

17. Dingley J., King R., Hughes L. et al. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery // *Anaesthesia*. – 2001. – Vol. 56. – P. 829–835.
18. Dingley J., Tooley J., Porter H. et al. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 501–506.
19. Hecker K. E., Baumert J. H., Horn N. et al. Xenon, a modern anaesthesia gas (summary) // *Minerva Anesthesiol.* – 2004. – Vol. 70. – P. 255–260.
20. Ingebrigtsen T., Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury // *Restorat. Neurol. and Neuroscience*. – 2003. – Vol. 21, № 3–4. – P. 171–176.
21. Ma D., Hossain M., Chow A. et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 182–193.
22. Pelinka L. E., Toegel E., Mauritz W. et al. Serum S 100 B: a marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma // *Shock*. – 2003. – Vol. 19, № 3. – P. 195–200.
23. Persson L., Hardemark H. G., Gustafsson J. et al. S-100 protein and neuron-specific-enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous tissue // *Stroke*. – 1987. – Vol. 18. – P. 911–918.
24. Preckel B., Schlack W. Xenon – cardiovascularly inert? // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92. – P. 786–789.
25. Robson M. J., Alston R. P., Deary I. J. et al. Jugular bulb oxyhemoglobin desaturation, s100, and neurologic and cognitive outcomes after coronary artery surgery // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 93. – P. 839–845.
26. Rosen H. increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after CPB // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 473–477.
27. Sapsed-Byrne S., Harris D. N., Gao F. Neuron-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part II-Must samples be spun within 30 min? // *Perfusion*. – 1997. – Vol. 12. – P. 171–177.
28. Suzuki T., Koyama H., Sugimoto M. et al. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human cloned 5-hydroxytryptamine₃ receptors expressed in *Xenopus* oocytes // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 96. – P. 699–704.
29. Vyatkin A., Mizikov V. Xenon anaesthesia in neurosurgery // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25 (Suppl. 44). – P. 92–93.
30. Vyatkin A., Mizikov V., Vasiliev S. Use of Xenon for anaesthesia during intracranial aneurysms clipping // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 27 (Suppl. 47). – P. 127.
31. Wong C. H., Rooney S. J., Bonser R. S. S-100 release in hypothermic circulatory arrest and coronary artery surgery // *Ann. Thoracic Surg.* – 1999. – Vol. 67. – P. 1911–1914.

АНЕСТЕТИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: ПОЧЕМУ ДАННЫЕ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ, НЕ ВСЕГДА ПОДТВЕРЖДАЮТСЯ В КЛИНИКЕ?

В. В. Лихванцев¹, О. А. Гребенчиков¹, Е. А. Шмелёва¹, Ю. В. Скрипкин²

ANESTHETIC PRECONDITIONING: WHY IS EXPERIMENTAL EVIDENCE NOT ALWAYS CONFIRMED IN A CLINICAL SETTING?

V. V. Likhvantsev¹, O. A. Grebenchikov¹, E. A. Shmeleva¹, Yu. V. Skripkin²

¹НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН

²Филиал «Мединцентр» Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса при МИД РФ, г. Москва

В эксперименте накоплено достаточно данных об эффективности анестетического preconditioning кардиомиоцитов, нейронов, гепатоцитов и т. д. Данные, полученные в клинике, не столь однозначны: наряду с публикациями о снижении количества осложнений и летальности в группе больных с ингаляционной анестезией, имеются работы, в которых не находят существенной разницы между группами ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии по обсуждаемым критериям. Рассмотрены вероятные причины подобных различий.

Ключевые слова: анестетическое preconditioning, ингаляционные анестетики, ишемия, органопротекция, фармакологическое preconditioning.

There has been sufficient experimental evidence for the efficiency of anesthetic preconditioning of cardiomyocytes, neurons, hepatocytes, etc. Clinical data are not so unambiguous: along with publications on reductions in complications and deaths, there are reports that find no great difference in the indicators under discussion between inhalation and total intravenous anesthesia groups. The likely reasons for such differences are considered.

Key words: anesthetic preconditioning, inhaled anesthetics, ischemia, organ protection, pharmacological preconditioning.

Стилистически не слишком удачное заимствование из английского языка «прекондиционирование» – термин, который был предложен С. Е. Murry (1986) для описания феномена повышения толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на неё стрессорных стимулов [18].

Не так часто удаётся разработать новый метод лечения или профилактики на основе вскрытых эндогенных механизмов защиты органов и тканей. Но именно так случилось с ишемическим preconditionированием: в опытах С. Е. Murry (1986) короткие повторяющиеся эпизоды ишемии/реперфузии уменьшали зону инфаркта в зоне кровоснабжения окклюзируемой коронарной артерии. Тут же возник соблазн попытаться инициировать эндогенный процесс противоишемической защиты фармакологическими препаратами, и так уж сложилось, что первый положительный результат был получен при тестировании ингаляционных анестетиков [11]. По аналогии с «ишемическим» феномен был назван «анестетическим» preconditionированием, а специалисты заговорили об эффекте «два в одном», т. е. удачном сочетании у севофлурана анестетических и органопротекторных свойств [2]. В разное время было показано, что «прекондиционирующим» эффектом обладают в той или иной степени все галогенсодержащие анестетики (галотан, изофлуран, десфлуран) [21].

На сегодняшний день механизм реализации эффекта анестетического preconditionирования в общих чертах понятен (рис.): препараты «непрямого» действия (а именно к этой группе относятся все галогенсодержащие анестетики) вызывают пороговое увеличение активных форм кислорода (АФК – ROS англ.) в митохондриях, которые, выступая в роли сигнальных молекул, запускают каскад последовательных реакций, приводящих к «блокированию» некоторых митохондриальных каналов и, прежде всего, так называемой «неспецифической гигантской митохондриальной поры». «Изолированная» (защищённая) таким образом митохондрия имеет больше шансов пережить эпизод ишемии/реперфузии, чем интактная органелла. А далее вступает в силу правило, согласно которому необратимое повреждение клетки происходит при гибели более 40% митохондрий. Таким образом, «прекондиционирование» миокар-

да – это, собственно, preconditionирование его митохондрий, играющих ключевую роль в гибели или выживании кардиомиоцитов [14]. Это очень тонкий механизм внутриклеточной регуляции, весьма характерный для биологических объектов, когда одна и та же молекула (в данном случае АФК) в малых концентрациях является сигнальным, а в высоких – повреждающим агентом.

Механизм ишемического повреждения/противоишемической защиты, по-видимому, универсален, в том смысле, что не зависит от органа и ткани, подвергнутой изучению. В эксперименте накоплено достаточно данных и об эффективности анестетического preconditionирования для защиты кардиомиоцитов (миокарда), нейронов (ЦНС), гепатоцитов (печени) и т. д. [17]. Конечно, остаётся ещё много нерешённых вопросов и здесь, но критический пул данных, полученных в эксперименте, позволяющих рассчитывать на клиническую значимость обнаруженного феномена, по-видимому, накоплен.

На самом же деле данные, полученные в клинике, не столь однозначны, и, наряду с публикациями о снижении количества осложнений и летальности в группе больных с ингаляционной анестезией (ИА), имеется не меньшее количество работ, авторы которых не находят существенной разницы между группами ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии (ТВА) по обсуждаемым критериям. Возникает резонный вопрос, в чём же кроется причина подобных различий и почему столь убедительные экспериментальные данные выглядят совсем не столь однозначно при переходе от эксперимента к клиническим исследованиям?

На наш взгляд, таких причин несколько, и мы постараемся кратко обозначить основные из них.

Замечательный метод сравнения

Действительно, сравнивать тестируемый метод (в нашем случае ИА) имеет смысл с лучшим из оставшихся. Таковым на сегодняшний день является ТВА на основе пропофола и наркотического анальгетика. И проблема состоит в том, что пропофол сам по себе не является препаратом, индифферентным по отношению к изучаемому процессу. В ряде работ показано, что пропофол способен удалять АФК из митохондрий, ингиби-

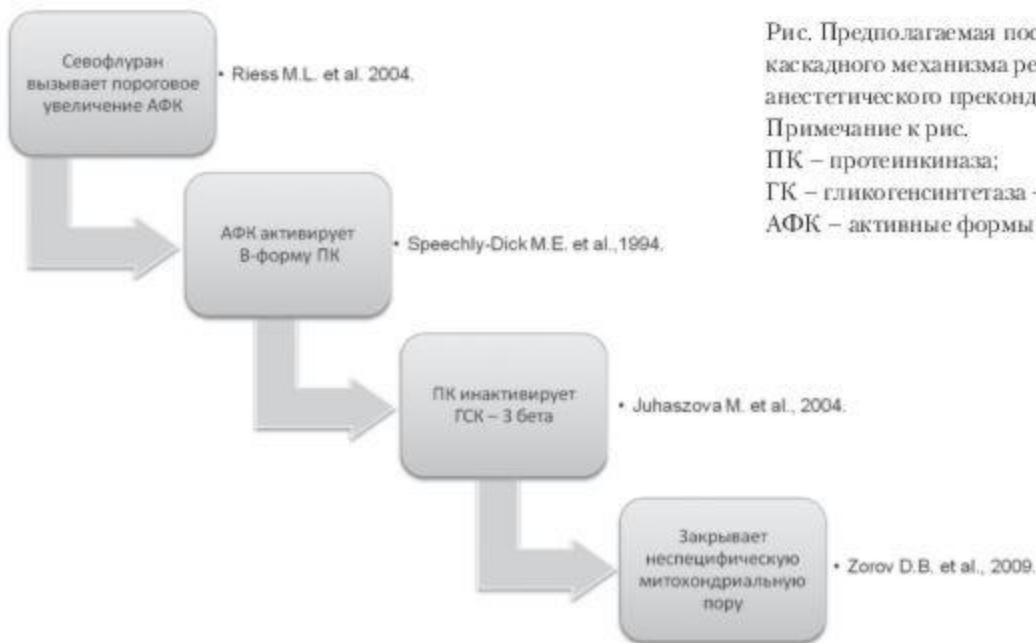


Рис. Предполагаемая последовательность каскадного механизма реализации эффекта анестетического preconditioning

Примечание к рис.

ПК – протеинкиназа;

ГК – гликогенсинтетаза – киназа;

АФК – активные формы кислорода

руя разрушительный аутокаталитический процесс генерации АФК под воздействием возрастающих концентраций всё тех же АФК (т. н. ROS induced ROS release), приводящий в конечном итоге к оксидативному стрессу [16] и гибели, опять-таки, митохондрий. Таким образом, при определённых обстоятельствах пропофол выступает как антиоксидант, по-своему защищая клетки от апоптоза. В эксперименте же животные контрольной группы, как правило, получают индифферентный (по отношению к изучаемому механизму) хлоралгидрат или барбитураты.

Таким образом, ингаляционные анестетики и пропофол, каждый по-своему и каждый порознь, но защищают клетку от гипоксии. А раз так, то рассчитывать на «гигантскую» разницу не приходится, вопрос заключается в том, какой из методов лучше защищает клетку от гипоксии?

Разнонаправленное действие ингаляционного агента и пропофола при совместном использовании препаратов мешает инициации процесса preconditioning, который, как было описано выше, начинается хоть и с порогового, но увеличения содержания АФК в митохондриях. Учитывая, что наиболее популярная методика ИА предусматривает внутривенную индукцию на основе пропофола и фентанила, то вот и вторая серьёзная причина, по которой не удаётся отследить клиническую значимость эффекта анестетического preconditioning. Наличие подобного «противомеханизма» (блокирование эффекта preconditioning) у пропофола было подтверждено в эксперименте и нами [1] и указало выход из создавшейся ситуации – использование в качестве основной методики ингаляционной индукции и поддержания анестезии [2], исключаяющей применение пропофола даже на этапе введения в анестезию. Но многие ли метаанализы учитывают

метод индукции анестезии? К сожалению, нет. Как правило, разделение на основную группу и группу сравнения происходит по принципу использовался/не использовался ингаляционный агент в принципе, а ведь от использования адъювантных препаратов существенно меняется эффективность защитного действия ингаляционного агента. Вот и третья причина, почему некоторые авторы не находят различий в исходах в зависимости от выбранного метода анестезии.

Уязвимость каскадного механизма усиления для адъювантных препаратов

Каскадный механизм усиления (в отличие от процесса, реализуемого в один этап) более уязвим. В эксперименте было показано, что блокируют, отменяют или ослабляют эффект анестетического preconditioning, помимо пропофола, истинные антиоксиданты (ацетилцистеин, например), кетамин, возможно, барбитураты, бета-адреноблокаторы, некоторые препараты для лечения диабета, антиангинальные средства, механизм действия которых предусматривает блокаду циклооксигеназы 2-го типа и т. д. А для скольких препаратов, так или иначе используемых в процессе анестезии, не изучен механизм взаимодействия в реализации процесса анестетического preconditioning? Вот уж что действительно не принимается в расчёт при оценке клинической значимости эффекта анестетического preconditioning!

Обязательная «связка»: preconditioning – последующая ишемия

Для проявления защитного эффекта необходима вторая составляющая – интраоперационная

ишемия органа-мишени. И это ещё одна причина, часто не принимаемая в расчёт: наличие или отсутствие гипоксии органа-мишени в периоперационном периоде. Если с кардиохирургией и миокардом всё более или менее очевидно, характер операции предусматривает выключение сердца из кровообращения, а значит, и регулярно воспроизводимый эпизод ишемии (неизбежный, несмотря на все используемые методы защиты). Поэтому то и анестетическое прекондиционирование начали и продолжают изучать в кардиохирургии. А вот с некардиальной хирургией сложнее: даже у пациентов с предшествующей ИБС и сердечной недостаточностью не существует гарантии (к счастью), что возникнет эпизод интраоперационной ишемии. Но, даже если возникнет, то сколь продолжительным и глубоким он должен быть, чтобы сделать актуальным кардиопротекторный эффект анестетика? Ведь и анестезиолог – небезучастный наблюдатель; заметив ишемию, он использует весь арсенал медикаментозных и немедикаментозных методов защиты миокарда. Помогут они – не подтвердится эффективность обсуждаемого нами механизма. Можно оперировать цифрами статистики, свидетельствующей о резком увеличении вероятности интраоперационной ишемии у пациентов с ИБС в анамнезе и сердечной недостаточностью, но всегда будут оставаться сомнения, что позволило избежать серьёзных (фатальных) осложнений: стандартная процедура или проведённое прекондиционирование?

Столь же противоречивы клинические данные о нейропротекторном эффекте ингаляционных анестетиков. Необходимо доказать сам факт интраоперационной ишемии мозга и найти надёжный клинический критерий его повреждения, чтобы иметь возможность оценить протекторный эффект анестезии.

Нами проведено исследование в общей хирургии, показавшее, что у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью имеется высокая корреляционная зависимость между интраоперационными эпизодами церебральной десатурации (мониторинг rSO_2) – повышением содержания в крови маркера нейронального повреждения (белок S100b) и частотой развития послеоперационного делирия. Выбранный критерий клинической оценки (послеоперационный делирий), по определению, является повреждением «органического» характера [6], а значит, действительно, может служить мерилем защиты мозга, в том числе и от ишемии. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии, проводимые в течение всей операции с периодическим повышением концентрации севофлурана до 2 МАК, не влияли на частоту эпизодов десатурации, но предупреждали повышение содержания белка S100b (у «десатурированных» больных) и снижали частоту развития после-

операционного делирия. Сходные результаты получены нами при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ), где основным повреждающим фактором выступает искусственное кровообращение [10]. Делирий – не только неприятное осложнение раннего послеоперационного периода и одна из причин развития стойких когнитивных расстройств, но и предиктор повышенной послеоперационной летальности [19]. Таким образом, по нашим данным, использование нейропротекторного потенциала прекондиционирующих средств (ингаляционных анестетиков в том числе) открывает широкую перспективу профилактики и лечения гипоксических повреждений ЦНС: инсультов, дисциркуляторной энцефалопатии, травматических повреждений мозга и т. д.; впрочем, это тема отдельной статьи.

По вышеизложенной причине (обязательное наличие интраоперационной ишемии изучаемого органа) не так много клинических работ, изучающих эффективность защиты почек, печени и т. д. Отсутствие, размытость (или неразборчивость) в критериях оценки затрудняют проведение подобных исследований, а недопонимание важности проблем, обсуждаемых в том числе и в этом разделе, компрометирует идею как ложноотрицательными, так и ложноположительными результатами.

Доза, способ и длительность введения, первое и второе «окно» прекондиционирования

Внимательный читатель, наверное, заметил, что при описании собственных результатов в предыдущем разделе мы пользовались ранее не встречающимися характеристиками: доза анестетика и режим введения. Действительно, трудно было бы предположить, что не имеет значения доза анестетика, способная инициировать процесс прекондиционирования. Именно из-за дозы, существенно превосходящей терапевтическую, не нашли применения в клинике такие известные препараты, как морфин, аденозин и т. д. В первом приближении принято считать, что севофлуран в дозе 1 МАК и более способен инициировать процесс прекондиционирования миокарда [12], хотя часть авторов полагают необходимым кратковременное повышение концентрации анестетика до 2 МАК (пульсирующий режим) [3]. Последнее в высшей степени актуально для «старого» сердца, инициировать защиту которого особенно сложно [15]. А ведь основной контингент больных для АКШ – это люди всё-таки пожилого возраста. Насколько нам известно, никем не проверялась и индивидуальная чувствительность пациентов к препарату, используемому с целью прекондиционирования. И, наконец, вовсе не факт, что для инициации процесса в разных органах подходят одни и те же дозы. По крайней мере, этого никто не проверял.

Процесс прекодиционирования имеет протяжённость во времени, он развивается примерно через 15 мин после начала инсуффляции севофлурана и сохраняется до 1,5 ч. «Второе окно» открывается через 24 ч и может продолжаться до 72 ч [20]. Таким образом, часть исследователей особое значение придают непрерывной подаче севофлурана, включая время искусственного кровообращения [12]. По-видимому, это действительно так ещё и в связи с тем, что реперфузия обладает не меньшим повреждающим потенциалом, чем ишемия [13]. Существуют и казуистические работы, рекомендуемые обогащение севофлураном кардиopleгического раствора [8]; оправданность подобных рекомендаций нуждается в теоретическом обосновании, экспериментальном и клиническом подтверждении.

Имея в виду все вышеперечисленное, стоит скорее удивляться тому факту, что в ряде исследований всё-таки удаётся обнаружить клиническую эффективность защитного действия севофлурана, чем тому, что другие авторы подобной эффективности не видят. Где выход, и существует ли реальная возможность воспользоваться защитными свойствами пре- и посткодиционирования – процесса, столь хорошо зарекомендовавшего себя в эксперименте?

Такая возможность, но именно возможность, на наш взгляд, существует. Для начала необходимо свести к минимуму влияние тех факторов, которые мы в состоянии исключить. Например, ничто не мешает нам проводить ингаляционную индукцию и поддержание анестезии, не используя пропофол (а равно барбитураты, кетамин и т. д.) даже для введения в анестезию. Необходимо, по-видимому, проводить постоянную инсуффляцию севофлурана, периодически повышая его концентрацию до 2 МАК (т. н. «пульсирующий» режим). У пациентов с сердечной и/или коронарной недостаточностью в случае снижения артериального давления можно использовать кратковременную инфузию норадреналина [9], так как снижение его содержания при анестезии севофлураном прежде всего связано со уменьшением постнагрузки [7]. Необходимо учитывать временные факторы: начало и конец «первого окна» прекодиционирования, наличие циркулирующего в крови препарата перед пуском кровотока, ещё раз определиться с дозами при изучении эффективности процесса в не самых изученных органах (т. е. не в миокарде). И, наконец, не следует искать защитный эффект препарата там, где его нет и быть не может: у пациентов с минимальным риском ишемии изучаемого органа.

Однако есть группа факторов, исключить влияние которых мы не в состоянии, например отменить прием бета-адреноблокаторов накануне операции, рискуя спровоцировать у пациентов синдром «отмены» и т. д. Здесь важно помнить, что сообщения об ослаблении эффекта прекоди-

ционирования тем или иным адъювантным препаратом основаны на экспериментальных данных и в отношении каждого из них носят единичный характер. По-видимому, исследования в данном направлении следует продолжить в целях подтверждения самого факта, а в случае его наличия – установить степень выраженности и временные характеристики. Оставаясь прежде всего врачами, мы никогда не рискуем проводить подобные исследования в клинике, но ничто не мешает нам попытаться обнаружить дозозависимые, временные и т. д. влияния бета-блокаторов на защитный эффект анестетического пре- и посткодиционирования в эксперименте, а на фоне обоснованного введения бета-блокаторов и статинов в стандартном режиме – и в клинике.

В отношении защиты иных органов: далеко не все пациенты с риском возникновения мозговой или почечной ишемии или недостаточности иного органа нуждаются в постоянном приёме препаратов обсуждаемой группы и, таким образом, вероятность идентифицировать у них нейропротекторный (нефропротекторный и т. д.) эффект даже выше, чем у пациентов с заболеванием сердца. Правда, имеются сообщения о прямом нейротоксическом эффекте ингаляционных анестетиков [22], и желающих подробно изучить эту проблему мы отсылаем к нашей предыдущей публикации [5].

И, наконец, фармакологическое прекодиционирование не исчерпывается прекодиционированием анестетическим. По-видимому, недооценён потенциал опиоидного прекодиционирования, нуждаются в дальнейшем изучении органопротекторные свойства далагина [4]. Существуют ещё и препараты с «прямым» механизмом действия, блокирующие проницаемость неспецифической митохондриальной поры через ингибирование киназы гликогенсинтетазы (тип 3-бета). Прекрасно зарекомендовавший себя в эксперименте Li^+ давно «просится» в клинические исследования.

Таким образом, нам представляется целесообразным ужесточить условия исследования эффективности анестетического прекодиционирования в клинике и начать (или продолжить, кому как угодно) изучение защитных свойств далагина и ионов лития.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН,
107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

Лихванцев Валерий Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией критических состояний
периоперационного периода.
E-mail: lik0704@gmail.com

Гребенчиков Олег Александрович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории критических состояний периоперационного периода.

E-mail: oleg.grebentchikov@yandex.ru

Шмелёва Екатерина Алексеевна

научный сотрудник лаборатории критических состояний периоперационного периода.

E-mail: ea-shmeleva@yandex.ru

Скрипкин Юрий Вольдемарович

филиал «Медицентр» Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса при МИД РФ,

врач-анестезиолог.

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 4.

Тел.: 8 (495) 945-79-63.

E-mail: Askripkin@mail.ru

Литература

1. Борисов К. Ю., Гребенчиков О. А., Левиков Д. И. и др. Сравнительная оценка эффективности кардиопротекции часто используемыми анестетиками в эксперименте // Материалы XIV сессии МНОАР. – 2013. – С. 10.
2. Лихванцев В. В. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии. – М.: МИА. – 2013. – 320 с.
3. Лихванцев В. В., Тимошин С. С., Гребенчиков О. А. и др. Анестетическое preconditioning миокарда в некардиальной хирургии // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2011. – Т. VIII, № 6. – С. 4–9.
4. Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Шапошников А. А. и др. Фармакологическое preconditioning: роль опиоидных пептидов // Общ. реаниматол. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 51–55.
5. Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Шмелёва Е. А. Анестезия у больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями: нейропротекция и нейротоксичность ингаляционных анестетиков // Вестн. интенсив. терапии. – 2012. – Т. 4. – С. 51–57.
6. Лихванцев В. В., Гребенчиков О. А., Шмелёва Е. А. и др. ИИПА на основе севофлурана в сравнении с ТВА на основе пропофола и фентанила у пациентов с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями // Общ. реаниматол. – 2013. – № 3. – С. 23–28.
7. Мурачев А. С. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии у пожилых пациентов с низкой фракцией изгнания левого желудочка: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012.
8. Пичугин В. В., Мельников Н. Ю., Лапшинов Д. И. и др. Тотальная миокардиальная протекция севофлураном при операциях с искусственным кровообращением у пациентов группы высокого риска // Материалы XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2012. – С. 181.
9. Тимошин С. С., Шапошников А. А., Гребенчиков О. А. и др. Сравнительная эффективность опиоидного и анестетического preconditioning у больных «группы высокого риска развития кардиальных осложнений» в общей хирургии // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2012. – № 3. – С. 31–34.
10. Шайбакова В. Л., Левиков Д. И., Борисов К. Ю. и др. Послеоперационный делирий и маркер повреждения ЦНС как показатель эффективности защиты мозга при церебральной десатурации: сравнение тотальной внутривенной анестезии и ингаляционной индукции и поддержания анестезии // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2013. – Т. 10, № 2. – С. 9–14.
11. Cason B. A., Gamperl A. K., Slocum R. E. et al. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits // Anesthesiology. – 1997. – Vol. 87. – P. 1182–1190.
12. de Hert S. G., Turani F., Mathur S. et al. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications // Anesth. Analg. – 2005. – Vol. 100. – P. 1584–1593.
13. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G. T. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning // Pharmacol. Rev. – 2007. – Vol. 59. – P. 418–458.
14. Juhaszova M., Zorov D. B., Kim S. H. et al. Glycogen synthase kinase-3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, № 11. – P. 1535–1549.
15. Juhaszova M., Rabel C., Zorov D. B. et al. Protection in the aged heart: preventing the heart-break of old age? // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 66. – P. 233–244.
16. Juhaszova M., Zorov D. B., Yaniv Y. et al. Role of glycogen synthase kinase-3 β in cardioprotection // Circ. Res. – 2009. – Vol. 104, № 11. – P. 1240–1252.
17. Minguet G., Joris J., Lamy M. Preconditioning and protection against ischaemia-reperfusion in non-cardiac organs: a place for volatile anaesthetics? // Eur. J. of Anaesth. – 2007. – Vol. 24, № 9. – P. 733–745.
18. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. – 1986. – Vol. 74. – P. 1124–1136.
19. Robinson T. N., Raeburn C. D., Tran Z. V. et al. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 249. – P. 173–178.
20. Tanaka K., Ludwig L. M., Krolkowski J. G. et al. Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia a reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2 // Anesthesiology. – 2004. – Vol. 100, № 3. – P. 525–531.
21. Weber N. C., Precker B., Shlack W. The effect of anesthetics on the myocardium – new insights into protection // Europ. J. Anesth. – 2005. – Vol. 22, № 9. – P. 647–657.
22. Zuo Z. Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic? // Med. Gas. Res. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 10–20.