

Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Борисова М.Н.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Нейротоксичность общих анестетиков: современный взгляд на проблему

Отмечено, что все рутинно используемые в клинической практике общие анестетики оказывают нейротоксическое влияние на головной мозг у разных видов животных, включая приматов. Негативные эффекты, наблюдаемые как у молодых, так и у половозрелых особей, включали апоптотическую гибель нейронов, угнетение процессов нейро- и глиогенеза, нейровоспаление наряду с расстройствами обучаемости и памяти. В ряде эпидемиологических исследований установлена связь между применением наркоза в раннем детском возрасте (ранее 3–4 лет) и развитием в последующем нарушений обучения и языковых проблем, тогда как в других работах такой зависимости не выявлено. У пациентов среднего и пожилого возраста применение наркоза часто связано с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции. Остается невыясненным, что является ключевым звеном ее патогенеза: сама общая анестезия или другие факторы, такие как операционная травма, воспалительный ответ, болевой синдром, интраоперационные осложнения, основная патология пациента. Сделан вывод о необходимости дополнительных экспериментальных и клинических исследований для изучения патогенеза этих нежелательных феноменов с целью их профилактики и коррекции.

Ключевые слова: общая анестезия; нейродегенерация; нейротоксичность; когнитивные нарушения; нарушение обучаемости; детский возраст.

Контакты: Алексей Мурадович Овезов; amolex@mail.ru

Для ссылки: Овезов АМ, Пантелеева МВ, Князев АВ и др. Нейротоксичность общих анестетиков: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):78–82.

Neurotoxicity of general anesthetics: A modern view of the problem
Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V., Lugovoy A.V., Borisova M.N.
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russia
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110

All general anesthetics routinely used in clinical practice are noted to have a neurotoxic effect on the brain in different animal species including primates. The negative effects observed both in young and sexually mature animals include apoptotic neuronal cell death, suppression of neurogenesis and gliogenesis, neuroinflammation, as well as learning and memory impairments. A number of epidemiologic surveys have established an association between anesthesia in patients younger than 3 to 4 years and subsequent learning disabilities and language disorders whereas others have not found this link. In middle-aged and elderly patients, anesthesia is frequently associated with the development of post-operative cognitive dysfunction. The key component of its pathogenesis (general anesthesia itself or other factors, such as operative injury, an inflammatory response, pain syndrome, intraoperative complications, underlying disease in a patient) remains unelucidated. It is concluded that there is a need for additional experimental and clinical studies of the pathogenesis of these undesirable phenomena to be prevented and corrected.

Key words: general anesthesia; neurodegeneration; neurotoxicity; cognitive impairments; learning disabilities; childhood.

Contact: Aleksey Muradovich Ovezov; amolex@mail.ru

For reference: Ovezov AM, Panteleeva MV, Knyazev AV, et al. Neurotoxicity of general anesthetics: A modern view of the problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):78–82.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-78-82>

Ежегодно в мире миллионы пациентов разного возраста подвергаются воздействию общей анестезии при диагностических процедурах и хирургических вмешательствах. Общие анестетики оказывают множественные эффекты на ЦНС. Накопленные в ходе многочисленных экспериментальных исследований данные о способности общей анестезии оказывать нейротоксическое влияние на развивающийся головной мозг стали в дальнейшем объектом бурных дебатов. Осталось непонятным, подвержен ли развивающийся

мозг ребенка негативному воздействию анестезии, может ли это впоследствии привести к дефектам нейропсихологического развития и, наконец, насколько изменения зрелого и стареющего мозга, лишённого потенциала нейропластичности, присущего детскому мозгу, служат прогностически неблагоприятными факторами развития долгосрочного когнитивного дефицита после хирургических вмешательств.

Впервые потенциально негативное влияние общих анестетиков на развивающийся мозг было отмечено около

15 лет назад в экспериментальной работе С. Ikonomidou и соавт. [1]. Применение в течение нескольких часов антагониста NMDA-рецепторов МК801 вызвало распространенную апоптотическую нейродегенерацию в различных областях мозга 7-дневных детенышей крыс. Позже, в 2003 г., V. Jevtovic-Todorovic и соавт. [2] представили доказательства негативного действия комбинации анестетиков (мидазолам, закись азота и изофлюран) на развивающийся головной мозг крыс. При этом авторы отмечали снижение уровня синаптических протеинов (синаптофизин, синаптобревин, амфифизин и др.), прогрессивную потерю нейронов в ядрах таламуса, гиппокампе и коре, а также долгосрочный прогрессирующий дефицит определенных функций мозга как через 4 нед, так и спустя 4,5 мес после анестезии. Интересно, что наркоз-индуцированная апоптотическая нейродегенерация выявлялась только у 7-дневных особей (момент пика синаптогенеза для крыс), тогда как у 14-дневных детенышей признаков нейродегенерации не обнаружено. В дальнейшем способность общих анестетиков вызывать распространенную нейродегенерацию и нейрональную гибель, а также поведенческие и когнитивные нарушения (КН) с их персистенцией в половозрелом возрасте была подтверждена в многочисленных экспериментальных исследованиях у различных видов животных, включая приматов [3, 4]. Таким образом, появились убедительные доказательства того, что широко применяемые внутривенные и ингаляционные анестетики, как по отдельности, так и в комбинациях на животных моделях, могут вызывать в развивающемся мозге апоптотическую нейрональную гибель, обусловленную запуском внутри- и внеклеточных каскадов, наравне с путями, задействующими нейротрофический фактор головного мозга; причем само воздействие носит строго возраст- и отчасти дозозависимый характер [5].

Однако оставалось неясным: могут ли результаты, полученные на моделях грызунов и других животных, быть перенесены на человека, даже учитывая схожесть гистологических изменений у приматов [6]. Действительно, детеныши грызунов незрелые, максимальное развитие мозга у них происходит только после рождения, тогда как у приматов и человека головной мозг крайне активно развивается уже во внутриутробном периоде [7]. Важны и видовые различия в периодах формирования и развития головного мозга, когда он максимально подвержен нейротоксическому влиянию анестетиков. Так, если критическим для крыс периодом является 0–14-й день жизни, то для человека — это примерно 20-я неделя гестации, а для макак резусов — 6-й день после рождения, что соответствует 26-й неделе гестации у человека [8]. Поэтому нейротоксический эффект анестетиков должен максимально реализоваться только у незрелого мозга плода и быть незаметным у доношенных новорожденных или детей младшего возраста. К тому же условия проведения анестезии на моделях животных и в клинической практике значительно отличаются, особенно это касается возможности интраоперационного мониторинга состояния гемодинамики, газового состава крови и обеспечения кислородом. Являясь рутинным в клинической анестезиологии, мониторинг технических неосуществим у детенышей экспериментальных животных, что делает неконтролируемым риск развития метаболического ацидоза, гиперкапнии, гипергликемии или гемодинамических сдвигов и как следствие — неврологических нарушений [9].

Немаловажны и отличия в дозах анестетиков (применение завышенных доз у животных), а также чрезмерная длительность их воздействия относительно сроков морфофункционального развития головного мозга у животных и человека. Наконец, не учитывается и воздействие операционной травмы — отсутствие таковой у животных в эксперименте и явное ее наличие при хирургических операциях в клинической практике [10].

С учетом экспериментальных данных, даже признавая потенциальную способность общих анестетиков вызывать нейрональную гибель в мозге человека (кстати, чрезвычайно сложно доказуемую), куда более важно было установить факт влияния наркоза на неврологическое развитие у детей в долгосрочной перспективе. С 2007 г. проведен ряд крупных ретроспективных когортных исследований. Так, С. DiMaggio и соавт. [11] проанализировали данные 383 детей, оперированных по поводу врожденных грыж в течение первых 3 лет жизни. Выяснилось, что по сравнению с когортой 5050 детей того же возраста, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам, поведенческие нарушения и задержка развития встречались в 2,3 раза чаще в основной группе пациентов. Для определения влияния средовых факторов (домашнее окружение, модель воспитания, система обучения) те же исследователи изучали психоневрологические исходы у 10 450 sibсов, из которых 304 перенесли операции в возрасте до 3 лет [12]. Оказалось, что отклонения неврологического развития и поведенческие расстройства диагностировались в среднем на 60% чаще (ОР 1,6; 95% ДИ 1,4, 1,8)¹ у оперированных детей, при этом ОР увеличился с 1,1 при однократном хирургическом вмешательстве до 2,9 и 4,0 при наличии в анамнезе 2 и более 3 вмешательств соответственно.

В дальнейшем для исключения различных вмешивающихся факторов, в том числе генетических, был проведен ретроспективный анализ 1142 пар монозиготных близнецов. Показано, что те пары, в которых один или оба близнеца в возрасте до 3 лет подвергались воздействию общей анестезии, имели значительные худшие показатели обучения и когнитивные проблемы по сравнению с неоперированными близнецами. Однако при анализе пар дискордантных близнецов обнаружилось, что нарушения обучаемости были в равной степени выражены у обоих близнецов, даже если один из них никогда не был оперирован под общим обезболиванием [13].

Ряд крупных эпидемиологических анализов был проведен группой специалистов из клиники Мейо. Так, результаты обследования 5320 детей, подвергавшихся пре- и интранатальному воздействию различных анестетиков в течение родового периода, показали, что в целом трудности обучения, диагностированные в возрасте до 19 лет, обнаружены у 921 ребенка, причем процент выявленных нарушений достоверно не отличался в группах с родоразрешением путем кесарева сечения с применением общей анестезии и самостоятельного родоразрешения с использованием только региональной анальгезии — 19,4 и 20,8% соответственно [14]. В дальнейшем у той же когорты пациентов оценено наличие трудностей в обучении (математика, языковое обучение или чтение) вследствие воздействия общей анестезии, но уже постнатально, до 4-летнего возраста. Обнаружено, что тру-

¹ ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

дности обучения достоверно чаще выявлялись у детей, неоднократно подвергавшихся хирургическому вмешательству под общим обезболиванием [15]. Аналогичные выводы были сделаны и при анализе однократного и многократного воздействия общей анестезии до 2-летнего возраста в той же популяции [16].

Интересные результаты получены еще в одном крупном исследовании, проведенном в Дании. T.G. Hansen и соавт. [17] сравнивали показатели школьной успеваемости у 2689 подростков 15–16 лет, перенесших хирургическое вмешательство по поводу паховой грыжи в первый год жизни и ранее, и у 14 575 детей случайной выборки того же возраста. После оптимизации демографических и социокультурных факторов выяснилось, что относительно короткая (30–60 мин) экспозиция анестетиков не приводила к снижению способности к обучению, даже при том, что на момент операции возраст детей составлял 12 мес и менее и, следовательно, они должны были быть более подвержены негативным эффектам анестезии, чем дети более старшего возраста. В то же время дизайн данного исследования не позволял оценить наличие когнитивного дефицита в определенных сферах, так как не включал в себя батареи различных нейропсихологических тестов. И наконец, в крупном ретроспективном исследовании, выполненном в Австралии, зафиксировано увеличение риска развития речевого дефицита и нарушений абстрактного мышления у детей в возрасте 10 лет, подвергавшихся общей анестезии в возрасте до 3 лет, по сравнению с контрольной группой обследованных. Примечательно, что в отношении других исследуемых доменов (словарный запас, поведение, моторные функции) достоверных различий между группами не выявлено [18].

Стоит отметить, что интерпретация перечисленных эпидемиологических исследований имеет некоторые ограничения: во-первых, трудно было учесть все этнические, социокультурные различия детей и их семей, которые сказывались на их воспитании и уровне обучения; во-вторых, исследования проводились с 1976 по 1982 г., когда для анестезии использовались в основном галотан и закись азота (сегодня они практически не применяются в экономически развитых странах), и, в-третьих, трудности и неспособность к обучению не являются специфическими маркерами последствий негативного влияния наркоза на нейропсихологические функции. К тому же не учитывались такие факторы, как основное заболевание и объем операции, способные впоследствии в значительной степени повлиять на состояние когнитивных функций. Таким образом, к сожалению, полученные результаты не могут быть однозначно экстраполированы на современную анестезиологическую практику [19].

Для адекватной оценки эффектов общей анестезии и минимизации вмешивающихся факторов очевидна необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований, являющихся «золотым стандартом» для выполнения подобных задач [20]. В настоящее время в рамках программы SmartTots (www.smarttots.org), поддерживаемой американским Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) и Международным обществом анестезиологических исследований (International Anesthesia Research Society, IARS), проводится ряд проспективных исследований, оценивающих влияние наркоза в раннем воз-

расте. В частности, целью начавшегося в 2012 г. многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования GAS, является попытка выявить негативные эффекты наркоза при операциях у детей раннего возраста. В исследование уже включено более 700 детей в 7 странах в возрасте 20 нед и младше, оперированных по поводу паховой грыжи и рандомизированных в группы, получающие общую анестезию севофлураном или регионарную анестезию бупивакакаином без седации. Оценка когнитивных функций будет проведена в возрасте 2 и 5 лет с использованием батареи тестов для различных возрастных групп. Набор пациентов в настоящее время завершен, однако, учитывая дизайн исследования, первые результаты ожидаются не ранее 2017 г. [5]. Несколько иной подход используется в другом проспективном мультицентровом исследовании PANDA (Pediatric Anesthesia and NeuroDevelopmental Assessment Study), основной задачей которого является проверка гипотезы однократного воздействия общей анестезии до 3-летнего возраста на когнитивные функции в возрасте 8–15 лет. На сегодня в исследование включено 94 из 120 запланированных пар близнецов, и оно близко к завершению [21]. Наконец, в третьем исследовании MASK (MAyo Safety in Kids study) проводится сравнение широкого ряда показателей когнитивных функций у детей 8–12 или 15–19 лет, однократно или многократно подвергавшихся общей анестезии в возрасте до 3 лет, с таковыми у никогда не получавших наркоз детей. Нейропсихологическое тестирование участников исследования проводится с декабря 2012 г. и продолжится до декабря 2016 г. [22]. По мнению авторов, ценность исследования очевидна: в случае отсутствия четкого негативного влияния наркоза на «практически здоровых» (без сопутствующей патологии) пациентов положительный сигнал о безопасности общей анестезии может быть адресован практически миллионам родителей, однако пациенты, имеющие сопутствующие заболевания или подвергающиеся более длительному или частому общему обезболиванию, должны быть обследованы более тщательно. Важно отметить и ряд существенных ограничений: в текущих исследованиях точно не определен фенотип послеоперационной когнитивной дисфункции, остается неясным, какие именно неврологические домены нужно исследовать, и все ли когнитивные навыки (чтение, письмо, арифметические операции) имеют отношение к исполнительным функциям, которые потенциально в одинаковой степени страдают при воздействии общей анестезии.

В ряде описанных исследований показано, что частота воздействия общих анестетиков является существенным фактором риска появления в последующем КН [12, 15, 16]. Данное наблюдение может отражать эффект кумуляции доз анестетиков, но также может являться маркером влияния основного заболевания или сопутствующей патологии, которые в свою очередь, вероятно, делают этих детей более подверженными негативным последствиям наркоза. Частота применения общей анестезии в период уязвимости головного мозга рождает важный для клинической практики вопрос: является ли также опасным комбинирование различных анестезиологических процедур в одну более продолжительную? Интересно, что в работах *in vitro* показано цитопротективное действие общих анестетиков при короткой их экспозиции перед продолжительной процедурой общей анестезии, что демонстрирует эффекты медикаментозного прекондиционирования [23]. Проведенное нами экс-

периментальное исследование влияния тотальной внутрибрюшинной анестезии пропофолом на нейронную популяцию гиппокампа неполовозрелых крыс показало, что после 30-минутной экспозиции анестетика количество структурно измененных нейронов возрастало в 2 раза, однако необратимых изменений (гибели) нейронов не наблюдалось. По-видимому, это связано, во-первых, с возрастом исследуемых особей и, во-вторых, с дозой и временем воздействия пропофола. Тем не менее, обнаруженные изменения могут указывать на негативное влияние наркоза на головной мозг даже вне критического периода его развития [24]. Принимая во внимание перечисленные факты, остается неясным, необходимо ли комбинировать препараты и методы или же предпочтительнее использование одного анестетика с разделением анестезиологических процедур во времени.

Принятые ранее определения «безопасный» и «уязвимый» периоды для нейронов головного мозга в свете данных последних работ могут быть подвергнуты сомнению. Так, если ранее 3–4-й год жизни для головного мозга человека считался рубежом, после которого негативное влияние общих анестетиков, вероятно, не отражается на дальнейшем развитии [25], то в более поздних работах предполагается наличие гораздо более широкого временного диапазона уязвимости мозга, по крайней мере у половозрелых особей мышей [26, 27]. При этом, вероятно, важен не столько возраст животного, сколько возраст самого нейрона в момент экспозиции анестетика, что может являться более четким предиктором нейродегенеративных изменений [5]. Подтверждением этой гипотезы могут служить данные R.D. Hofacer и соавт. [26], обнаруживших изофлоран-индуцированную дегенерацию гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа при воздействии анестетиком ранее 18-го дня жизни нейронов. Проведенное нами экспериментальное исследование влияния тотальной внутрибрюшинной анестезии пропофолом на нейронную популяцию гиппокампа неполовозрелых крыс показало, что после 30 мин экспозиции анестетика количество структурно измененных нейронов возрастало в 2 раза, однако необратимых изменений (гибели) нейронов не наблюдалось. По-видимому, это связано с возрастом исследуемых особей, а также дозой и экспозицией пропофола. Тем не менее обнаруженные изменения могут указывать на негативное влияние наркоза на головной мозг даже вне критического периода его развития. В дополнение к этим результатам было показано существование различных временных окон для уязвимости разных регионов мозга в соответствии с пиком синаптогенеза в последних [28]. В нейрогенных нишах (субвентрикулярной зоне и зернистом слое зубчатой извилины гиппокампа), в ко-

торых происходит нейрогенез в мозге взрослых млекопитающих, в том числе человека, уязвимость может присутствовать на протяжении всей жизни, несколько снижаясь в пожилом возрасте [29]. В недавно опубликованной работе T. Kawano и соавт. [30] продемонстрировано увеличение концентрации нейровоспалительных маркеров (провоспалительных цитокинов) в гиппокампе старых особей крыс, а также наличие у них когнитивного дефицита на 7-й день после операции. Это согласуется с представленными выше данными и результатами других работ, в которых установлено, что именно нейровоспаление играет ключевую роль в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у взрослых и пожилых пациентов, хотя отражает лишь нейровоспалительные процессы в гиппокампе и связанные с этим специфические нарушения памяти и обучения, а не весь спектр КН при ПОКД [31–33]. Стоит упомянуть и то, что в ряде работ на животных было показано, что ингаляционные анестетики наряду с описанными выше эффектами увеличивают образование и агрегацию белка бета-амилоида и индуцируют гиперфосфорилирование и накопление тау-протеина, что характерно и для патогенеза болезни Альцгеймера [34–36]. Однако в очередной раз в обсервационных и ретроспективных исследованиях, целью которых было выяснить, увеличивает ли общая анестезия риск развития деменции у пожилых пациентов, получены неоднозначные, а порой и противоречивые результаты [37–40].

Таким образом, можно утверждать, что все применяемые сегодня в рутинной клинической практике общие анестетики оказывают нейротоксическое влияние на головной мозг во всех стадиях его развития и, вероятно, невозможно определить возраст, абсолютно безопасный для воздействия наркоза. В ряде эпидемиологических исследований показано, что общая анестезия в раннем детском возрасте в последующем вызывает нарушение обучения и языковые проблемы. У пациентов среднего и пожилого возраста применение наркоза связано с развитием транзиторных, а в ряде случаев стойких КН, являясь, вероятно, триггером нейродегенеративного процесса или прогрессирования существовавшего и до операции когнитивного дефицита. Безусловно, определить изолированно негативное влияние общих анестетиков в раннем и отдаленном периодах без учета воздействия операционной травмы, интраоперационных осложнений, болевого синдрома, основной и сопутствующей патологии невозможно. В связи с этим становится очевидным, что изучение патогенеза послеоперационных КН и определение оптимального варианта их периоперационной профилактики и коррекции — одна из важных проблем современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999 Jan 1;283(5398):70–4.
2. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003 Feb 1;23(3):876–82.
3. Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol*. 2011 Mar-Apr; 33(2):220–30. doi: 10.1016/j.ntt.2011.01.001. Epub 2011 Jan 15.
4. Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110 Suppl 1:i53–72. doi: 10.1093/bja/aet054. Epub 2013 Mar 29.
5. Lin EP, Soriano SG, Loepke AW. Anesthetic neurotoxicity. *Anesthesiol Clin*. 2014 Mar;32(1):133–55. doi: 10.1016/j.anclin.2013.10.003. Epub 2013 Dec 8.
6. Olney JW, Young C, Wozniak DF, et al. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: does it happen in humans? *Anesthesiology*. 2004 Aug;101(2):273–5.
7. Lee VW, de Kretser DM, Hudson B, Wang C. Variations in serum FSH, LH and testosterone

- levels in male rats from birth to sexual maturity. *J Reprod Fertil.* 1975 Jan;42(1):121-6.
8. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology.* 2007 Sep;28(5):931-7. Epub 2007 Feb 15.
9. McCann ME, Soriano SG. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anaesth.* 2012 Dec;109 Suppl 1:i60-i67. doi: 10.1093/bja/aes424.
10. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology.* 2007 Sep;107(3):427-36.
11. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, et al. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009 Oct;21(4):286-91. doi: 10.1097/ANA.0b013e3181a71f11.
12. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg.* 2011 Nov;113(5):1143-51. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182147f42. Epub 2011 Mar 17.
13. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet.* 2009 Jun;12(3):246-53. doi: 10.1375/twin.12.3.246.
14. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009 Aug;111(2):302-10. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ad4f81.
15. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009 Apr;110(4):796-804. doi: 10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
16. Flick RP, Katusik SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics.* 2011 Nov;128(5):e1053-61. doi: 10.1542/peds.2011-0351. Epub 2011 Oct 3.
17. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology.* 2011 May;114(5):1076-85. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820e77a0.
18. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics.* 2012 Sep;130(3):e476-85. doi: 10.1542/peds.2011-3822. Epub 2012 Aug 20.
19. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth.* 2010 Dec;105 Suppl 1:i61-8. doi: 10.1093/bja/aeq302.
20. Davidson AJ, McCann ME, Morton NS, et al. Anesthesia and outcome after neonatal surgery: the role for randomized trials. *Anesthesiology.* 2008 Dec;109(6):941-4. doi: 10.1097/ALN.0b013e31818e3f79.
21. Miller T, Park R, Sun L. Report of the Fourth PANDA Symposium on «Anesthesia and Neurodevelopment in Children». *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014 Oct;26(4):344-8. doi: 10.1097/ANA.000000000000109.
22. Gleich SJ, Flick R, Hu D, et al. Neurodevelopment of children exposed to anesthesia: design of the Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Contemp Clin Trials.* 2015 Mar;41:45-54. doi: 10.1016/j.cct.2014.12.020. Epub 2014 Dec 31.
23. Wei H, Liang G, Yang H. Isoflurane preconditioning inhibited isoflurane-induced neurotoxicity. *Neurosci Lett.* 2007 Sep 20;425(1):59-62. Epub 2007 Aug 11.
24. Лобов МА, Древал AA, Овезов АМ и др. Влияние пропофола на гиппокамп развивающегося мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(3):42-6. [Lobov MA, Dreval AA, Ovezov AM, et al. The effect of propofol on the hippocampus of the developing brain. 2013;7(3):42-6. (In Russ.)].
25. Dobbing J. The later development of the brain and its vulnerability. In: Davis JA, Dobbing J, editors. *Scientific Foundations of Paediatrics.* London: Heinemann Medical; 1991. P. 744-59.
26. Hofacer RD, Deng M, Ward CG, et al. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Ann Neurol.* 2013 Jun;73(6):695-704. doi: 10.1002/ana.23892. Epub 2013 Jun 5.
27. Krzysch M, Sultan S, Sandell J, et al. Propofol anesthesia impairs the maturation and survival of adult-born hippocampal neurons. *Anesthesiology.* 2013 Mar;118(3):602-10. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182815948.
28. Deng M, Hofacer R, Jiang C, et al. Brain regional vulnerability to anaesthesia induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions. *Br J Anaesth.* 2014 Sep;113(3):443-51. doi: 10.1093/bja/aet469. Epub 2014 Jan 14.
29. Butti E, Cusimano M, Bacigaluppi M, Martino G. Neurogenic and non-neurogenic functions of endogenous neural stem cells. *Front Neurosci.* 2014 Apr 29;8:92. doi: 10.3389/fnins.2014.00092. eCollection 2014.
30. Kawano T, Eguchi S, Iwata H, et al. Impact of Preoperative Environmental Enrichment on Prevention of Development of Cognitive Impairment following Abdominal Surgery in a Rat Model. *Anesthesiology.* 2015 Jul;123(1):160-70. doi: 10.1097/ALN.0000000000000697.
31. Hovens IB, van Leeuwen BL, Nyakas C, et al. Postoperative cognitive dysfunction and microglial activation in associated brain regions in old rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2015 Feb;118:74-9. doi: 10.1016/j.nlm.2014.11.009. Epub 2014 Nov 21.
32. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Mar;45(3):275-89.
33. Овезов АМ, Князев АВ, Пантелеева МВ и др. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(2):61-6. [Ovezov AM, Knyazev AV, Panteleeva MV, et al. Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(2):61-6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-61-66>
34. Peruchio J, Rubio I, Casarejos MJ, et al. Anesthesia with isoflurane increases amyloid pathology in mice models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1245-57. doi: 10.3233/JAD-2010-1318.
35. Run X, Liang Z, Zhang L, et al. Anesthesia induces phosphorylation of tau. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(3):619-26. doi: 10.3233/JAD-2009-1003.
36. Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid beta protein levels under hypoxic conditions. *J Biol Chem.* 2008 May 2;283(18):11866-75. doi: 10.1074/jbc.M800199200. Epub 2008 Mar 6.
37. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(2):201-16. doi: 10.3233/JAD-2011-101680.
38. Chen PL, Yang CW, Tseng YK, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery. *Br J Psychiatry.* 2014 Mar;204(3):188-93. doi: 10.1192/bjp.bp.112.119610. Epub 2013 Jul 25.
39. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110 Suppl 1:i92-7. doi: 10.1093/bja/aes466. Epub 2012 Dec 28.
40. Arora SS, Gooch JL, GarcTa PS. Postoperative cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and anesthesia. *Int J Neurosci.* 2014 Apr;124(4):236-42. doi: 10.3109/00207454.2013.833919. Epub 2013 Sep 27.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.