

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.341-005.1-089.5-031.81

Ефремов А.В., Храмых Т.П., Говорова Н.В., Ермолаев П.А.

## Динамика хемилюминесценции в тонкой кишке на фоне анестетического прекондиционирования при геморрагической гипотензии

ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Омск, Россия, ул. Ленина, д. 12

**Введение.** Ведущим патогенетическим фактором массивной кровопотери является гипоксия, инициирующая активацию процессов свободнорадикального окисления (СРО) в органах и тканях и системный воспалительный ответ. Показано, что одним из универсальных звеньев формирования множественной органной дисфункции при кровопотере является изменение проницаемости кишечной стенки с транслокацией микрофлоры и токсинов в системный кровоток на фоне реперфузии. В последнее время внимание исследователей привлекает эффект анестетического прекондиционирования, в том числе при операциях, сопровождающихся геморрагической гипотензией (ГГ).

**Цель исследования** – оценка в эксперименте динамики процессов СРО в тонкой кишке при геморрагической гипотензии на фоне применения анестетика севофлурана, обладающего эффектом анестетического прекондиционирования.

**Методика.** Эксперименты проведены на 105 белых крысах-самцах. ГГ моделировали, используя в 1-й группе в качестве анестетика эфир во 2-й – анестетик севофлуран. Контролем служили 2 группы интактных животных: одна – с эфиром, другая – с севофлураном. Для оценки процессов СРО через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч ГГ забирали фрагменты тонкой кишки. Исследование хемилюминесценции (ХЛ) гомогенатов тонкой кишки проводили по методу Р.Р. Фархутдинова, используя хемилюминомер «Флюорат АБЛФ-2Т». Регистрировались показатели СРО: спонтанная светимость (СС), вспышка (В), светосумма ( $C_x$ ).

**Результаты.** Через 15 мин ГГ (2-я группа, севофлуран) обнаружено повышение показателя СС в тощей кишке на 33%; снижение показателя В в 12-пк в 2 раза, в тощей и подвздошной кишке – на 24 и 36% соответственно. Показатель  $C_x$  снижался в 12-пк на 36%, в тощей и подвздошной кишке – на 45% и 52% соответственно по сравнению с 1-й группой (эфир). На 30-й мин показатель СС в тощей кишке повышался на 80%. На фоне ГГ при применении севофлурана отмечено снижение показателя В в 12-пк на 38%, в тощей кишке на 22%, а в подвздошной в 3 раза. Через 1 ч ГГ при использовании севофлурана наблюдалось повышение СС в тощей кишке в 2 раза, в 12-пк и подвздошной – на 38% и 15% соответственно. Показатель В снижался в 12-пк на 67, в тощей – на 43%; Показатель  $C_x$  в 12-пк и тощей кишке снижался в 2,6 и 2,5 раза, в подвздошной – на 70% по сравнению с группой «эфир». Через 2 ч ГГ в группе «севофлуран» обнаружено увеличение СС в тощей и подвздошной кишках на 80% и в 3 раза, соответственно, по сравнению с эфирным наркозом. При этом наблюдалось уменьшение  $C_x$  в 12-п и тощей кишке – на 24% и 15% соответственно.

**Заключение.** На фоне ГГ наблюдается активация процессов СРО в тонкой кишке при использовании эфира; прекондиционирование анестетиком севофлураном способствовало значительному ограничению окислительного стресса в тонкой кишке крыс возможно за счет активации антиоксидантной системы.

**Ключевые слова:** тонкая кишка; геморрагическая гипотензия; севофлуран; прекондиционирование

**Для цитирования:** Ефремов А.В., Храмых Т.П., Говорова Н.В., Ермолаев П.А. Динамика хемилюминесценции в тонкой кишке на фоне анестетического прекондиционирования при геморрагической гипотензии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(1): 86-93.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.86-93

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Храмых Т.П., Говорова Н.В.; сбор и обработка материала – Ефремов А.В.; подготовка иллюстративного материала – Ермолаев П.А.; статистическая обработка – Ермолаев П.А., Ефремов А.В.; написания текста – Ермолаев П.А., Храмых Т.П.; редактирование – Храмых Т.П.

**Для корреспонденции:** *Ефремов Анатолий Владимирович*, e-mail: efremov.anatoly.55@gmail.com

**Финансирование.** Работа не имеет финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Исследование не имело спонсорской поддержки

Поступила 01.08.2020

Принята к печати 21.01.2021

Опубликована 10.03.2020

Efremov A.V., Khramykh T.P., Govorova N.V., Ermolaev P.A.

## Dynamics of chemiluminescence in the small intestine during anesthetic preconditioning in hemorrhagic hypotension

Omsk State Medical University,  
Lenina Str. 12, Omsk 644099, Russian Federation

**Introduction.** The major pathogenetic factor of massive blood loss is hypoxia, which triggers activation of free-radical oxidation (FRO) processes in organs and tissues and the systemic inflammatory response. A universal factor of multiple organ dysfunction in blood loss is altered intestinal wall permeability with translocation of microflora and toxins into the systemic circulation during reperfusion. Recently, much of the attention has been focused on effects of anesthetic preconditioning, including during operations associated with hemorrhagic hypotension (HH).

**The aim** of this study was to evaluate in experiment the dynamics of small intestinal FRO in HH during the use of the anesthetic sevoflurane, which has an effect of anesthetic preconditioning.

**Methods.** Experiments were performed on 105 white male rats divided into two groups; groups 1 and 2 were exposed to HH with ether or sevoflurane as the anesthetic, respectively. Two groups of intact animals treated with ether or sevoflurane were used as the controls. Five animals died during the experiment. To evaluate FRO processes, samples of the duodenum, jejunum, and ileum were taken at 15 min, 30 min, 1 h, and 2 h of HH. The chemiluminescence (CL) study of small intestine homogenates was performed according to the Farukhtudinov method on a Fluorate ABLF-2T chemiluminometer. The following FRO indexes were recorded: spontaneous luminosity ( $SL$ ), flash ( $F$ ), and light sum ( $L\Sigma$ ). Significance of differences was determined with the Mann-Whitney test.

**Results.** In the sevoflurane group 2 compared to the ether group after 15 min of HH,  $SL$  was increased in the jejunum by 33%;  $F$  was decreased in the duodenum by 50%, in the jejunum by 24%, and in the ileum by 36%;  $L\Sigma$  was decreased in the duodenum by 36%, in the jejunum by 45%, and in the ileum by 52%. At 30 min,  $SL$  in the jejunum was increased by 80%. In the HH+sevoflurane group,  $F$  was decreased in the duodenum by 38%, in the jejunum by 22%, and in the ileum by 27%;  $L\Sigma$  in the duodenum was decreased by 44%, in the jejunum by 45%, and in the ileum by 67%. After 1 h of HH+sevoflurane,  $SL$  was increased in the jejunum twofold, in the duodenum by 38% and in the ileum by 15%;  $F$  was decreased in the duodenum by 67% and in the jejunum by 43%;  $L\Sigma$  in the duodenum was decreased by 62%, in the jejunum by 60%, and in the ileum by 70% compared to the ether group. After 2 h of HH+sevoflurane,  $SL$  was increased in the jejunum and ileum by 80% and 67%, respectively, compared to the ether group. In this process,  $L\Sigma$  in the duodenum was decreased by 24% and in the jejunum by 15%.

**Conclusion.** The HH+diethyl ether exposure was associated with activation of FRO processes in the small intestine. The sevoflurane preconditioning provided a significant restriction of oxidative stress in the rat small intestine due to activation of the antioxidant system in the duodenum, jejunum, and ileum at 1 h, 15 min, and 30 min of HH, respectively.

**Keywords:** small intestine; hemorrhagic hypotension; sevoflurane; preconditioning

**For citation:** Efremov A.V., Khramykh T.P., Govorova N.V., Ermolaev P.A. Dynamics of chemiluminescence in the small intestine during anesthetic preconditioning in hemorrhagic hypotension. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(1) 86-93. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.86-93

**Contribution of authors:** concept and design of the study – T.P. Khramykh, N.V. Govorova; –T.P. Khramykh; collection and processing of material – A.V. Efremov; preparation of illustrative material – Ermolaev P.A.; statistical processing – Ermolaev P.A.; editing – Khramykh T.P.; writing the text – Ermolaev P.A., Khramykh T.P.

**For correspondence:** **Anatoly V. Efremov**, assistant of the department, «Federal State Budgetary Institution «Omsk State Medical University»; 12 Lenin's Str., Omsk 644099, Russian Federation, e-mail: efremov.anatoly.55@gmail.com

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Information about the authors:**

Khramykh T.P., <https://orcid.org/0000-0002-5508-6979>

Govorova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-0495-902X>

Received 01.08.2020

Accepted 21.01.2021

Published 10.03.2021

### Введение

Известно, что ведущим патогенетическим фактором массивной кровопотери является гипоксия, которая развивается как за счет значительного снижения

объема циркулирующей крови и венозного возврата к сердцу, так и за счет формирования микроциркуляторных нарушений и энергодефицита в тканях [1]. В свою очередь, нарушение транспорта кислорода к тканям

инициирует активацию процессов свободнорадикального окисления (СРО) в органах и тканях и системный воспалительный ответ [2-3].

Показано, что одним из универсальных звеньев формирования множественной органной дисфункции при кровопотере является изменение проницаемости кишечной стенки, сопровождающееся транслокацией микрофлоры и токсинов из просвета кишки в системный кровоток на фоне реперфузии [4]. Учитывая глобальную проблему роста числа катастроф и массового травматизма [5], представляется актуальным поиск фармакологических препаратов, обладающих мембраностабилизирующим действием, уменьшающим тяжесть кишечной недостаточности.

В настоящее время одним из перспективных направлений в решении этой проблемы является изучение прекодиционирующего эффекта ингаляционных анестетиков при циркуляторных нарушениях на фоне массивной кровопотери [3, 6]. В литературе имеется достаточно ограниченное число исследований, посвященных изучению терапевтического воздействия ингаляционных агентов на функциональное состояние непарных органов брюшной полости при критических состояниях, а имеющиеся данные весьма противоречивы [3, 7]. Необходимо констатировать и тот факт, что в публикациях, рассматривающих роль прекодиционирующих стимулов, основное внимание уделено поиску молекулярных механизмов устойчивости сердца и головного мозга к повреждающим факторам и в значительно меньшей степени других органов [8-10, 11].

Цель исследования – оценка в эксперименте динамики процессов СРО в тонкой кишке при геморрагической гипотензии на фоне применения севофлурана, обладающего эффектом анестетического прекодиционирования.

### Методика

Эксперименты проведены на 105 белых беспородных крысах-самца соблюдением требований «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Протокол исследования (№ 51 от 10.10.2018 г.) одобрен этическим комитетом ОмГМУ, Экспериментальные животные были разделены на 2 группы: у 40 животных геморрагическую гипотензию моделировали на фоне анестезии диэтиловым эфиром (ОАО «Медхимпром», Россия), у 40-ка в качестве анестетика применяли севофлуран («Abbott laboratories»). Контролем служили 2 группы интактных животных: одна группа ( $n=10$ ) была наркотизирована

диэтиловым эфиром; другая ( $n=10$ ) – севофлураном. При использовании эфирного наркоза 5 животных погибли ко второму часу ГГ. При анестезии использовали масочный наркоз.

После достижения требуемого уровня анестезии производили интубацию трахеи катетером 22G («B Braun», Германия) и подключали дыхательный контур к оригинальному устройству для проведения ингаляционной анестезии выбранным препаратом [12]. На этапе вводного наркоза использовали анестетик в дозе 2 МАК в течение 15 мин, тем самым моделировали анестетическое прекодиционирование. Для поддержания анестезии анестетик использовали в дозе 1 МАК.

В хирургической стадии наркоза катетеризировали левую общую сонную артерию катетером 26 G («Bbraun», Германия). Для предупреждения свертывания крови за 15 мин до кровопускания вводили через катетер гепарин-натрий («Биохеми», Австрия, 500 МЕ/кг). Геморрагическую гипотензию (ГГ) моделировали острым кровопусканием из катетеризованного сосуда с использованием оригинального устройства [13]. Систолическое артериальное давление в ходе эксперимента поддерживали на уровне 40 мм рт. ст.

Для оценки интенсивности процессов СРО через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч геморрагической гипотензии проводили срединную лапаротомию, забирали и гомогенизировали фрагменты из 3 отделов тонкой кишки: двенадцатиперстной (12-пк), тощей и подвздошной. Исследование хемилюминесценции (ХЛ) гомогенатов тонкой кишки проводили по методу Р.Р. Фархутдинова, используя хемилюминомер «Флюорат АБЛФ-2Т» (ООО «Люмэкс-маркетинг», Россия) [14]. Регистрировали значение таких показателей как спонтанная светимость (СС), вспышка (В), светосумма ( $C_{\Sigma}$ ). СС косвенно характеризует активность ферментов антиоксидантной системы; В – наличие в гомогенате тонкой кишки продуктов перекисного окисления липидов;  $C_{\Sigma}$  – количество и способность липидов подвергаться окислению [15].

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 10.0. Для оценки значимости различий в двух совокупностях применялся критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты исследования

Результаты исследования суммированы в табл. 1, 2 и 3. Первым этапом был анализ показателей ХЛ в подгруппе животных с анестезией диэтиловым эфи-

ром. Так, на 15-й мин ГГ амплитуда  $B$  была увеличена в 12-пк в 3 раза, в тощей – в 2,4 раза, а в подвздошной кишке – на 24% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Показатель  $C_2$  был увеличен в 12-пк на 67%, в тощей кишке в 3,3 раза, в подвздошной – в 3,1 раза относительно контрольного уровня ( $p < 0,05$ ). На 30-й мин ГГ

сохранялись высокие показатели  $CC$  в подвздошной кишке: на 76% выше по сравнению с контролем и на 52% выше по сравнению с показателем, полученным на 15-й мин ГГ ( $p < 0,05$ ). Амплитуда  $B$  понижалась в 12-пк примерно в 2 раза, оставаясь выше контрольных значений на 54%, в тощей кишке амплитуда снижалась

Таблица 1

**Спонтанная светимость (усл. ед.) гомогенатов тонкой кишки при геморрагической гипотензии у животных в зависимости от выбранного анестетика**

Подгруппы животных	Отдел тонкой кишки	Этапы эксперимента				
		Контроль	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч
Диэтиловый эфир	12-перстная кишка	0,32 [0,21; 0,45]	0,36 [0,28; 0,63]	0,52 [0,42; 0,57]	0,67 [0,52; 1,42]*	0,51 [0,47; 0,68]*
	тощая кишка	0,81 [0,59; 1,12]	0,87 [0,53; 1,32]	0,62 [0,19; 0,80]	0,32 [0,29; 0,72]*	0,25 [0,22; 0,29]*
	подвздошная кишка	0,50 [0,42; 1,56]	0,58 [0,41; 0,69]	0,88 [0,33; 1,09]*	0,47 [0,13; 1,35]	0,13 [0,08; 0,38]*
Севофлуран	12-перстная кишка	0,32 [0,18; 0,43]	0,38 [0,18; 0,49]	0,42 [0,12; 0,78]	1,09 [0,92; 1,26]*^	0,48 [0,24; 0,61]*
	тощая кишка	0,73 [0,50; 1,07]^	1,30 [1,13; 1,54]*^	1,06 [0,79; 1,50]*^	0,68 [0,39; 1,12]^	0,45 [0,34; 0,61]*^
	подвздошная кишка	0,53 [0,32; 1,06]	0,58 [0,41; 0,69]	0,68 [0,44; 0,89]*	0,55 [0,23; 1,35]^	0,39 [0,18; 0,64]*^

**Примечание.** Здесь и в таблицах 2 и 3 данные представлены как Ме [LQ; HQ].

\* – различия статистически значимы по сравнению с соответствующим контролем,

^ – различия статистически значимы по сравнению с анестезией диэтиловым эфиром на соответствующем сроке.

Таблица 2

**Амплитуда быстрой вспышки (усл. ед.) гомогенатов тонкой кишки при геморрагической гипотензии у животных в зависимости от выбранного анестетика**

Подгруппы животных	Отдел тонкой кишки	Этапы эксперимента				
		Контроль	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч
Диэтиловый эфир	12-перстная кишка	0,45 [0,34; 0,57]	1,37 [1,22; 1,52]*	0,69 [0,64; 0,71]*	1,37 [1,21; 1,47]*	0,52 [0,39; 0,67]
	тощая кишка	0,70 [0,41; 1,17]	1,68 [1,49; 1,79]*	0,67 [0,31; 1,52]	1,15 [0,94; 1,18]	0,27 [0,21; 0,32]*
	подвздошная кишка	0,79 [0,43; 2,46]	0,98 [0,79; 1,13]*	0,81 [0,65; 1,38]	1,03 [0,92; 1,11]*	0,46 [0,29; 0,49]*
Севофлуран	12-перстная кишка	0,34 [0,24; 0,47]	0,81 [0,62; 1,24]*^	0,43 [0,24; 0,62]*^	0,77 [0,29; 1,21]*^	0,51 [0,37; 0,69]
	тощая кишка	0,50 [0,41; 1,09]	1,28 [1,09; 1,56]*^	0,52 [0,41; 1,16]^	0,65 [0,35; 1,21]^	0,21 [0,11; 0,31]*
	подвздошная кишка	0,79 [0,29; 1,16]	0,63 [0,49; 1,19]^	0,69 [0,37; 1,18]*^	0,83 [0,32; 1,47]	0,41 [0,27; 0,65]*

**Примечание.** данные представлены как Ме [LQ; HQ]

\* – различия статистически значимы по сравнению с соответствующим контролем,

^ – различия статистически значимы по сравнению с анестезией диэтиловым эфиром на соответствующем сроке.

в 2 раза, в подвздошной – на 17% по сравнению с показателем на 15-й мин ГГ. ( $p < 0,05$ ). Показатель  $C_{\Sigma}$  снижался в тощей кишке на 33%, в остальных отделах тонкой кишки значимо не изменялся по сравнению с показателем на 15-й мин ГГ. При этом, во всех отделах тонкой кишки показатель  $C_{\Sigma}$  оказался выше контрольных значений: в 12-пк на 77%, в тощей кишке – в 2,2 раза, в подвздошной – в 3 раза ( $p < 0,05$ ). Через 1 ч ГГ обнаружено увеличение  $CC$  в 12-пк в 2 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).  $CC$  в тощей кишке оказалась ниже контрольных значений в 2,5 раза. Значения амплитуды  $B$  были увеличены в 12-пк в 2 раза, в тощей кишке – на 60%, в подвздошной – на 30% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) и, соответственно, в 2 раза, в 1,9 и на 27%, по сравнению с показателями, полученными на 30-й мин ГГ. Было зарегистрировано увеличение  $C_{\Sigma}$  в 12-пк в 2,4 раза, в тощей кишке – в 3,1 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) и, соответственно, на 37% и 36% выше по сравнению с показателями, полученными на 30-й мин ГГ. В подвздошной кишке  $C_{\Sigma}$  также была увеличена (в 2,2 раза) по сравнению с контролем ( $p > 0,05$ ). Через 2 ч ГГ наблюдалось снижение всех показателей ХЛ по сравнению со значениями, зарегистрированными через 1 ч ГГ. Примечательно, что величины  $CC$  и  $B$  в тощей и подвздошной кишке оказались ниже контрольных значений ( $p < 0,05$ ), однако

в 12-пк  $CC$  оставалась увеличенной на 60% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

Вторым этапом был анализ показателей ХЛ у животных с анестезией севофлураном. На 15-й мин ГГ показатели  $CC$  в тощей кишке были повышены на 85% относительно контрольного уровня. Амплитуда  $B$  была увеличена в 12-пк 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), в тощей – в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ), а в подвздошной кишке амплитуда оказалась сниженной на 20% по сравнению с контролем. Обнаружено увеличение  $C_{\Sigma}$  в 12-пк на 24% ( $p < 0,05$ ), в тощей и в подвздошной кишке на 83% и 24% соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. На 30-й мин ГГ высокие значения  $CC$  регистрировались в гомогенатах тощей в подвздошной кишки – на 50 и 28% соответственно выше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ) и на 17% выше, чем показатель на 15-й мин ГГ. Наблюдалось незначительное (на 7%) снижение показателя  $C_{\Sigma}$  в 12-пк по сравнению с показателем на 15-й мин ГГ, но по сравнению с контролем он оставался выше на 15% ( $p < 0,05$ ). Через 1 ч ГГ обнаружено увеличение  $CC$  в 12-пк в 3,2 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) и на 60% выше по сравнению с показателем, полученным на 30-й мин ГГ. Наблюдалось высокие показатели амплитуды  $B$  в 12-пк – в 2,3 раза выше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ) и на 80% выше по сравнению с показателем, полученным на 30-й мин ГГ. Было зарегистрировано

Таблица 3

**Светосумма свечения медленной вспышки (усл.ед. х мин) гомогенатов тонкой кишки при геморрагической гипотензии у животных в зависимости от выбранного анестетика**

Подгруппы животных	Отдел тонкой кишки	Этапы эксперимента				
		Контроль	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч
Диэтиловый эфир	12-перстная кишка	1,30 [1,17; 1,36]	2,17 [2,09; 2,37]*	2,30 [2,11; 2,41]*	3,15 [2,75; 3,41]*	1,62 [1,23; 1,74]
	тощая кишка	1,02 [0,62; 1,33]	3,37 [2,79; 3,72]*	2,24 [2,17; 3,29]*	3,04 [2,58; 3,38]*	1,23 [1,18; 1,31]
	подвздошная кишка	0,93 [0,83; 2,22]	2,87 [2,22; 3,10]*	2,81 [2,18; 4,23]*	2,09 [1,87; 3,39]*	1,17 [0,49; 2,44]
Севофлуран	12-перстная кишка	1,12 [0,77; 1,36]	1,39 [1,09; 1,55]*^	1,29 [1,13; 2,01]*^	1,34 [0,79; 1,68]^	1,23 [0,76; 1,59]^
	тощая кишка	1,02 [0,52; 1,13]	1,87 [1,23; 2,02]*^	1,24 [1,04; 1,52]^	1,34 [0,74; 1,47]*^	1,05 [0,84; 1,13]^
	подвздошная кишка	1,10 [0,91; 1,82]	1,37 [1,02; 1,76]^	1,11 [0,78; 1,73]^	1,26 [0,82; 1,73]^	1,17 [0,46; 1,74]

**Примечание.** Данные представлены как Ме [LQ; HQ]

\* – различия статистически значимы по сравнению с соответствующим контролем,

^ – различия статистически значимы по сравнению с анестезией диэтиловым эфиром на соответствующем сроке.

увеличение  $C_{\Sigma}$  в тощей кишке на 30% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) и на 8% по сравнению с 30-й мин ГГ. Через 2 ч ГГ  $CC$  в 12-пк была увеличена на 30% от контрольного уровня, а в тощей и подвздошной кишке, напротив, была снижена на 44% и 26% соответственно по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Схожая динамика была отмечена и по показателю амплитуды  $B$ : ее величина в 12-пк повышалась на 50%, а в тощей и подвздошной кишке снижалась соответственно на 58% и 48% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

На заключительном этапе был проведен сравнительный анализ показателей ХЛ гомогенатов тонкой кишки при ГГ у животных обеих подгрупп. У контрольных животных при использовании севофлурана было выявлено снижение амплитуды  $B$  в тощей кишке на 28% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с анестезией диэтиловым эфиром, по другим показателям в контроле различий выявлено не было. На 15-й мин ГГ при применении севофлурана было обнаружено повышение уровня  $CC$  в тощей кишке на 33%. Амплитуда  $B$  на этом сроке снизилась в 12-пк практически в 2 раза, в тощей кишке снижение составило 24%, в подвздошной амплитуда снизилась на 36%. Показатель  $C_{\Sigma}$  в 12-пк снизился на 36%, в тощей – на 45%, в подвздошной кишке – на 52% (во всех случаях  $p < 0,05$ ), по сравнению с анестезией диэтиловым эфиром. На 30-й мин  $CC$  в гомогенатах тощей кишки повышалась на 80% относительно показателей, полученных при анестезии эфирным наркозом. На фоне ГГ при применении севофлурана отмечено уменьшение амплитуды  $B$  в 12-пк на 38%, в тощей кишке – на 22%, в подвздошной – на 27%. Показатель  $C_{\Sigma}$  в 12-пк снижался на 44%, в тощей кишке – на 45%, в подвздошной кишке – практически в 3 раза (по всем показателям  $p < 0,05$ ) по сравнению с анестезией диэтиловым эфиром. Через 1 ч ГГ при применении севофлурана наблюдалось повышение значений  $CC$  в 12-пк на 38%, в тощей кишке  $CC$  повышалась в 2 раза, в подвздошной – на 15%. Амплитуда  $B$  снижалась в 12-пк на 67%, в тощей кишке – на 43%, показатель  $C_{\Sigma}$  снижался в 12-пк – в 2,6 раза, в тощей кишке – в 2,5 раза, в подвздошной кишке – на 70% (по всем показателям  $p < 0,05$ ) по сравнению с анестезией диэтиловым эфиром. Через 2 ч ГГ при применении севофлурана было обнаружено увеличение показателя  $CC$  в тощей и подвздошной кишках на 80% и в 3 раза соответственно, по сравнению с анестезией эфирным наркозом. При этом наблюдалось уменьшение  $C_{\Sigma}$  в 12-пк на 24% ( $p < 0,05$ ), в тощей кишке – на 15% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с анестезией диэтиловым эфиром.

В целом, стимуляция СРО в тонкой кишке в постгеморрагическом периоде, по-видимому, определяет-

ся снижением спланхического кровотока в поддиафрагмальном пространстве, что обусловлено развитием синдрома низкого сердечного выброса, показанного нами ранее на представленной экспериментальной модели [16].

При сопоставлении изменения отдельных показателей ХЛ наблюдались следующие закономерности: нарастание  $C_{\Sigma}$  и амплитуды  $B$  в гомогенатах носило двухфазный характер и можно было выделить *два критических срока* (15 мин и 1 час ГГ) во всех отделах тонкой кишки у животных обеих групп. Динамика значений  $CC$  не имела четкого параллелизма и временного соответствия с другими показателями ХЛ. Кроме того, определялись выраженные различия значений  $CC$  между отделами тонкой кишки, но не между группами животных. Так, в 12-пк показатель  $CC$  постепенно увеличивался к 1-му часу ГГ (*критический срок*), и оставался повышенным на 2-м ч. В тощей кишке максимальное значение  $CC$  регистрировалось на 15-й мин ГГ (*критический срок*) с постепенным снижением ниже контрольных значений к концу наблюдения. В подвздошной кишке показатель  $CC$  постепенно нарастал к 30-й мин ГГ (*критический срок*), с постепенным снижением ниже контрольных значений к концу наблюдения. Такая динамика косвенно свидетельствует об активации ферментов антиоксидантной защиты в отделах тонкой кишки на разных сроках кровопотери, что, по всей видимости, связано с различной устойчивостью разных отделов кишки к ишемии из-за особенностей кровоснабжения. Однако уже к 2 ч ГГ наблюдается некоторое истощение этой защитной системы, что согласуется с данными других авторов [15, 17].

### Обсуждение

В целом, результаты сравнительного анализа демонстрируют, что в группе с анестезией севофлураном регистрировался более низкий уровень показателей ХЛ гомогенатов тонкой кишки. Данный факт позволяет достаточно обоснованно утверждать, что прекондиционирование севофлураном способствует ограничению интенсивности свободнорадикальных процессов в тонкой кишке в условиях дефицита объема циркулирующей крови, т.е. севофлуран проявляет антиоксидантные свойства. Было обнаружено, что протективные эффекты севофлурана начинают проявляться по отдельным показателям ХЛ уже у контрольных животных, что может быть связано с торможением экскреторной функции поджелудочной железы и активности ферментов в просвете тонкой кишки. В ходе исследования также показан защитный эффект севофлурана при ГГ, в реализации которого значимую роль может иметь стабилизация мембран энтероцитов в условиях

ишемии-реперфузии, что подтверждается данными литературы [8-11, 18-20].

В частности, X. Gan и соавт. на модели окклюзии верхней брыжеечной артерии у крыс установили, что предварительное прекондиционирование севофлураном значительно снижает активность миелопероксидазы, экспрессию молекул межклеточной и клеточной адгезии и концентрацию интерлейкина-6, что указывает на ингибирование системного воспаления [21]. В работе С. Liu и соавт. на той же экспериментальной модели показано, что одним из возможных механизмов реализации прекондиционирующего эффекта севофлурана является активация сигнальных молекул внутриклеточного пути PI3K/AKT, который играет критически важную роль в регуляции апоптоза клеток [6].

Кроме того, в эксперименте на свиньях с применением модели остановки сердца с последующей сердечно-легочной реанимацией показано, что терапевтическая гипотермия и посткондиционирование севофлураном значительно увеличивали экспрессию интестинального гипоксия-индуцируемого фактора 1а (HIF-1а), предполагается, что этот протеин может играть роль в реализации защитного влияния севофлурана [22]. Отдельного внимания заслуживают данные о том, что органопротекция севофлураном может осуществляться за счет сохранения целостности эндотелия сосудов и уменьшения проницаемости сосудистой стенки при ишемии-реперфузии [23, 24].

Преимуществом проведенного экспериментального исследования, явилась возможность изучения прекондиционирующих свойств севофлурана без применения адьювантных препаратов, способных в значительной степени изменять эффективность защитного действия ингаляционного агента; кроме того, в работе использовалась валидная экспериментальная модель ГГ, воспроизводившая доказанную ишемию-реперфузию органов-мишеней, поскольку соблюдение перечисленных условий в клинической практике зачастую затруднено [18]. К ограничениям проведенного исследования можно отнести отсутствие морфологических данных, подтверждающих цитопротекторное действие севофлурана при ГГ, что будет предметом дальнейшего изучения.

### Заключение

Таким образом, в ходе исследования показано, что на фоне ГГ наблюдается активация процессов СРО в тонкой кишке при использовании в качестве анестетика диэтилового эфира. Прекондиционирование севофлураном способствовало значительному ограничению окислительного стресса в тонкой кишке крыс, предположительно, за счет активации антиоксидант-

ной системы: в 12-пк на 1-м ч ГГ, в тощей кишке — на 15-й, а в подвздошной — на 30-й минуте.

Представленные результаты могут быть использованы при проведении трансляционных исследований, направленных на изучение механизмов органопротекторного действия ингаляционных анестетиков, поскольку целый ряд вопросов остается открытым.

### Литература

1. 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: 120-3.
2. Кантюков С.А., Нестеров М.И., Ермолаева Е.Н. Влияние степени кровопотери на уровень фосфолипидов и свободнорадикальное окисление в крови. *Омский научный вестник*. 2015; 2(144): 50-3.
3. Зыблев С.Л. Применение антиоксидантов при острой ишемии. Обзор литературы. *Рецент*. 2019; 22(5): 752-60.
4. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Функциональные изменения слизистой оболочки тонкой кишки при геморрагической гипотензии. *Политравма*. 2007; 3: 55-9.
5. Путанов М.А., Казаринов Д.Н., Ческая К.М., Царионова Д.В., Соколова М.М., Сластилин В.Ю. и др. Влияние ингаляционной анестезии десфлураном и севофлураном на когнитивную функцию после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце. *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. 2018; 6: 44-527.
6. Молчан Н.С., Полушин Ю.С., Жлоба А.А., Кобак А.Е., Хряпа А.А. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (3): 221-7.
7. Степанчева О.А., Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Зотов Д.В., Мумладзе К.В., Лосева А.С. и др. Использование севофлурана как кардиопротектора у детей при операциях с искусственным кровообращением. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2019; 16 (2): 118-23.
8. Ефремов А. В., Золотов А. Н., Храмых Т. П., Говорова Н. В., Соловьев А. О. *Устройство для проведения анестезиологического пособия мелким лабораторным животным*. [Текст]: пат. 178264 Рос. Федерация: А 61М 16/01
9. Долгих В. Т., Коршунов А. П., Золотов А. Н., Коняева Т. Р., Евапак Е. В. *Устройство для моделирования геморрагической гипотензии у мелких лабораторных животных* [Текст]: пат. 49442 Рос. Федерация: А61В 17/12.
10. Фархутдинов Р.Р. *Хемиллюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине*. Уфа, 1998.
11. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Особенности хемиллюминесценции плазмы крови и активность альвеолярных макрофагов при экспериментальной пневмонии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000; 129(3): 260-4.
12. Храмых Т.П. Динамика параметров про- и антиоксидантной систем некоторых внутренних органов и крови при геморрагической гипотензии. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2007; 8(3): 94-7.
13. Фархутдинов Р.Р., Кантюков С.А., Кривохижина Л.В., Нестеров М.И. Свободнорадикальное окисление в сыворотке крови при острой гемической гипоксии. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012; 2(39): 47-8.

18. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шмелёва Е.А., Скрипкин Ю.В. Анестетическое прекондиционирование: почему данные, полученные в эксперименте, не всегда подтверждаются в клинике? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 10 (4): 009-14.
19. Чепурняк Е.Ю., Панов А.В., Локшин Л.С. Применение ингаляционных анестетиков во время искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15(4): 70-5.
20. tector in children during operations with cardiopulmonary bypass. *Detskije bolezni serdca i sosudov*. 2019; 16(2): 118-23. (in Russian)
21. Efremov A.V., Zolotov A.N., Hramyh T.P., Govorova N.V., Solov'ev A.O. *Device for conducting anesthesia for small laboratory animals*. Patent 178264, RF; 2018. (in Russian)
22. Dolgikh V.T., Korshunov A.P., Zolotov A.N., Konyaeva T.P., Evpak E.V. *Device for modeling hemorrhagic hypotension in small laboratory animals*. Patent 49442, RF; 2005. (in Russian)
23. Farhutdinov R.R. *Chemiluminescent methods for studying free radical oxidation in biology and medicine*. Ufa. 1998. (in Russian)
24. Farhutdinov U.R., Farhutdinov R.R. Serum free radical oxidation in acute hemic hypoxia. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2000; 129(3): 260-4. (in Russian)
25. Khramyh T.P. Dynamics of parameters of pro- and antioxidant systems of some internal organs and blood with hemorrhagic hypotension. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2007; 8(3): 94-7. (in Russian)
26. Farhutdinov R.R., Kantjukov S.A., Krivohizhina L.V., Nesterov M.I. Serum free radical oxidation in acute hemic hypoxia. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2012; 2(39): 47-8. (in Russian)
27. Lihvancev V.V., Grebenchikov O.A., Shmeljova E.A., Skripkin Ju.V. Anesthetic preconditioning: why the data obtained in the experiment are not always confirmed in the clinic? *Vestnik anestezologii i reanimatologii*. 2013; 10 (4): 009-014. (in Russian)
28. Chepurnjak E.Ju., Panov A.V., Lokshin L.S. The use of inhaled anesthetics during cardiopulmonary bypass. *Vestnik anestezologii i reanimatologii*. 2018; 15(4): 70-5. (in Russian)
29. Luo C., Yuan D., Zhao W., Chen H., Luo G., Su G., et al. Sevoflurane ameliorates intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury by inhibiting the synergistic action between mast cell activation and oxidative stress. *Mol Med Rep*. 2015 Jul; 12(1): 1082-90. DOI: 10.3892/mmr.2015.3527. PMID: 25815524. PMCID: PMC4438974.
30. Xiaoliang Gan, Guangjie Su, Weicheng Zhao, Pinjie Huang, Gangjian Luo, Ziqing Hei. The Mechanism of Sevoflurane Preconditioning-Induced Protections Against Small Intestinal Ischemia Reperfusion Injury Is Independent of Mast Cell in Rats. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:378703.
31. Albrecht M., Gruenewald M., Zitta K., Zacharowski K., Scholz J., Bein B., Meybohm P. Hypothermia and anesthetic postconditioning influence the expression and activity of small intestinal proteins possibly involved in ischemia/reperfusion-mediated events following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2012; 83(1): 113-8.
32. Chen C., Chappell D., Annecke T., Conzen P., Jacob M., Welsch U., et al. Sevoflurane mitigates shedding of hyaluronan from the coronary endothelium, also during ischemia/reperfusion: an ex vivo animal study. *Hypoxia (Auckl)*. 2016 Apr 15; 4: 81-90. eCollection 2016.
33. Lemoine S., Tritapepe L., Hanouz J.L., Puddu P.E. The mechanisms of cardio-protective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: anaesthetic post-conditioning potentially translatable to humans? *Br J Anaesth*. 2016 Apr; 116(4): 456-75.

## References

1. Pechnikova N.A., Toropova Ja.G. Central hemodynamics, microcirculation and oxidative metabolism of the small intestine during experimental modeling of ischemia-reperfusion. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2018; 4: 120-3. (in Russian)
2. Kantjukov S.A., Nesterov M.I., Ermolaeva E.N. The effect of degree of blood loss on the level of phospholipids and free radical oxidation in the blood. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2015; 2(144): 50-3. (in Russian)
3. Zyblev S.L. The use of antioxidants in acute ischemia. Literature review. *Recept*. 2019; 22(5): 752-60. (in Russian)
4. Khramyh T.P., Dolgikh V.T. Functional changes in the mucous membrane of the small intestine with hemorrhagic hypotension. *Politrazma*. 2007; 3: 55-9. (in Russian)
5. Gipson J.S., Wood EM, Cole-Sinclair MF, McQuilten Z, Waters N, Woodford NW. Major haemorrhage fatalities in the Australian national coronial database. *Emerg Med Australas*. 2018 Jun; 30(3): 382-8. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.06.025. PMID: 28633905.
6. Liu C, Shen Z, Liu Y, Peng J, Miao L, Zeng W, Li Y. Sevoflurane protects against intestinal ischemia-reperfusion injury partly by phosphatidylinositol 3 kinases/Akt pathway in rats. *Surgery*. 2015; 157(5): 924-33.
7. 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- $\kappa$ B Pathway in Rats. *Pharmacology*. 2020; 105(3-4): 231-42.
8. Putanov M.A., Kazarinov D.N., Checkaya K.M., Carionova D.V., Sokolova M.M., Slastilin V.Yu., et al. The effect of inhalation anesthesia with desflurane and sevoflurane on cognitive function after coronary artery bypass grafting on a working heart. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2018; 6: 44-527. (in Russian)
9. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A., Kobak A.E., Khryapa A.A. Is it possible to strengthen the protection of the myocardium during cardiopulmonary by introducing inhaled anesthetics? *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2019; 47 (3): 221-7. (in Russian)
10. Thomas J Gerber, Valérie C O Fehr, Suellen D S Oliveira, Guochang Hu, Randal Dull, Marcelo G Bonini, et al. Sevoflurane Promotes Bactericidal Properties of Macrophages Through Enhanced Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Male Mice. *Anesthesiology*. 2019; 47(3): 221-7.
11. Stepanicheva O.A., Rybka M.M., Hinchagov D.Ja., Zotov D.V., Mumladze K.V., Loseva A.S., et al. The use of sevoflurane as a cardiopro-

## Сведения об авторах:

**Ефремов Анатолий Владимирович**, ассистент каф. топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБУ ВО ОмГМУ;  
**Храмых Татьяна Петровна**, доктор мед. наук, доцент зав. каф. топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБУ ВО ОмГМУ;

**Говорова Наталья Валерьевна**, доктор мед. наук, проф зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ВО ОмГМУ;

**Ермолаев Павел Александрович**, канд. мед. наук, ассистент каф. топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБУ ВО ОмГМУ.