

Дистанционное ишемическое посткондиционирование при черепно-мозговой травме: обзор экспериментальных и клинических исследований

Н.С. Щербак , И.А. Вознюк

Лаборатория неотложной кардиологии

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ

Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

✉ **Контактная информация:** Щербак Наталия Сергеевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Института биомедицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Email: shcherbakns@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Несмотря на достижения в лечении, основанные на понимании механизмов повреждения головного мозга после ЧМТ, существует очевидная потребность в новых терапевтических стратегиях. В качестве нефармакологической методики для уменьшения вторичного повреждения головного мозга и улучшения клинических исходов у пациентов с ЧМТ может рассматриваться дистанционное ишемическое посткондиционирование (ДИПостК).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение информированности врачей скорой помощи, нейрохирургов, неврологов, нейрофизиологов о возможном использовании концепции ДИПостК у пациентов с ЧМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были проанализированы результаты клинических и экспериментальных исследований применения ДИПостК после ЧМТ. Поиск литературы проводили в электронных поисковых системах PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLibrary (<https://elibrary.ru/>) по ключевым словам: «черепно-мозговая травма», «дистанционное ишемическое кондиционирование». Систематический поиск и отбор публикаций был выполнен в январе–феврале 2023 года. Результаты обзора включали пациентов с установленным диагнозом «черепно-мозговая травма» с последующим применением ДИПостК и животных с экспериментальным моделированием ЧМТ различными способами с последующим ДИПостК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность данных позволяет предположить, что применение концепции дистанционного ишемического посткондиционирования в качестве неинвазивной протективной методики при оказании неотложной помощи у пациентов с черепно-мозговой травмой может способствовать ограничению вторичного повреждения головного мозга. Однако лежащие в основе нейропротективные процессы довольно сложны и нуждаются в дальнейшем изучении. Установление взаимосвязи гуморальных, нейрогенных и воспалительных реакций в ответ на применение дистанционного ишемического посткондиционирования при черепно-мозговой травме будет способствовать пониманию механизмов формирующейся нейропротекции, поможет облегчить течение заболевания и улучшить клинический исход.

Ключевые слова:

дистанционное ишемическое посткондиционирование, нейропротекция, черепно-мозговая травма

Ссылка для цитирования

Щербак Н.С., Вознюк И.А. Дистанционное ишемическое посткондиционирование при черепно-мозговой травме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2024;13(1):79–87. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-1-79-87>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АД — артериальное давление
ДИПостК — дистанционное ишемическое
посткондиционирование
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ШИГ — шкала исходов Глазго
ШКГ — шкала комы Глазго

ACTA1 — α -актин скелетных мышц
IL — интерлейкин
NSE — нейронспецифическая энолаза
S100B — кальций-связывающий белок
SOD — супероксиддисмутаза
TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из пяти основных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. Традиционно в патогенезе ЧМТ выделяют стадию первичного поражения с формированием области контузии в виде повреждения паренхимы, нарушения гемо- и ликворокровоциркуляции и часто с кровоизлияниями различной степени выраженности — от диапедезного пропитывания до формирования гематом. Патологические изменения мозговой ткани, запущенные травмой и развивающиеся впоследствии, называют вторичными, обусловленными каскадом сложных биохимических, метаболических и клеточных процессов [2]. Пациенты, пережившие ЧМТ, впоследствии страдают прогрессирующими когнитивными расстройствами и нейродегенеративными заболеваниями [3]. Тяжелые ЧМТ могут индуцировать воспалительные процессы и полиорганную недостаточность [4].

В основе любого лечения ЧМТ лежит сохранение нервной ткани путем восстановления кровотока и ограничения процессов, поддерживающих гибель и дисфункцию нейронов. Актуальная неотложная помощь при ЧМТ ассоциирована с быстрым восстановлением перфузии головного мозга на фоне нормализации внутричерепного давления, свободы ликворных пространств и беспрепятственного мозгового кровообращения [5]. Однако при восстановлении церебральной перфузии после компрессионно-ишемических явлений на фоне отека и набухания мозговой ткани неизбежно развивается реперфузионное повреждение, которое способно вызывать дополнительную гибель клеток вещества головного мозга и существенно повлиять на неблагоприятный исход [6]. В то время как первичное поражение головного мозга является необратимым, вторичное повреждение потенциально предотвратимо, обратимо и может быть сведено к минимуму [7]. В связи с этим стратегия лечения ЧМТ направлена на минимизацию или профилактику вторичных повреждений головного мозга.

За последние несколько десятилетий были исследованы многочисленные фармакологические субстанции, применявшиеся в попытке повлиять на эти вторичные процессы, однако в настоящее время нет доказанных нейропротективных препаратов, улучшающих неврологический исход после ЧМТ [8]. В связи с этим разработка новых терапевтических концепций и инновационных методологических подходов к ограничению повреждения головного мозга при ЧМТ крайне актуальна. Современная альтернативная стратегия лечения может заключаться в активации типовых эндогенных механизмов защиты, эволюционно заложенных в организме, в том числе адаптивно-приспособительных реакций, запускаемых головным мозгом в ответ на стресс. К числу таких механизмов относится ишемическое кондиционирование, основанное на активации и усилении эндогенной тканевой протекции при воздействии на нее коротких сублетальных периодов ишемии и последующей реперфузии. Такое воздействие дискретной ишемии способствует формированию устойчивости ткани к более сильному ишемическому повреждению [9, 10]. Ишемическое кондиционирование классифицируют по отношению к периоду его формирования при создании повреждения путем ишемии-реперфузии и органа, на который направлен протективный эффект. Предварительное кондицио-

нирование, или преко́ндиционирование, выполняют перед повреждающей ишемией, и оно может быть использовано как протективное воздействие на случай предстоящего повреждения. Преко́ндиционирование применяется в фазу состоявшейся ишемии до этапа реперфузии. Постко́ндиционирование выполняется после ишемического повреждения и может обеспечить защиту в период реперфузии [11]. Кондиционирование может быть локальным, то есть выполняться непосредственно в одном органе, и дистанционным, при котором нормальные ткани подвергаются коротким циклам ишемии и реперфузии, что способствует уменьшению последствий ишемически-реперфузионного повреждения в удаленно поврежденном месте. Точные механизмы, в результате которых формируется протективный ответ при различных вариантах кондиционирования, остаются неясными. Предполагается, что в реализацию эффектов дистанционного ишемического кондиционирования вовлечены механизмы гуморального, нейрогенного регулирования и системного воспалительного ответа [12].

Дистанционное ишемическое постко́ндиционирование (ДИПостК) головного мозга — это процесс формирования глобального нейропротективного эффекта для головного мозга, подвергшегося воздействию повреждающей ишемии с последующим выполнением в реперфузионный период в отдаленных участках организма (чаще в одной конечности) коротких эпизодов ишемии и реперфузии. Короткие ишемические стимулы конечности активизируют многочисленные сигнальные пути. Дистанционная передача сигналов от конечностей к головному мозгу может происходить через циркулирующие биохимические факторы, иммунные клетки и (или) в результате стимуляции вегетативной нервной системы [13]. Впервые концепция ДИПостК конечностей была показана в 1997 году в исследовании на крысах для обеспечения кардиопротекции [14]. В клинической практике протективный эффект ДИПостК впервые был показан в 2006 году при использовании после инфаркта миокарда [15].

В многочисленных экспериментальных исследованиях на разных моделях ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга нейропротективный эффект был доказан гистологически и функционально при использовании как дистанционного, так и локального ишемического постко́ндиционирования [16–22]. В клинической практике нейропротективная эффективность стратегии ДИПостК была показана у пациентов с острым ишемическим инсультом в исследованиях *RECAST* и *RECAST-2* в 2017 и 2019 годах [23, 24]. При этом существуют клинические исследования, в которых не была установлена эффективность ДИПостК [13], что может объясняться неоднородностью исследуемой группы пациентов с инсультом, а также примененным протоколом постко́ндиционирования. В настоящее время многие клинические исследования, посвященные применению ДИПостК при ишемическом и геморрагическом инсультах, на фоне стеноза средней мозговой или сонных артерий при поражении спинного мозга, находятся на стадии продолжения (*RESIST*, *RECAST-3*, *REVISE-2* и др.) [13]. Несмотря на разную первичную патологию, ишемия головного мозга и вторичное повреждение при ЧМТ имеют общие процессы, включая воспаление, окислительный стресс и проницаемость гематоэнцефалического барь-

ера [25, 26]. Поэтому ДИПостК может рассматриваться в качестве перспективной терапевтической стратегии, направленной на ограничение формирования вторичных повреждений при ЧМТ.

Цель исследования: повышение информированности врачей скорой помощи, нейрохирургов, неврологов и нейрофизиологов о возможном использовании концепции ДИПостК у пациентов с ЧМТ.

Проведение обзора литературы, посвященной изучению применения ДИПостК после ЧМТ в клинической практике и в эксперименте у животных, будет способствовать расшифровке механизмов реализации нейропротективного эффекта и поможет предоставить новые сведения для будущих фундаментальных и клинических исследований с целью последующего возможного внедрения применения этой методики в области неотложной медицины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществляли в электронных базах *PubMed* и *eLibrary* без ограничения по году публикации. Были использованы следующие ключевые слова: «дистанционное ишемическое кондиционирование» или *“remote ischemic conditioning”*, «черепно-мозговая травма» или *“traumatic brain injury”*. Для анализа отбирали публикации, в которых оценивали эффективность применения ДИПостК у пациентов с ЧМТ в клинической практике или при экспериментальном моделировании ЧМТ у животных. Публикации были исключены из анализа, если они: 1) были обзорами или докладами (тезисами) симпозиумов; 2) содержали не относящиеся к теме результаты, воздействия или сравнения. Результаты представлены в повествовательной форме. Метаанализ данных не проводили из-за неоднородности исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в ходе первоначального поиска было найдено 12 публикаций. Далее 5 статей были исключены из рассмотрения после анализа заголовков и резюме. После последующей полнотекстовой проверки для анализа были отобраны 5 публикаций, из которых в 2 были представлены результаты клинических исследований, а в 3 — результаты, полученные при моделировании экспериментальной ЧМТ у мелких лабораторных животных.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

К моменту написания обзора существует два клинических исследования ДИПостК при ЧМТ, результаты которых были опубликованы в 2015 и 2021 годах. Исследования выполнены с участием небольшой когорты пациентов с ЧМТ: в первом исследовании группы сравнения включали по 20 человек, а во втором — по 21 человеку [25, 27].

Для оценки тяжести и мониторинга эффективности вмешательств в отношении симптомов и патологий, связанных с ЧМТ, используют биомаркеры повреждения [28]. После тяжелой ЧМТ или подозрения на нее в сыворотке крови пациентов повышается концентрация кальций-связывающего белка *S100 B (S-100B)*, нейронспецифической эналазы (*NSE*), убиквитин C-концевого изофермента гидролазы *L1 (UCH-L1)*, глияльного фибриллярного кислого белка

(*GFAP*), интерлейкина-6 (*IL-6*), интерлейкина-10 (*IL-10*), интерферона-гамма (*IFN-γ*), трансформирующего фактора роста-бета (*TGF-β*), лимфотоксина-альфа, фактора некроза опухоли-альфа (*TNF-α*) и молекул межклеточной адгезии 1-го типа (*ICAM-1*) [28–30]. При этом существует мнение, что повышение *IL-10* может играть защитную роль, поскольку известно, что *IL-10* ограничивает повреждение тканей и уменьшает воспаление путем ингибирования синтеза *TNF-α* [31]. Необходимо также отметить, серийный отбор многих из перечисленных биомаркеров в сыворотке пациентов с тяжелой ЧМТ выявил разные временные траектории, что существенно затрудняет их использование для контроля лечения и прогнозирования исходов. Сегодня считается, что траектории идеальных биомаркеров мониторинга должны соответствовать или предсказывать симптомы развивающейся патологии [32]. Вероятно, что наиболее действенными инструментами при мониторинге и прогнозировании течения ЧМТ могут служить результаты метаболомного и протеомного анализов [33].

Первые результаты клинического применения ДИПостК при ЧМТ были получены в пилотном проспективном рандомизированном интервенционном исследовании [25]. В исследование были включены пациенты, средний возраст которых составил 46 лет; у них была диагностирована тупая ЧМТ с тяжестью 8 или ниже по шкале комы Глазго (ШКГ — *GCS, Glasgow Coma Scale*) и внутричерепным кровоизлиянием, подтвержденным компьютерной томографией. В дополнении к стационарному лечению применяли протокол ДИПостК, который был разработан ранее для пациентов с острым инфарктом миокарда [34]. ДИПостК у пациентов с ЧМТ проводили с помощью стандартной ручной манжеты для измерения артериального давления (АД). Уровень давления в манжете поддерживали на 30 мм рт.ст. выше, чем систолическое АД пациента. В течение одного часа после поступления пациента с ЧМТ в стационар проводили ДИПостК, которое длилось 40 минут, и было представлено в виде четырех циклов окклюзии/реперфузии по 5 минут. У пациентов с ЧМТ через 6 и 24 часа после применения ДИПостК отмечалось существенное снижение уровня в сыворотке крови *S100B* и *NSE* по сравнению с пациентами с ЧМТ, но без применения ДИПостК. Авторы исследования предположили, что наблюдаемое снижение содержания биомаркеров острого нейронного повреждения обусловлено нейропротективным эффектом примененного ДИПостК [25].

Второе клиническое исследование по изучению применения ДИПостК было проведено с участием пациентов с ЧМТ, тяжесть которой составляла от 3 до 12 баллов по ШКГ, возраст пациентов находился в диапазоне от 14 до 65 лет [27]. Пациентам в течение первых 6 часов после ЧМТ в дополнении к стационарному лечению выполняли ДИПостК на верхней конечности с использованием стандартной ручной манжеты, уровень давления в которой поддерживали на 25 мм рт.ст. выше систолического АД пациента. Продолжительность процедуры ДИПостК составляла 40 минут и была представлена в виде четырех циклов окклюзии/реперфузии по 5 минут [19]. Изучали влияния ДИПостК на окислительный стресс и воспалительные реакции. Для прогностической оценки травмы головы использовали шкалу исходов Глазго расширенную (ШИГ — *GOSE, Glasgow Outcome Scale-Extended*).

Оценку острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений состояния проводили по шкале APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), а тяжесть повреждения головного мозга оценивали по классификации Marshall, основываясь на результатах неконтрастной компьютерной томографии. У пациентов с ЧМТ через 72 часа и на 6-й день после применения ДИПостК отмечалось существенное повышение уровней IL-10 и супероксиддисмутазы (SOD) в сыворотке крови по сравнению с данными у пациентов без применения ДИПостК. Авторы исследования повышение уровней этих двух биомаркеров в сыворотке крови больных с ЧМТ и применением ДИПостК рассматривали как нейропротективный эффект от данного воздействия, исходя из того, что IL-10 может обладать защитными свойствами, ингибируя синтез TNF- α , и острый инсульт сопровождается снижением активности SOD в сыворотке крови [31, 35]. Однако в экспериментальном исследовании применение ДИПостК, выполненное на конечностях после ишемического повреждения желудка у крыс, способствовало уменьшению повреждения и сопровождалось снижением активности SOD в ткани желудка, измеренной через 6 часов [36]. У пациентов с ЧМТ с применением и без применения ДИПостК отмечалось снижение содержания TNF- α в сыворотке крови через 72 часа и на 6-е сутки. При этом в группе с применением ДИПостК через 72 часа уровень TNF- α в сыворотке был выше, а через 6 суток ниже, чем у пациентов без ДИПостК [27]. TNF- α — это сигнальный белок (цитокин), участвующий в системном воспалении, который отвечает за развитие острой фазы реакции и играет важную роль в воспалительных процессах посредством активации нейтрофилов, эндотелиальных клеток и гранулоцитов [37]. Возможно, что более высокий уровень TNF- α на определенном временном этапе патологического процесса после применения ДИПостК при ЧМТ приводит к формированию нейропротективного эффекта, поскольку известно, что он может способствовать выработке фактора роста нервов (NGF) [38]. У пациентов группы с ДИПостК через 28 дней балл по расширенной ШИГ был выше, показатель по шкале Marshall улучшался к 6-м и 28-м суткам, физиологическое состояние по шкале APACHE II набрало меньше баллов по сравнению с пациентами с ЧМТ, но без применения ДИПостК [27]. Известно, что высокий балл по шкале APACHE II ассоциирован с высокой смертностью [39].

Опубликованные результаты проведенных клинических исследований по изучению применения ДИПостК у пациентов с ЧМТ единичны, и многие сведения еще не получены. Для ответов на возникающие вопросы необходимо дальнейшее проведение более крупных клинических испытаний, позволяющих оценить эффективность воздействия ДИПостК с учетом пола и возраста пациентов, тяжести ЧМТ, сопутствующей патологии, наркоза. Это позволит изучить на безопасность и эффективность такой простой в осуществлении терапевтический подход для потенциального ограничения вторичного повреждения при ЧМТ, что позволит внедрить эту методику в тактику мероприятий при оказании неотложной помощи.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Краткая характеристика исследований [40–42], посвященных изучению влияния ДИПостК при моделировании ЧМТ у животных, представлена в таблице. Все исследования были выполнены на самцах мышей с использованием двух экспериментальных моделей ЧМТ (таблица). Известно, что экспериментальные модели ЧМТ у грызунов распределяют на четыре типа в зависимости от способа воздействия на головной мозг: 1) жидкостно-перкуSSIONная модель; 2) контролируемое корковое повреждение; 3) модель падающего груза; 4) травма, вызванная ударной волной [43]. В исследованиях изучали эффекты ДИПостК при его применении в ранний (до 1 часа) и отдаленный реперфузионный периоды, а также воздействие продолжительного ДИПостК после ЧМТ.

Первое экспериментальное исследование, в котором изучали нейропротективный эффект применения ДИПостК после ЧМТ, было проведено в 2017 году на мышах [40]. Было показано, что применение ДИПостК на правой бедренной артерии через 2 часа после моделирования ЧМТ путем контролируемого коркового повреждения головного мозга способствует уменьшению количества поврежденных нейронов и астроглиоза в поле CA1 гиппокампа, когнитивных и двигательных нарушений, возникающих после травмы (см. таблицу). В исследовании также отмечалось снижение уровня TNF- α в сыворотке крови мышей в группе с ДИПостК, это позволило предположить, что применение ДИПостК после ЧМТ обладает иммуномодулирующим эффектом [40]. Ранее было показано, что применение ДИПостК ослабляет воспалительные реакции у мышей с липополисахарид-индуцированным системным воспалением [44]. Когнитивные функции в группе мышей с ЧМТ и ДИПостК улучшались к 24, 48 и 72 часам, а далее к 96 часам наблюдений отмечалось их значительное снижение. Схожие наблюдения по сохранению нейропротективного эффекта ишемического кондиционирования только в течение 24–54 часов после применения были отмечены у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием [45]. Это позволяет предположить, что нейропротективный эффект ДИПостК снижается с течением времени и, вероятно, что более длительные периоды окклюзии/реперфузии или большее количество циклов смогут формировать более устойчивый нейропротективный ответ.

Воздействие продолжительного ДИПостК на когнитивные и двигательные функции было изучено на аналогичной модели ЧМТ у мышей (см. таблицу) [41]. Было показано, что применение продолжительного ДИПостК, представленного в виде шести циклов ишемии/реперфузии задней конечности в течение 6 дней подряд после ЧМТ, способствует уменьшению количества поврежденных нейронов и астроцитов в поле CA1 гиппокампа и улучшению когнитивных и двигательных функций в течение 21 дня наблюдений [41].

Влияние ДИПостК на уровни циркулирующих белков и метаболитов в плазме мышей при диффузной ЧМТ изучали в третьем экспериментальном исследовании (см. таблицу) [42]. Был проведен целена-

Таблица

Публикации, отобранные для анализа применения дистанционного ишемического посткондиционирования (ДИПостК) при черепно-мозговой травме (ЧМТ) в экспериментальных исследованиях

Table

Publications selected for analysis of remote ischemic postconditioning (RIPostC) for traumatic brain injury (TBI) in experimental studies

Параметры экспериментальной модели			Исследование		Эффект		Публикации
Вид Линия Пол Возраст	Модель ЧМТ	Протокол ДИПостК	Функциональные тесты	Орган (ткань)	Биохимический морфологический	Функциональный	
Мыши C57BL/6 ♂ 2–3 мес	Контролируемое корковое повреждение	Через 2 часа после ЧМТ 6 циклов окклюзия правой бедренной артерии/реперфузия по 4 мин/4 мин	Тест <i>RotaRod</i> (вращающийся стержень); тест распознавания новых объектов	Кровь Поле CA1 гиппокампа	Без изменений: <i>GFAP</i> , <i>S-100</i> ; <i>NSE</i> ; <i>IL-1β</i> , миелопероксидаза; ↓ <i>TNF-α</i> ↓ поврежденные нейроны; ↓ экспрессия <i>GFAP</i> ; ↓ астроглиоз	↑ когнитивные функции через 24, 48, 72 часа; без изменений когнитивные функции через 96 часов; ↓ двигательные нарушения через 48, 72, 96, 120 часов	40
Мыши C57BL/6 ♂ 2–3 мес	Контролируемое корковое повреждение	Через 2, 24, 48, 72, 96, 120 часов после ЧМТ 6 циклов сдавление задней конечности/реперфузия по 4 мин/4 мин	Тест <i>RotaRod</i> (вращающийся стержень); тест распознавания новых объектов	Поле CA1 гиппокампа	↓ поврежденные нейроны; ↓ астроциты	↑ когнитивные функции на 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 14-й, 21-й день; ↓ двигательные нарушения на 4-й, 5-й, 7-й, 14-й, 21-й день	41
Мыши C57BL/6 ♂ 2–2,5 мес	Жидкостно-перкуссионная модель	Через 1 час после ЧМТ 4 цикла сдавление задней конечности/реперфузия по 5 мин/5 мин	Оценка рефлекса выпрямления	Кровь	↑ 6 аминокислот (<i>Asn</i> , <i>Pro</i> , <i>Glu</i> , <i>Gly</i> , <i>Thr</i> , <i>Tyr</i>); ↑ карнозин; ↑ 2 ацилкарнитина (<i>C2</i> и <i>C3</i>); ↓ <i>ACTA1</i>	Без изменений рефлекс выпрямления	42

Примечания: ↑ и ↓ – увеличение и снижение уровня по сравнению с черепно-мозговой травмой; *ACTA* – α-актин скелетных мышц
Notes: ↑ and ↓ – increase and decrease in the level compared to the TBI; *ACTA* – skeletal muscle α-actin

правленный метаболомный анализ с использованием масс-спектрометрии 185 метаболитов, включая аминокислоты, биогенные амины, глицерофосфолипиды, сфинголипиды, ацилкарнитины и метаболиты гексозы. Результаты метаболомного анализа показали, что через 24 часа в сыворотке крови животных с ЧМТ отмечалось значимое снижение концентрации девяти метаболитов (шесть аминокислот, два ацилкарнитина и карнозин) по сравнению с ложнооперированными мышами. Применение ДИПостК после ЧМТ способствовало повышению концентрации этих метаболитов в крови по сравнению с таковой у мышей с ЧМТ, но без ДИПостК, и достигало значений, наблюдаемых у животных ложнооперированной группы (см. таблицу). При этом необходимо отметить, что метаболомный анализ целесообразно проводить как для крови, так и для ликвора, поскольку эти биожидкости имеют разные свойства и биологические функции, в которых метаболиты могут дифференцированно разлагаться. Используя протеомный анализ, было идентифицировано 24 предполагаемых биомаркера ЧМТ и примененного протокола ДИПостК. Последующий статистический анализ с учетом коррекций Бенджамини–Хохберга показал, что в крови животных с ЧМТ концентрация α-актина скелетных мышц (*ACTA1*) существенно выше по сравнению с концентрацией у ложнооперированных животных. Применение ДИПостК после ЧМТ способствовало снижению содержания *ACTA1* по сравнению с таковой у животных с ЧМТ, но без ДИПостК. Также при использовании протеомного анализа в образцах крови группы животных с ЧМТ и ДИПостК был выявлен и идентифицирован обогащенный *BAG2* – сигнальный путь, включающий катепсин *B* (*CTSB*) и белки теплового шока 5, 8 и 9 (*HSPA5*, *HSPA8* и *HSPA9* соответственно). Кроме того, только в группе животных с ЧМТ был обогащен *IGF-1* – сигнальный путь (инсулиноподобный фактор роста 1, *IGF-1*) [42]. Известно, что *IGF-1* – это гормон, который регулирует пластичность мозга. В другом исследовании после моделирования

ЧМТ у мышей путем контролируемого коркового повреждения отмечалось повышение *IGF-1* в ткани головного мозга по сравнению с данными у ложнооперированных животных [46]. При этом в клинических исследованиях было показано, что у пациентов с ЧМТ уровень *IGF-1* в сыворотке крови понижается, а его экзогенное увеличение способствует выживанию нейронов после травмы [47]. Необходимо отметить, что в проведенном исследовании при изучении влияния ДИПостК при ЧМТ было показано изменение уровней белка и метаболитов в плазме крови мышей, при этом функционально или гистологически не был показан нейропротективный эффект примененного протокола посткондиционирования.

Дальнейшие экспериментальные исследования с участием животных разных видов, линий, возрастов и пола с использованием гистологических и функциональных критериев оценки нейропротективного эффекта для различных моделей ЧМТ и протоколов ДИПостК, а также методов анализа, включая технологии, связанные с изысканиями в области протеомики, метаболомики и транскриптомики, позволят выявить циркулирующие молекулярные и биохимические факторы, понять их роль в обмене информацией от конечности к головному мозгу при формировании протекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество клинических и экспериментальных исследований изучения дистанционного ишемического посткондиционирования при черепно-мозговой травме сегодня невелико, однако опираясь на уже полученный опыт и знания, планирование будущих экспериментальных и клинических исследований возможно развивать и оптимизировать. Механизмы, лежащие в основе формирования нейропротективного ответа, сложны и нуждаются в дальнейшем изучении. Наиболее перспективное направление в их поиске связано с установлением взаимосвязи системных воспа-

лительных реакций с гуморальными и нейрогенными механизмами регуляции в ответ на применение дистанционного ишемического посткондиционирования при черепно-мозговой травме. Обнаруженные закономерности позволят определить оптимальные режимы дозирования и возможную частоту применения дискретных ишемических стимулов для достижения положительного протективного эффекта. Кроме того, знание этих защитных механизмов позволит создать медикаментозную версию нейропротективной терапии, способной остановить прогрессирование патологического процесса и улучшить клинический исход при черепно-мозговой травме.

Очевидно, что использование концепции дистанционного ишемического посткондиционирования у

пациентов с черепно-мозговой травмой имеет большой потенциал для включения в будущем этой методики в алгоритм оказания неотложной помощи при черепно-мозговой травме в ситуациях, когда нет немедленного доступа к специализированной медицинской помощи, в том числе на месте получения травмы. Процедура представляется простой в обучении, не сопряжена с риском, а ее выполнение требует только компрессионной манжеты или жгута для краткосрочного ограничения кровоснабжения конечности, в связи с чем применение дистанционного ишемического посткондиционирования может быть использовано при оказании неотложной помощи на догоспитальном этапе с целью улучшения клинических исходов у пациентов с черепно-мозговой травмой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):728–741. PMID: 18635021 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
- Godoy DA, Rubiano A, Rabenstein AA, Bullock R, Sahuquillo J. Moderate traumatic brain injury: the grey zone of neurotrauma. *Neurocrit Care*. 2016;25(2):306–319. PMID: 26927279 <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0253-y>
- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018;130(4):1080–1097. PMID: 29701556 <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>
- Kerr NA, de Rivero Vaccari JP, Abbassi S, Kaur H, Zambrano R, Wu S, et al. Traumatic brain injury-induced acute lung injury: evidence for activation and inhibition of a neural-respiratory-inflammasome axis. *J Neurotrauma*. 2018;35(17):2067–2076. PMID: 29648974 <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5430>
- Santistevan JR. Acute limb ischemia: an emergency medicine approach. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):889–909. PMID: 28987435 <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.006>
- Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema. *Int J Stroke*. 2015;10(2):143–152. PMID: 25598025 <https://doi.org/10.1111/ijis.12434>
- Wang HC, Sun CF, Chen H, Chen MS, Shen G, Ma YB, et al. Where are we in the modelling of traumatic brain injury? Models complicated by secondary brain insults. *Brain Inj*. 2014;28(12):1491–1503. PMID: 25111457 <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.943288>
- Chakraborty S, Skolnick B, Narayan RK. Neuroprotection Trials in Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(4):29. PMID: 26883431 <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0625-x>
- Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):398–412. PMID: 19296922 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70054-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70054-7)
- Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;(6):42–50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i6.283>
- Stetler RA, Leak RK, Gan Y, Li P, Zhang F, Hu X, et al. Preconditioning provides neuroprotection in models of CNS disease: paradigms and clinical significance. *Prog Neurobiol*. 2014;114: 58–83. PMID: 24389580 <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.005>
- Heusch G, Bötter HE, Przyklen K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(2):177–195. PMID: 25593060 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.031>
- Mollet I, Marto JP, Mendonça M, Baptista MV, Vieira HLA. Remote but not distant: a review on experimental models and clinical trials in remote ischemic conditioning as potential therapy in ischemic stroke. *Mol Neurobiol*. 2022;59(1):294–325. PMID: 34686988 <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02585-6>
- Oxman T, Arad M, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol*. 1997;273(4):H1707–1712. PMID: 9362234 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1707>
- Cheung MM, Kharbada RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11): 2277–2282. PMID: 16750696 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.066>
- Щербак Н.С., Галагудза М.М., Кузьменков А.Н., Овчинников Д.А., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р. и др. Морфофункциональные изменения зоны CA1 гиппокампа у монгольских песчанок при применении ишемического посткондиционирования. *Морфология*. 2012;142(5):12–16.
- Shcherbak N, Popovetsky M, Galagudza M, Barantsevitch E, Shlyakhto E. The infarct-limiting effect of cerebral ischaemic postconditioning in rats depends on the middle cerebral artery branching pattern. *Int J Exp Pathol*. 2013;94(1):34–38. PMID: 23198989 <https://doi.org/10.1111/iep.12003>
- Щербак Н.С., Юкина Г.Ю., Сухорукова Е.Г., Томсон В.В. Влияние ишемического посткондиционирования на реакцию микроглии неокортекса при глобальной ишемии головного мозга у крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(2):59–66. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66>
- Saxena P, Newman MA, Shehatha JS, Redington AN, Konstantinov IE. Remote ischemic conditioning: evolution of the concept, mechanisms, and clinical application. *J Card Surg*. 2010;25(1):127–134. PMID: 19549044 <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00820.x>
- Basalay MV, Davidson SM, Gourine AV, Yellon DM. Neural mechanisms in remote ischaemic conditioning in the heart and brain: mechanistic and translational aspects. *Basic Res Cardiol*. 2018;113(4):25. PMID: 29858664 <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0684-z>
- Chen G, Thakkar M, Robinson C, Doré S. Limb remote ischemic conditioning: mechanisms, anesthetics, and the potential for expanding therapeutic options. *Front Neurol*. 2018;9:40. PMID: 29467715 <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00040>
- Ren C, Yan Z, Wei D, Gao X, Chen X, Zhao H. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats. *Brain Res*. 2009;1288:88–94. PMID: 19631625 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.029>
- England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan S, Donnelly R, Barrett DA, Sarmad S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): A pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(5):1412–1415. PMID: 28265014 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016429>
- England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan SE, Woodhouse L, Jackson B, Sprigg N, et al. Remote ischemic conditioning after stroke trial 2: A phase IIb randomized controlled trial in hyperacute stroke. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(25):013572. PMID: 31747864 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013572>
- Joseph B, Pandit V, Zangbar B, Kulvatunyoun N, Khalil M, Tang A, et al. Secondary brain injury in trauma patients: the effects of remote ischemic conditioning. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(4):698–703. PMID: 25742251 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000584>
- Di Battista AP, Buonora JE, Rhind SG, Hutchison MG, Baker AJ, Rizoli SB, et al. Blood biomarkers in moderate-to-severe traumatic brain injury: potential utility of a multi-marker approach in characterizing outcome. *Front Neurol*. 2015;6:110. PMID: 26074866 <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00110>
- Hodoodi F, Allah-Tavakoli M, Tajik F, Fatemi I, Moghadam Ahmadi A. The effect of head cooling and remote ischemic conditioning on patients with traumatic brain injury. *iScience*. 2021;24(6):102472. PMID: 34169235 <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102472>
- Su YS, Schuster JM, Smith DH, Stein SC. Cost-effectiveness of biomarker screening for traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2019;36(13):2083–2091. PMID: 30547708 <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6020>
- Jones A, Jarvis P. Review of the potential use of blood neuro-biomarkers in the diagnosis of mild traumatic brain injury. *Clin Exp Emerg Med*. 2017;4(3):121–127. PMID: 29026884 <https://doi.org/10.15441/ceem.17.226>
- Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(2):101–105. PMID: 12386508 <https://doi.org/10.1097/00075198-200204000-00002>

31. Ribbons KA, Thompson JH, Liu X, Pennline K, Clark DA, Miller MJ. Anti-inflammatory properties of interleukin-10 administration in hapten-induced colitis. *Eur J Pharmacol.* 1997;323(2-3):245-254. PMID: 9128846 [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)00017-4](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)00017-4)
32. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Büki A, Bellander BM, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: a systematic review. *Front Neurol.* 2017;8:300. PMID: 28717351 <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00300>
33. Posti JP, Dickens AM, Orešić M, Hyötyläinen T, Tenovuo O. Metabolomics profiling as a diagnostic tool in severe traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2017;8:398. PMID: 28868043 <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00398> eCollection 2017.
34. Bøtker HE, Kharbada R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9716):727-734. PMID: 20189026 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62001-8)
35. Leinonen JS, Ahonen JP, Lönnrot K, Jehkonen M, Dastidar P, Molnár G, et al. Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke.* 2000;31(1):33-39. PMID: 10625712 <https://doi.org/10.1161/01.str.31.1.33>
36. Wang T, Zhou YT, Chen XN, Zhu AX, Wu BH. Remote ischemic post-conditioning protects against gastric mucosal lesions in rats. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9519-9527. PMID: 25071347 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9519>
37. Hess DC. (ed.). *Cell Therapy for Brain Injury.* Springer Cham; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15063-5>
38. Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann MC, Laurer HL, McIntosh TK. The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury. *Mol Neurobiol.* 2001;24(1-3):169-181. PMID: 11831551 <https://doi.org/10.1385/MN.24.1.3.169>
39. Bian Y, Zhang P, Xiong Y, Xu F, Zhu S, Tang Z, et al. Application of the APACHE II score to assess the condition of patients with critical neurological diseases. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(4):651-656. PMID: 25567549 <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0420-x>
40. Sandweiss AJ, Azim A, Ibraheem K, Largent-Milnes TM, Rhee P, Vanderah TW, et al. Remote ischemic conditioning preserves cognition and motor coordination in a mouse model of traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(6):1074-1081. PMID: 28609381 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001626>
41. Pandit V, Khan M, Zakaria ER, Largent-Milnes TM, Hamidi M, O'Keeffe T, et al. Continuous remote ischemic conditioning attenuates cognitive and motor deficits from moderate traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(1):48-53. PMID: 29443855 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001835>
42. Saber M, Rice AD, Christie I, Roberts RG, Knox KS, Nakaji P, et al. Remote ischemic conditioning reduced acute lung injury after traumatic brain injury in the mouse. *Shock.* 2021;55(2):256-267. PMID: 32769821 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001618>
43. Shah EJ, Gurdziel K, Ruden DM. Mammalian models of traumatic brain injury and a place for drosophila in TBI research. *Front Neurosci.* 2019;13:409. PMID: 31105519 <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00409> eCollection 2019.
44. Kim YH, Yoon DW, Kim JH, Lee JH, Lim CH. Effect of remote ischemic post-conditioning on systemic inflammatory response and survival rate in lipopolysaccharide-induced systemic inflammation model. *J Inflamm (Lond).* 2014;11:16. PMID: 24904237 <https://doi.org/10.1186/1476-9255-11-16>
45. Gonzalez NR, Hamilton R, Bilgin-Freiert A, Dusick J, Vespa P, Hu X, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of remote ischemic preconditioning in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:193-198. PMID: 22890668 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_36
46. Madathil SK, Evans HN, Saatman KE. Temporal and regional changes in IGF-1/IGF-1R signaling in the mouse brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010;27(1):95-107. PMID: 19751099 <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1002>
47. Kobeissy FH. (ed.). *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor&Francis; 2015.

REFERENCES

1. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):728-741. PMID: 18635021 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
2. Godoy DA, Rubiano A, Rabinstein AA, Bullock R, Sahuquillo J. Moderate traumatic brain injury: the grey zone of neurotrauma. *Neurocrit Care.* 2016;25(2):306-319. PMID: 26927279 <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0253-y>
3. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018;130(4):1080-1097. PMID: 29701556 <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>
4. Kerr NA, de Rivero Vaccari JP, Abbassi S, Kaur H, Zambrano R, Wu S, et al. Traumatic brain injury-induced acute lung injury: evidence for activation and inhibition of a neural-respiratory-inflammasome axis. *J Neurotrauma.* 2018;35(17):2067-2076. PMID: 29648974 <https://doi.org/10.1089/neu.2017.15430>
5. Santistevan JR. Acute limb ischemia: an emergency medicine approach. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(4):889-909. PMID: 28987435 <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.006>
6. Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema. *Int J Stroke.* 2015;10(2):143-152. PMID: 25598025 <https://doi.org/10.1111/ijls.12454>
7. Wang HC, Sun CF, Chen H, Chen MS, Shen G, Ma YB, et al. Where are we in the modelling of traumatic brain injury? Models complicated by secondary brain insults. *Brain Inj.* 2014;28(12):1491-1503. PMID: 25111457 <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.943288>
8. Chakraborty S, Skolnick B, Narayan RK. Neuroprotection Trials in Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):29. PMID: 26883431 <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0625-x>
9. Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):398-412. PMID: 19296922 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70054-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70054-7)
10. Shlyakhto EV, Barantsevich EP, Shcherbak NS, Galagudza MM. Molecular Mechanisms of Development of Cerebral Tolerance to Ischemia. Part 1. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2012;67(6):42-50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i6.283>
11. Stetler RA, Leak RK, Gan Y, Li P, Zhang F, Hu X, et al. Preconditioning provides neuroprotection in models of CNS disease: paradigms and clinical significance. *Prog Neurobiol.* 2014; 114: 58-83. PMID: 24389580 <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.005>
12. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic preconditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(2):177-195. PMID: 25593060 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.031>
13. Mollet I, Marto JP, Mendonça M, Baptista MV, Vieira HLA. Remote but not distant: a review on experimental models and clinical trials in remote ischemic conditioning as potential therapy in ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2022;59(1):294-325. PMID: 34686988 <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02585-6>
14. Oxman T, Arad M, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol.* 1997;273(4):H1707-1712. PMID: 9362234 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1707>
15. Cheung MM, Kharbada RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11): 2277-2282. PMID: 16750696 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.01.066>
16. Shcherbak NS, Galagudza MM, Kuz'menkov AN, Ovchinnikov DA, Yukina GYu, Barantsevich YeR, et al. Morpho-Functional Changes of Hippocampal CA1 Area in Mongolian Gerbils After Ischemic Postconditioning. *Morphology.* 2012;142(5):12-16. (In Russ.)
17. Shcherbak N, Popovetsky M, Galagudza M, Barantsevich E, Shlyakhto E. The infarct-limiting effect of cerebral ischaemic postconditioning in rats depends on the middle cerebral artery branching pattern. *Int J Exp Pathol.* 2013;94(1):34-38. PMID: 23198989 <https://doi.org/10.1111/iep.12003>
18. Shcherbak NS, Yukina GYu, Sukhorukova EG, Thomson VV. Effect of ischemic postconditioning on reaction of neocortex microglia after global brain ischemia in rats. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2020;19(2):59-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66>
19. Saxena P, Newman MA, Shehatha JS, Redington AN, Konstantinov IE. Remote ischemic conditioning: evolution of the concept, mechanisms, and clinical application. *J Card Surg.* 2010;25(1):127-134. PMID: 19549044 <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00820.x>
20. Basalay MV, Davidson SM, Gourine AV, Yellon DM. Neural mechanisms in remote ischaemic preconditioning in the heart and brain: mechanistic and translational aspects. *Basic Res Cardiol.* 2018;113(4):25. PMID: 29858664 <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0684-z>
21. Chen G, Thakkar M, Robinson C, Doré S. Limb remote ischemic preconditioning: mechanisms, anesthetics, and the potential for expanding therapeutic options. *Front Neurol.* 2018;9:40. PMID: 29467715 <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00040>
22. Ren C, Yan Z, Wei D, Gao X, Chen X, Zhao H. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats. *Brain Res.* 2009;1288:88-94. PMID: 19631625 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.029>
23. England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan S, Donnelly R, Barrett DA, Sarmad S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): A pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2017;48(5):1412-1415. PMID: 28265014 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016429>

24. England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan SE, Woodhouse L, Jackson B, Sprigg N, et al. Remote ischemic conditioning after stroke trial 2: A phase IIb randomized controlled trial in hyperacute stroke. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(23):013572. PMID: 31747864 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013572>
25. Joseph B, Pandit V, Zangbar B, Kulvatunyoun N, Khalil M, Tang A, et al. Secondary brain injury in trauma patients: the effects of remote ischemic conditioning. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(4):698–703. PMID: 25742251 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000584>
26. Di Battista AP, Buonora JE, Rhind SG, Hutchison MG, Baker AJ, Rizoli SB, et al. Blood biomarkers in moderate-to-severe traumatic brain injury: potential utility of a multi-marker approach in characterizing outcome. *Front Neurol.* 2015;6:110. PMID: 26074866 <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00110>
27. Hodoodi F, Allah-Tavakoli M, Tajik F, Fatemi I, Moghadam Ahmadi A. The effect of head cooling and remote ischemic conditioning on patients with traumatic brain injury. *iScience.* 2021;24(6):102472. PMID: 34169235 <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102472>
28. Su YS, Schuster JM, Smith DH, Stein SC. Cost-effectiveness of biomarker screening for traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(13):2083–2091. PMID: 30547708 <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6020>
29. Jones A, Jarvis P. Review of the potential use of blood neuro-biomarkers in the diagnosis of mild traumatic brain injury. *Clin Exp Emerg Med.* 2017;4(3):121–127. PMID: 29026884 <https://doi.org/10.15441/ceem.17.226>
30. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(2):101–105. PMID: 12386508 <https://doi.org/10.1097/00075198-200204000-00002>
31. Ribbons KA, Thompson JH, Liu X, Pennline K, Clark DA, Miller MJ. Anti-inflammatory properties of interleukin-10 administration in hapten-induced colitis. *Eur J Pharmacol.* 1997;323(2–3):245–254. PMID: 9128846 [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)00017-4](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)00017-4)
32. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Büki A, Bellander BM, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: a systematic review. *Front Neurol.* 2017;8:300. PMID: 28717351 <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00300>
33. Posti JP, Dickens AM, Orešić M, Hyötyläinen T, Tenovuori O. Metabolomics profiling as a diagnostic tool in severe traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2017;8:398. PMID: 28868043 <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00398> eCollection 2017.
34. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9716):727–734. PMID: 20189026 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62001-8)
35. Leinonen JS, Ahonen JP, Lönnrot K, Jehkonen M, Dastidar P, Molnár G, et al. Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke.* 2000;31(1):33–39. PMID: 10625712 <https://doi.org/10.1161/01.str.31.1.33>
36. Wang T, Zhou YT, Chen XN, Zhu AX, Wu BH. Remote ischemic post-conditioning protects against gastric mucosal lesions in rats. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9519–9527. PMID: 25071347 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9519>
37. Hess DC. (ed.). *Cell Therapy for Brain Injury.* Springer Cham; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15063-5>
38. Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann MC, Laurer HL, McIntosh TK. The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury. *Mol Neurobiol.* 2001;24(1–3):169–181. PMID: 11831551 <https://doi.org/10.1385/MN:24:1-3:169>
39. Bian Y, Zhang P, Xiong Y, Xu F, Zhu S, Tang Z, et al. Application of the APACHE II score to assess the condition of patients with critical neurological diseases. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(4):651–656. PMID: 25567549 <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0420-x>
40. Sandweiss AJ, Azim A, Ibraheem K, Largent-Milnes TM, Rhee P, Vnderah TW, et al. Remote ischemic conditioning preserves cognition and motor coordination in a mouse model of traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(6):1074–1081. PMID: 28609381 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001626>
41. Pandit V, Khan M, Zakaria ER, Largent-Milnes TM, Hamidi M, O'Keeffe T, et al. Continuous remote ischemic conditioning attenuates cognitive and motor deficits from moderate traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(1):48–53. PMID: 29443855 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001835>
42. Saber M, Rice AD, Christie I, Roberts RG, Knox KS, Nakaji P, et al. Remote ischemic conditioning reduced acute lung injury after traumatic brain injury in the mouse. *Shock.* 2021;55(2):256–267. PMID: 32769821 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001618>
43. Shah EJ, Gurdziel K, Ruden DM. Mammalian models of traumatic brain injury and a place for drosophila in TBI research. *Front Neurosci.* 2019;13:409. PMID: 31105519 <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00409> eCollection 2019.
44. Kim YH, Yoon DW, Kim JH, Lee JH, Lim CH. Effect of remote ischemic post-conditioning on systemic inflammatory response and survival rate in lipopolysaccharide-induced systemic inflammation model. *J Inflamm (Lond).* 2014;11:16. PMID: 24904237 <https://doi.org/10.1186/1476-9255-11-16>
45. Gonzalez NR, Hamilton R, Bilgin-Freiert A, Dusick J, Vespa P, Hu X, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of remote ischemic preconditioning in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:193–198. PMID: 22890668 https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_36
46. Madathil SK, Evans HN, Saatman KE. Temporal and regional changes in IGF-1/IGF-1R signaling in the mouse brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010;27(1):95–107. PMID: 19751099 <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1002>
47. Kobeissy FH. (ed.). *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor&Francis; 2015.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Щербак Наталия Сергеевна

доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0001-5613-3863>, shcherbakns@yandex.ru;

55%: замысел исследования, написание текста

Вознюк Игорь Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, заместитель главного врача по неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>, voznjouk@yandex.ru;

45%: редактирование работы

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Remote Ischemic Postconditioning in Case of Traumatic Brain Injury: a Review of Experimental and Clinical Studies

N.S. Shcherbak ✉, **I.A. Voznyuk**

Laboratory of Emergency Cardiology
I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
6–8, L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg 197022, Russian Federation

✉ **Contacts:** Natalia S. Shcherbak, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Emergency Cardiology, Research Institute of Cardiovascular Diseases; Senior Researcher of the Laboratory of Circulatory Biophysics, Institute of Biomedicine of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Email: shcherbakns@yandex.ru

RELEVANCE Traumatic brain injury (TBI) remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Despite advances in treatment based on understanding of the mechanisms of brain injury after TBI, there is a clear need for new therapeutic strategies. Remote ischemic postconditioning (RIPostC) can be considered as a non-pharmacological technique to reduce secondary brain damage and improve clinical outcomes in patients with TBI.

AIM OF STUDY Raising awareness of emergency physicians, neurosurgeons, neurologists, neurophysiologists about the possible use of the concept of RIPostC in patients with TBI.

MATERIAL AND METHODS To achieve this goal, the results of clinical and experimental studies of the use of RIPostC after TBI were analyzed. Literature search was carried out in electronic search systems PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLibrary (<https://elibrary.ru>) using the keywords: "traumatic brain injury", "remote ischemic conditioning". A systematic search and selection of publications was performed in January–February 2023. The results of the review included patients with an established diagnosis of traumatic brain injury, followed by the use of RIPostC and animals with experimental modeling of TBI in various ways, followed by RIPostC.

CONCLUSION The totality of data suggests that the use of the concept of RIPostC as a non-invasive protective technique in the provision of emergency care for patients with TBI may contribute to limiting secondary brain damage. However, the underlying neuroprotective processes are quite complex and need further study. Establishing the relationship of humoral, neurogenic and inflammatory reactions in response to the use of RIPostC in TBI will contribute to understanding the mechanisms of emerging neuroprotection, help ease the course of the disease and improve the clinical outcome.

Keywords: remote ischemic postconditioning, neuroprotection, traumatic brain injury

For citation Shcherbak NS, Voznyuk IA. Remote Remote Ischemic Postconditioning in Case of Traumatic Brain Injury: a Review of Experimental and Clinical Studies. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(1):79–87. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-1-79-87> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare no conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Natalia S. Shcherbak	Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Emergency Cardiology, Research Institute of Cardiovascular Diseases; Senior Researcher of the Laboratory of Circulatory Biophysics, Institute of Biomedicine of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; https://orcid.org/0000-0001-5613-3863 , shcherbakns@yandex.ru; 55%, research design, text writing
Igor A. Voznyuk	Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Neurology; Deputy Chief Physician for Neurology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; https://orcid.org/0000-0002-0340-4110 , voznjouk@yandex.ru; 45%, text editing

Received on 09.04.2023

Review completed on 20.06.2023

Accepted on 15.07.2023

Поступила в редакцию 09.04.2023

Рецензирование завершено 20.06.2023

Принята к печати 15.07.2023