

ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА НА АНЕСТЕТИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА СЕВОФЛУРАНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К. Ю. Борисов¹, В. В. Мороз¹, О. А. Гребенчиков¹, Е. Ю. Плотников³,
Д. И. Левигов^{1,2}, Р. А. Черпаков¹, В. В. Лихванцев¹

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

² ГУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы

³ НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

Effect of Propofol on Sevoflurane-Induced Myocardial Preconditioning in the Experiment

K.Yu. Borisov¹, V.V. Moroz¹, O.A. Grebenchikov¹, E.Yu. Plotnikov³,
D.I. Levikov^{1,2}, R.A. Cherpakov¹, V.V. Likhvantsev¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

² S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

³ A. N. Belozersky Research Institute of Physicochemical Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Цель исследования — оценить выраженность кардиопротекторных свойств севофлурана и пропофола в остром эксперименте на крысах после тотальной ишемии/реперфузии при их раздельном и совместном применении. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 50 самцах белой беспородной крысы весом 202 ± 19 г ($M \pm \sigma$) с использованием модели тотальной ишемии/реперфузии (И/Р). Случайным образом сформировано 5 групп: 1-я — хлоралгидрат 300 мг/кг внутривенно, ИВЛ 15 минут. 2-я — ингаляционная индукция севофлураном в эксикаторе, ИВЛ, введение севофлурана в дыхательный контур в дозе примерно 2–2,5 МАК на выдохе в течение 15 минут — моделирование анестетического preconditioning (АПК). 3-я — анестезия и АПК севофлураном, затем моделировали 10 минутную ишемию с последующей реанимацией и 5-и минутной реперфузией. 4-я — анестезия хлоралгидратом, вводили пропофол 2,5 мг/кг в правую внутреннюю яремную вену, моделировали И/Р. 5-я — анестезия хлоралгидратом, введение пропофола в правую внутреннюю яремную вену, моделирование АПК севофлураном. У всех животных извлекали и гомогенизировали сердца для дальнейшего изучения. Исследовали концентрацию общей и фосфорилированной формы гликогенсинтетазы киназы-3 β (ГСК-3 β и фосфо-ГСК-3 β , соответственно) методом вестерн-блоттинга. **Результаты.** Концентрация общей ГСК-3 β в группах была сопоставима. В группе 2 концентрация фосфо-ГСК-3 β повышалась в 1,5 раза ($p < 0,05$), еще больший прирост (более чем в 2 раза) наблюдался в группе 3 ($p < 0,05$). В группе 4 концентрация фосфо-ГСК-3 β повышалась незначительно. В группе 5 концентрация фосфо-ГСК-3 β снижалась приблизительно 2 раза меньше, чем в группе 1 ($p < 0,05$). **Заключение.** Можно предположить наличие у севофлурана кардиопротекторных свойств, выражающихся в значительном повышении уровня фосфо-ГСК-3 β . Пропофол не оказывает значимого кардиопротекторного эффекта, а в сочетании с севофлураном, вероятно, полностью лишает последний кардиопротекторных свойств, снижая уровень фосфо-ГСК-3 β ниже контрольных значений, что может быть связано с антиоксидантными свойствами пропофола. Очевидно, что потребуются дальнейшее продолжение исследования с формированием группы ишемии/реперфузии на фоне сочетанного применения этих анестетиков. **Ключевые слова:** анестетическое preconditioning, севофлан, гликогенсинтетаза киназа-3 β , вестерн-блоттинг.

Objective: to estimate the magnitude of the cardioprotective properties of sevoflurane and propofol, when they are used alone and in combination in the acute experiment on rats after total ischemia/reperfusion (I/R). **Materials and methods.** The investigation was conducted on 50 male albino outbred rats weighing 202 ± 19 g ($M \pm \sigma$), by using a total I/R model. The animals were randomized into 5 groups: 1) intraperitoneal chloral hydrate 300 mg/kg; 15-minute mechanical ventilation (MV); 2) inhalation induction with sevoflurane in an exsiccator; MV; injection of about 2–2.5 MAC sevoflurane in the expiratory breathing circuit for 15 minutes — anesthetic preconditioning simulation (APS); 3) anesthesia and APS with sevoflurane; then 10-minute ischemia simulation, followed by resuscitation and 5-minute reperfusion; 4) chloral hydrate anesthesia; injection of propofol 2.5 mg/kg in the right internal jugular vein; APS simulation; 5) chloral hydrate anesthesia; injection of propofol 2.5 mg/kg in the right internal jugular vein; and simulation of APS with sevoflurane. The hearts were extracted from all the animals and homogenized for further examination. The concentrations of total and phosphorylated glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β and pGSK-3 β , respectively) were estimated by Western blotting. **Results.** The concentration of total GSK-3 β was comparable in the groups. Group 2 showed a 1.5-fold increase in pGSK-3 β concentrations

($p < 0.05$), a more increment (by more than twice) was observed in Group 3 ($p < 0.05$). The concentration of pGSK-3 β rose slightly in Group 4. In Group 5, the level of pGSK-3 β decreased approximately twice that in Group 1 ($p < 0.05$). **Conclusion.** Sevoflurane can be expected to have cardioprotective properties manifested as a considerably

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Борисов Кирилл Юрьевич
E-mail: archont210@mail.ru

elevated p-GSK-3 β level. Propofol fails to exert a significant cardioprotective effect and when it is used in combination with sevoflurane, the latter is likely to completely deprive of the cardioprotective properties, by lowering the level of p-GSK-3 β below the reference values, which may be associated with the antioxidant properties of propofol. Evidently, further investigation should be continued to form ischemia/reperfusion groups when these anesthetics are co-administered. **Key words:** anesthetic preconditioning, sevoflurane, glycogen synthase kinase-3 β , Western blotting.

Введение

Изменение баланса кислорода в миокарде в сторону повышения его доставки и снижения потребности в нем, по праву считается эффективным способом защиты сердца от ишемии при некардиальных операциях. Ингаляционные анестетики (ИА) положительно влияют и на этот процесс [1], но, как показывают экспериментальные и клинические исследования, основной механизм реализации кардиопротекторного эффекта ИА заключается не столько в этом [1, 2]. Специфическая способность повышать устойчивость сердца к ишемии была впервые обнаружена у галотана [3], затем у других ИА, а механизмы, лежащие в основе этого процесса, оказались во многом общими с ишемическим preconditionированием (ИПК) [4], что дало право определить этот феномен как анестетическое preconditionирование (АПК) [5]. По современным представлениям, описанное и определяет наличие у ИА кардиопротекторных свойств.

Объем знаний о влиянии выбора метода анестезии на исход оперативного вмешательства продолжает активно увеличиваться, но пополняющие его результаты далеко не однозначны [6–10]. Это подталкивает к выводу, что причиной разнородных экспериментальных и клинических результатов, вероятнее всего, является отсутствие универсальной общепринятой методики preconditionирования. Сюда же следует отнести и использование различных адъювантных препаратов, обладающих способностью блокировать каскад передачи протекторного сигнала.

Хорошо известно негативное влияние пероральных гипогликемических препаратов на эффективность ИПК [11, 12]. Кетамин способен блокировать preconditionирование, чего нельзя сказать о его стереоизомере (S(+)-кетамин) [13–15]. На культуре клеток тиопентал и тиамилал отменяли протекторный эффект ИПК [16, 17], но защита изолированных крысиных сердец, сформированная вследствие тренировочной ишемии, не была блокирована ни одной из исследованных дозировок тиопентала [18].

Особого внимания заслуживает пропофол, часто используемый для индукции анестезии. С одной стороны, особенность химической структуры пропофола, обуславливая его антиоксидантные свойства [19, 20] и этот эффект, теоретически, полезен любой клетке на этапе реперфузии, после перенесенной ею ишемии. Предполагается также, что пропофол реализует свои защитные эффекты через предотвращение тока кальция в клетку или непосредственную блокаду неспецифической митохондриальной поры (в оригинале — *mitochondrial permeability transition pore, mPTP*) [21, 22]. На практике, применяемые в клинике дозы пропофола не

обеспечивают значимой защиты от реперфузионного повреждения [23], и рассчитывать на благоприятный эффект можно лишь при введении высоких доз препарата [24]. С другой стороны, принимая во внимание чрезвычайно важную роль активных форм кислорода (АФК) в феномене АПК, антиоксидантные свойства пропофола будут играть скорее отрицательную роль, но достоверных подтверждений этого предположения нет [9, 10, 25]. Или не было до настоящего момента?

Цель исследования — оценить выраженность кардиопротекторных свойств севофлурана и пропофола в остром эксперименте на крысах после тотальной ишемии/реперфузии при их раздельном и совместном применении.

Материал и методы

Исследование выполнено на 50 самцах белой беспородной крысы весом 202 ± 19 г ($M \pm \sigma$) с использованием модели тотальной ишемии/реперфузии (И/Р) по В. Г. Корпачеву [26].

Все животные были случайным образом распределены в одну из 5 групп по 10 животных в каждой: 1-я группа (контрольная, К) — крысе внутривенно вводили хлоралгидрат (Гомеопатическая фармация ООО) 300 мг/кг. После утраты сознания, фиксировали животное на препаратном столе в положении на спине, интубировали трахею через пасть и осуществляли ИВЛ воздухом аппаратом Animal Respirator Advanced 4601-1 (TSE Technical & Scientific Equipment GmbH, Германия) в течение 15 минут. После этого выводили животное из эксперимента путем дислокации шейных позвонков. После торакотомии сердце быстро и аккуратно вырезали, помещали на охлажденную до -4°C чашку Петри и измельчали скальпелем (Paragon, Англия). Гомогенат заворачивали в тонкую фольгу и помещали в сухой лед. 2-я группа (ингаляционная индукция и поддержание анестезии, ИИПА) — крысу помещали в эксикатор, насыщенный парами севофлурана (севофлуран, Abbot Laboratories), после утраты сознания интубировали и осуществляли ИВЛ. Начинали введение севофлурана в дыхательный контур в дозе 100 мкл/мин (при этом темпе введения концентрация анестетика на выдохе составляет примерно 2–2,5 минимальных альвеолярных концентрации (МАК)) в течение 15 минут — моделирование АПК. Затем выводили животное из эксперимента и изымали материал. 3-я группа (ингаляционная индукция и поддержание анестезии+ишемия/реперфузия, ИИПА+И/Р) — осуществляли анестезию и АПК севофаном, затем моделировали 10 минутную ишемию путем пережатия сосудистого пучка сердца специальным крючком без вскрытия грудной клетки. Реанимацию начинали с внутритрахеального введения 100 мкг/кг адреналина (эпинефрин, Московский эндокринный завод) и осуществляли непрямой массаж сердца на фоне ИВЛ. После восстановления сердечной деятельности, непрямой массаж прекращали, отсчитывали 5 минут реперфузии, затем выводили животное из эксперимента и изымали материал. 4-я группа (тотальная внутривенная анестезия+ишемия/реперфузия, ТВА+И/Р) — осуществляли анестезию хлоралгидратом и начинали ИВЛ. Выделяли и пунктировали правую внутреннюю яремную вену, вводили в нее пропофол-липуру (пропофол, B. Braun Melsungen AG) 2,5 мг/кг. Затем моделировали И/Р, выводили из эксперимента и изымали материал. 5-я группа (ингаляционная индукция и поддержание анестезии+тотальная внутривен-

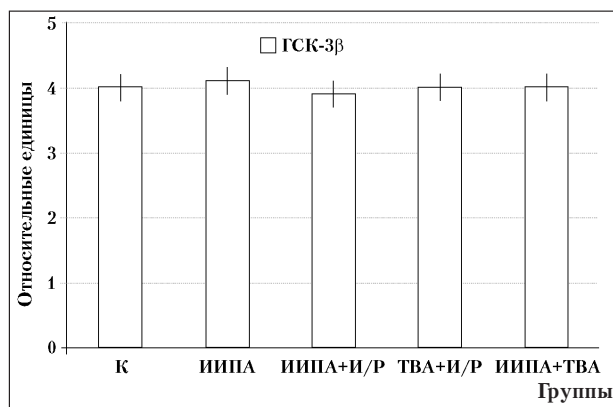


Рис. 1. Концентрация общей ГСК-3β в группах.

Примечание. Здесь и на рис. 2: К — контрольная группа; ИИПА — ингаляционная индукция и поддержание анестезии; И/Р — ишемия/реперфузия; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ГСК-3β — гликогенсинтетаза киназа-3β.

ная анестезия, ИИПА+ТВА) — крысу анестезировали хлоралгидратом, выделяли правую внутреннюю яремную вену и вводили в нее пропофол-липуру, после этого моделировали АПК севораном и выводили животное из эксперимента с последующим изъятием материала.

Концентрацию общей и фосфорилированной формы гликогенсинтетазы киназы 3β (ГСК-3β и фосфо-ГСК-3β, соответственно) определяли методом вестерн-блоттинга в гомогенатах сердец, как описано ранее [27]. В полученных блот-пленках оценивали размер пятна и среднюю интенсивность окрашивания программой ImageJ (National Institutes of Health, США), полученные при этом абсолютные числа проанализированы и обработаны методами вариационной статистики с помощью программы StatSoft Statistica 6.0 и сравнены с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в относительных единицах (отн. ед.) с указанием статистической значимости межгрупповых различий ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Концентрация общей ГСК-3β в группах была сопоставима (рис. 1).

Моделирование АПК в группе ИИПА привело к повышению концентрации фосфо-ГСК-3β до 1,5 отн. ед. ($p < 0,05$), но еще больший прирост фермента (более чем в 2 раза) наблюдался в группе ИИПА+И/Р ($p < 0,05$). Вполне вероятно, что это связано с суммированием эффектов АПК и 10-и минутной ишемии, которая, возможно, также носит preconditionирующий характер в отношении крысиного миокарда (рис. 2).

В группе ТВА+И/Р концентрация фосфо-ГСК-3β повышалась незначительно, что может быть связано с удалением АФК под влиянием пропофола (рис. 2). Совместное применение двух исследуемых анестетиков в группе ИИПА+ТВА привело к значительному, по сравнению с группой К, снижению концентрации фосфо-ГСК-3β (до 0,6 отн. ед., $p < 0,05$) (рис. 2).

В настоящее время считается, что ИПК опосредуется через связанные с G-белками рецепторы в сарколемме: аденозиновые, пуриновые, рецепторы эндотелина, ацетилхолина, ангиотензина 2, брадикинина, α_1 - и β -адренергические и δ_1 - и κ -опиоидные рецепторы, ко-

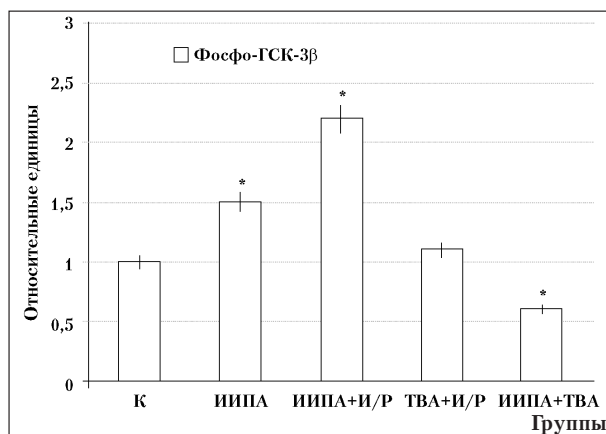


Рис. 2. Межгрупповые различия по концентрации фосфо-ГСК-3β.

* — значимые различия в сравнении с группой К ($p < 0,05$).

торые, в свою очередь, связаны со сложной сетью киназ [29], среди которых важными считаются изоформы протеин киназы-С (ПК-С) [30–31].

Вследствие ишемии любой клетки повышается внеклеточная концентрация ионов калия (K^+) и укорачивается потенциал действия. С одной стороны, это связывают с активацией АТФ зависимых калиевых каналов (К-АТФ) [32], с другой — они долгое время рассматривались в качестве конечных эффекторов preconditionирования. Открытие митохондриальных К-АТФ (мито-К-АТФ) приводит к деполяризации внутренней митохондриальной мембраны и набуханию матрикса митохондрии [33], предотвращению потока ионов кальция (Ca^{2+}) внутрь митохондрии и перегрузке ими во время ишемии [34]. Увеличение внутримитохондриального объема активирует процессы дыхания и приводит к выработке АФК. Крайне важно, что во время серии кратковременных ишемических стимулов или воздействия ингаляционных анестетиков [35, 36], концентрация образующихся АФК не повреждает митохондрию, а служит «сигналом», активирующим последующие звенья в цепи реализации феномена preconditionирования [37–39].

В preconditionированных клетках во время реперфузии вырабатывается токсический уровень АФК, способствующий открытию mPTP и немедленному рассеиванию потенциала митохондриальной мембраны ($\Delta\psi$), что приводит к чрезмерному набуханию митохондрии и ее разрыву с выходом в цитоплазму проапоптотических агентов [40]. Ишемическое, анестетическое и некоторые виды фармакологического preconditionирования через каскад киназ запускают так называемое «память-ассоциированное сигнализирование» (ПАС) (в оригинале «*memory-associated signaling*») [41] (в данном контексте термин «память» не подразумевает функцию высшей нервной деятельности), связанное с повышением потока K^+ внутрь митохондрии и/или его удержанием с последующим набуханием митохондриального матрикса. Как указывалось ранее, следствием этого является активация дыхания и выра-

ботка «сигнальных» АФК, активация ими ближайшего пула ПК-С и передача сигнала на ГСК-3 β . Помимо этого, сигнал с ПК-С обеспечивает память о процессе через петлю положительной обратной связи, за счет чего мито-К-АТФ удерживаются в открытом состоянии [42]. Это подтверждает роль мито-К-АТФ не только как активаторов, но и медиаторов клеточной защиты, вследствие чего, фосфо-ГСК-3 β передает нисходящий сигнал, повышающий порог чувствительности мРТР к АФК, необходимый для ее открытия.

Как продемонстрировано коллективом во главе с Н. Tong [43] ИПК (а, в связи со сходностью механизмов, и АПК) вызывает фосфорилирование Ser9 (амино-терминального домена ГСК-3 β) и, тем самым, угнетает активность ГСК-3 β .

Эксперименты с препаратами лития и другими низкомолекулярными ингибиторами ГСК-3 β , а также удаление гена этого фермента или блокада его чувствительности продемонстрировали, что именно ГСК-3 β вовлечена в процессы преколондиционирования [41, 44, 45], является точкой пересечения всех сигнальных путей и располагается проксимальнее комплекса мРТР, передавая поре множество протекторных сигналов и, как следствие, предотвращая проницаемость митохондрий и высвобождение проапоптотических агентов [46]. Тем не менее, существование этой поры все еще остается гипотезой, потому как не определены ее структурные компоненты, а существующие ныне гипотезы, описывающие процесс формирования РТР не вполне состоятельны [47, 48].

В настоящем исследовании продемонстрировано, что уровень фосфо-ГСК-3 β повышается значитель-

нее при анестезии севофлураном нежели пропофолом, а совместное применение этих анестетиков снижает уровень фермента ниже значений в группе контроля. Вполне вероятно, что подобные различия обусловлены антиоксидантными свойствами пропофола и снижением уровня АФК в группах, где применялся анестетик, ниже значений, необходимых для реализации феномена АПК.

Заключение

На основании полученных данных можно предположить наличие у севофлурана кардиопротекторных свойств, выражающихся в значительном повышении уровня фосфо-ГСК-3 β в сердцах как интактных крыс, так и подвергнутых 10-и минутной ишемии с последующей реперфузией. В то же время можно сделать вывод, что анестезия на основе пропофола не оказывает значимого кардиопротекторного эффекта, проявляющегося в незначительном увеличении уровня фосфо-ГСК-3 β в сердцах крыс после ишемии/реперфузии. И наконец, сочетание пропофола и севофлурана, вероятно, блокирует развитие АПК, снижая уровень фосфо-ГСК-3 β ниже контрольных значений, что может быть связано с антиоксидантными свойствами пропофола.

Для более детального изучения влияния пропофола на АПК севофлураном, очевидно потребуются дальнейшее продолжение исследования с формированием группы ишемии/реперфузии на фоне сочетанного применения этих анестетиков.

Литература

1. Takahata O., Ichihara K., Ogawa H. Effects of sevoflurane on ischaemic myocardium in dogs. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1995; 39 (4): 449–456.
2. Wärltler D.C., Pagel P.S., Kersten J.R. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*. 2000; 92 (1): 253–259.
3. Schlack W., Hollmann M., Stumpeck J., Thamer V. Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76 (6): 860–867.
4. De Hert S.G., Turani F., Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584–1593.
5. Cason B.A., Gamperl A.K., Slocum R.E., Hickey R.F. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology*. 1997; 87 (5): 1182–1190.
6. Tomai F., De Paulis R., Penta de Peppo A., Colagrande L., Caprara E., Polisca P., De Matteis G., Ghini A.S., Forlani S., Colella D., Chiariello L. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29 (9): 1007–1014.
7. De Hert S., Vlasselaers D., Barbé R., Ory J.P., Dekegel D., Donnadonni R., Demeere J.L., Mulier J., Wouters P. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009; 64 (9): 953–960.
8. De Hert S.G., Longrois D., Yang H., Fleisher L.A. Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2008; 59 (1): 19–25.
9. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое преколондиционирование. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 59–65.
10. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое преколондиционирование. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 61–66.
11. Cleveland J.C.Jr., Meldrum D.R., Cain B.S., Banerjee A., Harken A.H. Oral sulfonyleurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. *Circulation*. 1997; 96 (1): 29–32.
12. Klepzig H., Kober G., Matter C., Luus H., Schneider H., Boedeker K.H., Kiowski W., Amann F.W., Gruber D., Harris S., Burger W. Sulfonyleureas and ischaemic preconditioning. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (6): 439–446.
13. Molajavi A., Preckel B., Comfure T., Müllenheim J., Thämer V., Schlack W. Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology*. 2001; 94 (4): 623–629.
14. Müllenheim J., Fräsdorf J., Preckel B., Thämer V., Schlack W. Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts *in vivo*. *Anesthesiology*. 2001; 94 (4): 630–636.
15. Müllenheim J., Rulands R., Wietschorke T., Fräsdorf J., Preckel B., Schlack W. Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+)-Ketamine. *Anesth. Analg.* 2001; 93 (2): 265–270.
16. Kozłowski R.Z., Ashford M.L.J. Barbiturates inhibit ATP-K⁺ channels and voltage-activated currents in CRI-G1 insulin-secreting cells. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 103 (4): 2021–2029.
17. Tsutsumi Y., Oshita S., Kitahata H., Kuroda Y., Kawano T., Nakaya Y. Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels by thiamylal in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology*. 2000; 92 (4): 1154–1159.
18. Müllenheim J., Molajavi A., Preckel B., Thämer V., Schlack W. Thiopentone does not block ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Can. J. Anesth.* 2001; 48 (8): 784–789.
19. Murphy P.G., Myers D.S., Davies M.J., Webster N.R., Jones J.G. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br. J. Anaesth.* 1992; 68 (6): 613–618.
20. Kokita N., Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology*. 1996; 84 (1): 117–127.
21. Sztark F., Ichas F., Ouhabi R., Dabadie P., Mazat J.P. Effects of the anaesthetic propofol on the calcium-induced permeability transition of rat heart mitochondria: direct pore inhibition and shift of the gating potential. *FEBS Letters*. 1995; 368 (1): 101–104.

22. Kim J.M., Jang Y.H., Kim J. Morphine and remifentanyl-induced cardioprotection: its experimental and clinical outcomes. *Korean J. Anesthesiol.* 2011; 61 (5): 358–366.
23. Ebel D., Schlack W., Comfure T., Preckel B., Thämer V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83 (6): 903–908.
24. Xia Z., Huang Z., Ansley D.M. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (3): 527–532.
25. Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., Гудымович В.Г. Севофлуран в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009; 2 (2): 58–65.
26. Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 1982; 3: 78–80.
27. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Борисов К.Ю. Механизмы фармакологического preconditionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы – 3-бета прямого и непрямого действия. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 37–43.
28. Гребенчиков О.А., Мурачев А.С., Левиков Д.И., Селиванов Д.Д., Лихванцев В.В. Ингаляционная индукция на основе севофлурана у пожилых больных высокого риска в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (3): 59–62.
29. Baines C.P., Pass J.M., Ping P. Protein kinases and kinase-modulated effectors in the late phase of ischemic preconditioning. *Basic. Res. Cardiol.* 2001; 96 (3): 207–218.
30. Strasser R.H., Braun-Dullaeus R., Walendzik H., Marquetant R. Alpha 1-receptor-independent activation of protein kinase C in acute myocardial ischemia. Mechanisms for sensitization of the adenyl cyclase system. *Circ. Res.* 1992; 70 (6): 1304–1312.
31. Kawamura S., Yoshida K., Miura T., Mizukami Y., Matsuzaki M. Ischemic preconditioning translocates PKC-delta and -epsilon, which mediate functional protection in isolated rat heart. *Am. J. Physiol.* 1998; 275 (6 Pt 2): H2266–H2271.
32. Billman G.E. Role of ATP sensitive potassium channel in extracellular potassium accumulation and cardiac arrhythmias during myocardial ischaemia. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28 (6): 762–769.
33. Murata M., Akao M., O'Rourke B., Marbán E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca^{2+} overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. *Circ. Res.* 2001; 89 (10): 891–898.
34. Wang L., Cherednichenko G., Hernandez L., Halow J., Camacho S.A., Figueredo V., Schaefer S. Preconditioning limits mitochondrial Ca^{2+} during ischemia in rat hearts: role of K(ATP) channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280 (5): H2321–H2328.
35. Zaugg M., Lucchinetti E., Spahn D.R., Pasch T., Schaub M.C. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology.* 2002; 97 (1): 4–14.
36. de Ruijter W., Musters R.J., Boer C., Stienen G.J., Simonides W.S., de Lange J.J. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K+ATP channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (5): 1370–1376.
37. Murry C.E., Richard V.J., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: is the protective effect mediated by free radical induced myocardial stunning? *Circulation.* 1988; 78 (2): 77–84.
38. Chen W., Gabel S., Steenbergen C., Murphy E. A redox-based mechanism for cardioprotection induced by ischemic preconditioning in perfused rat. *Heart Circ. Res.* 1995; 77 (2): 424–429.
39. Forbes R.A., Steenbergen C., Murphy E. Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism. *Circ. Res.* 2001; 88 (8): 802–809.
40. Griffiths E.J., Halestrap A.P. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem. J.* 1995; 307 (1): 93–98.
41. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W., Ziman B.D., Wang S., Ytrehus K., Antos C.L., Olson E.N., Sollott S.J. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549.
42. Sato T., Sasaki N., O'Rourke B., Marbán E. Adenosine primes the opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels: a key step in ischemic preconditioning? *Circulation.* 2000; 102 (7): 800–805.
43. Tong H., Imahashi K., Steenbergen C., Murphy E. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway is cardioprotective. *Circ. Res.* 2002; 90 (4): 377–379.
44. Wu Q.L., Shen T., Shao L.L., Ma H., Wang J.K. Ischemic postconditioning mediates cardioprotection via PI3K/GSK-3 β /b-catenin signaling pathway in ischemic rat myocardium. *Shock.* 2012; 38 (2): 165–169.
45. Onishi A., Miyamae M., Kaneda K., Kotani J., Figueredo V.M. Direct evidence for inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by sevoflurane preconditioning in cardiomyocytes: comparison with cyclosporine A. *Eur. J. Pharmacol.* 2012; 675 (1–3): 40–46.
46. Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science.* 1998; 281 (5381): 1309–1312.
47. Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? *Front Physiol.* 2013; 4: 95.
48. Siemen D., Ziemer M. What is the nature of the mitochondrial permeability transition pore and what is it not? *IUBMBLife.* 2013; 65 (3): 255–262.

References

1. Takahata O., Ichihara K., Ogawa H. Effects of sevoflurane on ischaemic myocardium in dogs. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1995; 39 (4): 449–456.
2. Warltier D.C., Pagel P.S., Kersten J.R. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology.* 2000; 92 (1): 253–259.
3. Schlack W., Hollmann M., Stunneke J., Thamer V. Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76 (6): 860–867.
4. De Hert S.G., Turani F., Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584–1593.
5. Cason B.A., Gamperl A.K., Slocum R.E., Hickey R.F. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology.* 1997; 87 (5): 1182–1190.
6. Tomai F., De Paulis R., Penta de Peppo A., Colagrande L., Caprara E., Polisca P., De Matteis G., Ghini A.S., Forlani S., Colella D., Chiariello L. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G. Ital. Cardiol.* 1999; 29 (9): 1007–1014.
7. De Hert S., Vlasselaers D., Barbé R., Ory J.P., Dekegel D., Donnadoni R., Demeere J.L., Mulier J., Wouters P. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia.* 2009; 64 (9): 953–960.
8. De Hert S.G., Longrois D., Yang H., Fleisher L.A. Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2008; 59 (1): 19–25.
9. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ishemicheskoe i farmakologicheskoe preconditionirovanie. [Ischemic and pharmacological preconditioning]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (6): 59–65. [In Russ.]
10. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ishemicheskoe i farmakologicheskoe preconditionirovanie. [Ischemic and pharmacological preconditioning]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (1): 61–66. [In Russ.]
11. Cleveland J.C.Jr., Meldrum D.R., Cain B.S., Banerjee A., Harken A.H. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. *Circulation.* 1997; 96 (1): 29–32.
12. Klepzig H., Kober G., Matter C., Luus H., Schneider H., Boedeker K.H., Kiowski W., Amann F.W., Gruber D., Harris S., Burger W. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (6): 439–446.
13. Molojavji A., Preckel B., Comfure T., Thämer J., Thämer V., Schlack W. Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology.* 2001; 94 (4): 623–629.
14. Müllenheim J., Frässdorf J., Preckel B., Thämer V., Schlack W. Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts *in vivo*. *Anesthesiology.* 2001; 94 (4): 630–636.
15. Müllenheim J., Rulands R., Wietschorke T., Frässdorf J., Preckel B., Schlack W. Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+)-Ketamine. *Anesth. Analg.* 2001; 93 (2): 265–270.
16. Kozłowski R.Z., Ashford M.L.J. Barbiturates inhibit ATP-K+ channels and voltage-activated currents in CRI-G1 insulin-secreting cells. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 103 (4): 2021–2029.
17. Tsutsumi Y., Oshita S., Kitahata H., Kuroda Y., Kawano T., Nakaya Y. Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels by thiamylal in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology.* 2000; 92 (4): 1154–1159.
18. Müllenheim J., Molojavji A., Preckel B., Thämer V., Schlack W. Thiopentone does not block ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Can. J. Anesth.* 2001; 48 (8): 784–789.
19. Murphy P.G., Myers D.S., Davies M.J., Webster N.R., Jones J.G. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br. J. Anaesth.* 1992; 68 (6): 613–618.

20. Kokita N., Hara A. Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology*. 1996; 84 (1): 117–127.
21. Sztark F., Ichas F., Ouhabi R., Dabadie P., Mazat J.P. Effects of the anaesthetic propofol on the calcium-induced permeability transition of rat heart mitochondria: direct pore inhibition and shift of the gating potential. *FEBS Letters*. 1995; 368 (1): 101–104.
22. Kim J.M., Jang Y.H., Kim J. Morphine and remifentanyl-induced cardioprotection: its experimental and clinical outcomes. *Korean J. Anesthesiol.* 2011; 61 (5): 358–366.
23. Ebel D., Schlack W., Comfure T., Preckel B., Thämer V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83 (6): 903–908.
24. Xia Z., Huang Z., Ansley D.M. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (3): 527–532.
25. Shevchenko Yu.L., Gorokhovatsky Yu.I., Azizova O.A., Gudymovich V.G. Sevofluran v kardiokhirurgii. [Sevoflurane in cardiac surgery]. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2009; 2 (2): 58–65. [In Russ.]
26. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel L.Z. Modelirovanie klinicheskoi smerti i postreanimatsionnoi bolezni u kryss. [Simulation of clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 1982; 3: 78–80. [In Russ.]
27. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu. Mekhanizmy farmakologicheskogo prekontitsionirovaniya mozga i sravnitel'naya effektivnost preparatov – ingibitorov glikogen-sintetazy-kinazy-3-beta pryamogo i nepryamogo deystviya. [The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs – direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3 β inhibitors]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (6): 37–43. [In Russ.]
28. Grebenchikov O.A., Murachev A.S., Levikov D.I., Selivanov D.D., Likhvantsev V.V. Ingalyatsionnaya induktsiya na osnove sevoflurana u pozhiblykh bolnykh vysokogo riska v nekardialnoi khirurgii. [Sevoflurane-based inhalation induction in high-risk elderly patients during noncardiac surgery]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (3): 59–62. [In Russ.]
29. Baines C.P., Pass J.M., Ping P. Protein kinases and kinase-modulated effectors in the late phase of ischemic preconditioning. *Basic. Res. Cardiol.* 2001; 96 (3): 207–218.
30. Strasser R.H., Braun-Dullaeus R., Walendzik H., Marquetant R. Alpha 1-receptor-independent activation of protein kinase C in acute myocardial ischemia. Mechanisms for sensitization of the adenylyl cyclase system. *Circ. Res.* 1992; 70 (6): 1304–1312.
31. Kawamura S., Yoshida K., Miura T., Mizukami Y., Matsuzaki M. Ischemic preconditioning translocates PKC-delta and -epsilon, which mediate functional protection in isolated rat heart. *Am. J. Physiol.* 1998; 275 (6 Pt 2): H2266–H2271.
32. Billman G.E. Role of ATP sensitive potassium channel in extracellular potassium accumulation and cardiac arrhythmias during myocardial ischaemia. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28 (6): 762–769.
33. Murata M., Akao M., O'Rourke B., Marbán E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca²⁺ overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. *Circ. Res.* 2001; 89 (10): 891–898.
34. Wang L., Cherednichenko G., Hernandez L., Halow J., Camacho S.A., Figueredo V., Schaefer S. Preconditioning limits mitochondrial Ca²⁺ during ischemia in rat hearts: role of K(ATP) channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280 (5): H2321–H2328.
35. Zaugg M., Lucchinetti E., Spahn D.R., Pasch T., Schaub M.C. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology*. 2002; 97 (1): 4–14.
36. de Ruijter W., Musters R.J., Boer C., Stienen G.J., Simonides W.S., de Lange J.J. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K+ATP channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (5): 1370–1376.
37. Murry C.E., Richard V.J., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: is the protective effect mediated by free radical induced myocardial stunning? *Circulation*. 1988; 78 (2): 77–84.
38. Chen W., Gabel S., Steenbergen C., Murphy E. A redox-based mechanism for cardioprotection induced by ischemic preconditioning in perfused rat. *Heart Circ. Res.* 1995; 77 (2): 424–429.
39. Forbes R.A., Steenbergen C., Murphy E. Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism. *Circ. Res.* 2001; 88 (8): 802–809.
40. Griffiths E.J., Halestrap A.P. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem. J.* 1995; 307 (1): 93–98.
41. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W., Ziman B.D., Wang S., Ytrehus K., Antos C.L., Olson E.N., Sollott S.J. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549.
42. Sato T., Sasaki N., O'Rourke B., Marbán E. Adenosine primes the opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels: a key step in ischemic preconditioning? *Circulation*. 2000; 102 (7): 800–805.
43. Tong H., Imahashi K., Steenbergen C., Murphy E. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway is cardioprotective. *Circ. Res.* 2002; 90 (4): 377–379.
44. Wu Q.L., Shen T., Shao L.L., Ma H., Wang J.K. Ischemic postconditioning mediates cardioprotection via PI3K/GSK-3 β /catenin signaling pathway in ischemic rat myocardium. *Shock*. 2012; 38 (2): 165–169.
45. Onishi A., Miyamae M., Kaneda K., Kotani J., Figueredo V.M. Direct evidence for inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by sevoflurane preconditioning in cardiomyocytes: comparison with cyclosporine A. *Eur. J. Pharmacol.* 2012; 675 (1–3): 40–46.
46. Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science*. 1998; 281 (5381): 1309–1312.
47. Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore: a mystery solved? *Front Physiol.* 2013; 4: 95.
48. Siemen D., Ziemer M. What is the nature of the mitochondrial permeability transition pore and what is it not? *IUBMBLife*. 2013; 65 (3): 255–262.

Поступила 01.05.13