

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-58-64>



Анестезия галотаном у детей: все еще актуально?

Лазарев В.В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; ул. Островитянова, д.1, Москва, Россия, 1117997

Резюме

Цель исследования. Оценить значимость и перспективность дальнейшего применения галотана в анестезии у детей. **Материал и методы.** При анализе использовались медицинские базы данных PubMed, Scopus, The CochraneLibrary, CyberLeninka, собственные наблюдения. **Результаты.** Практически во всех развитых и ряде развивающихся стран галотан полностью исключен из клинической практики анестезии. Однако, в большинстве развивающихся стран его продолжают применять, аргументируя это низкой стоимостью препарата. С одной стороны, есть объективные данные о продолжающемся использовании препарата и рекомендациях не спешить с его устранением из практической деятельности, с другой стороны, столь же объективные сведения о прекращении его использования на государственном уровне в немалом количестве стран и обоснованные рекомендации специалистов в нецелесообразности его дальнейшего применения. Имеющиеся данные о фармакологии галотана, в частности, его кардиодепрессивный эффект и токсическое действие на печень в настоящее время установленный факт, хорошо известный практикующим специалистам. В целом фармакологические свойства галотана значительно уступают фармакологии галогенизированных ингаляционных анестетиков третьего поколения, что свидетельствует о целесообразности его полного исключения из практики анестезии. **Заключение.** Несмотря на более низкую стоимость галотана по сравнению с препаратами третьего поколения галогенизированных анестетиков, его применение целесообразно в значительной мере ограничить или полностью исключить ввиду значительного числа негативных проявлений, способных вызывать серьезные поражения печени и сердца, влиять на иммунную систему, способствовать метастазированию при онкологических заболеваниях, нарушать структуру эпителия легких и т.п.

Ключевые слова: ингаляционная анестезия, галотан, ингаляционные анестетики, дети

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Лазарев В.В. Анестезия галотаном у детей: все еще актуально? *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019;9(3):58–64.

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-58-64>

Halothane anesthesia in children: is it still relevant?

Vladimir V. Lazarev

Pirogov Russian National Research Medical University; Ostrovityanova st., 1, Moscow, Russia, 1117997

Abstract

Purpose. To estimate the significance and perspectivity of further using a halothane as an anesthetic in children. **Material and methods.** PubMed, Scopus, TheCochraneLibrary, CyberLeninka and own observations were used during the analysis. **Results.** Almost all developed and some developing countries stopped using

halothane in clinical anesthesia. However, it is still used in the majority of developing countries appealing to its low cost. On the one hand, objective data on continuous use of the preparation are available along with recommendations 'not to exclude it from the clinical practice'. On the other hand, many countries hold objective data that recommend to refrain from the use of the preparation at the country level and reasoned statements on uselessness of its subsequent application. Halothane pharmacology, and the cardiodepressive effect and hepatic toxic effect, in particular, is currently an established fact which is well known to practitioners. Pharmacological properties of halothane are far below those of halogenated third generation inhalation anesthetics. Thus, it is reasonable to exclude it from anesthesia practice completely. **Conclusion.** In spite of low halothane cost as compared to halogenated third generation inhalation anesthetics, the former needs to be limited or completely excluded due to a significant number of negative signs resulting in severe damage of the liver and heart, influencing the immune system, promoting metastasis in oncology, disturbing pulmonary epithelial structure, etc.

Key words: *inhalation anesthesia, halothane, inhalation anesthetics, children*

Conflict of interest: The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Vladimir V. Lazarev Halothane anesthesia in children: is it still relevant? *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2019;9(3):58–64. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-3-58-64>

Введение

История появления, внедрения в практику и широкого применения галотана, пожалуй, одна из самых примечательных среди всех парообразующих галогенизированных препаратов ингаляционной анестезии. С момента регистрации препарата как средства ингаляционной анестезии, в 1956 году, прошло более 60 лет, появились новые, более безопасные представители этой группы анестетиков второго (энфлуран, изофлуран) и третьего поколения (севофлуран, десфлуран) [1,2,3]. Тем не менее, в профессиональной научной периодике последнего десятилетия продолжают встречаться публикации, посвященные галотану, представляющие его как достаточно безопасный и эффективный препарат, который, при соблюдении надлежащих условий, может успешно применяться в клинической практике [4,5,6]. В частности, Mahboobi N. Et al. (2012) в своей статье отмечают, что галотан по-прежнему широко используется в развивающихся странах, включая Иран, из-за его низкой цены. Авторы, проведя обзор литературы и анкетный опрос 30 экспертов по анестезиологии, оценили различные аспекты возможной замены галотана на более безопасные препараты нового поколения и пришли к заключению, что, учитывая невысокую встречаемость галотанового гепатита в Иране и высокую сто-

имость более безопасных ингаляционных анестетиков, полный отказ от галотана в настоящее время нецелесообразен [7]. Еще ранее Charles J. Coté (2001) резюмирует свой отзыв на публикацию Morray J.P. et al. (2000) [8] следующими словами: «В настоящее время я предостерегаю вас от осуждения галотана, особенно потому, что этот препарат является наиболее широко используемым в мире, а севофлуран недоступен во многих странах или больницах. Вместо того, чтобы осуждать препарат, возможно, нам следует научить людей, как более безопасно проводить наркоз детям. Меня учили, что трудно «убить» больного, дышащего спонтанно» [9]. Dabbagh A. et al. (2011), рассуждая о возможной перспективе дальнейшего применения галотана в клинической практике, выдвигают предположение о возможности использования для этого нанотехнологий в целевой доставке молекул препарата к органам-мишеням, минуя печень, а также о модификации самой молекулы галотана, которая позволила бы избавиться от токсических эффектов [10].

Материал и методы

При подготовке и анализе представляемого материала использовались медицинские базы данных PubMed, Scopus, The CochraneLibrary, CyberLeninka, собственные наблюдения.

Таблица 1. Страны, исключившие применение галотана в медицинской практике, по данным Abbott Laboratories (2012)**Table 1.** Countries that desisted from the use of halothane in medical practice, according to Abbott Laboratories (2012)

Страна	Зарегистрирован	Присутствует на рынке	Комментарии
Словакия	да	нет	Отозван с рынка 03.2010 г.
Болгария	нет	нет	Последняя продажа в 2010 г.
Польша	да	нет	–
Хорватия	нет	нет	Не включается в тендеры клиник
Венгрия	нет	нет	Удален из списка применения с 01.2005 г.
Литва	нет	нет	Закончена регистрация в 2007 г.
Словения	нет	нет	Не рекомендован
Чешская Республика	нет	нет	Не применяется с 01.2010 г.
Германия	нет	нет	–
Израиль	нет	нет	–
Ирландия	нет	нет	–
Турция	нет	нет	–
Австрия	нет	нет	–
Греция	нет	нет	–
Голландия	нет	нет	–

Результаты

К настоящему времени ряд стран, в том числе и не самых экономически развитых, отказались от применения галотана, а некоторые и прекратили его дальнейшую регистрацию (табл. 1).

Более того, внимание профессионального сообщества к исследованию галотана динамично снижается, о чем можно судить по числу публикаций, представленных в одной из крупнейших медицинских баз данных PubMed за весь период применения препарата (рис. 1).

Действительно, вопрос дальнейшего применения галотана остается неоднозначным. С одной стороны, есть объективные данные о продолжающемся использовании препарата и рекомендациях «не спешить с его устранением из практической деятельности», с другой стороны, есть столь же объективные сведения о прекращении его исполь-

зования на государственном уровне в немалом количестве стран и обоснованные рекомендации специалистов в нецелесообразности его дальнейшего применения.

Конечно, последнее слово остается за врачом-анестезиологом, который определяет выбор анестезии и конкретные препараты. В принятии окончательного решения будет не лишним учесть некоторые малоизвестные сведения, в том числе открывшиеся не так давно, в отношении галотана, его влияния на органы и ткани.

Newland M.C. et al. (2002), проанализировав 72959 анестезий, выполненных у оперированных пациентов всех возрастных групп в одном из госпиталей США за 10 лет, пришли к выводу, что наиболее частой причиной остановки сердца, связанной с анестезией в течение 24 часов после ее выполнения, являются используемые для наркоза

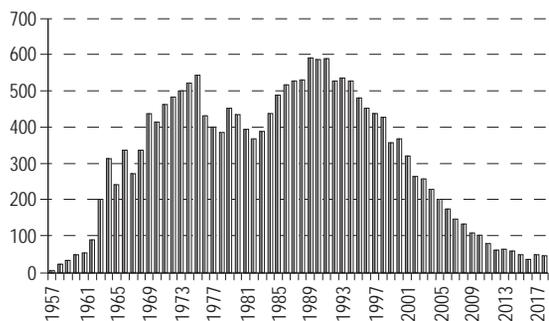


Рисунок 1. Динамика количества публикаций, представленных в базе данных PubMed, посвященных галотану (19584 с 1957 по 2018 гг.). Интернет ресурс: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=halothane+and+anesthesia>

Figure 1. Dynamics of a number of PubMed publications devoted to halothane (19584 from 1957 to 2018). Internet resource: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=halothane+and+anesthesia>

медикаменты [11]. В этом аспекте примечательны данные Bhananker S.M. et al. (2007), полученные от 80 североамериканских учреждений, добровольно участвующих в реестре по учету периоперационной остановки сердца у детей (Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry). Авторы отметили, что в период 1998–2004 гг. наиболее частыми причинами периоперационной остановки сердца у детей в возрасте до 18 лет были сердечно-сосудистые нарушения вследствие гиповолемии при кровопотере и гиперкалиемии при массивных гемотрансфузиях, в то время, как в период 1994–1997 гг. ведущей причиной являлось применение лекарственных препаратов и, в частности, галотана, обладающего кардиодепрессивным эффектом [12]. Полученные различия объясняются исключением галотана из практики детской анестезии [13].

То, что галотан оказывает токсическое действие на печень, в настоящее время установленный факт и хорошо известный практикующим специалистам [14,15,16,17]. Однако мало что известно о токсическом влиянии галотана на легочную ткань. Так в исследовании Torousova-Hristova T. et al. (2006) по влиянию галотана на эпителиальные клетки легких *in vitro* было установлено повреждающее действие анестетика в концентрации 3 mM (ммоль/л) на ДНК (дефрагментация ядер) и клетки («почкование») – апоптоз-подобное изменение, которое прогрессировало в течение не-

скольких последующих дней и приводило к гибели клеток [18]. В дальнейших исследованиях этот же автор с коллегами установили повреждающее действие галотана даже в меньших концентрациях на ДНК эпителиальных клеток легких, хотя анестетик не взаимодействовал непосредственно с ДНК. Необратимое ухудшение клеточного генома начиналось при концентрации анестетика 1,5 mM, которую исследователи определили как порог выживаемости клеток [19]. В последующих двух работах Stephanova E. et al. (2008) была выявлена интенсивная экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 под воздействием галотана в клинически значимых концентрациях, а в послеоперационном периоде увеличение повреждения ДНК, которое сопровождалось снижением экспрессии Bcl-2. При концентрациях галотана 1,5 и 2,1 mM *in vitro* было обнаружено подавление митотической активности более 60% с нарушением ядерных и ядрышковых структур, разрушением пластинчатых тел, основных органоидов легочного сурфактанта. Авторы делают вывод, что эффект галотана *in vitro* на альвеолярные клетки связан с изменением экспрессии белков митохондриального апоптотического пути, генотоксическим и цитотоксическим действием [20,21].

Borges M.C. et al. (2013), оценивая в эксперименте у мышей значимость бронходилатирующего эффекта галотана и изофлурана на выраженность аллергической реакции при попадании аллергена в дыхательные пути, показали, что более высокий уровень гиперреактивности дыхательных путей, воспаления и ремоделирования возникал под действием галотана. Авторы связывают это с повышенным отложением аллергена в дистальных отделах дыхательных путей вследствие более выраженного бронходилатирующего эффекта галотана [22].

В эксперименте на животных (крысы) O'Callaghan C. et al. (2012) изучали влияние галотана на частоту биений эпендимальных ресничек мозга, отвечающих за циркуляцию спинномозговой жидкости, и выявили значительное снижение частоты цилиарных биений 2% ($P = 0,006$), 15,5% ($P < 0,001$) и 21,5% ($P < 0,001$) для концентраций галотана 1,8%, 3,4% и 4,4% соответственно, по сравнению с контрольными результатами. При этом, если удаление галотана в последующем в течение часа после воздействия первых двух вариантов

концентраций анестетика приводило практически к полному восстановлению функции ресничек, то после концентрации 4,4% реснички оставались значительно более медленными, чем в контрольной группе ($P < 0,001$). Авторы не исключают, что подобные изменения функции эндимальных ресничек мозга могут проявляться в изменениях ликвородинамики [23].

В оценке влияния галотана на когнитивные функции и иммунитет у крыс в эксперименте Qin J.H. et al. (2018) показали, что препарат значительно увеличивал апоптоз нейронов гиппокампа, повышал сывороточные провоспалительные цитокины IL-10, IL-4 и приводил к задержке восстановления когнитивных функций по сравнению с контрольной группой. При этом сочетанное применение севофлурана и галотана уменьшало выраженность и длительность выявленных изменений [24].

Аллергическая этиология повреждения печени вследствие воздействия галотана имеет достаточно весомую доказательную базу [25]. Это явление в настоящее время все активнее используется в экспериментальных моделях на животных, в частности на мышах, при изучении лекарственного повреждения печени, в том числе лекарственного аллергического гепатита, которое приводит к значительной заболеваемости и смертности пациентов и является наиболее распространенной причиной отмены препаратов назначаемой терапии [26,27].

Иммунологические нарушения, вызываемые ингаляционными анестетиками, в том числе и галотаном, которые могут приводить к усилению метастазирования опухолей, отражены в обзоре, представленном Stollings L. M. et al. (2016). Авторы, ссылаясь на многочисленные исследования иммунологического статуса при воздействии ингаляционных анестетиков как в эксперименте, так и в клинических условиях, указывают на возникающие изменения практически всех маркеров врожденной и адаптивной иммунной систем [28].

Способность галотана снижать активность естественных клеток-киллеров (NK), ускоряя рост послеоперационного метастазирования карциномы легких Льюиса у мышей, была продемонстрирована еще в 1986 году в работе Katzav S. et al. [29]. В дальнейшем было подтверждено, что анестетик способен усиливать иммуносупрессию, активировать гипоксией индуцированный фактор

1a (HIF1a) и матриксные металлопротеиназы, приводя к злокачественному прогрессированию рака [30,31].

Заключение

Не забывая о том, что галотан обладает дозозависимым кардио- и респираторным депрессивным эффектом, наиболее значимо среди других ингаляционных анестетиков повышает внутричерепное кровенаполнение и, тем самым, потенцирует повышение внутричерепного давления, повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, что может вызывать аритмии, наиболее часто среди галогенизированных ингаляционных анестетиков вызывает злокачественную гипертермию и токсический гепатит, в патогенезе которого, наряду с другими механизмами, выявлено блокирование сукцинатдегидрогеназы в цепи переноса электронов в митохондриях [32]. Учитывая новые сведения о негативном воздействии препарата на различные органы и системы, трудно согласиться с оппонентами, призывающими продолжать активную практику применения анестетика, руководствуясь его невысокой стоимостью. Малая стоимость препарата оборачивается высокими затратами на последующее лечение возникающих осложнений, неудовлетворенностью пациента, его родственников и медицинского сообщества в результатах лечения. Безусловно, препарат, являвшийся лидером в области ингаляционной анестезии многие десятилетия, имеет заслуженную историю, но время движется вперед, появились более современные и безопасные препараты, позволяющие перевести анестезию на качественно новый уровень. В этой связи, в качестве возражения сторонникам продолжать применение галотана с позиции его невысокой стоимости, можно было бы привести несколько перефразированное широко известное высказывание барона Ротшильда «Мы не настолько богаты, чтобы покупать дешёвые препараты» и народную мудрость «Скупой платит дважды». А коллеге Charles J. Coté, чье высказывание в отношении галотана приводится в начале статьи, хотелось ответить его же словами, но в отношении более безопасных препаратов: «возможно, нам следует научить людей, как» правильно и экономно использовать современные безопасные и эффективные анестетики, и, тем самым, снижая стоимость лечения, повысить безопасность наших пациентов.

Литература/References

1. Цыпин Л.Е., Лазарев В.В., Линькова Т.В., Прокопьев Г.Г., Кочкин В.С., Шукин В.В., Игнатущенко С.Ф. Севоран (севофлурана) – приоритет в ингаляционной анестезии у детей. *Журн. Детская больница*. 2005;3(21):25–29
Tsy-pin L.E., Lazarev V.V., Linkova T.V., Prokopyev G.G., Kochkin V.S., Schukin V.V., Ignatushenko S.F. Sevoran (Sevoflurane) – priority in inhalation anesthesia in children. *J. Children's Hospital*. 2005;3(21):25–9
2. Лазарев В.В., Кочкин В.С., Цыпин Л.Е., Попова Т.Г. Технология анестезии севофлураном при магнитно-резонансной томографии у детей. *Журн. Эффективная фармакотерапия*. 2014;6:34–36
Lazarev V.V., Kochkin V.S., Tsy-pin L.E., Popova T.G. Technology of anesthesia with sevoflurane in magnetic resonance imaging in children. *J. Effective pharmacotherapy*. 2014; 6:34–6.
3. Петрова Л.Л., Прокопьев Г.Г., Цыпин Л.Е., Лазарев В.В., Фирсова А.Ю. Ингаляционная анестезия у детей в хирургическом стационаре одного дня: анализ жизненно важных функций. *Журн. Детская больница*. 2015;1(59):3–10
Petrova L.L., Prokopyev G.G., Tsy-pin L.E., Lazarev V.V., Firsova A. Yu. Inhalation anesthesia in children in a one-day surgical hospital: analysis of vital functions. *Zhurn. Children's Hospital*. 2015;1(59):3–10.
4. Gardiner S., Burmaa S., Burrow J., Rudkin G. Geography impacts on anaesthesia outcomes. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2011 Jan;39(1):134–5. PMID: 21375107
5. Habibollahi P., Mahboobi N., Esmaeili S., Safari S., Dabbagh A., Alavian S.M. Halothane-induced hepatitis: A forgotten issue in developing countries: Halothane-induced hepatitis. *Hepat Mon*. 2011 Jan.;11(1):3–6. PMID: 22087107.
6. Guo J., Jin X., Wang H., Yu J., Zhou X., Cheng Y., Tao Q., Liu L., Zhang J. Emergence and Recovery Characteristics of Five Common Anesthetics in Pediatric Anesthesia: a Network Meta-analysis. *MolNeurobiol*. 2017 Aug.;54(6):4353–64. DOI: 10.1007/s12035–016–9982–3
7. Mahboobi N., Esmaeili S., Safari S., Habibollahi P., Dabbagh A., Alavian S.M. Halothane: how should it be used in a developing country? *East Mediterr Health J*. 2012 Feb.;18(2):159–64. PMID:22571093
8. Morray J.P., Geiduschek J.M., Ramamoorthy C., Haberkern C.M., Hackel A., Caplan R.A., Domino K.B., Posner K., Cheney F.W. Anesthesia-related cardiac arrest in children: Initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry. *Anesthesiology*. 2000;93:6–14. PMID:10861140
9. Charles J. Coté. Anesthesia-related Cardiac Arrest in Children. *Anesthesiology*. 2001;94:933–4. PMID:1138855
10. Dabbagh A., Rajaei S. Halothane: Is there still any place for using the gas as an anesthetic? *Hepat Mon*. 2011;11(7):511–2. PMID: 22087187
11. Newland M.C., Ellis S.J., Lydiatt C.A., Peters K.R., Tinker J.H., Romberger D.J., Ullrich F.A., Anderson J.R. Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: a report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital. *Anesthesiology*. 2002 Jul.;97(1):108–15. PMID: 12131111.
12. Morray J.P., Geiduschek J.M., Ramamoorthy C., Haberkern C.M., Hackel A., Caplan R.A., Domino K.B., Posner K., Cheney F.W. Anesthesia-related cardiac arrest in children: initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry. *Anesthesiology*. 2000 Jul.;93(1):6–14. PMID:10861140.
13. Bhananker S.M., Ramamoorthy C., Geiduschek J.M., Posner K.L., Domino K.B., Haberkern C.M., Campos J.S., Morray J.P. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *AnesthAnalg*. 2007 Aug.;105(2):344–50.PMID:17646488DOI:10.1213/01.ane.0000268712.00756.dd
14. Soleimanpour H., Safari S., Rahmani F., Ameli H., Alavian S.M. The role of inhalational anesthetic drugs in patients with hepatic dysfunction: a review article. *Anesth. Pain. Med*. 2015 Jan.;5(1):e23409. DOI: 10.5812/aapm.23409
15. Safari S., Motavaf M., SeyedSiamdoust S.A., Alavian S.M. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med. J*. 2014 Sep.;16(9):e20153. doi: 10.5812/ircmj.20153
16. Lerman J. Inhalational anesthetics. *Paediatr. Anaesth*. 2004 May;14(5):380–3. PMID:15086847 DOI:10.1111/j.1460–9592.2004.01334.x
17. Kharasch E.D., Hankins D.C., Fenstamaker K., Cox K. Human halothane metabolism, lipid peroxidation, and cytochromes P(450)2A6 and P(450)3A4. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2000 Feb-Mar;55(11–12):853–9. PMID: 10805064
18. Topouzova-Hristova T., Daza P., Garcia-Herdugo G., Stephanova E. Volatileanaestheticahalothane causes DNA damage in A549 lung cells. *Toxicol In Vitro*. 2006 Aug.;20(5):585–93. PMID:16314068DOI:10.1016/j.tiv.2005.10.004

19. Topouzová-Hristova T., Hazarosova R., Bandreva B., Stephanova E. Halothane does not directly interact with genome DNA of A549 cells. *Folia Biol. (Praha)*. 2007;53(5):176–82. PMID: 17976308
20. Stephanova E., Topouzova-Hristova T., Konakchieva R. Mitochondria are involved in stress response of A549 alveolar cells to halothane toxicity. *Toxicol In Vitro*. 2008 Apr.;22(3):688–94. DOI: 10.1016/j.tiv.2007.12.012
21. Stephanova E., Topouzova-Hristova T., Hazarosova R., Moskova V. Halothane-induced alterations in cellular structure and proliferation of A549 cells. *Tissue Cell*. 2008 Dec.;40(6):397–404. doi: 10.1016/j.tice.2008.04.001
22. Borges M.C., Marchica C.L., Narayanan V., Ludwig M.S. Allergen challenge during halothane compared to isoflurane anesthesia induces a more potent peripheral lung response. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2013 Oct.;189(1):144–52. doi: 10.1016/j.resp.2013.07.005
23. O'Callaghan C., Sikand K. The effect of halothane and pentobarbital sodium on brain ependymal cilia. *Cilia*. 2012 Jul. 6;1(1):12. doi: 10.1186/2046–2530–1–12
24. Qin J.H., Zhang X.R., He L., Zhu J., Ma Q.J. Effect of sevoflurane and halothane anesthesia on cognitive function and immune function in young rats. *Saudi. J. Biol. Sci*. 2018 Jan.;25(1):47–51. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.08.002
25. Soleimanpour H., Safari S., Rahmani F., Ameli H., Alavian S.M. The role of inhalational anesthetic drugs in patients with hepatic dysfunction: a review article. *Anesth. Pain. Med*. 2015 Jan. 7;5(1):e23409. doi: 10.5812/aapm.23409
26. Chakraborty M., Fullerton A.M., Semple K., Chea L.S., Proctor W.R., Bourdi M., Kleiner D.E., Zeng X., Ryan P.M., Dagur P.K., Berkson J.D., Reilly T.P., Pohl L.R. Drug-induced allergic hepatitis develops in mice when myeloid-derived suppressor cells are depleted prior to halothane treatment. *Hepatology*. 2015 Aug.;62(2):546–57. doi: 10.1002/hep.27764
27. Cheng L., You Q., Yin H., Holt M.P., Ju C. Involvement of natural killer T cells in halothane-induced liver injury in mice. *Biochem Pharmacol*. 2010 Jul. 15;80(2):255–61. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.03.025
28. Stollings L.M., Jia L.J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016 Aug.;125(2):399–411. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001195
29. Katzav S., Shapiro J., Segal S., Feldman M. General anesthesia during excision of a mouse tumor accelerates postsurgical growth of metastases by suppression of natural killer cell activity. *Isr. J. Med. Sci*. 1986 May; 22(5):339–45. PMID:3744781
30. Jiao B., Yang C., Huang N.N., Yang N., Wei J., Xu H. Relationship between Volatile Anesthetics and Tumor Progression: Unveiling the Mystery. *Curr. Med. Sci*. 2018 Dec.;38(6):962–7. DOI: 10.1007/s11596–018–1970–6
31. Melamed R., Bar-Yosef S., Shakhar G., Shakhar K., Ben Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth. Analg*. 2003;97(5):1331–9. PMID:14570648
32. Hanley P.J., Ray J., Brandt U., Daut J. Halothane, isoflurane and sevoflurane inhibit NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) of cardiac mitochondria. *J. Physiol*. 2002 Nov. 1;544(Pt 3): 687–93. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.025015, PMID: 12411515

Сведения об авторах:**Information about authors:****ЛАЗАРЕВ Владимир Викторович**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; Москва, Россия

Vladimir V. LAZAREV

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia

Контакты:

Лазарев Владимир Викторович; ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997; тел.:8(495)936–90–65, E-mail: 1dca@mail.ru

Contacts:

Vladimir V. Lazarev; Ostrovityanova st. 1, Moscow, Russia, 117997; phone:+7(495)936–90–65, E-mail: 1dca@mail.ru

Статья получена: 12.06.2019
Принята к печати: 21.08.2019

Received: 12.06.2019
Adopted for publication: 21.08.2019