

АССОЦИАТИВНАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ НОСИТЕЛЬСТВОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ И ФАРМАКОДИНАМИКЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ, И ФОРМИРОВАНИЕМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

Татжикова К.А.¹, Кантемирова Б.И.², Китиашвили И.З.³, Завадич К.А.¹,
Парсегианц К.А.³, Васильченко А.В.⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, e-mail: makval81@rambler.ru;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань;

³ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва;

⁴Уфимский юридический институт МВД РФ, Уфа

Аннотация. Анестезиологическое сопровождение инвазивных манипуляций является сложным фармакотерапевтическим процессом, во время которого одновременно и поэтапно вводится целый ряд лекарственных препаратов. В настоящем обзоре проанализированы данные зарубежных и отечественных исследований, оценивающих вклад генетически обусловленной модуляции фармакокинетики и фармакодинамики ингаляционных анестетиков в изменение предсказуемого течения анестезии и достижение адекватной глубины, а также частоту развития нежелательных лекарственных реакций. В качестве потенциально эффективных генетических маркеров для разработки персонализированных подходов при подборе лекарственных компонентов анестезиологического пособия рассмотрены не только мутации в генах RYR1 и CACNA1S, ответственных за развитие злокачественной гипертермии, но и полиморфизм гена MTHR, имеющий ассоциацию с гипергомоцистеинемией, риском кардио- и невровазкулярных побочных реакций при анестезии закисью азота. Определен потенциал выявления полиморфизма генов GRIN1 и GRIN2A как мишени многих ингаляционных анестетиков, что отражается и на эффектах совместно применяемых препаратов. Продемонстрирована необходимость дальнейших исследований по внедрению генетического скрининга в предоперационную подготовку плановых пациентов перед анестезиологическим пособием в виде комбинированной общей анестезии или тотальной внутривенной анестезии с целью индивидуализации подбора компонентов и повышения эффективности и безопасности пособия.

Ключевые слова: фармакогенетика, анестезиология, ингаляционные общие анестетики, персонализация анестезии.

ASSOCIATIVE RELATIONSHIP BETWEEN THE CARRIAGE OF POLYMORPHISM GENES OF PROTEINS INVOLVED IN THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF INHALATION ANESTHETICS AND THE FORMATION OF AN INDIVIDUAL PHARMACOLOGICAL RESPONSE

Tatzhikova K.A.¹, Kantemirova B.I.², Kitiashvili I.Z.³, Zavadich K.A.¹,
Parsegyants K.A.³, Vasilchenko A.V.⁴

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, e-mail: makval81@rambler.ru;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan;

³State Budgetary Institution of Department of Health of Moscow - Municipal Clinical Hospital No.15 named after O.M. Filatov of Department of Health of Moscow, Moscow;

⁴Ufa Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Ufa

Annotation. Anesthetic support for invasive procedures is a complex pharmacotherapeutic process, during which a number of medications are administered simultaneously and step by step. The review analyzes data from foreign and domestic studies assessing the contribution of genetically determined modulation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhalational anesthetics to changing the predictable course of anesthesia and achieving adequate depth, as well as the incidence of adverse drug reactions. Not only mutations in the RYR1 and CACNA1S genes, responsible for the development of malignant hyperthermia, but also the polymorphism of the MTHR gene, which is associated with hyperhomocysteinemia, the risk of cardio- and neurovascular adverse reactions, were considered as potentially effective genetic markers for the development of personalized approaches to the selection

of medicinal components of anesthesiology. under anesthesia with nitrous oxide. The potential for identifying polymorphism of the GRIN1 and GRIN2A genes as a target of many inhalational anesthetics has been determined, which is also reflected in the effects of jointly used drugs. The need for further research on the introduction of genetic screening in the preoperative preparation of planned patients before anesthesia in the form of combined general anesthesia or total intravenous anesthesia in order to individualize the selection of components and increase the effectiveness and safety of the benefit has been demonstrated.

Keywords: pharmacogenetics, anesthesiology, inhaled general anesthetics, personalization of anesthesia.

Современное общество озабочено гарантированной безопасностью медицинских манипуляций и медикаментозных воздействий, которая является одним из значимых направлений, определяющих развитие медицины в целом и анестезиологии в частности. С этих позиций анестезиологическое обеспечение высокотравматичных манипуляций является сложным фармакотерапевтическим процессом, во время которого одномоментно и поэтапно вводится целый ряд лекарственных препаратов. При этом каждый компонент обладает своей совокупностью побочных эффектов и в то же время может оказывать влияние на эффективность других составляющих комбинации [1; 2]. Главная цель анестезиологического пособия (АП), заключающаяся в обеспечении необходимого уровня седации, нейропротекции, обезболивания, миоплегии, в уменьшении хирургического стресс-ответа и периоперационной дисфункции органов и систем, достигается путем применения лекарственных препаратов из различных фармакологических групп, фармакокинетика и фармакодинамика которых имеют общие точки соприкосновения, что создает предпосылки для изменения предсказуемости течения анестезии и достижения оптимальной глубины наркоза при стандартных дозировках, а также для увеличения частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [3].

Цель исследования – проанализировать по данным литературы ассоциацию между носительством полиморфизма генов белков, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике ингаляционных анестетиков, и индивидуальным фармакологическим ответом на общее обезболивание с применением этих препаратов.

Материалы и методы исследования. Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы на русском и английском языках в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/eLibrary, КиберЛенинка (CyberLeninka) и PharmGKB. В анализ включались монографии, обзоры литературы, оригинальные исследования, клинические случаи. Глубина поиска литературных источников варьировала с 1980 по 2023 г.

Для осуществления и контроля современного мультимодального АП используются системы компьютерного мониторинга, моделирования и управления физиологическими процессами [2]. Однако их достаточная эффективность невозможна без учета индивидуальной изменчивости реакции пациента, связанной с генетическим полиморфизмом белков на этапе фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов и фенотипическими

особенностями больного. Эти две составляющие – модифицируемые и немодифицируемые признаки - обуславливают вариабельность результатов пособия в 20-95% случаев, что сопровождается «недостаточностью анестезии», появлением или увеличением частоты побочных и токсических эффектов используемых препаратов, возникновением отдаленных негативных последствий, в том числе в виде послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [4; 5]. Вышеперечисленные факты служат предпосылкой для введения методов генетического тестирования в предоперационную подготовку пациентов с планируемой комбинированной общей или тотальной внутривенной анестезией для персонификации и индивидуализации подбора лекарственных компонентов и их дозировок [3].

Для проведения полноценной общей анестезии и обеспечения хирургического доступа необходимо учесть много компонентов: анальгезия, седация, миорелаксация и система мер «интенсивной терапии интраоперационного периода», направленных на поддержание работы систем жизнеобеспечения; инфузионная и вазопрессорная терапия, антибиотикопрофилактика и прочее. Таким образом, подбор лекарственных компонентов для конкретной анестезии может быть весьма вариабельным и трудоемким процессом [6]. Но наиболее значимыми составляющими, позволяющими обеспечить условия проведения хирургического вмешательства, являются ингаляционные и неингаляционные анестетики [7].

Растет доказательная база объяснения механизмов развития многих клинических эффектов ингаляционных анестетиков изменением активности ионных каналов нейронов, рецепторов быстрых синаптических нейротрансмиттеров (никотиновых, ацетилхолиновых, гамма-аминомасляных ГАМКА- и глутаматных рецепторов). Ряд данных свидетельствует о подверженности генетическому полиморфизму генов, кодирующих эти структуры, что отражается на их функции и фармакодинамике взаимодействующих с ними средств [8].

В современной анестезиологической практике в качестве газообразных анестетиков используются закись азота и ксенон, но кинетика этих средств практически исключает влияние на их метаболизм. Азота закись лишь на 0,01% метаболизируется в кишечнике, восстанавливаясь под действием анаэробных бактерий. При наличии дисбактериоза, вызванного периоперационной антибиотикотерапией, возможно нарушение восстановительных процессов и развитие токсичности [9].

В плане изучения генетической изменчивости действия препарата важным является обнаружение факта взаимосвязи между мутациями в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (677C>T, 1298A>C), вызывающими повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови, и летальными исходами после анестезии закисью азота вследствие периоперационных ишемических осложнений [10].

Закись азота способна окислять кобальт, входящий в состав кобаламина, и вызывать необратимую инактивацию витамина В12. В свою очередь данный витамин, являясь кофактором фермента метионинсинтазы, участвует в переносе метильной группы гомоцистеину с образованием метионина. Фермент МТНР также является необходимым участником реметелирования гомоцистеина, восстанавливая 5,10 метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, который несет на себе необходимую для переноса метильную группу. Таким образом, нарушение функции кобаламина при недостаточной активности фермента МТНР приводит к снижению синтеза тетрагидрофолата и увеличению уровня гомоцистеина [11; 12].

Замена цитозина на тимин в позиции 677 гена МТНFR сопровождается заменой аланина на валин в апобелке фермента и снижением его активности до 35% от среднего значения. Исследования отмечают эти изменения как наиболее распространенную генетически обусловленную причину гипергомоцистеинемии (ГГ), имеющей многокомпонентное патогенетическое действие [13].

Полушин А.Ю. с соавторами, а также ряд других исследователей определяют ГГ как значимый фактор риска развития тромбозов и ишемических событий. Они связывают тромбогенное действие гомоцистеина с рядом факторов, таких как нарушение синтеза простагландина I₂, активация проакселерина, снижение активности протеина С, ингибирование процесса взаимодействия тканевого активатора плазминогена с эндотелиальными клетками. ГГ также ассоциирована со снижением синтеза эндотелий релаксирующего фактора, индукцией тканевого фактора и стимуляцией пролиферации гладкомышечных клеток. Все эти факторы провоцируют гиперагрегацию и тромботические осложнения. Полиморфный вариант гена МТНFR с заменой аденина на цитозин в позиции 1298 (A1298C), по данным Полушина А.Ю., не сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. ГГ, снижение концентрации фолатов и активности фермента МТНFR развивается у гетерозиготных носителей аллелей 677Т и 1298С [14].

Пол С. Майлз с соавторами не ставили целью определение генетических основ, объясняющих влияние анестезии закисью азота на уровень гомоцистеина в плазме крови и функцию эндотелия. Но в результате проведенного исследования также пришли к выводу, что применение закиси существенно увеличивает дисфункцию эндотелия, приводит к повышению уровня гомоцистеина в послеоперационном периоде и снижению дилатации, опосредованной потоком, и может быть фактором риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений [15].

Негель П. с соавторами опубликовали данные, свидетельствующие о достоверном трехкратном увеличении уровня гомоцистеина в крови после анестезии закисью азота у

пациентов с гомозиготной мутацией MTHFR 677C>T или 1298A>C, однако не обнаружили убедительной связи с увеличением частоты послеоперационного повышения сердечного тропонина I по сравнению с пациентами дикого типа и гетерозиготными пациентами.

Повышение кардиоваскулярного риска и риска развития цереброваскулярных поражений при ГГ составляет соответственно 70% и 150%. Полиморфизм C677T гена MTHFR достоверно связан с тяжёлым течением острой ишемии мозга. Необходимо дальнейшее изучение корреляции летальности пациентов с мутациями MTHFR после анестезии закисью азота с фатальными неврологическими нарушениями, ишемическим инсультом [15].

В работах Супоневой Н.А. и других освещено влияние длительной экспозиции закиси азота, которая приводит к аплазии костного мозга, агранулоцитозу, ослабляет иммунологическую резистентность организма [11]. Но при наличии уже имеющегося субклинического дефицита витамина B12, а также у пациентов с дефицитом функции фермента MTHFR, риск возрастает, неврологическая симптоматика может возникнуть даже после однократного применения препарата в качестве средства для общей анестезии. Особенно заметно проявление токсичности закиси азота при операциях продолжительностью более шести часов. Таким пациентам рекомендуется предоперационный прием витамина B12 и фолиевой кислоты либо отказ от использования закиси азота в качестве компонента общей анестезии [16].

Высказываются предположения о том, что закись азота может способствовать нейрокогнитивной дисфункции у молодых и пожилых людей. Но параллельно в прекращенном исследовании ENIGMAII сообщалось о нейропротективном значении закиси азота при комбинированной ингаляционной анестезии, возможно, связанном с уменьшением доз других компонентов анестезии, в т.ч. негазообразных ингаляционных анестетиков [17; 18]. По опубликованным в литературе данным нет возможности сделать заключение о частоте развития послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с модификацией гена MTHFR после операций с использованием закиси азота в качестве ингаляционного анестетика и ее связи с риском ГГ, это требует дальнейшего исследования.

Механизм действия закиси азота, как и ряда других общих анестетиков (ксенон, кетамин), на сегодняшний день объясняют проявляемым препаратом антагонизмом с N-метил-D-аспартатными (NMDA) рецепторами. В анестезиологических концентрациях азота закись ингибирует ионные токи и эксайтотоксическую нейродегенерацию, опосредуемую через NMDA-рецепторы. При этом анестетик вызывает нейротоксические побочные эффекты, гистологически подтвержденные феноменом лезий Олни в экспериментах на животных, которые могут быть предотвращены препаратами, усиливающими ГАМК-эргическое ингибирование [19].

Благоприятные показатели безопасности препарата могут быть объяснены обычно используемыми низкими концентрациями и тем фактом, что он часто назначается в комбинации с ГАМК-эргическими анестетиками, нейтрализующими его нейротоксический потенциал. В доступных литературных источниках отсутствуют данные о влиянии полиморфизма генов, кодирующих субъединицы NMDA-рецептора, на эффективность анестезии закисью азота, ее нейротоксические свойства и взаимодействие с другими компонентами анестезии [20].

Инертный газ ксенон как ингаляционный анестетик имеет безопасный сердечно-сосудистый и органопротекторный профиль, эффективен в качестве нейропротектора [21]. Ксенон используется для проведения контролируемой и безопасной процедуры с быстрым восстановлением сознания, но не получил широкого распространения в клинике в связи с высокой стоимостью и летальными исходами в случае бесконтрольного применения и формирования зависимости. В настоящее время механизм действия ксенона трактуется через его способность проявлять антагонизм к глициновому участку глутаматергического NMDA-рецептора, препятствуя его стимуляции возбуждающими аминокислотами. А поскольку NMDA-рецепторы также участвуют в апоптозе клеток нервной ткани, то данный механизм имеет значение не только для индукции анестезии, но и для нейропротекции [21; 22]. Ксенон предотвращает приток кальция через стимулированный NMDA-рецептор, изменяя выработку оксида азота (NO) и перекисное окисление липидов клеточной мембраны. Генетический полиморфизм структур NMDA-рецепторного комплекса изучен при ряде неврологических заболеваний, однако влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs 1126442 гена GRIN1 и rs 1969060 гена GRIN2A, кодирующих субъединицы NR1 и NR2 NMDA-рецепторного комплекса, на синаптическую функцию при наркозе не имеет значимых литературных представлений [23]. Можно предположить изменение фармакодинамических свойств препарата при одновременном сочетании ксеноновой анестезии с другими группами глутаматергических средств (нейролептики, аналгетики) у лиц, имеющих полиморфные аллели этих генов. Данная гипотеза требует дальнейшего изучения [18].

Диссоциативный внутривенный анестетик кетамин также является неконкурентным антагонистом, ингибитором гидрофобного домена рецепторов NMDA, который блокирует возбуждающие эффекты глутамата, предотвращая поток ионов, особенно кальция, и ослабляя глутамат-опосредованные ноцицептивные ответы в нейронах задних рогов [24; 25]. Наличие нейротоксического и нейропротективного эффектов у кетамина создает интересное сочетание, они варьируются в зависимости от дозы и кумулятивного эффекта препарата с течением времени и от состояния мозга (отсутствия или наличия исходных повреждений) во время введения [20; 25]. Молекулярный механизм кетамина не ограничивается взаимодействием с

рецептором NMDA, несколько исследований указывают на модуляцию ряда рецепторных систем, включая опиоидные, холинергические и дофаминергические рецепторы [24].

Активация кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII), протеинкиназы C и NO-синтазы, связанная со стимуляцией NMDA-рецепторов, увеличивает приток кальция, натрия. Повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} способствует синтезу и секреции нейротрансмиттеров и других модуляторов боли, которые дополнительно способствуют повышенной возбудимости нейронов, снижает порог восприятия нейронами повреждающей информации, в том числе передаваемой миелиновыми волокнами, которая обычно не вызывает боли (прикосновение и вибрация). Т.е. приводит к возникновению аллодинии и гипералгезии [26]. Эти эффекты также могут наблюдаться на фоне применения различных препаратов, наиболее распространенной считается гипералгезия, вызванная опиоидами. Вызванные опиоидами гипералгезия и аллодиния вместе с толерантностью к опиоидам, физической и психологической зависимостью являются основными проблемами, ограничивающими эффективность хронической опиоидной терапии [27]. Перекрестная регуляция между опиоидными рецепторами и рецепторами NMDA в одном и том же постсинаптическом нейроне может способствовать как опиоид-индуцированной гипералгезии, так и толерантности к опиоидам, так как повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} инициирует каскад фосфорилирования белков, что в конечном итоге приводит к десенситизации опиоидных рецепторов и к снижению чувствительности к опиоидам. Таким образом, опосредованный рецептором NMDA приток Ca^{2+} играет фундаментальную роль в развитии невропатической боли и действиях опиоидов. Соответственно, кетамин как ингибитор ионного канала проявляет анальгетическую и опиоидсберегающую активность [28].

Одним из часто используемых анальгетических компонентов анестезии является синтетический опиоидный препарат фентанил, N-деметилование которого происходит в печени при участии полисубстратного фермента метаболизма CYP3A4, имеющего полиморфные варианты с разной функциональной активностью. Несколько исследований *in vitro* и *in vivo* показали, что вариант CYP3A4*1G ассоциирован со сниженной скоростью метаболизма фентанила и значительно более низким потреблением по сравнению с пациентами с аллелями дикого типа, что следует учитывать при подборе дозы для адекватного обезболивания [29]. Изучение опиоидсберегающей активности кетамина и других антагонистов NMDA-рецепторов в отношении концентраций и частоты НЛР фентанила у лиц с полиморфными аллелями CYP3A4 со сниженной метаболической активностью не имеет освещения в доступных литературных источниках.

Для кетаминового наркоза характерно возникновение галлюцинаций во время анестезии и при пробуждении. До 55% пациентов, которым вводят кетамин, испытывают феномены возникновения, которые близко имитируют шизофрению и повышают риск травм. Имеются данные, связывающие эти проявления, их выраженность и значимость для развития психической патологии с полиморфизмом гена GRIN2B (rs1805502, rs7301328, rs890 и rs1806201) [30; 31].

Кетамин метаболизируется в печени до норкетамина путем печеночного CYP2B6 и CYP3A4-опосредованного N-деметилирования, причем первичный метаболит пролонгирует действие препарата, возможно, также проявляя антагонизм с NMDA-рецептором. Генетический полиморфизм данных энзимов не имеет убедительных доказательств влияния на эффективность и безопасность действия препарата [32]. Однако исследования назначений кетамина при хронической боли продемонстрировали, что аллель CYP2B6*6 связан со значительным снижением метаболизма ЛВ *in vitro* и, следовательно, может влиять на клиренс. Этот факт можно связать с выводами некоторых исследователей о том, что нейропротективные и токсические эффекты фармакологического агента имеют дозозависимый характер, но токсическое действие кетамина чаще проявляется у лиц, имеющих генетически обусловленный замедленный тип метаболизма [25; 33].

Из фторсодержащих испаряемых ингаляционных анестетиков в клиническую практику были внедрены галотан, изофлуран, энфлуран, десфлуран и севофлуран. Но использование галотана минимизировано, вопрос его дальнейшего применения все еще остается неоднозначным [19]. Наиболее известная генетически обусловленная НЛР на анестезию галотаном и в меньшей степени другими фторированными углеводородами в сочетании с деполяризующими миорелаксантами - это злокачественная гипертермия (ЗГ), связанная с мутациями в генах RYR1 кальциевого канала саркоплазматического ретикулума и CACNA1S, кодирующего альфа-субъединицу потенциалзависимого кальциевого канала L-типа [34]. Данная патология имеет частоту встречаемости 1 на 10 000 анестезий у детей и 50 000 анестезий у взрослых, но при тяжелой форме течения имеет потенциальную угрозу жизни пациента вследствие полиорганной недостаточности даже при проведении соответствующих терапевтических мероприятий. В 90-х годах прошлого века была доказана полиэтиологичность этого осложнения [35].

В настоящее время молекулярно-генетическое исследование не рассматривается как скрининговый метод для обнаружения лиц с предрасположенностью к ЗГ [36]. Помимо выяснения семейного и индивидуального анестезиологического анамнеза, рекомендовано проведение общепризнанного галотан-кофеинового теста и теста кальций-индуцированного кальциевого выброса, предложенного в Японии [37]. Диагностика ЗГ на основе анализа

мутаций генов RYR1 и CACNA1S затруднена вследствие ряда причин, таких как отсутствие доминирующей причинной мутации и большое количество экзонов в каждом из исследуемых генов. У человека имеется более 200 полиморфных аллелей генов с потенциальным значением для развития ЗГ при воздействии триггерных препаратов во время анестезии. Но при этом некоторые из этих аллельных вариантов в итоге представляют собой точечные замены нуклеотидов без изменения функциональной активности кодируемого белка [38].

Другие используемые в настоящее время анестетики из группы летучих жидкостей, являясь доказанными триггерами злокачественной гипертермии, но имеют статистически значимую временную задержку развития осложнения. Эти клинические отличия могут быть связаны с различной способностью высвобождать кальций, что подтверждается значительно меньшим выделением кальция саркоплазмой под воздействием севофлурана и десфлурана в сравнении с соответствующими концентрациями галотана [39]

Еще одним широко известным побочным эффектом летучих анестетиков является их гепатотоксичность. Галотан, энфлуран, изофлуран и десфлуран метаболизируются в печени с участием цитохрома P-450 2E1 (CYP2E1) и образуют трифторацетилированные компоненты, некоторые из них могут быть иммуногенными. Тяжесть гепатотоксичности связана со степенью, в которой они подвергаются метаболизму в печени этим цитохромом: галотан метаболизируется наиболее интенсивно, затем метоксифлуран, севофлуран, энфлуран, изофлуран и десфлуран по убывающей. В некоторых публикациях токсичность севофлурана отрицается, поскольку он не метаболизируется до трифторацетильных соединений [40]. Ацильные метаболиты летучих анестетиков могут ковалентно связываться с печеночными белками, выступая в качестве антигенов, с этим связывают и перекрестную сенсibilизацию к этим препаратам [41]. Менее 1% галотана метаболизируется восстановительным путем, который может катализироваться CYP2A6 и CYP3A4, до летучих метаболитов 2-хлор-1,1-дифторэтана (CDE) и 2-хлор-1,1,1-трифторэтана (СТЕ) [42]. Однако с восстановительным метаболизмом галотана также связывают возникновение более распространённой легкой формы гепатита с повышенным уровнем трансаминаз и самоограничивающимися симптомами, спровоцированной влиянием генетических факторов или сниженной оксигенацией печени. Редкая молниеносная форма с острой фатальной печеночной недостаточностью, в большинстве случаев приводящая к летальному исходу, скорее всего имеет иммунологический характер. Печеночный метаболизм и риск гепатита у других летучих анестетиков существенно ниже (изофлуран 0,17%, десфлуран 0,01%, севофлуран 1-5%, энфлуран 2,4% метаболизируется в печени). Севофлуран не продуцирует ацилированных белковых соединений, основной продукт распада севофлурана под действием оснований - это нефротоксичный виниловый эфир (соединение А) [43].

Варьируемая восприимчивость индивидуумов к севофлурану также может быть объяснена полиморфизмом в генах, участвующих в его фармакокинетике и фармакодинамике. Полиморфизмы KCNK2 rs6686529 G>C, MTRR rs3733784 TT, rs2307116 GG или rs1801394 AA сопровождаются увеличением седативного действия севофлурана у несущих их лиц. Тогда как мутации CYP2E1 rs3813867 G>C и rs2031920 C>T, GABRG1 rs279858 T>C, KCNK3 rs1275988 CC, GRIN2B rs1806201 GG, MTRR rs2307116 G>A и rs1801394 A>G, по данным Shuai Zhao с соавторами, могут свидетельствовать о более высокой чувствительности носителей к депрессивному сердечно-сосудистому эффекту севофлурана. Так, генотипы CC+CG CYP2E1 rs3813867 по результатам этого исследования ассоциированы с более выраженным снижением среднего артериального давления при воздействии севофлурана по сравнению с генотипом GG [44].

В некоторых опубликованных исследованиях приводятся данные о связи нейротоксичности севофлурана, проявляющейся возникновением острого послеоперационного делирия, с генетическим полиморфизмом в этнических популяциях. Ramgoor R. сообщает о частоте делирия, равной 11.8%, в качестве значимых факторов риска африканскую этническую принадлежность ($p=0,01$) [45]. Naig A. продолжил исследование и дал возможное объяснение возникновению бреда после анестезии севофлураном фармакогеномным профилем пациентов [46]. Севофлуран подвергается минимальной элиминации (до 2%) путем биотрансформации, опосредованной ферментом CYP2E1, однако незначительный вклад этого цитохрома может иметь клинические исходы в виде возникновения делирия у пациентов. Определенные преимущества севофлурана способствуют использованию препарата при проведении общей анестезии у детей с помощью популярной методики VIMA, но и при этом способе наблюдаются НЛР препарата в виде возбуждения пациента при индукции в анестезию, развития брадикардии и возникновения ажитации при пробуждении. По данным исследований, частота постнаркозной ажитации у детей при использовании севофлурана и десфлурана примерно одинакова и составляет 25% [47].

Развитие возбуждения при применении галогенированных анестетиков, возможно, связано с генетически модифицированным действием препаратов на рекомбинантные ГАМК (GABA)-рецепторы. Положения Ser270 альфа-1 и альфа-2 субъединиц рецепторного комплекса, но не Asn265 в TM2 бета2 субъединицы, являются критическими для регуляции ГАМК-рецептора севофлураном и десфлураном, а также изофлураном, поскольку они имеют общий участок действия на альфа-субъединицу рецептора [48].

Китайские исследователи, Shuai Zhao и соавторы, предоставили предварительные доказательства того, что генетические полиморфизмы MTRR, гена фермента фолатного цикла

метионинсинтазы-редуктазы, также коррелируют с восприимчивостью к возбуждению ($p < 5,0 \times 10^{-6}$). Наличие вариантов rs1801394 A>G и/или rs2307116 G>A предсказывало, по их данным, более высокий риск возбуждения, которое характеризуется изменением индекса глубины анестезии, электромиографии, ЧСС и среднего артериального давления, а также высокочастотными пиками на ЭЭГ [49].

Севофлуран и десфлуран могут вызывать повреждение нейронов и последующее развитие ПОКД по тем же закономерностям, что и другие анестетики, т.е. связанное с провоспалительным действием, накоплением белка тау и различными механизмами запрограммированной клеточной гибели [50]. В настоящее время наилучшей стратегией, доступной в клинической практике для минимизации возможного нейротоксического эффекта каждого анестетика, включая севофлуран, является избегание слишком глубокой анестезии и передозировки агента, чему может способствовать тщательная оценка глубины анестезии, включая нейромониторинг. Влияние генетических полиморфизмов ферментов на развитие отдаленных проявлений нейротоксичности в виде развития ПОКД имеет перспективу и требует дальнейшего изучения.

Выводы. Ингаляционные компоненты общей анестезии, несмотря на небольшую долю их метаболизма в печени, имеющего зависимость от активности полиморфных аллелей генов, кодирующих мультисубстратные ферменты системы цитохрома P450, претерпевают существенные изменения их фармакодинамических и фармакокинетических характеристик в результате воздействия других генетически модифицируемых механизмов их действия и взаимодействия с одновременно назначаемыми лекарственными препаратами других фармакологических групп, также являющимися необходимыми компонентами анестезиологического пособия. Предоперационный генетический скрининг по совокупности генов, определенных как наиболее вероятные модуляторы клинической эффективности и безопасности ингаляционных анестетиков, по приведенным выше литературным данным, позволит, на наш взгляд, разработать алгоритмы индивидуального прогноза фармакологического ответа пациента, персонифицировать тактику анестезиологического пособия путем изменения подбора компонентов и режима их назначения с целью достижения оптимального уровня глубины анестезии и более эффективной профилактики НЛР.

Список литературы

1. Hashimoto D.A., Witkowski E., Gao L., Meireles O., Rosman G. Artificial Intelligence in Anesthesiology: Current Techniques, Clinical Applications, and Limitations // Anesthesiology. 2020. Vol. 132. P. 379-394.

2. Гусаров В.Г. Безопасность пациента как основа стратегии развития службы анестезиологии и реаниматологии Пироговского центра // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2022. Т.17. № 4(2). С. 4-12.
3. Полушин Ю.С. Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств, перевязок и сложных диагностических и лечебных манипуляций: методические рекомендации. М.: Медицина. 2019. 87 с.
4. Goetz L.H., Schork N.J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress // Fertil Steril. 2018. Vol. 109. P. 952-963.
5. Tatzhikova K. The significance of pharmacogenetic testing for better anaesthetic outcome and less surgical stress. Literature review // Archiv Euromedica. 2020. Vol. 10. P. 112-117.
6. Сумин С.А., Руденко М.В., Бородинов И.М. Методические рекомендации «Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств, перевязок и сложных диагностических и лечебных манипуляций». М.: Медицина. 2019. 87 с.
7. Морозов А.М. Сравнительная характеристика ингаляционных и неингаляционных анестетиков в рамках анестезиологического пособия при общей анестезии // Тверской медицинский журнал. 2021. № 4. С. 17-24.
8. Hemmings H.C., Egan T.D. Pharmacology and Physiology for Anesthesia, 2nd Edition // Elsevier. 2018. P. 994.
9. Hong K. Metabolism of nitrous oxide by human and rat intestinal contents // Anesthesiology. 1980. Vol. 52. P. 16-19.
10. Nagele P. A common gene variant in methionine synthase reductase is not associated with peak homocysteine concentrations after nitrous oxide anesthesia // Pharmacogenet Genomics. 2009. Vol.19. №5. P. 325-329.
11. Супонева Н.А. Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов // Нервно-мышечные болезни. 2020. Т.10. № 3. С. 49–62.
12. Лифанов А.Д. Ассоциация полиморфизмов генов MTHFR, MTR и MTRR с развитием гипергомоцистеинемии у спортсменов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2013. Т. 8. №102. С. 98-101.
13. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Т. 70. С. 113-120.
14. Полушин А.Ю. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2013. Т. 4. № 44. С. 89-94.

15. Левашова О.А., Баранова Н.И., Золкорняев И.Г. Исследование взаимосвязи аллельного полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, синтазы оксида азота и фолатного цикла с тяжестью ишемического инсульта // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99. №3. С. 404-408.
16. Spahn D.R., Schoenrath F., Spahn G.H., Seifert B., Stein P., Theusinger O.M., Kaserer A., Hegemann I., Hofmann A., Maisano F., Falk V. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial // *Lancet*. 2019. Vol. 393(10187). С. 2201-2212.
17. Sprung J. Anesthesia With and Without Nitrous Oxide and Long-term Cognitive Trajectories in Older Adults // *Anesth Analg*. 2020. Vol. 131. №2. P. 594-604.
18. Myles P.S. ANZCA Trials Group. Nitrous oxide and perioperative cardiac morbidity (ENIGMA-II) Trial: rationale and design // *Am Heart J*. 2009. Vol. 157. №3. P. 488-494.
19. Jevtović-Todorović V. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin // *Nat Med*. 1998. Vol. 4. P. 460–463.
20. Zambrano P., Suwalsky M., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K. Studies on the interaction of NMDA receptor antagonist memantine with cell membranes: A mini-review // *Chem Biol Interact*. 2011. Vol. 283. P. 47-50.
21. Потиевская В.И. Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека // *Доктор.Ру*. 2017. Т. 6. С. 55-59.
22. Maze M., Laitio T. Neuroprotective Properties of Xenon // *Mol Neurobiol*. 2020. Vol. 57. P. 118-124.
23. Mori F. Genetic variants of the NMDA receptor influence cortical excitability and plasticity in humans // *J Neurophysiol*. 2011. Vol. 106. №4. P. 1637-1643.
24. Клигуненко Е.Н., Халимончик В.В. Роль кетамина в периоперационном обезболивании (обзор) // *МНС*. 2017. Т. 5. № 84. С. 31-37.
25. Волков С.Г., Верещагин Е.И., Лебедева М.Н. Нейропротекция кетаминотом // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31809> (дата обращения: 03.04.2024). DOI: 10.17513/spno.31809.
26. Meshkat S. Pharmacogenomics of ketamine: A systematic review // *J. Psychiatr Res*. 2021. Vol. 145. P.27-34.
27. Боброва О.П. Опиоид-индуцированная гипералгезия у пациентов с хроническим болевым синдромом онкологического генеза // *Российский онкологический журнал*. 2018. Т. 23. № 2. С.107-112

28. Колесников Ю.А. Центральные и периферические механизмы мю-опиоидной анальгезии и толерантности // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17. №1. С.9-20.
29. Боброва О.П. Влияние полиморфизма генов биотрансформации опиоидных анальгетиков на восприятие боли и безопасность фармакотерапии // Анестезиология и реаниматология. 2017. Т. 62. №6. С. 468-473.
30. Aroke E.N., Crawford S.L., Dungan J.R. Pharmacogenetics of Ketamine-Induced Emergence Phenomena: A Pilot Study // Nurs Res. 2017. Vol. 66. №2. P.105-114.
31. Fan N. GRIN2B Gene Polymorphism in Chronic Ketamine Users // Am J Addict. 2020. Vol. 29. №2. P. 105-110.
32. Li Y. The CYP2B6*6 allele significantly alters the N-demethylation of ketamine enantiomers in vitro // Drug Metab Dispos. 2013. Vol. 41. №6. P. 1264-1272.
33. Li Y. Somogyi A.A. CYP2B6*6 allele and age substantially reduce steady-state ketamine clearance in chronic pain patients: impact on adverse effects // Br. J. Clin. Pharmacol. 2015. Vol. 80. №2. P. 276-284.
34. Лазарев В.В. Анестезия галотаном у детей: все еще актуально? // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019. Т. 9. № 3. С. 58-64.
35. Тухватулина Р.Р., Матинян Н.В. Злокачественная гипертермия (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 20. №2. С. 78-84.
36. Киреев С.С., Бериашвили О. С. Злокачественная гипертермия // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. С. 33-41.
37. Kaur H., Katyal N., Yelam A., Kumar K., Srivastava H., Govindarajan R. Malignant Hyperthermia // Mo Med. 2019. Vol. 116. P. 154-159.
38. Biancalana V. A recurrent RYR1 mutation associated with early-onset hypotonia and benign disease course // Acta neuropathol commun. 2021. Vol. 9. P. 155.
39. Yang L., Luo W., Zhang Q., Hong S., Wang Y., Liang G., Samorodov A.V., Pavlov V.N., Chattipakorn N. Cardamonin inhibits LPS-induced inflammatory responses and prevents acute lung injury by targeting myeloid differentiation Factor 2 // Phytomedicine. 2021. Vol. 93. P. 153785.
40. Luo W., Chen X., Ye L. Kaempferol attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy by downregulating traf6 expression: the role of traf6 in diabetic nephropathy // Journal of Ethnopharmacology. 2021. Vol. 268. P. 113553.
41. Njoku D. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury // Anesth Analg. 1997. Vol. 84. №1. P. 173-178.

42. Самородов А.В., Золотухин К.Н., Заболотский Д.В. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17. № 6. С. 39-44.
43. Bishop B. A prospective study of the incidence of drug-induced liver injury by the modern volatile anaesthetics sevoflurane and desflurane // Aliment Pharmacol Ther. 2019. Vol. 49. №7. P. 940-951.
44. Zhao S. Study of the Association of Single Nucleotide Polymorphisms in Candidate Genes With Sevoflurane // J Clin Pharmacol. 2023. Vol. 63. №1. P. 91-104.
45. Ramroop R., Hariharan S., Chen D. Delirium do despertar após anestesia com sevoflurano em adultos: estudo observacional prospectivo [Emergence delirium following sevoflurane anesthesia in adults: prospective observational study] // Braz J Anesthesiol. 2019. Vol. 69. №3. P. 233-241.
46. Nair A. Farmacogenômica do sevoflurano: papel no delirium do despertar [Pharmacogenomics of sevoflurane: role in emergence delirium] // Braz J Anesthesiol. 2019. Vol. 69. № 4. P. 423.
47. Камиллов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В. Поиск активных соединений среди производных азотсодержащих гетероциклов, влияющих на систему гемостаза // Фундаментальные исследования. 2011. № 3. С. 66-70.
48. Nishikawa K., Harrison N.L. The actions of sevoflurane and desflurane on the gamma-aminobutyric acid receptor type A: effects of TM2 mutations in the alpha and beta subunits // Anesthesiology. 2003. Vol. 99. №3. P. 678-684.
49. Zhao S. Electroencephalogram Signatures of Agitation Induced by Sevoflurane and Its Association With Genetic Polymorphisms // Front Med (Lausanne). 2021. Vol. 8. P. 678185.
50. Путанов М.А. Влияние ингаляционной анестезии десфлураном и севофлураном на когнитивную функцию после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце // Анестезиология и реаниматология. 2018. Т. 63. №6. С. 44-52.