

Ю.С. Александрович¹, И.А. Горькова¹, А.В. Микляева²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Влияние анестезии в анте- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус детей в возрасте от 0 до 3 лет

В статье представлены результаты систематического обзора публикаций, посвященных проблеме влияния анестезии, воздействующей в анте- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус младенцев и детей раннего возраста. Поиск публикаций осуществлялся посредством анализа электронных библиографических баз данных Web of Science и PubMed. В результате анализа выявлено пять групп факторов, которые определяют характер анте- и интранатального влияния анестезии на когнитивный статус детей раннего возраста: вид анестезии, тип анестетика, период развития, на который приходится его воздействие, частота и длительность воздействия, а также дозировка и концентрация вещества. Установлено, что наиболее уязвимы к воздействию анте- и интранатальной анестезии такие когнитивные функции, как память и способность к обучению, речь и перцептивные процессы, а также моторная активность, которая в раннем детстве выступает условием становления интеллекта. Констатируется, что при оперативном родоразрешении и неакушерских операциях у беременных наиболее безопасным вариантом обезболивания (с точки зрения рисков нарушений нейрокогнитивного развития ребенка) является регионарная анестезия. В случае общей анестезии наименьшие риски негативных последствий для когнитивного статуса ребенка в период раннего детства связаны с применением севофлурана.

Ключевые слова: анестезия, антенатальный период, интранатальный период, когнитивное развитие, дети 0–3 лет

Для цитирования: Александрович Ю.С., Горькова И.А., Микляева А.В. Влияние анестезии в анте- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус детей в возрасте от 0 до 3 лет. *Вестник РАМН.* 2020;75(5):532–540. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1391>

Введение

Актуальность исследований, посвященных изучению влияния анестезии в анте- и интранатальном периодах на когнитивный статус детей, определяется, с одной стороны, распространенностью хирургических вмешательств в соответствующие возрастные периоды развития, а с другой — недостаточностью сведений о влиянии анестезиологического обеспечения при различных про-

цедурах у беременных на когнитивные функции ребенка в периоде раннего детства.

Ежегодно примерно у 0,75–2% беременных женщин выполняются хирургические операции неакушерского профиля в условиях анестезии (по показаниям в большей степени со стороны матери и в меньшей — со стороны плода), при этом считается, что указанная частота может быть занижена ввиду выполнения вмешательств при неустановленной беременности с малым сроком [1]. Эти

Yu.S. Aleksandrovich¹, I.A. Gorkovaya¹, A.V. Miklyaeva²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

Effect of Anesthesia in the Ante- and Intranatal Periods of Development on the Cognitive Status of Children Aged from 0 to 3 Years

The article presents the results of a systematic review of publications aimed at analyzing the effects of anesthesia during ante- and intranatal periods of development on the cognitive status of infants and young children. The search for publications was carried out by analyzing electronic bibliographic databases Web of Science and PubMed. The analysis revealed five factors, which determine the effects of ante- and intranatal anesthesia on the cognitive development of children: the type of anesthesia, the type of anesthetic, the period of child's development, the frequency and duration of exposure as well as the dosage and concentration of the substance. Such cognitive functions as memory, learning ability, speech, perceptual processes and motor activity as a predictor for intelligence formation in early childhood are the most vulnerable to the effects of ante- and intranatal anesthesia. The analysis led to the conclusion that regional anesthesia is the safest option of analgesia for operative delivery and non-surgical operations in pregnant women (in terms of the risks of neurocognitive development disorders in children). In the case of general anesthesia, the lowest risks of negative consequences for cognitive status of a child during early childhood are associated with the exposure of sevoflurane.

Keywords: anesthesia, gestation, delivery, cognition, children

For citation: Aleksandrovich YuS, Gorkovaya IA, Miklyaeva AV. Effect of Anesthesia in the Ante- and Intranatal Periods of Development on the Cognitive Status of Children Aged from 0 to 3 Years. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):532–540. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1391>

цифры актуальны не только для России, но и для других европейских стран и сохраняют стабильность на протяжении последних десятилетий. Кроме того, в настоящее время прослеживается тенденция к повышению частоты оперативного родоразрешения и обезболивания самопроизвольных родов, которая, по разным данным, составляет от 24 до 42%. Каждое из таких оперативных вмешательств требует анестезиологического сопровождения.

Распространено мнение, что анестезия, как правило, безопасна для большинства взрослых, однако может быть потенциально опасной для детей, причем как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [2]. Результаты, полученные в исследованиях на животных, а также в ретроспективных наблюдениях за развитием детей, показывают, что длительное (более 3 ч) или многократное применение общей анестезии у детей младше 3 лет или у плода в течение третьего триместра беременности может оказывать негативное влияние на развитие мозга [3] и, как следствие, на нейрокогнитивное развитие ребенка [4]. Механизмы повреждения когнитивных функций в ходе применения анестезии объясняются апоптозом (программируемой гибелью) незрелых нейронов [5] в периоды активного формирования синаптических связей (во второй половине антенатального периода), а также в периоды значительной структурной и функциональной перестройки коры в перинатальном и постнатальном периодах развития [6]. Исследователи подчеркивают, что незрелый мозг наиболее уязвим для нейротоксических агентов, к числу которых относятся анестетики, во время «скачка роста мозга», который начинается в середине беременности и продолжается в течение 2–3 лет после рождения [7, 8].

Представленные в литературе сведения о возможных негативных последствиях применения анестезии в ante- и интранатальном периодах для нейрокогнитивного развития ребенка в первые годы жизни обуславливают необходимость поиска баланса между преимуществами анестезии с ее потенциальными рисками [9] и требуют учета результатов современных исследований, в которых анализируются нейрокогнитивные последствия воздействия анестетиков в разные периоды развития.

Русскоязычные публикации, содержащие обзор исследований, посвященных данной проблематике, весьма немногочисленны и, как правило, освещают вопросы, связанные с последствиями применения анестезии для нейрокогнитивного развития в значительно более широких возрастных диапазонах, нежели периоды перинатального развития и раннего детства [10, 11]. В связи с этим цель данной статьи заключается в систематизации сведений о влиянии анестезии в ante- и интранатальном периодах на когнитивное развитие в раннем детстве.

В обзор включены статьи, опубликованные в течение последних 30 лет (с 1989 по 2020 г.) и содержащие эмпирические результаты, форма представления которых позволяет соотнести авторские выводы с дизайном проведенного исследования. Поиск литературы был осуществлен весной 2020 г. посредством анализа электронных библиографических баз данных Web of Science и PubMed. Анализировались статьи, опубликованные на английском и русском языках. Поискный запрос включал следующие слова и словосочетания: «anesthesia», «perinatal OR antenatal OR pregnancy OR labo(u)r OR delivery» и «cognit». Суммарно (по результатам поиска в обеих базах) было идентифицировано 948 записей, из которых после исключения обзоров и редакторских статей были признаны потенциально релевантными 767 статей. На основе оценки соответствия содержания этих статей поисковым кри-

териям, перечисленным выше, а также их релевантности тематике данного исследования был сформирован массив из 52 публикаций, к которым впоследствии было добавлено 11 публикаций из числа представленных в библиографических списках. Обзор 63 публикаций, составивших итоговый массив, представлен ниже.

При оценке содержательной релевантности статей учитывались современные тенденции в исследованиях проблемы влияния анестезии в ante- и интранатальном периодах на когнитивное развитие в раннем детстве. С 1980-х годов широкое распространение получили подобные исследования с использованием животных (чаще всего грызунов или обезьян, не относящихся к классу человекообразных), что обусловлено этическими ограничениями, связанными с проведением рандомизированных контролируемых исследований на выборках беременных женщин и детей. Несмотря на то что и ни одна животная модель не имитирует полностью беременность человека [12], отмечается, что используемые в настоящее время поведенческие модели животных являются надежным коррелятом для оценки долгосрочных эффектов анестезии у людей [13]. Исследования, проводимые на выборках детей, подвергшихся воздействию анестезии в ante- или интранатальном периодах, часто носят ретроспективный характер, охватываемый в них временной интервал воздействия анестезии, как правило, довольно обширен и, кроме того, часто объединяет случаи перинатальной и ранней постнатальной анестезии, исходя из полученных на модели животных сведений о том, что воздействие анестетиков в ранний постнатальный период эквивалентен антенатальному воздействию при анестезии, которая проводилась матери [14]. Таким образом, содержательно релевантными считались проспективные контролируемые исследования, выполненные на выборках беременных женщин и на моделях животных, а также ретроспективные исследования, в которых учитывались не только ante- и интранатальные, но и ранние постнатальные воздействия анестезии, выполненные на выборках детей.

533

Факторы, определяющие влияние анестезии на когнитивное развитие детей

По результатам анализа данных, представленных в статьях, соответствующих критериям отбора, было выделено пять групп факторов, которые могут определять характер влияния анестезии в ante- и интранатальном периодах на когнитивное развитие детей младшего возраста: вид анестезии (общая или регионарная), тип анестетика, период воздействия, доза анестезирующего препарата и длительность воздействия, а также частота воздействия.

Вид анестезии

Проспективное клиническое исследование последствий интранатального воздействия анестезии, выполненной в ходе оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, на нейрокогнитивный статус новорожденных детей с помощью Шкалы оценки неврологических и адаптационных способностей (Neurologic and Adaptive Capacity Score, NACS) показало, что спинномозговая анестезия (0,5% раствора «Маркаин® Спинал Хэви») не оказывает негативного влияния на неврологический статус новорожденных в сравнении с общей анестезией (1%-й раствор тиопентала натрия в дозе 3–5 мг/кг), что подтверждается более высокими показателями NACS в первые постнатальные сутки [15]. Также установлено,

что длительная эпидуральная анальгезия (0,2%-й раствор ропивакаина; 0,1%-й раствор ропивакаина в сочетании с фентанилом из расчета 2 мкг/мл; 0,2%-й раствор бупивакаина; 0,1%-й раствор бупивакаина в сочетании с фентанилом из расчета 2 мкг/мл) не оказывает выраженного негативного влияния на нейрокognитивный статус новорожденного ребенка, оцениваемый в течение первых трех постнатальных суток [16]. В то же время имеются сведения о том, что дети, подвергшиеся общей или регионарной анестезии во время кесарева сечения, не отличаются от сверстников, рожденных через естественные родовые пути, по уровню нейрокognитивного развития, что дает основание предполагать отсутствие негативного влияния кратковременного перинатального воздействия анестетиков на когнитивное развитие в раннем детстве. В этом же исследовании показано, что при сходных уровнях показателей нейрокognитивного развития статус детей, матери которых получали регионарную анестезию, несколько выше в сравнении с общей анестезией [17]. Более высокие риски неблагоприятных неврологических исходов при кесаревом сечении при общей анестезии в сравнении с регионарной получены в других исследованиях [18]. Данные о большей нейротоксичности общей анестезии и ее более негативном влиянии на когнитивное развитие в раннем постнатальном периоде в сравнении с регионарной анестезией были получены и в исследованиях на модели животных, в частности крыс [19], отсутствие негативных нейрокognитивных эффектов бупивакаина было подтверждено также на модели макак-резусов [20]. В то же время имеются данные о том, что эпидуральная анестезия матери бупивакаином способствует снижению ориентировочных и моторных способностей ребенка в первый месяц жизни, измеренных с помощью Шкалы неонатальной поведенческой оценки (Neonatal Behavioral Assessment Scale, NBAS), в сравнении с детьми, не подвергшимися воздействию интранатальной анестезии [21].

Тип анестетика

В ретроспективных исследованиях методом case-study при анализе влияния пропофола, изофлурана и десфлурана, применяемых в качестве средств общей анестезии при абдоминальном родоразрешении пациенткам с опухолью мозга, сведений, подтверждающих неблагоприятное влияние данных препаратов на нейрокognитивное развитие детей, получено не было [22]. Аналогичные выводы были сделаны в отношении использования пропофола в случае экстренного кесарева сечения, выполненного на 33-й гестационной неделе пациентке с болезнью мая-мая [23].

В результате проспективного рандомизированного исследования, в котором пациентки, перенесшие кесарево сечение на 37–42-й нед беременности в условиях общей анестезии 2,5 об.% десфлурана или 1,5 об.% севофлурана в сочетании с 50% закисью азота и кислородом с внутривенной индукцией тиопенталом натрия, было установлено, что неврологический статус детей, подвергшихся воздействию десфлурана, характеризовался более высокими показателями на 15-й мин и 2-м ч жизни, однако показатели обеих групп уравнивались на 24-й ч, что позволило сделать заключение о более благоприятном влиянии анестезии десфлураном по сравнению с севофлураном на новорожденных, родившихся путем планового кесарева сечения под общим наркозом в первые часы после родов [24].

В то же время пропофол, введенный внутривенно крысам на 18-й день беременности (в концентрации

0,4 мг/кг/мин с продолжительностью воздействия 2 ч), определял стойкое снижение исследовательской активности и пространственного научения у потомства крыс, измеренных несколько раз в первый месяц жизни, что проявлялось в характеристиках их поведения в восьмиканальном лабиринте и в тестах открытого поля [25]. Также описано неблагоприятное воздействие пропофола в третьем триместре внутриутробного развития на пространственное обучение и память потомства крыс [26], а во втором триместре — на их когнитивное и эмоциональное развитие [27].

2,5 об.% севофлуран в потоке 100% кислорода, используемый в течение 6 ч на 15-й день внутриутробного развития, приводил к нарушениям обучаемости у мышей, диагностированным на 30-й день жизни с помощью теста водного лабиринта Морриса, которые были обусловлены ингибированием незрелых нейронов и репликации нейронов-предшественников [28]. Данные о негативных последствиях внутриутробного воздействия севофлурана на нейрокognитивное развитие были также получены на модели лабораторных мышей [29] и при анализе развития крыс [30]. Возможно, негативное влияние пренатального воздействия севофлурана характеризуется полоспецифичностью и более выражено у потомства женского пола [31]. Одновременно на модели крыс показано, что субанестетические дозы севофлурана (0,35 об.%) обеспечивают нейропротекцию в случае внутриутробной перинатальной асфиксии и могут способствовать сохранности когнитивных функций [32]. Вероятно, это может быть обусловлено процессами, аналогичными механизму анестетического прекодиционирования, который успешно используется для защиты миокарда и мозга [33].

Воздействие на беременных крыс в третьем триместре беременности 1,5 об.% изофлураном в потоке 100% кислорода в течение 2–8 ч позволило выявить нарушения обучения и памяти у потомства [34]. Однократное короткое антенатальное воздействие изофлураном на пике синтеза вызывало выраженный нейроапоптоз в мозге плода морских свинок [35]. В то же время введение беременным крысам в третьем триместре 1,3 об.% изофлурана в течение 6 ч позволило выявить у плода снижение спонтанного апоптоза в области гиппокампа и в ретропленниальной коре через 2 ч после воздействия, однако эти эффекты не фиксировались ни через 18 ч, ни на 5-е сут жизни потомства. Помимо этого, поведение потомства в водном лабиринте Морриса не отличалось от группы контроля, что позволило сделать вывод о низкой нейротоксичности изофлурана для мозга плода на поздних сроках беременности и отсутствии долгосрочного негативного влияния на память и обучение [36].

В ходе другого экспериментального исследования описаны неблагоприятные эффекты в виде изменений в гиппокампе потомства, индукции апоптоза и когнитивных нарушений при воздействии 10 об.% десфлурана в течение 3 ч у беременных мышей на 14-й гестационный день. В числе когнитивных нарушений были отмечены снижение функций памяти и более высокая чувствительность к обусловливанию страха (научение реакциям страха) [37].

Внутривенная 24-часовая анестезия кетамином на 5–6-й постнатальный день, воздействие которой на развитие мозга потомства, согласно предыдущим исследованиям, эквивалентно влиянию, оказываемому кетамином в третьем триместре беременности через материнскую анестезию [14], привела к устойчивому снижению результатов обучения — выполнению когнитивно-функциональных

заданий, проявляющемуся в более низких показателях обучаемости, цветовой дискриминации, кратковременной памяти и интереса, что было отмечено в 10-месячном возрасте (через 3 мес после начала обучения) и в 3,5 года [38]. Долговременные нарушения памяти и поведенческие нарушения у потомства крыс были выявлены и после антенатального воздействия кетамина, пришедшегося на второй триместр внутриутробного развития [39].

Нарушения нейрокогнитивного развития были отмечены у новорожденных крыс, подвергшихся воздействию закиси азота в концентрации 75 об.% в течение 24 ч антенатально (в третьем триместре беременности) [40]. Сомнения в безопасности использования закиси азота как средства обезболивания в родах высказываются при анализе последствий применения данного анестетика у детей [41].

Сравнительное исследование на новорожденных мышках позволило установить, что многократное (в течение 3 дней) 2-часовое воздействие 1,5 об.% изофлурана индуцирует значительно большую нейродегенерацию и нарушения пространственного обучения в сравнении с эквивалентным воздействием севофлурана (2,2 об.%) [42]. При этом в исследовании неонатального влияния анестетиков в течение 1 ч на мышьяк севофлуран (3,8 об.%) и изофлуран (2,7 об.%) вызывали менее выраженное увеличение нейроапоптоза и в то же время стойкое ухудшение долговременной памяти по сравнению с десфлураном (11,5 об.%) [43], наряду с этим, более длительное воздействие севофлурана (3 об.% в течение 6 ч) способствовало возникновению дефицита памяти социального распознавания [44].

Период развития

Несмотря на результаты ретроспективных исследований, согласно которым воздействие анестезии в первые 3 года жизни (в некоторых исследованиях — 1-й год) может иметь долгосрочные неблагоприятные последствия для когнитивного развития [45, 46], их выводы не могут рассматриваться как абсолютно достоверные [47] и зависят от метода, выбранного для изучения последствий анестезии, а также могут определяться не только фактом анестезии, но и негативным воздействием заболеваний, обусловивших ее необходимость [48]. Так, данные, полученные в исследовании развития 110 пар монозиготных близнецов, один из которых подвергался анестезии в младенчестве или в раннем детстве, не позволили обнаружить доказательств в пользу негативного влияния анестезии в постнатальном периоде на показатели когнитивного развития [49], также как и исследования аналогичного дизайна, основанные на сопоставлении динамики когнитивного развития сиблингов, не являющихся монозиготными близнецами [50]. На основании этого была сформулирована гипотеза о наибольшей чувствительности нейрокогнитивного развития ребенка к воздействию анестетиков в периоды третьего триместра беременности, а также в первые дни постнатального развития [11]. Об этом же свидетельствует относительно более высокая частота поведенческих нарушений у детей, подвергшихся анестезии в связи с урологической операцией в возрасте менее 24 мес в сравнении с детьми 2–6 лет [51].

Аналогичные исследования на модели макак-резусов, развитие мозга которых наиболее близко к человеческому, с точки зрения не только времени и продолжительности, но и сложности [52] показали, что 5-часовое воздействие пропофола на 120-й день беременности способствовало

значительному увеличению нейроапоптоза подкорковых отделов головного мозга плода, тогда как в случае его воздействия на 6-й постнатальный день увеличение апоптоза наблюдалось в неокортикальных областях, что позволило сделать вывод о наибольшей уязвимости нейронов головного мозга к апоптогенному действию пропофола в те периоды развития, когда они начинают достигать способности к миелинизации [53]. В результате анализа последствий суточного воздействия кетамина на развитие головного мозга макак-резусов было установлено, что уязвимость к кетамининдуцированному нейроапоптозу наблюдалась в 120–123-е гестационные дни (в период внутриутробного развития, когда выполнялась анестезия матери) и на 5–6-й постнатальные дни, однако не отмечалась через месяц после рождения [14].

В то же время 2-часовое воздействие 4%-го раствора пропофола на кроликов в конце второго триместра внутриутробного развития сопряжено с замедлением моторного развития в первые дни жизни, которое, однако, нивелировалось к 7-й постнатальной неделе на фоне отсутствия различий с контрольной группой в показателях плотности нейронов или экспрессии синаптофизина [54]. Также установлено, что 4- и 8-часовая анестезия изофлураном на ранних сроках беременности не оказывает влияния на когнитивные функции потомства крыс.

Длительность воздействия и концентрация анестетика

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что кратковременное перинатальное воздействие анестетика (в течение примерно 1 ч или менее, на примере севофлурана) не увеличивает риск нейрокогнитивных нарушений [55].

При этом изучение долгосрочных эффектов общей анестезии на модели анализа поведения крыс, которые на пике синаптогенеза были подвергнуты длительному (6-часовому) воздействию анестетиков (мидазолам, 9 мг/кг; 70 об.% закись азота; 0,75 об.% изофлуран, вводимый в 29–30% кислорода), продемонстрировало сопряженные с воздействием анестезии изменения в выполнении тестов открытого поля и социальной новизны, а также прохождения лабиринта: раннее воздействие общей анестезии на критических стадиях развития мозга приводит к устойчивому увеличению склонности к риску и снижению осторожности, которые сохраняются в подростковом и взрослых возрастах [65].

Анестезия пропофолом (в дозе 20 мг/кг внутривенно) на ранних сроках беременности у крыс может индуцировать когнитивную дисфункцию потомства, механизм которой связан с повреждением тканей гиппокампа при 8-часовом воздействии анестетика, но не в случаях его применения в течение 2 или 4 ч [57].

Исследования свидетельствуют о том, что развивающийся мозг макак-резусов чувствителен не только к 8–9-, но и к 5-часовому действию кетамина как в эмбриональном, так и в неонатальном возрасте, при этом 5-часовое воздействие достаточно для индуцирования значительной нейроапоптотической реакции независимо от стадии развития [58].

Аналогичные данные были получены при изучении влияния севофурана (2,5 об.% севофурана в потоке 50% кислорода) на скорость апоптоза и когнитивное развитие крыс, подвергнутых воздействию анестезии на поздних этапах антенатального развития в течение 1, 3 или 6 ч и обследованных с помощью теста лабиринта

в 1-й и 35-й постнатальные дни. Увеличение длительности воздействия анестезии было сопряжено с увеличением скорости апоптоза нейронов гиппокампа и снижением уровня постсинаптической плотности, а также повышением количества ошибок в лабиринте (в случае 6-часового воздействия). Таким образом, было установлено, что 3-часовое воздействие севофурана увеличивает апоптоз нейронов у новорожденных, но не ухудшает развитие когнитивных функций, тогда как 6-часовое воздействие оказывает негативное влияние как на развитие нейронов, так и на когнитивные функции у крыс [59]. Кроме того, выявлено, что уровень индуцированного севофураном нейроапоптоза зависит не только от продолжительности воздействия, но и от концентрации: уровень апоптоза был достоверно выше при воздействии на крыс 3 об.% севофурана в 100% кислороде в течение 6 ч, но 3-часовое воздействие 2 об.% севофурана такого эффекта не вызывало [60]. При этом, согласно результатам, полученным на крысах, негативное влияние длительного воздействия севофурана на когнитивный статус может смягчаться в условиях обогащенной среды развития (в сравнении с обычной средой) [59] и благодаря физической активности матери во время беременности [61].

Анализ эффектов длительного (5- и 3-часового) воздействия изофлурана (в концентрации, соответствующей клиническим стандартам детской анестезии) на новорожденных макаках-резусах показал, что скорость апоптоза возрастает с увеличением продолжительности воздействия, что позволило выдвинуть предположение о том, что выраженность токсического действия изофлурана пропорциональна продолжительности воздействия [62]. Исследование степени индуцированной изофлураном нейродегенерации у новорожденных крыс после воздействия анестетика на 21-е гестационные сутки (1,3 или 3 об.% изофлурана в 100% кислороде через эндотрахеальную трубку в течение 1 ч) показало, что увеличение концентрации изофлурана приводит к усилению апоптоза в гиппокампе крыс [63].

В то же время сообщается, что сравнительное исследование когнитивного развития 8-недельных мышей, подвергшихся антенатально (на поздних сроках беременности) воздействию 1,5 об.% севофурана в 50% кислороде в течение 6 ч, и мышей, подвергшихся воздействию 50% кислорода, не позволило выявить различий в суточных показателях частоты ошибок при прохождении лабиринта. На этом основании авторы исследования заключают, что воздействие на поздних сроках беременности клинически значимой концентрации севофурана не влияет на развитие нейронов и способность к обучению потомства мышей [64].

Частота воздействия

Когортные ретроспективные исследования влияния анестетиков в раннем возрасте на когнитивное развитие детей выявили, что многократные анестезии являются фактором риска возникновения нарушений обучения у детей [65], а также причиной развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [66]. Однако эти данные не позволяют установить, может ли анестезия сама по себе способствовать возникновению проблем в обучении или же потребность в анестезиологическом обеспечении сопряжена с наличием соматической и хирургической патологии и является лишь маркером других факторов риска [67]. В то же время сравнительный анализ влияния одно- и многократного (в течение трех

дней) 2-часового воздействия 3 об.% севофурана в 30% кислороде во втором триместре беременности на потомство крыс показал длительную дисфункцию обучения и памяти (измеренных посредством поведенческих тестов) в случае многократного применения севофурана, но не позволил обнаружить аналогичных когнитивных дефицитов у крысят, которые антенатально подверглись однократному влиянию данного препарата [68]. Установлено, что многократные кратковременные воздействия севофурана на новорожденных крыс вызывали нарушения пространственного обучения и памяти, сопряженные со снижением экспрессии белков, ответственных за синаптогенез [69]. Последовательные 2-часовые воздействия 2,5 об.% севофурана на беременных мышей на 15-е, 16-е и 17-е гестационные дни позволили выявить у потомства, обследованного с помощью водного лабиринта Морриса, снижение показателей обучения и памяти, ассоциировавшихся с угнетением нейрогенеза по пути Рахб, ответственного за пролиферацию, дифференцировку и созревание нейронов [70].

Таким образом, систематический обзор публикаций, посвященных проблеме влияния анестезии в ante- и интранатальном периодах на когнитивное развитие детей раннего возраста, позволил выявить несколько факторов, которые определяют характер воздействия анестетиков на когнитивный статус. К числу этих факторов относятся вид анестезии, тип анестетика, период развития, на который приходится воздействие, частота анестезии, длительность ее воздействия, а также дозировка и концентрация анестетика. Несмотря на то что результаты исследований, представленные выше, в некоторых случаях носят противоречивый характер, можно выделить факты, которые воспроизводятся в различных исследовательских моделях наиболее устойчиво.

Так, исследования на выборках детей, а также на моделях поведения животных довольно убедительно свидетельствуют о том, что наиболее безопасным вариантом обезболивания как при оперативном родоразрешении, так и при неакушерских операциях у беременных является регионарная анестезия, нейрокогнитивные последствия которой (применительно к детям раннего возраста) значительно более благоприятны, нежели последствия общей анестезии. Сравнительный анализ нейрокогнитивных последствий применения анестетиков разных типов с определенной степенью осторожности позволяет заключить, что в случае общей анестезии целесообразно отдавать предпочтение севофурану, последствия применения которого, согласно основному массиву эмпирических данных, относительно менее неблагоприятны в сравнении с другими препаратами, особенно в случае однократного кратковременного (менее 3 ч) воздействия. При этом наибольшая нейротоксичность анестетиков, воздействующих в ante- и интранатальном периодах, и, как результат, наиболее неблагоприятные последствия для когнитивного развития детей сопряжены с периодами активного синаптогенеза и миелинизации нейронов головного мозга, которые приходятся на третий триместр внутриутробного развития и период раннего детства. Воздействие анестетиков именно в эти периоды сопряжено с наибольшим риском нарушений когнитивного развития ребенка, в числе которых наиболее часто отмечаются нарушения памяти и снижение обучаемости, а также, несколько реже, нарушения перцептивных процессов, речи и моторной активности, составляющей в раннем детстве фундамент развития интеллектуальных функций.

Заключение

С помощью систематического обзора публикаций выявлено пять групп факторов, опосредующих анте- и интранатальное влияние анестезии на когнитивное развитие ребенка в период раннего детства. К числу этих факторов относятся вид анестезии, тип анестетика, период развития, на который приходится его воздействие, частота и длительность воздействия, а также дозировка и концентрация вещества. Наиболее уязвимыми для анте- и интранатальной анестезии когнитивными функциями в раннем детстве являются память и способность к обучению, а также речь, перцептивные процессы и моторная активность, развитие которой в раннем детстве является условием становления интеллектуального потенциала. Обобщая сведения, представленные в проанализированных публикациях, можно констатировать, что в контексте рисков нарушений нейрокогнитивного развития, сопряженных с воздействием анестетиков в период внутриутробного развития и в процессе родов, регионарная анестезия является наиболее безопасным вариантом обезболивания как при оперативном родоразрешении, так и при неакушерских операциях у беременных. При общей анестезии предпочтение необходимо отдавать севофлану, который на сегодня является наиболее безопасным анестетиком в акушерстве и применение которого сопряжено с наименьшими рисками негативных последствий для когнитивного статуса ребенка в период раннего детства.

Следует отметить ряд ограничений, первое из них связано с формальными критериями отбора публикаций, материал которых был проанализирован в данном обзоре. Поиск публикаций осуществлялся только среди материалов, размещенных в базах Web of Science и PubMed, иные публикации могли быть включены в обзор только в результате анализа библиографических списков статей, индексируемых этими базами. Кроме того, мы анализировали только русско- и англоязычные публикации, не рассматривая материалы, опубликованные на других языках.

Второе ограничение связано с содержательными критериями отбора публикаций, которые оказались довольно разнородными и позволили объединить в одном обзоре результаты ретро- и проспективных контролируемых исследований, проведенных на моделях когнитивного развития как детей раннего возраста, так и животных в эквивалентных возрастных диапазонах. Это ограничение отражает общие тенденции, типичные для современных исследований влияния анте- и интранатальной анестезии на когнитивное развитие детей, и определяет трудности, связанные с контролем надежности исследовательских результатов. В случае

ретроспективных исследований эти трудности определяются невозможностью контролировать дополнительные факторы, которые могут, наряду с анестезией, оказывать влияние на нейрокогнитивный статус детей в период раннего детства [67], и размеры эффектов в таких исследованиях, как правило, невелики [70]. В случае проспективных исследований степень контроля исследователя над дополнительными факторами возрастает, однако не является полной. Кроме того, дискуссионным, несмотря на широкую распространенность, является применение модели поведения животных для анализа кратко- и долгосрочных последствий анте- и интранатальных воздействий анестезии: подчеркивается, что такие исследования могут демонстрировать закономерности, уникальные для соответствующего вида, а также отмечаются различия результатов между животными и людьми, обусловленные разницей в продолжительности жизни, не позволяющей прогнозировать нейрокогнитивные последствия влияния анестезии на детей с опорой на данные, которые были получены в исследованиях на моделях животных [35]. Помимо того, последствия анте- и интранатального воздействия анестезии на когнитивное развитие детей, вероятно, могут быть довольно долгосрочными и проявиться не в раннем детстве, а манифестировать на последующих этапах развития.

Тем не менее обобщение эмпирических сведений, представленных в данном обзоре, представляется важным шагом на пути систематизации сведений о влиянии анестезии в анте- и интранатальном периодах на когнитивное развитие в период раннего детства. Результаты этого систематического обзора могут быть использованы в практике акушерской, неонатальной и педиатрической анестезиологии, а также при планировании дальнейших исследований в соответствующем проблемном поле.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 19-113-50308.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Ю.С. Александрович — концепция и дизайн статьи; И.А. Горьковая — подготовка текста статьи к публикации; А.В. Микляева — поисково-аналитическая работа. Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации, а также согласны принять на себя ответственность за содержание статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов А.В., Пырегов А.В., Хапчаев И.Ю. Неакушерские операции в акушерстве. Анестезия, принципы ведения, риски // *Тольяттинский медицинский консилиум*. — 2017. — № 5–6. — С. 59–62. [Belov AV, Pyregov AV, Narchaev IYu. Neakusherskie operacii v akusherstve. Anesteziya, principy vedeniya, riski. *Tol'yatinskij medicinskij konsilium*. 2017;(5–6):59–62. (In Russ.)]
2. Loftis GK, Collins SB, McDowell M. Anesthesia-induced neuronal apoptosis during synaptogenesis: a review of the literature. *AANA J*. 2012;80(4):291–298.
3. Satomoto M. Postoperative Cognitive Function Following General Anesthesia in Children. In: Cascella M. (ed.) *General Anesthesia Research. Neuromethods*. 2020;150:159–166. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9891-3_10
4. Perna RB, Loughan AR, Le JA, Hertz J. Prenatal and Perinatal Anesthesia and the Long-Term Cognitive Sequelae: A Review. *Applied Neuropsychology: Child*. 2015;4(1):65–71. doi: <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.779275>
5. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA Receptors and Apoptotic Neurodegeneration in

- the Developing Brain. *Science*. 1999;283(5398):70–74. doi: <https://doi.org/10.1126/science.283.5398.70>
6. Andropoulos DB. Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1159/000475928>
 7. Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol*. 2001;62:401–405. doi: [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(01\)00696-7](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(01)00696-7)
 8. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth*. 2010;105:i61–i68. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aeq302>
 9. Disma N, Clunies-Ross N, Chalkiadis GA. Is spinal anaesthesia in young infants really safer and better than general anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(3):302–307. doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000578>
 10. Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С., и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы) // *Русский медицинский журнал*. — 2018. — № 9. — С. 52–56. [Panteleeva MV, Ovezov AM, Kotov AS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in children (Literature review). *Russian Medical Journal*. 2018;9:52–56. (In Russ.)]
 11. Коттрелл Д.Е. Этот хрупкий мозг — очень юный и старый // *Анестезиология и реаниматология*. — 2012. — № 4. — С. 5–12. [Cottrell DE. Fragile brain — the very young and the old. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2012;4:5–12. (In Russ.)]
 12. Mandim BLS. Review of Anesthesia for Non-Obstetrical Surgery during Pregnancy. *J Community Med Health Educ*. 2015;5:346. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0711.1000346>
 13. Diana P, Joksimovic SM, Faisant A, Jevtovic-Todorovic V. Early exposure to general anesthesia impairs social and emotional development in rats. *Mol Neurobiol*. 2020;57(1):41–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01755-x>
 14. Zou X, Patterson TA, Divine RL, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2009;27:727–731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.06.010>
 15. Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Влияние анестезии при оперативном родоразрешении на неврологический статус новорожденного // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. — 2012. — Т. 6. — № 3. — С. 38–43. [Ryazanova OV, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV. Effect of anesthesia on neurological status of newborn in abdominal delivery. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management Journal*. 2012;6(3):38–43. (In Russ.)]
 16. Александрович Ю.С., Рязанова О.В., Муриева Э.А., и др. Влияние анестезии при абдоминальном родоразрешении на неврологический статус новорожденного в раннем неонатальном периоде // *Анестезиология и реаниматология*. — 2011. — № 1. — С. 15–18. [Aleksandrovich YuS, Ryazanova OV, Murieva EA, et al. Vliyaniye anesteziyi pri abdominal'nom rodorazreshenii na neurologicheskij status novorozhdenного v ranem neonatal'nom periode. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2011;1:15–18. (In Russ.)]
 17. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;111(2):302–310. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ad4f81>
 18. Algert CS, Bowen JR, Warwick BG, et al. Regional block versus general anaesthesia for caesarean section and neonatal outcomes: a population-based study. *BMC Medicine*. 2009;7:20. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-20>
 19. Yahalom B, Athiraman U, Soriano SG, et al. Spinal anesthesia in infant rats: development of a model and assessment of neurologic outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1325–1335. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31821b5729>
 20. Golub MS, Germann SL. Perinatal bupivacaine and infant behavior in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol*. 1998;20(1):29–41. doi: [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)00068-8](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)00068-8)
 21. Sepkoski CM, Lester BM, Ostheimer GW, Brazelton TB. The effects of maternal epidural anesthesia on neonatal behavior during the first month. *Dev Med Child Neurol*. 1992;34(12):1072–1080. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1992.tb11419.x>
 22. Abd-Elsayed AA, Díaz-gómez J, Barrett G, et al. A case series discussing the anaesthetic management of pregnant patients with brain tumours. *F1000Research*. 2013;2:92. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-92.v2>
 23. Bacon RC, Razis PA. The effect of propofol sedation in pregnancy on neonatal condition. *Anaesthesia*. 1994;49(12):1058–1060. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1994.tb04356.x>
 24. Aydin GB, Coskun F, Sahin A, Aypar A. Influence of sevoflurane and desflurane on neurological and adaptive capacity scores in newborns. *Saudi Med J*. 2008;29(6):841–846
 25. Xiong M, Li J, Alhashem HM, et al. Propofol exposure in pregnant rats induces neurotoxicity and persistent learning deficit in the offspring. *Brain Sci*. 2014;4(2):356–375. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci4020356>
 26. Zhong L, Luo F, Zhao W, et al. Propofol exposure during late stages of pregnancy impairs learning and memory in rat offspring via the BDNF-TrkB signalling pathway. *J Cell Mol Med*. 2016;20(10):1920–1931. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12884>
 27. Chen D, Qi X, Zhuang R, et al. Prenatal propofol exposure down-regulates NMDA receptor expression and causes cognitive and emotional disorders in rats. *Eur J Pharmacol*. 2019;843:268–276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.11.032>
 28. Song R, Xiaomin L, Mengyuan P, et al. Maternal Sevoflurane Exposure Causes Abnormal Development of Fetal Prefrontal Cortex and Induces Cognitive Dysfunction in Offspring. *Stem Cells International*. 2017;2017:11. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/6158468>
 29. Chai D, Yan J, Li C, et al. Sevoflurane inhibits neuronal migration and axon growth in the developing mouse cerebral cortex. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6436–6455. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103041>
 30. Xu L, Xu Q, Xu F, et al. MicroRNA-325-3p prevents sevoflurane-induced learning and memory impairment by inhibiting Nupr1 and C/EBPβ/IGFBP5 signaling in rats. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5209–5220. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102942>
 31. Chung W, Yoon S, Shin YS. Multiple exposures of sevoflurane during pregnancy induces memory impairment in young female offspring mice. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(6):642–647. doi: <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.6.642>
 32. Yang T, Zhuang L, Rei Fidalgo AM, et al. Xenon and sevoflurane provide analgesia during labor and fetal brain protection in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. *PLoS One*. 2012;7(5):e37020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037020>
 33. Velly LJ, Canas PT, Guillet BA, et al. Early anesthetic preconditioning in mixed cortical neuronal-glia cell cultures subjected to oxygen-glucose deprivation: the role of adenosine triphosphate dependent potassium channels and reactive oxygen species in sevoflurane-induced neuroprotection. *Anesth Analg*. 2009;108(3):955–963. doi: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318193fee7>
 34. Luo F, Hu Y, Zhao W, et al. Maternal Exposure of Rats to Isoflurane during Late Pregnancy Impairs Spatial Learning and Memory in the Offspring by Up-Regulating the Expression of Histone Deacetylase 2. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160826. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160826>
 35. Rizzi S, Carter LB, Ori C, Jevtovic-Todorovic V. Clinical anesthesia causes permanent damage to the fetal guinea pig brain. *Brain Pathol*. 2008;18(2):198–210. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00116.x>
 36. Li Y, Lianga G, Wangab S, et al. Effects of fetal exposure to isoflurane on postnatal memory and learn-

- ing in rats. *Neuropharmacology*. 2007;53(8):942–950. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.09.005>
37. Zou S, Wei ZZ, Yue Y, et al. Desflurane and Surgery Exposure During Pregnancy Decrease Synaptic Integrity and Induce Functional Deficits in Juvenile Offspring Mice. *Neurochem Res*. 2020;45(2):418–427. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02932-z>
 38. Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicology and Teratology*. 2011;33:220–230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.01.001>
 39. Zhao T, Li C, Wei W, et al. Prenatal ketamine exposure causes abnormal development of prefrontal cortex in rat. *Sci Rep*. 2016;6:26865. doi: <https://doi.org/10.1038/srep26865>
 40. Fujinaga M, Baden JM. Methionine prevents nitrous-oxide induced teratogenicity in rat embryos grown in culture. *Anesthesiology*. 1994;81:184–189. doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-199407000-00025>
 41. Vallejo MC, Zakowski MI. Pro-Con Debate: Nitrous Oxide for Labor Analgesia. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4618798. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4618798>
 42. Liu J, Zhao Y, Yang J, et al. Neonatal repeated exposure to isoflurane not sevoflurane in mice reversibly impaired spatial cognition at juvenile-age. *Neurochemical Research*. 2017;42(2):595–605. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2114-7>
 43. Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y, et al. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *Anesthesiology*. 2011;115:979–991. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318234228b>
 44. Satomoto M, Satoh Y, Terui K, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology*. 2009;110:628–637. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181974fa2>
 45. Block R, Magnotta V, Bayman E, et al. Are Anesthesia and Surgery During Infancy Associated with Decreased White Matter Integrity and Volume During Childhood? *Anesthesiology*. 2017;127(5):788–799. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001808>
 46. Stratmann G, Lee J, Sall JW, et al. Effect of general anesthesia in infancy on long-term recognition memory in humans and rats. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39:2275–2287. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2014.134>
 47. Vutskits L, Davidson A. Update on developmental anesthesia neurotoxicity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(3):337–342. doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000461>
 48. Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*. 2012;117(3):494–503. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182644684>
 49. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin. Res. Hum. Genet*. 2009;12(3):246–253. doi: <https://doi.org/10.1375/twin.12.3.246>
 50. Sun LS, Li G, Miller TL, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA*. 2016;315:2312–2320. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967>
 51. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*. 2009;110(4):805–812. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819c7124>
 52. Jevtovic-Todorovic V. Exposure of Developing Brain to General Anesthesia: What Is the Animal Evidence? *Anesthesiology*. 2018;128(4):832–839. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002047>
 53. Creeley C., Dikranian G., Dissen L. et al. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(1):i29–i38. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aet173>
 54. Van der Veeken L, Van der Merwe J, Devroe S, et al. Maternal surgery during pregnancy has a transient adverse effect on the developing fetal rabbit brain. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(4):355.e1–355.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.029>
 55. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:239–250. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00608-X)
 56. Diana P, Joksimovic SM, Faisant A, Jevtovic-Todorovic V. Early exposure to general anesthesia impairs social and emotional development in rats. *Mol Neurobiol*. 2020;57(1):41–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01755-x>
 57. Zhang Q, Luo F, Zhao W, et al. Effect of prolonged anesthesia with propofol during early pregnancy on cognitive function of offspring rats. *Chinese Journal of Anesthesiology*. 2014;34(9):1051–1053. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13524>
 58. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2012;116(2):372–384. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318242b2cd>
 59. Yu Z, Wang J, Wang H, et al. Effects of Sevoflurane Exposure During Late Pregnancy on Brain Development and Beneficial Effects of Enriched Environment on Offspring Cognition. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;1–14. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00821-6>
 60. Lu Y, Huang Y, Jiang J, et al. Neuronal apoptosis may not contribute to the long-term cognitive dysfunction induced by a brief exposure to 2% sevoflurane in developing rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;78:322–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.01.034>
 61. Wu Z, Zhang Y, Yang X, Zhao P. Maternal Treadmill Exercise Reduces the Neurotoxicity of Prenatal Sevoflurane Exposure in Rats via Activation of p300 Histone Acetyltransferase. *Neurochem Res*. 2020;45(7):1626–1635. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03023-0>
 62. Noguchi KK, Johnson SA, Dissen GA, et al. Isoflurane exposure for three hours triggers apoptotic cell death in neonatal macaque brain. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(3):524–531. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aex123>
 63. Wang S, Peretich K, Zhao Y, et al. Anesthesia-Induced Neurodegeneration in Fetal Rat Brains. *Pediatr Res*. 2009;66:435–440. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b3381b>
 64. Suehara T, Morishita J, Ueki M, et al. Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development of offspring mice. *Pediatric Anaesthesia*. 2016;26:52–59. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.12785>
 65. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110(4):796–804. doi: <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d>
 66. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):120–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.008>
 67. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1053–e1061. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0351>
 68. Wu Z, Li X, Zhang Y, et al. Effects of Sevoflurane Exposure During Mid-Pregnancy on Learning and Memory in Offspring Rats: Beneficial Effects of Maternal Exercise. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:122. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00122>
 69. Shen F-Y, Song Y-C, Guo F, et al. Cognitive Impairment and Endoplasmic Reticulum Stress Induced by Repeated Short-Term Sevoflurane Exposure in Early Life of Rats. *Front. Psychiatry*. 2018;9:332. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00332>

70. Fang F, Song R, Ling X, et al. Multiple sevoflurane anesthesia in pregnant mice inhibits neurogenesis of fetal hippocampus via repressing transcription factor Pax6. *Life Sciences*. 2017;175:16–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.03.003>
71. Bellinger DC. What is an adverse effect? A possible resolution of clinical and epidemiological perspectives on neurobehavioral toxicity. *Environ Res*. 2004;95(3):394–405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.07.013>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Александрович Юрий Станиславович, д.м.н., профессор [*Yury S. Aleksandrovich*, MD, PhD, Professor];
адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskaya str., 194100, Saint Petersburg, Russia];
e-mail: jalex1963@mail.ru, SPIN-код: 2225-1630, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Горьковская Ирина Алексеевна, д.психол.н., профессор [*Irina A. Gorkovaya*, PhD in Psychological Sciences, Professor];
e-mail: iralgork@mail.ru, SPIN-код: 1604-2157, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1488-4746>

Микляева Анастасия Владимировна, д.психол.н., доцент [*Anastasia V. Miklyayeva*, PhD in Psychological Sciences, Associate Professor]; e-mail: a.miklyayeva@gmail.com, SPIN-код: 9471-8985, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8389-2275>