

## Анестезиологическое прекондиционирование тонкой кишки на фоне геморрагической гипотензии

А. В. Ефремов\*, Т. П. Храмых, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева

Омский государственный медицинский университет Минздрава России,  
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

## Anesthetic Preconditioning of the Small Intestine in Hemorrhagic Hypotension

Anatoly V. Efremov\*, Tatyana P. Khramikh, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
12 Lenin Str., 644099 Omsk, Russia

**Для цитирования:** А. В. Ефремов, Т. П. Храмых, Н. В. Говорова, О. В. Корпачева. Анестезиологическое прекондиционирование тонкой кишки на фоне геморрагической гипотензии. Общая реаниматология. 2021; 17 (2): 45–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-45-54> [На русск. и англ.]

**For citation:** Anatoly V. Efremov, Tatyana P. Khramikh, Natalia V. Govorova, Olga V. Korpacheva. Anesthetic preconditioning of the small intestine in hemorrhagic hypotension. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 45–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-45-54> [In Russ. and Engl.]

### Резюме

**Цель исследования.** Выявление прекондиционирующего эффекта севофлурана на слизистую оболочку тонкой кишки при геморрагической гипотензии в эксперименте.

**Материал и методы исследования.** Обследовали 106 крыс-самцов, распределенных на 2 группы: 1-я группа — с применением эфира ( $n=40$ ) и 2-я группа — с применением севофлурана ( $n=40$ ). В 2 контрольные группы входили интактные животные: 10 крыс наркотизировали эфиром, 10 — севофлураном. 6 животных погибли ко 2-му часу геморрагической гипотензии на фоне эфирного наркоза. Исследовательские точки геморрагической гипотензии — 15 мин., 30 мин., 1 ч и 2 ч. Амилолитическую активность слизистой оболочки тонкой кишки определяли методами Э. А. Забелинского, В. W. Smith и I. M. Рое в модификации А. М. Уголева. Результаты обрабатывали статистически непараметрическим методом Манна–Уитни.

**Результаты.** На 15-й мин геморрагической гипотензии во всех отделах тонкой кишки активность фракций амилазы во 2-й группе животных была значимо ниже, чем в 1-й группе. К 30-й мин. геморрагической гипотензии во всех отделах тонкой кишки активность фракций фермента во 2-й группе оставалась значимо ниже, чем в 1-й группе, с разницей, в среднем, от 2 до 9 раз ( $p=0,01$ ;  $p<0,001$ ), а через 1 ч геморрагической гипотензии — ниже, в среднем, в 2 и 4 раза ( $p=0,02$ ;  $p<0,001$ ). Ко 2-му часу геморрагической гипотензии в двенадцатиперстной кишке активность практически всех фракций амилазы во 2-й группе животных оставалась значимо ниже в 3–4 раза по сравнению с 1-й группой. Однако в тощей и подвздошной кишке наблюдали значимо более высокую активность трудно десорбируемой и внутриклеточной фракций амилазы по сравнению с контролем.

**Заключение.** При проведении анестезиологического пособия севофлураном на фоне геморрагической гипотензии в течение 1 часа эксперимента выявили снижение экскреторной функции поджелудочной железы, стабилизацию щеточной каймы слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки, в том числе, и мембран энтероцитов. Через 2 часа после кровопотери выявили биохимические признаки повреждения щеточной каймы в тощем и подвздошном отделах тонкой кишки.

**Ключевые слова:** севофлуран; прекондиционирование; геморрагический шок; крысы

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

### Summary

**Aim of the study.** To investigate the preconditioning effect of sevoflurane on small intestinal mucosa in experimental hemorrhagic hypotension.

**Material and methods.** The study was performed on a cohort of 106 male rats that included two experimental groups: one exposed to ether (Group 1,  $n=40$ ) and another one exposed to sevoflurane (Group 2,  $n=40$ );

#### Адрес для корреспонденции:

\*Анатолий Владимирович Ефремов  
E-mail: efremov.anatoly.55@gmail.com

#### Correspondence to:

\*Anatoly V. Efremov  
E-mail: efremov.anatoly.55@gmail.com

two control groups included 20 intact animals, of which 10 were anesthetized with ether and 10 with sevoflurane. Six animals were excluded from the study because they died by the 2<sup>nd</sup> hour of hemorrhagic hypotension under ether anesthesia. The study parameters were measured at 15 min, 30 min, 1 h, and 2 h of hemorrhagic hypotension. Amylolytic activity of the small intestine mucosa was determined by E. A. Zabelinsky, B. W. Smith and I. M. Roe technique modified by A. M. Ugolev. The data were statistically analyzed using the nonparametric Mann–Whitney method.

**Results.** By 15 min of hemorrhagic hypotension, the activity of amylase fractions in all small intestine regions in Group 2 animals was significantly lower vs the Group 1 rats. By 30 min of hemorrhagic hypotension, the activity of the enzyme fractions in all small intestine regions in Group 2 animals remained significantly lower than in Group 1, by an average of 2 to 9 times ( $P=0.01$ ;  $P<0.001$ ), and after 1 h of hemorrhagic hypotension, it was 2 and 4 times lower ( $P=0.02$ ;  $P<0.001$ ). By the 2<sup>nd</sup> hour of hemorrhagic hypotension, the activity of nearly all duodenal amylase fractions in the Group 2 animals remained 3–4 times lower compared to Group 1. Meanwhile, a significantly higher activity of slowly desorbing and intracellular amylase fractions vs the control group was observed in jejunum and ileum.

**Conclusion.** In hemorrhagic hypotension under sevoflurane anesthesia, a decrease of the pancreas excretory function, stabilization of the brush border of the mucosa of all small intestine regions, including enterocyte membranes, was found during the first hour of experiment. Two hours after the hemorrhage, the biochemical evidence of brush border damage in the jejunum and ileum was revealed.

**Keywords:** sevoflurane; preconditioning; hemorrhagic shock; rats

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-45-54

## Введение

Одним из наиболее частых осложнений оперативных вмешательств в хирургии является массивная кровопотеря, летальность от которой в раннем послеоперационном периоде достигает 65% [1, 2]. Причиной такого исхода является стремительно развивающийся геморрагический шок, патогенез которого подробно изучен, в том числе и с позиции формирования синдрома ишемии-реперфузии [3, 4]. В настоящее время известны механизмы не только реперфузионного повреждения сердца, но и экстракардиальных систем, в частности, желудочно-кишечного тракта [5–8]. Достаточно подробно описаны стадии кишечной недостаточности, последовательно формирующиеся на фоне длительной геморрагической гипотензии и характеризующиеся функциональным изменением пищеварительно-транспортного конвейера, нарушением пристеночного пищеварения и всасывания; возникновением эндотоксемии воротной вены и декомпенсацией основных детоксикационных систем организма с последующим развитием синдрома эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности [9]. В связи с этим, возникает вопрос о профилактике кишечной недостаточности, непосредственно влияющей на течение и исход послеоперационного периода.

В настоящее время при проведении полостных операций для анестезиологического пособия широко применяется ингаляционный анестетик — севофлюран, обладающий уже доказанным эффектом preconditionирования [6, 10–16]. Анестезиологическое прекон-

## Introduction

Massive blood loss is one of the most frequent surgical complications with mortality reaching 65% in the early postoperative period [1, 2]. This is due to a rapidly progressing hemorrhagic shock, which has been extensively studied, including within the ischemia-reperfusion syndrome framework [3, 4]. Currently, the mechanisms of reperfusion damage of heart and other organs, particularly gastrointestinal tract, are known [5–8]. Detailed descriptions of the stages of intestinal failure, consistently developing in prolonged hemorrhagic hypotension and characterized by abnormal function of the digestive transport pathways, impaired parietal intestinal digestion and absorption, portal vein endotoxemia and decompensated major body detoxification systems followed by endogenous intoxication and multiple organ failure syndrome [9]. Therefore, the issue of intestinal failure prevention, which directly affects the postoperative period and its outcome, appears relevant.

Currently, sevoflurane, an inhaled anesthetic agent with a proven preconditioning effect, is widely used for anesthesia during major surgeries [6, 10–16]. Sevoflurane-induced heart and brain anesthetic preconditioning has been extensively studied both in experiments and clinically [13–14, 17–18]. In particular, the effect of sevoflurane on functional recovery of animals after circulatory arrest with subsequent resuscitation has been revealed [17, 19]. In patients with heart failure this drug was associated with higher myocardial contractility, reduced tissue oxygen demand, and improved microcirculation [14]. Sevoflurane-based inhaled anesthesia induction allowed to achieve

диционирование сердца и головного мозга этим препаратом активно изучается в эксперименте и клинике [13–14, 17–18]. В частности, выявлено влияние севофлурана на функциональное восстановление животных после остановки кровообращения с последующей реанимацией [17, 19]. У пациентов с сердечной недостаточностью данный препарат обеспечивал более высокие показатели сократительной функции миокарда, уменьшал потребность тканей в кислороде, способствовал адекватной микроциркуляции [14]. Было доказано, что введение ингаляционной индукции на основе севофлурана в анестезию позволяло добиваться большей гемодинамической стабильности у пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений [20].

Опираясь на уже известные особенности фармакодинамики севофлурана, гипотетически можно выдвинуть предположение о том, что его прекодиционирующий эффект может наблюдаться и в тонкой кишке, находящейся в условиях ишемии при кровопотере; и, в определенной степени, профилактить ее повреждение, закономерно приводящее к нарушениям моторики, переваривания и всасывания пищевых веществ, а также повышению проницаемости кишечной стенки.

Цель исследования — выявление прекодиционирующего эффекта севофлурана на слизистую оболочку тонкой кишки при геморрагической гипотензии в эксперименте.

## Материал и методы

Исследование выполнили на 106 белых беспородных крысах-самцах, выращенных в питомнике г. Новосибирска и находившихся на передержке в виварии кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии Омского государственного медицинского университета в одинаковых условиях [21]. В исследование включали животных массой 200–230 г через 10–12 часов после последнего кормления при свободном доступе к воде. Животных разделили на 1-ю группу сравнения, в которой применяли эфир ( $n=40$ ), и 2-ю основную группу, в которой использовали севофлюран ( $n=40$ ). Согласно модели геморрагической гипотензии, в каждой группе выделили 4 исследовательские точки — 15 и 30 минут, 1 и 2 часа после кровопотери.

В две контрольные группы включили интактных животных, из них 10-ти крысам проводили наркоз эфиром, а 10-ти — севофлюраном. 6 животных погибли ко 2-му часу геморрагической гипотензии на фоне эфирного наркоза.

Животных вводили в наркоз с помощью масляной ингаляционной анестезии, затем интубировали трахею с помощью катетера для центральных вен (22G/22G «Bbraun»). Ингаляционную анестезию проводили с помощью оригинального устройства (патент РФ на полезную модель № 178264 «Устройство для проведения анестезиологического пособия

greater hemodynamic stability in patients with high risk of cardiac complications [20].

Based on the known pharmacodynamic features of sevoflurane, we can hypothesize that its preconditioning effect can also be observed in the small intestine in ischemia associated with blood loss and, to some extent, prevent its damage, which naturally leads to disorders of motility, digestion and absorption, as well as increased permeability of the intestinal wall.

The aim of the study was to reveal the preconditioning effect of sevoflurane on small intestinal mucosa in experimental hemorrhagic hypotension.

## Materials and Methods

The study was performed on 106 male white outbred rats from Novosibirsk nursery and kept in the animal house of the Department of Topographical Anatomy and Operative Surgery of Omsk State Medical University under the same conditions [21]. The animals weighing 200–230 g 10–12 hours after the last feeding with free access to water were included in the study. The animals were divided into the Group 1 (comparison, exposed to ether,  $n=40$ ), and Group 2 (main, exposed to sevoflurane,  $n=40$ ). According to the hemorrhagic hypotension model, in each group 4 study time points were assigned: 15 and 30 minutes, 1 and 2 hours after the blood loss.

Two control groups included intact animals, of which 10 rats were anesthetized with ether and 10 with sevoflurane. Six animals exposed to ether anesthesia died by the second hour of hemorrhagic hypotension.

The animals were anesthetized using mask inhalation anesthesia, then their tracheas were intubated using a central vein catheter (22G/22G «B. Braun»). Inhaled anesthesia was performed using an original device (RF utility patent No. 178264 «Device for anesthesia in small laboratory animals» dated March 28, 2018) with the selected drug until the surgical stage of anesthesia was reached. The following concentrations were used: 2–2.5 MAC at the beginning of anesthesia; 0.5–0.75 MAC to maintain anesthesia.

To simulate hemorrhagic hypotension, catheterization of the common carotid artery was performed using a 26 G catheter («B. Braun»). To prevent blood clotting the animals were injected with heparin 500 IU/kg. The hemorrhagic hypotension was modeled by acute bleeding while maintaining the systemic blood pressure at 40 mm Hg (RF Patent for utility model № 49442 «Device for modeling of hemorrhagic hypotension in small laboratory animals» dated November 27, 2005).

After 15 and 30 min, 1 and 2 h after the blood loss resection of all small intestine segments weighing 25–30 mg was performed to determine the enzymatic activity of its mucosa according to the E. A. Zabelinsky technique [22]. The technique is based on comparison of amylolytic activity of 5 samples taken from a fragment of mucosa of all small intestine regions and is used for evaluation of intraluminal and contact digestion. The first sample (C) reflects the activity of pancreatic  $\alpha$ -amylase of the small intestine glycocalyx. Subsequent three tests ( $D_1$ ,  $D_2$  and  $D_3$ ) reveal the activity of  $\gamma$ -amylase desorbed from the brush border of the small intestinal mucosa, and the fifth test (G) shows intracellular enzyme activity.



мелким лабораторным животным» от 28.03.2018 г.) выбранным препаратом до достижения хирургической стадии наркоза. Использовали следующие концентрации: 2–2,5 МАК при начале анестезии; 0,5–0,75 МАК для поддержания анестезии.

С целью моделирования геморрагической гипотензии проводили катетеризацию общей сонной артерии катетером 26 G, «В Braun». Для предотвращения свертывания крови животным вводили гепарин в дозировке 500 ЕД/кг. Моделирование геморрагической гипотензии проводили острым кровопусканием с поддержанием системного артериального давления на уровне 40 мм рт. ст. (Патент РФ на полезную модель № 49442 «Устройство для моделирования геморрагической гипотензии у мелких лабораторных животных» от 27 ноября 2005 г.).

Через 15 и 30 мин, 1 и 2 ч после кровопотери проводили резекцию сегментов всех отделов тонкой кишки массой 25–30 мг с целью определения ферментативной активности ее слизистой оболочки по методу Э. А. Забелинского [22]. Методика основана на сравнении амилолитической активности 5 проб, взятых с фрагмента слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки, и применяется для оценки полостного и пристеночного пищеварения. Первая проба (С) характеризует активность панкреатической  $\alpha$ -амилазы гликокаликса тонкой кишки. Последующие три пробы (D1, D2 и D3) позволяют выявить активность  $\gamma$ -амилазы, десорбируемой со щеточной каймы слизистой оболочки тонкой кишки, а пятая проба (G) — внутриклеточную активность ферментов.

В полученных пробах амилолитическую активность определяли по методике, предложенной В. W. Smith и I. M. Roe в модификации А. М. Уголева [23]. Содержание негидролизованного крахмала определяли на спектрофотометре (СФ-46) при длине волны 580 нм путем сравнения опытного и контрольного растворов и выражали в условных единицах.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0». Характеристики количественных данных представили в виде Me [LQ; HQ]. Для оценки различий в двух совокупностях применяли критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Первый этап исследования заключался в сравнительной оценке амилолитической активности слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки в 2-х контрольных группах, обусловленных выбором анестетика — эфира или севофлюрана.

Результаты, представленные в табл. 1, демонстрируют статистически значимые различия в амилолитической активности слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки у крыс контрольных групп, характеризующиеся более низкими показателями на фоне севоф-

Amylolytic activity in the obtained samples was determined by the technique proposed by B. W. Smith and I. M. Roe modified by A. M. Ugolev [23]. The content of non-hydrolyzed starch was determined using spectrophotometer (SF-46) at 580 nm wavelength by comparing the experimental and control solutions and expressed in CU (conventional units).

Statistical analysis of the results was performed using the STATISTICA 10.0 software package. Quantitative data were presented as Me [LQ; HQ]. Mann–Whitney test was used to assess the significance of difference between any two groups. The cut-off level of significance for testing statistical hypotheses in this study was 0.05.

## Results and Discussion

The first stage of the study was a comparative assessment of the amylolytic activity of the mucosa from all regions of the small intestine in both control groups based on the choice of anesthetic agent, either ether or sevoflurane.

The results presented in Table 1 show significant differences in amylolytic activity of the mucous membrane of all small intestine regions in control rats, characterized by lower values under sevoflurane exposure vs the ether anesthesia. Since all animals were taken in the experiment 12 hours after feeding, the results obtained indicate stimulation of pancreatic excretory function and increased activity of brush border fractions of all small intestine regions, including intracellular enzymes, in animals exposed to ether.

At the second stage of the study, we obtained the values of amylolytic activity of the mucosa of three small intestine regions, namely duodenum, jejunum and ileum, in rats exposed to sevoflurane and ether in different periods of hemorrhagic hypotension (Tables 2, 3).

In the duodenum, after 15 mins of hemorrhagic hypotension, the activity of practically all enzyme fractions in Group 2 animals was significantly lower vs the Group 1. However, when compared with controls on sevoflurane, the activities of the luminal and rapidly desorbing enzyme fractions in Group 2 were 44% and 65% higher, respectively. The activity values of the medium-rate and slowly desorbing fractions as well as of the intracellular enzymes in Group 2 did not differ from the control values on sevoflurane. A similar trend toward low activity values for all amylase fractions in Group 2 vs Group 1 was seen in the jejunum and ileum, and intracellular enzyme values did not differ from control ones (Table 2).

By 30 min of hemorrhagic hypotension in almost all regions of the small intestine, the activity of amylase fractions remained low in the Group 2 vs Group 1 with an average 2-to-9-fold difference, respectively. At the same time, the activity of desorbing amylase fractions was higher than the control values. It is noteworthy that the activity of intracellular enzymes in Group 2 still did not differ from the control values on sevoflurane (Table 2).

**Таблица 1. Амилолитическая активность (усл. ед.) тонкой кишки при анестезии эфиром и севофлураном в контрольных группах крыс, Ме [LQ; HQ].****Table 1. Intestinal amylolytic activity (units) under ether and sevoflurane anesthesia in the control groups, Me [LQ; HQ].**

Parameters	Enzyme fractions				
	C	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	G
Duodenum					
Ether	0.80 [0.71; 0.82]	0.76 [0.73; 0.86]	0.60 [0.46; 0.66]	0.38 [0.31; 0.56]	0.48 [0.39; 0.57]
Sevoflurane	0.27 [0.20; 0.34]	0.29 [0.22; 0.36]	0.42 [0.28; 0.51]	0.29 [0.19; 0.41]	0.24 [0.15; 0.32]
	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> <0.001
Jejunum					
Ether	0.76 [0.60; 0.80]	0.73 [0.57; 0.88]	0.56 [0.45; 0.61]	0.53 [0.31; 0.59]	0.34 [0.31; 0.39]
Sevoflurane	0.21 [0.11; 0.33]	0.20 [0.12; 0.29]	0.23 [0.10; 0.34]	0.24 [0.16; 0.32]	0.22 [0.08; 0.29]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> =0.02
Ileum					
Ether	0.71 [0.66; 0.86]	0.66 [0.63; 0.68]	0.54 [0.42; 0.60]	0.34 [0.28; 0.36]	0.32 [0.16; 0.41]
Sevoflurane	0.17 [0.11; 0.32]	0.30 [0.24; 0.39]	0.24 [0.16; 0.32]	0.20 [0.11; 0.32]	0.16 [0.07; 0.28]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> =0.01

**Note.** For tables 1–3: *P* — statistical significance of intergroup differences.

**Примечание.** Для табл. 1–3: enzyme fractions — фракции фермента; duodenum — 12-перстная кишка; jejunum — тощая кишка; ileum — подвздошная кишка; ether — эфир. *p* — уровень значимости межгрупповых различий.

люрана по сравнению с эфирным наркозом. Поскольку всех животных брали в эксперимент спустя 12 часов после кормления, полученные результаты свидетельствуют о стимуляции экскреторной функции поджелудочной железы и повышении активности фракций щеточной каймы всех отделов тонкой кишки, включая внутриклеточные ферменты, на фоне эфира.

На втором этапе исследования получили показатели амилолитической активности слизистой оболочки трех отделов тонкой кишки, двенадцатиперстного, тощего и подвздошного, у крыс на фоне анестезии севофлураном и эфиром в различные сроки геморрагической гипотензии (табл. 2, 3).

На 15-й мин геморрагической гипотензии в двенадцатиперстной кишке активность практически всех фракций фермента во 2-й группе животных была значительно снижена относительно показателей 1-й группы. Однако при сравнении с контрольными показателями на севофлюране активности полостной и легко десорбируемых фракций фермента во 2-й группе были выше на 44 и 65%, соответственно. Показатели активности средне и трудно десорбируемых фракций, а также внутриклеточных ферментов во 2-й группе не отличались от контрольных значений на севофлюране. Подобная тенденция к низким показателям активности всех фракций амилазы во 2-й группе по сравнению с 1-й прослеживалась в тощей и подвздошной кишках, причем показатели внутриклеточных ферментов не отличались от контрольных (табл. 2).

К 30 мин. геморрагической гипотензии практически во всех отделах тонкой кишки активность фракций амилазы оставались низ-

After 1 h of hemorrhagic hypotension in the Group 2, amylolytic activity of fractions of all small intestine regions remained on the average 2–4 times lower than in the Group 1. The measurement of the intracellular enzyme activity revealed lower values (by 50–60%) vs the Group 1 animals. Meanwhile, the enzymatic activity values in Group 2, in general, did not differ from the control ones, except for the jejunum, where the slowly desorbing fraction exceeded the control values by 44% (Table 3).

By the 2<sup>nd</sup> h of hemorrhagic hypotension in the duodenum the activity of practically all amylase fractions in the Group 2 animals remained 3–4 times lower vs Group 1 and did not differ from the control. However, in the jejunum and ileum along with the low activity of intraluminal and rapidly desorbing fractions in the sevoflurane group, high activity of slowly desorbing and intracellular fractions vs the control values was seen while no such differences were observed with the group of animals exposed to ether anesthesia (Table 3).

In general, at all time points of hemorrhagic hypotension there was a trend to reduced amylolytic activity of intraluminal (pancreatic), desorbing and intracellular enzyme fractions in all small intestine regions down to control values in sevoflurane-exposed animals vs the ether-exposed group. The only exception were slowly desorbing and intracellular fractions of the enzyme by the 2<sup>nd</sup> hour of the experiment, whose values did not differ from the ones in the Group 1.

Sevoflurane sparked interest due to the discovery of its additional effect, anesthetic preconditioning, which is effected through the stabilization of cell membranes under hypoxia, a major pathogenetic factor in massive blood loss [7, 12, 14]. Currently, there are publications on cardioprotective effect of this anesthetic agent confirmed by numer-

**Таблица 2. Амилолитическая активность (усл. ед.) тонкой кишки крыс при геморрагической гипотензии (15 и 30 мин), Ме [LQ; HQ].**

**Table 2. Rat small intestinal amylolytic activity (units) after 15 and 30 minutes of hemorrhagic hypotension, Me [LQ; HQ].**

Parameters	Enzyme fractions				
	C	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	G
<b>15 min</b>					
Duodenum					
Group 1	0.95 [0.80; 1.03]	0.82 [0.80; 1.10]	0.83 [0.72; 1.03]	0.74 [0.67; 0.83]	0.51 [0.40; 0.61]
Group 2	0.39 [0.25; 0.52]	0.48 [0.34; 0.65]	0.54 [0.08; 0.62]	0.35 [0.11; 0.60]	0.28 [0.24; 0.55]
	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01	<i>P</i> =0.001, <i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> <0.001
Jejunum					
Group 1	0.88 [0.75; 1.01]	0.73 [0.70; 0.85]	1.06 [0.99; 1.10]	0.59 [0.42; 0.60]	0.38 [0.30; 0.39]
Group 2	0.40 [0.29; 0.52]	0.44 [0.32; 0.56]	0.46 [0.34; 0.51]	0.52 [0.40; 0.58]	0.24 [0.11; 0.31]
	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.02	<i>P</i> =0.02, <i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01		<i>P</i> =0.02
Ileum					
Group 1	0.39 [0.35; 0.41]	0.71 [0.69; 0.75]	0.64 [0.63; 0.70]	0.54 [0.51; 0.68]	0.38 [0.24; 0.40]
Group 2	0.25 [0.17; 0.32]	0.29 [0.19; 0.38]	0.59 [0.41; 0.69]	0.33 [0.31; 0.42]	0.21 [0.10; 0.29]
	<i>P</i> =0.02	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.02	<i>P</i> =0.03, <i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01	<i>P</i> =0.03
<b>30 min</b>					
Duodenum					
Group 1	1.17 [1.14; 1.20]	1.12 [1.10; 1.16]	1.02 [0.99; 1.12]	0.86 [0.80; 0.90]	0.61 [0.54; 0.63]
Group 2	0.28 [0.15; 0.38]	0.47 [0.39; 0.77]	0.59 [0.47; 0.82]	0.50 [0.42; 0.87]	0.31 [0.25; 0.51]
	<i>P</i> =0.001	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> <sub>ctr</sub> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> <sub>ctr</sub> <0.001	<i>P</i> =0.01
Jejunum					
Group 1	1.19 [1.18; 1.21]	1.13 [1.04; 1.16]	1.06 [0.99; 1.10]	0.82 [0.78; 1.20]	0.58 [0.54; 0.64]
Group 2	0.32 [0.19; 0.86]	0.29 [0.24; 0.77]	0.31	0.60 [0.52; 0.62]	0.28 [0.11; 0.34]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	0.16	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01	<i>P</i> =0.01
Ileum					
Group 1	1.20 [1.15; 1.21]	1.03 [0.98; 1.10]	0.80 [0.75; 0.94]	1.10 [0.97; 1.21]	0.55 [0.50; 0.61]
Group 2	0.26 [0.15; 0.41]	0.60 [0.49; 0.81]	0.92 [0.85; 1.06]	0.43 [0.31; 0.50]	0.32 [0.30; 0.37]
	<i>P</i> <0.01	<i>P</i> <0.001, <i>P</i> <sub>ctr</sub> <0.001	<i>P</i> <sub>ctr</sub> <0.001	<i>P</i> =0.001	<i>P</i> <0.001

**Note.** Note. For tables 2, 3: *P* — statistical significance of intergroup differences; *P*<sub>ctr</sub> — significance of Group 2 parameters vs the control group (the sevoflurane control group values are shown in table 1).

**Примечание.** Для табл. 2, 3: *p* — уровень значимости различий между показателями групп; *p*<sub>ctr</sub> — уровень значимости различия 2-й группы по сравнению с контрольной (значения контрольной группы «Sevoflurane» — в табл. 1).

**Таблица 3. Амилолитическая активность тонкой кишки крыс в условиях геморрагической гипотензии (1 и 2 часа), Ме [LQ; HQ].**

**Table 3. Rat small intestinal amylolytic activity after 1 and 2 hours of hemorrhagic hypotension, Me [LQ; HQ].**

Parameters	Enzyme fractions				
	C	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	G
<b>1 h</b>					
Duodenum					
Group 1	0.99 [0.97; 1.17]	0.97 [0.94; 1.13]	0.92 [0.91; 0.97]	0.73 [0.54; 0.84]	0.46 [0.31; 0.63]
Group 2	0.29 [0.19; 0.38]	0.33 [0.18; 0.51]	0.35 [0.19; 0.58]	0.37 [0.21; 0.52]	0.28 [0.23; 0.37]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01	<i>P</i> =0.02
Jejunum					
Group 1	1.01 [0.95; 1.11]	0.97 [0.75; 1.0]	0.96 [0.8; 1.0]	0.58 [0.21; 0.90]	0.66 [0.61; 0.82]
Group 2	0.30 [0.24; 0.41]	0.31 [0.26; 0.51]	0.28 [0.23; 1.24]	0.54 [0.27; 1.19]	0.28 [0.22; 0.35]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.02	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01	<i>P</i> =0.01
Ileum					
Group 1	1.03 [0.96; 1.11]	0.97 [0.92; 1.05]	0.63 [0.45; 0.90]	0.36 [0.31; 0.50]	0.56 [0.50; 0.86]
Group 2	0.23 [0.13; 0.40]	0.35 [0.32; 0.39]	0.45 [0.31; 0.93]	0.28 [0.20; 0.44]	0.26 [0.23; 0.35]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01		<i>P</i> =0.03
<b>2 h</b>					
Duodenum					
Group 1	1.20 [1.04; 1.63]	1.01 [0.86; 1.37]	0.72 [0.70; 0.97]	0.41 [0.24; 0.57]	0.53 [0.41; 0.61]
Group 2	0.30 [0.28; 0.32]	0.33 [0.19; 0.41]	0.34 [0.24; 0.43]	0.39 [0.19; 0.54]	0.38 [0.24; 0.51]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.01		<i>P</i> =0.03
Jejunum					
Group 1	0.97 [0.94; 1.14]	0.91 [0.72; 1.08]	0.56 [0.24; 0.94]	0.54 [0.27; 0.76]	0.48 [0.34; 0.61]
Group 2	0.23 [0.21; 0.25]	0.26 [0.19; 0.39]	0.22 [0.19; 0.34]	0.47 [0.28; 0.68]	0.39 [0.28; 0.58]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001		<i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.02	<i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.02
Ileum					
Group 1	0.92 [0.49; 1.20]	0.87 [0.37; 1.19]	0.43 [0.37; 0.49]	0.32 [0.20; 0.43]	0.56 [0.30; 0.62]
Group 2	0.20 [0.19; 0.21]	0.36 [0.26; 0.48]	0.39 [0.21; 0.55]	0.43 [0.41; 0.48]	0.49 [0.46; 0.61]
	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01	<i>P</i> <sub>ctr</sub> =0.01	<i>P</i> <sub>ctr</sub> <0.001

кой во 2-й группе по отношению к показателям в 1-й группе с разницей, в среднем, от 2 до 9 раз, соответственно. При этом активность десорбируемых фракций амилазы была выше контрольных значений. Примечательно, что активность внутриклеточных ферментов во 2-й группе, по-прежнему, не отличалась от контрольных значений на севофлюране (табл. 2).

Через 1 ч геморрагической гипотензии во 2-й группе амилитическая активность фракций всех отделов тонкой кишки оставалась более низкой, в среднем, в 2 и 4 раза, по сравнению с 1-й группой. При исследовании активности внутриклеточных ферментов выявили более низкие показатели активности (на 50–60%) по сравнению с 1-й группой животных. При этом значения ферментативной активности во 2-й группе, в целом, не отличались от контрольных значений, за исключением тощей кишки, где трудно десорбируемая фракция превышала контрольные значения на 44% (табл. 3).

Ко 2-му ч геморрагической гипотензии в двенадцатиперстной кишке активность практически всех фракций амилазы во 2-й группе животных оставалась в 3–4 раза ниже по сравнению с 1-й группой и не отличалась от контроля. Однако в тощей и подвздошной кишке на фоне низких показателей активности полостной и легко десорбируемой фракций в группе животных с севофлюраном наблюдали высокую активность трудно десорбируемой и внутриклеточной фракций по сравнению с контрольными значениями на фоне отсутствия различий в активности с группой животных, получавших наркоз эфиром (табл. 3).

В целом, на всех исследовательских точках геморрагической гипотензии наблюдали тенденцию снижения амилитической активности полостной (панкреатической), десорбируемой и внутриклеточной фракций фермента во всех отделах тонкой кишки до контрольных значений на фоне севофлурана по сравнению с эфирным наркозом. Исключение составляли трудно десорбируемая и внутриклеточная фракции фермента ко 2-му часу эксперимента, значения которых не отличались от 1-й группы.

Интерес к севофлюрану возник в связи с открытием его дополнительного эффекта — анестетического прекодиционирования, который реализуется через стабилизацию клеточных мембран в условиях гипоксии, являющейся основным патогенетическим фактором при массивной кровопотере [7, 12, 14]. В настоящее время появляются публикации, посвященные кардиопротекторному действию этого анестетика, подтвержденному многочисленными клиническими исследованиями [11, 20, 24, 25]. Появились сообщения о проявлении эффекта его прекодиционирования не только в отно-

ous clinical studies [11, 20, 24, 25]. There are reports about its preconditioning effect not only on the heart, but on other organs as well, including brain, kidneys, and lungs [6, 16, 17, 26]. However, when analyzing the literature regarding anesthesia preconditioning by sevoflurane, we can encounter some contradictions. In particular, the studies of Tomai and Julier did not reveal cardioprotective effect of sevoflurane, which raises questions about the anesthetic dosage, especially since there is no reference dose initiating the anesthetic preconditioning. Some authors believe that one can expect full-scale protection only if the concentration of sevoflurane is deliberately increased to 2 MAC during anesthesia [17]. All of the above enabled us to hypothesize about possible anesthetic preconditioning of the small intestine in circulating blood volume deficit caused by blood loss and test it experimentally using proven and proprietary models of hemorrhagic shock and sedation techniques, as well as clinically validated anesthetic doses of sevoflurane.

Experimental studies and clinical observations have proved that the intestine becomes ischemic and has a tolerance threshold to ischemia in various conditions as a result of the organism stress-response [27]. However, in critical conditions, such as hemorrhagic shock due to massive blood loss, structural changes of small intestine mucosa, the most sensitive to hypoxia, take place [9, 27]. This leads to at least two adverse effects, i. e., disruption of digestive transport along the small intestine and damage to the blood-tissue barrier, resulting in increased wall permeability and endotoxemia development [10]. Subsequently, reperfusion worsens intestinal damage, and the vicious circle closes with secondary damage of all organs and tissues by endotoxins [27–29]. In this regard, the use of sevoflurane during operations involving massive blood loss would, to some extent, prevent these disorders.

Low activity of intraluminal and rapidly desorbing amylase fractions in animals exposed to sevoflurane vs with those on ether suggest not only preserved small intestinal mucosa glycocalyx function, but also preconditioning of pancreas, responding to reperfusion by intense release of pancreatic juice into duodenum, which additionally damages glycocalyx. The slowly desorbing and intracellular fractions of the enzyme values that are close to the control ones reflect their strong link to the small intestine brush border condition and enterocyte membrane stabilization first under ischemia conditions, and then in reperfusion, although after 2 hours of hemorrhagic hypotension in jejunum and ileum there was a trend to the loss of enzyme binding to brush border and destruction of enterocytes.

Finally, we can assume that cytoprotective properties of sevoflurane may underlie its preconditioning effect when used in specific doses [25, 26], which requires further experimental confirmation.



шении сердца, но также и других органов — головного мозга, почек, легких [6, 16, 17, 26]. Однако при анализе отечественной и зарубежной литературы, посвященной исследованиям анестезиологического прекондиционирования севофлурана, имеются некоторые противоречия. В частности, в исследованиях Tomai, Julier не выявлен кардиопротективный эффект севофлурана, что заставляет задуматься над дозировкой анестетика, тем более, что отсутствуют рекомендации дозы, инициирующей процесс анестетического прекондиционирования. Некоторые авторы считают, что рассчитывать на полноценную защиту можно лишь в том случае, если во время анестезии преднамеренно увеличивать концентрацию севофлурана до 2 МАК [17]. Все вышеперечисленное позволило нам сформулировать гипотезу о возможном анестетическом прекондиционировании тонкой кишки в условиях дефицита объема циркулирующей крови в результате кровотечения и реализовать это в эксперименте, используя проверенные и патентованные модели геморрагического шока и аппарата для седации, а также апробированные в клинике наркотические дозы севофлурана.

Экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями доказано, что именно кишечник при различных патологических процессах в результате стресс-реакции организма находится в условиях ишемии и имеет определенный порог толерантности к ней [27]. Однако при критических состояниях, к которым относится геморрагический шок, формирующийся в результате массивной кровопотери, наблюдается изменение структуры слизистой оболочки тонкой кишки, наиболее чувствительной к гипоксии [9, 27]. Это приводит, как минимум, к двум неблагоприятным последствиям: нарушению пищеварительно-транспортной функции тонкой кишки и повреждению гистогематического барьера, приводящему к повышению проницаемости стенки органа и развитию эндотоксемии [10]. В дальнейшем, реперфузия усиливает повреждение кишечника, и порочный круг замыкается вторичным повреждением всех органов и тканей эндотоксинами [27–29]. В связи с этим применение севофлурана во время проведения операций, сопряженных с массивной кровопотерей, позволило бы, в известной степени, профилактировать эти нарушения.

#### Литература

1. Gipson J.S., Wood E.M., Cole-Sinclair M.F., McQuilten Z., Waters N., Woodford N.W. Major haemorrhage fatalities in the Australian national coronial database. *Emerg Med Australas*. 2018; 30 (3): 382–388. DOI: 10.1016/j.ajem. 2017.06.025. PMID: 28633905.
2. Conti A., Renzi N., Molesti D., Bianchi S., Bogazzi I., Bongini G., Pepe G., Frosini F., Bertini A., Santini M. Short and long-term mortality of

## Conclusion

During anesthesia with sevoflurane in hemorrhagic hypotension during 1 hour of the experiment we observed decreased pancreatic excretory function, stabilization of the mucosal brush border in all small intestine regions and enterocyte membranes. However, 2 hours after the blood loss there were biochemical signs of damage to the brush border in the jejunum and ileum.

Низкие показатели активности полостной и легко десорбируемой фракций амилазы в группе животных с использованием севофлурана, по сравнению с таковыми на эфире, позволяют сделать вывод не только о сохранении функции гликокаликса, покрывающего слизистую оболочку тонкой кишки, но и о прекондиционировании поджелудочной железы, реагирующей на реперфузию мощным выбросом в двенадцатиперстную кишку панкреатического сока, дополнительно повреждающего гликокаликс. Показатели трудно десорбируемой и внутриклеточной фракций фермента, приближенные к контрольным значениям, отражают их прочную связь с состоянием щеточной каймы тонкой кишки и стабилизацию мембран энтероцитов сначала в условиях ишемии, а затем и реперфузии, хотя после 2-х часов геморрагической гипотензии в тощей и подвздошной кишках намечалась тенденция к потере связей фермента со щеточной каймой и деструкции энтероцитов.

В заключение, можно предположить, что в основе эффекта прекондиционирования севофлураном, применяемого в определенной дозировке, имеет место цитопротекторное свойство [25, 26], требующее дальнейшего морфологического подтверждения в эксперименте.

## Заклучение

При проведении анестезиологического пособия севофлураном на фоне геморрагической гипотензии в течение 1 часа эксперимента наблюдали снижение экскреторной функции поджелудочной железы, стабилизацию щеточной каймы слизистой оболочки всех отделов тонкой кишки, в том числе, и мембран энтероцитов. Однако через 2 часа после кровопотери появлялись биохимические признаки повреждения щеточной каймы в тощем и подвздошном отделах тонкой кишки.

#### References

1. Gipson J.S., Wood E.M., Cole-Sinclair M.F., McQuilten Z., Waters N., Woodford N.W. Major haemorrhage fatalities in the Australian national coronial database. *Emerg Med Australas*. 2018; 30 (3): 382–388. DOI: 10.1016/j.ajem. 2017.06.025. PMID: 28633905.
2. Conti A., Renzi N., Molesti D., Bianchi S., Bogazzi I., Bongini G., Pepe G., Frosini F., Bertini A., Santini M. Short and long-term mortality of



- patients presenting with bleeding events to the Emergency Department. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (12): 1867–1872. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.06.025. PMID: 28633905.
3. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74 (5): 1124–1136. DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124. PMID: 3769170.
  4. McConachie I. Anesthesia for the High-Risk Patient. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009: 302. ISBN: 9780511576652. DOI: 10.1017/CBO9780511576652.
  5. Yang P., Du Y., Zeng H., Xing H., Tian C., Zou X. Comparison of Inflammatory Markers Between the Sevoflurane and Isoflurane Anesthesia in a Rat Model of Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Transplant Proc.* 2019; 51 (6): 2071–2075. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.04.022. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303406.
  6. Savran Karadeniz M., Senturk Ciftci H., Tefik T., Oktar T., Nane I., Turkmen A., Oguz F., Tugrul K.M. Effects of Different Volatile Anesthetics on Cytokine and Chemokine Production After Ischemia-Reperfusion Injury in Patients Undergoing Living-Donor Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (Suppl 1): 68–74. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O10. PMID: 30777526.
  7. Молчан Н.С., Полушин Ю.С., Жлоба А.А., Кобак А.Е., Хряпа А.А. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017; 14 (4): 23–31. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
  8. Юдин Г.В. Органопroteкция севофлураном у кардиохирургических больных. *Клиническая физиология кровообращения.* 2017; 14 (3): 125–130. DOI: 10.24022/1814-6910-2017-14-3-125-130.
  9. Храмых Т.П. Оценка пристеночного пищеварения на фоне геморрагической гипотензии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2009; 88 (5): 50–53.
  10. Федерякин Д.В., Гончарук А.В., Анохин А.В., Джигарах Мунзер Д.О. Динамика когнитивных функций и провоспалительных цитокинов при различных вариантах аорто-коронарного шунтирования. *Общая реаниматология.* 2018; 14 (6): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11.
  11. Brioni J.D., Varughese S., Ahmed R., Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth.* 2017; 31 (5): 764–778. DOI: 10.1007/s00540-017-2375-6. PMID: 28585095.
  12. Бабкина А.С., Рызжков И.А., Антонова В.В., Цоколаева З.И., Асанов А.Р., Калабушев С.Н., Заржецкий Ю.В. Морфологические и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при остром отравлении клозапином (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2019; 15 (4): 67–75. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-67-75.
  13. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Улиткина О.Н., Бершадский Ф.Ф., Строителиева Е.М. Ингаляционная седация у кардиохирургических больных в отделении интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (5): 46–53.
  14. Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Прокошев П.В., Лихванцев В.В. Анестетическое прекондиционирование в кардиохирургии. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45 (3): 172–180.
  15. Алиев В.А., Яворовский А.Г., Шапошников А.А., Лория И.Ж., Ветшева М.С. Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной эндартерэктомии. *Общая реаниматология.* 2019; 15 (1): 27–38. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38.
  16. Zarbock A., Kellum J.A., Van Aken H., Schmidt C., Küllmar M., Rosenberger P., Martens S., Görllich D., Meersch M. Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients: Follow-up Results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology.* 2017; 126 (5): 787–798. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001598. PMID: 28288051.
  17. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черпаков Р.А., Шмелева Е.В. Механизмы фармакологического прекондиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов-ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2012; 8 (6): 37–42. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.
  18. Satomoto M., Sun Z., Adachi Y.U., Kinoshita H., Makita K. Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. *Exp Anim.* 2018 May 10; 67 (2): 193–200. DOI: 10.1538/expanim.17-0102. PMID: 29187700.
  19. Сидорова К.А., Драгич О.А., Юрина Т.А., Евдокимова В.Р., Балабанова О.А., Рябова Н.Н. Физиологическое обоснование ингаляционной анестезии животных. *Научная жизнь.* 2018; 83 (12): 189–196.
  20. Курносоев А.Б., Лубнин А.Ю., Калинин П.Л. Особенности периперационного ведения пожилых больных при эндоскопическом трансфеноидальном удалении опухолей хиазмально-селлярной области. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (3): 64–82. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-64-82.
  21. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в на-
- patients presenting with bleeding events to the Emergency Department. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (12): 1867–1872. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.06.025. PMID: 28633905.
  3. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986; 74 (5): 1124–1136. DOI: 10.1161/01.CIR.74.5.1124. PMID: 3769170.
  4. McConachie I. Anesthesia for the High-Risk Patient. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009: 302. ISBN: 9780511576652. DOI: 10.1017/CBO9780511576652.
  5. Yang P., Du Y., Zeng H., Xing H., Tian C., Zou X. Comparison of Inflammatory Markers Between the Sevoflurane and Isoflurane Anesthesia in a Rat Model of Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Transplant Proc.* 2019; 51 (6): 2071–2075. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.04.022. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303406.
  6. Savran Karadeniz M., Senturk Ciftci H., Tefik T., Oktar T., Nane I., Turkmen A., Oguz F., Tugrul K.M. Effects of Different Volatile Anesthetics on Cytokine and Chemokine Production After Ischemia-Reperfusion Injury in Patients Undergoing Living-Donor Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019; 17 (Suppl 1): 68–74. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O10. PMID: 30777526.
  7. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A., Kobak A.E., Khryapa A.A. The effect of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane at the stage of artificial blood circulation on the heart function during bypass surgery. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017; 14 (4): 23–31 [In Russ.]. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
  8. Judin G.V. Organoprotection by sevoflurane in cardiac patients. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya=Clinical physiology of blood circulation.* 2017; 14 (3): 125–130 [In Russ.]. DOI: 10.24022/1814-6910-2017-14-3-125-130
  9. Khramyh T.P. Assessment of parietal digestion against the background of hemorrhagic hypotension. Functional changes in the mucous membrane of the small intestine with hemorrhagic hypotension. *Sibirskiy meditsinskiy jurnal =Siberian medical journal.* 2009; 88 (5): 50–53 [In Russ.].
  10. Federyakin D.V., Goncharuk A.V., Anokhin A.V., Dj'Arakh Munzer D.O. Dynamics of Cognitive Functions and Proinflammatory Cytokines in Different Variants of Coronary Artery Bypass Surgery. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2018; 14 (6): 4–11 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-4-11
  11. Brioni J.D., Varughese S., Ahmed R., Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth.* 2017; 31 (5): 764–778. DOI: 10.1007/s00540-017-2375-6. PMID: 28585095.
  12. Babkina A.S., Ryzhkov I.A., Antonova V.V., Tsokolaeva Z.I., Asanov A.R., Kalabushev S.N., Zarzhetsky Yu.V. Morphological and Functional Alterations of the Cardiovascular System during Acute Clozapine Poisoning (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2019; 15 (4): 67–75 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-67-75
  13. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Skripkin Ju.V., Ulitkina O.N., Ber-shadskij F.F., Stroiteleva E.M. Inhalation sedation in cardiac patients in the intensive care unit. *Vest. Anesthesiol. Reanimatol.* 2018; 15 (5): 46–53 [In Russ.].
  14. Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A., Ovezov A.M., Prokoshev P.V., Lihvanecov V.V. Anesthetic preconditioning in cardiac surgery. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2017; 45 (3): 172–180 [In Russ.]. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-172-180.
  15. Aliev V.A., Yavorovskii A.G., Shaposhnikov A.A., Loriya I.Z., Vetsheva M.S. Comparative Evaluation of Modern Inhalation Anesthetics in Carotid Endarterectomy. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2019; 15 (1): 27–38. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-27-38
  16. Zarbock A., Kellum J.A., Van Aken H., Schmidt C., Küllmar M., Rosenberger P., Martens S., Görllich D., Meersch M. Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function in High-risk Cardiac Surgery Patients: Follow-up Results from the RenalRIP Trial. *Anesthesiology.* 2017; 126 (5): 787–798. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001598. PMID: 28288051.
  17. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Shaposhnikov A.A., Cherpakov R.A., Shmeleva E.V. The Mechanisms of Pharmacological Preconditioning of the Brain and the Comparative Efficacy of the Drugs — Direct- and Indirect-Acting Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Inhibitors: Experimental Study. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2012; 8 (6): 37. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37
  18. Satomoto M., Sun Z., Adachi Y.U., Kinoshita H., Makita K. Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. *Exp Anim.* 2018 May 10; 67 (2): 193–200. DOI: 10.1538/expanim.17-0102. PMID: 29187700.
  19. Sidorova K.A., Dragich O.A., Jurina T.A., Evdokimova V.R., Balabanova O.A., Ryabova N.N. Physiological substantiation of inhalation anesthesia of animals. *Nauchnaya zhizn.* 2018; 83 (12): 189–196 [In Russ.].
  20. Kurnosov A.B., Lubnin A.Yu., Kalinin P.L. Peculiarities of the Perioperative Care of Elderly Patients Undergoing Endoscopic Transsphenoidal Removal of Tumors in the Chiasmatic-Sellar Area. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology.* 2017; 13 (3): 64–82. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-64-82.

- учных целях. Санкт-Петербург: Rus-LASA НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными». Рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы; 2012: 48.
22. Храмых Т.П. Механизмы нарушения и компенсации пристеночного пищеварения при постгеморрагической гипотензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 7: 34–38.
23. Вербицкая В.С., Корпачева О.В., Храмых Т.П. Дисфункция слизистой оболочки тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца. *Политравма*. 2011; 3: 84–88.
24. Степанничева О.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Мумладзе К.В., Ломакин М.В., Loseva A.S., Гончаров А.А., Рогальская Е.А. Применение севофлурана как кардиопротектора у новорожденных при хирургической коррекции транспозиции магистральных артерий в условиях искусственного кровообращения. *Клиническая физиология кровообращения*. 2019; 16 (1): 52–62. DOI: 10.24022/1814-6910-2019-16-1-52-62.
25. Guerrero-Orrriach J.L., Escalona Belmonte J.J., Ramirez Fernandez A., Ramirez Aliaga M., Rubio Navarro M., Cruz Mañas J. Cardioprotection with halogenated gases: how does it occur? *Drug Des Devel Ther*. 2017; 16 (11): 837–849. DOI: 10.2147/DDDT.S127916. PMID: 28352158.
26. Luo C., Yuan D., Zhao W., Chen H., Luo G., Su G., Hei Z. Sevoflurane ameliorates intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury by inhibiting the synergistic action between mast cell activation and oxidative stress. *Mol Med Rep*. 2015; 12 (1): 1082–1090. DOI: 10.3892/mmr.2015.3527. PMID: 25815524. PMCID: PMC4438974.
27. Печникова Н.А., Торопова Я.Г. Центральная гемодинамика, микроциркуляция и окислительный метаболизм отделов тонкого кишечника при экспериментальном моделировании ишемии-реперфузии. *Смоленский медицинский альманах*. 2018; 4: 120–123.
28. Wong S.S.C., Choi S.W., Lee Y., Irwin M.G., Cheung C.W. The analgesic effects of intraoperative total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol versus sevoflurane after colorectal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (31): e11615. DOI: 10.1097/MD.00000000000011615. PMID: 30075537.
29. Liu C., Ding R., Huang W., Miao L., Li J., Li Y. Sevoflurane Protects against Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma/Nuclear Factor-κB Pathway in Rats. *Pharmacology*. 2019; 25: 1–12. DOI: 10.1159/000503727. [Epub ahead of print]. PMID: 31655824.
21. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. Saint Petersburg: Rus-LASA NP «Association of specialists in working with laboratory animals» (NP «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными»). Working Group on Translations and Publication of Thematic Literature; 2012: 48 [In Russ.].
22. Храмых Т.П. Механизмы нарушения и компенсации париетальной пищеварения при постгеморрагической гипотензии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 7: 8-12 [In Russ.].
23. Verbitskaya V.S., Korpacheva O.V., Hramykh T.P. Dysfunction of the small intestine mucosa in the post-traumatic period of heart injury. *Politrauma=Polytrauma*. 2011; 3: 84–88. [In Russ.].
24. Stepanicheva O.A., Rybka M.M., Hinchagov D.Ja., Mumladze K.V., Lomakin M.V., Loseva A.S., Goncharov A.A., Rogal'skaja E.A. The use of sevoflurane as a cardioprotector in newborns during surgical correction of transposition of the main arteries in conditions of cardiopulmonary bypass. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya=Clinical physiology of blood circulation*. 2019; 16 (1): 52–62. DOI: 10.24022/1814-6910-2019-16-1-52-62 [In Russ.].
25. Guerrero-Orrriach J.L., Escalona Belmonte J.J., Ramirez Fernandez A., Ramirez Aliaga M., Rubio Navarro M., Cruz Mañas J. Cardioprotection with halogenated gases: how does it occur? *Drug Des Devel Ther*. 2017; 16 (11): 837–849. DOI: 10.2147/DDDT.S127916. PMID: 28352158.
26. Luo C., Yuan D., Zhao W., Chen H., Luo G., Su G., Hei Z. Sevoflurane ameliorates intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury by inhibiting the synergistic action between mast cell activation and oxidative stress. *Mol Med Rep*. 2015; 12 (1): 1082–1090. DOI: 10.3892/mmr.2015.3527. PMID: 25815524. PMCID: PMC4438974.
27. Pechnikova N.A., Toropova Ja.G. Central hemodynamics, microcirculation and oxidative metabolism of the small intestine during experimental modeling of ischemia-reperfusion. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2018; 4: 120–123 [In Russ.]. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-344-348.
28. Wong S.S.C., Choi S.W., Lee Y., Irwin M.G., Cheung C.W. The analgesic effects of intraoperative total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol versus sevoflurane after colorectal surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (31): e11615. DOI: 10.1097/MD.00000000000011615. PMID: 30075537.
29. Liu C., Ding R., Huang W., Miao L., Li J., Li Y. Sevoflurane Protects against Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma/Nuclear Factor-κB Pathway in Rats. *Pharmacology*. 2019; 25: 1–12. DOI: 10.1159/000503727. [Epub ahead of print]. PMID: 31655824.

Поступила 28.05.20

Received 28.05.20