

## Возможности ингаляционных анестетиков в блокировании чрезмерной воспалительной реакции: обзор литературы

С.И. Ситкин \*

\* ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, Тверь, Россия

### Реферат

Целью обзора является анализ имеющихся литературных данных о влиянии ингаляционных анестетиков на воспаление. 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, активации ядерного фактора каппа-би (NF-κB), вызывающего экспрессию генов воспаления и, как следствие, выработку провоспалительных цитокинов.

Проведенный анализ результатов экспериментальных и клинических исследований по данной теме показал, что ингаляционные анестетики, такие как изофлуран, севофлуран, десфлуран, обладают мощным противовоспалительным эффектом.

Противовоспалительное действие ингаляционных анестетиков имеет многофакторный характер. Экспериментальные исследования показали, что ингаляционные анестетики снижают выработку активных форм кислорода, а также блокируют активацию главного триггера воспаления, а именно NF-κB, и снижают выработку провоспалительных цитокинов. Кроме противовоспалительного действия, для ингаляционных анестетиков характерен противовирусный эффект. Необходимы серьезные клинические исследования для изучения возможности использования ингаляционных анестетиков для блокирования воспалительной реакции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** воспаление, активные формы кислорода, ядерный фактор κB, цитокины, ингаляционные анестетики, изофлуран, севофлуран, десфлуран

\* Для корреспонденции: Ситкин Сергей Иванович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО

## Possibilities of inhalation anesthetics in blocking an excessive inflammatory response: a review

S.I. Sitkin \*

Tver State Medical University, Tver, Russia

### Abstract

The aim of the review is to analyze the available literature data on the effect of inhalation anesthetics on inflammation. Inflammation is the most important protective and adaptive, genetically determined process that occurs in response to damage or the action of a pathogenic factor, such as bacteria, fungi and viruses. This protective reaction is based on the activation of immune cells (neutrophilic granulocytes, monocytes, macrophages) with subsequent release of reactive oxygen species (ROS), activation of the nuclear factor kappa B (NF-κB), which causes the expression of inflammation genes and, as a result, the production of pro-inflammatory cytokines. The analysis of the results of experimental and clinical studies on this topic showed that inhalation anesthetics such as isoflurane, sevoflurane, desflurane have a powerful anti-inflammatory effect.

The analysis of the results of experimental and clinical studies on this topic showed that inhalation anesthetics, and primarily sevoflurane, have a powerful anti-inflammatory effect. The anti-inflammatory effect of inhalation anesthetics is multifactorial. Experimental studies have shown that inhalation anesthetics reduce the production of reactive oxygen species. Inhalation anesthetics also block the activation of the main trigger of inflammation, namely NF-κB, and reduce the production of pro-inflammatory cytokines.

Inhalation anesthetics also block the activation of the main trigger of inflammation, namely NF-κB. In addition to the anti-inflammatory effect, inhalation anesthetics are characterized by an antiviral effect. Serious clinical studies are needed to explore the possibility of using inhalational anesthetics to block the inflammatory response.

**KEYWORDS:** inflammation, reactive oxygen species (ROS), NF-κB, cytokines, inhalational anesthetics, isoflurane, sevoflurane, desflurane

\* For correspondence: Sergey I. Sitkin — Dr. Sci. Medical., Chief of the Department of Anaesthesiology, Reanimatology

«Тверской государственной медицинский университет»  
Минздрава России, Тверь, Россия;  
e-mail: sergei\_sitkin@mail.ru

and Intensive Care Tver State Medical University, Tver, Russia;  
e-mail: sergei\_sitkin@mail.ru

✉ **Для цитирования:** Ситкин С.И. Возможности ингаляционных анестетиков в блокировании чрезмерной воспалительной реакции: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;3:102–110. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-102-110>

✉ **For citation:** Sitkin S.I. Possibilities of inhalation anesthetics in blocking an excessive inflammatory response: a review. Annals of Critical Care. 2022;3:102–110. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-102-110>

📅 **Поступила:** 16.04.2022

📅 **Received:** 16.04.2022

📅 **Принята к печати:** 01.06.2022

📅 **Accepted:** 01.06.2022

📅 **Дата онлайн-публикации:** 29.07.2022

📅 **Published online:** 29.07.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-102-110

**Целью данного обзора** является анализ имеющихся литературных сведений по влиянию ингаляционных анестетиков на воспаление.

Требованием для включения в обзор являлось наличие полнотекстового варианта статьи или подробного резюме, позволяющего сделать вывод о соответствии работы цели данного обзора. Критериями включения в литературный обзор являлись работы, посвященные влиянию 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 рис. 1.

## Материалы и методы

Поиск отечественных публикаций проводился в базе данных на сайте РИНЦ, зарубежных — в базе данных PubMed за период 2010–2021 гг., а также среди ранее опубликованных работ, которые не имеют современных аналогов (т. е. в последние 30–40 лет данных иссле-

Использовались следующие поисковые запросы: «воспаление», «ингаляционные анестетики и воспаление», «галотан», «изофлуран», «севофлуран»,



**Рис. 1.** Блок-схема включения публикаций в обзор  
**Fig. 1.** Identification of studies via databases and registers

«десфлуран», «активные формы кислорода», «ядерный фактор каппа-би» «цитокины», «лейкоциты», «inflammation», «inhalational anesthetics and inflammation», «halothane», «isoflurane», «sevoflurane», «desflurane», «reactive oxygen species», «NF-κB», «cytokines», «leukocytes».

## 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) активации ядерного фактора каппа-би (NF-κB), вызывающего экспрессию генов воспаления и, как следствие, выработку провоспалительных цитокинов, таких как 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 митохондриях, и 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 NF-κB, 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 (липидов и белков 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].

В последние 15 лет во всем мире активно ведутся исследования по изучению влияния ингаляционных анестетиков на воспалительную реакцию [11–16]. Согласно данным Kawamura T. et al. (2006), 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: так, было показано, что они обладают способностью модулировать распознавание антигенов, рекрутировать провоспалительные клетки и изменять антигенный ответ [18, 19].

В исследовании Heggmann I.K. et al. (2013) использование севофлурана в экспериментальной модели абдоминального сепсиса у мышей повысило суточную выживаемость до 66 % vs 17 % в контрольной группе животных [20].

В аналогичном исследовании Yi Huang et al. (2017) 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 NF-κB [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 [22]. В исследовании Burchan S. et al. (2014) авторы задались вопросом, ослабляют ли ингаляционные анестетики (изофлуран, галотан и севофлуран) воспалительную реакцию в экспериментальной модели бронхиальной астмы. Как оказалось, севофлуран сводил к минимуму бронхоконстрикцию и клеточную инфильтрацию, а также уменьшал выработку TNF. Севофлуран подавлял воспалительные, фиброгенные, ангиогенные медиаторы и модулировал окислительно-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 (уничтожение внешних вредных факторов

и поддержание 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]. В других исследованиях было выявлено, 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 создавали синдром вентилятор-индуцированного повреждения легких с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 6 ч с дыхательным объемом 12 мл/кг. Группа 1 получала для наркоза только кетамин; группа 2 — кетамин (5 ч) и севофлуран (1 ч); группа 3 — кетамин (3 ч) и севофлуран (3 ч); группа 4 — кетамин (1 ч) и севофлуран (5 ч); группа 5 в течение 6 ч получала только севофлуран. Контрольная группа животных была без ИВЛ. АФК оценивались по интенсивности флуоресценции. Максимальный окислительный стресс регистрировался в группе 1 и группе 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 вентилятор-индуцированного повреждения легких.

Аналогичное исследование было выполнено с десфлураном [35]. В этом исследовании изучалось влияние десфлурана на синдром VILI в модели острого респираторного дистресс-синдрома у крыс. Было 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-κB в легочной ткани снижались под действием десфлурана. Результаты показали, что десфлуран ослаблял VILI в экспериментальной модели ОРДС.

## Влияние ингаляционных анестетиков на NF-κB

Ядерный фактор является главным триггером воспаления, апоптоза и канцерогенеза. Именно активация NF-κB запускает транскрипцию генов воспаления в лейкоцитах с последующим синтезом цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF). Ядерный фактор находится в цитоплазме в неактивном состоянии благодаря специфическому ингибиторному белку (inhibitor of nuclear factor kappa B, IκB) [36]. Освободившись от своего ингибитора, NF-κB 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 NF-κB [38].

В исследовании Boost K. et al. (2009) 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-κB блокировалась и данный фактор оставался со своим ингибитором (IκB) в цитоплазме, что приводило к ограниченной продукции провоспалительных цитокинов [39].

В исследовании Li J.T. et al. (2013) 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 NF-κB. Кроме того, изофлуран заметно предотвращал апоптоз легочных клеток у мышей, о чем свидетельствует снижение экспрессии ферментов группы каспаз.

В одном исследовании [41] было показано, что севофлуран оказывал прямое ингибирующее действие на передачу сигнала с толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR) на NF-κB. Толл-подобный рецептор — мембранный белок, передающий сигнал от антигена внутрь клетки. Таким образом, севофлуран блокирует активацию NF-κB как через внутриклеточный путь активации посредством блокирования АФК, так и через внеклеточный путь посредством TLR4. В исследованиях других авторов [42] было также показано, что севофлуран снижал воспалительную реакцию, блокируя TLR4 и TLR2. 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 Gerber T.J. et al. (2019) было показано, что севофлуран усиливал фагоцитоз макрофагов



против *Escherichia 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 Bedows E. et al. (1984), вирус болезни Ньюкасла и вирус кори оказались наиболее чувствительными к воздействию галотана. Полное ингибирование репликации этих вирусов происходило при концентрации галотана 1,6–2,0%. Однако ингибирование репликации всех вирусов было обратимым, но полного восстановления синтеза вируса не наблюдалось и после удаления галотана. В другом исследовании было показано, что репликацию вируса кори лучше всего подавлял изофлуран [47]. Восстановление синтеза вируса после прекращения воздействия галотана и энфлурана было быстрым и полным. При изофлуране восстановление синтеза вируса происходило медленнее и не достигало исходных титров.

В исследовании Penna A.M. et al. (1990) мышей, инфицированных сублетальной дозой вируса гриппа А, анестезировали галотаном на 2 ч. Сравнение проводилось с контрольной группой мышей, инфицированных аналогичным образом, которым проводили седацию кетаминном [48]. В группе с применением галотана отмечены более легкое течение болезни и меньшая гистопатология легких, чем в контрольной группе с анестезией кетаминном. 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 исследования, посвященные изучению противовирусного действия ингаляционных анестетиков, не проводились. Имеются только единичные публикации. Так, в работе Togashi N. et al. (case report) было показано, что после общей анестезии севофлураном у 53-летнего мужчины с герпесным энцефалитом зафиксировано ускорение улучшения 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, довольно малочисленны. В одно проспективное рандомизированное исследование были включены 40 пациентов, перенесших торакальные операции с однолегочной ИВЛ [51]. Пациенты были случайным образом распределены на две равные группы, получавшие либо пропофол, либо севофлуран. Было выявлено, что в группе пропофола по сравнению с группой севофлурана уровни IL-6 были значительно выше ( $p = 0,014$ ), а индекс оксигенации — значительно ниже ( $339 \pm 139$  ед. vs  $465 \pm 140$  ед.;  $p = 0,021$ ). Количество послеоперационных нежелательных явлений было недостоверно выше в группе пропофола. Авторы сделали вывод, что наркоз севофлураном обеспечивает противовоспалительный эффект у пациентов, перенесших торакотомию с однолегочной ИВЛ.

В другом рандомизированном исследовании (30 участников) изучался уровень про- и противовоспалительных цитокинов. Всем пациентам было выполнено плановое коронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения в условиях сбалансированной анестезии ксеноном или севофлураном [52]. Согласно результатам исследования, ксенон усиливал послеоперационное повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 по сравнению с севофлураном. Авторы сделали вывод, что сбалансированная анестезия ксеноном по сравнению с анестезией севофлураном 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 (Treg), т.е. Т-лимфоциты, играют решающую роль в толерантности к трансплантату, а высокий уровень Treg 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. В своей работе авторы изучали влияние анестезии десфлураном и севофлураном на индукцию Treg в периферической крови у пациентов, перенесших трансплантацию почки от живого донора. В обеих группах использовалась 1,0–1,5 МАК ингаляционного анестетика. Было выявлено, что десфлуран достоверно больше индуцировал увеличение количества Treg в периферической кро-

ви после 24-часового воздействия по сравнению с севофлураном, что может быть полезным для использования при трансплантации почки.

В аналогичном исследовании изучалось влияние прекодиционирования десфлураном на воспалительные показатели у пациентов, перенесших гепатэктомию [54]. В группу лечения десфлураном (с помощью фармакологического прекодиционирования путем замены пропофола на десфлуран, вводимого за 30 мин до индукции ишемии с минимальной альвеолярной концентрацией, равной 1) были включены 46 пациентов. В контрольной группе использовался только пропофол. Авторы сделали вывод, что прекодиционирование десфлураном может уменьшить воспалительную реакцию, связанную с ишемически-реперфузионным повреждением, а также сократить продолжительность госпитализации.

В обзоре José Luis Guerrero-Ogriach et al. был проведен анализ того, оказывает ли продолжительное использование галогенированных анестетиков в ближайшем послеоперационном периоде кардиопротективное действие за счет снижения оксидативного стресса, аналогичное тому, которое наблюдалось при интраоперационном их использовании [55]. Были получены обнадеживающие результаты в отношении кондиционирования миокарда, вызванного галогенсодержащими агентами (севофлуран) при интраоперационном введении и поддерживающегося в ближайшем послеоперационном периоде, по сравнению с использованием анестетика пропофола внутривенно. Продолжительное введение севофлурана в течение первых 6 ч после операции, по видимому, является определяющим для достижения послеоперационной кардиопротекции [56].

С апреля 2014 г. по февраль 2016 г. в трех отделениях интенсивной терапии Университета Клермон-Ферран (Франция) проводилось открытое одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование [57]. Пациенты с ОРДС находились на ИВЛ и получали седацию или мидазоламом ( $n = 25$ ), или севофлураном ( $n = 25$ ) в течение 48 ч. Первичным результатом были значения индекса оксигенации на 2-й день. Вторичные конечные точки включали альвеолярные и плазменные уровни цитокинов. На 2-й день значения индекса оксигенации были выше в группе севофлурана, чем в группе мидазолама ( $205 \pm 56$  ед. vs  $166 \pm 59$  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 изучению влияния севофлурана

на течение ОРДС, вызванного новой коронавирусной инфекцией («SevCov») [58]. Результаты планируется опубликовать в 2022 г.

Интересное исследование (как серия случаев) было опубликовано Imbernon-Moya A. et al. [59]. Авторы использовали аппликации севофлурана у 30 пациентов с хроническими язвами, вызванными варикозной болезнью. После аппликации севофлураном болевой синдром при очистке ран снизился с  $8 \pm 1,3$  см до  $0,8 \pm 0,3$  см по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ). Продолжительность обезболивания колебалась от 8 до 18 ч (в среднем  $12 \pm 3$  ч). Размер раны прогрессивно уменьшался у всех пациентов после 2 нед. 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 в экспериментальных исследованиях доказан мощный противовоспалительный эффект ингаляционных анестетиков. Противовоспалительное действие заключается как в снижении выброса АФК, так и в блокировании активации NF-κB. Не совсем ясно, чем обусловлен столь многогранный противовоспалительный эффект ингаляционных анестетиков. Не исключено, что это может быть связано с высокой липофильностью данных препаратов. Ингаляционные анестетики, проникая в мембрану клетки, возможно, 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.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The author declares no competing interests.

**Вклад авторов.** Автор участвовал в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** Author according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

## ORCID автора:

Ситкин С.И. — 0000-0002-2305-9238

Литература/References

- [1] 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 [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova Ye.V. Role of reactive oxygen species in cell physiology and pathology and their pharmacological regulation. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2014; 12: 13–21. DOI: 10.17816/RCF12413-21 (In Russ)]
- [2] Долинная Н.Г., Кубарева Е.А., Казанова Е.В. и др. Низкомолекулярные ингибиторы различных компонентов сигнального каскада фактора транскрипции NF-κB. Успехи химии. 2008; 77(11): 1036–52. DOI: 10.1070/RC2008v077n11ABEH003881 [Dolinnaya N.G., Kubareva E.A., Kazanova E.V., et al. Low-molecular-weight inhibitors of NF-κB signalling pathways. Russ chem. rev. 2008; 77(11): 1036–52. DOI: 10.1070/RC2008v077n11ABEH003881 (In Russ)]
- [3] Никитин Е.А., Клейменов К.В., Батиенко Д.Д. и др. Новые подходы к воздействию на патогенетические звенья сепсиса. Медицинский Совет. 2019; 21: 240–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246 [Nikitin E.A., Kleymenov K.V., Batienco D.D., et al. New approaches to the impact on the pathogenetic links of sepsis. Meditsinskiy sovet. 2019; 21: 240–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-240-246 (In Russ)]
- [4] Zhao S., Chen F., Yin Q., et al. 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
- [5] Galley H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. BJA. 2011; 107(1): 57–64. DOI: 10.1093/bja/aer093
- [6] Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. и др. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. Вестник интенсивной терапии. 2013; 3: 44–5. [Likhvancev V.V., Skripkin Yu.V., Grebenchikov O.A., et al. Mechanisms of action and main effects of halogenated anesthetics. Ann Crit Care. 2013; 3: 44–5. (In Russ)]
- [7] Лихванцев В.В., Ядгаров М.Я., Di Piazza M. и др. Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (метаанализ и обзор). Общая реаниматология. 2020; 16(6): 91–104. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-91-104 [Likhvantsev V.V., Yadgarov M. Ya., Di Piazza M., et al. Inhalation vs total intravenous anesthesia: where is the pendulum now? (meta-analysis and review). General reanimatology. 2020; 16(6): 91–104. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-91-104 (In Russ)]
- [8] Esper T., Wehner M., Meinecke C.D., et al. Blood/Gas partition coefficients for isoflurane, sevoflurane, and desflurane in a clinically relevant patient population. Anesthesia and Analgesia. 2015; 120(1): 45–50. DOI: 10.1213/ane.0000000000000516
- [9] Золотарева Л.С., Папонов О.Н., Степаненко С.М. и др. 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 [Zolotareva L.S., Paponov O.N., Stepanenko S.M., et al. Comparison of economic effectiveness of desflurane and sevoflurane in ENT surgery Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2019;9(4):69–77. DOI: 10.30946/2219-4061-2019-9-4-69-77 (In Russ)]
- [10] 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
- [11] Mitsuhashi H., Shimizu R., Yokoyama M. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. Int J Immunopharm. 1995; 17(6): 529–34. DOI: 10.1016/0192-0561(95)00026-x
- [12] Potočník I., Novak-Janković V., Šostarič M., et al. 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
- [13] Yue T., Roth Z'Graggen B., Blumenthal S., et al. Postconditioning with a volatile anaesthetic in alveolar epithelial cells in vitro. Eur Respir J. 2008; 31(1): 118–25. DOI: 10.1183/09031936.00046307
- [14] Bedirli N., Demirtas C.Y., Akkaya T., et al. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. J Surg Res. 2012; 178(1): E17–E23. DOI: 10.1016/j.jss.2011.12.037
- [15] Plachinta R.V., Hayes J.K., Cerilli L.A., et al. Isoflurane pretreatment inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. Anesthesiology. 2003; 98(1): 89–95. DOI: 10.1097/00000542-200301000-00017
- [16] Hofstetter C., Boost K.A., Flondor M., et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. Acta Anaesthesiol Scand. 2007; 51(7): 893–9. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x
- [17] Kawamura T., Kadosaki M., Nara N., et al. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006; 20(4): 503–8. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.01.011
- [18] Sedghia S., Kutscherb H.L., Davidsona B.A., et al. Volatile Anesthetics and Immunity. Immunol Invest. 2017; 46(8): 793–804. DOI: 10.1080/08820139.2017.1373905
- [19] Mobert J., Zahler S., Becker B.F., et al. Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decreases adhesion to cultured human endothelial cells. Anesthesiology. 1999; 90(5): 1372–81. DOI: 10.1097/00000542-199905000-00022
- [20] Herrmann I.K., Castellon M., Schwartz D.E., et al. Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture. Anesthesiology. 2013; 119(4): 901–6. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a2a38c
- [21] Huang Y., Wang X.X., Sun D.D., et al. Sub-anesthesia Dose of Isoflurane in 60 % Oxygen Reduces Inflammatory Responses in Experimental Sepsis Models. Chin Med J. 2017; 130(7): 840–53. DOI: 10.4103/0366-6999.202734
- [22] Wang L., Zha B., Shen Q., et al. Sevoflurane Inhibits the Th2 Response and NLRP3 Expression in Murine Allergic Airway Inflammation. J Immunol Res. 2018; 9021037. DOI: 10.1155/2018/9021037
- [23] Burburan S.M., Silva J.D., Abreu S.C., et al. Effects of inhalational anaesthetics in experimental allergic asthma. Anaesthesia. 2014; 69: 573–82. DOI: 10.1111/anae.12593
- [24] Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? Free Radical Biology and Medicine. 2010; 49(11): 1603–16. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed



- [25] Vincent H.K., Taylor A.G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes.* 2006; 30(3): 400–18. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803177
- [26] Pizzimenti S., Toaldo C., Pettazoni P., et al. The 'two-faced' effects of reactive oxygen species and the lipid peroxidation product 4-Hydroxynonenal in the hallmarks of cancer. *Cancers.* 2010; 2(2): 338–63. DOI: 10.3390/cancers2020338
- [27] Коленчукова О.А., Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности люминол- и люцегенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим риносинуситом. *Медицинская иммунология.* 2010; 12(4–5): 437–40. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-4-5-437-440 [Kolenchukova O.A., Savchenko A.A., Smirnova S.V. Features of luminol- and lucigenin-induced chemiluminescence of neutrophilic granulocytes in patients with chronic rhinosinusitis. *Medical Immunology.* 2010; 12(4–5): 437–40. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-4-5-437-440 (In Russ)]
- [28] Minguet G., Franck T., Joris J., et al. 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): 362–70. 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., et al. Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. *Shock.* 2007; 27: 373–9. DOI: 10.1097/01.shk.0000248595.17130.24
- [31] Wang H., Wang L., Li N.L., et al. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF- $\kappa$ B signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 851692. DOI: 10.1155/2014/851692
- [32] Mu J., Xie K., Hou L., et al. Subanesthetic dose of isoflurane protects against zymosan-induced generalized inflammation and its associated acute lung injury in mice. *Shock.* 2010; 34(2): 183–9. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cfc3f
- [33] Lindsay M. Stollings, Li-Jie Jia, Pei Tang, et al. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology.* 2016; 125(2): 399–411. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001195
- [34] Wagner J., Strosing K.M., Spassovet S.G., et al. Sevoflurane post-treatment 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., Gao W., et al. Desflurane Attenuates Ventilator-Induced Lung Injury in Rats with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Biomed Res Int.* 2018; 7507314 DOI: 10.1155/2018/7507314
- [36] Thompson J.E., Phillips R.J., Erdjument-Bromage H., et al. 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 $\kappa$ 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., et al. Sevoflurane and isoflurane decrease TNF-alpha-induced gene expression in human monocytic THP-1 cells: potential role of intracellular I $\kappa$ B $\alpha$  regulation. *Int J Mol Med.* 2009; 23(5): 665–71. DOI: 10.3892/ijmm\_00000178
- [40] Li J.T., Wang H., Li W., et al. Anesthetic Isoflurane Posttreatment Attenuates Experimental Lung Injury by Inhibiting Inflammation and Apoptosis. *Mediators Inflamm.* 2013; 108928. DOI: 10.1155/2013/108928
- [41] Sun X.J., Li X.Q., Wang X.L., et al. Sevoflurane inhibits nuclear factor- $\kappa$ 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., del Río S.V., et al. 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., et al. The role of TLR activation in inflammation. *J Pathol.* 2008; 214: 126–35. DOI: 10.1002/path.2264
- [44] Sriskandan S., Altmann D.M. The immunology of sepsis. *J Pathol.* 2008; 214: 211–23. DOI: 10.1002/path.2274
- [45] Gerber T.J., O. Fehr V.C., Oliveira S.D., et al. Sevoflurane Promotes Bactericidal Properties of Macrophages through Enhanced Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Male Mice. *Anesthesiology* 2019; 131: 1301–15. 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): 719–24. 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., et al. Alterations in influenza A virus specific immune injury in mice anesthetized with halothane or ketamine. *Intervirology.* 1990; 31: 188–96. DOI: 10.1159/000150153
- [49] Togashi N., Kaida K., Hongo Y., et al. 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): 743–6. DOI: 10.5692/clinicalneuro.54.743
- [50] Suleiman A., Qaswal A.B., Alnouti M., et al. 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] Potočník I., Novak-Janković V., Šostarič M., Jerin A. 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
- [52] Breuer T., Emontzpohl C., Coburn M., et al. 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., et al. 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: 215. DOI: 10.1186/s12871-020-01130-7



- [54] *Koraki E., Mantzoros I., Chatzakis C., et al.* Metalloproteinase expression after desflurane preconditioning in hepatectomies: A randomized clinical trial. *World J Hepatol.* 2020; 12(11): 1098–114. DOI: 10.4254/wjh.v12.i11.1098
- [55] *Guerrero-Orrriach 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-Orrriach J.L., Ortega M.G., Aliaga M.R., et al.* Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: Beneficial effects. *J Crit Care.* 2013; 28: 879.e13–879.e18. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.06.004
- [57] *Jabaudon M., Boucher P., Imhoff E., et al.* 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). US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov.* 2020. University of Zurich. 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., et al.* Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study. *Br J Anaesth.* 2017; 119(4): 846–7. DOI: 10.1093/bja/aex269