

УДК 616.831-005.4-085-092.9

©Лалетин, Быков

ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ КАК ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В МОДЕЛЯХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.С. Лалетин, Ю.Н. Быков*

Иркутский государственный медицинский университет,
664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1; тел.: (3952) 240826; факс: (3952) 243825;
эл. почта: greensleeves@list.ru

Успех экспериментальных и провал клинических исследований нейропротекторных препаратов в терапии ишемического инсульта определяет необходимость анализа существующих моделей. Протокол большинства лабораторных моделей инсульта включает общую анестезию. Ингаляционные и внутривенные анестетики влияют на сигнальные пути, участвующие в нейропротекторных и нейротоксических механизмах. Активация ионотропных глутаматергических AMPA- и NMDA-рецепторов в ишемизированной ткани головного мозга сопровождается некрозом и апоптозом нейронов. Отдельные анестетики изменяют активность AMPA-рецепторов, в том числе путем фосфорилирования и интернализации/экстернализации GluR-субъединиц рецептора. Ряд анестетиков помимо прямой блокады NMDA-рецепторов влияет на процессы фосфорилирования и экспрессии NR1-субъединицы NMDA-рецептора. Механизм действия многих ингаляционных и внутривенных анестетиков связан с активацией ионотропных ГАМК_A-рецепторов, что повышает резистентность клеток к эксайтотоксичности и снижает ишемическое повреждение нейронов. Наряду с ионотропными рецепторами мишенью ряда анестетиков являются метаболитные трансмембранные рецепторы, сопряженные с G-белками. Анестетики опосредованно влияют на метаболитные ГАМК_B- и глутаматные mGlu-рецепторы путем регуляции белок-белковых взаимодействий и фосфорилирования субъединиц рецепторов. Некоторые ингаляционные и внутривенные анестетики активируют аденозиновые A1-рецепторы, повышая концентрацию аденозина вне клетки. Прекодиционирование анестетиками может сопровождаться длительной нейропротекцией, сопряженной с активацией p38 MAPK и транскрипционных факторов mTOR и CREB. Возможным решением проблемы влияния анестетиков на результаты лабораторных исследований является применение в параллельных группах сравнения различных средств общей анестезии. Эффекты общих анестетиков определяют необходимость изучения их нейропротекторного потенциала в условиях ишемического инсульта.

Ключевые слова: общие анестетики; нейропротекция; сигнальные пути; модели инсульта.

DOI: 10.18097/PBMC20156104440

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе (после сердечно-сосудистых заболеваний) и третье (после всех онкологических заболеваний) место среди ведущих причин смертности в мире [1, 2]. Инсульт и другие цереброваскулярные заболевания стали причиной 5,7 миллионов смертей (9,7% в структуре общей смертности) в 2004 [1], и 6,15 миллионов смертей (10,8%) в 2008 [3] годах, соответственно. В настоящее время продолжается рост факторов риска развития инсульта [4].

За годы интенсивных исследований, тромболизис тканевым активатором плазминогена и применение ацетилсалициловой кислоты остаются единственно обоснованными методами медикаментозного лечения ишемического инсульта [5, 6]. Сотни веществ были предложены в качестве предполагаемых нейропротекторов. Эффективность большинства препаратов, продемонстрированная на доклиническом этапе, не подтвердилась на этапе клинических исследований [7-9]. Перенос результатов эксперимента в клинику в настоящее время является одной из основных проблем разработки лечения инсульта.

* - адресат для переписки

Принципы моделирования инсульта и причины неудач клинических испытаний уже детально обсуждались в ряде обзоров [10, 11]. Главные источники экспериментальных ошибок в моделировании инсульта перечислены в рукописи правил лабораторных методов (Good Laboratory Practice Manuscript) [8]. Большинство ошибок можно избежать путём соблюдения предписаний и принципов, например, круглого стола, посвященного терапии инсульта (Stroke Therapy Academic Industry Roundtable, STAIR) [12], и свода стандартов представления результатов исследований (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) [13].

Цель настоящего обзора определить источник неэффективности нейропротекторных препаратов на клиническом этапе исследований, который не устраним путём простого соблюдения современных принципов и предписаний. Одним из наименее оцененных и, вероятно, наиболее значимых факторов постоянного провала нейропротекторной терапии, на наш взгляд, является общая анестезия. В большинстве клинических случаев ишемического инсульта, за редкими исключениями [14], общая анестезия не проводится. В то время как инвазивная процедура индукции ишемии в моделях на животных требует проведения анестезии, что продиктовано этическими принципами и техническими требованиями [10].

1. ОБЩИЙ НАРКОЗ В МОДЕЛИРОВАНИИ ИНСУЛЬТА

Средства общей анестезии включают две большие гетерогенные группы ингаляционных и внутривенных анестетиков. Механизмы действия анестезирующих средств полностью до сих пор не изучены. В настоящее время существует несколько гипотез общей анестезии, одной из которых является мембранная “теория”. Согласно современному протеоцентрическому взгляду на эту гипотезу, общие анестетики – вещества с различной химической структурой – являются лигандами многочисленных белков-мишеней, в том числе ионных каналов плазматической мембраны [15].

Общие анестетики воздействуют на множество показателей, оказывающих влияние на течение инсульта. Так, спонтанное дыхание при общем наркозе может сопровождаться гиповентиляцией и, как следствие, большим объёмом инфаркта и более высокой смертностью [16]. В связи с чем, ингаляционную анестезию с механической вентиляцией некоторые авторы предлагают в качестве метода выбора [16].

Наряду с управляемым дыханием необходим контроль сердечной деятельности, артериального давления и вазомоторных эффектов. Контроль физиологических показателей в течение эксперимента описан в рекомендациях и детальное обсуждение выходит за рамки данного обзора.

При выборе и проведении общей анестезии из виду упускается не менее значимый фактор – влияние общих анестетиков на пути передачи сигнала.

2. ВОВЛЕЧЕНИЕ ПУТЕЙ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

В настоящее время описаны как нейропротекторные, так и нейротоксические эффекты средств общей анестезии в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [17-21]. Во многих случаях уже была показана роль отдельных сигнальных путей в реализации данных эффектов [22-24].

2.1. Ионотропные рецепторы

Ишемизированная ткань головного мозга включает ядро инфаркта и ишемическую полутень (пенумбру) [25]. В ходе ишемического инсульта ионные каналы плазматической мембраны вовлечены в процессы как некроза, так и апоптоза нейронов [25]. Локальная ишемия сопровождается накоплением глутамата во внеклеточном пространстве с последующей активацией NMDA-(N-метил-D-аспарат) и AMPA-(α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) рецепторов. Ядро ишемии характеризуется, прежде всего, гибелью клеток путём некроза, который частично обусловлен активацией AMPA-рецепторов с быстрым повышением внутриклеточной концентрации Na^+ , диффузией воды и осмотической дезинтеграцией клетки [25].

2.1.1. AMPA-рецепторы

Средства общей анестезии влияют на активность AMPA-рецепторов различными путями (рис. 1). Ингаляционный анестетик ксенон выражено уменьшает вызванные AMPA потоки ионов в нейронах коры головного мозга путём десенситилизации AMPA-рецепторов [26]. Закись азота умеренно снижает потоки ионов через AMPA-рецепторы в культуре клеток гиппокампа крыс [27]. Ингаляционный анестетик изофлуран уменьшает вызванное AMPA повреждение нейронов [28-30]. Тиопентал подавляет вызванное AMPA и NMDA возбуждение нейронов в срезах гиппокампа крыс [31]. Другой барбитурат пентобарбитал в высоких дозах, уменьшает индуцированный AMPA инфаркт в коре головного мозга крыс [28].

Активность AMPA-рецепторов зависит от процессов интернализации и экстернализации субъединиц рецептора [32, 33]. Показано, что пентобарбитал вызывает обратимую интернализацию GluR1- и GluR3-субъединиц AMPA рецептора в нейронах коры головного мозга и полосатого тела [32]. Помимо широко описанной проницаемости ионов Na^+ , поток ионов Ca^{2+} через AMPA-рецепторы также вовлечён в ишемическое повреждение нейрона [34]. AMPA-рецепторы проницаемы для ионов Ca^{2+} в отсутствие GluR2-субъединицы [34, 35]. Репрессия мРНК GluR2-субъединицы в условиях ишемии сопряжена с отсроченной гибелью клеток [36]. Подавление интернализации GluR2-субъединицы при посткондиционировании пропифолом сопровождается сокращением объёма инфаркта у крыс спустя 28 дней после повреждения ишемией/реперфузией [37].

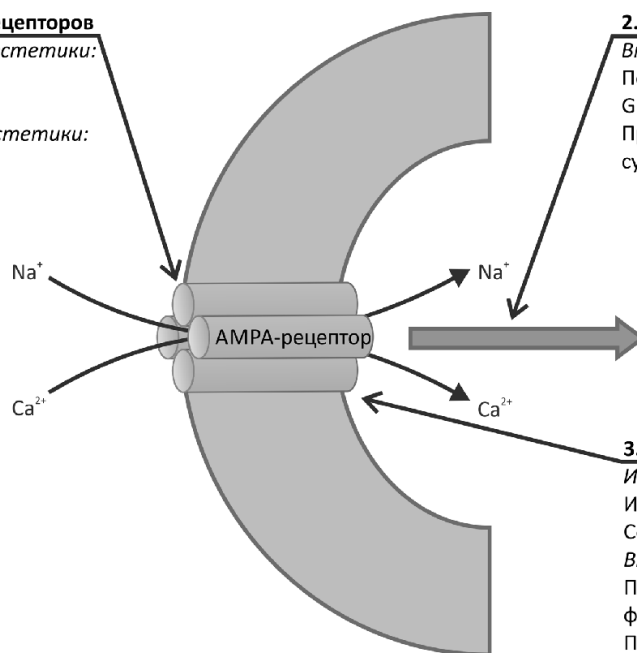
1. Блокирование рецепторов*Ингаляционные анестетики:*

Ксенон [26]

Закись азота [27]

Внутривенные анестетики:

Пентобарбитал [28]

**2. Интернализация субъединиц рецептора***Внутривенные анестетики:*

Пентобарбитал активирует интернализацию GluR1- и GluR3-субъединиц [32]

Пропофол снижает интернализацию GluR2-субъединицы [37]

3. Посттрансляционная модификация*Ингаляционный анестетик:*Изофлуран подавляет фосфорилирование Сер₈₃₁ GluR1-субъединицы [41]*Внутривенные анестетики:*

Пропофол и кетамин подавляют

фосфорилирование Сер₈₃₁ [41]Пропофол активирует фосфорилирование Сер₈₄₅ [38]**Рисунок 1.** Механизмы действия средств общей анестезии на AMPA-рецепторы.

Некоторые общие анестетики оказывают влияние на посттрансляционную модификацию отдельных субъединиц AMPA-рецептора. Пропофол активирует фосфорилирование остатка Сер₈₄₅ GluR1-субъединицы [38]. Описано, что фосфорилирование Сер₈₄₅ сопровождается активацией экстернализации и блоком интернализации GluR1-субъединицы [39, 40]. *In vivo* изофлуран, пропофол и кетамин ингибируют фосфорилирование Сер₈₃₁ GluR1-субъединицы, тем самым, уменьшая потенциальную эксайтотоксичность путём снижения потока ионов [41].

2.1.2. NMDA-рецепторы

Главная мишень нейропротекторной терапии – пенумбра – область со значительным потенциалом восстановления. Гибель клеток в ядре инфаркта происходит преимущественно путем некроза, тогда как в окружающем объёме ишемической полутени – путём апоптоза [25]. Чрезмерное внеклеточное накопление глутамата в зоне ишемической полутени способствует притоку ионов Ca^{2+} через NMDA- и AMPA-рецепторы [25]. Внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} приводит к активации каскадов ряда сигнальных трансдукторных систем с последующей гибелью клеток [42].

Одним из ведущих механизмов действия некоторых общих анестетиков, таких как закись азота, ксенон и кетамин, считается блокада NMDA-рецепторов (рис. 2) [23, 43]. Исследования показывают возможность прямого взаимодействия ксенона и закиси азота с гидрофобными участками NMDA-рецептора и, вероятно, самого ионного канала

[44]. Ксенон ингибирует NMDA-рецепторы путём конкурентного взаимодействия с участком связывания глицина, что сопровождается нейропротекцией ишемизированной ткани головного мозга *in vitro* [45] и *in vivo* [46–48]. Изофлуран также конкурирует за участок связывания глицина [49].

Помимо прямой блокады, нейропротекторные эффекты общих анестетиков, вероятно, связаны с посттрансляционной модификацией субъединиц NMDA-рецептора. Изофлуран, пропофол и кетамин подавляют фосфорилирование Сер₈₉₇ NR1-субъединицы NMDA-рецептора, что сопровождается снижением ионных потоков и подавлением эксайтотоксичности [41].

Кетамин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов – путём прямой блокады NMDA-рецепторов вызывает нейропротекцию в культурах нейронов коры головного мозга, экспонированных воздействию NMDA [50]. Длительное воздействие кетамина оказывает противоположное, нейротоксическое, действие, которое, вероятно, обусловлено компенсаторным увеличением экспрессии субъединиц NMDA-рецептора [51]. Механизм нейротоксического действия кетамина, очевидно, связан с диссоциацией NF- κ B/I κ B комплекса, транслокацией транскрипционного фактора NF- κ B в ядро и индукцией NR1-субъединицы NMDA-рецептора [52]. Модуляция I κ B-киназы (IKK), ключевого активатора NF- κ B, вероятно, вносит вклад в нейропротекторные эффекты кетамина [53]. Однократное введение кетамина подавляет активацию IKK, вызванную активацией NMDA-рецепторов в гиппокампе крыс в условиях ишемии [53].

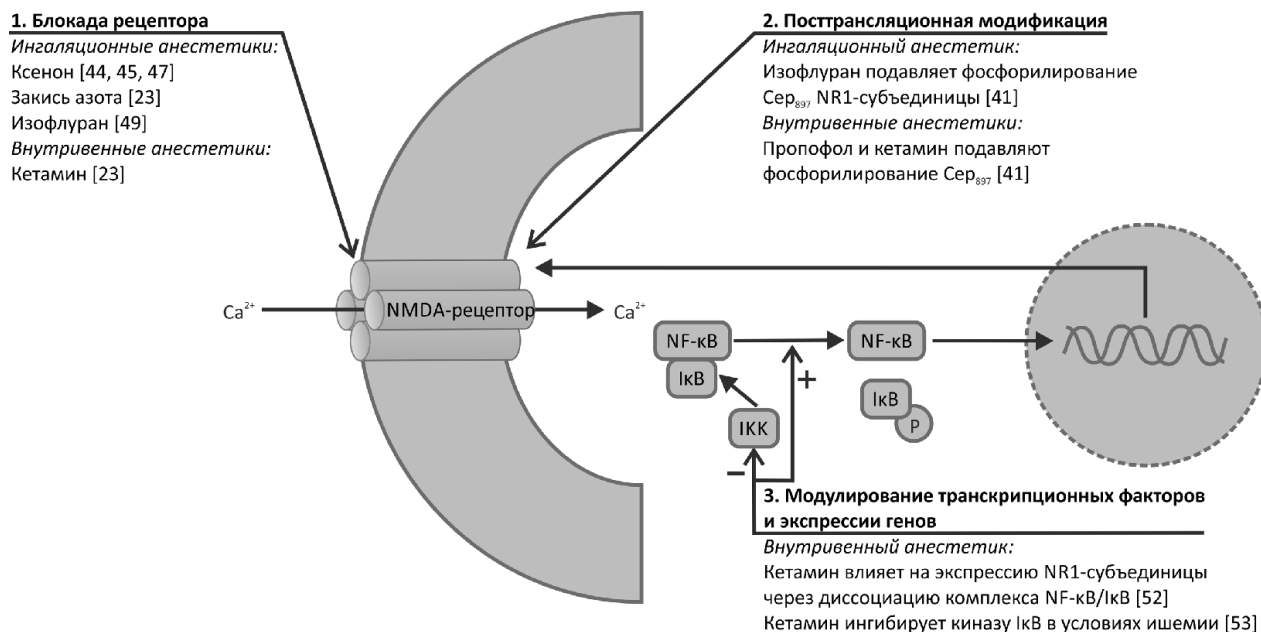


Рисунок 2. Механизмы действия средств общей анестезии на NMDA-рецепторы.

2.1.3. ГАМК_A-рецепторы

Активация ГАМК_A-(γ -аминомасляная кислота) рецепторов является одним из механизмов действия ряда ингаляционных (изофлуран, севофлуран, десфлуран) и внутривенных (пропофол, этиomidат, метогекситал и тиопентал) анестетиков [23, 54].

Активация ГАМК-рецепторов увеличивает резистентность клеток к глутаматергической эксайтотоксичности [55]. Увеличение синтеза и высвобождения ГАМК в моделях ишемического preconditionирования рассматривают как механизм нейропротекции [56]. Быстрое снижение количества ГАМК_A-рецепторов наблюдается при ишемическом повреждении клеток Пуркинье мозжечка [57].

Нейропротекторные эффекты изофлурана связаны с активацией ГАМК_A-рецепторов и ослабляются антагонистами ГАМК_A-рецепторов *in vitro* и *in vivo* [58]. Другой ГАМК-ергический анестетик севофлуран снижает ишемическое повреждение нейронов как *in vitro* [59], так и *in vivo* [60]. Предотвращение ишемического повреждения нейронов пропофолом также, частично, сопряжено с активацией ГАМК_A-рецепторов [61] (рис. 3).

2.2. Метаботропные рецепторы

Первоначально большинство исследований механизмов действия общих анестетиков было сконцентрировано на ионных каналах. Однако, последние исследования распространились и на метаботропные рецепторы. Так, в качестве одной из мишеней действия общих анестетиков был определен большой класс трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR) [62].

2.2.1. ГАМК_B-рецепторы

ГАМК_B- и метаботропные глутаматные рецепторы относятся к классу C рецепторов, сопряженных с G-белками [63]. Активация G_{i/o}-сопряженных ГАМК_B-рецепторов приводит к ингибированию потенциалзависимых Ca²⁺-каналов, активации K⁺-каналов, сопряженных с G-белками (G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels, GIRKs), гиперполяризации и ингибированию аденилатциклазы [64, 65]. Одновременная активация ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов избирательными агонистами сопровождается потенцированием нейропротекторных эффектов *in vitro* [66, 67], активацией ФИЗК/Akt (ФИЗК, фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt, протеинкиназа B) пути и ингибированием ASK1-JNK-каскада *in vivo* (ASK1, Apoptosis signal-regulating kinase 1; JNK, c-Jun N-terminal Kinase) [68]. Ингаляционный анестетик севофлуран активирует и ГАМК_A-, и ГАМК_B-рецепторы пирамидальных нейронов в срезах гиппокампа крыс [69].

Недавние исследования белок-белковых взаимодействий рецепторов, сопряженных с G-белками, показали, что они также являются потенциальными мишенями некоторых общих анестетиков. Так, кетамин предотвращает десенситилизацию ГАМК_B-рецепторов, подавляя образование комплекса ГАМК_{B2}-субъединицы с 4 или 5 киназами рецепторов, сопряженных с G-белком [70].

2.2.2. Метаботропные глутаматные рецепторы

Метаботропные глутаматные рецепторы (mGlu-рецепторы) подразделяются на три группы:

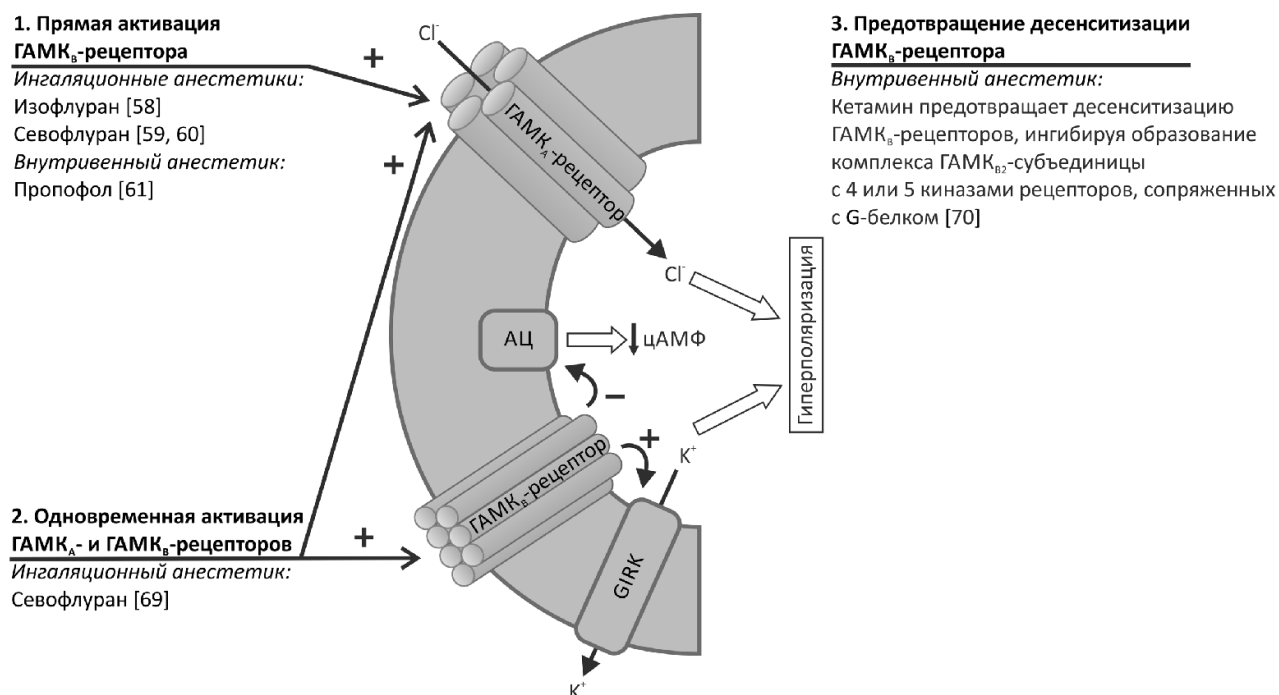


Рисунок 3. Механизмы действия средств общей анестезии на ГАМК-рецепторы.

I группа, сопряжённая с $G_{q/11}$ -белками, II и III группы, сопряженные преимущественно с $G_{i/o}$ -белками [71]. mGlu-рецепторы вовлечены в патогенез многих неврологических расстройств, включая инсульт [72]. Агонист mGlu1-рецепторов 3,5-дигидроксифенилглицин уменьшает повреждение нейронов NMDA [73] и кислород-глюкозной депривацией, активируя фосфолипазу C [74] и ФИЗК/Akt-сигнальный путь [75]. Агонисты II группы mGlu-рецепторов также снижают эксайтотоксическое повреждение нейронов в смешанных культурах нейронов и астроцитов [76]. Агонисты mGlu1- и mGlu5-рецепторов имеют как защитные, так и токсические эффекты, тогда как антагонисты – только нейропротекторные [77].

Ни одно из используемых в настоящее время средств общей анестезии, по-видимому, не описано в качестве лиганда mGlu-рецепторов. Продemonстрировано лишь косвенное изменение активности. Ингаляционный анестетик галотан ингибирует mGlu5-рецепторы ооцитов *Xenopus laevis*, вероятно, путём активации фосфорилирования Сер890 mGlu5-рецептора протеинкиназой C [78, 79]. Роль mGlu-рецепторов в интерференции анестетиков и нейропротекторов можно предположить уже на настоящем этапе исследований. Активация ионотропных NMDA-рецепторов приводит к ограниченному протеолизу mGlu1-рецепторов по Сер936, что лишает их возможности активации нейропротекторного ФИЗК/Akt сигнального пути [80]. G_i -сопряжённые ГАМК_B-рецепторы потенцируют эффекты G_q -сопряжённых mGlu1-рецепторов [81].

Лиганды mGlu-рецепторов модулируют эффекты некоторых общих анестетиков [82, 83]. Агонист mGlu7-рецептора, N,N'-бис(дифенилметил)-1,2-

этандиамин дигидрохлорид, предотвращает вызванную севофлураном нейротоксичность в развивающемся мозге крыс, очевидно, путём активации киназы 1/2, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK1/2) [82]. Агонисты mGlu5-рецепторов потенцируют активацию и восстанавливают вызванную кетаминем репрессию NMDA-рецепторов [83].

2.2.3. Аденозиновые рецепторы

Прошлые два десятилетия отмечены неослабевающим интересом к аденозиновым рецепторам как потенциальным мишеням для терапии ишемии головного мозга [84-86]. Аденозин был охарактеризован как модулятор ишемического preconditionирования [87, 88].

Ингаляционные анестетики изофлуран, севофлуран, энфлуран и галотан активируют аденозиновые A1-рецепторы в нейронах гиппокампа крыс, очевидно, косвенно путём увеличения внеклеточной концентрации аденозина [89-91]. Внутривенные анестетики пентобарбитал и пропофол угнетают синаптическую передачу, подавляя обратный захват аденозина транспортерами [92, 93]. Антагонист аденозиновых A1-рецепторов 8-циклопентил-1,3-дипропилксантин снижает нейропротекторные эффекты изофлурана при фокальной ишемии головного мозга у крыс [94].

3. ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ АНЕСТЕТИКАМИ

В экспериментальных исследованиях продемонстрированы нейропротекторные эффекты preconditionирования анестетиками [95] которые,

в отдельных случаях могут длиться до нескольких недель [22, 96].

В доклинических исследованиях ишемии головного мозга preconditionирование изофлураном сопряжено с нейропротективным действием и улучшением неврологических показателей, по меньшей мере, от нескольких дней до 8 недель [96-98]. После окклюзии средней мозговой артерии preconditionирование изофлураном сопровождается длительной активацией p38 MAPK и меньшими морфологическими изменениями на 14 сутки [99]. Введение севофлурана улучшает неврологическое состояние в течение 3 дней наблюдения после комбинированного лигирования общей сонной артерии с гипотензией [100]. Севофлуран подавляет апоптоз до 7 дней после окклюзии средней мозговой артерии [60], пропופол – до 28 дней после окклюзии общей сонной артерии [101]. Посткондиционирование ксеноном через 90 минут после транзиторной фокальной ишемии головного мозга у крыс улучшает неврологические показатели, оцененные на 7-е сутки [46].

Долгосрочные нейропротекторные эффекты preconditionирования анестетиками сопряжены с модуляцией различных сигнальных трансдукторных путей. Недавно было высказано мнение, что множество сигнальных путей, активируемых при различных неврологических расстройствах, сходятся на мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) [102].

Сигнальный путь ФИЗК/Akt/mTOR вовлечён в патогенез множества неврологических заболеваний [103]. Фосфорилирование mTOR предотвращает гибель нейронов при церебральной ишемии [104]. Активация ФИЗК/Akt/mTOR сигнального пути сопровождается индукцией глутаматного транспортера 1 астроцитов, снижение количества которого наблюдается при инсульте [105]. Антагонист mTOR рапамицин подавляет вызванное севофлураном восстановление нейронов в срезах гиппокампа крыс после гипоксии [106].

Подавление дефосфорилирования транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein) в зоне ишемической полутени при введении пропопола и кетамина сопряжено со снижением объема инфаркта и улучшением неврологических показателей после длительной окклюзии средней мозговой артерии [107]. Снижение ишемического повреждения нейронов *in vitro* и *in vivo* при preconditionировании ксеноном отдельно и с изофлураном, очевидно, связано с активацией ФИЗК/Akt/CREB сигнального пути [108].

Нейропротекторные эффекты севофлурана и изофлурана связаны с активацией ERK 1/2 [109, 110]. Preconditionирование ксеноном с отсроченной (после 24 ч) окклюзией средней мозговой артерии сопровождается функциональным и морфологическим улучшением результатов, индукцией транскрипционного фактора HIF-1 α (индуцируемый при гипоксии фактор-1 α) и фермента Akt [111].

4. ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ КАК НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Упомянутые сигнальные пути и отдельные белки являются потенциальными мишенями для разработки нейропротекторной терапии [24]. Нейропротекторный потенциал анестетиков уже в настоящее время является темой обсуждений и исследований [18, 47, 48, 95]. Однако, на данном этапе ретроспективный анализ клинических данных применения анестезии при эндоваскулярном лечении ишемического инсульта показал неудовлетворительные результаты [14].

5. МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНСУЛЬТА У ЖИВОТНЫХ БЕЗ НАРКОЗА

Перекрытие фармакологических мишеней средств общей анестезии и предполагаемых нейропротекторов привело к поиску и разработке моделей инсульта у животных без применения общих анестетиков [112]. Одной из таких моделей фокальной ишемии у грызунов является пролонгированная вазоконстрикция средней мозговой артерии путём интрапаренхимального введения эндотелина-1 через ранее имплантированную канюлю [113, 114]. Главным преимуществом этого метода является разделение во времени хирургического вмешательства и индукции инсульта. К недостаткам модели относят непригодность для исследований с тромблизисом [113] и низкую воспроизводимость объема инфаркта у мышей разных линий [115].

Данная модель предполагает применение препаратов при предшествующем стереотаксическом размещении канюли [114]. Хотя анальгетик фентанил и седативный бензодиазепин мидазолам, применяемые в данной модели, вводятся во время хирургического вмешательства по крайней мере за 7 дней до индукции ишемии, долгосрочные эффекты preconditionирования не могут быть исключены *a priori*. Более того, оба этих препарата имеют описанные краткосрочные нейропротекторные эффекты [116, 117].

Модели инсульта без общего наркоза помимо технических недостатков, как минимум, дискуссионны с биоэтической точки зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты предполагаемых нейропротекторов на доклиническом этапе исследований в большинстве оцениваются на фоне проведения общего наркоза при индукции инсульта. Средства общей анестезии до сих пор необоснованно недооценены как источник расхождения лабораторных исследований с клиническими. Анестезирующие средства неизбежно влияют на сигнальные пути, вовлечённые в ишемическое повреждение и выживание нейронов.

Недавно было предложено параллельно использовать в эксперименте *in vivo* по крайней мере два общих анестезирующих средства с различными

механизмами действия [14, 22]. Данный подход, очевидно, обязателен для включения в стандарты как минимальное требование к доклиническим исследованиям ишемического инсульта. Однако, разнонаправленные механизмы действия средств общей анестезии и вовлечение множества путей передачи сигнала делают выбор препаратов субъективным. Группа контроля полностью не решает проблемы по причине возможного потенцирования нейропротекторных эффектов анестетика и нейропротектора в исследуемой группе. Препараты должны подвергаться предшествующему исследованию *in vitro* и *in vivo* для исключения как краткосрочного, так и долгосрочного взаимодействия с предполагаемым нейропротектором.

Решение проблемы общей анестезии в моделях инсульта имеет практическое значение для преодоления неудач клинического этапа исследований, разработки эффективной нейропротекторной терапии и, возможно, более глубокого понимания механизмов общего наркоза.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. (2008) WHO Press.
- Mackay J., Mensah G. (2004) The Atlas of Heart Disease and Stroke. World Health Organization.
- World Health Organization. The 10 leading causes of death by broad income group. Fact sheet 310. (2008) World Health Organization.
- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. (2009) WHO Press.
- Ducruet A.F., Grobelny B.T., Zacharia B.E., Hickman Z.L., Yeh M.L., Connolly E.S. (2009) Expert. Opin. Pharmacother., **10**, 1895-1906.
- IST-3 collaborative group, Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I., Dennis M., Cohen G., Murray G., Innes K., Venables G., Czlonkowska A., Kobayashi A., Ricci S., Murray V., Berge E., Slot K.B., Hankey G.J., Correia M., Peeters A., Matz K., Lyrer P., Gubitz G., Phillips S.J., Arauz A. (2012) Lancet, **379**(9834), 2352-2363.
- Ginsberg M.D. (2008) Neuropharmacology, **55**, 363-389.
- Macleod M.R., Fisher M., O'Collins V., Sena E.S., Dirnagl U., Bath P.M., Buchan A., van der Worp H.B., Traystman R.J., Minematsu K., Donnan G.A., Howells D.W. (2009) J. Cereb. Blood Flow Metab., **29**, 221-223.
- Mergenthaler P., Meisel A. (2012) Dis. Model. Mech., **5**, 718-725.
- Braeuninger S., Kleinschnitz C. (2009) Exp. Transl. Stroke Med., **1**, 8.
- Howells D.W., Porritt M.J., Rewell S.S., O'Collins V., Sena E.S., van der Worp H.B., Traystman R.J., Macleod M.R. (2010) J. Cereb. Blood Flow Metab., **30**, 1412-1431.
- Fisher M., Feuerstein G., Howells D.W., Hurn P.D., Kent T.A., Savitz S.I., Lo E.H. STAIR Group (2009) Stroke, **40**, 2244-2250.
- Schulz K.F., Altman D.G., Moher D., CONSORT Group (2010) Open Med., **4**(1), e60-68.
- Froehler M.T., Fifi J.T., Majid A., Bhatt A., Ouyang M., McDonagh D.L. (2012) Neurology, **79**(13 Suppl 1), S167-S173.
- Yamada Y. (2011) Masui, **60**, 530-533.
- Zausinger S., Baethmann A., Schmid-Elsaesser R. (2002) Brain Res. Protoc., **9**, 112-121.
- Yu Q., Wang H., Chen J., Gao Y., Liang W. (2010) Front. Biosci., **2**, 1275-1298.
- Schifilliti D., Grasso G., Conti A., Fodale V. (2010) CNS Drugs, **24**, 893-907.
- Zuo Z. (2012) Med. Gas Res., **2**, 10.
- Matchett G.A., Allard M.W., Martin R.D., Zhang J.H. (2009) Neurol. Res., **31**, 128-134.
- Sutherland B.A., Harrison J.C., Nair S.M., Sammut I.A. (2013) Curr. Drug Targets, **14**, 56-73.
- Karmarkar S.W., Bottum K.M., Tischkau S.A. (2010) Comp. Med., **60**, 256-262.
- Garcia P.S., Kolesky S.E., Jenkins A. (2010) Curr. Neuropharmacol., **8**, 2-9.
- Clarkson A.N. (2007) Life Sci., **80**, 1157-1175.
- Bähr M. (2004) Neuroprotection: Models, Mechanisms and Therapies. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Weigt H.U., Fohr K.J., Georgieff M., Georgieff E.M., Senfleben U., Adolph O. (2009) Acta Neurobiol. Exp. (Wars), **69**, 429-440.
- Mennerick S., Jevtovic-Todorovic V., Todorovic S.M., Shen W., Olney J.W., Zorumski C.F. (1998) J. Neurosci., **18**, 9716-9726.
- Kimbro J.R., Kelly P.J., Drummond J.C., Cole D.J., Patel P.M. (2000) Anesthesiology, **92**, 806-812.
- Li J., Zheng S., Zuo Z. (2002) Brain Res., **958**, 399-404.
- Zheng S., Zuo Z. (2005) Brain Res., **1054**, 143-151.
- Zhu H., Cottrell J.E., Kass I.S. (1997) Anesthesiology, **87**, 944-951.
- Carino C., Fibuch E.E., Mao L.M., Wang J.Q. (2012) J. Neurosci. Res., **90**, 315-323.
- Kennedy M.J., Ehlers M.D. (2006) Annu. Rev. Neurosci., **29**, 325-362.
- Tanaka H., Grooms S.Y., Bennett M.V., Zukin R.S. (2000) Brain Res., **886**, 190-207.
- Mahajan S.S., Thai K.H., Chen K., Ziff E. (2011) Neuroscience, **189**, 305-315.
- Oguro K., Oguro N., Kojima T., Grooms S.Y., Calderone A., Zheng X., Bennett M.V., Zukin R.S. (1999) J. Neurosci., **19**, 9218-9227.
- Wang H., Luo M., Li C., Wang G. (2011) J. Neurochem., **119**, 210-219.
- Haines M., Mao L.M., Yang L., Arora A., Fibuch E.E., Wang J.Q. (2008) Br. J. Anaesth., **100**, 676-682.
- Liu Y., Sun Q.A., Chen Q., Lee T.H., Huang Y., Wetsel W.C., Michelotti G.A., Sullenger B.A., Zhang X. (2009) J. Neurochem., **108**, 147-157.
- Man H.Y., Sekine-Aizawa Y., Haganir R.L. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**, 3579-3584.
- Snyder G.L., Galdi S., Hendrick J.P., Hemmings H.C. Jr. (2007) Neuropharmacology, **53**, 619-630.
- Zhang Q.G., Xu Y.L., Li H.C., Han D., Zhang G.Y. (2006) Neurosci. Lett., **398**, 268-273.
- Akk G., Mennerick S., Steinbach J.H. (2008) in: Modern Anesthetics (Schuttler J., Schwilden H., eds.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 53-84.
- Colloc'h N., Sopkova-de Oliveira Santos J., Retailleau P., Vivarès D., Bonneté F., Langlois d'Estainto B., Gallois B., Brisson A., Risso J.J., Lemaire M., Prangé T., Abbraini J.H. (2007) Biophys. J., **92**, 217-224.
- Banks P., Franks N.P., Dickinson R. (2010) Anesthesiology, **112**, 614-622.

46. Sheng S.P., Lei B., James M.L., Lascola C.D., Venkatraman T.N., Jung J.Y., Maze M., Franks N.P., Pearlstein R.D., Sheng H., Warner D.S. (2012) *Anesthesiology*, **117**, 1262-1275.
47. Esencan E., Yuksel S., Tosun Y.B., Robinot A., Solaroglu I., Zhang J.H. (2013) *Med. Gas Res.*, **3**, 4.
48. Koerner I.P., Brambrink A.M. (2006) *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, **19**, 481-486.
49. Dickinson R., Peterson B.K., Banks P., Simillis C., Martin J.C., Valenzuela C.A., Maze M., Franks N.P. (2007) *Anesthesiology*, **107**, 756-767.
50. Shibuta S., Varathan S., Mashimo T. (2006) *Br. J. Anaesth.*, **97**, 517-524.
51. Liu F., Patterson T.A., Sadovova N., Zhang X., Liu S., Zou X., Hanig J.P., Paule M.G., Slikker W. Jr., Wang C. (2013) *Toxicol. Sci.*, **131**, 548-557.
52. Wang C., Zhang X., Liu F., Paule M.G., Slikker W. Jr. (2010) *Scientific World J.*, **10**, 1473-1482.
53. Shen W.H., Zhang C.Y., Zhang G.Y. (2003) *Acta Pharmacol. Sin.*, **24**, 311-315.
54. Li G.D., Chiara D.C., Cohen J.B., Olsen R.W. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 8615-8620.
55. Zhang F., Li C., Wang R., Han D., Zhang Q.G., Zhou C., Yu H.M., Zhang G.Y. (2007) *Neuroscience*, **150**, 938-949.
56. Dave K.R., Lange-Asschenfeldt C., Raval A.P., Prado R., Busto R., Saul I., Pérez-Pinzón M.A. (2005) *J. Neurosci. Res.*, **82**, 665-673.
57. Kelley M.H., Taguchi N., Ardeshiri A., Kuroiwa M., Hurn P.D., Traystman R.J., Herson P.S. (2008) *Neurochem.*, **107**, 668-678.
58. Elersy H., Mixco J., Sheng H., Pearlstein R.D., Warner D.S. (2006) *Anesthesiology*, **105**, 81-90.
59. Peng S., Kalikiri P., Mychaskiw G. 2nd, Zhang D., Zhang Y., Liu G.J., Wang G.L., Shen Z.Y. (2011) *CNS Neurosci. Ther.*, **17**, 605-611.
60. Codaccioni J.L., Velly L.J., Moubarik C., Bruder N.J., Pisano P.S., Guillet B.A. (2009) *Anesthesiology*, **110**, 1271-1278.
61. Ito H., Watanabe Y., Isshiki A., Uchino H. (1999) *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **43**, 153-162.
62. Minami K., Uezono Y. (2013) *J. Anesth.*, **27**, 284-292.
63. Rondard P., Goudet C., Kniazeff J., Pin J.P., Prezeau L. (2011) *Neuropharmacology*, **60**, 82-92.
64. Benke D., Zemoura K., Maier P.J. (2012) *World J. Biol. Chem.*, **3**(4), 61-72.
65. Padgett C.L., Slesinger P.A. (2010) *Adv. Pharmacol.*, **58**, 123-147.
66. Costa C., Leone G., Saulle E., Pisani F., Bernardi G., Calabresi P. (2004) *Stroke*, **35**, 596-600.
67. Tuttolomondo A., Di Sciacca R., Di Raimondo D., Arnao V., Renda C., Pinto A., Licata G. (2009) *Curr. Top. Med. Chem.*, **9**, 1317-1334.
68. Xu J., Li C., Yin X.H., Zhang G.Y. (2008) *Neuropharmacology*, **54**, 1029-1040.
69. Hirota K., Roth S.H. (1997) *Br. J. Anaesth.*, **78**, 60-65.
70. Ando Y., Hojo M., Kanaide M., Takada M., Sudo Y., Shiraishi S., Sumikawa K., Uezono Y. (2011) *Anesthesiology*, **114**, 401-411.
71. Niswender C.M., Conn P.J. (2010) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **50**, 295-322.
72. Moldrich R.X., Beart P.M. (2003) *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, **2**, 109-122.
73. Werner C.G., Scartabelli T., Pancani T., Landucci E., Moroni F., Pellegrini-Giampietro D.E. (2007) *Eur. J. Neurosci.*, **25**, 3597-3604.
74. Baskys A., Bayazitov I., Fang L., Blaabjerg M., Poulsen F.R., Zimmer J. (2005) *Neuropharmacology*, **49**(Suppl 1), 146-156.
75. Scartabelli T., Gerace E., Landucci E., Moroni F., Pellegrini-Giampietro D.E. (2008) *Neuropharmacology*, **55**, 509-516.
76. Bruno V., Sureda F.X., Storto M., Casabona G., Caruso A., Knopfel T., Kuhn R., Nicoletti F. (1997) *J. Neurosci.*, **17**, 1891-1897.
77. Caraci F., Battaglia G., Sortino M.A., Spampinato S., Molinaro G., Copani A., Nicoletti F., Bruno V. (2012) *Neurochem. Int.*, **61**, 559-565.
78. Minami K., Gereau R.W. 4th, Minami M., Heinemann S.F., Harris R.A. (1998) *Mol. Pharmacol.*, **53**, 148-156.
79. Minami K., Uezono Y. (2006) *Curr. Pharm. Des.*, **12**, 1931-1937.
80. Xu W., Wong T.P., Chery N., Gaertner T., Wang Y.T., Baudry M. (2007) *Neuron*, **53**, 399-412.
81. Rives M.L., Vol C., Fukazawa Y., Tinel N., Trinquet E., Ayoub M.A., Shigemoto R., Pin J.P., Prezeau L. (2009) *EMBO J.*, **28**, 2195-2208.
82. Wang W.Y., Wang H., Luo Y., Jia L.J., Zhao J.N., Zhang H.H., Ma Z.W., Xue Q.S., Yu B.W. (2012) *Neuroscience*, **205**, 167-177.
83. Chen H.H., Liao P.F., Chan M.H. (2011) *J. Biomed. Sci.*, **18**, 19.
84. Rudolphi K.A., Schubert P., Parkinson F.E., Fredholm B.B. (1992) *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, **4**, 346-369.
85. von Lubitz D.K. (1999) *Eur. J. Pharmacol.*, **371**, 85-102.
86. Stone T.W., Ceruti S., Abbracchio M.P. (2009) in: *Adenosine Receptors in Health and Disease* (Wilson C.N., Mustafa S.J., eds.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 535-587.
87. Li B., Roth S. (1999) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **40**, 1200-1216.
88. Hu S., Dong H., Zhang H., Wang S., Hou L., Chen S., Zhang J., Xiong L. (2012) *Brain Res.*, **1459**, 81-90.
89. Tas P.W., Eisemann C., Roewer N. (2003) *Neurosci. Lett.*, **338**, 229-232.
90. Tas P.W., Eisemann C., Roewer N. (2005) *Eur. J. Anaesthesiol.*, **22**, 694-702.
91. Tas P.W., Roewer N. (2005) *Neuroreport.*, **16**, 2047-2050.
92. Narimatsu E., Niiya T., Kawamata M., Namiki A. (2006) *Masui*, **55**, 684-691.
93. Tohdoh Y., Narimatsu E., Kawamata M., Namiki A. (2000) *Anesth. Analg.*, **91**, 1537-1541.
94. Liu Y., Xiong L., Chen S., Wang Q. (2006) *Can. J. Anaesth.*, **53**, 194-201.
95. Zio Z. (2012) *Medical Gas Research*, **2**, 10.
96. Sakai H., Sheng H., Yates R.B., Ishida K., Pearlstein R.D., Warner D.S. (2007) *Anesthesiology*, **106**, 92-99.
97. Nasu I., Yokoo N., Takaoka S., Takata K., Hoshikawa T., Okada M., Miura Y. (2006) *Anesth. Analg.*, **103**, 413-418.
98. Li L., Zuo Z. (2009) *Neuroscience*, **164**, 497-506.
99. Zheng S., Zuo Z. (2004) *Mol. Pharmacol.*, **65**, 1172-1180.
100. Werner C., Mollenberg O., Kochs E., Schulte J. am Esch. (1995) *Br. J. Anaesth.*, **75**, 756-760.
101. Engelhard K., Werner C., Eberspächer E., Pape M., Stegemann U., Kellermann K., Hollweck R., Hutzler P., Kochs E. (2004) *Anesthesiology*, **101**, 912-917.
102. Weston M.C., Chen H., Swann J.W. (2012) *J. Neurosci.*, **32**, 11441-11452.
103. Chong Z.Z., Shang Y.C., Wang S., Maiese K. (2012) *Future Neurol.*, **7**, 733-748.

104. Shi G.D., OuYang Y.P., Shi J.G., Liu Y., Yuan W., Jia L.S. (2011) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **404**, 941-945.
105. Wu X., Kihara T., Akaike A., Niidome T., Sugimoto H. (2010) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **393**, 514-518.
106. Wang J., Meng F., Cottrell J.E., Sacktor T.C., Kass I.S. (2012) *J. Physiol.*, **590**(Pt 16), 4093-4107.
107. Shu L., Li T., Han S., Ji F., Pan C., Zhang B., Li J. (2012) *Neurochem. Res.*, **37**, 49-58.
108. Luo Y., Ma D., Jeong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. (2008) *Anesthesiology*, **109**, 782-789.
109. Li Q.F., Zhu Y.S., Jiang H. (2008) *Brain Res.*, **1245**, 26-35.
110. Wang S., Dai Z.G., Dong X.W., Guo S.X., Liu Y., Wang Z.P., Zeng Y.M. (2010) *Neurosci. Bull.*, **26**, 437-444.
111. Limatola V., Ward P., Cattano D., Gu J., Giunta F., Maze M., Ma D. (2010) *Neuroscience*, **165**, 874-881.
112. Turner R.J., Jickling G.C., Sharp F.R. (2011) *Transl. Stroke Res.*, **2**, 138-143.
113. Macrae I.M. (2011) *Br. J. Pharmacol.*, **164**, 1062-1078.
114. Sharkey J., Ritchie I.M., Kelly P.A. (1993) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **13**, 865-871.
115. Horie N., Maag A.L., Hamilton S.A., Shichinohe H., Bliss T.M., Steinberg G.K. (2008) *J. Neurosci. Methods.*, **173**, 286-290.
116. Chi O.Z., Hunter C., Liu X., Chokshi S.K., Weiss H.R. (2010) *Pharmacology*, **85**, 153-157.
117. Harman F., Hasturk A.E., Yaman M., Arca T., Kilinc K., Sargon M.F., Kaptanoglu E. (2012) *Childs Nerv. Syst.*, **28**, 1055-1062.

Поступила: 13. 03.2014.

GENERAL ANESTHETICS AS A FACTOR OF EFFECTIVE NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC STROKE MODELS

V.S. Laletin, Y.N. Bykov

Irkutsk State Medical University,
1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003 Russia; tel.: (3952)240826; fax: (3952)243825;
e-mail: greensleeves@list.ru

Stroke is the second leading cause of death in the world. Unfortunately, only a few drugs have been proved in clinical trials. Drug development of the last decade has been focused substantially on a promising and heterogeneous group of neuroprotective drugs. Hundreds of compounds were suggested as new putative neuroprotectors, which effectiveness was confirmed in preclinical trials only. At the present time discrepancy between results of preclinical studies and clinical trials requires careful analysis. One of the least evaluated and probably the most noticeable reasons is general anesthesia - an obligatory component of an overwhelming majority of existing animal stroke models. The aim of the review is to describe known mechanisms of common general anesthetics influence on ionotropic and metabotropic plasma membrane receptors, and key signal pathways involved in neuronal hypoxic-ischemic injury and survival.

Key words: general anesthetics; neuroprotection; signal pathways; stroke models.