

Обзор литературы

@ Басенко О.М., Астахов А.А., Сеницкий А.И., Ворошин Д.Г., 2021

УДК: 616-089.168.1:616.83

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-95-100

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

О.М. Басенко^{1, 2}, А.А. Астахов², А.И. Сеницкий², Д.Г. Ворошин¹

¹ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. В литературном обзоре представлены новые определения понятий послеоперационных когнитивных дисфункций с учетом новой номенклатуры в соответствии с DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition – Диагностическое и статистическое руководство о психических расстройствах, 5-е издание) и временем их манифестации, в зависимости от давности выполненного хирургического вмешательства. Обозначены основные обсуждаемые тактические моменты ведения анестезиологом пациентов, относящихся к группе риска по снижению когнитивного потенциала в послеоперационном периоде. Сделан акцент на основных биологических маркерах, предикторах развития когнитивных послеоперационных расстройств. **Цель исследования** — выделить основные обсуждаемые тактические моменты ведения анестезиологом пациентов, обозначить более перспективные аспекты биохимической лабораторной диагностики послеоперационных нейрокогнитивных расстройств. **Материалы и методы.** Анализ и систематизация данных произведены на основе научных публикаций в общей базе данных PubMed за период 2016-2020 гг. **Результаты и обсуждение.** Приведены достижения новых исследований в области поиска биологических мишеней, маркеров и предикторов развития послеоперационных нейрокогнитивных расстройств на молекулярном уровне, позволяющих более точно воздействовать на патогенетические механизмы развития нейронального воспаления и оценивать потенциальный ущерб, нанесенный когнитивному статусу пациента. В работе обозначены более перспективные аспекты биохимической лабораторной диагностики с помощью маркеров ответа врожденного иммунитета на хирургическую травму и развивающегося вследствие этого системного воспаления. **Заключение.** Выявлены проблемы, требующие последующего изучения для поиска патогенетической терапии послеоперационных нейрокогнитивных расстройств.

Ключевые слова: послеоперационные нейрокогнитивные расстройства, номенклатура, биологические маркеры, инфламмосомы, цитокины.

Цитирование: Биологические маркеры как предикторы развития послеоперационных нейрокогнитивных расстройств / О. М. Басенко, А. А. Астахов, А. И. Сеницкий, Д. Г. Ворошин // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 95-100. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-95-100.

Cite as: Biological markers as predictors of the development of postoperative neurocognitive disorders / O. M. Basenko, A. A. Astakhov, A. I. Sinitzky, D. G. Voroshin // Ural medical journal. – 2021; Vol. 20 (2). – P. 95-100. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-95-100.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 12.05.2021

BIOLOGICAL MARKERS AS PREDICTORS OF POSTOPERATIVE NEUROCOGNITIVE DISORDERS

O.M. Basenko^{1,2}, A.A. Astakhov², A.I. Sinitzky², D.G. Voroshin¹

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. The literature review presents new definitions of the concepts of postoperative cognitive dysfunctions, taking into account the new nomenclature according to DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition) and time of their manifestations, depending on the age of the surgical intervention performed. The main discussed tactical aspects of the anesthesiologist's management of patients at risk of cognitive impairment in the postoperative period are outlined. The main biological markers, predictors of the development of cognitive postoperative disorders, are emphasized. **Aim of the study:** to highlight the main discussed tactical points of anesthesiologist's management of patients, to outline more promising aspects of biochemical laboratory diagnosis of postoperative neurocognitive disorders. **Materials and methods.** The data were analyzed and systematized based on scientific publications in the general PubMed database for the period 2016-2020. **Results and discussion.** New research advances in the search for biological targets, markers and predictors of postoperative neurocognitive disorders at the molecular level are presented, allowing a more precise impact on the pathogenetic mechanisms of neuronal inflammation and assessment of the potential damage to the cognitive status of the patient. The paper outlines more promising aspects of biochemical laboratory diagnosis using markers of innate immunity response to surgical trauma and the resulting systemic inflammation. **Conclusion.** Problems requiring further study to find pathogenetic therapy for postoperative neurocognitive disorders have been identified.

Keywords: postoperative neurocognitive disorders, nomenclature, biological markers, inflammasomes, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Изменения когнитивного потенциала, влияющие на поведение пациентов после выполненного хирургического вмешательства и перенесенной анестезии, особенно у пациентов геронтологического профиля, распознаются уже более 100 лет [1]. Послеоперационная когнитивная дисфункция значительно влияет на качество жизни пожилых пациентов и встречается у 25-40% даже после малоинвазивных хирургических вмешательств [2]. Являясь широко распространенным состоянием, данное расстройство приводит к проблемам с памятью, концентрацией, обработкой информации, пониманием языка и социальной интеграцией, которые могут длиться месяцами или даже быть постоянными [3]. В 1995 году, 26 лет назад, впервые появились научные сведения о том, что имеется потенциальная связь хирургического вмешательства под общим наркозом и выявлением у пациентов послеоперационной когнитивной дисфункции [4]. С этого времени было опубликовано значительное количество исследований, посвященных влиянию различных видов лекарственных препаратов, используемых для анестезии, на активность деятельности головного мозга.

Цель исследования — выделить основные обсуждаемые тактические моменты ведения анестезиологом пациентов, относящихся к группе риска по снижению когнитивного потенциала в послеоперационном периоде. Обозначить более перспективные аспекты биохимической лабораторной диагностики с помощью маркеров ответа врожденного иммунитета на хирургическую травму и развивающегося вследствие этого системного воспаления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ и систематизация данных произведены на основе научных публикаций в общей базе данных PubMed за период 2016-2020 гг. В процессе поиска использовались следующие ключевые слова: послеоперационные нейрокогнитивные расстройства, биологические маркеры, инфламасомы, цитокины, tau-белок, нейрофиламентный белок.

В данный литературный обзор включены публикации по выявлению биологических маркеров у пациентов с послеоперационным нейрокогнитивным расстройством вне зависимости от пола, возраст, вида оказанного оперативного вмешательства и варианта анестезиологического пособия.

Не включены научные статьи по исследованию биологических маркеров нейродегенеративных заболеваний у пациентов, которым не оказывалась хирургическая помощь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Что нового в номенклатуре, терминологии и тактике ведения послеоперационных когнитивных расстройств?

Впервые термин послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) был введен в 2003 г. после проведенного исследования, охватившего 12 больниц в 7 штатах США, с использованием единого протокола проведения и оценки влияния общей анестезии и региональных методик на познавательную функцию мозга [5].

Однако в 2018 г. по соглашению Международного общества по продвижению исследований и лечения болезни Альцгеймера (ISNAART) и Международного общества исследования анестезии

(IARS) вышли рекомендации по номенклатуре в соответствии с DSM-5, используемые для дальнейшего определения ПОКД [6] (табл.)

тов остается вопросом неоднозначным и сложным. Большое количество исследований говорят о связи между воздействием хирургического

Номенклатура когнитивных нарушений в различные периоперационные периоды времени

Таблица

Период времени	Номенклатура	Определение
Предоперационный	Лёгкое нейрокогнитивное расстройство	Когнитивные проблемы со стороны пациента подтвержденные результатами нейропсихологического тестирования
	Тяжёлое нейрокогнитивное расстройство	
Ранний послеоперационный период (постнаркозной медикаментозной седации)	Послеоперационный делирий	Изменение внимания, психического статуса или уровня сознания
После операции до 30 дня послеоперационного периода	Послеоперационный делирий	Изменение внимания, психического статуса или уровня сознания в течение 1 недели после операции
	Отсроченное нейрокогнитивное восстановление	Снижение когнитивных функций, отвечающих критериям DSM-5 для легких и тяжелых НКР, диагностируемые в течение 30 дневного периода восстановления
От ожидаемого выздоровления (30 дней) до 12 месяцев	Послеоперационное легкое нейрокогнитивное расстройство	Критерии DSM-5 для легких и тяжелых НКР, предполагая отсутствие других условий снижения когнитивных функций помимо оперативного вмешательства
	Послеоперационное тяжелое нейрокогнитивное расстройство	
Более 12 месяцев после операции	Стандартная номенклатура DSM-5	Послеоперационная специфика периода не учитывается

вмешательства под общей анестезией и развитием НКР. Однако в 2018 году был опубликован систематический обзор проведенных 28 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с 4507 участниками старше 60 лет, которым были проведены внесердечные хирургические вмешательства в условиях общей анестезии. Сравнивались тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола с ингаляционным агентом. В семи исследованиях (869 участников) обнаружено, что меньшее количество пациентов испытывали послеоперационную когнитивную дисфункцию при использовании пропофола для достижения седативного эффекта [10].

В литературе продолжают дискуссии о том, что является причиной изменения

В дополнение к обновленной номенклатуре рекомендации предполагают, что скрининговых когнитивных тестов недостаточно для диагностики послеоперационного нейрокогнитивного расстройства, необходимо включать оценку исходного когнитивного потенциала пациента, а также исходного уровня тревоги и, возможно, депрессии.

Оценка когнитивных возможностей пациентов также важна, так как является способностью пациента получать и обрабатывать информацию, задавать вопросы и принимать осознанные решения относительно своего лечения. Кроме того, данная оценка помогает в стратификации пациентов по риску развития нейрокогнитивных расстройств [7]. Кроме этого, людям, испытывающим когнитивные изменения, обращаться за медицинской помощью и ставить в известность врача перед планируемым хирургическим вмешательством под наркозом [8, 9].

Выявление пациентов с легкими предоперационными когнитивными нарушениями, относящихся к группе повышенного риска развития послеоперационного НКР, но сохраняющих способность принимать решения, может позволить обсудить с этими пациентами имеющиеся риски и помочь данной категории людей заранее составить план, к примеру, в принятии важных решений перед операцией или отложить их на недели и месяцы после оперативного вмешательства [6, 7].

Влияние вида анестезиологического пособия, в зависимости от основного компонента общей анестезии, на когнитивные нарушения у пациен-

тальной деятельности — влияние самих анестетиков или же других переменных. Кроме того, существуют противоречивые данные о взаимосвязи между воздействием анестезии и развитием тяжелых послеоперационных нейрокогнитивных расстройств или развитием случайной деменции у пациентов с нормальной дооперационной когнитивной функцией [11, 12, 13].

Актуальные механизмы нейронального воспаления, участвующие в формировании послеоперационных нейрокогнитивных расстройств и их биологические индикаторы.

Поскольку население стареет, а распространенность болезни Альцгеймера и других форм деменции продолжает расти, нам необходимо более глубокое понимание потенциально изменяемых факторов, которые могут влиять на развитие послеоперационных НКР, а также доказательства снижения потенциальных рисков, связанных с анестезией или хирургическим стрессом [8, 14, 12,13, 15].

Какие же основные патогенетические механизмы развития послеоперационных когнитивных расстройств выделяют на настоящем этапе развития медицины? В ряде исследований мы видим, что интраоперационная гипоксия и гипотония выявились триггерами развития НКР [14]. Данные о сравнительном влиянии различных анестетиков на вероятность когнитивных нарушений отсутствуют. Развитие их возможно даже без использования анестезирующих препаратов центрального действия [14].

Кроме этого, клинические исследования показывают, что не только анестезиологическое пособие, но и воспалительная реакция организма на хирургический стресс влияют на развитие послеоперационных когнитивных расстройств [16].

Исследования CAPACITY и ARCADIAN, проведенные с января 2014 г. по август 2015 г., показали на примере 30 пациентов, имеющих послеоперационное когнитивное расстройство, наличие двух важных биомаркеров нейронального повреждения: уровней tau-белка и легкой субъединицы нейрофиламентного белка (NfL) [17, 18].

Выявление индикаторов нейроаксиального повреждения и количественная оценка интенсивности этого процесса — важный шаг не только в диагностике, но и в оценке прогноза благоприятных исходов и восстановления когнитивного потенциала. Нейрофиламентный протеин является специфическим маркером повреждения аксонов, так как экспрессируется исключительно центральными и периферическими нейронами и, как было показано, указывает на альтерацию нейронов при ряде заболеваний [19, 20]. Тау-протеин является неотъемлемым компонентом целостности аксонов, и повышенный его уровень свидетельствует о повреждении аксонов. Рост количественных значений данных маркеров в крови пропорционален степени повреждения нейронов [18, 20].

В исследованиях мы видим схожие высвобождения в плазму крови нейрональных белков в ответ на острую травму головного мозга, сотрясение мозга, а также при острой ишемии. Степень увеличения уровня данных протеинов в плазме коррелирует с тяжестью травмы и клиническим исходом, аналогично высвобождению тропонинов после инфаркта миокарда, который коррелирует со степенью повреждения клеток миокарда [21, 22, 23].

Большой блок исследований посвящены реактивности иммунной системы, реагирующей на хирургическую травму, и ее участию в интерлейкин-1-бета (IL-1 β) опосредованном нейровоспалении как реакции на стресс. Один из предполагаемых учеными вариант развития послеоперационного НКР вследствие нейровоспалительного процесса связан с тем, что митохондриальная дисфункция приводит к экспрессии IL-1 β посредством окислительно-восстановительного сенсора — инфламماسомы [24]. Инфламмасома — это цитозольно полипротеиновый комплекс, образующийся в ответ на цитозольные нарушения [25, 26, 27]. И именно он способствует экспрессии провоспалительных цитокинов, в частности, IL-1 β и интерлейкина-18. Данные интерлейкины образуются путем расщепления каспазой-1. Активация каспазы-1 приводит к апоптозу клеток [28, 29]. Из описанных врожденных рецепторов, которые связываются с TLR-рецептором и выступают ключевыми сенсорами, особый интерес для нас представляют NOD-подобные рецепторы (NLR), поскольку некоторые NLR-рецепторы, в частности NOD1 и NOD2, активируют ядерный фактор NF- κ B, ключевой фактор транскрипции при воспалительных процессах [25, 30]. В человеческом геноме закодировано 22 NOD-подобных рецептора, но только NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NAIP/NLRC4 образуют инфламмасомы [31, 32]. Наибольший интерес представляет NLRP3-инфламмасома и ее N-терминальный пириновый домен (PYD), являющийся главным рецептором [33].

Считается, что активация NLRP3-инфламмасомы требует двух сигналов, и именно механизмы, лежащие в основе нейрокогнитивного расстройства, включают сигнальный путь, выступая в качестве прайминга. Это служит пусковым механизмом пироптоза и секрецией воспалительного цитокина IL-1 β , а также дополнительно запускает нейровоспаление по механизму прямой связи, которая способствует последующей активации воспалительных цитокинов и, в конечном итоге, вызывает апоптоз нейронов [24, 28, 29, 30, 34].

Ряд исследований продолжает показывать влияние повышения уровня таких биомаркеров, как уровень цитокинов, на величину когнитивного снижения. Предоперационные уровни цитокинов (уровень интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF)) — потенциально важные индикаторы будущей когнитивной функции. Неоднократно показана взаимосвязь между уровнями цитокинов в разные моменты времени и изменения значений когнитивного уровня между дооперационным исходным уровнем и через 6 месяцев после операции [35, 36]. Ранее исследования указывали на то, что хирургическая травма — основной фактор, влияющий на когнитивный потенциал, однако операции, уменьшающие боль и воспаление, такие как замена сустава и операция коронарного шунтирования, способствовали когнитивному улучшению [37]. Многие исследователи предполагают, что мозг на протяжении всей жизни сохраняет пластичность и способность к регенерации против физиологического принуждения. При разрешении боли с помощью успешной операции возможно нейроанатомическое восполнение утраченного объема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спустя десятки лет, прошедших с начала разговоров о качестве оказания медицинской помощи и качестве жизни пациентов после выполненных хирургических вмешательств, сохранности мнестической деятельности головного мозга, мы четко видим необходимость исходной оценки когнитивного статуса любого пациента, требующего хирургического лечения. Нейровоспаление и механизмы его формирования являются наиболее актуальной темой для последних исследований, и поиск маркеров, участвующих в формировании патологических сигнальных путей, наиболее актуален, так как позволяет найти точку приложения для патогенетической терапии послеоперационных нейрокогнитивных расстройств. Анализ воспалительных процессов, связанных как с хирургической травмой, так и с предоперационным состоянием, является оптимальным с точки зрения прогнозирования результатов хирургического лечения. Важны изменения уровня биомаркеров в динамике, происходящие после хирургического стресса. Дальнейшее исследование требует изучения роли микросомального РНК и индуцирующих аутофагию агентов в активации инфламмасом, что, возможно, позволит найти патогенетическую точку приложения лекарственной терапии послеоперационных нейрокогнитивных расстройств.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об **отсутствии конфликта интересов.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oh And The Nomenclature Consensus Working Group Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-20181 / L. Evered, B. Silbert, DS Knopman [et al.] // *J Alzheimers Dis JAD*. – 2018. – Vol. 129. – P. 872-9 (303258006).
2. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people / X. Lin, Y. Chen, P. Zhang [et al.] // *Exp Gerontol*. – 2020. – Vol. 130. – P. 110791.
3. Leslie, M. The post-op brain // *Science*. – 2017. – Vol. 356. – P. 898-900.
4. Bedford, P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people // *Lancet Lond Engl*. – 1955. – Vol. 269. – P. 259-63.
5. ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients / L. S. Rasmussen, T. Johnson, H. M. Kuipers [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 47 (3). – P. 260-266.
6. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 / L. Evered, B. Silbert, D. S. Knopman [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 121 (5). – P. e1005-e1012. – Doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087
7. Best practices for postoperative brain health: recommendations from the fifth international perioperative neurotoxicity working group / M. Berger, K. J. Schenning, C. H. Brown [et al.] // *Anesth Analg*. – 2018. – Vol. 127. – P. 1406-13.
8. Alzheimer's disease facts and figures / Alzheimer's Association // *Alzheimers Dement J*. – 2020. – Vol. 16. – P. 391-440.
9. Length of hospital stay and dementia: a systematic review of observational studies / T. Möllers, H. Stocker, W. Wei [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2018. – Vol. 34. – P. 8-21.
10. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery / D. Miller, S. R. Lewis, M. W. Pritchard [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 8. – P. CD012317.
11. Jillian, C. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature / C. Jillian, R. Belrose, R. Noppens // *BMC Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 19 – P. 241.
12. General anesthesia exposure and risk of dementia: a meta-analysis of epidemiological studies / J. Jiang, Y. Dong, W. Huang, M. Bao // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 59628-37.
13. Exposure to general anesthesia and risk of dementia: a Nationwide population-based cohort study / C. T. Kim, W. Myung, M. Lewis [et al.] // *J Alzheimers Dis JAD*. – 2018. – Vol. 63. – P. 395-405.
14. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Bridel, N. Wessel van Wieringen, H. Zetterberg [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2019. – Vol. 76 (9). – P. 1035-1048EE.
15. Cognitive decline in the elderly after surgery and anaesthesia: results from the Oxford project to investigate memory and ageing (OPTIMA) cohort / D. Patel, A. D. Lunn, A. D. Smith [et al.] // *Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 71. – P. 1144-52.
16. Cerebrospinal fluid biomarker for Alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction / L. Evered, B. Silbert, DA Scott [et al.] // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124 – P. 353-361.
17. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies / L. Evered, D. Scott, H. Zetterberg, K. Blennow // *JAMA Neurol*. – 2018. – Vol. 75. – P. 542-547.
18. Saxon, S. Restoring order to postoperative neurocognitive disorders / S. Saxon, M. Maze // *JAMA Neurol*. – 2018. – Vol. 75. – P. 535-536.
19. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Bridel, N. Wessel van Wieringen, H. Zetterberg [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2019. – Vol. 76 (9). – P. 1035-1048EE.
20. Zetterberg Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders / L. Gaetani, K. Blennow, P. Calabresi [et al.] // *Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2019. – Vol. 90 (8). – P. 870-881.
21. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury / P. Shahim, M. Gren, V. Liman [et al.] // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 36791.
22. Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports / P. Shahim, H. Zetterberg, Y. Tegner, K. Blennow // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88 (19). – P. 1788-1794.
23. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease / D. Westermann, J. T. Neumann, N. A. Sørensen, S. Blankenberg // *Nat Rev Cardiol*. – 2017. – Vol. 14 (8). – P. 472-483.
24. The Potential Role of the NLRP3 Inflammasome Activation as a Link Between Mitochondria ROS Generation and Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction / P. Wei, F. Yang, Q. Zheng, [et al.] // *Front Cell Neurosci*. – 2019. – Vol. 13. – P. 73.
25. Evavold, C. L. How inflammasomes inform adaptive Immunity / C. L. Evavold, J. C. Kagan // *J. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 430, № 2. – P. 217-237.
26. Shuai Optimal pathways for the assembly of the Apaf-1 cytochrome c complex into apoptosome / H. Qi, Y. Jiang, Z. Yin, [et al.] // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 1964-1973.
27. Bratton The Apaf-1 apoptosome induces formation of caspase-9 homo- and heterodimers with distinct activities / Ch. Ch. Wu, S. Lee, S. Malladi [et al.] // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1-14.
28. Molecular basis of caspase-1 polymerization and its inhibition by a new capping mechanism / A. Lu, Y. Li, F. I. Schmidt [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 23, № 5. – P. 416-425. – Doi: 10.1038/nsmb.3199.
29. Whole blood assay as a model for in vitro evaluation of inflammasome activation and subsequent caspase-mediated interleukin-1 beta release / T. A. T. Tran, H. W. Grievink, K. Lipinska [et al.] // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. 1-16.
30. NLRP6: A multifaceted innate immune sensor / M. Levy, H. Shapiro, C. A. Thaiss, E. Elinav // *Trends Immunol*. – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 248-260.
31. Man, S. M. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity / S. M. Man, T. D. Kanneganti // *Nat. Rev. Immune*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 7-21.
32. Sharma, D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation / D. Sharma, T. D. Kanneganti // *J. Cell Biol*. – 2016. – Vol. 213, № 6. – P. 617-629.
33. The emerging role of inflammasomes as central mediators in inflammatory bladder pathology / B. M. Inouye, F. M. Hughes, S. J. Sexton, J. T. Purves // *Curr. Urol*. – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 57-72.
34. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores / X. Liu, Z. Zhang, J. Ruan [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 535, № 7610. – P. 153-158.
35. Peri-operative inflammatory cytokines in plasma of the elderly correlate in prospective study with postoperative changes in cognitive test scores / R. Kline, E. Wong, M. Haile [et al.] // *Int J Anesthesiol Res*. – 2016. – Vol. 4. – P. 313-21.
36. Liu, X. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies / X. Liu, Y. Yu, S. Zhu // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – P. e0195659.
37. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery / B. Silbert, L. Evered, D. A. Scott [et al.] // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 122 (6). – P. 1224-1234.

Сведения об авторах

Басенко Ольга Михайловна
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0002-4024-7820
Email: basenkoolga@mail.ru

Астахов Алексей Арнольдович, д.м.н.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0001-6502-1513
Email: aaastakhov@gmail.com

Синицкий Антон Иванович, д.м.н.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия
Email: sinitskiyai@ya.ru

Ворошин Дмитрий Геннадьевич, к.м.н.
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0001-8482-6392
Email: d.voroshin@gmail.com

Information about the authors

Olga M. Basenko
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0002-4024-7820
Email: basenkoolga@mail.ru

Alexey A. Astakhov
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0001-6502-1513
Email: aaastakhov@gmail.com

Anton I. Sinitzky
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
Email: sinitskiyai@ya.ru

Dmitriy G. Voroshin
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia
ORCID: 0000-0001-8482-6392
Email: d.voroshin@gmail.com