

Summary

USING SEMICONDUCTOR
NANOMATERIALS OF BIOSENSORS
MEDICAL AND BIOLOGICAL
APPLICATIONS

Vashpanov YA

The problems of using DG MOSFET nanotransistors on the basis of silicon nanowires with the modified surface and nanosensors on the basis of mesoporous silicon for detecting biological nanoparticles for medical and biological applications have been reviewed. Technologies of cre-

ating nano-biosensors and the some experimental results of the electronics parameters of the samples to a number of biological nano-objects have been developed.

Keywords: *semiconductor nanotechnology, biosensors, pathogenic bacteria, viruses, Lab-on-a-chip technology.*

*Впервые поступила в редакцию 10.05.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 617-089.5 (075)

**ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНЕСТЕТИКИ С ПОЗИЦИЙ ХИМИЧЕСКОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ В ХИРУРГИИ**

Салех Е.Н.

*Одесский национальный медуниверситет, кафедра анестезиологии,
интенсивной терапии с последипломным образованием, Одесса*

На сегодняшний день хирургическая активность достаточно высока и требует адекватного Анаеса-тезиологического обеспечения. Для достижения этой цели врач-анестезиолог использует в своей практике несколько лекарственных средств с различным механизмом действия, к тому же, чаще всего, на фоне того или иного патологического процесса.

В своем обзоре автор подробно рассмотрел фармакодинамику и фармакокинетику основных ингаляционных анестетиков. Заострила внимание на понятии «операционный стресс» и его влияния на организм больного. В статье затронуты вопросы токсического воздействия ингаляционных анестетиков на пациента.

Ключевые слова: *ингаляционные анестетики, операционный стресс, токсичность.*

Проблема облегчения страданий больного при хирургических вмешательствах имеет многовековую историю. Считают, что греческий философ Диоскорид первым применил термин «анестезия» в I в. до н. э. для описания наркотикоподобного действия мандрагоры. В 1721 г. в универсальном этимологическом английском словаре Beiley's было дано определение термина «анестезия» как «дефект чувствительности». В Британской энциклопедии 1771 г. под анестезией понималось «лишение чувств». И только в середине XIX в. началось развитие и произошло оформление анестезиологии как науки, хотя в полном объеме анестезиологическое обеспечение

получило прочную научную базу лишь в тридцатые годы XX столетия [1].

Известно [2], что острое повреждение и хирургическая травма являются ведущими этиологическими факторами операционного стресса, формирующими состояние и последующее развитие системной постагрессивной реакции больного. Поэтому, вполне естественным является желание облегчить страдание человека, повысить качество и продолжительность его жизни после оперативного вмешательства [3].

Операционный стресс – это полифункциональное поражение организма под воздействием агрессивных факто-

ров оперативного вмешательства. Вместе с тем, стресс одновременно является мощным адаптационным механизмом [4]. Повышая уровень клеточного метаболизма, операционный стресс облегчает течение периоперационного периода. Однако, интенсивная и длительная активация защитных систем организма – нервной, гормональной, иммунной, приводит к истощению адаптационных резервов [4,5]. Это требует управления операционным стрессом на всех этапах периоперационного периода ведения больного.

С этой целью применяется большое количество разнообразных лекарственных средств и методов немедикаментозного воздействия на организм больного. Среди них ведущую роль играют анестетики, специально предназначенные для защиты организма больного от хирургической травмы [6].

Роль современного анестезиологического обеспечения состоит не только в решении проблемы устранения болевой чувствительности и обеспечения безопасности пациента во время хирургических вмешательств, но и решение ряда важных дополнительных задач, способных влиять на исход лечения [5,7].

Анестезиологическое обеспечение за несколько десятилетий прошло путь от хирургического обезболивания до управления жизненными функциями больного [8]. Общая анестезия — это искусственно индуцированное, обратимое расстройство нормальной деятельности организма, вследствие которого ряд его функций приходится временно замещать, используя специальные средства – аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ), искусственного кровообращения (ИК) и др. [9]. Это в равной мере относится практически ко всем (или большинству) применяемых анестетиков. Последние представляют вещества наркотического действия, превышение соответствующих доз и концентраций которых может приводить к проявлению ими опасных для здоровья и жизни больного

токсических эффектов [10, 11]. Не случайно, все анестетики уже в процессе доклинических испытаний должны получить оценку, как в плане фармакологической эффективности, так и безопасности с позиций токсикологии. Последняя включает параметры токсикометрии, величины которых (среднесмертельные дозы и концентрации, пороги острого и хронического действия, кумулятивный эффект и др.) должны быть существенно выше применяемых в анестезиологии. Это обеспечивает безопасную зону биологического действия (отношение фармакологических и токсикологических характеристик препарата) и другие показатели возможности их применения в лечебной практике.

Для проведения общего анестезиологического обеспечения используют ингаляционные, неингаляционные (внутривенные) анестетики и гипнотики. Общее анестезиологическое обеспечение состоит из трех этапов: премедикация, индукция, базисный наркоз и пробуждение [9,12]. Наиболее ответственными, в связи с частым риском возникновения осложнений, является индукция и пробуждение. Основными требованиями, предъявляемыми к препаратам, которые используются для индукции, являются: быстрое начало действия, отсутствие стадии возбуждения и раздражающего действия [1,9,12]. Этим требованиям, в большинстве своем, отвечают неингаляционные (внутривенные) анестетики и гипнотики. Кроме того, зачастую у пациентов существует страх перед использованием лицевой маски. Не случайно, в мировой анестезиологической практике отдают предпочтение внутривенным анестетикам и гипнотикам для перевода индукции в наркоз [6]. Ингаляционные анестетики (ИА) чаще всего используются для поддержания общей анестезии, потому как пробуждение при их использовании происходит быстрее и без выраженной постнаркотической депрессии центральной нервной системы.

В арсенале современной анестези-

ологии имеются газовые ингаляционные анестетики (закаись азота, ксенон) и жидкие ингаляционные анестетики (галотан (фторотан), изофлуран (форан), энфлуран (этран), десфлуран, севофлуран (севоран)).

Среди анестезиологов существует понятие «идеального» ИА [1,9], который должен обладать следующими физико-химическими и биологическими свойствами:

- химической стабильностью, взрыво- и пожаробезопасностью;
- испаряться при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении;
- быть безопасным для окружающей среды;
- не вступать в реакцию с адсорбентом;
- проявлять анальгетический эффект;
- не раздражать дыхательные пути;
- не подвергаться биотрансформации и выделяться в неизменном виде;
- оказывать минимальное побочное действие на другие органы и системы;
- иметь высокую наркотическую активность;
- быть не токсичным даже при хроническом воздействии минимальных доз.

Не случайно, на сегодняшний день «идеального» ИА не существует. Поэтому потенциальная вероятность проявления анестетиками побочных эффектов должна учитываться, как во время операции, так и в послеоперационном периоде с целью обеспечения безопасности пациента.

Одним из информативных показателей количественной оценки наркотической активности ингаляционных анестетиков, с одной стороны, мощности, а с другой – безопасности его применения, является минимальная альвеолярная концентрация (МАК), которая обеспечивает отсутствие реакции на стандар-

тный хирургический стимул (разрез кожи) у 50 % больных [12]. Цифровое значение МАК тесно коррелирует с растворимостью анестетика в липидах – чем выше жирорастворимость, тем ниже значение МАК, и соответственно – мощность анестетика. В практической деятельности у 95 % пациентов для полного обездвиживания требуется концентрация анестетика, в 1,2–1,3 раза превышающая МАК. Диапазон МАК достаточно широк, к примеру, для ксенона МАК равна 71 %, для севофлюрана – 2,0 %. Самое низкое значение МАК у галотана – 0,75 %. МАК не является стабильной величиной [9, 13]. Она существенно изменяется под действием внешних и внутренних факторов, а также применяемых лекарственных средств [1]. В табл. 1 представлены основные факторы, влияющие на величину МАК ингаляционных анестетиков. Следует предположить, что приведенными факторами вероятный перечень влияний на МАК не исчерпывается. Однако, возможность разнонаправленных влияний необходимо учитывать при решении вопроса о безопасности анестезиологического обеспечения хирургических больных.

Наркотическое действие ИА не приурочено к отдельным структурам мозга. Они влияют на кору больших полушарий, ретикулярную формацию, базальные ганглии, мозжечок, продолговатый мозг, подавляют передачу возбуждения в спинном мозге. Специфичность воздействия ИА, согласно опубликованным в последнее время данным, проявляется в их влиянии на мембраны нейронов, в частности, на мембранные белки и рецепторы. Это приводит к конформационным изменениям в их структуре, влияющим на функцию ионных каналов и ферментов, вызывая постсинаптическое торможение активности нейронов [14].

В эксперименте у крыс при экспозиции ИА происходит снижение уровня синаптических протеинов, прогрессирующая гибель нейронов (индукция апоптоза) в ядрах таламуса, гиппокампа, коре

Таблица 1 ленность изменений соответствующих показателей.

Факторы, влияющие на МАК ингаляционных анестетиков

Факторы, снижающие МАК	Факторы, повышающие МАК	Факторы, не влияющие на МАК
<p>1. Внешние факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - алкоголь; - беременность; <p>2. Внутренние факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - метаболический ацидоз; - гипоксия; - гипотензия; - гипотермия; - гипонатриемия; - гипоосмолярность; - анемия; <p>3. Лекарственные средства:</p> <ul style="list-style-type: none"> - внутривенные анестетики; - миорелаксанты; - опиоиды; - второй газ; - α2 – агонисты 	<p>1. Внешние факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - хронический алкоголизм; - детский возраст; <p>2. Внутренние факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гипертермия; - гипертиреозидизм; - гипернатриемия; <p>3. Лекарственные средства:</p> <ul style="list-style-type: none"> - катехоламины и симпатомиметики; - длительное применение опиоидов; - острое отравление амфетамином 	<p>1. Внешние факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - продолжительность анестезии; <p>2. Внутренние факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - метаболический алкалоз; - гипо-, гиперкарбия (PaCO₂ 21 – 95 мм. рт. ст.); - гипероксия; - артериальная гипертензия; - гиперкалиемия; - гиперосмолярность; <p>3. Лекарственные средства:</p> <ul style="list-style-type: none"> - налоксон; - пропранолол (анаприлин); - аминофиллин (эуфиллин)

Из приведенных в таблице данных видно, что практически все ИА снижают тонус дыхательной мускулатуры в результате центрального и периферического эффекта, тем самым уменьшая дыхательный объем [19]. Компенсаторное увеличение частоты дыхательных движений в ряде случа-

ев не приводит к нормализации показателя pCO₂. К тому же отмечается подавление вентиляционной реакции на гиперкапнию и гипоксемию.

Помимо общих реакций организма на применение ИА, существует опасность, связанная с местным воздействием препарата. Так, некоторые ИА обладают резким запахом (десфлуран и изофлуран) и раздражают верхние дыхательные пути [6], вызывая при этом кашель, слюнотечение, бронхоспазм, что чревато развитием гипоксических состояний, к тому же нарушается выработка сурфактанта [20]. Закись азота ингибирует активность мукоцилиарного эпителия, тем самым подавляя мукоцилиарный клиренс.

Следует отметить также бронходилатирующее действие ИА, которое осуществляется путем блокировки эффекта гистамина, не влияя на его продукцию, а также через стимуляцию ГАМК-рецепторов, которое блокирует прохождение импульса в нервную клетку [21]. Есть данные о применении севофлурана для лечения астматического статуса [22]. Однако, длительная бронходилатация

головного мозга [15]. С увеличением дозы ИА нарушается соотношение между мозговым кровотоком и потреблением тканью мозга O₂. Сильный ИА снижает метаболизм тканей головного мозга, вызывает вазодилатацию церебральных сосудов [16], повышает мозговой кровоток, продукцию спинномозговой жидкости (СМЖ) и внутричерепного давления (ВЧД), за исключением изофлурана [17]. В эксперименте на ишемизированном мозге у мышей, полученные данные свидетельствующие о снижении продукции перекисей водорода в митохондриях при применении изофлурана и проявлении нейропротекторного действия [18].

Влияние анестезии на систему органов дыхания осуществляется прежде всего по центральному механизму, за счет воздействия препарата на дыхательный центр. Ингаляционные анестетики приводят к изменению ритма, глубины дыхания, соотношения фаз вдоха и выдоха, снижению чувствительности дыхательного центра к изменениям pH, pCO₂, pO₂. В таблице 2 представлены эффекты, которые оказывают ИА на систему органов дыхания, а также направ-

Респираторные эффекты ингаляционных анестетиков

Показатель	Галотан	Ксенон	Закись азота	Изофлюран	Энфлюран	Десфлюран	Севофлюран
Частота дыхательных движений	↑	↓	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Дыхательный объем	↓	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓
pCO ₂	0	0	0	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑

Таблица 2 галотан оказывает отрицательный хронотропный эффект путем повышения тонууса блуждающего нерва, угнетения синусового узла, замедления атриовентрикулярного проведения, результатом чего является брадикардия [25]. К тому же повышается чувствительность миокарда к действию эндогенных и экзогенных катехоламинов, вызывая угрожающие жизни нарушения ритма, вплоть до развития фибрилляции желудочков [26]. Действие остальных ИА на сердечно-сосудистую систему в

Кардиоваскулярные эффекты ингаляционных анестетиков

Показатель	Закись азота	Галотан	Изофлюран	Энфлюран	Десфлюран	Севофлюран	Ксенон
Сократимость миокарда	↓	↓↓↓*	↓*	↓↓*	↓0	↓	0
Сердечный выброс	↑	↓*	0	↓*	0	0	0
ЧСС	↑	↓	↑↑*	↑	↑	0	0
Системное сосудистое сопротивление	0?	↓	↓↓*	↓	↓	↓	0
АД	0	↓↓*	↓↓*	↓↓*	↓↓*	↓	0
Коронарный кровоток	0	0	↑0	0	↑0	↑0	0
Сенситизация к катехоламинам	0	↑↑↑	0	↑	0	0	0

* носит дозозависимый характер.

может приводить к увеличению физиологического мертвого пространства и, в результате угнетения рефлекторной гипокапнической бронхоконстрикции, — к нарушению оксигенации крови с развитием гипоксемии.

Все ИА, за исключением ксенона [23, 24], воздействуют на сердечно-сосудистую систему, однако, механизмы и интенсивность воздействия могут быть различны. Представление об основных кардиоваскулярных эффектах ИА может быть получено при рассмотрении данных, представленных в табл. 3.

Как видно из представленных в таблице данных, далеко не все препараты характеризуются наличием кардиодепрессивных эффектов (наблюдаются в 51 % случаев). Наиболее выражен такой вид действия у галотана, который в результате резкого снижения сократительной способности миокарда, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) уменьшает ударный объем (УО) и сердечный выброс (СВ). Кроме того,

основном осуществляется путем снижения системного сосудистого сопротивления и незначительного угнетения сократительной способности сердца [27], что влечет за собой уменьшение артериального давления [28]. Это, в свою очередь, при условии отсутствия корректирующих мероприятий, приводит к снижению перфузии органов. В литературе имеются сведения о том, что ряд ИА способствуют продукции свободных кислородных радикалов в сердце за счет ингибиторного эффекта на кардиальные митохондрии [29].

Касательно воздействия ИА на почки, необходимо отметить, что при их применении, как правило, не наблюдается значимых изменений почечного кровотока. Наоборот, имеются указания на ренопротекторное действие десфлюрана, галотана, изофлюрана и севофлюрана в эксперименте, существенно более значимое, чем у внутривенных анестетиков [30]. Также обнаружена редукция синтеза провоспалительных цито- и хемокинов. Это обеспечивает

протекцию почек при ишемии/реперфузии и уменьшает воспалительную реакцию на введение ИА. К примеру, севофлюран угнетает продукцию клетками эндотелия провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6, TNF) на фоне ишемии/реперфузии [31, 32, 33].

При проведении анестезиологического обеспечения функциональное состояние печени меняется под влиянием компонентов анестезиологического пособия, но, в большей степени, самой операции, режима вентиляции, инфузии и др. В плане воздействия на печень во время операции выделяют операционные факторы (кровотечение, механическое повреждение, гиперкаптоламинемия, патологические рефлекс); связанные с гемотрансфузионной терапией; режимом вентиляции и воздействием на зависящий от него кислородный и углекислотный гомеостаз; действие анестетиков и других медикаментов, используемых при операции и анестезии. Практически все галогенированные анестетики (галотан, энфлюран, изофлюран, десфлюран) способны вызывать повреждение печени [34]. Особое значение имеют повреждения печени, наблюдаемые при синдроме абдоминальной компрессии (САК), так как с кровоснабжения осуществляется из воротной вены [35], которая легко сжимается при росте внутрибрюшного давления, что особенно актуально при патологии органов пищеварительной системы, а также при создании пневмоперитонеума во время эндоскопических операций.

ИА оказывают негативное влияние на кровь, в частности на гемопоз, клеточные элементы, коагуляцию. Закись азота, к примеру, при длительном применении, приводит к инактивации метионинсинтетазы и цианкобаламина в результате чего развивается агранулоцитоз и анемия [36].

Эндокринная система организма вовлекается в общий ответ на операционный стресс. Поэтому одной из главных

задач общей анестезии является минимизация, а в лучшем случае, предотвращение гормональных сдвигов и поддержание гомеостаза. Практически все ИА, за исключением севофлурана, повышают уровень глюкозы (табл. 4), практически не влияя на концентрацию инсулина в плазме крови. Имеются данные об увеличении концентрации кортизола в интра- и постоперационном периоде при проведении анестезии изофлураном или севофлураном [37], в то время как уровень адренокортикотропного гормона повышался только во время оперативного вмешательства. Концентрация антидиуретического гормона значительно увеличивается во время операции при проведении изофлурановой анестезии [38] в результате снижения им системного сосудистого сопротивления и возникновения гипотонии. Отмечается также повышение концентрации катехоламинов в большей или меньшей степени при использовании практически всех ИА, за исключением ксенона [39, 40], что свидетельствует об отсутствии упреждающего действия этих препаратов на развитие эндокринного ответа на операционную травму.

Чем выше растворимость анестетика в крови, тем более высока вероятность образования токсических метаболитов. Уровень биотрансформации отражает меру вероятной токсичности, которая уменьшается в следующей последовательности: метоксифлюран (65 %) > галотан (20 %) > севофлюран (3 %) > энфлюран (2,4 %) > изофлюран (0,2 %) > десфлюран (0,02 %) [41].

Ещё Парацельс говорил: «Все вещества – яды, и нет ни одного, которое не было бы ядом». Иллюстрацией избирательной токсичности служит действие общих анестетиков, в частности ингаляционных, на ЦНС [42]. Как и все другие ксенобиотики, ИА метаболизируются в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и других клеток. Они легко проникают через клеточные мембраны в силу

Таблица 4 анестезии ИА. Однако, полученные

Метаболизм ингаляционных анестетиков		
Ингаляционный анестетик	Метаболизм, %	Метаболиты
Закись азота	< 0,01	N_2
Галотан	20	Трифторуксусная кислота, Cl^- , Br^-
Севофлуран	3,5	Неорганические и органические фториды
Энфлюран	2	Неорганические и органические фториды
Изофлюран	0,2	Трифторуксусная кислота, F^-
Десфлюран	0,02	Трифторуксусная кислота
Ксенон	0	-

своей липофильности подвергаются несинтетическому микросомальному метаболизму при участии цитохрома P-450, в частности его изомера CYP2E1, который индуцируется этанолом, изониозидом и другими веществами наркотического действия [6, 13]. Тем не менее, как видно из данных, приведенных в табл. 4, степень биотрансформации и метаболических превращений у большинства ИА крайне невысокий.

Интенсивность метаболизма ИА зависит от его химического строения. Связь между углеродом и фтором отличается высокой стабильностью, поэтому трифторметильные группы в галотане, изофлуране, десфлуране и севофлуране практически не подвергаются метаболизму. Напротив, связи C-Cl, C-Br в метоксифлуране (не используется в большинстве стран из-за высокой токсичности) не стабильны и подвергаются биотрансформации. Цитохром P-450 способствует расщеплению C (галоген) – связи с освобождением ионов галогенов (Cl^- , Br^- , F^-), которые могут повреждать печень и почки. К тому же, метаболит галотана Br^- обладает седативным действием и может замедлять пробуждение.

Следует отметить, что в гепатотоксическом эффекте галотана важную роль играет иммунный механизм. Под влиянием трифторуксусной кислоты, метаболита галотана, микросомальные белки печени играют роль триггерных антител, которые запускают аутоиммунную реакцию [43]. Рядом авторов проводились исследования состояния функции печени при проведении общей

анестезии ИА. Однако, полученные данные противоречивы. К примеру, Н. Fukuda и соавторы [44] проводили исследования функционального состояния функции печени путем определения концентрации фактора роста гепатоцитов в плазме и стандартных лабораторных тестов до и после внутрибрюшных операций, проведенных под севофлурановой анестезией, у больных с нормальной функцией печени и с печеночной дисфункцией. Стандартные лабораторные тесты не выявили каких изменений в обеих группах, в то время как фактор роста гепатоцитов был статистически значимо повышен в группе больных с дисфункцией печени. Данное исследование свидетельствует о повреждении печени во время анестезии севофлураном, при наличии её исходной патологии фактор роста гепатоцитов является более чувствительным маркером данного процесса. Позже, в своем исследовании S.M. Al-Ghanem и соавторы [45] обнаружили повышение общего билирубина, АСТ, АЛТ у тучных больных при проведении анестезии севофлураном, причем, общий билирубин оставался повышенным на протяжении 7 дней послеоперационного периода. Есть данные в литературе о нефротоксичности севофлурана в результате образования продукта А-олефина при деградации натронной извести во время низкопоточной анестезии по закрытому контуру. Дополнительными условиями проявления такого рода токсичности выступают длительная экспозиция и сухая натронная взвесь. Однако, по данным многих авторов, нефротоксичность севофлурана в большинстве случаев наблюдали в эксперименте на крысах, у людей частота такого рода осложнения ничтожно мала [6, 9, 12].

Выводы

1. Тема токсического воздействия ингаляционных анестетиков является актуальной, разработана недостаточно и требует дальнейших клинических и экспериментальных исследований.
2. Существует органный специфичность в реакции организма на ингаляционные анестетики, что требует поиска чувствительных и информативных биомаркеров для экстренной коррекции состояния больного и профилактики послеоперационных осложнений.
3. Исследования в области обеспечения химической безопасности больного требует разработки адекватных экспериментальных моделей с учетом полиорганных нарушений, многоуровневых структурно-функциональных изменений на разных этапах анестезиологического обеспечения.

Литература

1. Морган Д.Э. Клиническая анестезиология / Д.Э. Морган, С.М. Мэвид книга первая. – СПб.: Невский Диалект, 1998. – 430 с.
2. Костюченко А.Л. Внутривенный наркоз и антинаркотики / А.Л. Костюченко, П.К. Дьяченко — СПб.: Деан, 1998. – 240 с.
3. Антологія білетики / За ред. Ю.І. Кундієва. – Львів: Бак, 2003. – 592 с.
4. Селье Ганс. На уровне целого организма / Ганс Селье. — Москва: Издательство «Наука», 1972. – 122 с..
5. Владыка А.С. Ноцицепция и антиноцицепция / А.С.Владыка, А.А. Шандра. – Винница: ФОРМ Каштальянов А.И., 2012. – 175 с.
6. Калви Т.Н. Фармакология для анестезиолога / Т.Н. Калви, Н.Е. Уильямс — ООО «Издательство БИНОМ», 2007. – 176 с.
7. Зильбер А.П. Этюды медицинского права и этики / А.П. Зильбер– М: МЕДпрессинформ, 2008. – 848 с.
8. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: альтернатива анестезиологии и реаниматологии? / А.П. Зильбер // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. — № 1. – С. 3-9
9. Бунятян А.А. Анестезиология. Национальное руководство / А.А. Бунятян, В.М. Мизиков. – М.: «ГЭОТАР — Медия», 2011 — 1104 с.
10. В. W. Urban. The site of anesthetic action / / Modern Anesthetics Handbook of Experimental Pharmacology 182 / Eds J. Schuttler, H. Schwilden. – Berlin: Heidelberg: Verlag, 2008. – P. 3 – 30
11. Лужников Е.А. Медицинская токсикология / Е.А. Лужников. – М.: ГОЭТАР – Медия, 2012. — 928 с.
12. Глумчер Ф.С. Руководство по анестезиологии / Ф.С. Глумчер, А.И.Трещинский. – Київ «Медицина», 2008. – 608 с.
13. Бунятян А.А. Рациональная фармакоанестезиология / А.А. Бунятян, В.М. Мизиков. – М.: Издательство «Литтерра», 2006. — 795 с.
14. Смит Йан. Фармакокинетика и фармакодинамика галогенизированных ингаляционных анестетиков: клинические последствия их использования / Смит Йан. // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. — Архангельск, 2004.
15. V. Jevtovic-Todorovic. Early exposure to common anesthetic agent causes widespread neurodegeneration in the developing ratbrain and persistent learning deficits / Jevtovic-Todorovic V., R.E. Hartman, Y. Izumi et al. // J Neurosci. – 2003. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 876 – 882.
16. И.Б. Заболотских. Влияние анестезии на внутримозговое и мозговое перфузионное давление при обширных абдоминальных операциях / Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Гормакова Е.В. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. — № 3. — С. 37 – 39.
17. S. Fischer. In vitro effects of anaesthetic agent on the blood-brain barrier / Fischer S., Renz D., Kleinstuck J. et al. // Anaesthetist. – 2004. – Vol. 53, Iss. 12. – P. 1177-1184
18. S.A Sosunov. Isoflurane anesthesia initiated at the onset of reperfusion attenuates oxidative and hypoxic-ischemic brain injury / Sosunov S.A, Ameer X, Niatsetskaya Z.V. et al. // PLoS One.- 2015. – Vol.10, Iss.3.
19. G. Hedenstierna Effects of anesthesia on the respiratory system. / Hedenstierna G., Edmark L. // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. — 2015. — Vol 29, Iss. 3 — P. 273-284
20. M.M. Berger. Perioperative evaluation of lung function / Berger M.M., Gust R. // Anaesthetist — 2005. — Vol. 54, Iss. 3. — P. 273
21. Н. Groeben. Анестезия у больных с

- обструктивными заболеваниями дыхательных путей / Groeben H., Keller V., Silvanus M.T. // Анестезиология и реаниматология – 2014. — № 1. — С. 5 – 10.
22. Z. Ruszkai. Sevoflurane therapy for life-threatening acute severe asthma: a case report. / Ruszkai Z, Bokritς G.P., Bartha P.T. // *Can J Anaesth.* – 2014. – Vol. 61, Iss.10. — P.943-950
 23. L. Al Tmimi. Xenon for the prevention of post-operative delirium in cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled clinical trial. / Al Tmimi L, Van de Velde M, Herijgers P. // *Trials.* 2015. — Vol. 16, Iss.1. – 449
 24. T. Goto. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia / Goto T., Hanne P., Ischiuro Y. et al. // *Anaesthesia* – 2004. – Vol. 59, Iss. 12. – P. 1178-1183
 25. Чепкий Л.П. Анестезіологія та інтенсивна терапія / Л.П. Чепкий, Л.В. Новицька-Усенко, Р.О. Ткаченко – К.: Вища школа, 2003. – 399 с.
 26. Прохоров А.В. Хирургические вмешательства и анестезия / А.В. Прохоров, А.М. Дзядзько, М.А. Дзядзько – Мн.: «Попурри», 2007. – 288 с.
 27. М. М. Шеметова. Аритмогенность различных методов анестезии при абдоминальных онкологических операциях / Шеметова М. М., Хороненко В. Э., Алексин А. А. / *Общая реаниматология.* – 2011. — № 3. – С. 38 – 46.
 28. A. Goldmann. Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. / Goldmann A Hoehne C., Fritz G.A // *Med Sci Monit.* — 2008. – Vol. 14 Iss. 9. – P. 445-452
 29. L.G. Kevin. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. / Kevin L.G., Novalija E., Stowe D.F. // *Anesthesia Analgesia* – 2005. – Vol. 101, Iss. 5. – P. 1275 – 1287
 30. H.T. Lee. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. / Lee H.T., Ota-Setlic A, Fu Y. // *Anesthesiology.* — 2004. — Vol. 101, Iss. 6. – P. 1313-1324
 31. B. Allaouchiche. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. / Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. // *Anesth Analg.* – 2001. – Vol. 93, Iss. 4. – P. 981-985.
 32. Y.M. Lee. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. / Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. // *Biomed Res Int.* — 2015
 33. K.Watanabe Sevoflurane suppresses tumour necrosis factor-6-induced inflammatory responses in small airway epithelial cells after anoxia/reoxygenation. / Watanabe K, Iwahara C., Nakayama H. // *Br J Anaesth.* 2013. – Vol. 110, Iss.4. – P. 637-645
 34. Safari S. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics / S. Safari, M. Motavaf, S.A Siamdoust, S.M. Alavian // *Iran Red Crescent Med. J.*, 2014. – Vol. 16. – No. 9. — e20153./ doi: 10.5812/ircmj.20153.eCollection 2014.
 35. Афанасьев Ю.И. Гистология, цитология и эмбриология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина. — М.: Медицина, 2002. — 744 с.
 36. A Stellavato. An alternative gas-phase in vitro exposure system for toxicity testing: the interaction between nitrous oxide and A549 cells. / Stellavato A, Cammarota M., Miraglia N., Simonelli A, Giuliano M. // *Altern Lab Anim.* — 2011- Vol. 39, Iss. 5. – P. 449-459
 37. W.Geisser . Sevoflurane versus isoflurane—anaesthesia for lower abdominal surgery. Effects on perioperative glucose metabolism. / Geisser W., Schreiber M., Hofbauer H. et al. / *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003. – Vol. 47, Iss. 2. – P. 174-179
 38. Nishiyama T. Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. / Nishiyama T., Yamashita K., Yokoyama T. // *J Clin Anesth.* – 2005. – Vol. 17, Iss. 8. – P. 586-591.
 39. B. Bein . Xenon—the ideal anaesthetic agent?. / Bein B, Hцcker J, Scholz J. // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* – 2007. – Vol. 42 Iss. 11. – P. 784-791; M. Reyle-Hahn . Xenon—a new anesthetic. / Reyle-Hahn M, Rossaint R. // *Anaesthesist.* — 2000. — Vol. 49, Iss.10. — P. 869-874
 40. M. Reyle-Hahn . Xenon—a new anesthetic. / Reyle-Hahn M, Rossaint R. // *Anaesthesist.* — 2000. — Vol. 49, Iss.10. — P. 869-874.
 41. Шадус В. С. Ингаляционная анестезия — преимущества и недостатки / В. С. Шадус, М.В. Доброносова, Е.В. Григорьев // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* — 2014. — Т. 128. — № 5. — С. 5-9.
 42. Альберт А. Избирательная токсичность, том 1 / А. Альберт. Перевод М.А. Думпис, М.Б. Ганина. — М.: «Медицина», 1989. –

392 с.

43. D.Tung. Severe desfluran hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. / Tung D., Yoshida E.M., Wang C.S., Steinbrecher U.P. / *Canadian Journal Anaesthesiology*. – 2005. — Vol. 52, Iss. 2. – P. 133-136
44. H. Fukuda . Changes in plasma concentrations of human hepatocyte growth factor before and after major intra-abdominal surgery under nitrous oxide-sevoflurane anesthesia / Fukuda H., Saitoh K., Saitoh J. // *Masui*. — 1994. — Vol. 43, Iss. 10. — P. 1556-1559.
45. S.M. Al-Ghanem . Effects of sevoflurane on postoperative liver functions in morbidly obese as compared to the non-obese patients. /Al-Ghanem S.M., Massad I.M., Al-Barazangi B. et al. // *Middle East J Anaesthesiol*. – 2009. — Vol 20 Iss. 2. – P. 207-211.
12. . Glumcher F.S. *Guide Anesthesiology* / F.S. Glumcher, A.I.Treschinsky. — Singapore “Medicine”, 2008. — 608 p.
13. Bunyatyan AA *Rational farmakoanesteziologiya* / AA Bunyatyan, V.M. Mizikov. — M.: “Litterra” Publishing House, 2006. — 795 p.
14. Ian Smith. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of halogenated inhalation anesthetics: Clinical consequences of their use / Ian Smith. // *Actual problems of Anesthesiology and Intensive Care*. Refreshing lectures. — Arkhangelsk 2004.
15. V. Jevtovic-Todorovic. Early exposure to common anesthetic agent causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits / Jevtovic-Todorovic V., R.E. Hartman, Y. Izumi et al. // *J Neurosci*. – 2003. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 876 – 882.
16. I.B. Zabolotskikh. Influence of anesthesia on the brain and cerebral perfusion pressure during major abdominal surgeries / Zabolotskikh I.B. Trembach N.V., Gormakova E.V. / *Tihiokeansky medical journal*. — 2012. — № 3. – p. 37 — 39.
17. S. Fischer. In vitro effects of anaesthetic agent on the blood-brain barrier / Fischer S., Renz D., Kleinstuck J. et al. // *Anaesthesist*. – 2004. – Vol. 53, Iss. 12. – P. 1177-1184
18. S.A Sosunov. Isoflurane anesthesia initiated at the onset of reperfusion attenuates oxidative and hypoxic-ischemic brain injury / Sosunov S.A, Ameer X, Niatsetskaia Z.V. et al. // *PLoS One*.- 2015. – Vol.10, Iss.3.
19. G. Hedenstierna Effects of anesthesia on the respiratory system. / Hedenstierna G., Edmark L. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. — 2015. — Vol 29, Iss. 3 — P. 273-284
20. M.M. Berger. Perioperative evaluation of lung function / Berger M.M., Gust R. // *Anaesthesist* — 2005. — Vol. 54, Iss. 3. — P. 273
21. H. Groeben. Anesthesia in patients with obstructive airway disease / Groeben H., Keller V., Silvanus M.T. // *Anesthesiology and Intensive Care* — 2014. — № 1. — S. 5 — 10.
22. Z. Ruzskai. Sevoflurane therapy for life-threatening acute severe asthma: a case report. / Ruzskai Z, Bokritš G.P., Bartha P.T. // *Can J Anaesth*. – 2014. – Vol. 61, Iss.10. — P.943-950
23. L. Al Tmimi. Xenon for the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled clinical trial. / Al Tmimi L, Van de Velde M, Herijgers P. // *Trials*. 2015. — Vol. 16, Iss.1. – 449

References

1. Morgan D.E. *Clinical Anesthesiology* / D.E. Morgan, S.M. Magid book first. — SPb.: Nevsky Dialect, 1998. — 430 p.
2. Kostyuchenko AL. *Intravenous anesthetic and anti-drugs* / A.L. Kostyuchenko, P.K. Dyachenko — SPb.: Dean, 1998. — 240 p.
3. *Antologiya biletiki* / For Ed. Y.I. Kundieva — Lviv: Buck, 2003. — 592 p.
4. Hans Selye. *At the level of the whole organism* / Hans Selye. — Moscow: “Nauka” Publishing House, 1972. — 122 p.
5. Vladyka A.S. *Nociception and antinociception* / A.S.Vladyka, A.A. Shandra — Vinnitsa: FOP Kashtalyanov A.I., 2012. — 175 p.
6. Calvi T.N. *Pharmacology for the anesthetist* / T.N. Calvi, N.E. Williams — LLC “Binom Publishing”, 2007. — 176.
7. Zilber A.P. *Studies of medical law and ethics* / A.P. Zilber- M: MEDpress-Inform, 2008. — 848 p.
8. Zilber A.P. *Critical care medicine: Alternative anesthesiology and resuscitation?* / A.P. Silber // *Journal of Anesthesiology and Intensive Care*. — 2010. — № 1. — S. 3 — 9
9. AA Bunyatyan. *Anesthesiology. National leadership* / AA Bunyatyan, V.M. Mizikov. — M.: “GEOTAR — Media», 2011 — 1104 p.
10. B. W. Urban. *The site of anesthetic action* // *Modern Anesthetics Handbook of Experimental Pharmacology 182* / Eds J. Schuttler, H. Schwilden. – Berlin: Heidelberg: Verlag, 2008. – P. 3 – 30
11. E.A Luzhniki. *Medical Toxicology* / E.A Luzhniki. — M.: GOETAR — Media, 2012. — 928 p.

24. T. Goto. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanil-midazolam anaesthesia / Goto T., Hanne P., Ischiguro Y. et al. // *Anaesthesia* – 2004. – Vol. 59, Iss. 12. – P. 1178-1183
25. Chepkiy L.P. Anesteziologiya that intensivna terapiya / L.P. Chepkiy, L.V. Novitska-Usenko, R.O. Tkachenko — K.: Vishcha School, 2003. — 399 p.
26. Prokhorov AV. Surgery and anesthesia / AV. Prokhorov, AM. Dzyadzko, MA Dzyadzko — Mn.: "Potpourri", 2007. — 288 p.
27. M.M. Shemetova Arrhythmogenic different anesthesia methods for abdominalnlyh oncological operations / Shemetova M.M., Horonenko V.E., Aleksin AA // *General resuscitation*. — 2011. — № 3. — p. 38 — 46.
28. A. Goldmann. Combined vs. Isoflurane/ Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. / Goldmann A, Hoehne C., Fritz G.A // *Med Sci Monit*. — 2008. — Vol. 14 Iss. 9. — P. 445-452
29. L.G. Kevin. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. / Kevin L.G., Novalija E., Stowe D.F. // *Anesthesia Analgesia* — 2005. — Vol. 101, Iss. 5. — P. 1275 — 1287
30. H.T. Lee. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. / Lee H.T., Ota-Setlic A, Fu Y. // *Anesthesiology*. — 2004. — Vol. 101, Iss. 6. — P. 1313-1324
31. B. Allaouchiche. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. / Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. // *Anesth Analg*. — 2001. — Vol. 93, Iss. 4. — P. 981-985.
32. Y.M. Lee. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. / Lee Y.M., Song B.C., Yeum K.J. // *Biomed Res Int*. — 2015
33. K.Watanabe Sevoflurane suppresses tumour necrosis factor- α -induced inflammatory responses in small airway epithelial cells after anoxia/reoxygenation. / Watanabe K, Iwahara C., Nakayama H. // *Br J Anaesth*. 2013. — Vol. 110, Iss.4. — P. 637-645
34. Safari S. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics / S. Safari, M. Motavaf, S.A Siamdoust, S.M. Alavian // *Iran Red Crescent Med. J.*, 2014. — Vol. 16. — No. 9. — e20153./ doi: 10.5812/ircmj.20153.eCollection 2014.
35. Афанасьев Ю.И. Гистология, цитология и эмбриология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина. — М.: Медицина, 2002. — 744 с.
36. A Stellavato. An alternative gas-phase in vitro exposure system for toxicity testing: the interaction between nitrous oxide and A549 cells. / Stellavato A, Cammarota M., Miraglia N., Simonelli A, Giuliano M. // *Altern Lab Anim*. — 2011- Vol. 39, Iss. 5. — P. 449-459
37. W.Geisser . Sevoflurane versus isoflurane— anaesthesia for lower abdominal surgery. Effects on perioperative glucose metabolism. / Geisser W., Schreiber M., Hofbauer H. et al. / *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003. — Vol. 47, Iss. 2. — P. 174-179
38. Nishiyama T. Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. / Nishiyama T., Yamashita K., Yokoyama T. // *J Clin Anesth*. — 2005. — Vol. 17, Iss. 8. — P. 586-591.
39. B. Bein . Xenon—the ideal anaesthetic agent?. / Bein B, Hцcker J, Scholz J. // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. — 2007. — Vol. 42 Iss. 11. — P. 784-791; M. Reyle-Hahn . Xenon—a new anesthetic. / Reyle-Hahn M, Rossaint R. // *Anaesthesist*. — 2000. — Vol. 49, Iss.10. — P. 869-874
40. M. Reyle-Hahn . Xenon—a new anesthetic. / Reyle-Hahn M., Rossaint R. // *Anaesthesist*. — 2000. — Vol. 49, Iss.10. — P. 869-874.
41. Shadus V.S. Inhalation anesthesia — the advantages and disadvantages / V.S Shadus, M.V. Dobronosova, E.V. Grigoriev // *Siberian Journal of Medicine (Irkutsk)*. — 2014. — Iss. 128. — № 5. — S. 5-9.
42. Albert A Selective Toxicity, Volume 1 / A Albert. Translated by M.A Dumpis, M.B. Ganin. — M.: "Medicine", 1989. — 392 p.
43. D.Tung. Severe desfluran hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. / Tung D., Yoshida E.M., Wang C.S., Steinbrecher U.P. / *Canadian Journal Anaesthesiology*. — 2005. — Vol. 52, Iss. 2. — P. 133-136
44. H. Fukuda . Changes in plasma concentrations of human hepatocyte growth factor before and after major intra-abdominal surgery under nitrous oxide-sevoflurane anesthesia. / Fukuda H., Saitoh K., Saitoh J. // *Masui*. — 1994. — Vol. 43, Iss. 10. — P. 1556-1559.
45. S.M. Al-Ghanem . Effects of sevoflurane on postoperative liver functions in morbidly obese as compared to the non-obese patients. / Al-Ghanem S.M., Massad I.M., Al-Barazangi B. et al. // *Middle East J Anaesthesiol*. — 2009. — Vol 20 Iss. 2. — P. 207-211.

Резюме

**ИНГАЛЯЦІЙНИХ АНЕСТЕТИКІВ З
ПОЗИЦІЙ ХІМІЧНОЇ БЕЗПЕКИ В
ХІРУРГІЇ**

Салех О.Н.

На сьогоднішній день хірургічна активність достатньо висока та потребує адекватного анестезіологічного забезпечення. Для досягнення цієї мети лікар-анестезіолог використовує у своїй практиці декілька лікарських засобів з різним механізмом дії, до того ж, частіш за все, на тлі того чи іншого патологічного процесу.

У своєму огляді автор детально розглянула фармакодинаміку та фармакокінетику основних інгаляційних анестетиків. Загострила увагу на понятті «операційний стрес» та його впливу на організм хворого. У статті порушені питання щодо токсичного впливу інгаляційних анестетиків на пацієнта.

Ключові слова: *інгаляційні анестетики, операційний стрес, токсичність.*

Summary

**INHALATION ANESTHETICS FROM THE
POINT OF CHEMICAL SAFETY IN
SURGERY**

Salekh E.N.

Nowadays the surgical activity is high enough and requires adequate anesthesia, for operational stress which occurs, causes a number of pathological changes in the homeostasis of the organism. To achieve this, anesthesiologist uses in his practice several drugs with different mechanisms of action in a combined mode of application, furthermore, in most cases, against the background of a pathological process. Despite this issue in modern anesthesiology not enough attention is paid to the Chemical Safety of the patient.

In this review increased attention was paid to the concept of “operational

stress” as multifunctional body injury by aggressive factors of surgical intervention and its impact on the patient. Also the author have not evaded the attention to the impact of anesthesia on the patient. Details considered basic pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled anesthetics, that are used in modern anesthetics practice. It should be noted that all indicators, characterizing inhaled anesthetic, Minimum Alveolar Concentration (MAC) is the most informative and show the strength of the drug. The article is bringing up the factors that affect the MAC. Taking into account the fact that recently the proportion of use of inhaled anesthetics to maintain anesthesia is increasing, an important issue is the impact on the patient. Applying to modern studies of domestic and foreign authors conducted a comparison between the influence of inhaled anesthetics organs and systems. The article raised questions about the toxic effects of inhaled anesthetics on the patient, which is in direct proportion to the intensity of metabolism of the drug. For this reason more attention was payed to the basic metabolism of inhalation anesthetics and their active metabolites. The data regarding the mechanisms and incidence of hepatotoxicity of gallotan and nephrotoxicity of sevofluran. Summing, the author stresses the need of pinpointing the chemical safety of the patient during inhalation anesthesia and search more sensible and informative biomarkers to determine the body’s response to inhaled anesthetics.

Key words: *inhaled anesthetics, operating stress, toxicity.*

*Впервые поступила в редакцию 114.04.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*