

Сорокина Е.Г.¹, Реутов В.П.², Карасёва О.В.³, Семёнова Ж.Б.³, Смирнов И.Е.¹

Альбумин человека и его модификации в медицине неотложных состояний

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», 117485, Москва, Россия;

³ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, 127994, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Альбумин человека (АЧ) составляет 60% белков плазмы крови и является важным компонентом внеклеточных жидкостей, включая лимфу, интерстициальную и спинномозговую жидкость. Этот белок обладает многофункциональными свойствами: поддерживает онкотическое давление крови, осуществляет регуляцию иммунной системы, стабилизирует эндотелий и влияет на ключевые патофизиологические механизмы. **Цель обзора:** определить особенности строения, свойства и методы использования АЧ в медицине острых состояний с преимущественным акцентом на повреждения мозга гипоксически-травматического генеза. Осуществлён поиск литературы в базах данных PubMed, Google Academic, Web of Science, РИНЦ по ключевым словам: альбумин человеческий, критические состояния, гипоксия мозга, активные формы кислорода и азота; глубина поиска 10 лет. Представлен анализ данных о строении и модификациях АЧ при гипоксии/ишемии в условиях повышенного образования активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА). Рассматривается информативность модификаций АЧ («ишемией модифицированный альбумин» и альбумин, окисленный АФА по остаткам тирозина) в диагностике и прогнозе различных заболеваний. Одним из ограничений использования АЧ в медицине критических состояний является недостаточная изученность механизмов действия АЧ и модификаций эндогенного и экзогенного (вводимого) АЧ при инфузионной терапии. В восстановленном состоянии АЧ обладает антиоксидантной активностью и может нейтрализовать действие АФК и АФА, образующихся при гипоксии. Однако в условиях гипоксии/ишемии и окислительного/нитрозативного стресса АЧ подвержен окислению и модификациям, что ведёт к потере его протекторных свойств.

Ключевые слова: альбумин человека; критические состояния в медицине; гипоксия мозга; модификации альбумина; активные формы кислорода; активные формы азота; ишемией модифицированный альбумин; 3-нитротирозин

Для цитирования: Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Карасёва О.В., Семёнова Ж.Б., Смирнов И.Е. Альбумин человека и его модификации в медицине неотложных состояний. *Российский педиатрический журнал*. 2025; 28(2): 134–140. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-2-134-140> <https://elibrary.ru/euhsfs>

Для корреспонденции: Сорокина Елена Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. специалист методического отдела, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, sorokelena@mail.ru

Участие авторов: Сорокина Е.Г., Реутов В.П. — концепция и дизайн работы; Сорокина Е.Г., Карасёва О.В., Семёнова Ж.Б. — подбор литературы; Сорокина Е.Г., Реутов В.П. — написание текста; Смирнов И.Е. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.12.2024
Принята к печати 18.03.2025
Опубликована 29.04.2025

Elena G. Sorokina¹, Valentin P. Reutov², Olga V. Karaseva³, Zhanna B. Semenova³, Ivan E. Smirnov¹

Human albumin and its modifications in emergency medicine

¹National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117865, Russian Federation;

³Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, 127994, Russian Federation

Summary

Relevance. Human albumin (HA) accounts for 60% of all plasma proteins and is an important component of extracellular fluids, including lymph, interstitial and cerebrospinal fluid. This protein has multifunctional properties — it supports oncotic blood pressure, regulates the immune system, stabilizes the endothelium and affects key pathophysiological mechanisms. **The aim of the review** is to determine the features of the structure, properties and use of HA in acute medicine with a primary focus on brain damage of hypoxic-traumatic origin. Literature was searched in the databases PubMed, Google Academic, Web of Science, RSCI by keywords: human albumin, critical conditions, brain hypoxia, reactive oxygen species and nitrogen, search depth of 10 years. An analysis of data on the structure and modifications of HA in hypoxia/ischemia under conditions of increased formation of reactive oxygen species (ROS) and nitrogen (RNS) is presented. The informative value of HA modifications ("ischemia-modified albumin" — IMA and albumin oxidized by RNS from tyrosine — 3-nitrotyrosine — 3-HT residues) in the diagnosis and prognosis of various diseases is considered. One of the limitations of the use of HA in critical condition medicine is the lack of knowledge of the mechanisms of action of HA and modifications of endogenous and exogenous (injected) HA during infusion therapy. In the reduced state, HA has antioxidant activity and can neutralize the action of ROS and RNS formed during hypoxia. However, under conditions of hypoxia/ischemia and oxidative/nitrosative stress, HA is susceptible to oxidation and modification, which leads to the loss of its protective properties.

Keywords: human albumin; critical conditions in medicine; brain hypoxia; albumin modifications; reactive oxygen species; reactive nitrogen species; ischemia-modified albumin; 3-nitrotyrosine

For correspondence: *Elena G. Sorokina*, PhD, leading researcher, Methodical department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991 Russian Federation, sorokelena@mail.ru

For citation: Sorokina E.G., Reutov V.P., Karaseva O.V., Semenova Zh.B., Smirnov I.E. Human albumin and its modifications in emergency medicine. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2025; 28(2): 134–140. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-2-134-140> <https://elibrary.ru/euhsfs>

Contribution: Sorokina E.G., Reutov V.P. — the concept and design of the study; Sorokina E.G., Karaseva O.V., Semenova Zh.B. — collection of literature data; Sorokina E.G., Reutov V.P. — writing the text; Smirnov I.E. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Sorokina E.G., <https://orcid.org/0000-0002-5046-0377>
Reutov V.P., <https://orcid.org/0000-0001-8433-7783>
Karaseva O.V., <https://orcid.org/0000-0001-9418-4418>
Semenova Zh.B., <https://orcid.org/0000-0002-2018-050X>
Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: December 20, 2024

Accepted: March 18, 2025

Published: April 29, 2025

Гомеостаз представляет собой эволюционное наследство адаптивных свойств организма к обычным условиям внешней среды. При нарушении регуляторных механизмов осуществляется недостаточная адаптация организма к внешней и внутренней среде. Одним из белков, играющих существенную роль в поддержании гомеостаза, является альбумин человека (АЧ).

Строение молекулы альбумина человека и его функции в организме

АЧ человека составляет 60% всех белков плазмы крови и является важным компонентом внеклеточных жидкостей, включая лимфу, интерстициальную и спинномозговую жидкости [1]. АЧ синтезируется печенью со скоростью приблизительно 200 мг/кг в день с периодом полураспада 21 день, подвергается катаболизму в мышцах, печени и почках со скоростью 4% в день [2].

Основные функции АЧ:

- поддержание на 70–80% коллоидно-осмотического давления плазмы крови;
- функция переносчика (обратимое связывание и транспорт) жирных кислот, гормонов, лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, оксида азота (NO), Ca^{2+} и других низкомолекулярных веществ;
- детоксикационная функция — при связывании и транспорте многие вещества переводятся в безвредные для организма соединения;
- реологическая функция — улучшение местного кровотока и окислительно-восстановительного статуса клеток за счёт повышения скорости доставки кислорода к тканям;
- поддержание pH плазмы крови в физиологических значениях;
- антиоксидантная/антиокислительная функция [3–6].

Перечисленные свойства и функции АЧ позволяют этому белку выводить эндо- и экзотоксины из организма, регулировать сосудистый барьер, влиять на коагуляционный гомеостаз, модулировать процессы воспаления, выполнять роль антиоксиданта и нейропротектора [7]. Свойство АЧ связывать Ca^{2+} (до 45% в крови) способствует уменьшению проявлений нарушений обмена этого иона при различных повреждениях клеток и тканей.

При снижении содержания АЧ в плазме крови отмечается увеличение не связанного с АЧ Ca^{2+} [8]. Учитывая роль Ca^{2+} в повреждениях нейронов при заболеваниях, сопровождающихся гиперстимуляцией глутаматных рецепторов, можно сказать, что содержание АЧ в крови весьма критично при таких заболеваниях, как ишемия мозга, инсульты, эпилепсия, черепно-мозговая травма (ЧМТ) [9].

Молекула АЧ человека содержит 35 остатков цистеина (Cys), из которых 34 остатка Cys образуют 17 дисульфидных связей (S–S), стабилизирующих вторичную структуру белка. Остаток Cys в позиции 34 (Cys34) со свободным окислительно-восстановительным тиолом (–SH) составляет основной пул редокс-активных тиолов в плазме, являющихся наиболее важной «ловушкой» активных форм азота (АФА) и активных форм кислорода (АФК) [10]. Кроме того, антиоксидантные свойства АЧ обеспечиваются 6 остатками метионина (Met).

В зависимости от состояния Cys34 АЧ относят к восстановленной или окисленной форме [9]. Восстановленная форма АЧ является физиологической нормой и называется человеческим меркаптоальбумином (МА), который составляет у здоровых молодых людей 70–80%. Окисленная форма АЧ представлена 2 альбуминами (немеркаптоальбуминами — НМА-1 и НМА-2), способными к обратимому (НМА-1) и необратимому окислению (НМА-2). Многофункциональность АЧ обусловлена особенностями строения его молекулы. Единственная полипептидная цепь АЧ состоит из 585 аминокислотных остатков, которые образуют 9 петель, соединённых 17 внутримолекулярными дисульфидными связями, и содержит множество сайтов связывания для транспортировки гидрофобных молекул. Среди этих сайтов наиболее известны 7 сайтов для связывания жирных кислот, гем-связывающий сайт и участки, связывающие металлы [10].

Использование альбумина человека в медицине неотложных состояний

Нормальная концентрация АЧ в сыворотке крови составляет 35–50 г/л. Чаще всего в клинической практике встречается гипоальбуминемия, которая возникает вследствие дисфункции печени и снижения синтеза АЧ [11]. Снижение содержания АЧ в крови является не-

специфическим показателем и отмечается при заболеваниях, сопровождаемых воспалением и увеличением содержания интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α , а также дефицитом аминокислот. Гипоальбуминемия (с концентрацией сывороточного АЧ менее 35 г/л) встречается у больных в критическом состоянии в 24–87% случаев [12]. Тяжёлая гипоальбуминемия (с концентрацией сывороточного АЧ менее 25 г/л) встречается в 5,0–10,0% случаев [13].

Гипоальбуминемия является независимым фактором риска увеличения краткосрочной и долгосрочной смертности. В критическом состоянии у больных гипопроотеинемия является самым распространённым показанием к применению препаратов человеческого АЧ [14]. Способность АЧ быстро увеличивать внутрисосудистый объём и ограничивать отёк мозга при относительно низких объёмах инфузии определяет эффективность применения растворов этого белка в качестве жидкости для инфузионной нейрореанимации [15]. Установлено, что 70–80% коллоидно-осмотического давления плазмы крови человека поддерживается альбумином. Каждый грамм АЧ удерживает 18 мл циркулирующей воды. При этом 10 г введённого АЧ увеличивает внутрисосудистый объём почти на 200 мл [16].

Сывороточный АЧ (САЧ) обладает защитными свойствами, в частности, усиливает эндогенную антиоксидантную защиту при критических состояниях [17]. Это также определяет значимость использования препаратов АЧ для инфузионной терапии. Введение САЧ больным с острым респираторным дистресс-синдромом повышало тиол-зависимый антиоксидантный статус плазмы крови и уменьшало окислительные повреждения других белков [17, 18]. Однако до сих пор в медицине критических состояний нет чётких показаний к применению растворов АЧ. Поэтому нередко спорным остаётся вопрос: всегда ли оправдано инфузионное применение САЧ [19]?

Критерии использования САЧ для инфузии основывались на консенсусе экспертов, проводивших теоретический, медико-биологический и экспертно-практический анализ этой задачи [20]. По данным авторов этих рекомендаций, необходимы дополнительные исследования на больших выборках больных разных рас и национальностей, молекулярных и физиологических механизмов, лежащих в основе благотворного воздействия растворов САЧ и его множественных/плейотропных эффектов. Поскольку препараты АЧ — это, как правило, композиции, полученные из человеческой крови, побочные эффекты от инфузии препаратов САЧ неизбежны. Примерно у 0,1% больных развиваются аллергические реакции (крапивница), лихорадка, озноб, тошнота, рвота, тахикардия и артериальная гипотензия. Эти явления обычно исчезают при уменьшении скорости инфузии или её прекращении. В редких случаях может развиваться анафилактический шок. Отёки и переизбыток жидкости также являются распространёнными побочными эффектами, возникновение которых зависит от объёма и скорости инфузии и клинического состояния больного. При введении высококонцентрированного САЧ (25%) для жидкостной реанимации у больных с шоком может развиваться острая почечная недостаточность [21].

Использование САЧ при ишемических/геморрагических инсультах и черепно-мозговой травме

Использование САЧ является значимой частью восстановления общего и мозгового кровообращения при ЧМТ [22]. Внутривенное введение жидкости при ЧМТ может иметь как благоприятные, так и неблагоприятные последствия из-за риска гипергидратации и гипо- или гиперосмолярных состояний, которые могут повлиять на исход ЧМТ. Жидкостная реанимация с использованием раствора САЧ корректирует его низкий уровень и помогает сохранить нормальный объём жидкости в организме в отделениях интенсивной терапии без травм головного мозга и у больных в периоперационном периоде. В практике нейрореанимации больных с ЧМТ особенно значима способность АЧ ограничивать отёк мозга [15]. Однако до сих пор применение растворов САЧ при ЧМТ в некоторых случаях считается спорным или нежелательным. В 1994 г. была предложена концепция, согласно которой поддержание нормального коллоидно-осмотического давления путём инфузии гиперонкотического САЧ (20–25%) и коррекции анемии может уменьшить вторичное повреждение головного мозга [23]. Было показано, что причиной увеличенной смертности после введения 4% раствора САЧ является повышение внутричерепного давления (ВЧД) в 1-ю неделю после ЧМТ и, возможно, коагулопатия, приводящая к кровоизлияниям. При этом мониторинг ВЧД в течение 14 дней на фоне получения 4% раствора САЧ после ЧМТ выявил тенденцию ВЧД к уменьшению после 7–10 дней [23, 24]. Установлена связь повышения ВЧД с развитием вторичной гипоксии у больных [25]. Однако у больных после тяжёлой ЧМТ выявлено, что повышение ВЧД не всегда сопровождается гипоальбуминемией [26].

Анализ влияния высоких концентраций растворов САЧ (25%) при ишемическом инсульте показал совершенно противоположные результаты. У 82 больных с ишемическим инсультом был выявлен нейропротекторный эффект через 3 мес после введения 6 доз 25% растворов САЧ [27]. Позднее было обнаружено, что применение 25% раствора САЧ не улучшало состояние больных, перенёвших ишемический инсульт. Более того, у этих больных обнаружено увеличение частоты кровоизлияний в мозг и развитие отёка лёгких [28].

При анализе больных с субарахноидальным кровоизлиянием показано, что использование высоких концентраций САЧ ассоциируется с лучшими неврологическими исходами по сравнению с использованием кристаллоидов [29]. У больных с кровоизлияниями и лечением 20% растворами САЧ и плацентов, получавших только фуросемид, выявлен положительный эффект по данным ЭЭГ только для больных с введением раствора САЧ [30]. У 761 больного с внутримозговыми кровоизлияниями показано, что гипоальбуминемия тесно связана с системной воспалительной реакцией, которая определяет неблагоприятные исходы [31]. Экспериментально установлено, что введение САЧ ослабляло воспалительные реакции микроглии и улучшало врождённые иммунные реакции при субарахноидальном кровоизлиянии [32].

Таким образом, исследования растворов САЧ при повреждениях мозга гипоксического/ишемического характера показали, что нейропротекторное действие этого белка может достигаться при кровоизлияниях в мозг, преимущественно после извлечения тромба. Данные клинических анализов эффективности различных концентраций САЧ при ЧМТ и ишемии мозга имеют спорный характер. Применение растворов САЧ при ЧМТ и ишемических инсультах показало, что при глутаматной нейротоксичности в условиях эксперимента, как правило, сопровождающей гипоксические состояния при ЧМТ, добавление раствора альбумина приводило к увеличению числа погибших нейронов [33].

Благоприятному воздействию растворов АЧ при гипоксических/ишемических повреждениях мозга может способствовать тестирование качества препаратов АЧ, основанное на анализе антиокислительной/антиоксидантной способности этого белка (связывание с ионами кобальта, наличие модификаций АЧ, способность поглощать свободные радикалы кислорода и NO) [34].

Модифицированный альбумин и его роль в медицине неотложных состояний

АЧ присутствует в крови преимущественно в восстановленной негликированной форме, при этом содержание окисленного АЧ и особенно необратимо окисленного АЧ увеличивается при ряде заболеваний. Установлено, что чем выше степень окисления АЧ, тем меньше его антиоксидантные свойства и способность связывать лиганды, в том числе лекарственные препараты. Таким образом, модификации АЧ, преимущественно связанные с его окислением, могут иметь значение при учёте свойств АЧ в ходе лечения. Изменения структуры АЧ приводят к потере транспортных свойств белка и нарушению его связывания с металлами, а также с такими веществами, как билирубин, жирные кислоты, соли желчных кислот, липидные гормоны и некоторые лекарства (антибиотики и сульфаниламиды). Представленные участки структурных модификаций АЧ связаны с посттрансляционными изменениями (окисление, гликозилирование, нитрозилирование, гуанилирование, димеризация и др.), из которых основными являются гликозилирование, окисление и нитрозилирование. Не все модификации АЧ являются вредными, часть из них связана с антиоксидантной активностью АЧ и носит защитный характер. Эти модификации преимущественно связаны с Cys34 [35]. Cys34, проявляя антиоксидантную активность, является ловушкой для АФК и окисляется до сульфеновой кислоты (Cys34-SOH, обратимое окисление) и сульфоновой кислоты (Cys34-S(O)O-O — необратимое окисление) [4].

При гипоксии/ишемии, кроме АФК, происходит увеличение содержания NO за счёт активации NO-синтазной и нитритредуктазной активности цикла NO [36] и, в зависимости от тяжести и длительности гипоксии/ишемии, образуются высокореакционные соединения $\cdot\text{NO}/\text{NO}_2$, анионы пероксинитрита (ONOO^-), $\cdot\text{OH}$ -радикалы, способные окислять и модифицировать АЧ. Взаимодействие реактивных форм азота с альбумином относится как к повреждающим модификациям для АЧ, так и к модификациям защитного характера для клеток живого организма. Реакция $\cdot\text{NO}/\text{NO}_2$ с остатками цистеина

приводит к образованию S-нитрозоцистеина, при этом SH-группы переходят в нитрозотиолы (S-NO). Нитрозилирование SH-групп Cys34 АЧ приводит к образованию нитрозоальбумина, который, участвуя в переносе $\cdot\text{NO}$, может выступать в качестве сосудорасширяющего соединения и ингибитора агрегации тромбоцитов [37, 38]. АЧ способен выводить избыток $\cdot\text{NO}$ в виде $\text{NO}_2/\text{NO}_2^-$, ONOO^- и $\cdot\text{OH}$ -радикалов и, таким образом, защищает клетки и ткани от воздействия АФА и АФК. Таким образом, удаление или нейтрализация $\cdot\text{NO}/\text{NO}_2$, ONOO^- и $\cdot\text{OH}$ -радикалов с помощью АЧ может играть роль важного защитного механизма.

К вредным, патологическим модификациям АЧ относятся гликозилирование этого белка по остаткам лизина-199, 281 и 525, образование «ишемией модифицированного альбумина» (ИМА) и окисление тирозиновых остатков АЧ с образованием 3-нитротирозина (3-НТ). Значительная часть этих модификаций АЧ обнаруживается у пациентов с болезнью Альцгеймера [39]. При гипоксии/ишемии и снижении pH в результате нарушений, обусловленных изменениями метаболизма при различных заболеваниях, в крови начинают преобладать новые варианты альбумина, такие как ИМА [40] и 3-НТ. 3-НТ, представляет собой тирозин, окисленный по OH-группам с образованием феноксильных радикалов и последующим свободнорадикальным нитрованием (NO_2) по 3-му положению тирозиновых остатков АЧ [41, 42]. Поскольку период полураспада альбумина человека составляет приблизительно 2–3 нед, содержание ИМА отражает как интенсивность процессов воздействия АФА и АФК, так и pH в сыворотке крови и клетках тканей организма. Эти процессы взаимосвязаны. Их можно сравнить с теми, которые связывают концентрацию глюкозы в крови и содержание гликированного гемоглобина.

ИМА образуется в результате воздействия на N-концевой участок АЧ АФК и $\cdot\text{OH}$ -радикала, образующегося при взаимодействии $\cdot\text{NO}$ с $\cdot\text{O}_2^-$, превращением продуктов этой реакции (аниона пероксинитрита ONOO^-) в протонированную форму (ONOOH) пероксинитрита и последующим распадом ONOOH до NO_2 и $\cdot\text{OH}$ -радикала. Оценка содержания ИМА основывается на определении снижения связывания N-концевого аминокислотного участка АЧ двухвалентных металлов (Co^{2+} , Cu^{2+} и Ni^{2+}) [43]. N-концевая последовательность АЧ (Asp1-Ala2-His3-Lys4) является очень чувствительной к изменениям, вызываемым окислительным стрессом, и, особенно, к увеличению в крови и тканях реактивных форм кислорода (H_2O_2 , $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$ -радикала) [44]. Эти радикалы могут повреждать структуру АЧ, вызывая удаление 2 или 3 N-концевых аминокислот, способствуя таким образом высвобождению в кровь ионов металлов, в том числе ионов железа. Эти ионы, в свою очередь, приводят к развитию цепных свободнорадикальных реакций с усилением образования $\cdot\text{OH}$ -радикала в реакции Фентона. Показано, что ионы металлов (железа и меди) после ишемии сердца увеличиваются в крови в несколько раз во время реперфузии [45]. Причём, чем больше длительность сердечной ишемии, тем большее повышение концентрации ионов металлов наблюдалось при реперфузии. Эти данные, полученные ещё до внедрения методов определения ИМА, подтверждают механизм образования ИМА при ишемии, т. е. именно во время

реперфузии возникают условия одновременной активации оксидативного и нитрозативного стресса, способствующие образованию повреждающих N-концевой участок АЧ свободных радикалов, вследствие чего этот белок теряет способность связывать металлы.

Значимые концентрации ИМА в крови появляются при патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией/ишемией и воспалением различных тканей. Увеличение содержания ИМА в сыворотке крови наблюдалось в осложнённом внутриутробном и неонатальном периодах: при неблагоприятно протекающей беременности [46], остром респираторном дистресс-синдроме у новорождённых детей [47] и гипоксической/ишемической энцефалопатии у них [48]. Увеличение содержания ИМА в крови отмечено при острой и хронической кардиоваскулярной патологии: при ишемии миокарда, вызванной спазмом коронарных сосудов [49], хронической сердечной недостаточности [50], кардиомиопатии [51], а также при эмболии лёгких [52], ишемии брыжеечной артерии [53], отравлении угарным газом и образовании метгемоглобина [54], ишемическом инсульте [40, 55].

Клинически значимыми являются исследования, посвящённые способности ИМА выявлять степень повреждения ткани мозга. Сопоставление данных МРТ и уровней в крови ИМА у больных с инсультами выявило прямую корреляцию между объёмом повреждений в мозге и уровнем ИМА в сыворотке крови [56]. Наиболее существенное увеличение уровня ИМА в крови обнаружено у пациентов с болезнью Альцгеймера, при этом одновременно с увеличением содержания ИМА в крови и спинномозговой жидкости увеличивался содержание необратимо окисленного альбумина [57].

Значительное повышение уровня ИМА в крови нашли также у больных с ЧМТ, при этом повышение ИМА достоверно коррелировало с неблагоприятными исходами [58]. Повышение содержания ИМА при ЧМТ объясняют нарушением гематоэнцефалического барьера, что, в свою очередь, связано с повышением ВЧД. Деструктивные процессы, протекающие на фоне ВЧД, связывают с активацией каспаз и металлопротеиназ, дисфункцией митохондрий и их дезэнергизацией, чрезмерной активацией глии, воспалительными реакциями и нарушением микроциркуляции [59, 60].

Образование 3-НТ в макромолекуле АЧ также относится к повреждающим модификациям, при которых отмечается снижение функциональных возможностей этого белка. Образованию 3-НТ при взаимодействии NO_2 с тирозином предшествует образование феноксильного радикала. Последний возникает в результате отрыва атома водорода от ОН-группы тирозина, в ходе которого происходит свободнорадикальное окисление тирозина [42]. Имеющиеся в молекуле АЧ 6 остатков тирозина определяют чувствительность теста на 3-НТ при окислении его высокореакционными молекулами NO/NO_2 . Тирозиновые остатки АЧ являются более предпочтительным субстратом для нитрования NO_2 и приводят к необратимым модификациям этого белка и повышению содержания 3-НТ в крови [43]. Таким образом, образование 3-НТ является индикатором нитрозативного стресса.

Имеются данные о корреляции содержания 3-НТ с тяжестью повреждений мозга при инсультах. Выявлена тес-

ная прямая корреляция между повышением уровня 3-НТ и S100b в крови и нарушениями когнитивной функции при инсультах [44, 45]. У больных с развитием вторичных повреждений мозга при ЧМТ установлена взаимосвязь между наличием 3-НТ в спинномозговой жидкости и неблагоприятными исходами ЧМТ. Увеличение содержания 3-НТ в плазме крови зависит от тяжести и исхода ЧМТ [62, 63].

Заключение

Многофункциональность альбумина человека, его способность, наряду с основной функцией поддержания онкотического давления крови, оказывать защитное действие, создала предпосылки для использования этого белка в инфузионной терапии критических состояний. Однако при многих неотложных состояниях использование альбумина подвергается сомнениям. Это обстоятельство определяет необходимость клинико-экспериментальных исследований механизмов протекторных свойств АЧ.

В отсутствии 100% доказательств применения альбумина в терапии критических состояний лежат две причины:

1) препараты альбумина из сыворотки крови человека могут быть неоднородными, что требует проверки на антиокислительные свойства и отсутствие вредных модификаций препарата;

2) при нитрозативных и оксидативных стрессах молекулы САЧ эндогенного происхождения, как и препараты САЧ, используемого для инфузии, могут подвергнуться модификациям, приводящим к потере его защитных свойств.

Повреждения мозга гипоксически/ишемического генеза и ЧМТ относятся к заболеваниям, сопровождаемым гиперстимуляцией глутаматных рецепторов и массивным образованием высокореактивных свободных радикалов кислорода и NO. Как было показано нами в эксперименте в условиях токсического действия глутамата, АЧ, напротив, может способствовать повреждению мембранных структур нейронов [33]. Увеличение «вредных» модификаций, спорное и неоднозначное нейропротективное действие АЧ заставляют с осторожностью относиться к использованию препаратов на основе САЧ при лечении повреждений мозга гипоксического генеза.

Литература

(п.п. 1–32; 34–36; 38; 40–42; 44–63 см. References)

33. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Пинелис В.Г., Винская Н.П., Вергун О.В., Ходоров Б.И. Механизм потенцирующего действия АЧ при токсическом воздействии глутамата: возможная роль окиси азота. *Биологические мембраны*. 1999; 16(3): 318–23.
37. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-синтазная и нитритредуктазная активность цикла оксида азота. *Биохимия*. 1998; 63(7): 1029–40. <https://elibrary.ru/mpacuz>
39. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Семенова Ж.Б., Карасёва О.В., Пинелис В.Г., Смирнов И.Е. и др. Влияние NO-генерирующих соединений на содержание аденозинтрифосфата в лимфоцитах и связи с уровнями аутоантител к рецепторам глутамата у детей, перенёсших черепно-мозговую травму. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(3): 161–7. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-161-167> <https://elibrary.ru/vjvlht>
43. Реутов В.П., Ажиба Я.И., Каюшин Л.П. Изучение методом электронного парамагнитного резонанса продуктов взаимодействия окислов азота с некоторыми органическими соединениями. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1978; 86(9): 299–301.

References

- Ahn S.M., Simpson R.J. Body fluid proteomics: Prospects for biomarker discovery. *Proteomics Clin. Appl.* 2007; 1(9): 1004–15. <https://doi.org/10.1002/prca.200700217>
- Rabbani G., Ahn S.N. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 123: 979–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053>
- Mishra V., Heath R.J. Structural and biochemical features of human serum albumin essential for eukaryotic cell culture. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 8411. <https://doi.org/10.3390/ijms22168411>
- De Simone G., di Masi A., Ascenzi P. Serum albumin: a multi-faced enzyme. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18): 10086. <https://doi.org/10.3390/ijms221810086>
- Chen C.B., Hammo B., Barry J., Radhakrishnan K. Overview of albumin physiology and its role in pediatric diseases. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2021; 23(8): 11. <https://doi.org/10.1007/s11894-021-00813-6>
- Wu N., Liu T., Tian M., Liu C., Ma S., Cao H., et al. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from 'native' to 'effective' (Review). *Mol. Med. Rep.* 2024; 29(2): 24. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13147>
- Belayev L., Liu Y., Zhao W., Busto R., Ginsberg M.D. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. *Stroke.* 2001; 32(2): 553–60. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.553>
- Smith J.D., Wilson S., Schneider H.G. Misclassification of calcium status based on albumin-adjusted calcium: studies in a tertiary hospital setting. *Clin. Chem.* 2018; 64(12): 1713–22. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.291377>
- Maher P., van Leyen K., Dey P.N., Honrath B., Dolga A., Mehtner A. The role of Ca²⁺ in cell death caused by oxidative glutamate toxicity and ferroptosis. *Cell Calcium.* 2018; 70: 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.05.007>
- Al-Harhi S., Lachowicz J.I., Nowakowski M.E., Jaremko M., Jaremko L. Towards the functional high-resolution coordination chemistry of blood plasma human serum albumin. *J. Inorg. Biochem.* 2019; 198: 110716. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110716>
- Soeters P.B., Wolfe R.R., Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* 2019; 43(2): 181–93. <https://doi.org/10.1002/jpen.1451>
- Brock F., Bettinelli L.A., Dobner T., Stobbe J.C., Pomatti G., Telles C.T. Prevalence of hypoalbuminemia and nutritional issues in hospitalized elders. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2016; 24: e2736. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.0260.2736>
- Yin M., Si L., Qin W., Li C., Zhang J., Yang H., et al. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study. *J. Intensive Care Med.* 2018; 33(12): 687–94. <https://doi.org/10.1177/0885066616685300>
- Vincent J.L., Russell J.A., Jacob M., Martin G., Guidet B., Wernerman J., et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next. *Crit. Care.* 2014; 18(4): 231. <https://doi.org/10.1186/cc13991>
- Myburgh J., Cooper D. J., Finfer S., Bellomo R., Norton R., Bishop N., et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(9): 874–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067514>
- Gillen C.M., Lee R., Mack G.W., Tomaselli C.M., Nishiyasu T., Nadel E.R. Plasma volume expansion in humans after a single intense exercise protocol. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1991; 71(5): 1914–20. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.5.1914>
- Finfer S., Bellomo R., Boyce N., French J., Myburgh J., Norton R., et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(22): 2247–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040232>
- Quinlan, G.J., Mumby S., Martin G.S., Bernard G.R., Guttridge J.M., Evans T.W. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2004; 32(3): 755–9. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000114574.18641.5d>
- Rustogi D., Yusuf K. Use of Albumin in the NICU: an evidence-based review. *NeoReviews.* 2022; 23(9): e625–34. <https://doi.org/10.1542/neo.23-9-e625>
- Yu Y., Liu J., Hu B., Wang R., Yang X., Shang X., et al. Expert consensus on the use of human serum albumin in critically ill patients. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2021; 134(14): 1639–54. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001661>
- Udeh C.I., You J., Wanek M.R., Dalton J., Udeh B.L., Demirjian S., et al. Acute kidney injury in postoperative shock: is hyperoncotic albumin administration an unrecognized resuscitation risk factor? *Perioper. Med. (Lond.)*. 2018; 7: 29. <https://doi.org/10.1186/s13741-018-0110-y>
- Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., McConnell Hammond F.F., Harris O.A., Hartl R., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J. Neurotrauma.* 2007; 24(Suppl. 1): S7–13. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.9995>
- Asgeirsson B., Grände P.O., Nordström C.H. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med.* 1994; 20(4): 260–7. <https://doi.org/10.1007/BF01708961>
- Cooper D.J., Myburgh J., Heritier S., Finfer S., Bellomo R., Billot L., et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J. Neurotrauma.* 2013; 30(7): 512–8. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2573>
- Gergely L., Manet R. Postural regulation of intracranial pressure: a critical review of the literature. *Acta Neurochir. Suppl.* 2021; 131: 339–42. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_65
- Schirmer-Mikalsen K., Moen K.G., Skandsen T., Vik A., Klepstad P. Intensive care and traumatic brain injury after the introduction of a treatment protocol: a prospective study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; 57(1): 46–55. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02785.x>
- Palesch Y.Y., Hill M.D., Ryckborst K.J., Tamariz D., Ginsberg M.D. The ALIAS pilot trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke – II: neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke.* 2006; 37(8): 2107–14. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000231389.34701.b5>
- Martin R.H., Yeatts S.D., Hill M.D., Moy C.S., Ginsberg M.D., Palesch Y.Y. ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) trials: analysis of the combined data from parts 1 and 2. *Stroke.* 2016; 47(9): 2355–9. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.012825>
- Kuwabara K., Fushimi K., Matsuda S., Ishikawa K.B., Horiguchi H., Fujimori K. Association of early post-procedure hemodynamic management with the outcomes of subarachnoid hemorrhage patients. *J. Neurol.* 2013; 260(3): 820–31. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6710-4>
- Huang Z., Dong W., Yan Y., Xiao Q., Man Y. Effects of intravenous human albumin and furosemide on EEG recordings in patients with intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113(3): 454–8. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00015-9](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00015-9)
- Di Napoli M., Behrouz R., Topel C.H., Misra V., Pomero F., Giraud A., et al. Hypoalbuminemia, systemic inflammatory response syndrome, and functional outcome in intracerebral hemorrhage. *J. Crit. Care.* 2017; 41: 247–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.06.002>
- Xie Y., Guo H., Wang L., Xu L., Zhang X., Yu L., et al. Human albumin attenuates excessive innate immunity via inhibition of microglial Mincle/Syk signaling in subarachnoid hemorrhage. *Brain Behav. Immun.* 2017; 60: 346–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.004>
- Sorokina E.G., Reutov V.P., Pinelis V.G., Vinskaya N.P., Vergun O.V., Khodorov B.I. The mechanism of potentiation of the glutamate-induced neurotoxicity by serum albumin. A possible role of nitric oxide. *Biologicheskie membrany.* 2000; 13(3): 389–96. (in Russian)
- Plantier J.L., Duret V., Devos V., Urbain R., Jorieu S. Comparison of antioxidant properties of different therapeutic albumin preparations. *Biologicals.* 2012; 44(4): 226–33. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.04.002>
- Watanabe H., Imafuku T., Otagiri M., Maruyama T. Clinical implications associated with the posttranslational modification-induced functional impairment of albumin in oxidative stress-related diseases. *J. Pharm. Sci.* 2017; 106(9): 2195–203. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.002>
- Reutov V.P., Sorokina E.G. NO-synthase and nitrite-reductase components of nitric oxide cycle. *Biokhimiya.* 1998; 63(7): 874–84. <https://elibrary.ru/lfdtdn>
- Tsikas D. Extra-platelet low-molecular-mass thiols mediate the inhibitory action of S-nitrosoalbumin on human platelet aggregation via S-transnitrosylation of the platelet surface. *Amino Acids.* 2021; 53(4): 563–73. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-02950-8>
- Sorokina E.G., Reutov V.P., Karaseva O.V., Semenova Zh.B., Pinelis V.G., Smirnov I.E., et al. The effect of NO-generating com-

- pounds on the lymphocytes' ATP content and the relationship with the levels of autoantibodies to glutamate receptors in children who have suffered a traumatic brain injury. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2024; 27(3): 161–7. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-161-167> <https://elibrary.ru/vjvhlht> (in Russian)
39. Ramos-Fernández E., Tajés M., Palomer E., Ill-Raga G., Bosch-Morató M., Guivernau B., et al. Posttranslational nitro-glycative modifications of albumin in Alzheimer's disease: implications in cytotoxicity and amyloid- β peptide aggregation. *J. Alzheimer's Dis.* 2014; 40(3): 643–57. <https://doi.org/10.3233/JAD-130914>
 40. Menon B., Ramalingam K., Krishna V. Study of ischemia modified albumin as a biomarker in acute ischaemic stroke. *Ann. Neurosci.* 2018; 25(4): 187–90. <https://doi.org/10.1159/000488188>
 41. Wayenberg J.L., Ransy V., Vermeylen D., Damis E., Bottari S.P. Nitrate plasma albumin as a marker of nitrate stress and neonatal encephalopathy in perinatal asphyxia. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 47(7): 975–82. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.003>
 42. Reutov V.P., Azhipa I.A., Kaiushin L.P. Electron paramagnetic resonance study of the products of the reaction between nitrogen oxides and several organic compounds. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1978; 86(9): 299–301. (in Russian)
 43. Bar-Or D., Lau E., Winkler J.V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J. Emerg. Med.* 2000; 19(4): 311–5. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(00\)00255-9](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(00)00255-9)
 44. Christenson R.H., Duh S.H., Sanhai W.R., Wu A.H., Holtman V., Painter P., et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin. Chem.* 2001; 47(3): 464–70.
 45. Berenshtein E., Mayer B., Goldberg C., Kitrossky N., Chevion M. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29(11): 3025–34. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0535>
 46. Cengiz H., Dagdeviren H., Kanawati A., Suzen Çaypinar S., Yesil A., Ekin M., et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in early pregnancy loss. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(11): 1754–7. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1061494>
 47. Kahveci H., Tayman C., Laoğlu F., Celik H.T., Kavas N., Kılıç Ö., et al. Serum ischemia-modified albumin in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Indian J. Clin. Biochem.* 2016; 31(1): 38–42. <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0494-0>
 48. Talat M.A., Saleh R.M., Shehab M.M., Khalifa N.A., Sakr M.M.H., Elmeslamy W.M. Evaluation of the role of ischemia modified albumin in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin. Exp. Pediatr.* 2020; 63(8): 329–34. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.01410>
 49. Cho D.K., Choi J.O., Kim S.H., Choi J., Rhee I., Ki C.S., et al. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron. Artery Dis.* 2007; 18(2): 83–7. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328010a49f>
 50. Ellidag H.Y., Eren E., Yılmaz N., Çekin Y. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure. *Redox Rep.* 2014; 19(3): 118–23. <https://doi.org/10.1179/1351000213Y.00000000083>
 51. Sbarouni E., Georgiadou P., Koutelou M., Sklavainas I., Panagiotakos D., Voudris V. Ischaemia-modified albumin in dilated cardiomyopathy. *Ann. Clin. Biochem.* 2009; 46(Pt. 3): 241–3. <https://doi.org/10.1258/acb.2009.009022>
 52. Turedi S., Gunduz A., Mentese A., Karahan S. C., Yilmaz S. E., Eroglu O., et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25(7): 770–3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.12.013>
 53. Gunduz A., Turedi S., Mentese A., Karahan S.C., Hos G., Tatli O., et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am. J. Emerg. Med.* 2008; 26(2): 202–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.04.030>
 54. Turedi S., Cinar O., Kaldırım U., Mentese A., Tatli O., Cevik E., et al. Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning. *Am. J. Emerg. Med.* 2011; 29(6): 675–81. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.02.006>
 55. Jena I., Nayak S.R., Behera S., Singh B., Ray S., Jena D., et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8(1): 110–3. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.198346>
 56. Demirci B., Karakılıç M.E., Coşkun A., Yel C., Uyanık S.A., Ünal K., et al. The brain ischemic volume correlation with the ischemic modified albumin level. *Bagcilar Med. Bull.* 2021; 6(1): 26–31. <https://doi.org/10.4274/BMB.galenos.2020.10.068>
 57. Costa M., Horrillo R., Ortiz A.M., Pérez A., Mestre A., Ruiz A., et al. Increased albumin oxidation in cerebrospinal fluid and plasma from Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimer's Dis.* 2018; 63(4): 1395–404. <https://doi.org/10.3233/JAD-180243>
 58. Radwan T.A.M., Fahmy R.S., El Emady M.F.M., Khedr A.S.E.D.M., Osman S. H., ElSonbaty M.I., et al. Ischemia-modified albumin as a biomarker for prediction of poor outcome in patients with traumatic brain injury: an observational cohort study. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2021; 33(3): 254–7. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000647>
 59. Tan H., Yang W., Wu C., Liu B., Lu H., Wang H., et al. Assessment of the role of intracranial hypertension and stress on hippocampal cell apoptosis and hypothalamic-pituitary dysfunction after TBI. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 3805. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04008-w>
 60. Zou X., Wu Z., Huang J., Liu P., Qin X., Chen L., et al. The role of matrix metalloproteinase-3 in the doxycycline attenuation of intracranial venous hypertension-induced angiogenesis. *Neurosurgery*. 2018; 83(6): 1317–27. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx633>
 61. Chen T., Zhu J., Wang Y.H., Hang C.H. ROS-mediated mitochondrial dysfunction and ER stress contribute to compression-induced neuronal injury. *Neuroscience*. 2019; 416: 268–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.007>
 62. Xu Z., Weng X., Cao L., Liang D., Zeng F., Chen S., et al. Correlation analysis of serum 3-NT, NPASDP-4, and S100 β protein levels with cognitive function in patients diagnosed with cerebral infarction. *Altern. Ther. Health Med.* 2024; 30(4): 54–9.
 63. Sorokina E.G., Semenova Z.B., Reutov V.P., Arsenieva E.N., Karaseva O.V., Fisenko A.P., et al. Brain biomarkers in children after mild and severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir. Suppl.* 2021; 13: 103–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_22

Сведения об авторах:

Реутов Валентин Палладиевич, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», valentinreutov@mail.ru; **Карасёва Ольга Витальевна**, доктор мед. наук, руководитель отдела сочетанной травмы, анестезиологии-реанимации ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ, karaseva.o@list.ru; **Семёнова Жанна Борисовна**, доктор мед. наук, проф., рук. отд.-ния нейротравмы, ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ, jsenan@mail.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., нач. методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, smirnov@nczd.ru