



Ташкенбаева Элеонора Негматовна

заведующая кафедрой внутренних болезней №2,
Самаркандский государственный медицинский институт
Узбекистан, Самарканд

Насырова Зарина Акбаровна

PhD, ассистент кафедры внутренних болезней №2,
Самаркандский государственный медицинский институт
Узбекистан, Самарканд

Саидов Максуд Арифович

Главный врач Самаркандского областного
кардиологического диспансера
Узбекистан, Самарканд

Юсупова Мохинабону Фарруховна

Резидент магистратуры по специальности
Кардиология кафедры внутренних болезней №2,
Самаркандский государственный медицинский институт
Узбекистан, Самарканд

Болтакулова Сарвиноз Дилшодовна

Резидент магистратуры по специальности кардиология
кафедры внутренних болезней №2,
Самаркандский государственный медицинский институт
Узбекистан, Самарканд

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОЗАЩИТНЫХ ЭФФЕКТОВ ДЕСФЛУРАНА И СЕВОФЛУРАНА ВО ВРЕМЯ РЕПЕРФУЗИИ

For citation: Tashkenbaeva E.N., Nasyrova Z.A., Saidov M.A., Boltakulova S.D., Yusupova M.F. Stratification of chronic ischemic heart disease depending on diagnostic methods and ways of their treatment. Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol.2, issue 2, pp.39-42

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2021-2-6>

АННОТАЦИЯ

Кондиционирование миокарда на самом деле является важной стратегией лечения ишемического реперфузионного повреждения. Концепция посткондиционирования анестетика интригует, его действие происходит в ключевой момент (реперфузия, когда инициируются ишемические реперфузионные поражения), когда активация этих кардиозащитных механизмов может пересилить механизмы, приводящие к ишемическим реперфузионным повреждениям. Десфлуран и севофлуран - летучие анестетики, часто используется во время кардиохирургии. В этом обзоре основное внимание уделяется эффективности десфлурана и севофлурана, вводимых во время ранней реперфузии, как потенциальной кардиозащитной стратегии. Механизмы, лежащие в основе кардиозащитного действия этих агентов и их способность вызывать посткондиционирование, были подробно рассмотрены, подчеркивая роль генерации активных форм кислорода, активацию клеточных сигнальных путей и действие на митохондрии. Этого вполне может быть достаточно, чтобы ожить основу для запуска рандомизированных клинических исследований, действительно необходимых для подтверждения того, что эта стратегия имеет реальное влияние.

Ключевые слова: десфлуран, севофлуран, реперфузия, посткондиционирование, прекодиционирование, реперфузионное повреждение, искусственное кровообращение.

Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna

Head of the Department of Internal Medicine No. 2,
Samarkand State Medical Institute
Uzbekistan, Samarkand

Nasyrova Zarina Akbarovna

PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2,
Samarkand State Medical Institute
Uzbekistan, Samarkand

Saidov Maksud Arifovich

Chief physician of the Samarkand regional

cardiological dispensary
Uzbekistan, Samarkand

Yusupova Mokhinabonu Farrukhovna

Resident magistracy by specialty
Cardiology of the Department of Internal Medicine No. 2,
Samarkand State Medical Institute
Uzbekistan, Samarkand

Boltakulova Sarvinoz Dilshodovna

Resident Master in Cardiology
Department of Internal Medicine №2,
Samarkand State Medical Institute
Uzbekistan, Samarkand

MECHANISMS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF DESFLURANE AND SEVOFLURANE DURING REPERFUSION

ANNOTATION

Myocardial conditioning is actually an important strategy in the management of ischemic reperfusion injury. The concept of postconditioning anesthetic is intriguing, its action occurs at a key moment (reperfusion, when ischemic reperfusion lesions are initiated), when activation of these cardioprotective mechanisms can overpower the mechanisms leading to ischemic reperfusion injuries. Desflurane and sevoflurane are volatile anesthetics often used during cardiac surgery. This review focuses on the efficacy of desflurane and sevoflurane administered during early reperfusion as a potential cardioprotective strategy. The mechanisms underlying the cardioprotective action of these agents and their ability to induce postconditioning have been discussed in detail, highlighting the role of reactive oxygen species generation, activation of cellular signaling pathways, and action on mitochondria. This may well be enough to revive the basis for the launch of the randomized clinical trials that are really needed to confirm that this strategy has real impact.

Keywords: desflurane, sevoflurane, reperfusion, postconditioning, preconditioning, reperfusion injury, extracorporeal circulation

Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna

2-son ichki kasalliklar kafedrasini mudiri,
Samarqand davlat tibbiyot instituti
O'zbekiston, Samarqand

Nasyrova Zarina Akbarovna

PhD, 2-son ichki kasalliklar kafedrasini assistenti,
Samarqand davlat tibbiyot instituti
O'zbekiston, Samarqand

Saidov Maqsud Arifovich

Samarqand viloyati bosh shifokori
kardiologik dispanser
O'zbekiston, Samarqand

Yusupova Moxinabonu Farruxovna

Kardiologiya mutaxassisligi bo'yicha magistratura
Rezidenti 2-son ichki kasalliklar kafedrasini,
Samarqand davlat tibbiyot instituti
O'zbekiston, Samarqand

Boltakulova Sarvinoz Dilshodovna

Kardiologiya bo'yicha doimiy magistr
2-sonli ichki kasalliklar bo'limi,
Samarqand davlat tibbiyot instituti
O'zbekiston, Samarqand

DESFLURAN VA SEVOFLURANNING KARDIOPROTEKTIV TA'SIRLARI MEXANIZMALARI

ANNOTATSIIYA

Konditsionirlangan miokard aslida ishemik reperfuziya shikastlanishini boshqarishda muhim strategiyadir. Postkonditsionirlangan anesteziya tushunchasi juda qiziq, uning ta'siri asosiy daqiqada (reperfuziya, ishemik reperfuziya shikastlanishlari boshlanganda), ushbu kardioprotektiv mexanizmlarning faollashuvi ishemik reperfuziya shikastlanishiga olib keladigan mexanizmlarni yengib chiqqanda sodir bo'ladi. Desfluran va sevofluran - bu yurak operatsiyasi paytida tez-tez ishlatiladigan uchuvchan anestetikdir. Ushbu sharh potentsial kardioprotektiv strategiya sifatida erta reperfuziya paytida qo'llaniladigan desfluran va sevofluran samaradorligiga qaratilgan. Ushbu agentlarning kardioprotektiv ta'siriga asoslangan mexanizmlar va ularning konditsionirlikni keltirib chiqarish qobiliyati batafsil muhokama qilindi, bu reaktiv kislorod turlarini yaratish va mitoxondriyalarga ta'sirini ta'kidladi. Bu, albatta, ushbu strategiyani haqiqiy ta'sirini tasdiqlash uchun zarur bo'lgan randomizatsiyalangan klinik sinovlarni boshlash uchun asosni tiklash uchun yuqori bo'lishi mumkin.

Kalit so'zlar: desfluran, sevofluran, reperfuziya, postkonditsionerlash, reperfuziya shikastlanishi, sun'iy qon aylanish.

По оценкам, 1 миллион пациентов во всем мире ежегодно проходят операцию по коронарной реваскуляризации [1]. Интраоперационная ишемия сердца часто встречается даже при кардиохирургических и внесердечных операциях, с или без искусственного кровообращения (ИК). Пациенты, перенесшие экстренную операцию или спустя долгое время после этого вмешательства, подвержены значительному риску ишемии и/или периперационного некроза миокарда. В основном это

демонстрируется высокой сердечной заболеваемостью (от 20 до 30% для дисфункции миокарда и аритмий) после реваскуляризации с помощью СРВ. Хотя реперфузия является обязательной для спасения миоцитов и, следовательно, сердечной функции, четко установлено, что апоптоз миокарда усиливается за счет «реперфузионного повреждения», что приводит к дальнейшему повреждению миокарда. Вмешательство непосредственно вовремя реперфузии может быть очень

эффективной кардиозащитной стратегией. Поэтому установка методов защиты сердца в этот критический период представляет собой серьезную проблему. Краткие циклы ишемии и реперфузии, как раз перед длительностью ишемии также называется ишемическое прекодиционированием (ишемическое ПреК), или сразу после реперфузии, известной как ишемическое после кодиционирования (ишемическое ПостК), могут защитить миокард против ишемически-реперфузионных повреждений. Однако клиническая применимость этих стратегий ограничена, поскольку: 1) механическое вмешательство может потребовать точных, синхронизированных пульсаций ишемии и реперфузии; 2) необходима подготовка специалистов скорой медицинской помощи для своевременного вмешательства. Следовательно, альтернативным средством использования этой защиты может быть использование фармакологических агентов, таких как анестетики, способные имитировать эффект ишемических ПреК или ПостК, которые могут обеспечить возможную и эффективную кардиозащитную альтернативу.

Десфлуран и севофлуран являются летучими анестетиками. Наиболее широко используемые в кардиохирургии. Галогенированные анестетики продемонстрировали свои кардиозащитные свойства за счет биохимических механизмов, включающих действие на специфическую активацию сигнального пути митохондрий, кроме того, они также обладают гемодинамическими свойствами, которые улучшают кислородный баланс миокарда во время ишемии за счет снижения сократимости миокарда и вазодилатации. Клинические и экспериментальные данные подтверждают концепцию прекодиционирования, индуцированного десфлураном и севофлураном, и недавно были проведены многочисленные экспериментальные исследования, посвященные кардиозащитным эффектам десфлурана и севофлурана при введении после ишемии, что соответствует посткодиционированию анестетика.

Во время таких вмешательств, как чрескожная коронарная ангиопластика и кардиохирургия с или даже без искусственного кровообращения (ИК), часто ожидаются эпизоды ишемии миокарда. Кардиохирургия с применением ИК связана с длительной глобальной ишемией сердца. После эпизода ишемии реперфузия, непредсказуемая (что соответствует большинству клинических случаев) или ожидаемая, может «спасти» миокард. Однако повреждение клеток, вызванное последовательностью ишемии-реперфузии, «реперфузионное повреждение», может вызывать дисфункцию или гибель клеток. Реперфузия миокарда-парадоксальный феномен: он признан единственным способом уменьшить размер инфаркта как в экспериментальных моделях, так и в клинической практике, при условии, что он проводится достаточно рано, но сопровождается дисфункцией миокарда, потерей жизнеспособной ткани миокарда, через апоптоз и некроз [8,9]. После восстановления перфузии митохондрии производят огромное количество активных форм кислорода (АФК) из вновь доступного кислорода, проходящего через дыхательную цепь. Феномен «индуцированного АФК высвобождения АФК» накладывается на продукцию АФК, которая происходит в дыхательной цепи и зависит от состояния (открытого или закрытого) поры перехода митохондриальной проницаемости (ППМП). Предлагаемый механизм заключается в том, что открытие ППМП изменяет текучесть и жесткость внутренней митохондриальной мембраны, что влияет на транспорт электронов, усугубляет дисфункцию митохондрий, что приводит к порочному кругу, включая ингибирование накопления нейтрофилов и инактивацию супероксидных радикалов [5,6,10].

Нагрузка кальцием начинается во время ишемии, что вызывает нагрузку митохондрий кальцием. При реперфузии АФК вырабатываются дыхательной цепью, восстановление ионного баланса усугубляет нагрузку кальцием, что также влияет на нагрузку кальцием в митохондриях и переходную пору [2]. Эта внутриклеточная перегрузка кальцием, которая частично приводит к открытию ППМП, может привести к гибели кардиомиоцитов [1,3,4]. Прямым следствием является значительное увеличение внутриклеточной $[Ca^{2+}]$ и гипер-

контрактуры кардиомиоцитов, что приводит к реперфузионной аритмии. Восстановление митохондриального мембранного потенциала приводит к поступлению кальция в митохондрии вместе с потерей ингибирующего эффекта рН, действуя вместе, вызывая открытие ППМП и приводя к исфункции окислительного фосфорилирования, набуханию митохондрий и гибели кардиомиоцитов.

Митохондрии имеют решающее значение в кардиозащитных механизмах. Во время ишемии-реперфузии отсутствие синтеза АТФ, сопровождающееся стимуляцией гидролиза АТФ, нарушение ионного гомеостаза (особенно кальция) и генерация АФК являются важными ключевыми событиями, следствием дисфункции митохондрий, которые могут вызвать необратимое повреждение клеток. Во время реперфузии перегрузка кальцием, возникновение окислительного стресса и разрушение способности окислительного фосфорилирования - все это увеличивает вероятность открытия ППМП. Ишемия миокарда сопровождается ацидозом, при котором ППМП остается закрытым. Он также снижает накопление АТФ и неорганического фосфата или даже производство (умеренное) свободных радикалов кислорода. Действительно только во время реперфузии выполняются все условия для открытия ППМП. Реперфузия путем сочетания оптимальных условий с открытием ППМП является важной вехой, которая может действительно превратить митохондрии в инициатора гибели клеток.

Кардиозащитные эффекты постишемического введения десфлурана и севофлурана

Посткодиционирование миокарда

В некоторых ситуациях ишемия миокарда не может быть предсказуемым событием. ПостК миокарда был впервые описан Zhao с коллегами [16] как краткие эпизоды ишемии сразу в начале реперфузии после длительного ишемического инсульта, и было показано, что он уменьшает размер инфаркта. Эта стратегия обеспечивает более клинически приемлемый подход к кардиозащите, чем ишемический ПреК, поскольку эпизод длительной ишемии четко и заранее определен. Способность воспроизводить кардиозащитные эффекты ПостК с фармакологическими агентами повышает вероятность того, что в конечном итоге лекарство может быть введено в клиническую практику для лечения сердца, подвергающегося ишемии/реперфузии. Хотя многочисленные экспериментальные исследования изучали влияние ПостК на десфлуран и севофлуран, их исследовали лишь в нескольких клинических испытаниях; впервые в 2004 году Де Херт [14] и его коллеги [6] показали, что севофлуран ПостК снижает послеоперационные концентрации тропонина I и сохраняет ударный объем.

В течение последнего десятилетия в нескольких исследованиях изучалось влияние десфлурана и севофлурана, специально вводимых во время реперфузии миокарда. Обал [5] и его коллеги в 2005 г. наблюдали, что кратковременное воздействие севофлурана в течение первых двух минут реперфузии вызывало уменьшение размера инфаркта миокарда изолированного перфузированного сердца крысы, которое подвергалось 25-минутной окклюзии коронарной артерии с последующей двухчасовой реперфузией. Позже S Lemoine [15] и его соавторы показали, что севофлуран и десфлуран ПостК увеличивают восстановление силы сокращения трабекул предсердий человека после длительной гипоксии с последующей реоксигенацией [7,8]. Однако, хотя десфлуран и севофлуран вводили во время реперфузии, есть некоторые разногласия по поводу термина ПостК, поскольку он был определен как «кратковременное» воздействие продолжительностью 30 минут, которое некоторые могут также рассматривать как относительно длительное воздействие.

Основные механизмы, посредством которых десфлуран и севофлуран могут вызывать кардиозащиту, выяснены лишь частично. Многие ученые изучили взаимосвязь между образованием десфлурана, севофлурана и активных форм кислорода. В условиях ишемии-реперфузии образование АФК может быстро превзойти антиоксидантную защиту и вызвать повреждение клеток, особенно во время ранней реоксигенации [11,

12, 13]. Поскольку естественные защитные системы очень активны в «ишемических клетках», повторное поступление кислорода во время реперфузии вызовет окислительный стресс, вызванный:

1) увеличением производства супероксид-аниона в дыхательной цепи митохондрий из вновь доступного кислорода,

2) активация нейтрофилов, накопленных в самой ишемической области, связанная с производством (которые способствуют возникновению реперфузионных аритмий) 74 и диффузией внеклеточных свободных радикалов,

3) реакцией определенных продуктов анаэробного метаболизма, гипоксантин и ксантиноксидаза, которые образуют ксантин и супероксид-анион в присутствии кислорода. Участие АФК в патогенезе постишемического некроза, апоптоза и сосудистой дисфункции было продемонстрировано в нескольких исследованиях.

Выводы

Полный перевод большого количества экспериментальных данных с галогенированными анестетиками в клиническую практику до сих пор не проводился должным образом [16]. И, кумулятивные выводы нескольких исследований [15,17], показали, что использование летучих анестетиков у кардиохирургических

пациентов потенциально снижает долгосрочные сердечно - сосудистые осложнения и смертность, совместимо с его сильными противовоспалительными и потенциально бляшечными препаратами. стабилизирующие действия. Важно отметить, что многие исследования ишемической ПостК показали эффективность кардиозащиты в кардиохирургии; [18] Исследования на животных показало, что ПостК по десфлурану/севофлурану и ишемическим доли ПостК тот же сигнальный путь: вместе взятый эти аргументы открывают путь «для человека исследований» на ПостК по десфлурану и севофлурану в кардиохирургии. Таким образом, клинические испытания необходимы для оценки потенциальной пользы анестетика ПостК у пациентов по трем основным причинам: 1) эффективность ПостК, индуцированного десфлураном и севофлураном, была показана на миокарде человека, изученном *in vitro*.; 2) ПостК анестетика опосредуется тем же самым кардиозащитным сигнальным путем (включая его действие на митохондрии), опосредующим ишемический ПостК; 3) в отличие от ишемического ПостК, анестезиологический ПостК - это полностью неинвазивный маневр.

Список литературы/ Iqtiboslar/References

1. A Araszkiwicz, M Grygier, M Pyda, J Rajewska, M Lesiak, S Grajek Postconditioning attenuates early ventricular arrhythmias in patients with high-risk ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol*, 65 (2015), pp. 459-465
2. A Khan, A Binabdulhak, Y Alastal, et al. Cardioprotective role of ischemic post-conditioning in acute myocardial infarction : a systematic review and meta-analysis *Am Hear J*, 168 (2014), pp. 512-521
3. A Zangrillo, V Testa, V Aldrovandi, et al. Volatile agents for cardiac protection in noncardiac surgery: a randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 25 (2015), pp. 902-907
4. C Kikuchi, S Dosenovic, M Bienengraeber Anaesthetics as cardioprotectants - translatability and mechanism *Br J Pharmacol*, 172 (2015), pp. 2051-2061
5. D Obal, S Dettwiler, C Favoccia, H Scharbatke, B Preckel, W Schlack The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardio-protection of preconditioning and post-conditioning by sevoflurane in the rat *in vivo Anesth Analg*, 101 (2005), pp. 1252-1260
6. J Zhang, C Wang, S Yu, et al. Sevoflurane post-conditioning protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via the activation of PI3 K/AKT/mTOR signalling *Sci Rep*, 4 (2014), p. 7317
7. JL Guerrero Orriach, MG Ortega, MR Aliaga, P Iglesias, MR Navarro, J Mañas Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: beneficial effects. *J Crit Care*, 879 (2013), pp. e13-e18
8. J Hellström, A Öwall, CR Martling, P Sackey. Inhaled Isoflurane Sedation During Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: A Case Series *Crit Care Med*, 42 (2014), pp. 161-166
9. G Landoni, F Guarracino, C Cariello, et al. Volatile compared with total intravenous anaesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study. *Br J Anaesth*, 113 (2014), pp. 955-963
10. KA Kortekaas, A van der Baan, LP Aarts, et al. Cardiospecific sevoflurane treatment quenches inflammation but does not attenuate myocardial cell damage markers: a proof-of-concept study in patients undergoing mitral valve repair. *Br J Anaesth*, 112 (2014), pp. 1005-1014
11. MV Cohen, JM Downey Combined cardioprotectant and antithrombotic actions of platelet P2Y12 receptor antagonists in acute coronary syndrome: just what the doctor ordered. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 19 (2014), pp. 179-190
12. M Zaugg, E Lucchinetti Letter by Zaugg and Lucchinetti regarding article, "Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery". *Circulation*, 127 (2013), pp. e875-e876
13. N Jivraj, F Liew, M Marber Ischaemic post-conditioning: cardiac protection after the event *Anaesthesia*, 70 (2015), pp. 598-612
14. SG De Hert, PJ Van der Linden, S Cromheecke, et al. Cardioprotective Properties of Sevoflurane in Patients Undergoing Coronary Surgery with Cardiopulmonary Bypass Are Related to the Modalities of Its Administration *Anesthesiology*, 101 (2004), pp. 299-310
15. S Lemoine, L Zhu, G Beauchef, et al. Signaling pathways involved in desflurane-induced post-conditioning in human atrial myocardium *in vitro. Anesthesiology*, 109 (2008), pp. 1036-1044
16. ZQ Zhao, JS Corvera, ME Halkos, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic post-conditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 (2003), pp. H579-H588
17. YL Zhang, YT Yao, NX Fang, CH Zhou, JS Gong, LH Li Restoration of autophagic flux in myocardial tissues is required for cardio-protection of sevoflurane post-conditioning in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 35 (2014), pp. 758-769
18. V Barsukevich, M Basalay, J Sanchez, et al. Distinct cardio-protective mechanisms of immediate, early and delayed ischaemic post-conditioning *Basic Res Cardiol*, 110 (2015), p. 452
19. YT Yao, DH Liu, LH Li Comparison of cardio-protective effects induced by different modalities of sevoflurane conditioning in isolated rat hearts. *Perfusion* (2015) Advance Access published on June 9, pii: 0267659115590833