

С. И. Ситкин, О. Б. Поздняков

*Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии
 ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России*

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИХ АНЕСТЕТИКОВ OFF LABEL ПРИ ВОСПАЛЕНИИ: ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обзорная статья посвящена анализу публикаций, касающихся исследований противовоспалительных эффектов ингаляционных анестетиков. И хотя их противовоспалительный и противовирусный эффекты убедительно доказаны в эксперименте и клинике, механизмы этих влияний в деталях не ясны. Они реализуются через процессы снижения выброса активных форм кислорода, блокирования активации ядерного фактора NF-каппа В. Не исключено, что благодаря высокой липофильности ингаляционных анестетиков, они проникают в мембраны клеток, изменяют архитектуру каналов и рецепторов, расположенных на ее поверхности, и оказывают влияние на их функционирование.

Ключевые слова: ингаляционные анестетики, воспаление, активные формы кислорода, ядерный фактор NF-κB, севофлуран.

S. I. Sitkin, O. B. Pozdnyakov

Tver State Medical University

PROSPECTS FOR THE USE OF HALOGEN-CONTAINING ANESTHETICS OFF LABEL IN INFLAMMATION: REVIEW OF INTERNATIONAL STUDIES

The review article is devoted to the analysis of publications concerning studies of the anti-inflammatory effects of inhalation anesthetics. And although their anti-inflammatory and antiviral effects have been convincingly proven in experiment and clinic, the mechanisms of these effects are not clear in detail. They are implemented through the processes of reducing the release of reactive oxygen species, blocking the activation of the nuclear factor NF-κappa B. It is possible that due to the high lipophilicity of inhalation anesthetics, they penetrate into cell membranes, change the architectonics of channels and receptors located on its surface and affect their functioning.

Key words: inhalation anesthetics, inflammation, reactive oxygen species, nuclear factor NF-κB, sevoflurane.

Введение

Воспаление — важнейший защитно-приспособительный, генетически детерминированный процесс, возникающий в ответ на повреждение или действие патогенных факторов, таких как бактерии, грибы и вирусы. В основе данной защитной реакции лежит активация иммунных клеток (нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов, макрофагов) с последующим выбросом активных форм кислорода (АФК) активацией ядерного фактора каппа-би (NF-каппа В), вызывающего экспрессию генов воспаления и, как следствие, выработку провоспалительных цитокинов. В их числе интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2, (IL-2), интерлейкин-3 (IL-3), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли (TNF) [1].

Врожденный или первичный иммунитет, который запускает воспалительную реакцию, основан на выбросе лейкоцитами АФК, таких как пероксиды, супероксид, гидроксильный радикал, синглетный кислород и гипохлорит. АФК генерируются окислительными ферментами, локализованными в мито-

хондриях. АФК необходимы для повреждения чужеродного антигена (мембран микробов), кроме того они обеспечивают завершенность фагоцитоза [1]. Помимо этого АФК участвуют в передаче сигналов внутри клетки и способствуют активации ядерного фактора NF-каппа В, контролирующего экспрессию генов воспаления, иммунного ответа и апоптоза [2]. Однако чрезмерная воспалительная реакция наносит серьезный вред организму. Известно, что избыточная выработка АФК приводит к повреждению собственных клеток и тканей, так как они повреждают липиды и белки мембран клеток. Именно неконтролируемый окислительный стресс является одним из важных компонентов в патогенезе сепсиса [3–5].

Ингаляционные анестетики за последние 30 лет завоевали большую популярность во всем мире как средство общей анестезии [6–7]. Из всех ингаляционных анестетиков севофлуран стал препаратом выбора в детской анестезиологии за счет отсутствия раздражающего эффекта на дыхательные пути и более низкого коэффициента газ/кровь, что приводит

к быстрой индукции в анестезию и быстрому пробуждению после анестезии [8–10].

Цель обзора заключалась в анализе современных экспериментальных и клинических исследований, посвященных противовоспалительным эффектам ингаляционных анестетиков.

Материалы и методы

Поиск отечественных публикаций проводился в базе данных на сайте РИНЦ, зарубежных — в базе данных National Library of Medicine (PubMed) в период с 1 февраля 2022 г. до 3 мая 2022 г. за 2010–2021 гг., а также среди ранее опубликованных работ, не имеющих современных аналогов в последние 30–40 лет. Критерием для включения в обзор являлось наличие полнотекстового варианта статьи или подробного резюме, позволяющего сделать вывод о соответствии работы цели данного обзора — изучению влияния ингаляционных анестетиков на воспаление. Критериями исключения являлись работы, в которых не изучалось влияние ингаляционных анестетиков на воспаление. Блок-схема включения в обзор публикаций представлена на рисунке (рис. 1).

Использовались следующие поисковые запросы: «воспаление», «ингаляционные анестетики и воспаление», «галотан», «изофлуран», «севофлуран», «десфлуран», «активные формы кислорода», «ядерный фактор каппа-би» «цитокины», «лейкоциты», «inflammation», «inhalational anesthetics and inflammation», «halothane», «isoflurane», «sevoflurane», «desflurane», «reactive oxygen species», «NF-каппа В», «cytokines», «leukocytes».

Результаты

В последние 15 лет во всем мире активно ведутся исследования по изучению влияния ингаляционных анестетиков на воспалительную реакцию [11–16]. Согласно данным Т. Kawamura et al., севофлуран подавлял выработку провоспалительных

цитокинов IL-6 и IL-8 у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования [17]. авторы предположили, что блокирование синтеза провоспалительных цитокинов является важным механизмом защиты миокарда при данном типе операций.

В последние годы было выявлено иммуномодулирующее действие ингаляционных анестетиков. В частности, они обладают способностью модулировать распознавание антигенов, рекрутировать провоспалительные клетки и изменять антигенный ответ [18–19].

В исследовании I. K. Herrmann et al. использование севофлурана в экспериментальной модели абдоминального сепсиса у мышей повысило суточную выживаемость до 66 %, против 17 % в контрольной группе животных [20].

В аналогичном исследовании Yi Huang et al. изучалось влияние комбинированной терапии изофлураном и кислородом на повреждение легких в экспериментальных моделях сепсиса у мышей, вызванного перевязкой и пункцией слепой кишки. Изофлуран в дозе 0,5 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) с 60 % кислородом ингибировал провоспалительные цитокины в жидкости перитонеального лаважа животных и, кроме того, подавлял активацию в макрофагах ядерного фактора NF-каппа В [21]. Авторы сделали вывод, что субанестетические дозы изофлурана с 60 % кислородом улучшают выживаемость животных с септическим состоянием за счет уменьшения воспалительной реакции.

В отдельных исследованиях была доказана возможность ингаляционных анестетиков снижать аллергическое воспаление с блокированием активации таких ферментов, как каспаза-1 [21]. В исследовании S. M. Burburan et. al. задались вопросом, ослабляют ли ингаляционные анестетики, такие как изофлуран, галотан и севофлуран, воспалительную реакцию в экспериментальной модели бронхиальной



Рис. 1. Блок-схема включения публикаций в обзор

астмы. Как оказалось, севофлуран сводил к минимуму бронхоконстрикцию и клеточную инфильтрацию, а также уменьшал выработку фактора некроза опухоли. Севофлуран подавлял воспалительные, фиброгенные, ангиогенные медиаторы и модулировал оксидантно-антиоксидантную активность, что улучшало функцию легких при экспериментальной модели астмы [23].

Влияние ингаляционных анестетиков на окислительный стресс. Окислительный стресс может быть вызван дисбалансом между производством кислородсодержащих свободных радикалов, известных как АФК, и их устранением. Хотя АФК необходимы для нормального метаболизма в процессах уничтожения внешних вредных факторов и поддержания клеточной передачи сигналов в клетках, перепроизводство АФК может привести к клеточной дисфункции [24–25].

Избыточная выработка АФК (окислительный стресс) лабораторно может быть подтверждена по перекисному окислению липидов, биомаркером которого является продукция малонового диальдегида [26]. Уровни АФК в клетках можно непосредственно измерить с помощью флуоресцентного окрашивания [27].

В исследованиях *in vitro* окислительный стресс (выработка АФК) снижался под воздействием севофлурана и изофлурана в экспериментальных моделях сепсиса, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), воспаления [28–32]. Есть данные, что образование АФК и хемотаксис снижались после воздействия севофлураном, десфлураном, галотаном и энфлураном. Кроме того изофлуран и севофлуран в клинических концентрациях уменьшали адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам человека [33].

В одном из последних экспериментальных исследований [34] изучалось влияние севофлурана на генерацию АФК в экспериментальной модели вентилятор-индуцированного повреждения легких (Ventilator-induced lung injury – VILI). У 5 групп мышей

моделировали синдром VILI с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 6 часов с дыхательным объемом 12 мл/кг. Группа 1 во время ИВЛ получала кетамин для наркоза. Во второй группе использовали кетамин в течение 5 часов и затем севофлуран – 1 час. Группа 3 получала кетаминовый наркоз в течение 3 часов, затем наркоз севофлураном в течение 3 часов. Группа 4 – кетаминовый наркоз в течение 1 часа и севофлурановый наркоз – 5 часов. Группа 5 все 6 часов получала севофлурановый наркоз. Контрольная группа животных была без ИВЛ. АФК оценивались по интенсивности флуоресценции – свечение белым светом (рис. 2).

Максимальный окислительный стресс регистрировался в группах 1 и 2. Даже отсроченное назначение севофлурана минимизировало выброс АФК. Авторы убедительно показали, что чем раньше применялся севофлуран, тем более была выражена защита легких от вентилятор-индуцированного повреждения. Авторы впервые доказали, что севофлурановый наркоз может обеспечить терапевтический эффект для снижения степени синдрома VILI.

Аналогичное исследование было выполнено с десфлураном [35]. В нем изучалось влияние десфлурана на синдром VILI на модели ОРДС у крыс. Выявлено, что общее количество макрофагов, нейтрофилов и провоспалительных факторов было значительно снижено под действием десфлурана, в то время как противовоспалительный цитокин IL-10 был повышен. Гистопатологические изменения и уровни белка NF-каппа В в легочной ткани снижались под действием десфлурана. Результаты показали, что десфлуран ослаблял синдром VILI в экспериментальной модели ОРДС.

Влияние ингаляционных анестетиков на ядерный фактор NF-каппа В. Ядерный фактор NF-каппа В является главным триггером воспаления, апоптоза и канцерогенеза. Именно активация ядерного фактора запускает транскрипцию генов воспаления в лейкоцитах с последующим синтезом цито-

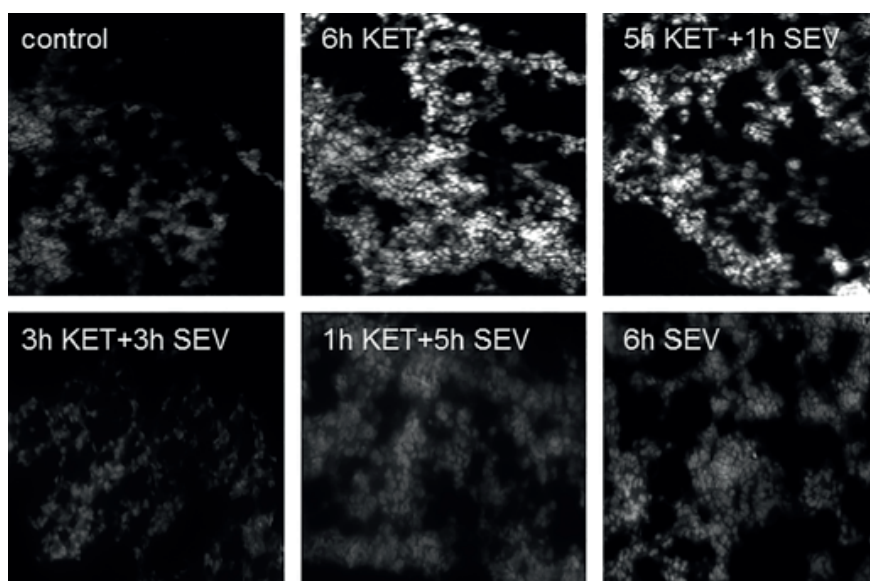


Рис. 2. Влияние севофлурана на окислительный стресс. Адаптировано: J. Wagner et al. [34]

кинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF). Ядерный фактор NF-карра В находится в цитоплазме в неактивном состоянии благодаря специфическому ингибиторному белку (inhibitor of nuclear factor kappa B — IκB) [36]. Освободившись от своего ингибитора, NF-карра В поступает в ядро клетки, где участвует в активации генов, ответственных, в том числе за синтез провоспалительных цитокинов [37]. В ряде исследований было показано, что севофлуран защищает от дисфункции эндотелия сосудов, вызванной окислительным стрессом и воспалением, посредством ингибирования ядерного фактора NF-карра В [38].

В исследовании К. А. Boost et al. было продемонстрировано, что 1 МАК севофлурана и изофлурана подавляет воспалительную реакцию в моноцитарных клетках человека за счет уменьшения воспалительных каскадов. При воздействии севофлураном и изофлураном на TNF-стимулированные иммунные клетки ядерная транслокация NF-карра В блокировалась, и данный фактор оставался со своим ингибитором (IκB) в цитоплазме, что приводило к ограниченной продукции провоспалительных цитокинов [39].

В исследовании Jun-tang Li et al. изучалось влияние 1,4 % изофлурана на развитие воспаления и апоптоза в экспериментальной модели ОРДС у мышей [40]. Было обнаружено, что изофлуран ингибировал вызванную воспалением экспрессию и активацию ядерного фактора NF-карра В. Кроме того, изофлуран заметно предотвращал апоптоз легочных клеток у мышей, о чем свидетельствует снижение экспрессии ферментов группы каспаз.

Имеются данные, что севофлуран оказывал прямое ингибирующее действие на передачу сигнала с толл-подобных рецепторов (toll-like receptors — TLR4) на ядерный фактор NF-карра В. Толл-подобный рецептор — мембранный белок, передающий сигнал от антигена внутрь клетки. Таким образом, севофлуран блокирует активацию ядерного фактора NF-карра В как через внутриклеточный путь активации посредством блокирования АФК, так и через внеклеточный путь — через TLR4. Было также показано, что севофлуран снижал воспалительную реакцию, блокируя толл-подобные рецепторы TLR4 и TLR2 [42]. Важно отметить, что толл-подобный рецептор динамически модулируется на разных стадиях сепсиса, и экспериментальные данные показывают, что подавляя TLR-индуцированные воспалительные пути, можно препятствовать прогрессированию сепсиса [43–44].

В исследовании T.J. Gerber et al. показано, что севофлуран усиливал фагоцитоз макрофагов против *E. coli* на 49 % по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали вывод, что севофлуран усиливает бактерицидные и противовоспалительные механизмы защиты хозяина при эндотоксемии [45].

Противовирусный эффект ингаляционных анестетиков. В середине 80-х годов прошлого века у ингаляционных анестетиков были выявлены противовирусные свойства [46]. Согласно исследованию E. Bedows et al., вирусы болезни Ньюкасла и кори оказались наиболее чувствительными к воздействию

галотана. Полное ингибирование репликации этих вирусов происходило при 1,6–2,0 % концентрации галотана. Хотя ингибирование репликации всех вирусов было обратимым, полного восстановления синтеза вируса не наблюдалось и после удаления галотана. В другом исследовании было выявлено, что репликацию вируса кори лучше всего подавлял изофлуран [47]. Восстановление синтеза вируса после прекращения воздействия галотана и энфлюрана было быстрым и полным. При изофлуране восстановление синтеза вируса происходило медленнее и не достигало исходных титров.

В исследовании А. М. Penna et al. мышей, инфицированных сублетальной дозой вируса гриппа А, анестезировали галотаном на 2 ч [48]. При сравнении с контрольной группой мышей, которую аналогичным образом заражали и проводили седацию кетаминном, животные, подвергшиеся анестезии галотаном, показали более легкое течение болезни и меньшую гистопатологию легких. Титры вируса через 12 ч после заражения были снижены в группе животных, подвергшихся воздействию галотана. Эти результаты свидетельствуют о том, что галотан снижает легочное повреждение, вызванное вирусом гриппа А, изменяя рекрутирование иммунологических эффекторных клеток в ходе данной инфекции.

К сожалению, в последние десятилетия исследований, посвященных изучению противовирусного действия ингаляционных анестетиков, не проводилось. Имеются только единичные публикации, так в работе N. Togashi et al. (case report) было показано, что после общей анестезии севофлураном у 53-летнего мужчины с герпетическим энцефалитом зафиксировано ускорение восстановления высших функций мозга [49]. В обзоре, посвященном седации севофлураном, у пациентов, находящихся на ИВЛ с ОРДС вследствие новой коронавирусной инфекции, отмечался противовирусный эффект ингаляционных анестетиков [50].

Клинические исследования противовоспалительного действия ингаляционных анестетиков. Клинические исследования, изучающие противовоспалительное действие ингаляционных анестетиков, достаточно малочисленны. В проспективном рандомизированном исследовании лиц, перенесших торакальные операции с одноплеменной искусственной вентиляцией, 40 пациентов были случайным образом распределены на две равные группы, получавшие либо пропофол, либо севофлуран [51]. Выявлено, что уровни IL-6 были значительно выше в группе пропофола, чем в группе севофлурана ($P=0,014$). Индекс оксигенации был значительно ниже в группе пропофола (339 ± 139 ед. против 465 ± 140 ед. $P = 0,021$ соответственно). Количество послеоперационных нежелательных явлений было достоверно выше в группе пропофола. Авторы сделали вывод, что наркоз севофлураном обеспечивает противовоспалительный эффект у пациентов, перенесших торакотомию с одноплеменной ИВЛ.

В другом рандомизированном исследовании 30 пациентов изучался уровень про- и противовоспа-

лительных цитокинов. Всем пациентам было выполнено плановое коронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения в условиях сбалансированной анестезии ксеноном или севофлураном [52]. Было выявлено, что ксенон усиливал послеоперационное повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 по сравнению с севофлураном. Авторы сделали вывод, что по сравнению с севофлураном сбалансированная ксеноновая анестезия вызывает провоспалительные эффекты и подавляет противовоспалительную реакцию у кардиохирургических пациентов, хотя клиническое значение данного феномена остается неизвестным.

В одном из последних исследований [53] изучалось иммуномодулирующее действие севофлурана и десфлурана при трансплантации почки. Авторы исходили из того, что регуляторные Т-клетки (Tregs), т.е. Т-лимфоциты, играют решающую роль в толерантности к трансплантату, а высокий уровень Tregs в периферической крови связан со стабильной функцией почечного трансплантата. Известно, что Т-лимфоциты контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-хелперов и Т-киллеров. Для супрессии иммунного ответа Т-лимфоциты выделяют цитокины, в частности, противовоспалительный цитокин IL-10. Авторы изучали влияние анестезии десфлураном и севофлураном на индукцию Tregs в периферической крови у пациентов, перенесших трансплантацию почки от живого донора. Использовалась 1,0–1,5 минимальная альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика в обеих группах. Было выявлено, что десфлуран значительно больше индуцировал увеличение количества Treg в периферической крови после 24-часового воздействия по сравнению с севофлураном, что может быть полезным для использования при трансплантации почки.

В сходном исследовании изучалось влияние преколонизирования десфлураном на воспалительные показатели у пациентов, перенесших гепатэктомию [54]. Сорок шесть пациентов были рандомизированы в группу лечения десфлураном с помощью фармакологического преколонизирования путем замены пропофола на десфлуран, вводимого за 30 мин до индукции ишемии с минимальной альвеолярной концентрацией, равной 1. В контрольной группе использовался только пропофол. Авторы сделали выводы, что преколонизирование десфлураном может уменьшить воспалительную реакцию, связанную с ишемически-реперфузионным повреждением, и сократить продолжительность госпитализации.

В обзоре J. L. Guerrero-Orriach et al. проанализировано, оказывает ли продолжительное использование галогенированных анестетиков в ближайшем послеоперационном периоде кардиопротекторное действие за счет снижения оксидативного стресса, аналогичное тому, которое наблюдалось при интраоперационном их использовании [55]. Были получены обнадеживающие результаты в отношении кондиционирования миокарда, вызванного галоген-

содержащими агентами (севофлураном) при интраоперационном введении и поддерживаемом в ближайшем послеоперационном периоде, по сравнению с использованием внутривенного анестетика пропофола. Продолжительное введение севофлурана в течение первых шести часов после операции, по видимому, является определяющим для достижения послеоперационной кардиопротекции [56].

С апреля 2014 г. по февраль 2016 г. было проведено открытое одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование в трех отделениях интенсивной терапии университета Клермон-Ферран (Франция) [57]. Пациенты с ОРДС находились на ИВЛ и получали седацию в течение 48 часов либо мидазоламом, либо севофлураном. Первичным результатом были значения индекса оксигенации на 2-й день. Вторичные конечные точки включали альвеолярные и плазменные уровни цитокинов. В каждой группе было по 25 пациентов. На 2-й день значения индекса оксигенации были выше в группе севофлурана сравнительно с группой мидазолама (205 ± 56 ед. против 166 ± 59 ед. соответственно; $p = 0,04$). Выявлено значительное снижение провоспалительных цитокинов в группе севофлурана по сравнению с группой мидазолама. Серьезных побочных эффектов при применении севофлурана не наблюдалось.

В апреле 2020 г. в университете Цюриха стартовало рандомизированное контролируемое мультицентровое исследование по влиянию севофлурана на течение ОРДС, вызванного новой коронавирусной инфекцией [58]. Результаты планируют опубликовать в 2022 году.

Исследование серии случаев было опубликовано А. Imbernon-Moya et al. по использованию аппликации севофлурана у 30 пациентов с хроническими язвами, вызванными варикозной болезнью [59]. После аппликации севофлураном болевой синдром при очистке ран снизился с $8 \pm 1,3$ см до $0,8 \pm 0,3$ см по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Продолжительность обезболивания колебалась от 8 до 18 часов (в среднем 12 ± 3 ч). Размер раны прогрессивно уменьшался у всех пациентов после двух недель лечения севофлураном. Авторы считают, что эти первоначальные многообещающие результаты будут способствовать дальнейшему изучению местного анальгетического и противовоспалительного использования севофлурана в клинике.

Заключение

В настоящее время экспериментальными исследованиями доказан мощный противовоспалительный эффект ингаляционных анестетиков. Противовоспалительное действие заключается как в снижении выброса АФК, так и в блокировании активации ядерного фактора NF-каппа В. Чем обусловлен столь многогранный противовоспалительный эффект ингаляционных анестетиков, не совсем ясно. Не исключено, что эффект может быть связан с высокой липофильностью данных препаратов. Ингаляционные анестетики, проникая в мембраны клеток, возмож-

но, изменяют архитектуру каналов и рецепторов, расположенных на ее поверхности. Все это может изменять функционирование рецепторов и каналов. Требуется проведение больших клинических рандомизированных, контролируемых исследований по изучению противовоспалительного эффекта ингаляционных анестетиков.

Литература/References

- Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12: 13-21. doi: 10.17816/RCF12413-21.
- Долинная Н.Г., Кубарева Е.А., Казанова Е.В., Зигангирова Н.А., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л., Орецкая Т.С. Низкомолекулярные ингибиторы различных компонентов сигнального каскада фактора транскрипции NF-κB. *Успехи химии* 2008; 77 (11): 1036-1052.
- Никитин Е.А., Клейменов К.В., Батиенко Д.Д., Акуленко Д.А., Селиверсто П.В., Добрица В.П., Радченко В.Г. Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса. *Медицинский Совет*. 2019; (21): 240-246. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246.
- Zhao S., Chen F., Yin Q., Wang D., Han W., Zhang Y. Reactive Oxygen Species Interact With NLRP3 Inflammasomes and Are Involved in the Inflammation of Sepsis: From Mechanism to Treatment of Progression. *Front Physiol*. 2020; 11: 571810. doi: 10.3389/fphys.2020.571810.
- Galley H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011; 107 (1): 57-64. doi: 10.1093/bja/aer093.
- Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Ильин Ю.В., Гребенчиков О.А., Шапошников Б.А., Мироненко А.В. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. *Вестник интенсивной терапии*. 2013; 3:44-51.
- Лихванцев В.В., Ядгаров М.Я., Di Piazza M., Каданцева К.К. Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (мета-анализ и обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (6): 91-104. doi:10.15360/1813-9779-2020-6-91-104.
- Esper T., Wehner M., Meinecke C.D., Rueffert H. Blood/Gas partition coefficients for isoflurane, sevoflurane, and desflurane in a clinically relevant patient population. *Anesth Analg*. 2015; 120 (1): 45-50. doi: 10.1213/ANE.0000000000000516.
- Золотарева Л. С., Папонов О. Н., Степаненко С. М., Исаков А.В. Сравнительная оценка экономической эффективности применения десфлурана и севофлурана в ЛОР-хирургии. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 9 (4): 69-77. doi: 10.30946/2219-4061-2019-9-4-69-77.
- Delgado-Herrera L., Ostroff R.D., Rogers S.A. Ideal Inhalational Anesthetic A Pharmacologic, Pharmacoeconomic, and Clinical Review. *CNS Drug Rev*. 2001; 7 (1): 48-120. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00190.x.
- Mitsuhashi H., Shimizu R., Yokoyama M. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *International Journal of Immunopharmacology*. 1995; 17 (6): 529-534. doi: 10.1016/0192-0561(95)00026-x.
- Potočnik I., Novak Jankovič V., Ljostarić M., Jerin A., Ljutupnik T., Skitek M., Marković-Bohinc J., Klokočičnik T. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J*. 2014; 55 (6): 628-37. doi: 10.3325/cmj.2014.55.628.
- Yue T., Roth Z'graggen B., Blumenthal S., Neff S.B., Reyes L., Booy C., Steurer M., Spahn D.R., Neff T.A., Schmid E.R., Beck-Schimmer B. Postconditioning with a volatile anaesthetic in alveolar epithelial cells in vitro. *Eur Respir J*. 2008; 31 (1):118-125. doi: 10.1183/09031936.00046307.
- 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. doi: 10.1016/j.jss.2011.12.037.
- 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. doi: 10.1097/0000542-200301000-00017.
- Hofstetter C., Boost K.A., Flondor M., Basagan-Mogol E., Betz C., Homann M., Muhl H., Pfeilschifter J., Zwissler B. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51 (7): 893-899. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x.
- 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. doi: 10.1053/j.jvca.2006.01.011.
- Sedghi S., Kutscher H.L., Davidson B.A., Knight P.R. Volatile Anesthetics and Immunity. *Immunol Invest*. 2017; 46 (8): 793-804. doi: 10.1080/08820139.2017.1373905.
- Mübert 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. doi: 10.1097/0000542-199905000-00022.
- 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. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a2a38c.
- Huang Y., Wang X.X., Sun D.D., Zhang Z.X., Yang W.W., Shao T., Han H., Zhang E.F., Pu Z.S., Hou Z.X., Dong H.L., Xiong L.Z., Hou L.C. Sub-anesthesia Dose of Isoflurane in 60 % Oxygen

- Reduces Inflammatory Responses in Experimental Sepsis Models. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130 (7): 840-853. doi: 10.4103/0366-6999.202734.
22. Wang L., Zha B., Shen Q., Zou H., Cheng C., Wu H., Liu R. Sevoflurane Inhibits the Th2 Response and NLRP3 Expression in Murine Allergic Airway Inflammation. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 9021037. doi: 10.1155/2018/9021037.
 23. Burburan S.M., Silva J.D., Abreu S.C., Samary C.S., Guimarres I.H., Xisto D.G., Morales M.M., Rocco P.R. Effects of inhalational anaesthetics in experimental allergic asthma. *Anaesthesia*. 2014; 69 (6): 573-582. doi: 10.1111/anae.12593.
 24. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010; 49 (11): 1603-1616. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
 25. Vincent H.K., Taylor A.G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*. 2006; 30 (3): 400-418. doi: 10.1038/sj.ijo.0803177.
 26. Pizzimenti S., Toaldo C., Pettazzoni P., Dianzani M.U., Barrera G. The «two-faced» effects of reactive oxygen species and the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in the hallmarks of cancer. *Cancers (Basel)*. 2010; 2 (2): 338-363. doi: 10.3390/cancers2020338.
 27. Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцегинин-зависимой хемилюминисценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2010; 12 (4-5): 437-440.
 28. Minguet G., Franck T., Joris J., Serteyn D. Sevoflurane modulates the release of reactive oxygen species, myeloperoxidase, and elastase in human whole blood: Effects of different stimuli on neutrophil response to volatile anesthetic in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017; 30 (4): 362-370. doi: 10.1177/0394632017739530.
 29. Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 242709. doi: 10.1155/2015/242709.
 30. Lee H.T., Emala C.W., Joo J.D., Kim M. Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. *Shock*. 2007; 27 (4): 373-379. doi: 10.1097/01.shk.0000248595.17130.24.
 31. Wang H., Wang L., Li N.L., Li J.T., Yu F., Zhao Y.L., Wang L., Yi J., Wang L., Bian J.F., Chen J.H., Yuan S.F., Wang T., Lv Y.G., Liu N.N., Zhu X.S., Ling R., Yun J. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF- κ B signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 851692. doi: 10.1155/2014/851692.
 32. 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. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181cffc3f.
 33. Stollings L.M., Jia L.J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016; 125 (2): 399-411. doi: 10.1097/ALN.0000000000001195.
 34. Wagner J., Strosing K.M., Spassov S.G., Lin Z., Engelstaedter H., Tacke S., Hoetzel A., Faller S. Sevoflurane posttreatment prevents oxidative and inflammatory injury in ventilator-induced lung injury. *PLoS One*. 2018; 13 (2): e0192896. doi: 10.1371/journal.pone.0192896.
 35. Lin X., Ju Y.N., Gao W., Li D.M., Guo C.C. Desflurane Attenuates Ventilator-Induced Lung Injury in Rats with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 7507314. doi: 10.1155/2018/7507314.
 36. Thompson J.E., Phillips R.J., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Ghosh S. I kappa B-beta regulates the persistent response in a biphasic activation of NF-kappa B. *Cell*. 1995; 80 (4): 573-82. doi: 10.1016/0092-8674(95)90511-1.
 37. Bates P.W., Miyamoto S. Expanded Nuclear Roles for I κ Bs. *Science*. 2004; 254: 48. doi: 10.1126/stke.2542004pe48.
 38. Cruz F.F., Rocco P.R., Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care*. 2017; 21: 67. doi: 10.1186/s13054-017-1645-x.
 39. Boost K.A., Leipold T., Scheiermann P., Hoegl S., Sadik C.D., Hofstetter C., Zwissler B. Sevoflurane and isoflurane decrease TNF-alpha-induced gene expression in human monocytic THP-1 cells: potential role of intracellular I κ B α regulation. *Int J Mol Med*. 2009; 23 (5): 665-671. doi: 10.3892/ijmm_00000178.
 40. 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. doi: 10.1155/2013/108928.
 41. Sun X.J., Li X.Q., Wang X.L., Tan W.F., Wang J.K. Sevoflurane inhibits nuclear factor- κ B activation in lipopolysaccharide-induced acute inflammatory lung injury via toll-like receptor 4 signaling. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122752. doi: 10.1371/journal.pone.0122752.
 42. Rodríguez-González R., Baluja A., Veiras Del Río S., Rodríguez A., Rodríguez J., Taboada M., Brea D., Blvarez J. Effects of sevoflurane postconditioning on cell death, inflammation and TLR expression in human endothelial cells exposed to LPS. *J Transl Med*. 2013; 11: 87. doi: 10.1186/1479-5876-11-87.
 43. Sabroe I., Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation. *J Pathol*. 2008; 214 (2): 126-135. doi: 10.1002/path.2264.
 44. Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J Pathol*. 2008; 214 (2): 211-232. doi: 10.1002/path.2274.
 45. Gerber T.J., Fehr V.C.O., Oliveira S.D.S., Hu G., Dull R., Bonini M.G., Beck-Schimmer B., Minshall R.D.

- Sevoflurane Promotes Bactericidal Properties of Macrophages through Enhanced Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Male Mice. *Anesthesiology*. 2019; 131 (6): 1301-1315. doi: 10.1097/ALN.0000000000002992.
46. Bedows E., Davidson B.A., Knight P.R. Effect of halothane on the replication of animal viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 25 (6): 719-724. doi: 10.1128/aac.25.6.719.
47. Knight P.R., Nahrwold M.L., Bedows E. Inhibiting Effects of Enflurane and Isoflurane Anesthesia on Measles Virus Replication: Comparison with Halothane. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981; (3): 298-306. doi: 10.1128/AAC.20.3.298.
48. Penna A.M., Johnson K.J., Camilleri J., Knight P.R. Alterations in influenza A virus specific immune injury in mice anesthetized with halothane or ketamine. *Intervirology*. 1990; 31 (2-4): 188-196. doi: 10.1159/000150153.
49. Togashi N., Kaida K., Hongo Y., Ogawa G., Ishikawa Y., Takeda K., Kamakura K. A 53-year-old man with herpes encephalitis showing acceleration of improvement in higher brain function after general anesthesia with sevoflurane: a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2014; 54 (9): 743-746. doi: 10.5692/clinicalneuro.54.743.
50. Alnouti M., Yousef M., Suleiman B., Jarbeh M.E., Alshawabkeh G., Bsisu I., Santarisi A., Ababneh M. Sedating Mechanically Ventilated COVID-19 Patients with Volatile Anesthetics: Insights on the Last-Minute Potential Weapons. *Sci. Pharm*. 2021; 89: 6. doi: 10.3390/scipharm89010006.
51. Potočnik I., Novak-Jankovič V., Љостарић М., Jerin A. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J*. 2014; 55 (6): 628-637. doi: 10.3325/cmj.2014.55.628.
52. Breuer T., Emontz pohl C., Coburn M., Benstoem C., Rossaint R., Marx G., Schdlte G., Bernhagen J., Bruells C.S., Goetzenich A., Stoppe C. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care*. 2015; 19: 365. doi: 10.1186/s13054-015-1082-7.
53. Chutipongtanate A., Prukviwat S., Pongsakul N., Srisala S., Kamane N., Arpornsujaritkun N., Gesprasert G., Apiwattanakul N., Hongeng S., Ittichaikulthol W., Sumethkul V., Chutipongtanate S. Effects of Desflurane and Sevoflurane anesthesia on regulatory T cells in patients undergoing living donor kidney transplantation: a randomized intervention trial. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20 (1): 215. doi: 10.1186/s12871-020-01130-7.
54. Koraki E., Mantzoros I., Chatzakis C., Gkiouliava A., Cheva A., Lavrentieva A., Sifaki F., Argiriadou H., Kesisoglou I., Galanos-Demiris K., Bitsianis S., Tsalis K. Metalloproteinase expression after desflurane preconditioning in hepatectomies: A randomized clinical trial. *World J Hepatol*. 2020; 12 (11): 1098-1114. doi: 10.4254/wjh.v12.i11.1098.
55. Guerrero-Orriach J.L., Carmona-Luque M.D., Gonzalez-Alvarez L. Heart Failure after Cardiac Surgery: The Role of Halogenated Agents, Myocardial Conditioning and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3): 1360. doi: 10.3390/ijms23031360.
56. Guerrero Orriach J.L., Galón Ortega M., Ramirez Aliaga M., Iglesias P., Rubio Navarro M., Cruz Macas J. Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: beneficial effects. *J Crit Care*. 2013; 28 (5): 879.e13-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.06.004.
57. Jabaudon M., Boucher P., Imhoff E., Chabanne R., Faure J.S., Roszyk L., Thibault S., Blondonnet R., Clairefond G., Guйrin 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. doi: 10.1164/rccm.201604-0686OC.
58. Sevoflurane in COVID-19 ARDS (SevCov): [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355962). 2020. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355962> (accessed on 16 October 2020).
59. Imbernon-Moya A., Ortiz-de Frutos F.J., Sanjuan-Alvarez M., Portero-Sanchez I., Merinero-Palomares R., Alcazar V. Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study. *Br J Anaesth*. 2017; 119 (4): 846-847. doi: 10.1093/bja/aex269.

Ситкин Сергей Иванович (контактное лицо) – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-903-631-284-43; e-mail: sergei_sitkin@mail.ru.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки статьи и конфликта интересов.

Поступила 01.10.2022.