Уровень НП у всех пациентов независимо от исхода превышал нормальные показатели в среднем в 7 раз.

Уровень общего тестостерона был снижен у всех пациентов мужского пола. Для пациентов с последствием ЧМТ, вне зависимости от возраста, было характерно значительное снижение содержания тестостерона. У пациентов с последствиями гипоксии уровень тестостерона был выше у некоторых пациентов с хорошим исходом (в возрастной группе до 49 лет), однако такой взаимосвязи у пациентов в возрастной группе старше 50 лет не обнаружено (рис. 2–3).

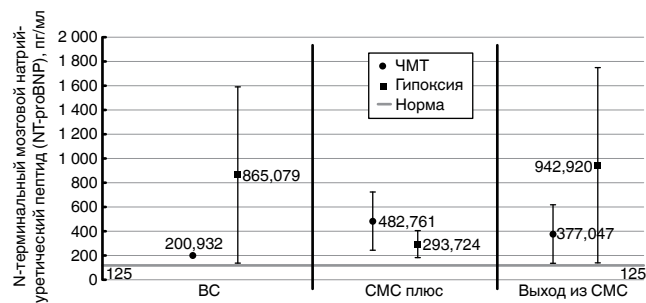


Рис. 1. Среднее значение НП у пациентов с последствиями ЧМТ и гипоксии в зависимости от исхода ВС (НП – натрийуретический пептид, ВС – вегетативное состояние, СМС – состояние минимального сознания)

Fig. 1. The mean NP value in the patients with sequela of traumatic brain injury and hypoxia depending on VS outcome (NP – natriuretic peptides, VS – vegetative state, MCS – minimal conscious state)

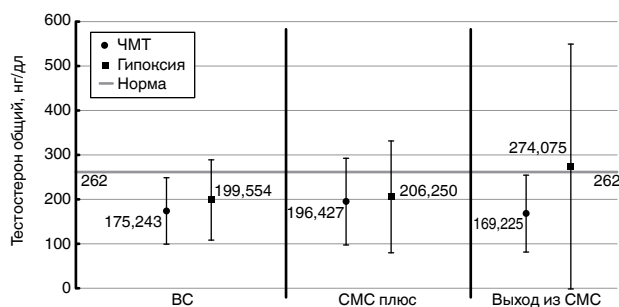


Рис. 2. Среднее значение тестостерона для мужчин до 49 лет в зависимости от исхода ВС (ВС – вегетативное состояние, СМС – состояние минимального сознания)

Fig. 2. The mean testosterone value in men under 49 years old depending on VS outcome (VS – vegetative state, MCS – minimal conscious state)

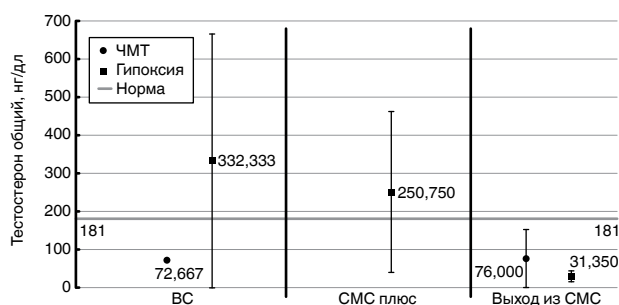


Рис. 3. Среднее значение тестостерона для мужчин старше 50 лет в зависимости от исхода ВС (ВС – вегетативное состояние, СМС – состояние минимального сознания)

Fig. 3. The mean testosterone level in men above 50 years old depending on VS outcome (VS – vegetative state, MCS – minimal conscious state)

Средний уровень ЛГ был выше у пациентов с последствием ЧМТ и гипоксии, оставшихся в хроническом ВС, чем у пациентов, у которых в дальнейшем восстановилось сознание. Средний уровень

ФСГ был выше у тех больных, у которых уровень сознания восстановился до уровня ВСМС, по сравнению с оставшимися в ХВС. У пациентов с последствием ЧМТ различия в средних значениях ФСГ и ЛГ были выражены больше, чем у пациентов с последствием гипоксии.

Уровень пролактина был выше у пациентов с хорошим исходом независимо от этиологии. Показатели пролактина были значительно выше у пациентов с последствиями гипоксии в сравнении с травматическим поражением мозга (рис. 4).

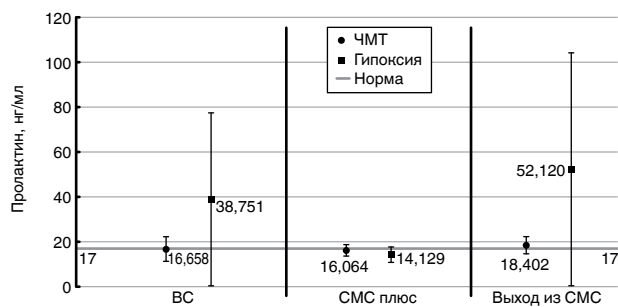


Рис. 4. Взаимосвязь уровня пролактина у мужчин в зависимости от исхода ВС (ВС – вегетативное состояние, СМС – состояние минимального сознания)

Fig. 4. Correlation of prolactin level in men depending on VS outcome (VS – vegetative state, MCS – minimally conscious state)

Обсуждение

Исследование показало, что гормональные нарушения не играют самостоятельной роли в патогенезе различных отклонений гомеостаза, свойственных пациентам в ВС. Именно вследствие этого содержание в крови исследованных гормонов не имело значения для прогноза исхода ВС. Довольно типичным и устойчивым для этих пациентов, по нашим данным, явилось нарушение нормальных биологических ритмов секреции гормонов (в частности, кортизола), что не выпадает из контекста других, характерных для больных в ВС, нарушений нормальных биоритмов, в частности сна и бодрствования. На наш взгляд, эта проблема актуальна и требует дальнейших исследований.

В задачи данного исследования не входило сопоставление уровня гормонов крови с реализацией функций, связанных с этими гормонами. Можно только отметить, что при сохранности структурно-функциональной организации центральной нервной системы, обеспечивающей ВС, грубых достоверных изменений содержания в крови гормонов нет. Возможно, что у больных этой категории в регуляции гомеостаза (аллостаза) играет роль не абсолютное количество информационных молекул, а реактивность к ним рецепторов. При этом малое количество может сопровождаться гиперэфективностью за счет повышения реактивности и, наоборот, можно считать практически неизученными

пермиссивные эффекты гормонов у больных в ВС. Проблема нуждается в дальнейших исследованиях. В источниках литературы мы не нашли результатов исследований по данной проблеме.

Полученные результаты позволяют предположить, что нарушение интегративной функции ЦНС – одно из основных патологических нарушений у находящихся в ВС пациентов. Оно лежит в основе отсутствия согласованной, биологически организованной деятельности различных морфофункциональных систем организма человека и, в частности, эндокринной. Какой-то период времени эти системы (эндокринная, сердечно-сосудистая, дыхательная, выделительная, двигательная и др.) сохраняют способность к нормальной деятельности, но в связи с неустойчивостью такой деятельности постепенно утрачивают свою изначальную морфофункциональную структуру. С эндокринной системой это происходит, по-видимому, значительно позднее, чем, например, с нервно-мышечной.

Содержание в плазме крови гормонов, исследованных в данной работе (АКТГ, кортизола, ТТГ, свободных T_3 и T_4 , СТГ, пролактина, общего тестостерона, ЛГ, ФСГ), не имело прогностического значения для исхода ВС.

Устойчивая недостаточность содержания в крови исследованных гормонов наблюдалась только у единичных пациентов в ВС и не имела взаимосвязи с дальнейшим исходом. Ни один из исследованных гормонов не явился надежным критерием прогнозирования исхода ВС. Следует отметить, что наиболее часто и устойчиво выявлялась тенденция к нарушению ритма секреции кортизола, с более высокими показателями в вечерние и ночные часы. Преимущественно данные нарушения выявлены у пациентов с последствием ЧМТ (49%). Причиной изменения ритма секреции кортизола могли быть нарушения циркадианного ритма у пациентов с ХНС с инверсией циклов сна и бодрствования. Для более детального изучения причин наруше-

ния секреции кортизола необходимо проведение полисомнографии с определением уровня секреции кортизола и АКТГ в различное время суток.

Также устойчиво во всех группах, независимо от исхода и этиологии поражения мозга, наблюдалось повышение НП, что, по-видимому, было обусловлено повышением фракции мозгового НП и являлось компенсаторным механизмом, направленным на поддержание нейропластичности [4–8, 17–22]. Взаимосвязи уровня НП с исходом не отмечено, в отличие от острого периода поражения головного мозга, когда при повышении НП более 700 пг/мл и/или отсутствии его снижения в динамике отмечается неблагоприятный исход заболевания – глубокая инвалидизация или летальный исход [2, 12–15].

Относительно значений ФСГ, ЛГ, тестостерона у пациентов с ХНС требуются дополнительные исследования изменения секреции этих гормонов в динамике. В нашем исследовании данные гормоны изучены только у пациентов мужского пола, отчетливой прогностической и клинической значимости в изменении уровней тестостерона, ФСГ, ЛГ не выявлено. У всех мужчин был снижен уровень общего тестостерона.

Отмечена отчетливая взаимосвязь уровня пролактина с этиологией поражения головного мозга – у пациентов с гипоксическим поражением содержание пролактина было значительно выше, чем у пациентов с последствиями ЧМТ.

Выводы

1. Недостаточность и избыточность какого-либо из исследованных гормонов не являются характерными для пациентов, находящихся в ВС.
2. Нарушения нормальных ритмов секреции гормонов, в частности кортизола, можно считать характерным для больных в ВС гормональным нарушением, особенно у пациентов с последствием ЧМТ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19–29–01066/2019

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудлай Д.А. Иммунометаболические аспекты патогенеза политравмы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ. Новосибирск, 2007.
2. Ценципер Л. М., Кондратьев А. Н., Дрягина Н. В. N-терминальный промозговой натрийуретический пептид – биомаркер острого повреждения головного мозга // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 24–27.
3. Azcoitia I., Sierra A., Veiga S. et al. Aromatase expression by reactive astroglia is neuroprotective // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 1007. – P. 298–305.
4. Bohara M., Kambe Y., Nagayama T. et al. C-type natriuretic peptide modulates permeability of the blood-brain barrier // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2014. – Vol. 34, № 4. – P. 589–596.

REFERENCES

1. Kudlay D.A. [Immunometabolicheskie aspekty patogeneza politravmy. Avtoref. diss. dokt. med. nauk]. Immunometabolic approaches to multiple trauma pathogenesis. Synopsis of Doct. Diss. Novosibirskiy Gosudarstvennyy Meditsinskiy Universitet Federalnogo Agentstva Po Zdravookhraneniuyu i Sotsialnomu Razvitiyu RF Publ., Novosibirsk, 2007.
2. Tsentsiper L.M., Kondratiev A.N., Dryagina N.V. N-terminal probrain natriuretic peptide is a biomarker of acute cerebral injury. *Anesteziology i Reanimatologiya*, 2015, vol. 60, no. 4, pp. 24–27. (In Russ.)
3. Azcoitia I., Sierra A., Veiga S. et al. Aromatase expression by reactive astroglia is neuroprotective. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2003, vol. 1007, pp. 298–305.
4. Bohara M., Kambe Y., Nagayama T. et al. C-type natriuretic peptide modulates permeability of the blood-brain barrier. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.*, 2014, vol. 34, no. 4, pp. 589–596.

5. Cao L. H., Yang X. L. Natriuretic peptides and their receptors in the central nervous system // *Prog Neurobiol.* - 2008. - Vol. 84, № 3. - P. 234-248.
6. de Bold A. J., Borenstein H. B., Veress A. T. et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci.* - 1981. - Vol. 28, № 1. - P. 89-94.
7. Decker J. M., Wojtowicz A. M., Bartsch J. C. et al. C-type natriuretic peptide modulates bidirectional plasticity in hippocampal area CA1 *in vitro* // *Neuroscience.* - 2010. - Vol. 169, № 1. - P. 8-22.
8. Decker J. M., Wojtowicz A. M., Ul Haq R. et al. C-type natriuretic peptide decreases hippocampal network oscillations in adult rats *in vitro* // *Neuroscience.* 2009. - Vol. 164, № 4. - P. 1764-1775.
9. Garcia-Segura L. M., Veiga S., Sierra A. et al. Aromatase: a neuroprotective enzyme // *Prog Neurobiol.* - 2003. - Vol. 71, № 1. - P. 31-41.
10. Giacino J. T., Katz D. I., Schiff N. D. et al. Practice Guideline Update Recommendations Summary: Disorders of Consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* -2018. - Vol. 99, № 9. - P. 1699-1709.
11. Ito T., Saitoh D., Takasu A. et al. Serum cortisol as a predictive marker of the outcome in patients resuscitated after cardiopulmonary arrest // *Resuscitation.* - 2004. - Vol. 62, № 1. - P. 55-60.
12. James M. L., Wang H., Venkatraman T. et al. Brain natriuretic peptide improves long-term functional recovery after acute CNS injury in mice // *J. Neurotrauma.* - 2010. - Vol. 27, № 1. - P. 217-228.
13. Mahinrad S., Bulk M., van der Velpen I. et al. Natriuretic peptides in post-mortem brain tissue and cerebrospinal fluid of non-demented humans and alzheimer's disease patients // *Front Neurosci.* - 2018. - Vol. 26, № 12. - P. 864.
14. Mahinrad S., de Craen A. J., Yasar S. et al. Natriuretic peptides in the central nervous system: novel targets for cognitive impairment // *Neurosci Biobehav Rev.* - 2016. - Vol. 68. - P. 148-156.
15. Moriyama N., Taniguchi M., Miyano K. et al. ANP inhibits LPS-induced stimulation of rat microglial cells by suppressing NF-kappaB and AP-1 activations // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2006. - Vol. 350. - P. 322-328.
16. Munno I., Damiani S., Scardapane R. et al. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hormones and inflammatory cytokines in patients with persistent vegetative state // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* - 1998. - Vol. 20, № 4. - P. 519-522.
17. Potter L. R., Abbey-Hosch S., Dickey D. M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions // *Endocr Rev.* - 2006. - Vol. 27. - P. 47-72.
18. Prado J., Baltrons M. A., Pifarré P. et al. Glial cells as sources and targets of natriuretic peptides // *Neurochem Int.* - 2010. - Vol. 57, № 4. - P. 367-374.
19. Roberts I., Yates D., Sandercock P. et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2004. - Vol. 364. - P. 1321-1328.
20. Suzuki T., Yamazaki T., Yazak Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system // *Cardiovasc. Res.* - 2001. - Vol. 51, № 3. - P. 489-494.
21. Telegdy G., Adamik A., Glover V. The action of isatin (2,3-dioxindole) an endogenous indole on brain natriuretic and C-type natriuretic peptide-induced facilitation of memory consolidation in passive-avoidance learning in rats // *Brain Res. Bull.* - 2000. - Vol. 53, № 3. - P. 367-370.
22. van der Velpen I. F., Feleus S., Bertens A. S. et al. Hemodynamic and serum cardiac markers and risk of cognitive impairment and dementia // *Alzheimers Dement.* - 2017. - Vol. 13, № 4. - P. 441-453.
23. Wagner A. K., McCullough E. H., Niyonkuru C. et al. Acute serum hormone levels: characterization and prognosis after severe traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* - 2011. - Vol. 28. - P. 871-888.
24. Yang S. H., Liu R., Wen Y. et al. Neuroendocrine mechanism for tolerance to cerebral ischemia-reperfusion injury in male rats // *J. Neurobiol.* - 2005. - Vol. 15, № 62. - P. 341-351.
25. Yang S. H., Perez E., Cutright J. et al. Testosterone increases neurotoxicity of glutamate *in vitro* and ischemia-reperfusion injury in an animal model // *J. Appl. Physiol.* - 2002. - Vol. 92, № 1. - P. 195-201.
26. Yoshimoto H., Uozumi T. Anterior pituitary function in the vegetative state // *Neurol Med Chir (Tokyo).* - 1989. - Vol. 29, № 6. - P. 490-495.
5. Cao L. H., Yang X. L. Natriuretic peptides and their receptors in the central nervous system. *Prog Neurobiol.*, 2008, vol. 84, no. 3, pp. 234-248.
6. de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T. et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, 1981, vol. 28, no. 1, pp. 89-94.
7. Decker J.M., Wojtowicz A.M., Bartsch J.C. et al. C-type natriuretic peptide modulates bidirectional plasticity in hippocampal area CA1 *in vitro*. *Neuroscience*, 2010, vol. 169, no. 1, pp. 8-22.
8. Decker J.M., Wojtowicz A.M., Ul Haq R. et al. C-type natriuretic peptide decreases hippocampal network oscillations in adult rats *in vitro*. *Neuroscience*, 2009, vol. 164, no. 4, pp. 1764-1775.
9. Garcia-Segura L.M., Veiga S., Sierra A. et al. Aromatase: a neuroprotective enzyme. *Prog Neurobiol.*, 2003, vol. 71, no. 1, pp. 31-41.
10. Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice Guideline Update Recommendations Summary: Disorders of Consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2018, vol. 99, no. 9, pp. 1699-1709.
11. Ito T., Saitoh D., Takasu A. et al. Serum cortisol as a predictive marker of the outcome in patients resuscitated after cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*, 2004, vol. 62, no. 1, pp. 55-60.
12. James M.L., Wang H., Venkatraman T. et al. Brain natriuretic peptide improves long-term functional recovery after acute CNS injury in mice. *J. Neurotrauma*, 2010, vol. 27, no. 1, pp. 217-228.
13. Mahinrad S., Bulk M., van der Velpen I. et al. Natriuretic peptides in post-mortem brain tissue and cerebrospinal fluid of non-demented humans and alzheimer's disease patients. *Front Neurosci.*, 2018, vol. 26, no. 12, pp. 864.
14. Mahinrad S., de Craen A.J., Yasar S. et al. Natriuretic peptides in the central nervous system: novel targets for cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev.*, 2016, vol. 68, pp. 148-156.
15. Moriyama N., Taniguchi M., Miyano K. et al. ANP inhibits LPS-induced stimulation of rat microglial cells by suppressing NF-kappaB and AP-1 activations. *Biochem Biophys Res Commun.*, 2006, vol. 350, pp. 322-328.
16. Munno I., Damiani S., Scardapane R. et al. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hormones and inflammatory cytokines in patients with persistent vegetative state. *Immunopharmacol Immunotoxicol.*, 1998, vol. 20, no. 4, pp. 519-522.
17. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.*, 2006, vol. 27, pp. 47-72.
18. Prado J., Baltrons M.A., Pifarré P. et al. Glial cells as sources and targets of natriuretic peptides. *Neurochem Int.*, 2010, vol. 57, no. 4, pp. 367-374.
19. Roberts I., Yates D., Sandercock P. et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, vol. 364, pp. 1321-1328.
20. Suzuki T., Yamazaki T., Yazak Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.*, 2001, vol. 51, no. 3, pp. 489-494.
21. Telegdy G., Adamik A., Glover V. The action of isatin (2,3-dioxindole) an endogenous indole on brain natriuretic and C-type natriuretic peptide-induced facilitation of memory consolidation in passive-avoidance learning in rats. *Brain Res. Bull.*, 2000, vol. 53, no. 3, pp. 367-370.
22. van der Velpen I.F., Feleus S., Bertens A.S. et al. Hemodynamic and serum cardiac markers and risk of cognitive impairment and dementia. *Alzheimers Dement.*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 441-453.
23. Wagner A.K., McCullough E.H., Niyonkuru C. et al. Acute serum hormone levels: characterization and prognosis after severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2011, vol. 28, pp. 871-888.
24. Yang S.H., Liu R., Wen Y. et al. Neuroendocrine mechanism for tolerance to cerebral ischemia-reperfusion injury in male rats. *J. Neurobiol.*, 2005, vol. 15, no. 62, pp. 341-351.
25. Yang S.H., Perez E., Cutright J. et al. Testosterone increases neurotoxicity of glutamate *in vitro* and ischemia-reperfusion injury in an animal model. *J. Appl. Physiol.*, 2002, vol. 92, no. 1, pp. 195-201.
26. Yoshimoto H., Uozumi T. Anterior pituitary function in the vegetative state. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1989, vol. 29, no. 6, pp. 490-495.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

РНХИ им. А.Л. Поленова – филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»,
191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.

Кондратьева Екатерина Анатольевна

кандидат медицинских наук, невролог,
ведущий научный сотрудник.
E-mail: eak2003@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Дрягина Наталья Владимировна

кандидат медицинских наук, заведующая
клинико-диагностической лабораторией
с экспресс-группой.
E-mail: dryagina_nv@almazovcentre.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Айбазова Медина Исламовна

анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: Aybazova_MI@almazovcentre.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6280-3832>

Кондратьев Сергей Анатольевич

кандидат медицинских наук,
невролог отделения анестезиологии и реанимации.
<https://orcid.org/0000-0001-5028-5938>

Иванова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор, невролог,
главный научный сотрудник.
E-mail: ivamel@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Кондратьев Анатолий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
анестезиолог-реаниматолог, научный руководитель
отделения анестезиологии и реанимации.
<https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Денисова Анастасия Александровна

ФГБОУ ВО «ГУМРФ им. адмирала С. О. Макарова»,
доцент кафедры прикладной математики,
кандидат физико-математических наук.
198035, Санкт-Петербург, ул. Двинская, д. 5/7.
<https://orcid.org/0000-0003-1758-9360>

Ярмолинская Мария Игоревна

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН,
руководитель отдела эндокринологии репродукции.
199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>
eLibrary SPIN: 3686-3605

FOR CORRESPONDENCE:

Polenov Neurosurgical Institute, the Branch of Almazov
National Medical Research Center,
12, Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014.

Ekaterina A. Kondratieva

Candidate of Medical Sciences, Neurologist,
Leading Researcher.
Email: eak2003@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Natalia V. Dryagina

Candidate of Medical Sciences,
Head of Clinical Diagnostic Laboratory with Express Group.
Email: dryagina_nv@almazovcentre.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Medina I. Aybazova

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: Aybazova_MI@almazovcentre.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6280-3832>

Sergey A. Kondratiev

Candidate of Medical Sciences,
Neurologist in Anesthesiology and Intensive Care Department.
<https://orcid.org/0000-0001-5028-5938>

Natalya E. Ivanova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Neurologist,
Head Researcher.
Email: ivamel@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Anatoly N. Kondratiev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Anesthesiologist
and Emergency Physician, Academic Supervisor
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
<https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Anastasia A. Denisova

Admiral Makarov State University of Maritime and Inland
Shipping,
Associate Professor of Applied Mathematics Department,
Candidate of Physics and Mathematical Sciences
5/7, Dvinskaya St., St. Petersburg, 198035.
<https://orcid.org/0000-0003-1758-9360>

Maria I. Yarmolinskaya

Research Institute of Obstetrics and Gynecology Named after
D.O. Ott,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of RAS, Head
of Reproductive Endocrinology Department .
3, Mendeleevskaya Line, St. Petersburg, 199034.
Email: m.yarmolinskaya@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>
eLibrary SPIN: 3686-3605