

## Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков

### Для корреспонденции:

Кристина Кирилловна Каданцева,  
[kristina161093@gmail.com](mailto:kristina161093@gmail.com)

Поступила в редакцию 9 января 2020 г.

Исправлена 6 апреля 2020 г.

Принята к печати 7 апреля 2020 г.

### Цитировать:

Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н., Каданцева К.К., Бачинский А.Л., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(2):26-45. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-2-26-45>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн: О.А. Гребенчиков, Ю.В. Скрипкин, В.В. Лихванцев

Написание статьи: О.А. Гребенчиков, Ю.В. Скрипкин, О.Н. Герасименко, К.К. Каданцева, А.Л. Бачинский, Л.Б. Берикашвили, В.В. Лихванцев

Исправление статьи: О.А. Гребенчиков, К.К. Каданцева

Утверждение окончательной версии: все авторы

### ORCID ID

О.А. Гребенчиков,  
<https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Ю.В. Скрипкин,  
<https://orcid.org/0000-0002-6747-2833>

О.Н. Герасименко,  
<https://orcid.org/0000-0002-6151-430X>

К.К. Каданцева,  
<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>

А.Л. Бачинский,  
<https://orcid.org/0000-0003-1693-7036>

Л.Б. Берикашвили,  
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

В.В. Лихванцев,  
<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

© О.А. Гребенчиков, Ю.В. Скрипкин, О.Н. Герасименко, К.К. Каданцева, А.Л. Бачинский, Л.Б. Берикашвили, В.В. Лихванцев, 2020

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

О.А. Гребенчиков<sup>1</sup>, Ю.В. Скрипкин<sup>2</sup>, О.Н. Герасименко<sup>2</sup>, К.К. Каданцева<sup>1</sup>, А.Л. Бачинский<sup>2</sup>, Л.Б. Берикашвили<sup>2</sup>, В.В. Лихванцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Огромная когорта пациентов подвергается оперативным вмешательствам в условиях общей анестезии. Для врачей-анестезиологов одной из приоритетных задач является защита тканей больного от системной воспалительной реакции или окислительного дистресса, в том числе при ишемии/реперфузии. В данном обзоре авторы попытались продемонстрировать противовоспалительные и антиоксидантные свойства галогенсодержащих анестетиков в экспериментальных и клинических исследованиях.

Галогенсодержащие анестетики путем фосфорилирования вызывают инактивацию киназы гликогенсинтазы-3β (ГСК-3β) — ключевого фермента в реализации механизмов клеточного повреждения и системной воспалительной реакции. Эти механизмы реализуются через ядерный транскрипционный фактор NF-κB. В результате его инактивации ингибируется экспрессия генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, которые активируют лейкоциты и нарушают эндотелиальные межклеточные контакты, что приводит к нарушению целостности эндотелиального барьера, инфильтрации тканей лейкоцитами с последующим развитием системной воспалительной реакции. Кроме этого, фосфорилирование ГСК-3β вызывает повышение уровня транскрипционного фактора Nrf2 в нейрональных клетках и гепатоцитах, который является мастер-регулятором уровня ферментов антиоксидантной защиты клетки.

Таким образом, галогенсодержащие анестетики способны вмешиваться в работу различных звеньев, ответственных за реализацию системной воспалительной реакции и окислительного дистресса, а также ограничивать повреждающие воздействия при развитии полиорганной недостаточности и эндотелиальной дисфункции при экспериментальном сепсисе и на модели ишемии/реперфузии. Понимание этих процессов может способствовать снижению множеств осложнений в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** воспаление; изофлуран; ингаляционный анестетик; ишемия; окислительный дистресс; органопротекция; пре-кондиционирование; севофлуран

## Введение

Ежегодно в мире выполняется около 200 млн операций в условиях общей анестезии [1], таким образом, огромная когорта пациентов не только подвергается многофакторному воздействию хирургического стресса, но и вынуждена соглашаться на выполнение данной процедуры в условиях общей анестезии, механизмы действия которой не вполне ясны, а непрямые эффекты многообразны и малоизучены [2]. Летальность от анестезии невелика — 1 случай на 150–200 тыс. процедур [3]. Частота нежелательных побочных эффектов в зависимости от препарата уменьшается ежегодно [4], но можно ли утверждать, что известно все об неанестетических эффектах общей анестезии?

Результаты недавних экспериментальных и клинических исследований показали, что неанестетические эффекты общей анестезии могут быть полезными для больного. Так, длительное время ингаляционная анестезия в варианте, предусматривающем использование современных галогенсодержащих анестетиков, рассматривалась как наиболее эффективная и безопасная, в том числе в связи с приписываемым эффектом анестетического preconditionирования. Результаты международного рандомизированного клинического исследования (РКИ) MYRIAD показали, что надеждам, связанным с клинической эффективностью данного феномена, не суждено осуществиться [5]. По-видимому, дальнейшие работы в этом направлении нецелесообразны, хотя стоит подчеркнуть, что результаты цитируемого исследования, не подтвердили клинической значимости и не подвергли сомнению существование механизма анестетической органопротекции. Также нельзя игнорировать и многочисленные свидетельства того, что ингаляционная анестезия и седация, по-видимому, способны защитить ткани от системной воспалительной реакции или окислительного дистресса, в том числе при ишемии/реперфузии [6; 7].

### Молекулярные механизмы воспалительного ответа

Под системным воспалительным ответом принято понимать общую воспалительную реакцию организма в ответ на тяжелое повреждение вне зависимости от характера и природы этого воздействия [8].

Системную воспалительную реакцию при серьезной инфекции или массивном повреждении тканей связывают с распознаванием иммунной системой па-

циента специфических молекулярных сигналов или «образов опасности» [9]. К таким специфическим сигналам относят:

1) ассоциированные с патогеном структурные компоненты (англ. pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) — это преимущественно пептидогликаны, липополисахариды клеточной стенки грамм-отрицательных бактерий, белки и дезоксирибонуклеиновая кислота бактерий, нуклеиновые кислоты вирусов и др. [10];

2) структуры, которые образуются в результате повреждения собственных тканей (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [11] при механическом разрушении клеток или при их гибели и представляют собой внутриклеточные белки, липиды, аденозинтрифосфат и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ядерную и митохондриальную) [12].

PAMPs и DAMPs распознаются специфическими рецепторами, расположенными на поверхности клеток и внутри них [13]. При взаимодействии «образов опасности» с данными рецепторами запускается клеточный воспалительный ответ, который реализуется через ядерный фактор транскрипции «каппа-би» (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB), активация которого приводит к экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [14].

Цепь последующих событий выглядит таким образом: образовавшиеся в результате предыдущего этапа провоспалительные цитокины активируют лейкоциты и эндотелиоциты, что приводит к нарушению целостности эндотелиального барьера в органах мишенях и инфильтрации тканей лейкоцитами с последующим высвобождением протеолитических ферментов, токсических количеств активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов [15].

Доказано, что именно эндотелий формирует внутренний слой кровеносных и лимфатических сосудов. Помимо барьера между кровеносным руслом и тканями, эндотелий выполняет множество других физиологических функций: участие в свертывании крови, воспалении, поддержание онкотического давления [16]. Эндотелиальная дисфункция играет огромную роль в патогенезе многих критических состояний, таких как сепсис, ишемия/реперфузия, тяжелая сочетанная травма, системный воспалительный ответ в раннем послеоперационном периоде, метастазирование раковых опухолей и др. [17]. Нарушение барьерной функции эндотелия (повышение проницаемости) приводит

к возникновению отеков и в крайнем случае к угрожающему жизни состоянию — полиорганной недостаточности [18].

Клеточные механизмы взаимодействия активированных лейкоцитов и эндотелия довольно подробно изучены и описаны молекулярными биологами [19]. Первым этапом активированные лейкоциты взаимодействуют с эндотелием, за счет чего происходит свободное слипание между белками-селектинами на их поверхности (E- и P-селектин на эндотелии и L-селектин на нейтрофилах), этот процесс получил название лейкоцитарного роллинга [20]. Вторая фаза рекрутмента лейкоцитов, или фаза лейкоцитарной адгезии, связана с активацией различных интегринов (гетеродимерных трансмембранных белков) на поверхности лейкоцитов, которые обеспечивают их взаимодействие на эндотелиоцитах с молекулами клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), активированных провоспалительными цитокинами [21]. Проникновение лейкоцитов через эндотелиальный барьер (фаза трансмиграции лейкоцитов) обеспечивается за счет молекул гликопротеинов PECAM-1 на межэндотелиальных контактах и CD99 на поверхности лейкоцитов [22; 23]. Эндотелиальные межклеточные контакты выполняют важнейшую роль в поддержании целостности сосудов. Повышение проницаемости эндотелия под действием провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины-1, -8, -12) происходит за счет реакций фосфорилирования и убиквитинилирования основных белковых компонентов адгезивных межклеточных контактов (VE-кадгерина, окклюдина, клаудина).

### Окислительный дистресс

Под окислительным дистрессом принято понимать совокупность событий, приводящих к дисбалансу в уровнях генерации и нейтрализации активных форм кислорода [24], часто вследствие несостоятельности антиоксидантных систем организма [25].

В последнее время исследователи обращают внимание на тот факт, что не столько ишемия, сколько следующая за ней реперфузия (восстановление кровотока) является пусковым механизмом, который приводит к окислительному дистрессу, и, в свою очередь, выраженным и в значительной мере необратимым деструктивным процессом, приводящим к функциональной несостоятельности органов вследствие гибели реоксигенированных клеток [26–28]. Таким

образом, тканевая реперфузия ассоциирована не только с дисфункцией ранее ишемизированного органа, но и с восстановлением кровоснабжения [29].

Образующиеся в результате описанных событий свободные радикалы (и прежде всего АФК) — это высокорекреационные молекулы с неспаренными электронами. Помимо кислорода, такие молекулы могут формировать атомы азота или серы. Основные формы АФК — это супероксид-анион-радикал ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильный радикал (OH) и пероксинитрит ( $ONOO^-$ ). Хотя перекись водорода не является свободным радикалом, относится к АФК из-за высокой реакционной способности [30].

В основе патогенеза окислительного дистресса лежат специфические изменения активности ряда цитозольных и митохондриальных ферментов, клеточных структур, истощение и повреждение антиоксидантных защитных систем, изменение спектра метаболитов и некоторые другие изменения, которые главным образом носят деструктивный характер. К механизмам, обуславливающим разрушительное воздействие АФК, относятся перекисное окисление липидов всех клеточных мембран, окисление клеточных белков по остаткам тирозина, цистеина и серина, окислительное повреждение клеточной и митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты, снижение редокс-потенциала клетки из-за окисления глутатиона, никотинамиддениндинуклеотидфосфата [31].

Долгое время считалось, что ведущую роль в патогенезе послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов в кардиохирургии играет окислительный дистресс — токсическое действие активных форм кислорода (последние в избытке продуцируются митохондриями при ишемии/реперфузии). Однако доказать взаимосвязь между степенью выраженности окислительного дистресса и частотой послеоперационных осложнений в клинической практике не удавалось. Только в результате недавних работ установлена прямая корреляционная связь степени выраженности окислительного дистресса и частоты развития некоторых осложнений раннего послеоперационного периода в кардиохирургии, что, в свою очередь, позволило подтвердить важную роль данного процесса в патогенезе системной воспалительной реакции, острого почечного повреждения и острой сердечной недостаточности [32; 33].

### **Противовоспалительные и антиоксидантные свойства севофлурана в экспериментальных исследованиях**

Эксперименты, в которых изучают влияние изофлурана и севофлурана на окислительный дистресс и воспаление, как правило, основываются на оценке функции сердечно-сосудистой и легочной систем [34; 35].

В одном из таких экспериментов установлено, что прекондиционирование севофлураном (2 об. %) и изофлураном (1,5 об. %) в течение 30 мин оказывало защитный эффект при моделировании ишемии миокарда у крыс [36]. Уровень воспалительных медиаторов и маркеров окислительного повреждения значительно снижался при использовании обоих анестетиков, одновременно с увеличением уровня ферментов антиоксидантной защиты. В тех же экспериментах изофлуран снижал уровень митохондриального цитохрома С на  $35 \pm 4$  % ( $p < 0,05$ ) и активность каспазы на  $47 \pm 3$  % ( $p < 0,05$ ) в кардиомиоцитах, подвергнутых воздействию активизированных нейтрофилов [36].

В другом эксперименте галогенсодержащие анестетики оказали нейропротекторный эффект посредством подавления экспрессии проапоптотических и провоспалительных генов, а также активации антиапоптотических генов в модели фокальной ишемии головного мозга крыс на 55 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем [37].

X. Shen и соавт. установили, что изофлуран (в концентрации около 3 об. %) статистически значимо уменьшал окислительный дистресс, оцениваемый по уровням никотинамидадениндинуклеотидфосфата, CM-DCF и MitoSox, и силу сокращения миокарда в 3 раза у крыс с метаболическим синдромом и диабетом [38].

J. Mi и соавт. в исследовании на модели зимозан-индуцированного сепсиса у мышей показали, что применение изофлурана увеличивало выживаемость животных в 1-й и 2-й дни и с 3-го по 7-й день до 100, 85 и 80% в сравнении с группой контроля соответственно, а также уменьшало воспаление за счет усиления выработки антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза в крови и легочной ткани. Важно отметить, что защитные эффекты изофлурана снижались при применении ингибиторов каталазы [39]. В другом независимом исследовании с той же моделью сепсиса у мышей изофлуран в дозе 1,4 об. % снижал уровни интерлейкина-1 (ИЛ-1) на

45 % ( $p < 0,05$ ), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) на 72 % ( $p < 0,05$ ), воспалительного белка макрофагов-2 на 30 % ( $p < 0,05$ ), что приводило к уменьшению апоптоза легочного эпителия [34].

В модели ЛПС-индуцированного сепсиса у крыс ингаляция севофлурана в дозе (1 МАС) приводила к снижению уровня цитокинов ФНО- $\alpha$  на 45%, ИЛ-1 на 68 % ( $p < 0,05$ ), по сравнению с животными, которым вводили только ЛПС. В группе, в которой севофлуран использовался в сочетании с гипотермией, ФНО- $\alpha$  снижался на 58 % ( $p < 0,05$ ) [40].

В исследовании R. Plachinta и соавт. изофлуран в дозе 1,4 об. % также снижал уровень цитокина ФНО- $\alpha$ , вызванный введением ЛПС на 58% ( $p < 0,05$ ) [41].

В модели сепсиса у мышей, вызванного перевязкой и пункцией прямой кишки, ингаляционные анестетики (ИА) в дозе 1,2 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) оказывали иммуномодулирующее действие, снижали уровень ИЛ-6, моноцитарного хемотоксического белка-1 и повышали выживаемость до 56 и 83% при использовании десфлурана и севофлурана соответственно, по сравнению с 17 % ( $p < 0,05$ ) в группе, не получавшей прекондиционирования ИА [42]. В другом исследовании на модели сепсиса у крыс, вызванного пункцией прямой кишки, предварительное использование (прекондиционирование) 2 об. % севофлурана и 1,5 об. % изофлурана значительно повышало выживаемость крыс на 7-й день на 75 % ( $p < 0,001$ ) и 38 % ( $p < 0,05$ ) (72 крысы в 2 группах) соответственно. При определении медиаторов воспаления и маркеров окислительного дистресса в плазме и легких до и после пункции прямой кишки в условиях прекондиционирования севофлураном и изофлураном уровень цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) был снижен почти на 50 % относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ ) [43].

На экспериментальной модели трансплантации печени севофлуран обеспечивал антиоксидантные эффекты за счет уменьшения перекисного окисления липидов в сыворотке крови, оцененного по уровню малонового диальдегида, который в группе севофлурана был снижен на 35 % ( $p = 0,02$ ) [44].

H.T. Lee и соавт. в исследовании на животных показали, что изофлуран уменьшал адгезию лейкоцитов к эндотелию в модели ишемии/реперфузии на 55–60 % ( $p < 0,05$ ) [35]. Сходные результаты получены и в других исследованиях галогенсодержащих анестетиков,

включая экспериментальные модели сепсиса [45–47]. Количество лейкоцитов, рекрутированных в ткани, определяется балансом между про- и противовоспалительными цитокинами. В эксперименте, в котором изучали прижизненную микроскопию мезентериального кровообращения в модели ЛПС-индуцированного сепсиса, показано, что у нейтрофилов, обработанных 1 МАК севофлурана или изофлурана, двукратно снижалась способность к адгезии к эндотелиальным клеткам, что являлось основанием для более пристального изучения белков  $\beta$ 2-интегринов на поверхности лейкоцитов [48].

Таким образом, экспериментальные исследования показали выраженные противовоспалительные и антиоксидантные свойства галогенсодержащих анестетиков за счет воздействия на разные звенья воспалительного каскада при асептическом и бактериальном воспалении.

#### **Роль гликоген-синтазы-киназы-3 $\beta$ в обеспечении противовоспалительных и антиоксидантных свойств севофлурана**

Гликоген-синтаза-киназа-3 $\beta$  (ГСК-3 $\beta$ ) — фермент, отвечающий за фосфорилирование остатков серина и треонина в различных белках. Существование гликогенсинтазы киназы-3 $\beta$  открыто при изучении метаболизма гликогена [49]. Изофермент ГСК-3 $\beta$  регулирует иммунные и миграционные процессы и является ключевым ферментом, обеспечивающим защиту клеток от ишемии/реперфузии. Фосфорилирование этого фермента предотвращает индукцию (открытие) неспецифической митохондриальной поры, ответственной за деструкцию митохондрий и, как следствие, клеточный апоптоз, что обеспечивает защиту постмитотических клеток (нейронов, кардиомиоцитов, клеток почки) от ишемии/реперфузии [50].

В наших недавних исследованиях показано, что preconditionирование севофлураном в концентрации 1,5–2 МАК увеличивает содержание инактивированной путем фосфорилирования формы ГСК-3 $\beta$  в 2 раза ( $p < 0,05$ ) и защищает нейроны в головном мозге крыс (уменьшает гибель нейронов в поле С1 гиппокампа на 45 %,  $p = 0,007$ ) во время ишемии/реперфузии [51–53]. Похожие результаты получены и при изучении миокарда экспериментальных животных [54].

Таким образом, в целом ряде исследований показано, что ГСК-3 $\beta$  выступает мастер-регулятором

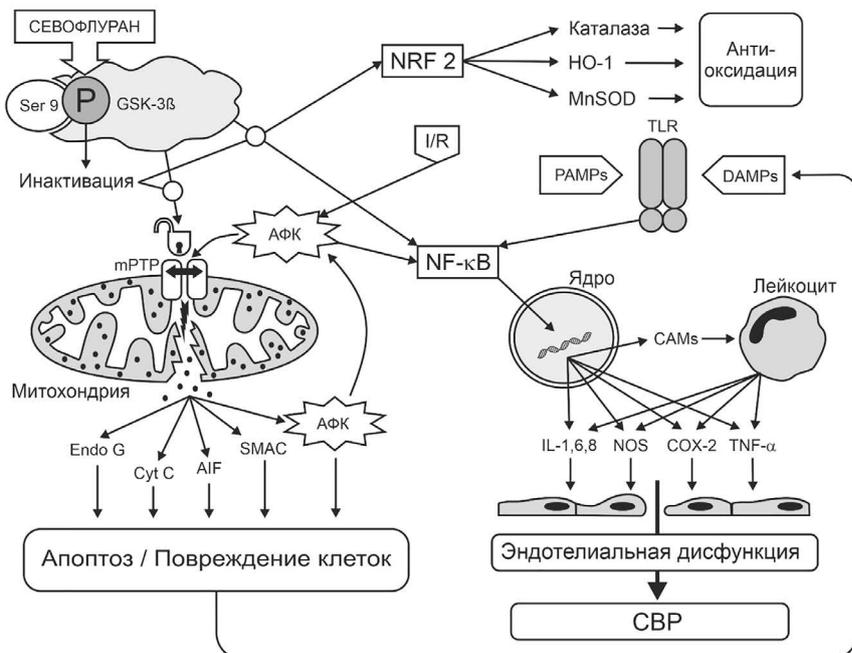
клеточного воспалительного ответа, который реализуется через транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, активация которого приводит к экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов. Фосфорилирование этого фермента приводит к ингибированию ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и, соответственно, к снижению уровня воспалительного цитокинового каскада [55–58].

Кроме того, другой ядерный фактор транскрипции Nrf2 (англ., nuclear factor erythroid related factor 2, Nrf2) является мастер-регулятором уровня ферментов антиоксидантной защиты клетки (гемоксигеназы, супероксид дисмутазы, каталазы). В этой связи представляют большой интерес и недавние исследования, в которых показана ключевая роль ГСК-3 $\beta$  в антиоксидантной защите клеток [59; 60]. Согласно результатам этих исследований, фосфорилирование ГСК-3 $\beta$  вызывает повышение уровня транскрипционного фактора Nrf2 на 50 % ( $p < 0,05$ ) в нейрональных клетках и на 75 % ( $p < 0,05$ ) в гепатоцитах.

Таким образом, можно допустить, что молекулярные механизмы противовоспалительных и антиоксидантных свойств ингаляционных галогенсодержащих анестетиков опосредуются способностью к фосфорилированию или инактивации ГСК-3 $\beta$  (рисунки). Данное предположение, однако, требует прямого подтверждения в ходе проведения дальнейших экспериментов.

#### **Защитные свойства севофлурана и гликокаликс**

Гликокаликс — сеть гликопротеинов и протеогликанов, связанных с мембраной эндотелиоцитов, обращенных в просвет сосуда [61]. Количественно наиболее значимые части эндотелиального гликокаликса — это трансмембранные синдеканы и заякоренные на мембране глипиканы, боковые цепи которых несут гепарансульфат или хондроитин сульфат [62]. Вместе с прикрепленными цепями гиалуроновой кислоты и белками плазмы эти элементы составляют поверхностный слой эндотелия толщиной приблизительно 1 мкм [63]. Также существует множество функционально важных молекулярных компонентов, таких как молекулы клеточной адгезии, расположенные внутри эндотелиального гликокаликса. В экспериментальных условиях даже частичное ферментативное разрушение белков гликокаликса приводит к

**Примечание.**

AIF — апоптоз-индуцирующий фактор;  
 АФК — активные формы кислорода; Cyt C — цитохром С;  
 Endo G — эндонуклеаза G;  
 SMAC — апоптотический белок;  
 CAM — молекулы клеточной адгезии;  
 COX — циклооксигеназа;  
 I/R — ишемия/реперфузия;  
 Ser 9 — остаток аминокислоты серина 9;  
 TLR — толл-подобный рецептор;  
 TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа;  
 mPTP — пора неспецифической митохондриальной проницаемости;  
 NOS — NO-синтаза;  
 HO-1 — гемоксигеназа;  
 MnSOD — митохондриальная Mn-супероксиддисмутаза

**Молекулярные механизмы реализации противовоспалительных и антиоксидантных свойств севофлурана**

Севофлуран фосфорилирует (инактивирует) киназу гликогенсинтазы-3β — ключевого фермента в реализации механизмов клеточного повреждения и системной воспалительной реакции. Фосфорилирование ГСК-3β препятствует открытию митохондриальной поры и выходу в цитозоль факторов апоптоза (AIF, Cyt C, Endo G, SMAC). Противовоспалительные механизмы реализуются через транскрипционный фактор NF-κB, активация которого приводит к экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, которые активируют лейкоциты и нарушают целостность эндотелиального барьера. Инфильтрации тканей лейкоцитами вызывает развитие системной воспалительной реакции. Инактивация ядерного транскрипционного фактора NF-κB происходит под контролем фосфорилирования формы ГСК-3β. Фосфорилирование ГСК-3β повышает уровень ядерного транскрипционного фактора Nrf2 в клетках, который повышает уровень ферментов антиоксидантной защиты клетки (HO-1, MnSOD, каталазы).

усилению фильтрации и развитию интерстициального отека [64].

Физиологическая роль гликокаликса состоит не только в барьерной функции, снижающей проницаемость макромолекул, но также в уменьшении способности лейкоцитов и тромбоцитов к адгезии на сосудистой стенке. Наибольшее отрицательное влияние на целостность гликокаликса оказывают хирургический стресс, ишемия/реперфузия, гиперволемиа и системная воспалительная реакция, сопровождающаяся выбросом цитокинов и гипергликемией [65].

Есть несколько интересных сообщений, согласно которым севофлуран оказывает защитное действие

на гликокаликс. Исследования Т. Annecke и соавт. на основе модели ишемии/реперфузии показали, что воздействие севофлурана в дозе 2 об. % уменьшило образование трансудата на 70 % ( $p = 0,008$ ), потерю гепарана сульфата и хондроитина сульфата гликокаликсом на 30–40 % ( $p < 0,05$ ) и тем самым снизило адгезию лейкоцитов и тромбоцитов [66].

В 2016 г. D. Chappell и соавт. опубликовали работу, в которой предприняли попытку оценить влияние севофлурана на целостность гликокаликса и проницаемость эндотелия в коронарных артериях изолированного перфузируемого (метод Лангендорфа), спонтанно сокращающегося сердца морской свинки

[67]. Экспозиция севофлураном в дозе 1 МАК непосредственно перед началом ишемии и в период ранней реперфузии обеспечивала защиту эндотелия и почти вдвое уменьшала потерю гиалуроновой кислоты гликокаликсом. То же воздействие приводило к уменьшению накопления интерстициальной жидкости и гидроксизетилкрахмала (HAES 130/0,4) на 25 % ( $p = 0,03$ ), который использовался в качестве маркера эндотелиальной проницаемости макромолекул в эксперименте.

### **Противовоспалительные свойства севофлурана в клинических исследованиях**

Первое клиническое исследование, показавшее выраженное противовоспалительное действие севофлурана, проведено Т. Kawamura и соавт. в 2006 г. у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) с искусственным кровообращением (ИК) [68]. Установлено, что севофлуран подавлял продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в 2 раза, но не влиял на уровень ИЛ-10 в сравнении с тотальной внутривенной анестезией (ТВА).

Противовоспалительные свойства севофлурана также обнаружены в торакальной хирургии. Ингаляционная анестезия севофлураном (1 МАК) значительно снижала уровень провоспалительных цитокинов — ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 на 40–60% по сравнению с тотальной внутривенной анестезией [69].

Более поздняя работа по сравнению анестезии севофлураном и ТВА на основе пропофола в торакальной хирургии с одноплеменной вентиляцией дала аналогичный результат: ФНО- $\alpha$  в группе ТВА 0,9 пг/мл, в группе севофлурана 0 пг/мл ( $p < 0,0001$ ); ИЛ-6 в группе ТВА 37 пг/мл, в группе севофлурана 9 пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-1 $\beta$  в группе ТВА 1,5 пг/мл, в группе севофлурана 1,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ); ИЛ-8 в группе ТВА 117 пг/мл, в группе севофлурана 26 пг/мл ( $p < 0,05$ ) [70].

Рандомизированное контролируемое проспективное клиническое исследование с участием 60 пациентов, проведенное в абдоминальной хирургии, также подтвердило более выраженные противовоспалительные эффекты севофлурана по сравнению с ксеноном [71].

В то же время ряд авторов отметили снижение фагоцитарной активности лейкоцитов при торакальных и ортопедических операциях [72], поэтому

резонно возникает вопрос: не приводит ли применение ИА к росту числа инфекционных осложнений? Данных об их увеличении нет.

### **Органопротективные (неанестетические) эффекты галогенсодержащих анестетиков в клинических исследованиях**

#### *Кардиопротективные эффекты*

Первый клинический протокол анестетического preconditionирования опубликовали в 1999 г. D. Belhomme и соавт. [73]. В исследуемой группе (10 больных) 2,5 МАК изофлурана в течение 5 мин подавалась в оксигенатор с последующим 10-минутным перерывом перед пережатием аорты. Контрольная группа (10 больных) изофлуран не получала. При исследовании сывороточных маркеров повреждения миокарда (креатинкиназа-МВ, тропонин I) значимых отличий не получено, однако в биопсийных образцах из ушка предсердия в исследуемой группе выявили тенденцию к снижению креатинкиназы-МВ и тропонина I и значительное повышение экто-5-нуклеотидазной активности ( $4,74 \pm 50$  нмоль на мг белка в мин;  $p < 0,002$  по сравнению с исходными значениями,  $p < 0,004$  по сравнению со значениями у контрольных пациентов). Последнее свидетельствовало об активации протеинкиназы C и запуске механизмов preconditionирования (табл. 1).

K. Julier и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили влияние preconditionирования севофлураном (2 МАК севофлурана в первые 10 мин ИК в сравнении с плацебо — воздушно-кислородная смесь) на биохимические маркеры повреждения миокарда и активацию протеинкиназы C [74]. В группе севофлурана отмечен значительно более низкий послеоперационный уровень N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида, чем у пациентов, получавших плацебо ( $2,180 \pm 1,118$  против  $4,841 \pm 2,937$  нг/л соответственно;  $p < 0,001$ ). При этом отметили транслокацию протеинкиназы C в эпсилон-изоформу, что являлось ключевым молекулярным механизмом анестетического preconditionирования (процентное содержание положительных ядер с  $\epsilon$ -протеинкиназой C до применения севофлурана —  $14 \pm 11\%$ ; после применения севофлурана —  $63 \pm 14\%$ ;  $p < 0,001$ ). Однако не найдено межгрупповых отличий в уровне тропонина T и креатинкиназы-МВ. S.G. De Hert и соавт. внесли существенный вклад в изучение анестетического

Таблица 1 Клинические исследования кардиопротективных свойств

Авторы, страна	Выборка, дизайн исследования	Исследуемый препарат и доза	Препарат сравнения и доза	Результаты в исследуемой группе	Результаты в контрольной группе	Статистическая значимость	Комментарии
D. Veinotte и соавт., Франция [73]	Одноцентровое простое слепое исследование	Прекондicionирование изофлураном	Кислородно-воздушная смесь	1 043 ± 338 нг × мл <sup>-1</sup> × ч <sup>-1</sup> ; тропонин I — 04,5 ± 146,7 нг × мл <sup>-1</sup> × ч <sup>-1</sup>	Креатинкиназа-MB — 1 393 ± 570 нг × мл <sup>-1</sup> × ч <sup>-1</sup> ; тропонин I — 284,5 ± 136,4 нг × мл <sup>-1</sup> × ч <sup>-1</sup>	p < 0,002 по сравнению с исходными значениями; p < 0,004 у контрольных пациентов	Различия в уровнях ферментов между двумя группами не достигли порога статистической значимости
K. Juller и соавт., Швейцария [74]	Одноцентровое двойное слепое исследование	Севофлуран — 4 об. %	Кислородно-воздушная смесь (плацебо)	NT-гpOBNP 2,180 ± 1,118 нг/л	NT-гpOBNP 4,841 ± 2,937 нг/л	p < 0,001	Не найдено межгрупповых отличий в уровне тропонина T и креатинкиназы-MB, что не исключает других результатов при большей выборке
S.G. De Heert и соавт., Бельгия [75]	Одноцентровое простое слепое исследование	Севофлуран	Пропофол	dP/dt (max) в группе севофлурана был сопоставим с ответом до ИК (5 ± 4)	Снижение dP/dt (max) в группе пропофола (-5 ± 4 %)	p < 0,05	Сохранение сердечной функции в группе севофлурана после ИК
N.D. Nader и соавт., США [77]	Одноцентровое рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование	Севофлуран 2 об. % + TBA на основе пропофола	TBA на основе пропофола	ИЛ-6 ниже в группе севофлурана по сравнению с контролем (38,2 ± 21,1 пг/мл); ФНО-α не обнаружен; CD11b/CD18 увеличен на 36 % после ИК	60,6 ± 19,1; ФНО-α обнаружен; CD11b/CD18 увеличен на 79 % после ИК	p < 0,05	Севофлуран уменьшает воспалительный ответ после ИК, что измеряется по высвобождению ИЛ-6, CD11b/CD18 и ФНО-α. Функция миокарда после ИК, оцененная по локальной сократимости левого желудочка, была лучше в группе севофлурана
G. Landoni и соавт., Италия [79]	Метаанализ BioMedCentral и PubMed	Ингаляционный анестетик на основе севофлурана/десфлурана	TBA	Риск инфаркта миокарда — 2,4 % (24/979); 30-суточная летальность от всех причин — 0,4 % (4/979); тропонин I — 25,0 % (170/679)	Риск инфаркта миокарда — 5,1 % (45/874), p = 0,008; 30-суточная летальность от всех причин — 1,6 % (14/872), p = 0,002; уровень тропонина I 203/562 [36,1 %], p = 0,002	OR 0,31 [0,12–0,80]	Десфлуран и севофлуран оказывают кардиопротективное действие, что приводит к снижению смертности
V.V. Likhvantsev и соавт., Россия [82]	Мультисетровое рандомизированное контролируемое исследование	Севофлуран	TBA на основе пропофола	Продолжительность пребывания в стационаре — 10 [9–11] дней; тропонин T — 0,18 нг/мл; NT-гpOBNP — 633 пг/мл через 24 ч, p < 0,001; годовая летальность — 17,8 %	Продолжительность пребывания в стационаре — 14 [10–16], p < 0,001; тропонин T — 0,57 нг/мл; NT-гpOBNP — 878 пг/мл через 24 ч, p < 0,001; годовая летальность — 24,8 %, p = 0,03		Анестезия севофлураном снижает выброс биомаркеров сердца и длительность пребывания в стационаре после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК
G. Landoni и соавт., Италия [83]	Простое слепое междоцентровое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование	Ингаляционные анестетики (севофлуран, десфлуран, изофлуран)	TBA (пропофол, мидазолам)	В течение 1 года умерло 2,8 % (75/2 685); 30-дневная летальность — 1,4 % (38/2 709)	В течение 1 года умерло 3,0 % (79/2 668); 30-дневная летальность — 1,3 % (34/2 689)	OR 0,94 [0,69–1,29]; p = 0,71; OR 1,11 [0,70–1,76]	Различия между двумя группами не наблюдались

Примечание. TBA — тотальная внутривенная анестезия; ИК — искусственное кровообращение; NT-гpOBNP — N-терминальный отрезок предшественника натрия ретикулярного пептида; ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа; ИЛ — интерлейкин

прекондиционирования ИА и в 2002 г. опубликовали исследование, в котором сравнивали воздействие севофлурана и пропофола на функцию миокарда во время и после АКШ [75]. До ИК гемодинамические параметры в группах были одинаковыми; после ИК у больных, получавших ИА, отмечены лучшие значения ударного объема сердца и  $dP/dT_{max}$ . В исследуемой группе отмечалась более низкая потребность в инотропной поддержке, а плазменная концентрация тропонина I через 12, 24 и 36 ч также была ниже в 2–2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты подтверждены в ходе дальнейших исследований в группе пожилых больных высокого риска со снижением сократительной функции миокарда [76]. Кардиопротекторные эффекты ИА при операциях на коронарных артериях подтверждены и другими исследованиями [77].

В первом большом метаанализе в 2006 г. J.A. Symons и соавт. сравнили общую анестезию на основе ИА и ТВА у 2 979 больных после АКШ с искусственным кровообращением [78]. После ИК пациенты в группе ИА имели сердечный выброс на 20 % выше ( $p = 0,006$ ), чем в группе сравнения, значительно более низкий уровень тропонина I ( $p = 0,002$ ) и более низкую потребность в инотропной поддержке, чем пациенты с ТВА. Длительность ИВЛ была меньше на 2,7 ч, длительность пребывания в стационаре — на 1 сут. Вместе с тем авторы не нашли разницы в частоте ишемии миокарда и инфарктов миокарда, а также госпитальной летальности между группами.

В метаанализе в 2007 г. G. Landoni и соавт. показали кардиопротекторные свойства у севофлурана и десфлурана, что выражалось в снижении заболеваемости и летальности у пациентов в кардиохирургии [79]. В метаанализ включено 22 рандомизированных клинических исследования у 1 922 больных (904 в группе ТВА и 1 018 в группе ИА). Все исследования выполнялись при АКШ. Большинство авторов применяли ИА в течение всей анестезии, другие исследователи использовали короткие от 5 до 30 мин экспозиции анестетика до или во время ожидаемого повреждения миокарда. ИА применялись в различных концентрациях: от 0,15 до 2 МАК у 475 больных, получавших десфлуран и от 0,25 до 4 МАК у 543 больных, получавших севофлуран. ИА, по сравнению с ТВА, снижали число осложнений: в группе ИА риск инфаркта миокарда составил 2,4%

(24/979), по сравнению с 5,1 % (45/874) в группе ТВА ( $p = 0,008$ ), 30-суточная летальность от всех причин — 0,4 % (4/979), по сравнению с 1,6 % (14/872) в группе ТВА ( $p = 0,002$ ). Использование ИА также сопровождалось снижением уровня тропонина I и уменьшением потребности в инотропной поддержке: 25,0 (170/679) против 36,1 % (203/562,  $p = 0,002$ ). При ИА длительность искусственной вентиляции легких сократилась на 0,49 ч, пребывание в палате интенсивной терапии — на 7,1 ч, а период госпитализации — на 2,26 сут.

В 2013 г. G. Landoni и соавт. в метаанализе проанализировали исследования, опубликованные в 1991–2012 гг., и показали, что использование ИА приводило к снижению летальности по сравнению с ТВА (25/1994 (1,3 %) в группе с ИА против 43/1648 (2,6 %) в группе ТВА [относительный риск (ОР) 0,51, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,33–0,81,  $p = 0,004$ ] [80].

Особого внимания заслуживает первое многоцентровое РКИ [81], показавшее снижение годовой летальности в группе галогенсодержащих ИА: межгрупповая разница в годовой летальности составила в группе ТВА 12,3 %, в группе севофлурана 3,3 %, в группе десфлурана 6,7 % ( $p = 0,003$ )

Второе большее по количеству (868 пациентов) РКИ выполнено в 2016 г. В.В. Лихванцевым и соавт. в котором показано, что ингаляционная индукция и поддержание анестезии севофлураном при кардиохирургических вмешательствах с ИК снижали уровень маркеров повреждения миокарда и сокращали длительность пребывания в стационаре по сравнению с пациентами, которым проводили ТВА на основе пропофола [82]. В группе ингаляционной индукции и поддержания анестезии отмечено сокращение продолжительности пребывания в стационаре по сравнению с группой ТВА на основе пропофола (10 [9–11] против 14 [10–16] дней,  $p < 0,001$ ), а также снижение выброса тропонина T через 24 ч (0,18 против 0,57 нг/мл,  $p < 0,001$ ) и снижение высвобождения N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида (633 против 878 пг/мл через 24 ч,  $p < 0,001$ ; 482 против 1 036 пг/мл через 48 ч,  $p < 0,001$ ), вместе с этим наблюдалось уменьшение годовой летальности в группе ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана (17,8 против 24,8 %,  $p = 0,03$ ).

Международное рандомизированное клиническое исследование MYRIAD предпринято для того, чтобы доказать клиническую значимость анестетического прекондиционирования при АКШ [83]. В общей сложности 5 400 пациентов рандомизированы: 2 709 в группу ИА и 2 691 в группу ТВА на основе пропофола. АКШ с ИК выполнено у 64 % пациентов при средней продолжительности ИК 79 мин. В результате исследования не выявлено достоверных различий между группами в отношении летальности от всех причин в течение 1 года (2,8 % в группе ИА и 3,0 % в группе ТВА на основе пропофола [ОР 0,94; 95 % ДИ 0,69–1,29;  $p = 0,71$ ]) и 30-дневной летальности (1,4 и 1,3 % соответственно [ОР 1,11; 95 % ДИ 0,70–1,76]). Не выявлено достоверных различий между группами по частоте нежелательных явлений, включая инфаркт миокарда. Таким образом, несмотря на обнадеживающие данные, полученные в метаанализах небольших по объему РКИ, в данном международном рандомизированном клиническом исследовании нет опровержения феномена анестетического прекондиционирования, но и не выявлено его клиническое значение у пациентов при плановом аортокоронарном шунтировании.

#### *Нейропротективные эффекты*

Одним из наиболее сложных и недостаточно разработанных вопросов современной анестезиологии остается поиск оптимальных методов периоперационной защиты нейропсихической сферы пациентов после операций на сердце. Ç.Y. Güçlü и соавт. выполнили РКИ у пациентов во время операций на сердце с ИК, в котором продемонстрировали лучшие показатели церебральной оксигенации на этапе ИК в группе севофлурана по сравнению с группой ТВА (мидазолам, фентанил) —  $56,3 \pm 9,0$  против  $48,7 \pm 7,6$  ( $p = 0,012$ ) соответственно (табл. 2) [84].

J.H. Xu и соавт. при операциях на сердце с ИК показали, что насыщение венозной крови кислородом в луковиче яремной вены в группах, в которых был использован севофлуран в дозах 1,0 МАК и 1,5 МАК при температуре в носоглотке 25–28 °С, было достоверно выше по сравнению с контрольной группой в среднем на 10 % ( $p = 0,024$ ) и 14 % ( $p = 0,032$ ) соответственно, в то время как артериовенозная разница по содержанию кислорода и экстракция кислорода головным мозгом были

достоверно снижены ( $p = 0,03$ ). Важно отметить, что уровень белков S100 в группе севофлурана (1,5 МАК) через 1 и 6 ч после прекращения ИК был достоверно ниже на 70 ( $p = 0,024$ ) и 50% ( $p = 0,039$ ) соответственно, чем в контрольной группе пропофола, а также послеоперационные показатели когнитивной функции по шкале MMSE в группе, в которой был использован севофлуран в дозах 1,0 МАК ( $26,59 \pm 3,74$ ) и 1,5 МАК ( $26,69 \pm 2,98$ ), через 24 ч после операции были достоверно выше, чем в группах, в которых были использованы севофлуран в дозе 0,5 МАК ( $25,78 \pm 2,06$ ) и пропофол ( $25,24 \pm 2,58$ ,  $p = 0,036$ ). Авторы сделали вывод, что концентрация севофлурана выше 1,0 МАК может быть полезна для кислородного баланса головного мозга во время ИК и улучшить когнитивные функции [85].

Представляют большой интерес РКИ J. Schoen и соавт., выполненное при кардиохирургических операциях в условиях ИК, в котором показали связь послеоперационных когнитивных нарушений, оцененных по батарее из 4 различных нейропсихологических тестов с эпизодами церебральной гипоксемии в группе ТВА, и отсутствие таковой в группе ингаляционной индукции и поддержания анестезии [86]. Авторы делают вывод, что интраоперационная церебральная десатурация связана с ухудшением раннего когнитивного исхода после операции на сердце с ИК и анестезия на основе севофлурана, вероятно, может быть связана с лучшей когнитивной функцией, по сравнению с анестезией на основе пропофола, и, по-видимому, есть эффект анестетического прекондиционирования центральной нервной системы.

В ряде исследований показана связь уровня белка S100 $\beta$  в крови и частоты развития когнитивной дисфункции [87, 88].

Метаанализ F. Chen и соавт., который включил 6 РКИ и 230 пациентов, показал, что уровень белка S100 $\beta$ , оцененный в конце ИК и через 24 ч после операции, был достоверно ниже в группе ингаляционной анестезии, чем в группе ТВА на основе пропофола (средневзвешенная разница -0,41 (95 % ДИ -0,81... -0,01) и -0,32 (95% ДИ -0,59... -0,05) соответственно). Согласно трем исследованиям 110 пациентов, послеоперационные баллы MMSE группы ингаляционной анестезии были достоверно выше, чем в группе ТВА через 24 ч после операции (сред-

Таблица 2 Клинические исследования нейротроптивных свойств

Авторы, страна	Выборка, n	Дизайн исследования	Изучаемый препарат и доза	Препарат сравнения и доза	Результаты в исследуемой группе	Результаты в контрольной группе	Статистическая значимость	Комментарии
С.У. Güçlü и соавт., Турция [84]	80	Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование	Севофлуран (1 МАК)	ТВА на основе мидзолама и фентанила	Церебральная оксигенация (SfO <sub>2</sub> ) — 56,3 ± 9,0	Церебральная оксигенация (SfO <sub>2</sub> ) — 48,7 ± 7,6	p = 0,012	Насыщение кислородом выше в группе севофлурана, чем в группе ТВА, во время операций на сердце в условиях ИК
J.H. Хи и соавт., Китай [85]	120	Рандомизированное контролируемое исследование	Высокие (1,5 МАК) и умеренные дозы севофлурана (1 МАК)	Низкие дозы севофлурана (0,5 МАК), пропофол	Насыщение венозной крови кислородом в лунке яремной вены (SjvO <sub>2</sub> ) в группах 1,0 МАК на 10% (p = 0,024) и 1,5 МАК на 14% (p = 0,032) выше по сравнению с группой пропофол; концентрация белков S100 в группе севофлурана (1,5 МАК) через 1 и 6 ч после прекращения ИК была достоверно ниже на 70% (p = 0,024) и 50% (p = 0,039) соответственно, чем в контрольной группе пропофол; послеоперационные показатели когнитивной функции при 1,0 МАК (26,59 ± 3,74) и 1,5 МАК (26,69 ± 2,98)	Послеоперационные показатели когнитивной функции при 0,5 МАК (25,78 ± 2,06) и в группе пропофол (25,24 ± 2,58; p = 0,036)		Концентрация севофлурана выше 1,0 МАК может быть полезна для кислородного баланса головного мозга во время ИК и улучшить когнитивные нарушения
J. Schoen и соавт., Германия [86]	128	Проспективное рандомизированное исследование	Севофлуран	Пропофол	20 (37%) пациентов имели десатурацию, у 34 (63%) отсутствовала десатурация; пациенты, которым назначена севофлурановая анестезия, показали лучшие результаты во всех когнитивных тестах, чем пациенты из группы пропофол	14 (25%) пациентов имели интраоперационную церебральную десатурацию, у 42 (75%) пациентов отсутствовала десатурация	Частота десатурации достоверно не различалась в группах анестезии (p = 0,172)	Интраоперационная церебральная десатурация связана с ухудшением раннего когнитивного исхода после операции на сердце в условиях ИК; анестезия на основе севофлурана может быть связана с лучшей когнитивной функцией по сравнению с анестезией на основе пропофол
S.P. Singh, Индия [87]	180	Рандомизированное контролируемое исследование	Севофлуран	Изофлуран, ТВА	Во все временные промежутки (после окончания ИК, через 12 и через 24 ч после снятия зажима с аорты) концентрация S100β была ниже в группе севофлурана по сравнению с группой пропофол; через 12 и 24 ч после снятия зажима с аорты концентрация S100β была ниже в группе севофлурана по сравнению с группой изофлурана	Концентрация S100β в группе изофлурана была ниже, чем в группе ТВА, только через 24 ч после снятия зажима с аорты		Специфический белок S100β в сыворотке крови является показателем церебрального повреждения. Повышение уровня S100β значительно меньше у пациентов, получавших ИА севофлураном, по сравнению с изофлураном или ТВА
К.Ю. Борисов, Россия [54]	90	Рандомизированное контролируемое исследование	Севофлуран	ТВА	На 2-е сутки после АКШ суммарный клинический балл в группе ТВА был значительно меньше (20,84 ± 3,73 балла), чем в группе ИИПА (23,36 ± 4,34 балла) (p < 0,05)	Концентрация белка S100β в группе ТВА была в 2,5 и 2 раза выше, чем в группе ингаляционной индукции и поддержания анестезии через 24 и 48 ч после операции (p < 0,05)		Модифицированная методика ИИПА на основе севофлурана в большей степени способствует сохранению структурной и функциональной целостности миокарда и обладает большим нейротропным потенциалом, чем ТВА на основе пропофол и фентанила, при операциях АКШ в условиях ИК

Примечание. МАК — минимальная альвеолярная концентрация; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИК — искусственное кровообращение; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИИПА — ингаляционная индукция и поддержание анестезии

невзвешенная разница 1,87 (95 % ДИ 0,82–2,92) [89]. По мнению авторов метаанализа, анестезия ИА обеспечивала лучшую защиту головного мозга, чем ТВА для пациентов, оперированных на сердце с ИК, что позволяет предположить, что ИА больше подходит этой категории пациентов.

#### Нефропротективные эффекты

В многочисленных метаанализах и ретроспективных исследованиях показаны довольно противоречивые результаты влияния ИА на функции почек. Мы провели обзор некоторых из них и пришли к выводу, что вопрос является открытым и требующим детального изучения.

W. Sindhvananda и соавт. в 2013 г. провели большое ретроспективное исследование с целью оценки влияния ИА на развитие острого поражения почек у пациентов, подвергшихся открытым кардиохирургическим вмешательствам (табл. 3) [90]. При этом острое поражение почек подтверждалось при снижении скорости клубочковой фильтрации в послеоперационном периоде более чем на 25% от исходных значений. В исследование было включено 1 122 пациента. Острое поражение почек диагностировано у 9,52 в группе ИА и 8,37% пациентов в группе ТВА ( $p = 0,532$ ), послеоперационная олигурия обнаружена у 36,08 и 37,79% пациентов, а в диализе нуждались 3,98 и 4,31% в группах

**Таблица 3** Клинические исследования нефропротективных свойств

Авторы, страна	Выборка, n	Дизайн исследования	Исследуемый препарат и доза	Препарат сравнения и доза	Результаты в исследуемой группе	Результаты в контрольной группе	Статистическая значимость	Комментарии
W. Sindhvananda и соавт., Таиланд [90]	1 122	Ретроспективное аналитическое исследование	Анестезия на основе летучих анестетиков	Анестезия на основе опиоидов	ОПН диагностирована у 8,37 % пациентов; послеоперационная олигурия у 37,79 % пациентов; в диализе нуждались 4,31 % пациентов	ОПН диагностирована у 9,52 % пациентов; послеоперационная олигурия у 36,08 % пациентов; в диализе нуждались 3,98 % пациентов	$p = 0,532$	Исследование не продемонстрировало посредованную ингаляционным анестетиком защиту почек при операциях кардиохирургического профиля
Y.C. Yoo и соавт., Республика Корея [91]	112	Многоцентровое двойное слепое исследование	Пропофол	Севофлуран	ОПН возникла у 6 пациентов (10,7 %) из группы, получавших пропофол; диализ не потребовался; значительное снижение СКФ у 5 (8,9 %) пациентов	ОПН возникла у 21 пациентов (37,5 %) из группы, получавших севофлуран; 2 пациентам потребовался диализ; значительное снижение СКФ у 18 (32,1 %) пациентов	$p = 0,001$ $p = 0,022$ $p = 0,002$	Анестезия на основе пропофола значительно снижает частоту и тяжесть острого повреждения почек у пациентов, перенесших операцию на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, по сравнению с анестезией на основе севофлурана
H. Li и соавт., Китай [92]	120	Одноцентровое двойное слепое рандомизированное исследование	Севофлуран	Пропофол	ОПН в периоперационном периоде в группе севофлурана 28 % (17/60); уровни ИЛ-18 и TNF- $\alpha$ были значительно ниже в группе севофлурана, чем в группе пропофола	ОПН в периоперационном периоде в группе пропофола 47 % (28/60); уровни ИЛ-10 не показали статистических различий между двумя группами	$p < 0,05$	Анестезия севофлураном продемонстрировала снижение частоты возникновения острого повреждения почек по сравнению с анестезией на основе пропофола

*Примечание.* МАК — минимальная альвеолярная концентрация; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИК — искусственное кровообращение; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИИПА — ингаляционная индукция и поддержание анестезии

Таблица 4 Клинические исследования пульмопротективных свойств

Авторы, страна	Выборка, n	Дизайн исследования	Изучаемый препарат и доза	Препарат сравнения и доза	Результаты в исследуемой группе	Результаты в контрольной группе	Статистическая значимость	Комментарии
С. Uhlir и соавт., Италия [93]	68	Обзор и анализ рандомизированных контролируемых исследований	Ингаляционные анестетики (севофлуран, десфлуран или изофлуран)	Тотальная внутривенная анестезия	Ингаляционные анестетики способствовали снижению смертности, легочных и других осложнений у кардиохирургических пациентов	В некардиальной хирургии ингаляционные анестетики не связаны со снижением смертности [ОР 1,31; 95 % ДИ 0,83–2,05, р = 0,242]	ОР 0,55; 95 % ДИ 0,35–0,85; р = 0,007	В кардиохирургии общая анестезия на основе ингаляционных анестетиков связана со снижением осложнений и смертности
S.D. Grabitz и соавт., Германия [94]	124 497	Проспективный анализ данных с января 2007 по декабрь 2015 г.	Высокие дозы ингаляционных анестетиков 1,20 МАК [1,13–1,30]	Ингаляционные анестетики 0,57 МАК [0,45–0,64]	Более высокие дозы ингаляционных анестетиков ассоциировались с низкими коэфффициентами послеоперационных респираторных осложнений и снижением уровня 30-дневной летальности	Послеоперационные респираторные осложнения возникли в 6 979 из 124 497 случаев (5,61 %)	ОР 0,59; 95 % ДИ 0,53–0,65; р ≤ 0,001	Использование ингаляционных анестетиков вне операционной может также оказывать защитное действие, снижающее риск респираторных осложнений
E. De Con-по и соавт., Швейцария [70]	54	Одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование	Севофлуран	Тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола	Прогрессирующее увеличение TNF-α, ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1 было меньше при применении севофлорановой анестезии; количество послеоперационных респираторных осложнений — 40 %	Количество послеоперационных респираторных осложнений — 18 %	р ≤ 0,05	Применение однологочной вентиляции севофлураном продемонстрировало преимущества у пациентов в торакальной хирургии
M. Jabaodon и соавт., Франция [95]	50	Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование	Севофлуран	Мидзолам	На 2-е сут. у пациентов с ОРДС соотношение PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> было выше в группе севофлурана (среднее значение ± SD — 205 ± 56)	Соотношение PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> — 166 ± 59	р = 0,04	У пациентов с ОРДС применение севофлурана улучшало оксигенацию и снижало уровни маркеров повреждения эпителия и некоторых маркеров воспаления по сравнению с группой мидзолама

Примечание. МАК — минимальная альвеолярная концентрация; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; ИЛ — интерлейкин; МСР-1 — моноцитарный хемотаксический протеин; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал

ИА и ТВА соответственно. Авторы пришли к выводу, что ИА в их исследовании не оказали защитного эффекта на почки при операциях на сердце.

В РКИ Y.C. Yoo и соавт. в 2014 г. изучали влияние анестезии пропофолом на возникновение острого поражения почек после кардиохирургических операций в условиях ИК. 112 пациентов рандомизированы в группу ТВА на основе пропофола и группу ИА на основе севофлурана. В послеоперационном периоде острое поражение почек возникло у 21 пациента (37,5 %) в группе севофлурана по сравнению с 6 пациентами (10,7 %) в группе ТВА ( $p = 0,001$ ). При этом 2 пациентам из группы севофлурана потребовался диализ, в то время как среди пациентов, получавших пропофол, таких случаев не было ( $p = 0,022$ ). Уровни цистатина С и креатинкиназы-МВ через 24 и 48 ч после операции были ниже в группе пропофола по сравнению с группой севофлурана ( $p = 0,02$ ). [91].

H.Li и соавт. для оценки развития послеоперационного острого поражения почек провели исследование, включившее 120 детей при плановой трансплантации печени. Авторы пришли к выводу, что частота острого поражения почек в периоперационном периоде была значительно ниже в группе севофлурана, чем в группе пропофола [28 (17/60) против 47 % (28/60),  $p < 0,05$ ]. Уровни ИЛ-18 и TNF- $\alpha$  были значительно ниже в группе севофлурана, чем в группе пропофола ( $p < 0,05$ ), а уровни ИЛ-10 не показали статистических различий между двумя группами. Кроме того, ни один пациент не нуждался в заместительной почечной терапии или диуретиках во время и после операции [92].

Таким образом, для выяснения влияния ИА на функцию почек в периоперационном периоде необходимы большие РКИ среди разных когорт пациентов.

#### *Пульмопротективные эффекты*

Метаанализ C. Uhlig и соавт., в который было включено 4 890 пациентов кардиохирургического профиля, показал, что общая анестезия на основе ИА связана со снижением летальности [ОР 0,55; 95 % ДИ 0,35–0,85;  $p = 0,007$ ] и более низкой частотой легочных осложнений [ОР 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,98;  $p = 0,038$ ] по сравнению с ТВА (табл. 4) [93].

На основе данных о выраженных бронходилатирующих и противовоспалительных эффектах ИА

S.D. Grabitz и соавт. провели большое проспективное обсервационное исследование (105 267 пациентов) в некардиальной хирургии, которое показало, что более высокие дозы ИА ассоциировались с меньшим количеством легочных осложнений и более низкой 30-дневной летальностью [94]. Высокая доза ИА 1,20 МАК (1,13–1,30) в сравнении с 0,57 МАК (0,45–0,64) ассоциировалась с более низкими шансами послеоперационных респираторных осложнений [ОР 0,59; 95% ДИ 0,53–0,65;  $p < 0,001$ ].

В проспективном исследовании E. De Conno и соавт. показано, что анестезия севофлураном сопровождалась меньшим количеством послеоперационных респираторных осложнений (40 %), чем ТВА на основе пропофола (18 %;  $p < 0,05$ ) в торакальной хирургии, требующей однологочной вентиляции. ИА на основе севофлурана также сопровождалась более низким уровнем провоспалительных медиаторов [70].

M. Jabaudon и соавт. предположили, что ингаляционная седация севофлураном может обладать пульмонопротекторными свойствами при остром респираторном дистресс-синдроме. В проспективном РКИ авторы сравнили  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, получавших седацию севофлураном (в среднем 0,6–0,7 об. %) или седацию мидазоламом в течение 48 ч [95]. Исследование показало, что на 2-е сутки соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  в группе севофлурана было выше, чем в группе мидазолама (среднее значение  $\pm$  SD,  $205 \pm 56$  против  $166 \pm 59$  соответственно;  $p = 0,04$ ).

#### **Использование ингаляционной анестезии в онкологии**

Как известно, хирургические манипуляции и стрессовые реакции на них (путем активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатической систем) усиливают метастазирование опухолей посредством высвобождения ангиогенных факторов, подавления клеток естественных киллеров (NK) и клеточного иммунитета. R. Kim с помощью ресурса PubMed статистически обработал и проанализировал исследования, проведенные в этой области до декабря 2016 г. Автор пришел к выводу, что внутривенные анестетики кетамин и тиопентал подавляли активность NK-клеток, тогда как пропофол не обладал таким свойством. ИА также подавляли активность NK-клеток и вызывали апоп-

тоз Т-лимфоцитов, усиливая ангиогенез за счет фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ). Таким образом, пропофол, местная и регионарная анестезии, снижали нейроэндокринные реакции, вызванные хирургическим вмешательством, и приводили к меньшей иммуносупрессии и рецидиву некоторых видов рака, по сравнению с летучими анестетиками и опиоидами [96].

Согласно аналитическому обзору А. Gottschalk и соавт., анестезия на основе пропофола по сравнению с ИА оказывала более благоприятный эффект на пациентов, больных раковыми заболеваниями, также за счет вышеописанных механизмов и влияния пропофола на уровень ИЛ-10, который обладал противоопухолевой активностью [97].

В то же время выполнены единичные РКИ, в которых оценена роль ИА на метастазирование. В РКИ Т. Yап и соавт. проводили сравнение ТВА на основе пропофола и ИА на основе севофлурана на высвобождение VEGF-C и TGF- $\beta$ , которые имеют большое значение в процессах роста и метастазирования злокачественных новообразований и влияние типа анестезии на выживаемость пациентов, перенесших операцию по поводу рака молочной железы. Концентрации VEGF-C и TGF- $\beta$  были измерены до оперативного вмешательства и через 24 часа после него. Также оценивалась двухлетняя выживаемость в обеих группах. Концентрация VEGF-C в сыворотке после операции увеличилась со 105 (87–193) до 174 (111–281) пг/мл в группе ИА ( $p = 0,009$ ), но практически не менялась в группе ТВА 134 (80–205) против 140 (92–250) пг/мл ( $p = 0,402$ ). Не обнаружено различий в пред- и послеоперационной концентрации TGF- $\beta$  между двумя группами. Двухлетняя выживаемость составила 78 и 95% в группах ИА и ТВА ( $p = 0,221$ ) соответственно [98].

Таким образом, многие исследователи негативно оценивают влияние ИА на раковые клетки и метастазирование опухолей. Тем не менее нет больших РКИ, доказывающих это, и поэтому вопрос о том, какую помощь оказывает анестезиологическое пособие и не вредит ли пациентам, страдающим онкологическими заболеваниями, остается открытым.

### Заключение

Галогенсодержащие анестетики способны вмешиваться в работу различных звеньев, ответственных за реализацию системной воспалительной

реакции и окислительного дистресса, а также ограничивать повреждающие воздействия при развитии полиорганной недостаточности и эндотелиальной дисфункции при экспериментальном сепсисе и на модели ишемии/реперфузии.

В отдельных экспериментах установлено влияние обсуждаемой группы препаратов на содержание ГСК в клетках органов-мишеней. Это тем интереснее, чем яснее становится ведущая роль ГСК-3 $\beta$  в регуляции иммунных процессов и защите клетки от ишемии/реперфузии. Заслуживает внимания и нуждается в экспериментальном подтверждении гипотеза об опосредовании защитного действия ингаляционных анестетиков через регуляцию активности ГСК-3 $\beta$  в органах мишенях.

Накопленные экспериментальные данные позволяют предположить, что выявленные свойства ингаляционных анестетиков могут оказаться весьма полезны в клинике. Уже есть отдельные рандомизированные клинические исследования, подтверждающие высказанное предположение. Однако этого явно недостаточно для рекомендации использовать ингаляционные анестетики при сепсисе или для профилактики повреждений при ишемии/реперфузии. Необходимы большие и методически хорошо организованные международные рандомизированные клинические исследования для выявления клинической значимости вышеописанных свойств ингаляционных анестетиков.

### Список литературы / References

1. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2258–69. PMID: 26630144. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502824>
2. Zuo Z. Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic? *Med Gas Res.* 2012;2(1):10. PMID: 22510328. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-2-10>
3. Li G., Warner M., Lang B.H., Huang L., Sun L.S. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999–2005. *Anesthesiology.* 2009;110(4):759–65. PMID: 19322941. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e31819b5bdc>
4. Kwon J.H., Park J., Lee S.H., Oh A.R., Lee J.H., Min J.J. Effects of volatile versus total intravenous anesthesia on occurrence of myocardial injury after non-cardiac surgery. *J Clin Med.* 2019;8(11):1199. PMID: 31731805. <https://doi.org/10.3390/jcm8111999>
5. Landoni G., Lomivorotov V.V., Nigro Neto C. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1214–25. PMID: 30888743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816476>

6. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Ильин Ю.В., Гребенчиков О.А., Шапошников Б.А., Мironenko A.B. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. *Вестник интенсивной терапии*. 2013;(3):44-51. [Likhvantsev V.V., Skripkin Y.V., Il'yn Y.V., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov B.A., Mironenko A.V. Mechanisms of action and main effects of halogenated anesthetics. *Intensive Care Herald*. 2013;(3):44-51. (In Russ.)]
7. Pagel P.S., Crystal G.J. The Discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(3):1112-1134. PMID: 29398379. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.12.029>
8. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655. PMID: 1303622. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
9. Rai V., Agrawal D.K. The role of damage- and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of atherosclerotic plaques. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(10):1245-1253. PMID: 28746820. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0664>
10. Khosravi A., Mortaz E., Nikaein D., Athari S.S. Role of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) in immune responses to fungal infections. *Eur J Pharmacol*. 2017;808:8-13. PMID: 27851904. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.013>
11. Castellheim A., Brekke O.L., Espevik T. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol*. 2009;69(6):479-491. PMID: 19439008. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x>
12. Piccinini A.M., Midwood K.S. Dampening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:672395. PMID: 20706656. <https://doi.org/10.1155/2010/672395>
13. Imaeda A.B. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome. *J Clin Invest*. 2009;119(2):305-314. PMID: 19164858. <https://doi.org/10.1172/JCI35958>
14. Song D.H., Lee J.O. Sensing of microbial molecular patterns by Toll-like receptors. *Immunol Rev*. 2012;250(1):216-229. PMID: 23046132. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01167.x>
15. Manickam C., Shah S.V., Lucar O., Ram D.R., Reeves R.K. Cytokine-mediated tissue injury in non-human primate models of viral infections. *Front Immunol*. 2018;9:2862. PMID: 30568659. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02862>
16. Jourde-Chiche N., Fakhouri F., Dou L., Bellien J., Burtey S., Frimat M., Jarrot P.A., Kaplanski G., Le Quintrec M., Pernin V., Rigotherier C., Sallée M., Fremieux-Bacchi V., Guerrot D., Roumenina L.T. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(2):87-108. PMID: 30607032. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0098-z>
17. Lee H.T., Kim M., Kim N., Billings F.T. 4th, D'Agati V.D., Emala C.W. Sr. Isoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury and modulates leukocyte infiltration in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293(3):F713-722. PMID: 17596528. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00161.2007>
18. Huang A.C., Lee T.Y., Ko M.C., Huang C.H., Wang T.Y., Lin T.Y., Lin S.M. Fluid balance correlates with clinical course of multiple organ dysfunction syndrome and mortality in patients with septic shock. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225423. PMID: 31790451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225423>
19. Peters K., Unger R.E., Brunner J., Kirkpatrick C.J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):49-57. PMID: 14522406. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00397-3](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00397-3)
20. Patel K.D., Cuvelier S.L., Wiehler S. Selectins: critical mediators of leukocyte recruitment. *Semin Immunol*. 2002;14(2):73-81. PMID: 11978079. <https://doi.org/10.1006/smim.2001.0344>
21. Alon R., Feigelson S. From rolling to arrest on blood vessels: dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts. *Semin Immunol*. 2002;14(2):93-104. PMID: 11978081. <https://doi.org/10.1006/smim.2001.0346>
22. Muller W.A., Randolph G.J. Migration of leukocytes across endothelium and beyond: molecules involved in the transmigration and fate of monocytes. *J Leukoc Biol*. 1999;66(5):698-704. PMID: 10577496. <https://doi.org/10.1002/jlb.66.5.698>
23. Schenkel A.R., Mamdouh Z., Chen X., Liebman R.M., Muller W.A. CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions. *Nat Immunol*. 2002;3(2):143-150. PMID: 11812991. <https://doi.org/10.1038/ni749>
24. Barzegar Amiri Olia M., Schiesser C., Taylor M. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. *Org Biomol Chem*. 2014;12(35):6757-6766. PMID: 25053503. <https://doi.org/10.1039/c4ob01172d>
25. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180-183. PMID: 25588755. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
26. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотников Е.Ю. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;(3):59-67. [Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Pevzner I.B., Zorova L.D., Zorov D.B. Molecular mechanisms of ischemic-reperfusion syndrome and its therapy. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;(3):59-67. (In Russ.)]
27. Cadenas E., Sies H. Oxidative stress: Excited oxygen species and enzyme activity. *Adv Enzyme Regul*. 1985;23:217-237. PMID: 3907304. [https://doi.org/10.1016/0065-2571\(85\)90049-4](https://doi.org/10.1016/0065-2571(85)90049-4)
28. Li C., Jackson R. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;282(2):C227-241. PMID: 11788333. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00112.2001>
29. Braunwald E., Kloner R. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*. 1985;76(5):1713-1719. PMID: 4056048. <https://doi.org/10.1172/JCI112160>
30. Gupta R., Patel A., Shah N., Chaudhary A.K., Jha U.K., Yadav U.C., Gupta P.K., Pakuwal U. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(11):4405-4409. PMID: 24969860. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4405>
31. Noctor G., Lelarge-Trouverie C., Mhamdi A. The metabolomics of oxidativestress. *Phytochemistry*. 2015;112:33-53. PMID: 25306398. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.09.002>
32. Du S.L., Zeng X.Z., Tian J.W., Ai J., Wan J., He J.X. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery. *Biomarkers*. 2015;20(3):206-211. PMID: 26154394. <https://doi.org/10.3109/135475>

- OX.2015.1062917
33. Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А., Зиновкин Р.А., Ларьков Р.Н., Улиткина О.Н., Скрипкин Ю.В., Лихванцев В.В. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;(6):13-21. (Filipovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A., Zinovkin R.A., Larkov R.N., Ulitkina O.N., Skripkin Yu.V., Likhvantsev V.V. Oxidative stress and early post-operative complications in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;(6):13-21. [(In Russ.)])
  34. Li J.T., Wang H., Li W., Wang L.F., Hou L.C., Mu J.L., Liu X., Chen H.J., Xie K.L., Li N.L., Gao C.F. Anesthetic isoflurane posttreatment attenuates experimental lung injury by inhibiting inflammation and apoptosis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:108928. PMID: 23710113. <https://doi.org/10.1155/2013/108928>
  35. Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *BioMed Research International*. 2015;2015:242709. PMID: 26101769. <https://doi.org/10.1155/2015/242709>
  36. Jamnicki-Abegg M., Weihrauch D., Pagel P.S., Kersten J.R., Bosnjak Z.J., Warltier D.C., Bienengraeber M.W. Isoflurane inhibits cardiac myocyte apoptosis during oxidative and inflammatory stress by activating Akt and enhancing Bcl-2 expression. *Anesthesiology*. 2005;103(5):1006-1014. PMID: 16249675. <https://doi.org/10.1097/00000542-200511000-00015>
  37. Bedirli N., Bagriacik E.U., Emmez H., Yilmaz G., Unal Y., Ozkose Z. Sevoflurane and isoflurane preconditioning provides neuroprotection by inhibition of apoptosis-related mRNA expression in a rat model of focal cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24(4):336-344. PMID: 22871953. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e318266791e>
  38. Shen X., Bhatt N., Xu J., Meng T., Aon M.A., O'Rourke B., Berkowitz D.E., Cortassa S., Gao W.D. Effect of isoflurane on myocardial energetic and oxidative stress in cardiac muscle from Zucker diabetic fatty rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(1):21-28. PMID: 24431470. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.211144>
  39. Mu J., Xie K., Hou L., Peng D., Shang L., Ji G., Li J., Lu Y., Xiong L. Subanesthetic dose of isoflurane protects against zymosan-induced generalized inflammation and its associated acute lung injury in mice. *Shock*. 2010;34(2):183-189. PMID: 20160672. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181cfc3f>
  40. Hofstetter C., Boost K.A., Flondor M. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(7):893-189. PMID: 17635397. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x>
  41. Plachinta R.V., Hayes J.K., Cerilli L.A., Rich G.F. Isoflurane pretreatment inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *Anesthesiology*. 2003;98(1):89-95. PMID: 12502984. <https://doi.org/10.1097/00000542-200301000-00017>
  42. Herrmann I.K., Castellon M., Schwartz D.E., Hasler M., Urner M., Hu G., Minshall R.D., Beck-Schimmer B. Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture. *Anesthesiology*. 2013;119(4):901-906. PMID: 23867232. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a2a38c>
  43. Bedirli N., Demirtas C.Y., Akkaya T., Salman B., Alper M., Bedirli A., Pasaoglu H. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. *J Surg Res*. 2012;178(1):e17-23. PMID: 22475355. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.12.037>
  44. Dal Molin S.Z., Krueel C.R., de Fraga R.S., Alboim C., de Oliveira J.R., Alvares-da-Silva M.R. Differential protective effects of anaesthesia with sevoflurane or isoflurane: an animal experimental model simulating liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(12):695-700. PMID: 25105848. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000127>
  45. Lee J.J., Li L., Jung H.H., Zuo Z. Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats. *Anesthesiology*. 2008;108(6):1055-1062. PMID: 18497606. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181730257>
  46. Reutershan J., Chang D., Hayes J.K., Ley K. Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung. *Anesthesiology*. 2006;104(3):511-517. PMID: 16508399. <https://doi.org/10.1097/00000542-200603000-00019>
  47. Chiang N., Schwab Jan M., Fredman G. Anesthetics impact the resolution of inflammation. *PLoS One*. 2008;3(4):e1879. PMID: 18382663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001879>
  48. Möbert J., Zahler S., Becker B.F., Conzen P.F. Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decreases adhesion to cultured human endothelial cells. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1372-1381. PMID: 10319786. <https://doi.org/10.1097/00000542-199905000-00022>
  49. Parker P.J., Caudwell F.B., Cohen P. Glycogen synthase from rabbit skeletal muscle; effect of insulin on the state of phosphorylation of the seven phosphoserine residues in vivo. *Eur J Biochem*. 1983;130(1):227-234. PMID: 6402364. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1983.tb07140.x>
  50. Juhaszova M., Zorov Dmitry B., Yaniv Y. Role of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in cardioprotection. *Circ Res*. 2009;104(11):1240-1252. PMID: 19498210. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.197996>
  51. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черпаков Р.А., Шмелева Е.В. Механизмы фармакологического preconditionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов - ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы-3 $\beta$  прямого и непрямого действия. *Общая реаниматология*. 2012;8(6):37-42. [Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Borisov K.Y., Shaibakova V.L., Shaposhnikov A.A., Cherpakov R.A., Shmeleva E.V. The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs — direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inhibitors: experimental study. *General Reanimatology*. 2012;8(6):37 (In Russ.)]
  52. Гребенчиков О.А., Аврущенко М.Ш., Борисов К.Ю., Ильин Ю.В., Лихванцев В.В. Нейропротекторные эффекты севофлурана на модели тотальной ишемии-реперфузии. *Клиническая патофизиология*. 2014;(2):57-65. [Grebenchikov O.A., Avrushchenko M.Sh., Borisov K.Yu., Il'yin Yu.V., Likhvantsev V.V. Neuroprotective effects of sevoflurane on the total ischemia-reperfusion model. *Clinical Pathophysiology*. 2014;(2):57-65. (In Russ.)]
  53. Острова И.В., Гребенчиков О.А., Голубева Н.В. Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019;15(3):73-82. [Ostrova I.V., Grebenchikov O.A., Golubeva N.V. Neuroprotective effect

- of lithium chloride in rat model of cardiac arrest. *General Reanimatology*. 2019;15(3):73-82. (In Russ.)]
54. Борисов К.Ю., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Левиков Д.И., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Влияние пропофола на анестетическое прекондиционирование миокарда севофлураном в эксперименте. *Общая реаниматология*. 2013;9(4):30-33. [Borisov K.Y., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Y., Levikov D.I., Cherpakov R.A., Likhvantsev V.V. Effect of propofol on sevoflurane-induced myocardial preconditioning in the experiment. *General Reanimatology*. 2013;9(4):30. (In Russ.)]
55. Hoeflich K.P., Luo J., Rubie E.A., Tsao M.S., Jin O., Woodgett J.R. Requirement for glycogen synthase kinase-3beta in cell survival and NF-kappaB activation. *Nature*. 2000;406(6791):86-90. PMID: 10894547. <https://doi.org/10.1038/35017574>
56. Wang H., Kumar A., Lamont R.J., Scott D.A. GSK3β and the control of infectious bacterial diseases. *Trends Microbiol*. 2014;22(4):208-217. PMID: 24618402. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.01.009>
57. Ko R., Lee S.Y. Glycogen synthase kinase 3β in Toll-like receptor signaling. *BMB Rep*. 2016;49(6):305-310. PMID: 26996345. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2016.49.6.059>
58. Paul J., Naskar K., Chowdhury S., Chakraborti T., De T. TLR mediated GSK3beta activation suppresses CREB mediated IL-10 production to induce a protective immune response against murine visceral leishmaniasis. *Biochimie*. 2014;107 Pt B:235-246. PMID: 25223889. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.09.004>
59. Rojo A.I., Sagarra M.R., Cuadrado A. GSK-3beta down-regulates the transcription factor Nrf2 after oxidant damage: relevance to exposure of neuronal cells to oxidative stress. *J Neurochem*. 2008;105(1):192-202. PMID: 18005231. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05124.x>
60. Jiang Y., Bao H., Ge Y., Tang W., Cheng D., Luo K., Gong G., Gong R. Therapeutic targeting of GSK3β enhances the Nrf2 antioxidant response and confers hepatic cytoprotection in hepatitis C. *Gut*. 2015;64(1):168-179. PMID: 24811996. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306043>
61. Rehm M., Zahler S., Lötsch M., Welsch U., Conzen P., Jacob M., Becker B.F. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1211-23. PMID: 15114220. <https://doi.org/10.1097/00000542-200405000-00025>
62. Mulivor A.W., Lipowsky H.H. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(5):H1672-1680. PMID: 14704229. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00832.2003>
63. Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*. 2000;440(5):653-66. PMID: 11007304. <https://doi.org/10.1007/s004240000307>
64. Levick J.R., Michel C.C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87(2):198-210. PMID: 20200043. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>
65. Zhang Q.H., Sheng Z.Y., Septic Y.M. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain. *Mil Med Res*. 2014;1:20. PMID: 25722876. <https://doi.org/10.1186/2054-9369-1-20>
66. Annecke T., Chappell D., Chen C., Jacob M., Welsch U., Sommerhoff C.P., Rehm M., Conzen P.F., Becker B.F. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth*. 2010;104(4):414-421. PMID: 20172938. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq019>
67. Chen C., Chappell D., Annecke T., Conzen P., Jacob M., Welsch U., Zwissler B., Becker B.F. Sevoflurane mitigates shedding of hyaluronan from the coronary endothelium, also during ischemia/reperfusion: an ex vivo animal study. *Hypoxia (Auckl)*. 2016;4:81-90. PMID: 27800510. <https://doi.org/10.2147/HPS98660>
68. Kawamura T., Kadosaki M., Nara N., Kaise A., Suzuki H., Endo S., Wei J., Inada K. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(4):503-508. PMID: 16884979. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2006.01.011>
69. Schilling T., Kozyan A., Senturk M., Huth C., Reinhold A., Hedenstierna G., Hachenberg T. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology*. 2011;115(1):65-74. PMID: 21399490. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318214b9de>
70. De Conno E., Steurer M.P., Wittlinger M., Zalunardo M.P., Weder W., Schneiter D., Schimmer R.C., Klaghofer R., Neff T.A., Schmid E.R., Spahn D.R., Z'graggen B.R., Urner M., Beck-Schimmer B. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2009;110(6):1316-1326. PMID: 19417610. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a10731>
71. Fahlenkamp A.V., Coburn M., Rossaint R., Stoppe C., Haase H. Comparison of the effects of xenon and sevoflurane anaesthesia on leucocyte function in surgical patients: a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2014;112(2):272-280. PMID: 24131665. <https://doi.org/10.1093/bja/aet330>
72. Kotani, N., Hashimoto H., Sessler D.I., Kikuchi A., Suzuki A., Takahashi S., Muraoka M., Matsuki A. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89(5):1125-1132. PMID: 9822000. <https://doi.org/10.1097/00000542-199811000-00012>
73. Belhomme D., Peynet J., Louzy M., Launay J.M., Kitakaze M., Menasché P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II340-II344. PMID: 10567326. [https://doi.org/10.1161/01.cir.100.suppl\\_2.ii-340](https://doi.org/10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-340)
74. Julier K., da Silva R., Garcia C., Bestmann L., Frascarolo P., Zollinger A., Chassot P.G., Schmid E.R., Turina M.I., von Segesser L.K., Pasch T., Spahn D.R., Zaugg M. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1315-1327. PMID: 12766638. <https://doi.org/10.1097/00000542-200306000-00004>
75. De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E., Van Sommeren E.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002;97(1):42-49. PMID: 12131102. <https://doi.org/10.1097/00000542-200207000-00007>
76. De Hert S.G., Cromheecke S., ten Broecke P.W., Mertens E., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E., Van der Linden P.J. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk

- patients. *Anesthesiology*. 2003;99(2):314-23. PMID: 12883404. <https://doi.org/10.1097/00005442-200308000-00013>
77. Nader N.D., Li C.M., Khadra W.Z., Reedy R., Panos A.L. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(3):269-274. PMID: 15232804. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2004.03.004>
  78. Symons J.A., Myles P.S. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2006;97(2):127-1236. PMID: 16793778. <https://doi.org/10.1093/bja/ael149>
  79. Landoni G., Biondi-Zoccai G.G., Zangrillo A. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(4):502-511. PMID: 17678775. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2007.02.013>
  80. Landoni G., Greco T., Biondi-Zoccai G. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2013;111(6):886-896. PMID: 23852263. <https://doi.org/10.1093/bja/aet231>
  81. De Hert S. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009;64(9):953-60. PMID: 19686479. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06008.x>
  82. Likhvantsev V.V., Landoni G., Levikov D.I., Grebenchikov O.A., Skripkin Y.V., Cherpakov R.A. Sevoflurane versus total intravenous anesthesia for isolated coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5):1221-1227. PMID: 27431595. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.030>
  83. Landoni G., Lomivorotov V.V., Nigro Neto C. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1214-1225. PMID: 30888743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816476>
  84. Güçlü, Ç.Y., Ünver S., Aydınlı B., Kazancı D., Dilber E., Özgök A. The effect of sevoflurane vs. tiva on cerebral oxygen saturation during cardiopulmonary bypass – randomized trial. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(6):919-24. PMID: 25618118. <https://doi.org/10.17219/acem/37339>
  85. Xu J.H., Zhang T.Z., Peng X.F., Jin C.J., Zhou J., Zhang Y.N. Effects of sevoflurane before cardiopulmonary bypass on cerebral oxygen balance and early postoperative cognitive dysfunction. *Neurol Sci*. 2013;34(12):2123-9. PMID: 23525738. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1347-3>
  86. Schoen J., Husemann L., Tiemeyer C., Lueloh A., Sedemund-Adib B., Berger K.U., Hueppe M., Heringlake M. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol- based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br. J. of Anaesth*. 2011;106(6):840-850. PMID: 21518736. <https://doi.org/10.1093/bja/aer091>
  87. Singh S.P., Kapoor P.M., Chowdhury U., Kiran U. Comparison of S100 $\beta$  levels, and their correlation with hemodynamic indices in patients undergoing coronary artery bypass grafting with three different anesthetic techniques. *Ann Card Anaesth*. 2011;14:197-202. PMID: 21860192. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.83998>
  88. Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А., Левиков Д.И., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Кардио и нейропротекция ингаляционными анестетиками в кардиохирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(3):5-11. [Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Cherpakov R.A., Levikov D.I., Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V. Cardio and neuroprotection with inhalation anesthetics in cardiac surgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2014;18(3):5-11. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2014-3-5-11>
  89. Chen F., Duan G., Wu Z., Zuo Z., Li H. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e014629. PMID: 29025825. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014629>
  90. Sindhvananda W., Phisaiaphun K., Prapongsena P. No renal protection from volatile anaesthetic preconditioning in open heart surgery. *J Anesth*. 2013;27:48-55.
  91. Yoo Y.-C., Shim J.-K., Song Y., Yang S.-Y., Kwak Y.-L. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int*. 2014;86(2):414-422. PMID: 24429400. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.532>
  92. Li H., Weng Y., Yuan S., Liu W., Yu H., Yu W. Effect of sevoflurane and propofol on acute kidney injury in pediatric living donor liver transplantation. *Ann Transl Med*. 2019;7(14):340. PMID: 31475210. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.76>
  93. Uhlig C., Bluth T., Schwarz K., Deckert S., Heinrich L., De Hert S., Landoni G., Serpa Neto A., Schultz M.J., Pelosi P., Schmitt J., Gama de Abreu M. Effects of volatile anesthetics on mortality and postoperative pulmonary and other complications in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2016;124(6):1230-45. PMID: 27065094. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001120>
  94. Grabitz S.D., Farhan H.N., Ruscic K.J., Timm F.P., Shin C.H., Thevathasan T., Staehr-Rye A.K., Kurth T., Eikermann M. Dose-dependent protective effect of inhalational anesthetics against postoperative respiratory complications: a prospective analysis of data on file from three hospitals in New England. *Crit Care Med*. 2017;45(1):e30-39. PMID: 27635768. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002015>
  95. Jabaudon M., Boucher P., Imhoff E., Chabanne R., Faure J.S., Roszyk L., Thibault S., Blondonnet R., Clairefond G., Guérin R., Perbet S., Cayot S., Godet T., Pereira B., Sapin V., Bazin J.E., Futier E., Constantin J.M. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):792-800. PMID: 27611637. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0686OC>
  96. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med*. 2018;16(1):8. PMID: 29347949. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1389-7>
  97. Gottschalk A., Sharma S., Ford J., Durieux Marcel E., Tiourine M. Review Article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1636-1643. PMID: 20435944. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6>
  98. Yan T., Zhang G.-H., Wang B.-N., Sun L., Zheng H. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- $\beta$  and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):131. PMID: 30243294. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0588-3>

## Non-anaesthetic effects of modern halogen-containing anaesthetics

Oleg A. Grebenchikov<sup>1</sup>, Yuri V. Skripkin<sup>2</sup>, Oleg N. Gerasimenko<sup>2</sup>, Kristina K. Kadantseva<sup>1</sup>, Aleksey L. Bachinskiy<sup>2</sup>, Levan B. Berikashvili<sup>2</sup>, Valery V. Likhvantsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author.** Kristina K. Kadantseva, [kristina161093@gmail.com](mailto:kristina161093@gmail.com)

Many patients undergo surgery under general anaesthesia each day. One of the high-priority tasks for an anesthesiologist is to protect tissues from a systemic inflammatory reaction or oxidative distress (including ischaemia/reperfusion). This review aims to demonstrate the anti-inflammatory and antioxidant properties of general anaesthesia in experimental and clinical studies.

Halogenated anaesthetics lead to the inactivation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), a key enzyme in the implementation of cellular damage mechanisms and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). These mechanisms are implemented through the transcription factor nuclear factor (NF)- $\kappa$ B. As a result of NF- $\kappa$ B activation, gene expression responsible for proinflammatory cytokine synthesis follows, activating leukocytes and disrupts endothelial cell junctions, leading to a disruption of the endothelial barrier, leukocyte infiltration into tissues, and the development of SIRS. Furthermore, GSK-3 $\beta$  phosphorylation causes an increase in the level in neuronal cells and hepatocytes of transcription factor Nrf2, which is a master regulator of enzyme levels of antioxidant defence in the cell.

Thus, halogenated anaesthetics interfere with different elements responsible for the implementation of SIRS and oxidative distress in addition to limiting disturbing factors during the development of multiorgan failure and endothelial dysfunction in experimental sepsis and a model of ischaemia/reperfusion. Understanding these processes can help to reduce many complications during the post-operative period.

**Keywords:** anaesthetic pre-conditioning; isoflurane; halogenated anaesthetics; organ protection; oxidative stress; sevoflurane; systemic inflammatory response syndrome

Received 9 January 2020. Revised 6 April 2020. Accepted 7 April 2020.

**Funding:** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

### ORCID ID

O.N. Grebenchikov, <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Y.V. Skripkin, <https://orcid.org/0000-0002-6747-2833>

O.N. Gerasimenko, <https://orcid.org/0000-0002-6151-430X>

K.K. Kadantseva, <https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>

A.L. Bachinskiy, <https://orcid.org/0000-0003-1693-7036>

L.B. Berikashvili, <https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

V.V. Likhvantsev, <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

### Author contributions

Conception and study design: O.A. Grebenchikov, Y.V. Skripkin, V.V. Likhvantsev

Drafting the article: O.A. Grebenchikov, Y.V. Skripkin, O.N. Gerasimenko, K.K. Kadantseva, A.L. Bachinskiy, L.B. Berikashvili, V.V. Likhvantsev

Critical revision of the article: O.A. Grebenchikov, K.K. Kadantseva

Final approval of the version to be published: O.A. Grebenchikov, Y.V. Skripkin, O.N. Gerasimenko, K.K. Kadantseva, A.L. Bachinskiy, L.B. Berikashvili, V.V. Likhvantsev

**Copyright:** © 2020 Grebenchikov et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

**How to cite:** Grebenchikov O.A., Skripkin Y.V., Gerasimenko O.N., Kadantseva K.K., Bachinskiy A.L., Berikashvili L.B., Likhvantsev V.V. Non-anaesthetic effects of modern halogen-containing anaesthetics. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(2):26-45. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-2-26-45>