

Получена: 5 ноября 2018 / Принята: 8 января 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 615.212.7.032.23.036:617-089.5

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОФЛЮРАНА В ЗАКРЫТОМ КОНТУРЕ**

**Саят З. Танатаров**, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

Кафедра клинической и радиационной онкологии,  
 НАО «Медицинский университет Семей».  
 г. Семей, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Актуальность.** Основной проблемой применения ингаляционных анестетиков в закрытом контуре является взаимодействие галогенсодержащих препаратов с поглотителем углекислого газа, в результате которого выделяются летучие токсичные вещества. Имеется несколько вариантов обеспечения безопасности анестезии, одним из которых может быть снижение содержания анестетика в газовой смеси.

**Цель исследования** – экспериментальная проверка гипотезы о безопасности длительной экспозиции галогенсодержащего анестетика в режиме закрытого контура при его низком содержании в дыхательной смеси.

**Материалы и методы.** Дизайн: экспериментальное контролируемое проспективное исследование. Экспериментальное исследование проводилось на 40 десятидневных, белых беспородных крысах, самцах, массой от 190 до 220 г (средняя масса  $201 \pm 7$  г). Всего было проведено 3 серии экспериментов с использованием в каждой 10 животных, 10 вошли в контрольную группу. В I серии продолжительность анестезии составила 4 часа, во II серии – 10 часов и в III серии – 16 часов. Проведена ингаляционная анестезия с использованием анестетика изофлюран в закрытом контуре (поглотитель углекислого газа – натронная известь) с концентрацией паров изофлюрана в закрытом контуре 0,3-0,5 об.% и кислорода (50% во вдыхаемой смеси). Морфологическому анализу подвергались ткани печени и почек. Исследования включали определение содержания в крови общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, суточного диуреза, в том числе относительного, суточной экскреции белка и креатинина. Иммунологические исследования включали определение интерлейкинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) и лейкоцитов различных кластеров дифференцировки (общих, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95+). Использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна-Уитни или Вилкоксона) методы статистического анализа.

**Результаты исследования.** Не было существенных и статистически значимых различий по основным биохимическим показателям крови у экспериментальных животных ни в один из сроков обследования, а также изменений показателей абсолютного и относительного суточного диуреза, повышения экскреции белка и изменений экскреции креатинина, что полностью исключает формирование почечной недостаточности в результате длительного воздействия анестетиков в закрытом контуре.

Кроме того, на протяжении всего периода исследования не было выявлено признаков острых воспалительных процессов, снижения иммунологических показателей.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о полной безопасности продолжительного применения ингаляционной анестезии изофлюраном в с включением в контур поглотителя углекислого газа (натронная известь) при использовании минимальных концентраций (0,3-0,5 об%) препарата в смеси.

**Ключевые слова:** эксперимент; изофлюран; закрытый контур; безопасность.

### **Summary**

## **EXPERIMENTAL ANALYSIS OF SAFETY OF ISOFLURANE LONG-TERM USE IN A CLOSED LOOP**

**Sayat Z. Tanatarov**, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

Department of Clinical and Radiation Oncology,  
 NAC "Semey Medical University",  
 Semey, Republic of Kazakhstan

**Relevance.** The main problem with the use of inhalation anesthetics in a closed loop is the interaction of halogen-containing preparations with a carbon dioxide absorber, as a result of which volatile toxic substances are released. There are several options to ensure the safety of anesthesia, one of which may be a decrease in the content of anesthetic in the gas mixture.

**The purpose** of the study is to experimentally test the safety hypothesis of a long-term exposure of a halogen-containing anesthetic in closed-loop mode with its low content in the respiratory mixture.

**Materials and methods.** Design: An experimental, controlled, prospective study. An experimental study was conducted on 40 weekly, white outbred rats, males, weighing from 190 to 220 g (average weight  $201 \pm 7$  g). A total of 3 series of

experiments were carried out using 10 animals in each, 10 were included in the control group. In Series I, the duration of anesthesia was 4 hours, in Series II, 10 hours and in Series III, 16 hours. Inhalation anesthesia was performed using the anesthetic of isoflurane in a closed loop (carbon dioxide absorber) with an isoflurane vapor concentration in the closed loop of 0.3-0.5 vol.% And oxygen (50% in the inhaled mixture). Liver and kidney tissues were subjected to morphological analysis. The studies included determination of total protein in the blood, albumin, urea, creatinine, daily diuresis, including relative, daily excretion of protein and creatinine. Immunological studies included the determination of interleukins (TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-10) and leukocytes of various differentiation clusters (common, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95+). Parametric (Student's t-test) and non-parametric (Mann-Whitney or Wilcoxon tests) methods of statistical analysis were used.

**Results.** There were no significant and statistically significant differences in the main blood biochemical parameters in experimental animals during any of the examination periods, as well as changes in absolute and relative daily diuresis, increased protein excretion and changes in creatinine excretion, which completely eliminates the formation of renal failure as a result of prolonged exposure anesthetics in a closed loop.

In addition, throughout the entire study period, no signs of acute inflammatory processes or a decrease in immunological parameters were found.

**Conclusion** The results of the study indicate the complete safety of prolonged use of inhalation anesthesia with isoflurane in with the inclusion of carbon dioxide absorber in the circuit with the use of minimal concentrations (0.3-0.5%) of the drug in the mixture.

**Keywords:** *experiment; isoflurane; closed loop; safety.*

Түйіндеме

## ЖАБЫҚ КОНТУРДА ИЗОФЛЮРАНДЫ ҰЗАҚ ҚОЛДАНУДЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ ТАЛДАУ

**Саят З. Танатаров,** <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

Клиникалық және радиациялық онкология кафедрасы,  
«Семей медицина университеті» КеАҚ,  
Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі.** Көмір қышқыл газдарын жұтумен бірге құрамында галогендер бар препараттардың өзара әрекеттесуі жабық контурда ингаляциялық анестетиктерді қолданудың негізгі мәселелері болып табылады, оның нәтижесінде ұшатын токсикалық заттар шығарады. Анестезияның қауіпсіздігін қамтамасыз етудің бірнеше нұсқалары бар, олардың бірі газдық қоспада анестетиктің құрамын азайту болуы мүмкін.

**Зерттеу мақсаты** - тыныс алу қоспасындағы оның төмен құұрамы кезіндегі жабық контур тәртібіндегі құрамында галогендер бар анестетикті ұзақ экспозициялау қауіпсіздігі туралы гипотезаны эксперименталды тексеру.

**Материалдар және әдістер.** Дизайн: эксперименталды бақылаушы проспективті зерттеу. Эксперименталды зерттеу 40 анапталық, ақ тұқымсыз, еркек егеуқұйрықтарда өткізілді, салмағы 190-220 гр. (орташа салмағы 201 $\pm$ 7 г). Барлығы 3 серия экспериментер өткізілді әрбіреуінде 10 жануардан, 10 бақылау тобына енді. I сериясында анестезияның ұзақтығы 4 сағатты құрады, II серияда 10 сағат және III серияда -16 сағат. Жабық контурда ингаляциялық анестетикті қолданумен ингаляциялық анестезия өткізілді (көмір қышқыл газдарын жұтушы – натронды известь) 0,3-0,5айн % жабық контурда изофлюран буларының концентарциясымен және қышқылдың (50% жұтатын қоспада). Морфологиялық талдауға бауыр және бүйреу тіндері ұшырады. Зерттеу қан құқрамындағы жалпы ақуыздың, альбуминнің, несепнәрдің, креатининнің, тәуліктік диурездің құрамын, соның ішінде ауыздың және креатининнің салыстырмалы, тәуліктік экскрециясын анықтаудан тұрады.

Иммунологиялық зерттеулер интерлейкиндерді (ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) және лейкоциттерді различных кластеров дифференцировканың әртүрлі кластерлерін (жалпы, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95) анықтаудан тұрады. Параметриялық (Стьюдент t-критерилерін) және параметриялық емес (Манна-Уитни немесе Вилкоксон критерилерін) статистикалық талдау әдістері пайдаланылды.

**Зерттеу нәтижелері.** Бірде бір зерттеудің мерзімдерінде сарапталған жануарлардағы қанның негізгі биохимиялық көрсеткіштері бойынша барынша және маңызды статистикалық өзгерістері, сол сияқты абсолютті және салыстырмалы тәуліктік диурез көрсеткіштерінің өзгерістері, ақуыз экскрецияның артуы және креатинин экскрециясының өзгерістері болған жоқ, ол жабық контурда анестетиктердің ұзақ әсері нәтижесінде бүйрек жетіспеушілігін қалыптастыруды толық болдырмайды.

Содан басқа, зерттеудің барлық мерзімі бойы жіті қабынуы, иммунологиялық көрсеткіштердің төмендеуі белгілері анықталмады.

**Қорытынды.** Зерттеу нәтижелері қоспадағы препараттың (0,3-0,5 об %) аз мөлшерде концентрацияларды пайдалану кезінде көмір қышқыл газын (натронды известь) жұтқышты контурға енгізумен изофлюранмен ингаляциялық анестезияны ұзақ қолданудың толық қауіпсіздігі туралы куәлендіреді.

**Негізгі сөздер:** *эксперимент; изофлюран; жабық контур; қауіпсіздік.*

**Библиографическая ссылка:**

Танатаров С.З. Экспериментальный анализ безопасности длительного применения изофлюрана в закрытом контуре // Наука и Здоровоохранение. 2019. 2 (Т.21).С. 76-82.

Tanatarov S.Z. Experimental analysis of safety of isoflurane long-term use in a closed loop // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 76-82.

Танатаров С.З. Жабық контурда изофлюранды ұзақ қолданудың қауіпсіздігін эксперименталды талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 76-82.

**Актуальность**

Дозировка ингаляционных анестетиков в ходе осуществления операции зависит от ряда факторов, в том числе от возможности сохранения концентрации введенного анестетика в дыхательном контуре. Поскольку препараты данной категории практически не подвергаются биотрансформации, единственным направлением потери их при анестезии может быть выход дыхательной смеси из контура [26].

Потенциальным подходом для устранения этих потерь является использование закрытого контура [17].

Основной известной проблемой оказывается взаимодействие галогенсодержащих ингаляционных анестетиков с поглотителем углекислого газа, в результате которого выделяются летучие токсичные вещества [4]. В организме они могут вызывать поражения тканей почек и, с меньшей вероятностью, печени [2].

Как и во всех случаях воздействия токсинов на организм, риск поражения тканей является дозозависимым [5]. С другой стороны, образование токсических веществ в результате контакта анестетика с поглотителем углекислого газа также зависит от содержания первого в дыхательной смеси. Гипотезой исследования является то, что за счет снижения концентрации анестетика можно обеспечить безопасность осуществления длительной анестезии в закрытом контуре. Содержание токсических веществ в организме при этом оказывается низким за счет выведения и разрушения детоксикационными системами печени.

**Цель исследования** – экспериментальная проверка гипотезы о безопасности длительной экспозиции галогенсодержащего анестетика в режиме закрытого контура при его низком содержании в дыхательной смеси.

**Материалы и методы**

**Дизайн:** экспериментальное контролируемое проспективное исследование.

Экспериментальное исследование проводилось на 40 десятидневных, белых беспородных крысах, самцах, массой от 190 до 220 г (средняя масса 201±7 г).

Эксперимент был рассмотрен и утверждён Этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (Протокол №3 от 11.03.2011 г.), в соответствии с Директивой Европарламента по защите животных [6], используемых для научных целей. Проведение экспериментов на животных и выведение животных из эксперимента проводились в соответствии с «Правилами проведения доклинических, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан»

Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25 июля 2007 года №442 [1].

Животных содержали в виварии объединенной научно-исследовательской лаборатории Государственного медицинского университета города Семей, которая являлась экспериментальной базой исследования, со свободным доступом к основной диете и водопроводной воде. Животных кормили сбалансированным кормом, специально предназначенным для лабораторных животных.

Всего было проведено 3 серии экспериментов с использованием в каждой 10 животных, 10 вошли в контрольную группу. В I серии продолжительность анестезии составила 4 часа, во II серии – 10 часов и в III серии – 16 часов.

В группе эксперимента была проведена ингаляционная анестезия с использованием анестетика изофлюран в закрытом контуре (поглотитель углекислого газа – натронная известь). Дозировка анестетика осуществлялась в соответствии с принятой в клинической практике концентрацией паров изофлюрана (десфлюран) в закрытом контуре 0,3-0,5об. % и кислорода (50% во вдыхаемой смеси).

Для осуществления анестезии использовали специально изготовленное устройство, представляющее собой герметичный прозрачный контейнер 25\*15\*20 см с наличием двух разъемов, соответствующих входу и выходу стандартного наркозного аппарата.

При проведении эксперимента животное помещали в контейнер, предварительно продутый кислородом, далее осуществляли быстрое введение смеси для замещения на рабочую концентрацию газов и далее – ее постоянную подачу в заданной концентрации на весь период эксперимента.

Обследование осуществляли через 10 суток после проведения ингаляционного воздействия.

У экспериментальных животных морфологическому анализу подвергались ткани печени и почек.

Для проведения окраски фрагменты исследуемых органов фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 часов при комнатной температуре и после соответствующей проводки заливали в парафин, на микротоме изготавливали поперечные серийные срезы толщиной 5-6 мкм и окрашивали гематоксилином (по Майеру) и эозином (H&E), заключая в полистирол под покровное стекло. Часть фрагментов замораживали с формированием блоков, таким образом, чтобы при изготовлении криостатных срезов на одном предметном стекле был контрольный и экспериментальный материал. Окрашенные препараты для изучения микроструктуры почек исследовали с помощью

микроскопа Leica DM 1000 (Германия) при общем увеличении  $\times 10$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ .

Морфологическое (гистологическое и гистохимическое) исследование осуществляли в лабораториях Онкологического диспансера города Семей в соответствии с требованиями к клинико-морфологическим исследованиям.

Клинико-биохимические исследования включали определение содержания в крови общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, суточного диуреза, в том числе относительного, суточной экскреции белка и креатинина, осуществлялись стандартными методами в биохимической лаборатории Онкологического диспансера г.Семей.

Иммунологические исследования включали определения интерлейкинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) и лейкоцитов различных кластеров дифференцировки (общих, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95+), а также ИТМЛ.

Статистическое сравнение количественных признаков проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. При отсутствии соответствия числовых рядов граничным критериям применимости критерия Стьюдента (отсутствие нормального распределения значений или равенства дисперсий по

критерию Колмогорова-Смирнова) использовали непараметрический метод (Манна-Уитни в независимых группах или Вилкоксона для динамики показателей в одной группе) [11]. В качестве граничного показателя статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Данные, характеризующие выживаемость экспериментальных животных по стадиям исследования, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Выживаемость животных в эксперименте.**

Группа	Число выживших животных, n=30	%
I (4 часа)	30	100
II (4+6 часов)	30	100
III (4+6+6 часов)	29	96,7

На первых двух стадиях наблюдалась 100% выживаемость экспериментальных животных. На III стадии имела место гибель 1 животного от случайной тяжелой травмы до срока забоя.

В таблице 2 представлены данные, характеризующие исследованные биохимические показатели крови у животных в динамике в процессе эксперимента.

Таблица 2.

**Биохимические показатели крови у экспериментальных животных.**

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
Общий белок, г/л	74,7 $\pm$ 3,5	73,9 $\pm$ 4,1	74,2 $\pm$ 3,7	72,6 $\pm$ 3,5
Альбумины, г/л	43,5 $\pm$ 2,8	41,9 $\pm$ 2,7	42,2 $\pm$ 3,1	41,3 $\pm$ 2,9
Мочевина, мМ/л	4,26 $\pm$ 0,24	4,41 $\pm$ 0,31	4,38 $\pm$ 0,26	4,25 $\pm$ 0,28
Креатинин, мкМ/л	66,7 $\pm$ 4,0	67,2 $\pm$ 4,5	68,0 $\pm$ 4,2	67,9 $\pm$ 3,9

Как видно из данных, представленных в таблице 2, не было существенных и статистически значимых различий по основным биохимическим показателям крови у экспериментальных животных ни в один из сроков обследования. Отмечалось лишь кратковременное и незначительное снижение содержания белка в крови за счет альбуминовой фракции с одновременным, но столь же

незначительным повышением концентрации мочевины и креатинина. К 10 суткам исследования все вышеуказанные изменения полностью нивелировались, что позволяет отвергнуть гипотезу об их связи с повреждением почек, по крайней мере, необратимым.

В таблице 3 показаны результаты исследований функции почек экспериментальных животных.

Таблица 3.

**Функциональные показатели состояния почек у экспериментальных животных.**

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
Суточный диурез, мл/100 г	1,9 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,1
Относительный диурез, %	15,8 $\pm$ 1,1	17,7 $\pm$ 1,3	17,5 $\pm$ 1,4	15,1 $\pm$ 1,3
Экскреция белка, мг/100 г за сутки	0,15 $\pm$ 0,1	0,16 $\pm$ 0,2	0,16 $\pm$ 0,1	0,14 $\pm$ 0,1
Экскреция креатинина, мкМ/100 г за сутки	10,8 $\pm$ 0,7	10,3 $\pm$ 0,7	11,6 $\pm$ 0,9	11,0 $\pm$ 0,6

Не было зарегистрировано существенных изменений показателей абсолютного и относительного суточного диуреза, повышения экскреции белка и изменений экскреции креатинина, что полностью исключает формирование почечной недостаточности в

результате длительного воздействия анестетиков в закрытом контуре.

Кроме того, на протяжении всего периода исследования не было выявлено признаков острых воспалительных процессов, снижения иммунологических показателей (таблица 4).

Таблица 4.

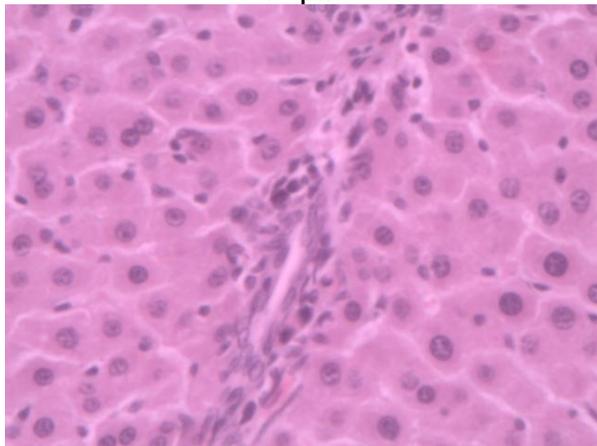
**Значения некоторых иммунологических показателей у экспериментальных животных.**

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
ФНО $\alpha$ , пг/мл	33,2 $\pm$ 3,2	37,5 $\pm$ 3,8	40,4 $\pm$ 3,9	35,1 $\pm$ 2,3
ИЛ-2, пг/мл	10,5 $\pm$ 0,7	9,5 $\pm$ 0,8	10,3 $\pm$ 0,6	10,8 $\pm$ 1,0
ИЛ-6, пг/мл	7,7 $\pm$ 0,7	6,9 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 0,7	7,4 $\pm$ 0,6
ИЛ-10, пг/мл	4,9 $\pm$ 0,5	5,1 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,4
Лимф. общ., *10 <sup>9</sup> /л	2,77 $\pm$ 0,13	2,86 $\pm$ 0,15	2,81 $\pm$ 0,13	2,83 $\pm$ 0,12
CD3+, *10 <sup>9</sup> /л	1,96 $\pm$ 0,09	1,89 $\pm$ 0,10	1,93 $\pm$ 0,09	1,95 $\pm$ 0,08
CD3+, %	70,8 $\pm$ 3,4	66,1 $\pm$ 3,4	68,7 $\pm$ 3,3	68,9 $\pm$ 2,9
CD4+, *10 <sup>9</sup> /л	1,15 $\pm$ 0,05	1,10 $\pm$ 0,06	1,12 $\pm$ 0,05	1,13 $\pm$ 0,05
CD4+, %	41,5 $\pm$ 2,0	38,5 $\pm$ 2,0	39,9 $\pm$ 1,7	39,9 $\pm$ 1,4
CD8+, *10 <sup>9</sup> /л	0,52 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,02	0,47 $\pm$ 0,02
CD8+, %	18,8 $\pm$ 0,9	17,1 $\pm$ 0,8	18,1 $\pm$ 0,9	16,6 $\pm$ 0,6
CD19+, *10 <sup>9</sup> /л	0,33 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,02	0,36 $\pm$ 0,01	0,37 $\pm$ 0,01
CD19+, %	11,9 $\pm$ 0,6	12,2 $\pm$ 0,6	12,8 $\pm$ 0,6	13,1 $\pm$ 0,4
CD95+, *10 <sup>9</sup> /л	0,14 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,01
CD95+, %	5,1 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 0,3	4,9 $\pm$ 0,2
ИТМЛ, %	21,8 $\pm$ 1,1	23,2 $\pm$ 1,1	24,9 $\pm$ 1,2	22,6 $\pm$ 0,9

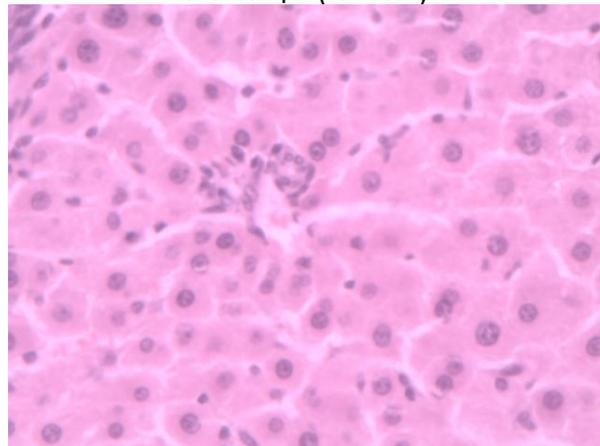
Так, наблюдалась только тенденция к росту содержания двух из четырех исследованных цитокинов (ФНО $\alpha$  и ИЛ-10), наиболее выраженная при проведении ингаляционной анестезии в течение 10 часов. Не имело различий с контролем общее содержание лимфоцитов

исследованных кластеров дифференцировки. Была выявлена лишь тенденция к снижению абсолютного и относительного числа CD8+ клеток и рост CD19+. Также не отмечалось значимой динамики величины ИТМЛ, отражающей одно из функциональных качеств лимфоцитов.

**Контроль**

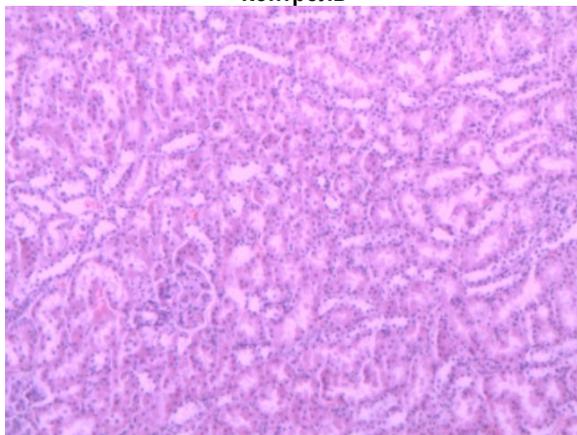


**Экспозиция (10 часов)**

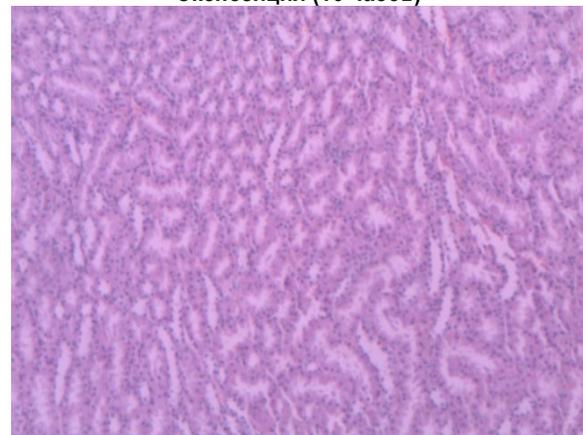


**Рисунок 1 – Морфологическая картина паренхимы печени у животных контрольной группы и подвергнутых воздействию изофлюрана в закрытом контуре (6 часов) (гематоксилин-эозин, \*100)**

**Контроль**



**Экспозиция (16 часов)**



**Рисунок 2 – Морфологическая картина паренхимы почек у животных контрольной группы и подвергнутых воздействию изофлюрана в закрытом контуре (12 часов) (гематоксилин-эозин, \*100)**

После декапитации проведено морфологическое исследование внутренних органов (почки, печень) экспериментальных животных в сравнении с контролем (10 особей), не выявившее никаких признаков повреждения паренхимы и других структур (рисунки 1 и 2)

При морфометрическом анализе не было выявлено никаких различий показателей состояния почек: площади клубочков ( $5506 \pm 689$  мкм<sup>2</sup> у интактных,  $5722 \pm 640$  мкм<sup>2</sup> при экспозиции 10 ч и  $5529 \pm 701$  мкм<sup>2</sup> при экспозиции 16 ч); площади капиллярных петель ( $3190 \pm 438$  мкм<sup>2</sup>,  $3208 \pm 391$  мкм<sup>2</sup> и  $3146 \pm 375$  мкм<sup>2</sup> соответственно); площади просвета проксимальных извитых канальцев ( $227 \pm 30$  мкм<sup>2</sup>,  $214 \pm 25$  мкм<sup>2</sup> и  $230 \pm 26$  мкм<sup>2</sup>); площади просвета дистальных извитых канальцев ( $356 \pm 47$  мкм<sup>2</sup>,  $360 \pm 41$  мкм<sup>2</sup> и  $344 \pm 39$  мкм<sup>2</sup>); площади просвета собирательных трубочек ( $618 \pm 85$  мкм<sup>2</sup>,  $622 \pm 79$  мкм<sup>2</sup> и  $609 \pm 81$  мкм<sup>2</sup> соответственно).

#### Обсуждение

Имеется широкий спектр воздействий анестезиологического пособия на состояние организма. В случае операционной травмы или другого варианта повреждения, сопровождающегося болевым синдромом, это влияние является максимально позитивным, предотвращая эффекты повреждения активации липопироксидации [23], негативные гемодинамические реакции, обуславливающие тканевую ишемию [22]. Минорным в отношении общего эффекта, но способным играть существенную негативную роль влиянием является подавление ряда естественных регуляторных механизмов в результате действия анестезии и ее токсическое воздействие на органы и ткани [7, 18].

В нашем исследовании не было проведено оценки позитивных эффектов анестезии, поскольку оно проводилось на интактных животных. Определялись лишь потенциальные влияния негативных, токсических действий на две основные мишени: почки и клеточное звено иммунной системы [9, 10, 25].

Особенностью работы является длительное применение фторсодержащего ингаляционного анестетика (изофлюран), взаимодействующего с натронной известью [13].

Эффективность ферментативных систем, осуществляющих защиту от токсического действия, является дозозависимой [16, 20]. Длительное воздействие малых доз/интенсивностей негативного фактора приводит к стимуляции защитных систем и с большой вероятностью не вызывает их быстрого подавления. Поэтому длительная экспозиция повреждающего фактора предпочтительнее воздействующей на протяжении короткого времени в аналогичной общей дозе [14, 24]. Мы полагаем, что это относится к ингаляционным анестетикам в режиме закрытого контура, а точнее к действию токсичного вещества А, образующегося при взаимодействии анестетиков с поглотителем СО<sub>2</sub>.

С другой стороны, ультраминимальные дозы ингаляционного анестетика при его изолированном применении не могут обеспечить достаточного эффекта [3, 27]. Эффективность и безопасность в данном случае входят в противоречие. В большинстве случаев решение заключается в применении анестетика в

полузакрытом контуре без поглотителя углекислого газа [21]. Его расход при этом оказывается достаточно высоким, и наблюдается выброс действующего вещества в атмосферу [19].

Альтернативным решением может быть использование ультраминимальных доз, закрытого контура, стандартных поглотителей в комбинации с другими препаратами для анестезии [8]. Именно этот вариант имелся в виду при проведении нашего экспериментального исследования.

Следует отметить, что литературные источники свидетельствуют о наличии существенных различий ферментативных систем экспериментальных животных и человека, обуславливающих значительно большее повреждение почек у первых при воздействии токсических продуктов [12, 15].

Поэтому доказанная безопасность применения фторсодержащих ингаляционных анестетиков в сниженных концентрациях в условиях закрытого контура у животных (крыс) определяет нашу уверенность в отсутствии негативных эффектов у пациентов. Это обстоятельство свидетельствует в пользу целесообразности использования низкочастотной анестезии изофлюраном, как компонента анестезиологического обеспечения операций в онкологической практике.

#### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о полной безопасности продолжительного применения ингаляционной анестезии изофлюраном в с включением в контур поглотителя углекислого газа (натронная известь) при использовании минимальных концентраций (0,3-0,5 об%) препарата в смеси.

*Данное исследование не имело внешнего финансирования.*

*Ни один из блоков данной статьи не публиковался ранее и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

#### Литература:

1. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрлігінің 2007 жылдың 25 шілдедегі №442 «Қазақстан Республикасындағы клиникаға дейінгі, медициналық - биологиялық эксперименттерді және клиникалық сынақтарды жүргізу туралы Ережесіне». – Астана, 2007 (Rules for conducting preclinical, biomedical experiments and clinical trials in the Republic of Kazakhstan of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. - July 25, 2007 No. 442).
2. Baum J., Stanke H.G. Low-flow and minimal-flow anesthesia with sevoflurane. *Anaesthesist*. 1998 Nov;47 Suppl 1:S70-76.
3. Brattwall M, Warrén-Stomberg M, Hesselvik F, Jakobsson J. Brief review: theory and practice of minimal fresh gas flow anesthesia. *Can J Anaesth*. 2012 Aug;59(8):785-797.
4. Chelazzi C. Sevoflurane: going beyond anesthesia, cardiac conditioning and organ toxicity. *Minerva Anesthesiol*. 2014 Jun; 80(6):629-631.
5. Costa R., Costa R.B., Talamantes S.M., et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *Breast*. 2017 Oct;35:1-7.

6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 // Official Journal of the European Union. 2010. L. 276. P. 33-79.
7. Doyle D.J. Airway anesthesia: theory and practice. *Anesthesiol Clin*. 2015 Jun;33(2):291-304.
8. Feldman J.M., Lo C., Hendrickx J. Estimating the Impact of Carbon Dioxide Absorbent Performance Differences on Absorbent Cost During Low-Flow Anesthesia. *Anesth Analg*. 2019 Mar 27. 257-165
9. Forget P., Collet V., Lavand'homme P., De Kock M. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Mar;27(3):233-240.
10. Gallego L., Soro M., Alvaríño A., Noguera I., Belda F.J. Renal and hepatic integrity in long-term sevoflurane sedation using the anesthetic conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation in an animal model. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015 Apr;62(4):191-203.
11. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. McGRAW-HILL. Health Professions Division. 1999. – 488 p.
12. Gonsowski C., Laster M., Eger E. et al. Toxicity of Compound A in Rats. *Anesthesiology*. 1994;80(3):556-565.
13. Grigolia G.N., Makhatadze T.A., Sulakvelidze K.R., Tutberidze K.N., Gvelesiani L.G. Theory and practice of low-flow anaesthesia. *Georgian Med News*. 2007 Apr;(145):7-12.
14. Hayes A.W., Dixon D. Cornerstones of Toxicology. *Toxicol Pathol*. 2017 Jan;45(1):57-63.
15. Iyer R., Anders M. Cysteine Conjugate.-Lyase-Dependent Biotransformation of the Cysteine SConjugates of the Sevoflurane Degradation Product Compound A in Human, Non-Human Primate, and Rat Kidney Cytosol and Mitochondria. *Anesthesiology*. 1996;85(6):1454-1461.
16. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull* 2003. 68:167–182.
17. Le Guen M., Liu N., Chazot T., Fischler M. Closed-loop anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2016 May;82(5):573-581.
18. McCann M.E., de Graaff J. Current thinking regarding potential neurotoxicity of general anesthesia in infants. *Curr Opin Urol*. 2017 Jan;27(1):27-33.
19. Moran P., Barr D., Holmes C. Saving sevoflurane: Automated gas control can reduce consumption of anesthetic vapor by one-third in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2019 Apr;29(4):310-314.
20. Nebert D.W., Shi Z., Gálvez-Peralta M., Uno S., Dragin N. Oral benzo[a]pyrene: understanding pharmacokinetics, detoxication, and consequences – Cyp1 knockout mouse lines as a paradigm. *Mol Pharmacol*. 2013 Sep;84(3):304-313.
21. Odin I., Feiss P. Low flow and economics of inhalational anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005 Sep;19(3):399-413.
22. Petersen C., Wetterslev J., Meyhoff C.S. Perioperative hyperoxia and post-operative cardiac complications in adults undergoing non-cardiac surgery: Systematic review protocol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018 Aug;62(7):1014-1019.
23. Sarikus Z., Bedirli N., Yilmaz G., Bagriacik U., Bozkirli F. The effects of epidural bupivacaine on ischemia/reperfusion-induced liver injury. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(1):41-46.
24. Stephens M.L., Betts K., Beck N.B. et al. The Emergence of Systematic Review in Toxicology. *Toxicol Sci*. 2016 Jul;152(1):10-16.
25. Stollings L.M., Jia L.J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016 Aug;125(2):399-411.
26. Upadya M, Saneesh PJ. Low-flow anaesthesia - underused mode towards "sustainable anaesthesia". *Indian J Anaesth*. 2018 Mar;62(3):166-172.
27. Wetz A.J., Mueller M.M., Walliser K. et al. End-tidal control vs. manually controlled minimal-flow anesthesia: a prospective comparative trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017 Nov; 61(10):1262-1269.

**Контактная информация:**

**Танатаров Саят Замамбекович** – кандидат медицинских наук, директор КГП на ПХВ «Государственный высший медицинский колледж имени Д.Калматаева города Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 007140, г.Семей, ул. К.Мухаметжанова, 38, КГП на ПХВ «Государственный высший медицинский колледж имени Д.Калматаева города Семей».

**E-mail:** sayat68@mail.ru

**Тел.:** +7(700)7517959