

УДК 616.12-008.331.4-089.5-099

Эндогенная интоксикация на фоне анестезиологического прекондиционирования при геморрагической гипотензии

Ефремов А.В., Храмых Т.П., Барская Л.О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12

Актуальность. Интерес к возможности уменьшения эндогенной интоксикации при острой массивной кровопотере, сопровождающей обширные сочетанные травмы и оперативные вмешательства, растёт. Феномен анестезиологического прекондиционирования обсуждается активно, так как появилась возможность дополнительной протекции различных органов и систем организма.

Цель исследования: оценка параметров эндогенной интоксикации на фоне анестезиологического прекондиционирования севофлюраном при геморрагической гипотензии.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 100 белых беспородных крысах-самцах: 2 группы контроля (по 10 интактных животных, получавших наркоз эфиром или севофлюраном), 2 опытные группы (по 40 крыс в условиях геморрагической гипотензии на фоне наркоза эфиром или севофлюраном). Далее исследовали содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в крови общей сонной артерии у интактных крыс и в опытных группах через 15, 30, 60 и 120 мин геморрагической гипотензии. Рассчитывали пептидно-нуклеотидный коэффициент и коэффициент ароматичности для качественной оценки пула веществ. Статистическую значимость полученных показателей определяли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты. Выявлено снижение показателей эндогенной интоксикации анаболического и катаболического пулов в группах животных, получавших севофлюран. Величина пептидно-нуклеотидного коэффициента в крови была ниже только на 15-й мин геморрагической гипотензии в условиях наркоза севофлюраном, по сравнению с опытной группой крыс, получавших эфир.

Заключение. У интактных животных при применении севофлюрана для анестезии эндогенная интоксикация выражена слабее, чем при использовании диэтилового эфира. В условиях геморрагической гипотензии показатели эндогенной интоксикации ниже на фоне наркоза севофлюраном, что позволяет констатировать факт системной цитопротекции, а, значит, реализацию эффекта анестезиологического прекондиционирования.

Ключевые слова: прекондиционирование; севофлюран; кровопотеря; геморрагическая гипотензия; эндогенная интоксикация.

Для цитирования: Ефремов А.В., Храмых Т.П., Барская Л.О. Эндогенная интоксикация на фоне анестезиологического прекондиционирования при геморрагической гипотензии. *Патогенез*. 2020; 18(4): 49-54.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.49-54

Для корреспонденции: Барская Любовь Олеговна, e-mail: barsik492@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 02.09.2020

Endogenous intoxication associated with anesthetic preconditioning in hemorrhagic hypotension

Efremov A.V., Khramykh T.P., Barskaya L.O.

Omsk State Medical University,
Lenina Str. 12, Omsk 644099, Russian Federation

Background. Interest in the possibility of reducing endogenous intoxication in acute massive blood loss is growing. The phenomenon of anesthetic preconditioning has been actively discussed since a possibility of additional protection of various organs and systems has appeared.

The aim of this study was to assess parameters of endogenous intoxication associated with anesthetic preconditioning with sevoflurane in hemorrhagic hypotension.

Materials and methods. Experiments were carried out on 100 white outbred male rats divided into two control groups (10 intact rats in each group anesthetized with ether or sevoflurane) and two experimental groups (40 rats in each group with hemorrhagic hypotension induced during anesthesia with ether or sevoflurane). After 15, 30, 60, and 120 min of hemorrhagic hypotension, the blood content of low and medium molecular weight substances was measured in the blood from the common carotid artery of control and experimental rats. The peptide-nucleotide coefficient and the aromaticity coefficient were calculated for qualitative assessment of the substance pool. Statistical analysis was performed with the nonparametric Mann-Whitney test.

Results. Indices of endogenous intoxication of anabolic and catabolic pools were decreased in the groups receiving sevoflurane. The blood peptide-nucleotide coefficient was decreased only at 15 min of hemorrhagic hypotension during sevoflurane anesthesia compared to the experimental group receiving ether.

Conclusions. In control animals anesthetized with sevoflurane for anesthesia, systemic endotoxemia was less pronounced than in the diethyl ether group. In hemorrhagic hypotension, indexes of endogenous intoxication were lower for sevoflurane anesthesia, which evidenced systemic cytoprotection, and, thus, occurrence of the effect of anesthetic preconditioning.

Key words: preconditioning; sevoflurane; blood loss; hemorrhagic hypotension; endogenous intoxication.

For citation: Efremov A.V., Khramykh T.P., Barskaya L.O. [Endogenous intoxication associated with anesthetic preconditioning in hemorrhagic hypotension]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(4): 49-54. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.49-54

For correspondence: Barskaya Lyubov Olegovna, e-mail: barsik492@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 02.09.2020

Введение

По данным ВОЗ, летальность на фоне геморрагического шока в результате острой массивной кровопотери уже более десяти лет занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а у молодых лиц – первое [1]. Механизмы повреждения организма на разных уровнях, вплоть до молекулярного, при геморрагическом шоке как типом патологическом процессе изучены всесторонне [1, 2]. За счёт централизации кровообращения, направленной на спасение от быстрой гибели низкорезистентных к гипоксии органов (головного мозга, сердца и почек), остальные органы, в частности, органы брюшной полости, испытывают дефицит кровоснабжения, а, следовательно, длительную гипоксию. Именно гипоксия является основным патогенетическим фактором повреждения органов, поскольку длительная ишемия блокирует энергообмен в клетке, в особенности процессы анаболизма, что, в свою очередь, делает невозможной внутриклеточную регенерацию, необходимую для поддержания функции органов и их адаптации в экстремальных условиях [2, 3].

Процессы повреждения в клетке связаны с изменением свойств её мембран, что приводит к нарушению внутриклеточного гомеостаза и выходу продуктов нарушенного метаболизма (первичных токсинов), следовательно, и началу местного повреждения в звене транскапиллярного обмена [2, 3]. Изменение физико-химического состояния межклеточного вещества ввиду нарушения процессов фильтрации и абсорбции ведет за собой увеличение интерстициального пространства, а, значит, приводит к гипоксии тканей и нарушению гуморальной и нервной регуляции клетки. Эти изменения еще более усугубляют расстройство внутриклеточного гомеостаза и сопровождаются выделением большого количества продуктов измененного метаболизма [3]. Теперь можно констатировать активный процесс гуморального перемещения токсичных веществ из местного очага с током лимфы и крови по всему организму и дистанционное поражение органов и тканей в зависимости от их резистентности и тропности к тем или иным веществам. Патологический процесс из местного переходит в системный: синтезируются вторичные метаболиты, продукты измененного обмена веществ и вторичные токсины. Говорить о значении какого-то одного конкретного токсического продукта невозможно, поскольку многие вещества в условиях несбалансированной саморегуляции могут приобретать свойства эндотоксинов, не являясь таковыми при нормальной жизнедеятельности организма. Процесс приобретает сложный и, независимо от причины интоксикации, универсальный характер, раз-

виваясь аутокаталитически и утрачивая связь с начальным пусковым механизмом. Такие изменения метаболизма неизбежно приводят к развитию эндогенной интоксикации. Возникновение и развитие синдрома эндогенной интоксикации обусловлено накоплением в организме избыточного количества промежуточных и конечных метаболитов, оказывающих токсическое действие на органы и системы жизнеобеспечения. К ним относят, в частности, вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) [4].

Исходя из изложенного выше, очевиден интерес к возможности снижения уровня эндогенной интоксикации при острой массивной кровопотере, сопровождающей обширные сочетанные травмы и оперативные вмешательства не только эфферентными методами, но и, отчасти, превентивными. Уже более двадцати лет в широком диапазоне исследований, как экспериментальных, так и клинических, обсуждается феномен прекодиционирования, то есть, по определению В.В. Лихванцева, феномен повышения резистентности клетки к воздействию повреждающего фактора вследствие предварительного влияния стрессорных стимулов. В настоящее время внимание анестезиологов-реаниматологов небезосновательно приковано к такому ингаляционному анестетику, как севофлюран [5-7]. Его прекодирующий эффект в отношении сердца и головного мозга к настоящему времени досконально изучен [5, 8]. Имеются разрозненные данные о распространении эффекта прекодиционирования и на другие органы, однако сведений о системной метаболической адаптации в литературе нет.

В связи с этим, **целью** нашего исследования стала оценка параметров эндогенной интоксикации на фоне анестезиологического прекодиционирования севофлюраном при геморрагической гипотензии.

Достижение поставленной цели было осуществлено посредством выполнения следующих задач:

1. Оценить уровень ВНСММ в плазме и на эритроцитах крови общей сонной артерии при анестезии диэтиловым эфиром и севофлюраном у интактных животных.

2. Оценить уровень ВНСММ в крови общей сонной артерии при анестезии и севофлюраном на фоне геморрагической гипотензии.

Материалы и методы исследования

Эксперимент был выполнен с учетом директивы Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [9]. Опыты были проведены на 100 белых беспородных крысах-самцах массой 200-230 г, выращенных и содержавшихся в одина-

ковых условиях. Животных включали в эксперимент после 12 ч голода и при свободном доступе к воде.

Подопытные крысы были разделены на две группы: в первой для анестезии применяли диэтиловый эфир (40 крыс), а во второй – севофлюран (40 крыс). Каждая из опытных групп была разделена на 4 подгруппы (по 10 крыс) в зависимости от срока геморрагической гипотензии. Контролем для каждой из опытных групп служили интактные животные, 10 из которых получали эфирный наркоз и 10 – ингаляционную анестезию севофлюраном. Контрольным животных вводили в наркоз и забирали кровь через 15, 30, 60 и 120 мин. Однако при статистической обработке данных выяснилось, что по содержанию ВНСММ между временными точками забора крови нет значимых различий (по парному критерию Вилкоксона). Поэтому для сравнения с подопытными группами использовали данные последней временной точки (120 мин).

Вводную анестезию проводили выбранным анестетиком с помощью маски (при минимальной альвеолярной концентрации (МАК) 2,0-2,5 % об). При достижении стадии хирургического наркоза выполняли интубацию трахеи катетером 22G/22G («Bbraun», Германия), а затем подключали к оригинальному устройству для проведения ингаляционной анестезии (патент РФ № 178264), при этом хирургическую стадию наркоза поддерживали при МАК 0,5-1,0 % об.

Моделирование геморрагической гипотензии осуществляли по оригинальной методике (патент РФ №49442) кровопусканием до стабилизации артериально-

го давления (АД) на уровне 40 мм рт.ст. Далее пассивным кровопусканием забирали кровь из общей сонной артерии через 15 мин, 30 мин, 1 час и 2 часа. Содержание ВНСММ регистрировали отдельно в плазме и на эритроцитах крови общей сонной артерии по методике М.Я. Малаховой [10]. Для этого крупномолекулярные белки плазмы крови и эритроцитов осаждали 15% раствором трихлоруксусной кислоты и регистрировали спектральную характеристику водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 298 нм. По методике, предложенной А.Н. Ковалевским с соавт, мы рассчитывали пептидно-нуклеотидный коэффициент (ПНК) и коэффициент ароматичности (КА) [1]. Выведение животных из эксперимента выполняли путем передозировки анестетика.

Результаты обработаны с применением программы «Statistica 6,0». Статистическую значимость полученных показателей определяли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, поскольку распределение в несвязанных группах отличалось от нормального. За критический уровень принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В табл. 1 показано суммарное содержание ВНСММ в плазме и на эритроцитах крови общей сонной артерии у интактных животных на фоне анестезии диэтиловым эфиром и севофлюраном, то есть в контрольных группах, а также на 15-й, 30-й, 60-й и 120-й мин геморрагической гипотензии на фоне анестезии диэтиловым эфиром и севофлюраном, то есть в опытных группах. Ката-

Таблица 1.

Содержание ВНСММ (усл. ед) в крови общей сонной артерии крыс у интактных животных (контроль) и в условиях геморрагической гипотензии (на 15-й, 30-й, 60-й и 120-й мин) при ингаляционной анестезии диэтиловым эфиром и севофлюраном, *Me [LQ; HQ]*

Длина волны, нм	Плазма		Эритроциты	
	Эфир	Севофлюран	Эфир	Севофлюран
Контроль				
238-266	1,040 [0,890; 1,320]	0,546* [0,487; 0,633]	1,101 [1,069; 1,127]	0,639* [0,582; 0,663]
270-298	0,679 [0,612; 0,706]	0,237* [0,217; 0,254]	0,534 [0,524; 0,552]	0,264* [0,249; 0,288]
15 мин				
238-266	1,589 [1,452; 1,669]	1,201* < [1,147; 1,293]	1,651 [1,625; 1,683]	1,238* [1,204; 1,275]
270-298	1,118 [0,994; 1,209]	0,898* < [0,816; 1,127]	0,744 [0,712; 0,570]	0,562* [0,518; 0,586]
30 мин				
238-266	1,873 [1,851; 1,896]	1,608* < [1,581; 1,634]	1,928 [1,892; 1,957]	1,678* < [1,611; 1,692]
270-298	1,465 [1,419; 1,535]	1,267* < [1,248; 1,279]	1,138 [1,116; 1,153]	0,883* < [0,867; 0,895]
60 мин				
238-266	2,029 [1,983; 2,102]	1,754* < [1,731; 1,770]	2,096 [2,034; 2,127]	1,856* < [1,833; 1,881]
270-298	1,521 [1,508; 1,541]	1,322* < [1,216; 1,333]	1,32 [1,198; 1,441]	1,077* < [1,042; 1,097]
120 мин				
238-266	4,732 [4,686; 4,753]	2,568* < [2,536; 2,581]	4,121 [3,978; 4,147]	2,930* < [2,781; 3,125]
270-298	3,822 [3,791; 3,864]	1,968* < [1,915; 1,977]	3,278 [3,349; 3,293]	2,223* < [2,194; 2,247]

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении результатов между группой на эфире и группой на севофлюране; < – $p < 0,05$ при сравнении опытной группы на севофлюране с контролем на севофлюране.

болический пул ВНСММ отражен в диапазоне 238-266 нм, анаболический – 268-298 нм.

В группе контроля животных в условиях ингаляционного наркоза севофлюраном уровень ВНСММ в крови общей сонной артерии был статистически значимо ниже, чем у крыс в условиях эфирного наркоза. Содержание ВНСММ катаболического пула на фоне применения севофлюрана меньше практически в 2 раза, чем при эфирной анестезии. В отношении количества ВНСММ анаболического пула наблюдали ту же картину.

Отмечаются статистически значимые более низкие концентрации ВНСММ в крови общей сонной артерии крыс, наркотизированных севофлюраном. Через 15 мин эксперимента в первой половине спектра, отражающей катаболический пул ВНСММ, выявлено снижение показателей (на 30-40%) у крыс, получающих севофлюран, в сравнении с группой животных на анестезии эфиром. В это же время, количество веществ анаболического пула также суммарно преобладает при геморрагической гипотензии на фоне эфирного наркоза (на 25-32%), однако часть из них, регистрируемая при спектрофотометрии на 294 и 298 нм, находится в крови в равном количестве при обоих вариантах анестезии. После 30 мин геморрагической гипотензии различия между опытными группами также остались достоверными при прежней тенденции (на 15-28%), кроме значений экстинций, полученных при спектрофотометрии эритроцитов на 238-242 нм.

Через 60 мин периода геморрагической гипотензии различия между опытными группами остаются статисти-

чески значимыми: при этом уровень ВНСММ катаболического пула в крови крыс на фоне применения севофлюрана ниже, чем при использовании эфира (на 13-16%), за исключением экстинций, регистрируемых на 238-242 нм. Изменения анаболического пула имеют ту же тенденцию (с разницей от 15 до 22%). Через 2 часа геморрагической гипотензии показатели эндотоксемии в группе на наркозе севофлюраном оставались ниже, чем в группе животных, получавших эфирный наркоз. Так, содержание ВНСММ первой половины спектра у животных, получавших севофлюран, было ниже на 40-84%, чем у крыс на эфирном наркозе. Анаболический пул веществ также преобладал в крови общей сонной артерии крыс, получавших ингаляционную анестезию эфиром (на 47-94%).

В табл. 2 показаны значения ПНК и КА в крови общей сонной артерии у интактных крыс (группа контроля) и животных в условиях геморрагической гипотензии при ингаляционной анестезии эфиром и севофлюраном.

Выявлены более низкие показатели ПНК в плазме и на эритроцитах крови общей сонной артерии у крыс, получавших анестезию севофлюраном – в сравнении с животными, находящимися в условиях эфирного наркоза, на 15-й мин геморрагической гипотензии. При сравнении коэффициентов между контрольной и опытными группами животных в условиях геморрагической гипотензии при наркозе севофлюраном выявлено их статистически значимое повышение на всех сроках эксперимента.

Таблица 2.

Пептидно-нуклеотидный коэффициент (ПНК) и коэффициент ароматичности (КА) в крови общей сонной артерии у интактных крыс при ингаляционной анестезии эфиром и севофлюраном и в опытных группах на разных сроках геморрагической гипотензии *Me [LQ; HQ]*

Наркоз	Плазма		Эритроциты	
	ПНК	КА	ПНК	КА
Контроль				
Эфир	0,259 [0,231; 0,266]	0,402 [0,390; 0,412]	0,208 [0,192; 0,215]	0,510 [0,502; 0,521]
Севофлюран	0,241 [0,230; 0,255]	0,409 [0,394; 0,417]	0,197 [0,189; 0,220]	0,519 [0,496; 0,529]
15 мин				
Эфир	0,783 [0,772; 0,792]	1,164 [1,150; 1,178]	0,668 [0,652; 0,691]	1,542 [1,520; 1,571]
Севофлюран	0,763* < [0,732; 0,777]	1,091< [1,070; 1,138]	0,548* < [0,532; 0,568]	1,523< [1,510; 1,536]
30 мин				
Эфир	0,875 [0,860; 0,889]	1,172 [1,160; 1,185]	0,561 [0,543; 0,577]	0,842 [0,808; 0,863]
Севофлюран	0,892< [0,877; 1,011]	1,179< [1,153; 1,191]	0,551< [0,543; 0,574]	0,832< [0,828; 0,845]
60 мин				
Эфир	0,795 [0,764; 0,818]	1,339 [1,308; 1,359]	0,531 [0,492; 0,548]	1,217 [1,181; 1,245]
Севофлюран	0,809< [0,784; 0,810]	1,339< [1,310; 1,341]	0,540< [0,511; 0,555]	1,207< [1,198; 1,235]
120 мин				
Эфир	0,527 [0,509; 0,542]	0,714 [0,700; 0,728]	0,418 [0,399; 0,429]	0,774 [0,751; 0,792]
Севофлюран	0,520< [0,501; 0,532]	0,418< [0,401; 0,439]	0,714< [0,689; 0,720]	0,774< [0,761; 0,799]

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении результатов между группой на эфире и группой на севофлюране; < – $p < 0,05$ при сравнении опытной группы на севофлюране с контролем на севофлюране.

Обсуждение

В 2019 г. S. Kazuma и соавт в своих исследованиях показали прекодицирующее действие севофлюрана на эндотелий сосудистой стенки, существенно снижающее его повреждение во время ишемии-реперфузии [11]. Исходя из этого, уже можно сделать предположение о его системной протекции всех органов и систем организма. Наряду с этим есть и данные, опровергающие прекодицирование севофлюраном, например, работа S. Wong и соавт [12]. Однако это можно объяснить применением севофлюрана в данном исследовании в недостаточной МАК и комбинировании с пропофолом. Ряд авторов, начиная с С. J. Wiggers, впервые предложившего модель геморрагической гипотензии у мелких лабораторных животных, полагает, что необратимость геморрагического шока обусловлена развитием необратимых циркуляторных расстройств [13]. В процессе моделирования геморрагической гипотензии ишемический компонент органов брюшной полости, как результат централизации кровообращения, характерен для периода кровопотери. В патогенезе неокклюзионной ишемии кишечника ведущим фактором является уменьшение перфузии кишечной стенки, обусловленное гиповолемией, гемоконцентрацией, централизацией кровообращения и спазмом брыжеечных сосудов. Вторым повреждающим фактором — реперфузия, при которой наблюдается прогрессирование деструктивных процессов в тканях [1].

Кроме того, экспериментальными исследованиями подтверждена возможность транслокации микрофлоры из кишки в брыжеечные лимфатические узлы и кровь воротной вены, что связано с деструктивными изменениями в кишечной стенке, и преимущественный вклад кишечника в формирование эндогенной интоксикации [14]. Поскольку реперфузионный фактор действует на всем протяжении геморрагической гипотензии, именно он и является определяющим в повреждении органов брюшной полости и, в первую очередь, кишечника, то есть обуславливающим «вторую волну» системной эндогенной интоксикации, вторично повреждающую все органы и ткани и, в частности, кишечник.

При анализе результатов, полученных на основании значений экстинций в плазме, установлено, что эндогенная интоксикация при геморрагической гипотензии на фоне анестезии севофлюраном обусловлена теми же веществами, что в группе на эфирном наркозе, поскольку в обоих случаях отмечался постепенный рост поглощения до 298 нм. Освобождение матрикса эритроцитов от некоторых фракций ВНСММ можно объяснить двояко: изменением химических свойств самих токсических веществ, а также изменением свойств мембран эритроцитов и вероятным появлением в крови веществ, не относящихся к группе ВНСММ и конкурентно замещающих их на эритроцитах или сочетанием перечисленных факторов. Известно, что соотношение экстинций на определенных длинах волн характеризует соотношение между белками и нуклеиновыми кислотами в исследуемом препарате [1, 10]. Исследование ПНК и КА позво-

ло косвенно определить природу ВНСММ. Достоверное изменение ВНСММ на длинах волн 254 и 262 нм может быть объяснено избирательной фиксацией на поверхности эритроцитов среднемолекулярных токсических веществ, содержащих в своем составе циклические хромофоры, что подтверждается увеличением КА. ПНК в плазме и эритроцитах общей сонной артерии при геморрагической гипотензии в двух опытных группах был более высоким по сравнению с контрольными показателями, что свидетельствует в пользу того, что изменение оптической плотности фракции сыворотки обусловлено преимущественно веществами пептидной природы. При этом ПНК эритроцитов исходно был ниже, чем в плазме, что демонстрирует преимущественный транспорт нуклеотидов на поверхности эритроцитов. Оценка качественного состава ВНСММ свидетельствует в пользу более значительного увеличения катаболического пула.

Динамика перераспределения ВНСММ между плазмой крови и эритроцитами при геморрагической гипотензии на фоне применения севофлюрана стратегически аналогична динамике в группе на эфирном наркозе. В целом, она складывается из способности эритроцитов фиксировать и освобождать со своей клеточной мембраны некоторые фракции ВНСММ в плазму в разные сроки геморрагической гипотензии [1, 10, 13, 14].

Механизм протекции клеточных мембран, реализованный через анестезиологическое прекодицирование, до конца не описан, однако существует предположение, что севофлюран «улавливает» концентрацию активных форм кислорода, и на пороговой дозе «закрывает» неспецифическую митохондриальную пору через угнетение активности ключевого регуляторного фермента — гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета [8, 15]. Это гарантирует стабильность митохондрий в период ишемии и обеспечивает «выживаемость» клеток.

Выводы

1. У интактных животных при применении севофлюрана для анестезии эндогенная интоксикация выражена слабее, чем при использовании диэтилового эфира, что свидетельствует о стабилизации клеточных мембран еще до формирования геморрагической гипотензии.

2. В условиях геморрагической гипотензии количество ВНСММ ниже на фоне наркоза севофлюраном, что позволяет констатировать факт системной цитопротекции, а, значит, реализацию эффекта анестезиологического прекодицирования.

Список литературы

1. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии. *Общая реаниматология*. 2008; 5(4): 36-39.
2. Шанин В.Ю. *Патофизиология критических состояний*. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. 436 с.
3. Yang R., Gallo D., Baust J., Watkins S., Delude R., Fink M. Effect of hemorrhagic shock on gut barrier function and expression of stress-related genes in normal and gnotobiotic mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 283(5): 1263-1274. DOI: 10.1152/ajpregu.00278.2002

4. Пак С.Г., Белая О.Ф., Малов В.А. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии. *Журнал инфектологии*. 2009; 1(1): 9-17.
5. Lemoine S., Tritapepe L., Hanouz J.L., Puddu P.E. The mechanisms of cardio-protective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: anaesthetic post-conditioning potentially translatable to humans? *Br. J. Anaesth.* 2016; 116(4): 456-475. DOI: 10.1093/bja/aev451
6. Li X.F., Wang Z.Q., Li L.Y., Zhao G.Q., Yu S.N. Downregulation of the long noncoding RNA MBNL1-AS1 protects sevoflurane-pre-treated mice against ischemia-reperfusion injury by targeting KCNMA1. *Exp. Mol. Med.* 2018; 50(9): 115-118. DOI: 10.1038/s12276-018-0133-y
7. Satomoto M., Sun Z., Adachi Y.U., Kinoshita H., Makita K. Sevoflurane Preconditioning Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Impairment in Mice. *Exp. Anim.* 2018; 67(2): 193-200. DOI: 10.1538/expanim.17-0102
8. 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 бета прямого и непрямого действия. *Общая реаниматология*. 2012; 8(6): 37-42.
9. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб.: Rus-LASA НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными». Рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы; 2012. 48 с.
10. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение второе). *Эфферентная терапия*. 1995; 1(2): 61-64.
11. Kazuma S., Tokinaga Y., Kimizuka M., Azumaguchi R., Hamada K., Yamakage M. Sevoflurane Promotes Regeneration of the Endothelial Glycocalyx by Upregulating Sialyltransferase. *J. Surg. Res.* 2019; 241: 40-47. DOI: 10.1016/j.jss.2019.03.018
12. Wong S.S.C., Choi S.W., Lee Y., Irwin M.G., Cheung C.W. The analgesic effects of intraoperative total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol versus sevoflurane after colorectal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(31): 709-714. DOI: 10.1097/MD.00000000000011615
13. Новикова О.В., Яворовский А.Г., Комаров Р.Н., Жидков И.Л., Попов А.М., Полюлина Н.В. Роль ишемии кишечника в метаболических нарушениях при пережатии аорты выше чревного ствола. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61(5): 344-348. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-344-348
14. Behnenburg F., Boekholt Y., van Caster P., Dorsch M., Heinen A., Hollmann M.W., Huhn R.J. Extended Second Window of Protection of Sevoflurane-induced Preconditioning. *Cardiovasc. Pharmacol.* 2017; 70(5): 284-289. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000517
15. Beck-Schimmer B., Baumann L., Restin T., Eugster P., Hasler M., Booy C., Schläpfer M. Sevoflurane attenuates systemic inflammation compared with propofol, but does not modulate neuro-inflammation: A laboratory rat study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34(11): 764-775. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000668
2. Shanin V.Yu. *[Pathophysiology of critical States]*. St. Petersburg: ELBI-SPb., 2003. 436 p. (in Russian)
3. Yang R., Gallo D., Baust J., Watkins S., Delude R., Fink M. Effect of hemorrhagic shock on gut barrier function and expression of stress-related genes in normal and gnotobiotic mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 283(5): 1263-1274. DOI: 10.1152/ajpregu.00278.2002
4. Pak S.G., Belaya O.F., Malov V.A. [Experience and prospects of studying intoxication syndrome in infectious pathology]. *Zhurnal infekologii. [Journal of Infectology]*. 2009; 1(1): 9-17. (in Russian)
5. Lemoine S., Tritapepe L., Hanouz J.L., Puddu P.E. The mechanisms of cardio-protective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: anaesthetic post-conditioning potentially translatable to humans? *Br. J. Anaesth.* 2016; 116(4): 456-475. DOI: 10.1093/bja/aev451
6. Li X.F., Wang Z.Q., Li L.Y., Zhao G.Q., Yu S.N. Downregulation of the long noncoding RNA MBNL1-AS1 protects sevoflurane-pre-treated mice against ischemia-reperfusion injury by targeting KCNMA1. *Exp. Mol. Med.* 2018; 50(9): 115-118. DOI: 10.1038/s12276-018-0133-y
7. Satomoto M., Sun Z., Adachi Y.U., Kinoshita H., Makita K. Sevoflurane Preconditioning Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Impairment in Mice. *Exp. Anim.* 2018; 67(2): 193-200. DOI: 10.1538/expanim.17-0102
8. Likhvancev V.V., Grebenchikov O.A., Plotnikov E.Y., Borisov K.Y., Shaybakova V.L., Shaposhnikov A.A., Cherpakov R.A., Shmeleva E.V. [Mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and comparative effectiveness of direct and indirect glycogen – synthetase-kinase-3 beta inhibitors]. *Obshchaya reanimatologiya. [General Reanimatology]*. 2012; 8(6): 37-42. (in Russian)
9. The directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. St. Petersburg: Rus-LASA NP “Association of specialists working with laboratory animals”. Working group on translations and publication of thematic literature; 2012: 48 p. (in Russian)
10. Malakhova M.Y. [Methods of biochemical registration of endogenous intoxication (message two)]. *Efferentnaya terapiya. [Efferent Therapy]*. 1995; 1(2): 61-64. (in Russian)
11. Kazuma S., Tokinaga Y., Kimizuka M., Azumaguchi R., Hamada K., Yamakage M. Sevoflurane Promotes Regeneration of the Endothelial Glycocalyx by Upregulating Sialyltransferase. *J. Surg. Res.* 2019; 241: 40-47. DOI: 10.1016/j.jss.2019.03.018
12. Wong S.S.C., Choi S.W., Lee Y., Irwin M.G., Cheung C.W. The analgesic effects of intraoperative total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol versus sevoflurane after colorectal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(31): 709-714. DOI: 10.1097/MD.00000000000011615
13. Novikova O.V., Yavorovsky A.G., Komarov N.N. Jitkov I.L., Popov A.M., Polyulina N.V. [Role of intestinal ischemia in metabolic disorders in aortic compression above the ventral trunk]. *Anesteziologiya i reanimatologiya. [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology]*. 2016; 61(5): 344-348 DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-344-348 (in Russian)
14. Behnenburg F., Boekholt Y., van Caster P., Dorsch M., Heinen A., Hollmann M.W., Huhn R.J. Extended Second Window of Protection of Sevoflurane-induced Preconditioning. *Cardiovasc. Pharmacol.* 2017; 70(5): 284-289. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000517
15. Beck-Schimmer B., Baumann L., Restin T., Eugster P., Hasler M., Booy C., Schläpfer M. Sevoflurane attenuates systemic inflammation compared with propofol, but does not modulate neuro-inflammation: A laboratory rat study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34(11): 764-775. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000668

References

1. Khramykh T.P., Dolgikh V.T. [Pathogenesis of intoxication in hemorrhagic hypotension]. *Obshchaya reanimatologiya. [General Reanimatology]*. 2008; 5(4): 36-39 (in Russian)

Сведения об авторах:

Ефремов Анатолий Владимирович — ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Храмых Татьяна Петровна — доктор медицинских наук доцент, заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/000-002-5508-6679>

Барская Любовь Олеговна — ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0460-4296>