ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Авдеева Наталья Николаевна

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный работник
высшей школы РФ С.А. Сумин
доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Быстрова

Курск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……... 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……... 11
1.1 Анестезиологическое обеспечение лапароскопической холецистэктомии ... 11
Патофизиологические особенности лапароскопической холецистэктомии……. 11
Виды анестезии, применяемые при лапароскопической холецистэктомии……. 13
1.2 Структурно-функциональные свойства эритроцитов в периоперационном периоде …..…… 15
1.3 Иммунные и оксидантные нарушения в условиях применения различных методов анестезии ……. 26
1.4 Заключение литературного обзора …… 34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….. 37
2.1 Характеристика клинических наблюдений……... 37
2.2 Методы исследования белково-липидного спектра мембраны эритроцитов. 39
2.3 Методы исследования оксидантного статуса эритроцитов ……. 41
2.4 Методы иммунологического исследования …….. 42
2.5 Методы статистической обработки результатов……... 43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 44
3.1 Анализ интраоперационного клинического мониторинга……... 44
3.2 Динамика содержания белков в мембране эритроцитов у пациентов групп исследования ……...……... 45
3.3 Динамика показателей липидного спектра мембраны эритроцитов у пациентов групп исследования ….…… 49
3.4 Изменения оксидантных показателей эритроцитов у пациентов групп исследования ….…… 54
3.5 Взаимосвязь изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов с оксидантными и иммунными нарушениями ……..……... 59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..……... 76

ВЫВОДЫ…… 85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…… 86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….…… 88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….…….. 90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В развитых странах 10-15% взрослого населения страдают желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Ее осложнения являются причиной и следствием нарушения различных видов гомеостаза, функционирования органов и систем, в том числе иммунной и оксидантной [52; 128; 183; 190].

В настоящее время хирургические проблемы ЖКБ в большинстве случаев решаются с помощью лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) в условиях общей анестезии. Эндоскопические операции имеют несомненные преимущества. Но, несмотря на это, выполнение их сопряжено с риском развития ряда осложнений в периоперационном периоде, часть из которых не связана с техникой оперативных вмешательств. Очевидно действие таких агрессивных факторов, как карбоксиперитонеум, положение пациента на операционном столе, влияние искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и препаратов для общей анестезии [8; 59; 63; 64; 104; 191].

Это диктует необходимость решения проблем оптимизации анестезиологического обеспечения данных операций. На сегодняшний день выбор варианта анестезии определяется прежде всего патофизиологическими изменениями, возникающими во время проведения лапароскопии на уровне макроорганизма [3; 46; 59; 60; 77; 101]. Но комплексное воздействие периоперационных повреждающих факторов неблагоприятно влияет и на метаболические, нейроэндокринные показатели, и на иммунный статус, и на клеточный гомеостаз [19; 20; 123; 136; 137].

Известно, что многокомпонентная общая анестезия (МОА) при лапароскопической холецистэктомии увеличивает интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы), оказывает иммуносупрессорный эффект, при этом коррекция нарушенных показателей зависит от использованных препаратов в составе анестезии. Указанные изменения могут стать причиной осложнений, отягощающих течение послеоперационного периода [5; 13; 14; 16; 50].

Исследователи в последнее время активно занимаются поиском механизмов формирования универсальных условно-приспособительных и патологических реакций организма: синдром системного воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, аллергические реакции и т.д. В том числе по-другому представляется место эритроцитов в реализации различных механизмов гомеостаза [67; 95; 96]. Красные клетки крови выполняют множество функций, важнейшая из которых газотранспортная. Установлена их значимая роль в регуляции гемореологических свойств, иммунного, метаболического статуса, как в норме, так и в условиях различных патологий: хирургической, акушерско-гинекологической, терапевтической, перегревании, переохлаждении, токсических поражениях [10; 18; 21; 38; 68; 71; 95].

Исследование в анестезиологической практике динамики содержания и соотношения фракций липидов и белков мембраны, показателей внутриэритроцитарного метаболизма, процессов ПОЛ и звеньев антиоксидантной защиты эритроцитов обеспечивает ценной информацией, способствуя индивидуальному подбору компонентов сбалансированной общей анестезии, методов фармакологической защиты красных клеток крови, что позволяет сократить частоту развития осложнений, которые могут наступить во время операции или в ранний послеоперационный период.

Немногочисленность сведений о структурно-функциональных свойствах эритроцитов в условиях МОА и отсутствие исследований, посвященных взаимосвязи изменений данных показателей с параметрами иммунного статуса и оксидантными нарушениями в красных клетках крови, предопределяет целесообразность их детального изучения [16; 19; 36].

Цель работы: повысить безопасность анестезиологического обеспечения лапароскопической холецистэктомии путем обоснования оптимальности выбора базового анестетика на основании изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов.

Задачи исследования

1. Выявить изменения содержания основных белков мембраны эритроцитов у пациентов при лапароскопической холецистэктомии в условиях многокомпонентной общей анестезии на основе галотана, пропофола и севофлурана.

2. Установить изменения представительности липидов в мембране эритроцитов при применении различных методов многокомпонентной общей анестезии у пациентов в периоперационном периоде лапароскопической холецистэктомии.

3. Определить состояние процессов пероксидации липидов, антиоксидантной защиты эритроцитов, сорбционную способность их мембраны в условиях использования галотана, пропофола и севофлурана при лапароскопической холецистэктомии.

4. Выявить взаимосвязь изменений содержания белков и липидов мембраны эритроцитов с показателями их оксидантного статуса и системного иммунитета в условиях общей анестезии на основе галотана, пропофола и севофлурана.

5. Провести сравнительный анализ динамики показателей структурно-функциональных свойств эритроцитов для установления рейтинга безопасности анестезиологического пособия при лапароскопической холецистэктомии.

Научная новизна

Проведен комплексный анализ изменений содержания белков и липидов мембраны эритроцитов, развития внутриэритроцитарного оксидантного стресса у больных желчнокаменной болезнью.

Доказано, что выполнение лапароскопической холецистэктомии в условиях многокомпонентной общей анестезии с применением в качестве базовых анестетиков галотана или пропофола в раннем послеоперационном периоде вызывает значительные нарушения параметров структурно-функциональных свойств эритроцитов.

Предложено приоритетное использование севофлурана в качестве базового анестетика для минимизации изменений показателей, определяющих структурную целостность и фукциональную активность эритроцитов.

Установлен факт наличия корреляционной взаимосвязи между структурно-функциональными свойствами эритроцитов, внутриэритроцитарными оксидантными параметрами и показателями иммунного статуса при использовании различных компонентов общей анестезии у пациентов при лапароскопической холецистэктомии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обосновано положение, что общая анестезия при лапароскопической холецистэктомии вызывает изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов.

Определена перспектива использования показателей, характеризующих структурно-функциональные свойства эритроцитов, для оценки влияния различных анестетиков на клеточный гомеостаз.

Определен рейтинг оптимальности выбора базовых анестетиков в составе многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии (в порядке снижения): севофлуран → пропофол → галотан. Показатели структурно-функциональных свойств эритроцитов наряду с другими критериями могут применяться для оценки безопасности анестезиологического обеспечения.

Методология и методы исследования

В исследовании использован комплексный подход к установлению влияния различных методов МОА на структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях ЛХЭ у 68 пациентов женского пола в возрасте 53,4±6,1 года в хирургических отделениях стационаров: ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», БМУ «Курская областная клиническая больница» и БУЗ ВО «Воронежская городская больница скорой медицинской помощи №1». Всем пациентам проводили клинико-инструментальное, лабораторное обследование и оценку структурно-функциональных свойств эритроцитов с использованием электрофоретического, хроматографического, иммуноферментного, биохимического анализов с последующим применением корректных методов статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Средства для ингаляционной (галотан, севофлуран) и неингаляционной (пропофол) анестезии, применяемые у пациентов при лапароскопической холецистэктомии, оказывают выраженное в различной степени для каждого из них негативное влияние на показатели структурно-функциональных свойств эритроцитов.

2. Сравнительная оценка показателей структурно-функциональных свойств и липидпероксидации эритроцитов у пациентов в периоперационном периоде лапароскопической холецистэктомии установила приоритетное использование севофлурана в качестве базового анестетика в составе общей анестезии.

3. Существует корреляционная взаимосвязь между структурно-функциональными свойствами, липидпероксидацией, факторами антиоксидантной защиты эритроцитов и иммунным статусом, на фоне использования различных препаратов для анестезии у пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни.

Степень достоверности и реализация результатов работы

В работе использованы современные методы клинического и лабораторного мониторинга, статистической обработки, адекватные поставленным цели и задачам. Все это позволило сделать точные выводы, обосновать научную и практическую значимость работы.

Материалы диссертации используются в лекционных курсах и на практических занятиях кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО Курского государственного медицинского университета; кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Читинской государственной медицинской академии.

Методика преимущественного поддержания анестезии севофлураном при лапароскопической холецистэктомии внедрена в клиническую практику отделений анестезиологии и реанимации ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», БМУ «Курская областная клиническая больница», ОБУЗ «Железногорская городская больница №2» Комитета здравоохранения Курской области.

Основные положения диссертации представлены на:

– XVIII Международном конгрессе “Здоровье и образование в XXI веке: Глобальная интеграция современных исследований и технологий в медицину и образовательное пространство» (Москва, 2016);

– XVIII Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2016);

– «Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 170-летию первого наркоза и юбилею заведующего кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии профессора С.А. Сумина» (Курск, 2016);

– 82-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодёжная наука и современность», посвящённой 82-летию Курского государственного медицинского университета (Курск, 2017);

– Всероссийской научно-практической конференции «Непрерывное медицинское и фармацевтическое образование в 21 веке: возможности, проблемы и перспективы» (Курск, 2017).

Предварительная экспертиза диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО, общей хирургии, внутренних болезней №2 и биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (29 сентября 2017).

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, 7 из которых – в журналах из перечня рецензируемых периодических изданий, рекомендованных для публикаций ВАК РФ, в них изложены основные результаты диссертации.

Личный вклад автора в работу

Вклад автора диссертации в проведенное исследование является определяющим в выборе темы, постановке цели и задач, их теоретической и клинико-лабораторной реализации, обсуждении и публикациях результатов, докладах на научных конференциях, внедрении в практику. Доля автора в совместных публикациях составила 75-90%.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Результаты диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, в частности в области исследований «Разработка и усовершенствование методов анестезии в специализированных разделах медицины» (пункт 1) и «Экспериментальные и клинические исследования по изучению механизма действия фармакологических средств, применяемых при анестезии, реанимации и интенсивной терапии» (пункт 3).

Исследования выполнены в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России по теме проблемной комиссии «Инвазивные медицинские технологии» (номер государственной регистрации 01201458396).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 2 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 215 источников, в том числе 116 – отечественных и 99 – иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Анестезиологическое обеспечение лапароскопической холецистэктомии

Патофизиологические особенности лапароскопической холецистэктомии

Видеоэндоскопическая хирургия ЖКБ имеет несомненные преимущества, такие как малая травматичность, уменьшение выраженности операционного стресса и послеоперационного болевого синдрома, косметический эффект, быстрая активизация и восстановление трудоспособности [128; 158; 177]. Но, несмотря на это, выполнение ЛХЭ сопряжено с риском развития ряда осложнений в периоперационном периоде. Согласно литературным данным, осложнения ЛХЭ встречаются в 0,1-3,1% случаев. В их структуре осложнения, не связанные с оперативной техникой, превышают 60%, при этом летальность в этой группе достигает 5,67%, при общей летальности пациентов с ЖКБ, оперированных лапароскопическим способом, 0,23-0,88%. Основными видами осложнений, имеющими жизнеугрожающий характер, являются расстройства гемодинамики, нарушения ритма сердечной деятельности, иногда носящие фатальный характер и приводящие к остановке сердца, развитие коронарных событий, тромбоэмболические осложнения [1; 56; 116; 165; 175; 191]. В этой связи преимущества должны быть сбалансированы с потенциальными эффектами неблагоприятного воздействия факторов, сопровождающих выполнение ЛХЭ.

Негативное влияние повышенного давления в брюшной полости, системной абсорбции углекислого газа, позиционирования пациента и анестезиологических компонентов может реализоваться в каскад патофизиологических реакций.

Прежде всего, условием проведения лапароскопических операций является создание карбоксиперитонеума. Это сопровождается снижением основных показателей гемодинамики – ударного индекса, ударного объема, систолического индекса и повышением общего периферического сосудистого сопротивления [8; 27; 75; 83; 90; 92; 135]. Возможно нарушение вариабельности сердечного ритма, свя-

занное с дисбалансом вегетативной регуляции сердечной деятельности в условиях напряженного карбоксиперитонеума и сразу после десуффляции. В 10% наблюдений у пациентов регистрируются предикторы аритмий [104; 188]. Компрессия сосудов сокращает органный кровоток [58]. С этих позиций можно говорить об ишемически-реперфузионном синдроме, который может сопровождать выполнение ЛХЭ, или его отдельных звеньях [41; 121].

Повышение внутрибрюшного давления увеличивает пиковое и среднее давление в дыхательных путях, снижает растяжимость и функциональную остаточную емкость легких. Нарушаются вентиляционно-перфузионные отношения, на что дополнительно влияет позиционирование пациента, увеличивается шунтирование крови в легких [59; 60; 167; 181; 192].

Многофакторной в условиях лапароскопии является почечная дисфункция – регионарный эффект повышения внутрибрюшного давления, системное снижение кровотока, увеличение уровня антидиуретического гормона (вазопрессина), альдостерона и ренина. Изучение эндокринного гомеостаза показало активацию и других гормонов – кортизола, пролактина, допамина, адреналина и норадреналина [92; 136; 140; 161; 213; 215].

Системная абсорбция CO_2, гемодинамические и респираторные нарушения ведут к возникновению гиперкапнии, изменению кислотно-щелочного равновесия [17; 120; 192].

Карбоксиперитонеум может стать причиной внутричерепной гипертензии, как вследствие повышения внутрибрюшного и внутригрудного давления, так и в результате расширения сосудов головного мозга при гиперкапнии [8; 88; 158; 169; 182]. Особенности интраоперационного положения пациента (Фовлера) при ЛХЭ усугубляют сердечно-легочные изменения [105; 167].

Помимо очевидных клинических проблем, сопровождающих выполнение лапароскопии, на этом фоне развиваются изменения гомеостаза, которые могут приводить к срыву функционирования защитных систем: нарушения регуляции системы свободнорадикального окисления, газотранспортной функции крови, выработки регуляторных и эффекторных медиаторов системы неспецифической ре-

зистентности. В первую очередь уязвимыми становятся клеточные системы, происходит структурная дезорганизация мембран, изменение энергетического метаболизма, оксидантного статуса [15; 23; 37; 49; 50; 61; 120; 123; 137].

Вышеперечисленные факторы требуют повышенного внимания при проведении анестезиологического обеспечения ЛХЭ, адаптации его к особенностям оперативного вмешательства для снижения количества потенциальных осложнений, особенно у пациентов с высокой степенью анестезиологического риска. Последний часто при этих вмешательствах значительно превосходит риск операционный.

Виды анестезии, применяемые при лапароскопической холецистэктомии

Немногочисленные данные о применении регионарных видов анестезии с сохранением спонтанного дыхания при выполнении ЛХЭ, таких как эпидуральная и спинальная, как правило, касаются пациентов с высоким риском общей анестезии [74; 157; 191; 194; 214]. Преимущества данных методик – быстрая реабилитация, снижение послеоперационной тошноты и рвоты, более стабильный гемодинамический профиль, послеоперационная анальгезия, ранняя диагностика осложнений. Однако только регионарная анестезия, в отличие от сочетанной, при лапароскопии требует зачастую щадящих способов хирургического вмешательства (редуцированное давление в брюшной полости или использование лифтинговых систем) [40; 119].

Применение нейроаксиального блока с общей анестезией целесообразно только при обширных лапароскопических операциях с длительным пневмоперитонеумом [59; 60; 90; 209].

На сегодняшний день наиболее адекватным и безопасным методом анестезиологической защиты пациента при ЛХЭ считается общая анестезия с эндотрахеальной интубацией и контролируемой вентиляцией легких. В подавляющем большинстве работ представлены методики сбалансированной многокомпонентной анестезии, включающей внутривенные или ингаляционные анестетики, миорелаксанты и наркотические анальгетики. По некоторым данным их сочетание с

парацетамолом, ингибиторами циклооксигеназы-2, нестероидными противовоспалительными, вегетостабилизирующими препаратами, а также с введением местного анестетика интраперитонеально и в месте троакара, блокадами нервов передней брюшной стенки позволяют оптимизировать состав и дозы компонентов общей анестезии [4; 54; 70; 74; 102; 130; 149; 213].

В качестве альтернативы интубации трахеи некоторые авторы предлагают при лапароскопических операциях использование надгортанных воздуховодных устройств у пациентов. Предложены технологии ингаляционной анестезии через ларингеальную маску [66; 203].

Открытым на сегодняшний день остается вопрос выбора базовых компонентов общей анестезии. Продолжаются исследования по сравнению их клинической эффективности. Немногочислены данные о влиянии их на различные механизмы модуляции гомеостаза при лапароскопии.

Показана адекватность и безопасность сбалансированной общей анестезии у возрастных пациентов при лапароскопических холецистэктомиях в условиях избирательного применения пропофола или кетамина с учетом исходного гемодинамического профиля [93]. Комбинация пропофола с кетамином и опиоидными анальгетиками обеспечивает адекватную интра- и послеоперационную аналгезию [118].

Многие авторы, оценивая клиническую эффективность ингаляционных галогенсодержащих анестетиков, установили преимущество включения севофлурана в МОА [39; 46; 63; 64]. Его использование в сравнении с изофлураном и десфлураном обеспечивает менее выраженные изменения гемодинамики и респираторной механики в условиях высокого давления в брюшной полости [94; 197].

Большинство исследователей не находят существенных клинических различий при использовании пропофола и современных ингаляционных анестетиков [82; 125; 132; 189]. Ведется поиск и сравнение дополнительных объективных критериев по оценке их применения.

Компоненты анестезии, кроме специфического действия, могут в комплексе с периоперационными повреждающими факторами неблагоприятно влиять и на

метаболические показатели, и на иммунный статус, и на клеточный гомеостаз, вызывая нарушения, лежащие в основе развития ряда осложнений. Изучение этих нарушений позволит обосновать выбор более качественного и безопасного метода анестезиологической защиты пациента при эндохирургических вмешательствах и снизить риск потенциальных осложнений в интра- и послеоперационном периоде.

1.2. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в периоперационном периоде

Интерес к изучению закономерностей нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов под действием различных факторов обоснован рядом причин. Эритроциты – высокоспециализированные клетки, которые кроме основной газотранспортной, выполняют множество других функций. Они играют важную роль в регуляции кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, гемостатического, микрореологического статуса крови. Красные клетки крови являются универсальной транспортной системой, переносят биологически активные соединения (аминокислоты, глюкозу, белки, липиды, нейромедиаторы, гормоны, цитокины, витамины), циркулирующие иммунные комплексы, вирусы, лекарственные препараты, токсические вещества [87; 96; 114; 208]. Последствия морфофункциональных и ультраструктурных изменений эритроцитов – гипоксия, нарушение микрореологического и гемостатического статусов, эндотелиальная дисфункция, нарушение механизмов иммунорегуляции, дисметаболизм, дисфункция органов и систем – могут стать триггерами потенциальных осложнений оперативного вмешательства. Кроме того, простота строения красных клеток крови и возможности их изучения позволяют использовать метод сравнительного анализа для получения обобщающей информации об универсальной реакции клеточных систем на различные воздействия [67].

Важнейший функциональный элемент эритроцита – плазматическая мембрана, изменение структуры которой является основным звеном патогенеза многих нарушений. Она состоит из 8% углеводов, 52% белков и 40% липидов. Фос-

фолипиды (ФЛ) образуют непроницаемый жидкий барьер, так как их гидрофильные полярные группы головок находятся на поверхности мембраны, ориентированные как наружу, так и на цитоплазму соответственно. Их гидрофобные неполярные акиловые хвосты образуют центральный слой динамически скрытый от плазмы крови и цитоплазмы. В бимолекулярный липидный матрикс асимметрично встроены белки. Молекулы ФЛ формируют специфическую укладку в мембране полипептидных цепей всех трансмембранных (интегральных) и некоторых цитоскелетных (периферических) белков. Липиды формируют среду для функционирования мембранных белков, в свою очередь белки влияют на липидный каркас, изменяя упорядоченность и ограничивая подвижность жирнокислотных радикалов [24; 38; 81].

Для мембраны эритроцитов характерно неравномерное распределение ФЛ. Белки в бислое поддерживают правильную асимметрию липидов. Фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СМ) и холестерол (Х) являются доминирующими компонентами наружного слоя мембраны, в то время как фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилэтаноламин (ФЭ) составляют преимущественно внутренний слой, что ведет к значительной разнице заряда между поверхностями мембраны. Гликофосфолипиды имеют еще большую асимметрию – они расположены на наружной части мембраны. Антигенные свойства эритроцитов проявляются ганглиозидами, отличающимися строением олигосахаридных цепей. Холестерол, эстерифицированный и в значительной степени гидрофобный, находится параллельно акиловым хвостам ФЛ, равномерно распределенным между внешним и внутренним слоями и равномерно рассеянным внутри каждого слоя. Отношение Х к ФЛ остается относительно постоянным и уравновешивает механическую прочность и текучесть мембраны. При снижении его уровня теряется прочность во время растяжения. По мере повышения концентрации холестерола мембрана, наоборот, приобретает прочность, но теряет эластичность. Не менее важную роль играет другой представитель липидной фазы мембраны эритроцитов – лизофосфатидилхолин (ЛФХ). Он обладает способностью снижать чувствительность клетки к действию наружных сигналов [9; 53; 95; 97; 110].

Хотя Х и ФЛ составляют основную структуру мембраны, большинство ее специфических функций осуществляется белками. Согласно современным представлениям одним из факторов, определяющих слаженное функционирование эритроцитарной мембраны, является строгая упорядоченность расположения белковых макромолекул. В соответствии со способом встраивания в мембрану белки подразделяются на интегральные и периферические. Интегральные белки в зависимости от степени гидрофобности погружены или пронизывают бислой липидов. Они несут ряд важнейших функций: участвуют в формировании защитного гликокаликса, являются транспортными и адгезионными площадками и сигнальными рецепторами, стабилизируют билипидный слой. Нарушения конформации этих белков изменяют осмотическое напряжение цитоплазмы, что приводит к повышению вязкости и потере деформируемости. Любые изменения, затрагивающие белки адгезии эритроцитов, ведут к гемореологическим расстройствам. Сигнальные рецепторы связывают плазменные лиганды и инициируют активацию внутриклеточных сигнальных белков, которые затем запускают различные энергетически зависимые клеточные действия. Этот процесс называется трансдукцией сигнала и нарушается при белковой модификации.

Периферические белки удерживаются в мембране относительно слабыми нековалентными связями, не вступая с липидами в гидрофобные взаимодействия. Цитоскелетные белки образуют гексагональную решетку, которая непосредственно примыкает к липидному слою цитоплазматической мембраны и обеспечивает боковую или горизонтальную устойчивость мембраны. Кроме этого, к периферическим белкам относится ряд эритроцитарных ферментов [35; 95; 97; 106; 195].

За структурообразование мембраны отвечают спектрин, актин, белки полос 4.1, 4.9, 4.2 (паллидин), составляя сетчатый комплекс цитоскелета. Взаимодействия между этими белками являются ключевыми регуляторами упругости мембраны и механической стабильности. Данный комплекс белков обеспечивает гибкость, эластичность, прочность эритроцитов, устойчивость к гемолизу [97]. К изменению формы эритроцита имеет отношение также тропомиозин [24]. Анионтранспортный белок (АТБ) – основной интегральный пептид эритроцитарной

мембраны, связывает мембранный скелет с мембраной. Он является полифункциональным белком, участвуя во многих транспортных и метаболических процессах клетки. К белкам, обеспечивающим внутриклеточный метаболизм, относятся белок полосы 4.5, глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназа (Г-3-ФД), глутатион-S-трансфераза (Г-S-Т) [97].

Хирургический стресс и компоненты анестезии оказывают существенное влияние на клетки крови, но исследований, касающихся влияния анестезии на эритроциты немного, что связано со сложностью дифференцировки с одной стороны, влияния основной патологии, предоперационного стресса, хирургической травмы, кровопотери, ИВЛ и, с другой стороны, влияния собственно компонентов анестезии [14; 19; 36; 42; 43; 61; 148; 201].

Исследования по влиянию препаратов общей анестезии на эритроциты в основном содержат оценку состояния липидной фазы и системы липидпероксидации – антиоксидантной защиты (ЛПО-АОЗ) их мембран. Как выяснено во многих исследованиях, усиление процессов ПОЛ в клеточных мембранах приводит к нарушению структуры, проницаемости и поверхностного заряда мембраны, состояния мембранно-рецепторного комплекса, метаболизма, ионного гомеостаза клетки и в дальнейшем ее формы и функции, в том числе и сорбционных свойств [13; 14; 16; 38; 97; 109].

В работе А.В. Финкеля и соавт. изучено влияние пропофола и тиопентала натрия в составе многокомпонентной анестезии на метаболические нарушения в мембранных липидах эритроцитов у больных ЖКБ при ЛХЭ во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Оценивалось состояние системы ЛПО-АОЗ мембран и активность ферментативного звена антиоксидантной защиты в эритроцитах в конце первого часа операции, в 1-е, 3-и, 5-е сутки послеоперационного периода [103].

Показан разнонаправленный фазовый эффект влияния вышеуказанных компонентов анестезиологического пособия на этапах оперативного лечения. Во время максимального действия анестезии с пропофолом происходило усиление интенсивности процесса липидпероксидации в эритроцитах, к 5-м суткам показате-

ли возращались к исходым. Причем содержание диеновых коньюгатов имело однонаправленный характер изменения с показателем скорости окисления и противоположный с уровнем общих липидов и изменением фракционного состава ФЛ мембран эритроцитов в сторону компонентов, имеющих меньше высших ненасыщенных жирных кислот. В мембранах эритроцитов во время операции отмечалось также снижение активности АОЗ – ингибирование активности СОД и каталазы, возрастание коэффициента диеновые коньюгаты/СОД. К 5-м суткам эти нарушения снижались, но предоперационного уровня не достигали.

Состояние системы ЛПО-АОЗ в эритроцитах при использовании тиопентала натрия в составе общей анестезии интраоперационно имело однонаправленные изменения в сравнении с пропофолом по содержанию диеновых коньюгатов и общих липидов (но выраженное в большей степени) и противоположные по скорости окисления. В послеоперационном периоде (3-и, 5-и сутки) в эритроцитах пациентов этой группы выявлены менее значимые изменения всех исследуемых показателей. Установлено однононаправленное изменение активности каталазы и СОД в исследуемых группах, но коэффициент диеновые коньюгаты/СОД к 3-м суткам оказался в 1,77 раз меньше в сравнении с группой пропофола. Это может свидетельствовать об антиоксидантных свойствах тиопентала натрия.

При анализе липидной фазы мембран эритроцитов под влиянием анестезии с пропофолом в интраоперационный период наблюдался более низкий уровень общих липидов при увеличении более ненасыщенной фракции (ФС и ФЭ) с однонаправленным увеличением Х и его фракций. Не имелось достоверных различий с уровнем общих липидов на послеоперационном этапе. Анестезия на основе тиопентала натрия также активировала разнонаправленный липолиз в эритроцитах, однако в более широком диапазоне изменений содержания фракций ФЛ и Х на всех этапах операции, максимально выраженный интраоперационно.

Суммарная оценка метаболического влияния на окислительный метаболизм и липолиз эритроцитов выявила наименьшие изменения в группе, где использовался тиопентал натрия, чем в условиях анестезии с пропофолом [103].

При сопоставимом дизайне исследования другого автора общая анестезия на основе кетамина по сравнению с тиопенталом натрия активирует процесс липидпероксидации и снижает антиоксидантную защиту в мембранных липидах эритроцитов на интраоперационном этапе и на 3-и сутки раннего послеоперационного периода, уровень показателей липидпероксидации к 5-м суткам еще превышает предоперационные значения. В липидном спектре мембраны эритроцитов этой группы установлены изменения, свидетельствующие о дефиците полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к изменению физических характеристик мембран, делая ее более жесткой [6; 7].

При сравнении использования в составе анестезии кетамина и пропофола установлено, что увеличение интенсивности окислительного метаболизма липидов и снижение факторов АОЗ более выражено при использовании кетамина и сопровождается нарушением структурной целостности мембраны эритроцитов (уменьшение ФЭ, ФХ, СМ, повышение свободного Х и его эфиров) [73].

Проводя комплексный анализ влияния на эритроциты хирургического стресса и МОА на основе внутривенных анестетиков при ЛХЭ, можно сделать вывод, что более целесообразно использовать тиопентал натрия или пропофол, особенно, когда длительность оперативного вмешательства превышает 60 минут [6; 7; 73; 103].

Изучено состояние окислительного метаболизма липидов эритроцитов при ЛХЭ в условиях анестезии на основе тиопентала натрия и изофлурана. Установлен антиоксидантный эффект МОА с тиопенталом натрия и мембранотропный эффект компонентов анестезии с изофлураном. В послеоперационном периоде отмечалась наибольшая окислительная стабильность липидов эритроцитов при анестезии с изофлураном [15; 37].

В исследованиях H. Türkan и соавт. изучена динамика интенсивности свободнорадикальных процессов при лапароскопических операциях в условиях использования ингаляционных анестетиков. У пациентов оценивали внутриэритроцитарный уровень СОД, глутатионпероксидазы и микроэлементов (меди, цинка, селена) после использования галотана, энфлурана или изофлурана. Отмечено

снижение активности ферментов АОЗ и содержания цинка во всех трех группах без статистически значимых различий. Позже авторы оценили оксидативный статус эритроцитов в условиях применения севофлурана и десфлурана. Определялись уровни магния, цинка, как кофакторов ферментов АОЗ, малонового диальдегида (МДА) и активности СОД, глутатионпероксидазы. Значимых изменений исследуемых показателей у пациентов после анестезии на основе десфлурана не наблюдалось. В группе севофлурана уровень цинка в эритроцитах оказался значительно выше исходного в 1-й час, на 1-е сутки и меньше на 3-и сутки. Активность глутатионпероксидазы при этом была достоверно увеличена, а активность СОД снижена в 1-й час после анестезии. Содержание магния и МДА в эритроцитах пациентов обеих групп остались на дооперационном уровне. Таким образом, результаты показали, что севофлуран оказывает наибольшее влияние на антиоксидантный статус эритроцитов [145; 198].

Исследована динамика концентрации МДА и активности каталазы в эритроцитах пациентов в возрасте от 8 до 17 лет, перенесших ортопедические операции, которые выполнялись в условиях наложения жгута на конечность. Данные условия близки по ограничению локализации и длительности ишемии к условиям выполнения ЛХЭ. Анестезиологическая защита обеспечивалась ингаляционной анестезией севофлураном, внутривенной анестезией с использованием пропофола и регионарными методиками. Анестезия на основе пропофола и регионарная анестезия способствовала снижению перекисного окисления липидов эритроцитов в реперфузионный период [199].

Выявлены особенности влияния общей анестезии на основе кетамина и комбинированной анестезии на основе изофлурана на эритроциты при операциях аортокоронарного шунтирования с различными режимами искусственного кровообращения (ламинарный и пульсирующий) интраоперационно и на 1-е, 3-и сутки раннего послеоперационного периода. У больных ишемической болезнью сердца, в отличие от здоровых доноров, в эритроцитах наблюдалось повышение уровня диеновых конъюгатов, снижение активности СОД и каталазы, увеличение коэффициента окислительного стресса, снижение скорости окисления липидов, увели-

чение периода индукции. Показано статистически значимое снижение АОЗ и активация ПОЛ на предперфузионном этапе в эритроцитах пациентов независимо от компонентов анестезии. На этапе перфузии выявлены различия, которые могут указывать на фармакологическое прекондиционирование изофлурана. В послеоперационном периоде различий в динамике показателей в группах сравнения получено не было. Разнонаправленные изменения содержания ФЛ и Х в эритроцитах отмечены на предперфузионном этапе. Их окислительная стабильность усиливается на этапе перфузии в условиях МОА с изофлураном по сравнению с кетамином, особенно при пульсирующем режиме искусственного кровообращения. Мембранотропные и прекондиционирующие эффекты изофлурана свидетельствуют о более адекватной анестезиологической защите [16; 43; 86].

При выполнении аортокоронарого шунтирования с искусственным кровообращением в условиях поверхностной и умеренной гипотермии изучены другие комбинации анестетиков: кетамин, кетамин и натрия оксибутират, пропофол. При этом фентанил, сибазон, ардуан использовали в составе анестезии у пациентов всех групп. Выявлено, что кетамин повышает в эритроцитах содержание первичных продуктов ЛПО, снижает период индукции и содержание общих липидов, активность СОД и каталазы, увеличивает содержание внутриклеточного холестерола. Изменения носят фазный характер с максимальной активацией ПОЛ и угнетением АОЗ во время самой операции. Использование кетамина с оксибутиратом натрия снижает в мембранах уровень продуктов ПОЛ и повышает активность СОД и каталазы, что свидетельствует об антиоксидантном эффекте оксибутирата натрия. Анестезия с пропофолом сопровождается прогрессирующей тенденцией к снижению ПОЛ к концу операции и повышением в эритроцитах активности ферментов. Глубина ПОЛ менее выражена по сравнению с кетамином, но нормализации не происходит. Авторы сделали вывод о том, что при использовании кетамина в качестве базового анестетика при операциях в условиях искусственного кровообращения протокол анестезиологического обеспечения целесообразно дополнять натрия оксибутиратом или препаратом выбора может быть пропофол [100].

В некоторых работах изучено влияние компонентов анестезии на деформабильность эритроцитов. В эксперименте показано негативное влияние пропофола и десфлурана на способность эритроцитов к деформации [134; 148; 204]. При выполнении лапароскопических и лапаротомных операций при ЖКБ и герниопластиках выявлены закономерности изменения диффузной поверхности красных клеток крови в зависимости от применения анестетика для поддержания общей анестезии - изофлуран, севофлуран, пропофол. Последний показал наибольший защитный эффект в отношении эритроцитов. Сделан вывод, что при исходно повышенных показателях индекса деформируемости и площади поверхности эритроцитов у пациентов лучше проводить комбинированную анестезию на основе ингаляционных анестетиков. В случаях снижения этих показателей в предоперационном периоде предпочтительна внутривенная анестезия с пропофолом. Если показатели до операции не изменены, можно рекомендовать любой метод анестезии [36]. Положительное влияние на деформабильность эритроцитов отмечено и при использовании дексмедетомидина при ЛХЭ, подобный эффект был получен и in vitro [212]. В другом эксперименте вне организма выявлено, что пропофол меняет вязкоупругие свойства эритроцитов и способность их к агрегации, причем эффект этот дозозависим [166].

При изучении мембранных свойств эритроцитов (деформируемость и осмотическая резистентность клеток) во время родоразрешения путем кесарева сечения выявлено, что спинальная анестезия более эффективно снижает выраженность нарушений гемореологических свойств по сравнению с многокомпонентной сбалансированной анестезией [111].

В литературе имеются единичные данные о влиянии хирургического доступа при оперативном лечении ЖКБ на процессы ЛПО-АОЗ в эритроцитах у оперируемых пациентов. Выявлено, что максимальная активация ЛПО и снижение АОЗ в красных клетках крови на 3-сутки после операции отмечается после ЛХЭ. Указанные нарушения имели более стабилизирующий характер в условиях традиционной холецистэктомии [49]. Вероятно, это связано с реперфузией в послеоперационном периоде лапароскопии.

Выполнение илеоцистопластики с радикальной цистэктомией сопровождается снижением осмотической, кислотной резистентности эритроцитов и нарушениями их агрегационной способности. Применение эпидуральной анестезии на основе ропивакаина, по сравнению с другими методами анестезии, частично нивелирует эти структурно-метаболические нарушения [108].

Проведена оценка действия анестезиологических препаратов на мембрану эритроцитов in vitro с использованием метода электропорации с оценкой скорости гемолиза. Миорелаксанты в исследованиях при использовании цельной крови и суспензии эритроцитов здоровых доноров дали следующие результаты: эсмерон в нормальных концентрациях приводил к скрытым повреждениям мембраны эритроцитов в суспензии (увеличение гемолиза эритроцитов), но не проявлял себя в цельной крови. Листенон повышал устойчивость клетки в цельной крови и снижал в суспензии. Тракриум и гексенал стабилизировали мембрану, повышая порог электрического пробоя, уменьшая скорость гемолиза, с наиболее выраженным эффектом в суспензии. Маркаин-адреналин в заданных концентрациях не оказывал воздействия на прочность мембраны. Авторами сделан вывод, что одни анестезиологические препараты могут нарушать структуру мембраны эритроцитов, а другие – укреплять [19; 20].

Использование внутривенной анестезии в сочетании с миоплегией и ИВЛ при реконструктивных оперативных вмешательствах у больных с атеросклеротическими окклюзиями артерий бедренно-подколенного сегмента приводит к прогрессированию исходного внутриклеточного дисбаланса микро- и макроэлементов и сохранению ультраструктурных клеточных альтераций. Это увеличивает сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Анализ частоты развития тромботических осложнений в раннем послеоперационном периоде показал, что она была максимальной в этой группе (9,46%). Применение при этом спинальной и сочетанной (спинальная с внутривенной седацией) анестезии оказывает нормализующее воздействие на морфологические и ультраструктурные характеристики клеток крови за счет оптимизации состояния внутриэритроцитарного и внутритромбоцитарного электролитного гомеостаза. Частота тромботических осложне-

ний при применении спинальной и сочетанной анестезии составила 5,3 и 5,8% соответственно. Сделаны выводы о том, что, во-первых, при выборе метода анестезиологической защиты необходимо учитывать возможности некоторых комбинаций анестетиков вызывать существенную морфологическую трансформацию и изменения микро- и макроэлементного состава эритроцитов и тромбоцитов. Во-вторых, предложено использование при оперативных вмешательствах у пациентов с атеросклеротическими окклюзиями артерий бедренно-подколенного сегмента регионарные блокады для обеспечения оптимального состояния антитромбогенного потенциала форменных элементов крови [69].

Таким образом, хирургический стресс сопровождается разнонаправленными нарушениями морфофункционального профиля эритроцитов, динамика и диапазон которых зависит и от выбора методов и компонентов анестезиологического пособия. Последствия этих изменений не вызывают сомнений: нарушение газотранспортной функции, локальной перфузии тканей, развитие эндотелиальной дисфункции, дисбаланс системы тромбообразования/фибринолиза, нарушение механизмов иммунорегуляции с формированием, в зависимости от степени выраженности, дисфункции органов и систем [25; 28; 45; 71; 72; 115].

Помимо повышения уровня анестезиологической защиты путем выбора препаратов для анестезии ведется поиск мер направленной коррекции периоперационных нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов. Выявлена мембранопротекторая активность альфа-токоферола при выполнении ЛХЭ. Препарат нормализует метаболические процессы мембранных липидов, улучшает АОЗ в клетке. Отмечено положительное действие перфторана на морфологические параметры эритроцитов при острой кровопотере и на ранних этапах постреинфузионного периода в экпериментe на животных [18; 68]. Включение в стандартное лечение аппендикулярного перитонита у детей лонгидазы нормализует ряд морфофункциональных эритроцитарных показателей в послеоперационном периоде [21]. Применение даларгина при колопроктологических вмешательствах адаптирует антиоксидантную защиту эритроцита к хирургическому стрессу [44].

1.3. Иммунные и оксидантные нарушения в условиях применения различных методов анестезии

Сердечно-сосудистая патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, легких, выделительной и половой системы, хирургические вмешательства сопряжены с развитием оксидантного стресса, нарушениями иммунного гомеостаза, эндотелиальной дисфункцией [12; 51; 80; 112; 150; 174; 183].

Возникновение и глубина развития в послеоперационном периоде вторичного иммунодефицитного состояния и оксидантных нарушений зависит от состояния гомеостаза в предоперационном периоде, наличия сопутствующих заболеваний, вида оперируемой патологии, и, что немаловажно, от периоперационных факторов – хирургических, фармакологических, ноцицептивных [50; 22; 23; 211].

Комплексное воздействие операционного стресса, самого оперативного вмешательства и его последствий, анестезиологического обеспечения может сопровождаться развитием оксидантных нарушений, характеризующихся повышением интенсивности ЛПО и истощением факторов АОЗ на локальном и системном уровне [2; 79; 86; 124; 127; 153]. Эти эффекты имеют особое значение при оперативных вмешательствах с развитием синдромов ишемия-реперфузия или гипоксия-реоксигенация, например, в условиях искусственного кровообращения, при трансплантации органов. В какой-то мере можно говорить и об элементах реперфузионного синдрома после операций в условиях карбоксиперитонеума.

Нарушения прооксидантно-антиоксидантного равновесия могут иметь серьезные последствия. Интенсификация свободнорадикальных процессов лежит в основе многих патологических состояний и зачастую становится звеном патогенеза заболеваний и осложнений [31; 32; 62]. Показано наличие существенного воздействия степени выраженности окислительного стресса в периоперационном периоде на аритмогенную активность миокарда, на развитие эндотелиальной дисфункции, послеоперационных когнитивных расстройств, синдрома системной воспалительной реакции, сердечной и острой почечной недостаточности [11; 33; 65; 79; 102]. Кроме того, окислительный стресс способствует активизации раз-

личных факторов транскрипции, связанных с воспалением, с последующей экспрессией воспалительных медиаторов, отягчающих иммунный ответ [131; 185].

Оксидантные нарушения проявляются накоплением продуктов ПОЛ, но возможны и варианты с избирательным подавлением ферментных и неферментных механизмов сдерживания развития окислительного стресса. В любом случае, активация ПОЛ приводит, в первую очередь, к повреждению клеточных мембран, к нарушению синтеза, перекисное окисление белков вызывает инактивацию ферментов. Хирургический стресс вызывает мобилизацию адаптивных реакций организма, характеризующихся сдвигами в состоянии системы ЛПО-АОЗ. Но направленность и степень выраженности изменений показателей этой системы зависит от комбинации компонентов общей анестезии, так как применяемые анестетики могут оказывать результирующий прооксидантный или антиоксидантный эффект [2; 22; 86].

Группа исследователей, изучившая характер влияния комбинаций анестетиков на активность процессов ЛПО в мембранных липидах и снижение АОЗ в эритроцитах, оценила также состояние системы ЛПО-АОЗ плазмы крови больных. Установлено, что ЛХЭ в условиях общей анестезии приводит к развитию системного оксидантного стресса, сопровождающегося изменением содержания липидов сыворотки крови. Анестезия с тиопенталом натрия, по сравнению с кетамином, на послеоперационном этапе приводит к более значительному ослаблению процессов ЛПО, так как снижает содержание ФЭ, ФС ЛФХ, при повышении Х и его эфиров. К благоприятному фактору в плане торможения процесса окислительного метаболизма липидов можно отнести повышение коэффициента Х/ФЛ в сыворотке крови, однако увеличение содержания Х в мембранных липидах может нарушить физико-химические свойства мембран клеток, снижая их функциональную активность [6; 7].

При сравнении влияния пропофола и кетамина в составе поликомпонентной анестезии при выполнении ЛХЭ определено, что на интраоперационном этапе анестезия с использованием кетамина, по сравнению с пропофолом, снижает концентрацию Х и эфиров холестерола (ЭХ), разнонаправленно изменяет содержание

фракций ФЛ (ФЭ, ФХ, ФС, ЛФХ, СМ). Послеоперационно и кетамин, и пропофол, по сравнению с исходным состоянием параметров, повышают уровень каждого из представителей ФЛ на 46-88% и, в еще большей степени, снижают концентрацию Х, ЭХ и коэффициент Х+ЭХ/ФЛ. Авторы относят вышеуказанные изменения к благоприятному фактору в плане торможения процесса окислительного метаболизма липидов [73].

В послеоперационном периоде лапароскопических операций в условиях анестезии на основе севофлурана и десфлурана отмечен рост плазменного уровня вторичного продукта ПОЛ – МДА и карбонильных групп белков. Значительно выше этот уровень оказался в группе пациентов, у которых использовали десфлуран [137; 200].

М.В. Кобелев и соавт. исследовали окислительный метаболизм липидов плазмы крови при использовании тиопентала натрия в зависимости от вида операционного вмешательства: традиционная холецистэктомия и ЛХЭ. При ЛХЭ установлено более выраженное интраоперационное увеличение концентрации продуктов ПОЛ, снижение содержания общих липидов, изменение скорости их окисления. Снижение развития процессов ПОЛ на интраоперационном этапе выявлено в условиях анестезии с тиопенталом натрия, на что указывает снижение скорости окисления липидов, увеличение ФЛ и снижение Х, а также коэффициента Х+ЭХ/ФЛ [48; 49; 78].

В подобном исследовании, проведенном у пациентов, перенесших лапароскопическую и «открытую» резекцию прямой кишки на фоне однотипной комбинированной анестезии на основе севофлурана сравнили сывороточный уровень маркеров окислительного стресса (8-изопростана, карбонилированных белков, 3-нитротирозина и 8-гидроксигуанозина) в послеоперационном периоде. При лапароскопическом вмешательстве выраженность оксидативного стресса оказалась ниже [184].

Другие авторы сравнили состояние ПОЛ-АОЗ во время лапароскопических операций, выполненных в положении Фовлера и Тренделенбурга. Результаты показывают, что сочетание пневмоперитонеума с позицией возвышенного головно-

го конца операционного стола приводит к увеличению ПОЛ и снижению общего антиоксидантного статуса плазмы. Возможно, ишемически-реперфузионный синдром, вызванный пневмоперитонеумом, усугубляется положением Фовлера [123].

А.А. Мещеряков и соавт. сравнили влияние четырех видов анестезии на показатели окислительной модификации белков и состояние ПОЛ-АОЗ. Операции по поводу хронического калькулезного холецистита, пупочных, паховых и послеоперационных грыж выполнялись в условиях нейролептанальгезии, атаралгезии, сбалансированной внутривенной анестезии на основе пропофола или комбинированной на основе севофлурана. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по уровню МДА в плазме, состояние АОЗ по активности в эритроцитах каталазы, СОД и глутатионпероксидазы, степень окислительного повреждения белков по уровню белковых сульфгидрильных групп и белковых карбонильных групп. Результаты исследования показали наименьшее влияние на изучаемые показатели анестезии на основе пропофола. В остальных группах после операции регистрировался статистически значимый рост концентрации карбонилов в белках и увеличение уровня МДА в группе, где использовался севофлуран. Следует отметить, что применение севофлурана в составе анестезии вызвало увеличение окислительного повреждения белков и липидов, но при этом возросла активность ферментов АОЗ [65].

При кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением у пациентов с ишемической болезнью сердца выполнен периоперационный анализ состояния ПОЛ-АОЗ на системном уровне при анестезии с использованием натрия оксибутирата, кетамина и пропофола. Результаты коррелировали с вышеописанным исследованием оксидантного статуса эритроцитов. Выявлены различные изменения в зависимости от анестетиков и этапов операции. Анестезия с кетамином оказывала прооксидантный эффект, повышая в плазме содержание продуктов ЛПО и снижая концентрацию общих липидов, активность СОД и каталазы. Максимальные изменения в системе ПОЛ-АОЗ отмечались на этапах хирургической агрессии, гипотермической перфузии и реоксигенации. Анестезия с пропофолом изменяла исследуемые показатели в плазме крови с тенденцией прогрессирующе-

го снижения активности ПОЛ к этапу завершения операции, при этом параметры ПОЛ оказались менее выраженными в сравнении с кетамином. Применение натрия оксибутирата при гипотермической перфузии и в большей степени к концу операции угнетало ПОЛ в плазме, что свидетельствовало о выраженном антиоксидантном эффекте данного анестетика. Использование пропофола, в меньшей степени натрия оксибутирата, сопровождается активизацией ферментов АОЗ. Установленные метаболические сдвиги во время кардиохирургических операций позволяют прогнозировать послеоперационные осложнения и оптимизировать анестезиологические протоколы [100].

В другом исследовании анализ оксидантного статуса пациентов при операциях в условиях искусственного кровообращения установил, что анестезия на основе ингаляционного анестетика изофлурана повышает устойчивость липидов крови к ЛПО на этапе перфузии и в ранний послеоперационный период, за счет мембранотропного и прекондиционирующего эффекта [16; 43].

Показано наибольшее ингибирующее действие севофлурана на выраженность окислительного стресса при операциях шунтирования коронарных артерий в сравнении с галотаном и пропофолом. Отмечено минимальное увеличение уровня МДА, диеновых конъюгатов, достоверное снижение интегрального показателя окислительного стресса в конце операции более чем в 2 раза от исходного уровня [33].

В настоящее время не вызывает сомнения, что хирургическое вмешательство, операционный стресс, анестезиологическое пособие, кровопотеря оказывают также значительное влияние и на иммунологическую реактивность организма пациента, изменяя в первую очередь функциональную активность иммунокомпетентных клеток. При этом растет риск развития вторичного иммунодефицита, индуцирующего ряд серьезных инфекционно-воспалительных и других осложнений операции [52; 85; 141; 146]. Обнаружена взаимосвязь между концентрацией провоспалительных маркеров и повышением протромботического потенциала [57].

Изучение влияния ингаляционных анестетиков позволило сделать выводы о том, что галотан обладает наибольшими иммуносупрессивными эффектами [152;

159; 160; 178]. Это проявляется подавлением врожденных и приобретенных механизмов иммунитета, а именно: супрессией цитотоксичности иммунокомпетентных клеток, антимитотическим действием, снижением выработки интерферона, торможением процессов опсонизации клеток-мишеней, бактерицидной и фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов. Во время общей анестезии энфлюраном существенно снижается активность NK-клеток – естественных киллеров, осуществляющих противоопухолевую и противовирусную защиту. При длительной экспозиции изофлюрана, севофлюрана усиливаются процессы апоптоза в периферических лимфоцитах. Изофлюран отрицательно влияет на экспрессию молекул адгезии CD11a/CD11b и L-селектина на поверхности нейтрофильных лейкоцитов [156]. Изофлюран, как и севофлюран, и энфлюран тормозит in vitro свободное высвобождение IL-1β и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) из мононуклеарных клеток [180].

Изучение интраоперационной динамики показателей системной воспалительной реакции у пациентов при резекции печени установило формирование дисбаланса про- (TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12) и противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10) в сыворотке крови. Применение ингаляционного анестетика севофлурана приводит к более выраженному синтезу противовоспалительных цитокинов по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола, что может в дальнейшем предотвратить развитие системной воспалительной реакции [85]. Севофлуран ослабляет активацию фактора NF-κB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза) и последующее освобождение NF-κB-зависимых медиаторов [176]. Воздействие севофлурана и изофлурана также снижает в плазме уровни IL-1β, IL-6 и TNF-α. Описанные результаты свидетельствуют об индукции этими анестетиками системного противовоспалительного эффекта [210].

При изучении динамики показателей клеточного иммунитета и цитокинов при оперативном вмешательстве на фоне анестезии ксеноном и закисью азота было установлено, что ксенон обеспечивает надежную нейровегетативную защиту,

сохраняет показатели гомеостаза, стабильное состояние лейко- и лимфопоэза, оказывает явное противовоспалительное влияние [29; 30].

Использование неингаляционных анестетиков чаще вызывает развитие иммуносупрессивных эффектов. Кетамин, тиопентал и пропофол снижают уровень и подавляют активность NK-клеток в эксперименте на животных [142]. Тиопентал натрия в клинической концентрации угнетает in vitro цитотоксическое действие Т-лимфоцитов на опухолевые клетки мышей, тормозит активность макрофагов, активацию NF-к-B и NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток) в Т-лимфоцитах, угнетает моноцитопосредованный цитолиз у доноров и больных общехирургического профиля. Имеются данные, подтверждающие, что иммуносупрессивный эффект тиопентала натрия ограничен реакцией на неспецифический антиген [205; 206]. В клинически используемых концентрациях он ингибирует бактерицидную функцию лейкоцитов, поляризацию нейтрофилов, хемотаксис моноцитов [133].

У экспериментальных животных после однократной гипнотической дозы кетамина наблюдается значительное снижение клеточно-опосредованной цитотоксичности (антителозависимая, спонтанная, аллоиммунная), которая восстанавливается к 48 часам, а также частично тормозятся нейтрофильно-лейкоцитарные функции (хемотаксис, миграция, фагоцитоз и «респираторный взрыв») [26]. Иммуносупрессивный эффект кетамина реализуется, в том числе, за счет ингибирования фактора транскрипции активатора протеина-1 и ядерного фактора NF-к-B, который регулирует выработку ряда провоспалительных медиаторов [171].

Мидазолам подавляет функцию нейтрофилов и активацию тучных клеток, индуцированных TNF-α in vitro и подавляет экспрессию IL-6 в мононуклеарных клетках крови человека [202].

Пропофол оказывает преимущественно клеточно-опосредованный иммуномодулирующий эффект, который может быть связан с его жирорастворимостью [193]. Он тормозит пролиферацию, хемотаксис, «респираторный взрыв» и фагоцитоз [168; 187]. Хирургический стресс приводит к снижению соотношения Т-хелперов 1 и 2 типа, подавляя клеточный иммунитет. Анестезия на основе пропо-

фола в сравнении с изофлураном при краниотомии ослабляет этот стресс-индуцированный неблагоприятный иммунный ответ [143].

Дексмедетомидин снижает уровень провоспалительных цитокинов при экспериментальном сепсисе и в клинике у пациентов после ЛХЭ. Снижение лейкоцитов, уровня СРБ, IL-1β, TNF-α свидетельствует о его противовоспалительном потенциале [133; 144; 147].

В исследованиях Л.С. Комиссинской и соавт. установлено, что для больных ЖКБ в предоперационном периоде характерно увеличение в плазме цитокинов: гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), гамма-интерферона (IFNγ), TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA). По компонентам системы комплемента установлен дисбаланс: повышение концентрации с наибольшим приростом для C_5, C_{5a}, C_{3a}, C_1-ингибитора, понижение уровня C_4, фактора H и C_3.

Через сутки после ЛХЭ под общей анестезией на основе галотана не отмечено нормализации ни одного из показателей цитокинового профиля и системы комплемента. Через 48 часов после окончания анестезии наиболее близка к норме концентрация TNFα, IL-1RA, IL-4, IL-2, C_1-ингибитора, фактора H, C_5. При использовании пропофола в этих же условиях через сутки после операции нормализовался уровень C_{3a}, через 48 часов значений контрольной группы достигло содержание ГМ-КСФ, IL-4 и C_{5a}. Использование севофлурана в составе МОА через сутки после операции нормализовало уровень G-CSF, C_{3a} и C_4-компонентов комплемента, повысило содержание фактора H, снизило по направлению к норме уровни TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-2, IFNγ, а также C_5 и C_{5a}-компонентов комплемента. Через 48 часов дополнительно в норму пришла концентрация IL-2, IL-1α, C_{5a} [50; 52; 98].

Таким образом, большинство препаратов для анестезии на фоне хирургического стресса оказывают влияние на механизмы иммунорегуляции, изменяя в первую очередь функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Стресс-реакция иммунной системы ведет к снижению толерантности к инфекции, многообразным метаболическим нарушениям, аутоиммунной агрессии. При этом

может возрастать риск развития вторичного иммунодефицита, индуцирующего ряд серьезных инфекционно-воспалительных послеоперационных осложнений. Важное место иммунный дисбаланс занимает в патогенезе развития полиорганной дисфункции/недостаточности [25]. Анестетики не будут иметь каких-либо клинически значимых последствий влияния на иммунную систему у иммунокомпетентных пациентов при кратковременных поднаркозных процедурах и вмешательствах. В таких случаях воспалительная реакция, как правило, сбалансирована, хорошо контролируема и ограничена по продолжительности [207]. Однако если у пациента есть генетическая предрасположенность к иммунным повреждениям или иммунная система уже скомпрометирована (возраст, онкологические и аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, кахексия), иммуносупрессивное действие анестетиков может играть существенную роль в развитии послеоперационных осложнений [162]. У пациентов с онкозаболеваниями иммуносупрессия после операции ускоряет рост остаточных злокачественных клеток и способствует возникновению новых метастазов [126; 172; 186; 196]. С другой стороны, иммуносупрессивное действие анестетиков, которое ведет к противовоспалительным реакциям, может быть терапевтически полезным в некоторых ситуациях, таких как ишемия–реперфузия, синдром системной воспалительной реакции, острый респираторный дистресс-синдром [170]. В этой связи иммуномодулирующее действие анестетиков должно правильно оцениваться и учитываться при выборе компонентов сбалансированной анестезии.

1.4. Заключение литературного обзора

На основании приведенных литературных данных можно сделать следующие выводы.

– Выполнение ЛХЭ требует повышенного внимания при проведении анестезиологического обеспечения, адаптации его к особенностям оперативного вмешательства для эффективной защиты от хирургической агрессии и снижения риска развития осложнений.

– Анестетики представляют собой гетерогенную группу препаратов, чьи механизмы действия на некоторые звенья гомеостаза/гомеокинеза до сих пор полностью не выяснены.

– Хирургический стресс сопровождается разнонаправленными нарушениями морфофункционального профиля эритроцитов, динамика и диапазон которых зависит от варианта хирургического вмешательства, этапа оперативного лечения и выбора метода анестезиологического пособия и препаратов для него.

– Некоторые компоненты анестезии вызывают изменения окислительного метаболизма липидов плазмы и мембран форменных элементов крови.

– В патогенезе периоперационных иммунологических расстройств важную роль играет анестезиологическое пособие, причем большинство применяемых анестетиков продемонстрировали разнообразные эффекты, такие как изменения в иммунокомпетентных клетках и влияние на закономерности секреции иммунных медиаторов.

– Вышеуказанные нарушения при определенных условиях запускают универсальные патологические механизмы, лежащие в основе развития различных осложнений, возникновении критических состояний, в связи с чем, своевременная оценка и коррекция нарушений позволит повысить компенсаторные возможности организма в периоперационый период и исключить серьезные последствия в послеоперационный период.

В тоже время, показатели структурно-функциональных свойств эритроцитов изучены недостаточно. В частности, практически не освещены вопросы изменения белкового спектра мембраны эритроцитов при различных методах анестезии, немногочисленны исследования о влиянии различных видов анестетиков, используемых при МОА на изменение оксидантного статуса клетки, о наличии корреляционных связей между исследованными иммунными, метаболическими параметрами и показателями белково-липидного спектра эритроцитарной мембраны.

Работы в данном направлении будут способствовать оптимальному выбору более безопасных компонентов анестезии при различных видах хирургического

вмешательства, поиску направленной коррекции нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов, что позволит избежать развития потенциальных осложнений при оперативном лечении пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Под наблюдением находились 68 пациентов женского пола в возрасте 53,4±6,1 года, с диагнозом ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Для хирургического лечения пациентам была выполнена ЛХЭ, дренирование брюшной полости в условиях МОА с тотальной миоплегией и ИВЛ.

Критерии включения в исследование: возраст от 45 до 60 лет, женский пол, компенсированная сопутствующая патология, информированное письменное согласие на участие в проводимом исследовании.

Критерии исключения: конверсия в открытую операцию, онкозаболевания, беременность, сахарный диабет, прием лекарственных препаратов, влияющих на исследуемые показатели, физический статус по шкале ASA (Американское общество анестезиологов – American Society of Anesthesiologists) выше II класса, нестандартное течение интра- и послеоперационного периода.

Пациентам проводили стандартную подготовку к оперативному вмешательству. Методологическая схема анестезиологического обеспечения при ЛХЭ соответствовала общепринятым принципам многокомпонентной сбалансированной общей анестезии и была одинакова во всех трех группах пациентов, за исключением базового анестетика для поддержания анестезии. Интраоперационный клинический и неинвазивный инструментальный мониторинг соответствовал варианту анестезии.

Использовалась следующая схема премедикации: внутримышечно за 30 мин до операции – опиоидный анальгетик тримеперидин (Промедол) в дозе 10 мг, блокатор H_1-гистаминовых рецепторов дифенгидрамин (Димедрол) – 10 мг; внутривенно перед индукцией анестезии – холинолитик атропина сульфат – в дозе 0,5-1 мг с учетом частоты сердечных сокращений.

Для индукции последовательно вводили анксиолитик (диазепам (Сибазон, Реланиум) в дозе 10 мг), опиоидный анальгетик (фентанил в дозе 2-3 мкг/кг),

средство для неингаляционной общей анестезии (кетамин 2-2,5 мг/кг). Интубацию трахеи проводили после введения деполяризующего миорелаксанта периферического действия (суксаметония хлорид (Листенон, Дитилин 1-2 мг/кг)) и наступления тотальной миоплегии. ИВЛ с контролем по объему осуществляли в режиме нормовентиляции. По видам основного анестетика больные были разделены на 3 группы (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Критерий / препарат для поддержания анестезии	Галотан	Пропофол	Севофлуран
n	19	25	24
Возраст, лет	53,4±6,0	54,1±5,8	52,8±6,4
ASA I, абс./%	6/31,6	9/36,0	8/33,4
ASA II, абс./%	13/68,4	16/64,0	16/66,6
Сопутствующая контролируемая артериальная гипертензия, абс./%	5/26,3	6/24,0	6/25,0
Сопутствующее ожирение (ИМТ < 40)	12/63,1	15/60,0	15/62,5
Продолжительность операции, мин	82,5±5,4	83,6±4,48	88,3±5,1
Продолжительность анестезии, мин	108,5±6,8	112,1±7,3	109,8±7,1

Примечание. Значимость различий в сравниваемых группах $p > 0,05$.

В 1-й группе (n = 19) для поддержания анестезии использовался галотан (Фторотан) в концентрации 1-2 об.%. ИВЛ проводили аппаратом РО-6-04 с Полинарконом-2П. Во 2-й группе (n = 25) основной наркоз проводился пропофолом (Диприван), 4-8 мг/кг/ч. ИВЛ осуществляли аппаратом Vela. В 3-й группе (n = 24) базовым анестетиком был севофлуран (Севоран) в дозе 1-3 об.%, ИВЛ воздушно-кислородной смесью с потоком до 1-1,5 л/мин, наркозно-дыхательным аппаратом Drager Fabius Plus. Группы были сопоставимы по возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Достоверных различий по продолжительности оперативного вмешательства и анестезиологического обеспечения не было.

Анальгетический компонент во всех группах осуществляли болюсным введением фентанила. Медикаментозную миоплегию во время основного наркоза проводили недеполяризующими миорелаксантами периферического действия: рокурония бромид (Эсмерон), пипекурония бромид (Веро-Пипекуроний) – болюсно по потребности. Препараты вводили в пределах дозировок, рекомендованных производителями, корригируя в соответствии с этапом операции и данными мониторинга.

Объем инфузии изоосмолярных кристаллоидных растворов составил 10-15 мл/кг. Кровопотеря во всех случаях не превышала 150 мл. При достижении необходимых критериев осуществлялся перевод на самостоятельное дыхание, экстубация и транспортировка в палату профильного отделения. Тактика ведения послеоперационного периода была идентична во всех группах. Интра- и послеоперационные осложнения отсутствовали.

С целью оценки адекватности анестезии в исследуемых группах был проведен сравнительный анализ стандартного интраоперационного клинического и неинвазивного инструментального мониторинга: показатели системной гемодинамики и газообмена (систолическое артериальное давление (АД), диастолическое АД, среднее АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), степень насыщения крови кислородом (SpO_2)) на 5 этапах периоперационного периода: 1 – исходно, 2 – перед операционным доступом, 3 – после наложения пневмоперитонеума, 4 – через 40 мин после наложения пневмоперитонеума, 5 – после экстубации.

Контрольную группу составили 20 здоровых доноров женского пола (52±2,2 года), полученные у них результаты приняты за условную норму.

2.2. Методы исследования белково-липидного спектра мембраны эритроцитов

Забор крови производили накануне оперативного вмешательства и через 48 часов после окончания анестезиологического пособия. Эритроциты и плазму получали из 10 мл гепаринизированной крови по методу L.E. Beutler [129], для чего

после ее центрифугирования отделяли плазму, а эритроцитарную массу отстаивали дважды в 20 мл 10 мМ Na-фосфатного буфера (pH=7,4), содержащего 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана Т-500, в течение 30 минут при температуре 37 ºС. После центрифугирования удаляли надосадочную жидкость аспирацией, а эритроцитарную массу подвергали дополнительной очистке на хроматографической колонке через HBS-целлюлозу.

В целях определения общей сорбционной способности эритроцитов (ССЭ), обусловленной наружной архитектоникой клеточной мембраны, по отношению к витальным красителям, 1 мл суспензии эритроцитов смешивали в пробирке с 3 мл 0,025% раствора метиленового синего, инкубировали 10 мин при комнатной температуре и центрифугировали в течение 10 мин при 800 g. При длине волны 630 нм при помощи спектрофотометра PD 303 S Apel (Япония) определяли оптическую плотность исходного раствора и надосадочной жидкости в единицах экстинкции по отношению к изотоническому раствору натрия хлорида [99]. Количество поглощенного красителя выражали в процентах по формуле (1):

$$ССЭ = 100 - 100\ C_2 / C_1, \qquad (1)$$

где ССЭ – сорбционная способность эритроцитов в % поглощенного красителя;

C_1 – оптическая плотность раствора до инкубации с эритроцитами в ед. экстинкции;

C_2 – оптическая плотность раствора после инкубации с эритроцитами, в ед. экстинкции.

Для определения сорбционной емкости гликокаликса (СЕГ) 1 мл суспензии эритроцитов, содержащий $4x10^7$ клеток, смешивали с равным объемом изотонического раствора натрия хлорида, содержащего 0,005% альцианового синего, инкубировали 10 мин при температуре 21 ºС и центрифугировали в течение 10 мин при 400 g. При длине волны 617 нм, используя в качестве контроля изотонический раствор натрия хлорида, измеряли концентрацию красителя в надосадочной жидкости. Количество поглощенного альцианового синего рассчитывали в граммах на 1 эритроцит [91].

Мембраны эритроцитов получали методом G.T. Dodge [139], разрушая эритроциты осмотическим и механическим гемолизом в 10 мМ Na-фосфатном буфере, после чего проводили отмывку теней от гемоглобина в 10 мМ и 5 мМ Na-фосфатном буфере. Электрофорез проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [173]. Для электрофореза брали 50 мкл мембран эритроцитов. Электрофореграммы окрашивали Кумасси голубым R-250 по модифицированной методике G. Fairbanks [155]. Денситометрирование одномерных электрофореграмм проводили на лазерном денситометре «Ultroscan XL». Идентификацию и расчет белковых фракций согласно классификации Стека-Фербенкса [155] проводили с использованием программы OneDscan. Количественное содержание белковых фракций рассчитывали через полученную площадь искомого белка, маркерного белка и известную массу маркерного белка человеческого сывороточного альбумина. Концентрацию белка во фракциях рассчитывали по установленной массе и выражали в мг%.

Содержание липидов в мембране эритроцитов определяли методом жидкостной тонкослойной хроматографии [55]. С целью проявления хроматограмм пластины обрабатывали 5% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим нагреванием в термостате при 100 ºС в течение 5 мин до появления голубых пятен липидов. Идентификацию фракций липидов осуществляли с использованием стандартов компании «Sigma» (США). Анализ полученных хроматограмм проводили денситометрическим методом с помощью программы OneDScan. Количество липидов устанавливали по калибровочным графикам стандартных растворов.

2.3. Методы исследования оксидантного статуса эритроцитов

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию в эритроцитах ацилгидроперекисей (АГП) и МДА, образующих с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс, экстрагируемый бутанолом. Определение МДА и АГП проводили с помощью набора «ТБК-Агат» («Агат-Мед» Россия), используя спектро-

фотометр «Апель-330» (Япония) при длине волны 535 нм и 570 нм. Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 нм с применением готовых коммерческих наборов: активность СОД «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность (ОАА), определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота ($СМ_{NO}$) определяли с помощью двух аналитических операций: измерение эндогенного нитрита и превращение нитрата в нитрит с использованием нитрит-редуктазы. В последующем измеряли общий нитрит по абсорбции азокрасителя в реакции Грисса при длине волны 540 нм с применением набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Англия). Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась автоматическим ридером для ИФА Эфос 9305 (Россия).

2.4. Методы иммунологического исследования

Уровень цитокинов, компонентов комплемента и их ингибиторов определяли в плазме периферической крови. Цитокины (ГМ-КСФ, TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-1RA, IL-2, IFNγ) выявляли методом твердофазного ИФА с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 нм, используя коммерческие наборы ЗАО «Вектор-Бест». Компоненты системы комплемента (C_3, C_{3a}, C_4, C_5 и C_{5a}) и фактор Н определяли диагностическим набором ООО «Цитокин» по двум принципам: гемолитический метод учета активации системы комплемента и ИФА-метод детекции терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C_1-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C_1-эстеразу.

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографина (d=1,077) оценивали по общепринятой методике, определяя фагоцитарный индекс, фагоцитарное чис-

ло (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали при помощи спектрофотометра PD 303 S Apel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) [34].

2.5. Методы статистической обработки результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии с общепринятыми принципами статистического анализа. При сравнении качественных параметров использовали критерий χ^2 (хи-квадрат). Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных величин использовался t-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий количественных величин с ненормальным распределением осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P_{25}; P_{75}). Взаимосвязи устанавливали на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Для расчетов использовались программы Microsoft Office Excel, Statistica 6.0.

Степень расстройств лабораторных показателей рассчитывали по формуле [76]:

$$\left(\frac{\text{показатель больных}}{\text{показатель здоровых доноров}} - 1\right) \times 100\%$$

Примечание: в интервале от 1 до 33 % полученная величина соответствует первой степени лабораторных расстройств, от 34 до 66 % - второй, более 66 % - третьей.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ интраоперационного клинического мониторинга

При оценке во время анестезии направленности динамики гемодинамического профиля пациентов в группах достоверных различий не выявлено (таблица 2). Показатели соответствовали этапам оперативного вмешательства, критических инцидентов зафиксировано не было.

Таблица 2 – Гемодинамический профиль во время ЛХЭ в условиях МОА на основе галотана, пропофола, севофлурана

Показатели	Группы	Этапы исследования				
		1	2	3	4	5
АД сист.	галотан	141,2±4,7	123,3±4,0	117,8±6,6	124,1±8,0	144,0±7,7
	пропофол	138,8±3,1	124,8±2,1	114,0±10,1	121,9±6,3	141,1±6,9
	севофлуран	139,0±1,9	122,0±2,4	119,3±2,0	122,3±2,3	143,8±6,0
АД диаст.	галотан	87,7±4,6	77,7±3,6	78,6±3,7	78,0±4,2	88,8±7,2
	пропофол	86,0±5,3	75,2±3,7	76,9±4,1	75,9±3,7	89,3±3,9
	севофлуран	85,9±3,6	76,9±4,1	77,5±2,6	77,8±3,2	87,9±4,2
АД ср.	галотан	106,5±3,8	93,9±3,4	91,1±5,0	95,2±4,8	109,7±7,0
	пропофол	104,6±4,7	92,7±2,8	89,8±4,0	92,8±4,6	108,2±5,6
	севофлуран	103,9±2,7	92,2±2,3	92,4±2,3	94,3±2,9	107,5±5,1
ЧСС	галотан	89,5±2,9	74,9±3,7	76,7±7,3	72,0±3,4	97,0±5,7
	пропофол	87,9±2,2	76,1±4,6	75,9±8,9	69,1±6,0	99,1±11,8
	севофлуран	91,6±4,3	74,1±3,0	78,0±6,8	70,2±2,1	93,8±4,9
SpO2	галотан	97,1±0,7	98,2±0,5	97,7±1,1	98,3±0,6	96,7±0,7
	пропофол	97,4±0,5	98,0±0,6	97,8±1,6	98,3±0,5	96,9±0,6
	севофлуран	97,0±0,4	98,3±1,0	98,0±1,5	98,5±0,6	96,8±0,6

Примечание. Значимость различий между изучаемыми группами $p > 0,05$.

Учитывая стабильность гемодинамических показателей у пациентов всех групп, представленные схемы анестезии клинически были достаточными для обеспечения адекватной защиты при данном виде оперативного вмешательства.

Далее мы провели оценку влияния основных компонентов анестезии на фоне хирургического стресса на клеточный гомеостаз.

3.2. Динамика содержания белков в мембране эритроцитов у пациентов групп исследования

Несмотря на то, что основные структурные особенности мембраны эритроцитов обусловлены липидами, большинство ее специфических функций реализуют белки, а основой, определяющей слаженное функционирование целостной мембраны, является строгая упорядоченность расположения белковых макромолекул [67; 95; 97; 114].

В предоперационном периоде у пациенток с ЖКБ выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение содержания в эритроцитарной мембране анкирина на 19%, АТБ на 15%, α- и β-спектрина соответственно на 23,3 и 15,1%, Г-3-ФД на 44,8%, белка полосы 4.2 (паллидина) на 36,3%, при сохранившемся на уровне здоровых доноров уровне тропомиозина (ТП), Г-S-Т, белка 4.1, 4.5, 4.9 (дематина) и актина (таблица 3).

Таблица 3 – Уровень белков мембраны эритроцитов у больных при ЛХЭ в условиях МОА на основе галотана, пропофола, севофлурана

Показатели, единицы измерения	Значения показателей в группах				
	1	2	3	4	5
	Здоровые	Больные ЖКБ			
		До ЛХЭ	Галотан	Пропофол	Севофлуран
Анкирин, мг%	71,2 [65,2; 76,4]	58,8^{*1} [55,2; 62,4]	38,3^{*1,2} [35,4; 40,1]	48,6^{*1-3} [46,6; 50,1]	57,4^{*1,3,4} [55,2; 60,7]
Белок 4.1, мг%	47,1 [43,1; 52,5]	49,7 [47,8; 52,9]	79,2^{*1,2} [75,2; 83,2]	72,3^{*1,2} [70,1; 76,2]	60,5^{*1-4} [58,1; 64,2]
Белок 4.5, мг%	90,1 [85,6; 96,6]	92,9 [90,1; 98,2]	79,4^{*1,2} [77,2; 81,8]	75,8^{*1,2} [73,2; 79,2]	95,1^{*3,4} [92,8; 97,2]
Паллидин, мг%	87,8 [83,6; 90,1]	55,9^{*1} [53,3; 57,9]	64,3^{*1} [61,7; 66,8]	75,1^{*1,2} [71,5; 77,3]	77,8^{*1-3} [75,2; 79,8]
Дематин, мг%	104,2 [101,2; 110,3]	98,2 [95,3; 102,1]	60,8^{*1,2} [58,8; 63,4]	66,4^{*1,2} [63,3; 69,8]	93,2^{*3,4} [90,6; 96,4]

Продолжение таблицы 3

Показатели, единицы измерения	Значения показателей в группах				
	1	2	3	4	5
	Здоровые	Больные ЖКБ			
		До ЛХЭ	Галотан	Пропофол	Севофлуран
Актин, мг%	99,3 [95,6; 104,7]	97,2 [96,2; 100,7]	128,7*1,2 [122,5; 132,5]	131,8*1,2 [125,5; 136,2]	100,5*3,4 [95,5; 106,8]
Тропомиозин, мг%	59,8 [57,1; 62,3]	58,9 [55,6; 62,8]	72,8*1,2 [70; 76,8]	66,1 [64,1; 69,9]	60,1*3 [58,3; 63,7]
АТБ, мг%	80,6 [75,8; 84,1]	65,3*1 [61,7; 67,8]	55,3*1,2 [51,2; 59,7]	67,4*3 [65,2; 69,8]	71,4*3 [69,9; 74,8]
Г-3-ФД, мг%	67,8 [65,3; 70,6]	37,4*1 [35,2; 40,7]	39,1*1 [37,7; 43,3]	41,1*1 [38,1; 44,2]	53,3*1-4 [50,8; 55,8]
Г-S-Т, мг%	67,3 [62,3; 70,1]	72,2 [69,8; 75,2]	54,5*1,2 [51,1; 58,8]	57,1*1,2 [53,3; 60,8]	56,7*1,2 [53,3; 59,8]
α-спектрин, мг%	123,3 [118,2; 130,2]	92,3*1 [88,3; 96,1]	73,9*1,2 [71,1; 76,9]	83,0*1-3 [80,7; 85,9]	94,9*1,3,4 [90,3; 96,7]
β-спектрин, мг%	101,6 [92,3; 108,2]	86,3*1 [83,2; 90,5]	63,7*1,2 [60,2; 65,8]	75,0*1-3 [72,2; 77,7]	79,8*1,3 [75,9; 81,2]

Примечание. 1. * - достоверность различий в сравниваемых группах ($p < 0,05$);
2. рядом со звездочкой цифры – группы, по которым даны различия.

Вышеуказанные нарушения могут свидетельствовать об изменении прочности, деформируемости мембраны и метаболической активности эритроцитов [107].

По сравнению с исходными показателями, у пациенток, перенесших ЛХЭ под МОА на основе галотана, выявлено ($p < 0,05$) повышение уровня актина на 24,3%, тропомиозина на 23,6%, белка полосы 4.1 на 59,4%, снижение содержания белка полосы 4.5 на 14,7%, Г-S-Т на 24,5% и дематина на 36,4%. Кроме этого, выявлено более выраженное снижение представительности анкирина на 34,9%, α- и β-спектрина на 19,9% и 26,2%, АТБ на 15,3%. Учитывая полученные отклонения, можно говорить о дополнительном ухудшении морфологии мембраны у этой группы пациентов. В группе, где использовался пропофол в составе МОА, достоверно уменьшалось содержание Г-S-Т на 20,9%, белка полосы 4.5 на 18,4%, дематина на 29%, более значительно снижалась представительность анкирина на 17,3%, α- и β-спектрина на 10,1% и 13,1% и увеличивался уровень белка полосы 4.1 на 45,5% и актина на 30%. В отличие от предыдущей группы достоверно

меньше изменилось содержание 6 из 12 исследованных белков мембраны эритроцитов. У пациентов, получивших севофлуран в качестве базового анестетика в составе МОА, изменения уровня белков по сравнению с дооперационным периодом оказались минимальными: снижение Г-S-Т на 21,5% и повышение белка полосы 4.1 на 21,7%. Уровень остальных исследованных мембранных белков оказался или на дооперационном уровне, или в пределах параметров лиц контрольной группы (таблицы 3, 4).

Таблица 4 – Качественный анализ динамики белкового спектра мембраны эритроцитов больных сравниваемых групп

Показатели	Динамика показателей в группах			
	До ЛХЭ	После ЛХЭ		
		Галотан	Пропофол	Севофлуран
Анкирин	↓	↓↓	↓	↓
Белок 4.1	н	↑↑↑	↑↑	↑
Белок 4.5	н	↓	↓	н
Паллидин	↓	↓	↓	↓
Дематин	н	↓↓	↓↓	н
Актин	н	↑	↑↑	н
Тропомиозин	н	↑	н	н
АТБ	↓	↓	н	н
Г-3-ФД	↓↓	↓↓	↓↓	↓
Г-S-Т	н	↓	↓	↓
α-спектрин	↓	↓↓	↓↓	↓
β-спектрин	↓	↓↓	↓	↓

Примечание: н – норма; ↑ – повышение; ↓ – снижение.

При количественном сопоставлении числа нарушенных показателей белкового спектра мембраны эритроцитов установлено, что исходно у пациентов были достоверно изменены от значений нормы 6 (50%) исследованных параметров. При сравнительном анализе с определением степени выраженности нарушений [76] выявлено, что I и II степень нарушений имели соответственно 5 (41,7%) и 1 (8,3%) показателей. В группе больных, перенесших ЛХЭ в условиях МОА с

включением галотана, измененными оказались 100% параметров белкового спектра мембраны эритроцитов, из них с I степенью 50%, со II и III соответственно 41,7% и 8,3%. При МОА на основе пропофола изменены 10 показателей (83,3%), из них с I и II степенью по 41,7%. В группе, где поддержание анестезии осуществляли севофлураном, изменения содержания мембранных эритроцитарных белков оказались минимальными, т.к. все были только I степени (58,3%) (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительное влияние различных компонентов МОА при ЛХЭ на белковый спектр мембраны эритроцитов

Условия		Измененные показатели		Степени расстройств показателей					
				I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Предоперационный период		6	50,0	5	41,7	1	8,3	-	-
МОА с	галотаном	12	100,0	6	50,0	5	41,7	1	8,3
	пропофолом	10	83,3	5	41,7	5	41,7	-	-
	севофлураном	7	58,3	7	58,3	-	-	-	-

Таким образом, в послеоперационном периоде ЛХЭ, выполненной под МОА на основе галотана, установлены количественные изменения содержания 100% белков мембраны эритроцитов, ответственных за стабилизацию и структурообразование (дематин, анкирин, α- и β-спектрин, паллидин, белок полосы 4.1, АТБ), формообразование и гибкость мембраны (тропомиозин, актин), внутриклеточный метаболизм (белок полосы 4.5, АТБ, Г-З-ФД, Г-S-Т). Применение пропофола показало результат, который оказался ближе к галотану. Использование севофлурана в составе МОА выявило минимальные изменения в содержании мембранных белков. Однородность групп сравнения позволяет предполагать, что изменения белкового спектра мембраны в послеоперационном периоде связаны не только с предоперационным стрессом и оперативным вмешательством, но и с влиянием различных компонентов анестезии.

3.3. Динамика показателей липидного спектра мембраны эритроцитов у пациентов групп исследования

Двойной фосфолипидный слой мембраны клеток, в том числе и эритроцитов, является структурообразующим, куда асимметрично встроены белки. Молекулы липидов формируют среду для функционирования мембранных белков, принимающих в ней нативную конформацию. В свою очередь белки влияют на липидный каркас, изменяя упорядоченность и ограничивая подвижность жирнокислотных радикалов [95; 97; 110].

Показано, что текучесть мембраны эритроцитов, а также деформабильность, связана прежде всего с липидным составом мембраны. Мембранные фосфолипиды играют значительную роль в поддержании формы, проницаемости клетки, а также в транспорте различных соединений через мембрану и во внутриклеточном метаболизме.

У пациентов с ЖКБ в эритроцитарной мембране достоверно ($p < 0,05$) снижено содержание фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭ), соответственно на 33,1% и 11%, фосфатидилсерина (ФС) и фосфатидилинозитола (ФИ) на 20,7% и 10,9%, сфингомиелина (СМ) на 14,0%, глицерофосфолипидов (ГФЛ) (сумма ФХ, ЛФХ, ФЭ, ФС и ФИ) на 18,1%, фосфолипидов (ФЛ) (сумма ГФЛ и СМ) на 17,3%, повышен уровень лизофосфатидилхолина (ЛФХ) на 28,3%, триацилглицеролов (ТАГ) на 17,1%, суммы моно- и диацилглицеролов (МАГ и ДАГ) на 10,4%, неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) на 35,7%, свободного холестерола (Х) на 43,1%, эфиров холестерола (ЭХ) на 30,9%, суммы холестерола и его эфиров (ХС) на 38,2% (таблица 6).

Особенно надо выделить снижение представительности в мембране эритроцитов ГФЛ и СМ, составляющих основу двойного липидного каркаса клеточной мембраны и играющих основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме клетки, а также динамику соотношений представителей липидной фазы.

Таблица 6 – Уровень и соотношение липидов мембраны эритроцитов у больных при ЛХЭ в условиях МОА на основе галотана, пропофола, севофлурана

Показатели и единицы измерения	Значения показателей в группах				
	1	2	3	4	5
	Здоровые	Больные ЖКБ			
		До ЛХЭ	Галотан	Пропофол	Севофлуран
Фосфолипиды					
ФС, мг%	17,9 [16,1; 19,2]	14,2*1 [12,3; 16,8]	9,8*1,2 [9,3; 11]	10,4*1,2 [8,9; 11,1]	14,7*1,3,4 [12,2; 15,8]
ФИ, мг%	4,6 [4,3; 5]	4,1*1 [3,8; 4,4]	3,3*1,2 [3,0; 3,7]	4,2*1,3 [3,8; 4,6]	4,3*1-3 [3,9; 4,6]
ФХ, мг%	27,2 [25,6; 30,2]	18,2*1 [17,2; 21,1]	17,6*1 [15,8; 19,2]	17,1*1 [15,7; 18,8]	21,8*1-4 [19,0; 23,0]
ЛФХ, мг%	4,3 [4; 4,6]	6,0*1 [5,6; 6,4]	12,1*1,2 [10,2; 14]	9,8*1-3 [9,1; 10,8]	6,9*1,3,4 [6,6; 7,4]
ФЭ, мг%	24,6 [21,1; 26,8]	21,9*1 [19,5; 23,7]	20,6*1 [17,3; 22,6]	19,4*1 [17,8; 21,4]	22,0*3,4 [19,5; 24,0]
СМ, мг%	14,3 [12,1; 16,8]	12,3*1 [11,1; 14]	9,6*1,2 [8,8; 10,6]	11,4*1,3 [10,1; 13,1]	11,9*1,3 [10,0; 13,2]
ГФЛ, мг%	78,6 [75,3; 81,1]	64,4*1 [61,5; 66,8]	54,4*1,2 [52,1; 57,3]	60,9*1 [56,6; 62,4]	69,7*1,3,4 [66,8; 70,5]
ФЛ, мг%	92,9 [86,9; 94,4]	76,7*1 [73,5; 79,2]	64,0*1,2 [60,2; 66,8]	72,3*1,3 [68,5; 75,6]	81,6*1,3,4 [79,2; 83,2]
Нейтральные липиды					
Х, мг%	31,8 [28,5; 33,1]	55,9*1 [53,3; 58,7]	54,2*1 [51,7; 56,8]	53,9*1 [51,5; 56,7]	41,6*1-4 [36,8; 42,8]
ЭХ, мг%	25,9 [23,2; 27,5]	37,5*1 [35,2; 39,7]	31,3*1 [28,2; 33,7]	30,3*1,2 [28,2; 33,4]	29,9*1,2 [28,3; 32,3]
ХС, мг%	57,7 [55,9; 60,1]	93,4*1 [90,0; 98,8]	85,5*1 [81,6; 88,2]	84,2*1 [80,2; 85,9]	71,5*1-4 [65,5; 73,2]
ТАГ, мг%	10,7 [8,8; 12,1]	12,9*1 [10,8; 13,7]	14,9*1,2 [13,2; 15,8]	12,0*1,3 [10,4; 13,5]	12,9*1,3 [10,5; 14,1]
МАГ и ДАГ, мг%	8,6 [8,2; 9,1]	9,6*1 [8,5; 10,5]	13,8*1,2 [10,5; 14,3]	11,2*1-3 [9,5; 12,8]	9,5*1,3,4 [9,5; 10,8]
НЭЖК, мг%	1,8 [1,6; 2,1]	2,8*1 [2,5; 3,1]	3,8*1,2 [3,5; 4,1]	3,1*1-3 [2,8; 3,5]	2,2*1-4 [1,9; 2,4]
Соотношение фракций липидов					
ЛФХ/ФХ	0,12 [0,09; 0,14]	0,33*1 [0,25; 0,4]	0,69*1,2 [0,5; 0,8]	0,57*1-3 [0,5; 0,7]	0,32*1,3,4 [0,28; 0,4]
ФХ/ФЭ	1,1 [0,9; 1,3]	0,83*1 [0,6; 0,9]	0,85*1 [0,7; 0,95]	0,88*1 [0,7; 1,0]	0,99*2-4 [0,9; 1,1]
ФХ/ФС	1,5 [1,3; 1,6]	1,28*1 [1,1; 1,4]	1,8*1,2 [1,6; 1,9]	1,64*2 [1,5; 1,9]	1,48*1,3,4 [1,3; 1,6]

Продолжение таблицы 6

Показатели и единицы измерения	Значения показателей в группах				
	1	2	3	4	5
	Здоровые	Больные ЖКБ			
		До ЛХЭ	Галотан	Пропофол	Севофлуран
Соотношение фракций липидов					
ФХ/ФИ	5,9 [5,7; 6,1]	4,44*1 [4,1; 4,8]	5,18*1,2 [4,9; 5,3]	4,1*1,3 [3,8; 4,4]	5,1*2,4 [4,8; 5,3]
СМ/ФХ	0,53 [0,49; 0,58]	0,68*1 [0,6; 0,8]	0,65*1 [0,5; 0,75]	0,67*1 [0,5; 0,8]	0,55*2-4 [0,4; 0,7]
СМ/ФЭ	0,58 [0,5; 0,63]	0,56 [0,4; 0,6]	0,47*1,2 [0,4; 0,6]	0,59*3 [0,5; 0,7]	0,54 [0,4; 0,7]
СМ/ФС	0,8 [0,6; 0,9]	0,87 [0,8; 0,95]	0,98*1,2 [0,8; 1,1]	1,1*1,2 [0,9; 1,3]	0,81*3,4 [0,7; 0,98]
ХС/ФЛ	0,62 [0,55; 0,7]	1,22*1 [1,1; 1,4]	1,32*1 [1,1; 1,5]	1,16*1 [1,0; 1,5]	0,88*1-4 [0,75; 0,96]
Х/ЭХ	1,23 [1,1; 1,4]	1,49*1 [1,2; 1,6]	1,73*1,2 [1,6; 1,9]	1,78*1,2 [1,6; 1,9]	1,39*1,3,4 [1,25; 1,51]

Примечание. 1. * - достоверность различий в сравниваемых группах ($p < 0,05$);
2. рядом со звездочкой цифры – группы, по которым даны различия.

При анализе соотношений фракций липидов установлено значительное повышение соотношений ЛФХ/ФХ, ХС/ФЛ, Х/ЭХ при снижении ФХ/ФЭ, ФХ/ФС, ФХ/ФИ, что уменьшает подвижность жирных кислот, снижает латеральную диффузию.

В группе пациентов, перенесших ЛХЭ в условиях анестезии на основе галотана, по сравнению с предоперационным периодом, выявлено достоверно более выраженное снижение ФС, ФИ, СМ, ГФЛ, ФЛ, соотношения СМ/ФЭ и повышение ЛФХ, МАГ, ДАГ, ТАГ, НЭЖК, соотношений ЛФХ/ФХ, СМ/ФХ, ФХ/ФС, ФХ/ФИ, Х/ЭХ. Динамика изученных показателей достигала 101,7%. При включении пропофола в качестве базового анестетика отмечается снижение ФС, повышение ЛФХ, МАГ, ДАГ, НЭЖК, соотношений ЛФХ/ФХ, СМ/ФС, ФХ/ФС, Х/ЭХ. Диапазон изменений показателей не превысил 63,3%. По сравнению с группой, где анестезия поддерживалась галотаном, в меньшей степени было изменено содержание в мембране эритроцитов ЛФХ, ФИ, СМ, ФЛ, МАГ, ДАГ, НЭЖК, соотношения ЛФХ/ФХ, СМ/ФЭ, ФХ/ФИ (таблицы 6, 7).

Таблица 7 – Качественный анализ динамики липидного спектра мембраны эритроцитов больных сравниваемых групп

Показатели	Динамика показателей в группах			
	До ЛХЭ	После ЛХЭ		
		Галотан	Пропофол	Севофлуран
ФХ	↓↓	↓↓	↓↓	↓
ЛФХ	↑	↑↑↑	↑↑	↑
ФЭ	↓	↓↓	↓↓	↓
ФС	↓	↓↓	↓↓	↓
ФИ	↓	↓↓	↓	↓
ГФЛ	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓
СМ	↓	↓↓	↓	↓
ФЛ	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓
Х	↑↑	↑↑	↑↑	↑
ЭХ	↑↑	↑↑	↑	↑
СХ	↑↑	↑↑	↑	↑
ТАГ	↑	↑↑	↑	↑
МАГ и ДАГ	↑	↑↑↑	↑↑	↑
НЭЖК	↑	↑↑↑	↑↑	↑
ЛФХ/ФХ	↑	↑↑↑	↑↑	↑
СМ/ФХ	↑	↑	↑	н
СМ/ФЭ	н	↑	↑	н
СМ/ФС	н	↑	↑	н
ФХ/ФЭ	↓	↓	↓	н
ФХ/ФС	↓	↑	↑	↓
ФХ/ФИ	↓	↑	↓	↑
ХС/ФЛ	↑↑	↑↑	↑↑	↑
Х/ЭХ	↑	↑↑	↑↑	↑

Примечание: н – норма; ↑ – повышение; ↓ – снижение.

В группе больных, где в качестве базового анестетика использовался севофлуран, изменения содержания мембранных липидов оказались минимальными. По сравнению с предоперационным периодом снизилось содержание ЛФХ на 15% и повысилось СМ на 3,3%, нормализовались соотношения СМ/ФХ, ФХ/ФИ и кор-

ригировалось в сторону уровня здоровых доноров содержание ФХ, ФИ, Х, ЭХ, ХС, НЭЖК, соотношения ФХ/ФЭ, ХС/ФЛ.

В предоперационном периоде у пациентов был изменен от значений нормы 21 (91,3%) исследованный показатель липидной фазы мембраны эритроцитов, при этом 65,2% параметров были с I степенью нарушений и по 13% со II и III. У пациентов после операции, выполненной в условиях анестезии с включением галотана, выявлены нарушения 100% параметров липидного спектра мембраны эритроцитов, из них с I, II и III степенью соответственно 47,8%, 30,4% и 21,7%. При применении пропофола в составе общей анестезии измененным оказался 21 показатель (91,3%), из них с I степенью 47,8%, а со II и III по 21,7%. В группе, где базовым анестетиком был севофлуран, изменения мембранных липидов были менее выраженными: 17 значений (73,9%), из которых расстройства с I степенью 60,9%, со II и III соответственно 8,7% и 4,3% (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительное влияние различных компонентов МОА при ЛХЭ на липидный спектр мембраны эритроцитов

Условия		Измененные показатели		Степени расстройств показателей					
				I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Предоперационный период		21	91,3	15	65,2	3	13,0	3	13,0
МОА с	галотаном	23	100,0	11	47,8	7	30,4	5	21,7
	пропофолом	21	91,3	11	47,8	5	21,7	5	21,7
	севофлураном	17	73,9	14	60,9	2	8,7	1	4,3

Таким образом, в мембране эритроцитов пациентов, перенесших ЛХЭ под МОА с использованием различных базовых анестетиков, в зависимости от их вида существенно изменяется содержание и соотношения фракций липидов, ответственных за структурообразование и стабилизацию мембраны.

С учетом того, что группы сопоставимы по полу, возрасту, соматическому

статусу, объему оперативного вмешательства, вероятнее всего, разница динамики показателей структурно-функционального статуса перефирического звена эритрона связана с использованием различных компонентов анестезии.

Полученные данные об исходных изменениях у пациентов содержания изученных белков и липидов мембраны эритроцитов связаны, по-видимому, с длительным существованием хронического воспаления в стенке желчного пузыря. Мембранная дезорганизация красных клеток крови в послеоперационном периоде может быть обусловлена, с одной стороны, прямым действием анестезиологических препаратов на мембрану, с другой – степенью эффективности анестезиологической защиты от агрессивных факторов, сопровождающих выполнение ЛХЭ. В любом случае в зависимости от степени выраженности нарушений меняются основные функции мембраны: рецепторная, барьерная, контактная, транспортная, ферментативная. Даже незначительные отклонения в восприятии мембранами различных сигналов приводят к изменению гомеостаза, к нарушениям адаптивных возможностей организма. Результатом становятся нарушение локальной перфузии тканей, гипоксия, состояние тромботической готовности, изменения иммунологической реактивности организма [31; 32; 71; 72; 115; 138; 154; 208].

3.4. Изменения оксидантных показателей эритроцитов у пациентов групп исследования

Операционный стресс, само оперативное вмешательство, анестезия могут сдвинуть баланс между факторами антиоксидантной защиты и уровнем прооксидантов в сторону последних. Немногочисленные данные о влиянии различных видов анестетиков, используемых при общей анестезии, на возникновение и выраженность оксидантного стресса на локальном уровне предопределяет целесообразность их детального изучения. Исходя из этого, целью исследований, представленных в данной главе, стало установление состояния процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты эритроцитов при использовании различных методов МОА в условиях ЛХЭ.

У пациенток с ЖКБ в предоперационном периоде выявлена активация процессов пероксидации в эритроцитах (повышение концентрации МДА на 62,7% и АГП на 85,9%), снижение активности СОД – ключевого фактора антиоксидантной защиты в красных клетках крови на 15,9%. Кроме этого, установлено снижение сорбционной способности эритроцитов (СЕГ на 21,4% и ССЭ на 36,6%) ($p < 0,05$) (таблица 9).

Таблица 9 – Метаболические показатели эритроцитов при использовании галотана, пропофола и севофлурана в составе МОА при ЛХЭ

Показатели	Единицы измерения	Значения показателей в группах				
		1	2	3	4	5
		Здоровые	До ЛХЭ	МОА с галотаном	МОА с пропофолом	МОА с севофлураном
МДА	мкмоль/л	0,31 [0,27; 0,35]	0,83^{*1} [0,79; 0,89]	2,2^{*1,2} [2,0; 2,6]	1,9^{*1,2} [0,8; 1,2]	0,6^{*1-4} [0,4; 0,7]
АГП	усл. ед.	0,1 [0,08; 0,12]	0,78^{*1} [0,69; 0,88]	1,12^{*1,2} [1,01; 1,22]	0,9^{*1-3} [0,7; 1,1]	0,7^{*1,3,4} [0,6; 0,9]
ОАА	%	32,7 [29,1; 35,2]	33,0 [29,9; 35,4]	28,5^{*1,2} [27,1; 31,1]	31,0^{*3} [29; 35]	32,1^{*3} [29,4; 35,0]
Каталаза	мккат/л	9,7 [9,1; 10,6]	10,1 [8,8; 12,0]	8,0^{*1,2} [7,2; 8,5]	10,3^{*3} [9,2; 11,8]	10,9^{*3} [8,9; 12,0]
СОД	усл. ед.	15,9 [13,9; 16,8]	14,7 [13,7; 15,9]	11,4^{*1,2} [10,3; 13,1]	11,9^{*1-3} [10,1; 13,2]	14,2^{*1,3,4} [12,9; 16,1]
$СМ_{NO}$	мкмоль/л	4,9 [4,2; 5,4]	4,7 [4,5; 5,2]	3,1^{*1,2} [2,8; 3,3]	3,8^{*1-3} [3,5; 4,1]	4,5^{*3,4} [4,1; 5,0]
СЕГ	10^{-12} г/эр.	1,4 [1,2; 1,6]	1,1^{*1} [0,9; 1,3]	0,51^{*1,2} [0,46; 0,55]	1,2^{*1} [1,0; 1,3]	1,4^{*2-4} [1,2; 1,6]
ССЭ	%	32,8 [29,5; 35,7]	20,8^{*1} [18,8; 22,4]	14,1^{*1,2} [12,9; 15,8]	19,6^{*1} [18,2; 20,7]	24,2^{*1-4} [22,5; 26,7]

Примечание. 1. * - достоверность различий в сравниваемых группах ($p < 0,05$);
2. рядом со звездочкой цифры – группы, по которым даны различия.

В послеоперационном периоде ЛХЭ, выполненной на фоне поддержания анестезии галотаном, у пациентов по сравнению с исходными значениями показателей выявлено достоверное повышение продуктов ПОЛ (АГП на 44,9%, МДА на 165,1%), снижение всех исследованных факторов антиоксидантной защиты (активности каталазы на 19,8% и СОД на 22,5%, ОАА на 4,6%). Кроме этого, ус-

тановлено снижение $СМ_{NO}$ на 34% и сорбционной способности мембраны эритроцитов (СЕГ на 45,5% и ССЭ на 32,2%). В группе пациентов, получивших в качестве основного анестетика пропофол, повышается концентрация МДА и АГП (в меньшей степени, чем в предыдущей группе), снижается активность СОД, уровень $СМ_{NO}$, но нормализуется ОАА, сдвигаются в сторону контрольных показателей, но не до их уровня, параметры сорбционной способности мембраны эритроцитов (СЕГ и ССЭ). При включении в МОА севофлурана, в отличие от применения пропофола, дополнительно нормализовался уровень $СМ_{NO}$ и СЕГ, стремились к контрольным параметрам показатели ПОЛ, активности СОД и ССЭ (таблицы 9, 10).

Таблица 10 – Качественный анализ динамики метаболических показателей эритроцитов больных сравниваемых групп

Показатели	До ЛХЭ	МОА на основе		
		галотана	пропофола	севофлурана
МДА	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑
АГП	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
ОАА	н	↓	н	н
Каталаза	н	↓	н	н
СОД	н	↓	↓	↓
$СМ_{NO}$	н	↓↓	↓	н
СЕГ	↓	↓↓	↓	н
ССЭ	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓

Примечание: н – норма; ↑ – повышение; ↓ – снижение.

При количественном сопоставлении числа нарушенных показателей с делением глубины нарушений по степеням установлено, что до оперативного вмешательства оказались измененными 4 (50%) исследованных показателя, характеризующих развитие оксидантного стресса и нарушение сорбционных свойств красных клеток крови. Из измененных показателей по 1 были I и II степени (по 12,5%) и 2 - III степени (25%). У пациентов после ЛХЭ под МОА с включением галотана нарушенными оказались 100% оксидантных и сорбционных эритроцитарных па-

раметров, из них с I и II степенью по 37,5% и III – 25%. При использовании пропофола в составе МОА изменилось 6 показателей (75%), из них с I, II и III степенью соответственно 37,5, 12,5 и 25%. У пациенток, перенесших ЛХЭ в условиях анестезии на основе севофлурана, изменения мембранных липидов оказались менее выраженными: 4 (50%), из которых измененные с I и III степенью по 25% (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительное влияние компонентов МОА на метаболические показатели эритроцитов при ЛХЭ

Условия		Измененные показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
				I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Предоперационный период		4	50,0	1	12,5	1	12,5	2	25,0
МАО с	галотаном	8	100,0	3	37,5	3	37,5	2	25,0
	пропофолом	6	75,0	3	37,5	1	12,5	2	25,0
	севофлураном	4	50,0	2	25,0	-	-	2	25,0

Наиболее вероятно, изменение содержания и соотношения про- и антиоксидантов в эритроцитах и их сорбционных свойств зависит в том числе и от вида базового анестетика. Развитие многих осложнений начинается с нарушения регуляции внутриклеточных биохимических процессов. Степень выраженности окислительного стресса в периоперационном периоде влияет на аритмогенную активность миокарда, на развитие эндотелиальной дисфункции, послеоперационных когнитивных расстройств, синдрома системной воспалительной реакции, сердечной и острой почечной недостаточности [11; 33; 65; 79; 102]. Оксидантные нарушения способствуют активизации различных факторов транскрипции, связанных с воспалением, с последующей экспрессией воспалительных медиаторов, отягчающих иммунный ответ [131; 185]. Выявлено более безопасное влияние на внутриэритроцитарный метаболизм анестезиологического пособия на основе севофлурана.

При суммарном количественном сопоставлении числа всех исследованных параметров структурно-функциональных и метаболических свойств эритроцитов установлено, что в предоперационном периоде у пациентов были достоверно измененными от значений нормы 31 (72,1%) исследованный показатель. При анализе степени выраженности лабораторных расстройств [76] выявлено, что I степень нарушений имел 21 показатель (48,8%), а II и III по 5 (11,6%) показателей. В группе пациентов, перенесших ЛХЭ под МОА с включением галотана, нарушенными оказались 100% параметров, из них с I степенью 20 (46,5%), со II и III соответственно 15 (34,9%) и 8 (18,6%), что требует коррекционных методов. При МОА на основе пропофола изменены 37 показателей (86%), из них с I, II и III степенью соответственно 19 (44,2%), 11 (25,6%) и 7 (16,3%). У тех пациентов, которым поддержание анестезии проводилось севофлураном, изменения параметров структурно-функциональных свойств оказались наименьшими – 28 (61,5%), из которых I степени 23 (53,5%), а II и III 2 (4,7%) и 3 (7%) (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительное влияние компонентов МОА при ЛХЭ на структурно-функциональные свойства эритроцитов

Условия		Измененные показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
				I		II		III	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Предоперационный период		31	72,1	21	48,8	5	11,6	5	11,6
МОА с	галотаном	43	100	20	46,5	15	34,9	8	18,6
	пропофолом	37	86,0	19	44,2	11	25,6	7	16,3
	севофлураном	28	65,1	23	53,5	2	4,7	3	7,0

На основании полученных данных определено следующее приоритетное влияние анестезиологического пособия на морфофункциональные и метаболические свойства эритроцитов (по мере снижения оптимальности): МОА на основе севофлурана → пропофола → галотана.

3.5. Взаимосвязь изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов с оксидантными и иммунными нарушениями

В патогенезе развития ряда послеоперационных осложнений важное место занимает нарушение механизмов иммунорегуляции. К ним относятся не только осложнения инфекционно-воспалительного характера, например, доказано участие некоторых цитокинов в патогенезе кардиоваскулярной патологии, в том числе в возникновении критических инцидентов, в развитии тромботических событий [57; 89]. В настоящее время очевидно влияние препаратов для анестезии при выполнении оперативных вмешательств на регуляцию иммунологической реактивности организма. Одним из основных подходов в изучении данной проблемы является исследование клеточных механизмов реализации иммунологического ответа. Наряду с иммунорегуляторными клетками лимфоидной природы в последнее время большую роль отводят клеткам нелимфоидного происхождения. Накоплены данные и о физиологической роли эритроцитов, согласно которым эти клетки являются важным звеном в иммунном гомеокинезе [151; 164; 179]. Отсутствие исследований, посвященных взаимосвязи между иммунными и оксидантными нарушениями и дезорганизацией пептидного и липидного состава эритроцитарной мембраны, предопределило целесообразность их детального изучения.

Определенным доказательством интегративных процессов между слагаемыми лабораторного статуса является наличие достоверных корреляционных связей между ними [76]. Исходя из этого, целью данной главы стало установление взаимосвязи изучаемых нарушений при использовании различных компонентов МОА при ЛХЭ. Для этого нами проведен анализ матрицы множественной корреляции между соответствующими показателями.

Оценивая матрицу корреляции Спирмена между метаболическими показателями эритроцитов и белково-липидным спектром их мембраны минимальное количество связей установлено для активности каталазы (ТП, ФИ, МАГ и ДАГ, НЭЖК), тогда как с другими показателями таких корреляционных связей от 15 до 23 (МДА, АГП, ОАА, СОД, $СМ_{NO}$, СЕГ, ССЭ) (таблица 13).

Таблица 13 – Матрица множественной корреляции Спирмена между показателями оксидантного статуса и белково-липидным спектром мембраны эритроцитов

Показатели	МДА	АГП	ОАА	Каталаза	СОД	$СМ_{NO}$	СЕГ	ССЭ
α-спектрин	***-0,87***	***-0,96***	***0,76***	0,35	***0,91***	***0,84***	***0,77***	***0,99***
β-спектрин	***-0,88***	***-0,96***	***0,85***	0,43	***0,94***	***0,92***	***0,76***	***0,94***
Анкирин	***-0,94***	***-0,94***	***0,89***	0,54	***0,97***	***0,96***	***0,83***	***0,95***
АТБ	***-0,83***	***-0,94***	***0,77***	0,60	***0,81***	***0,83***	***0,92***	***0,98***
Белок 4.1	***0,93***	***0,81***	***-0,93***	-0,49	***-0,98***	***-0,97***	-0,69	***-0,80***
Паллидин	-0,42	***-0,76***	0,20	0,28	0,35	0,32	0,62	***0,78***
Дематин	***-0,98***	***-0,83***	***0,92***	0,52	***0,99***	***0,98***	**0,76**	***0,84***
Белок 4.5	***-0,90***	-0,53	***0,76***	0,47	***0,86***	***0,82***	0,54	0,58
Актин	***0,95***	***0,76***	***-0,79***	-0,39	***-0,95***	***-0,89***	-0,58	***-0,76***
Г-3-ФД	***-0,77***	***-0,90***	0,44	0,24	***0,76***	0,60	0,66	***0,92***
ТП	***0,92***	0,69	***-0,99***	***-0,78***	***-0,90***	***-0,98***	***-0,85***	***-0,76***
Г-S-Т	-0,64	-0,55	***0,77***	0,23	***0,76***	***0,76***	0,36	0,49
ФХ	***-0,79***	***-0,93***	0,51	0,19	***0,80***	0,67	0,63	***0,93***
ЛФХ	***0,97***	***0,87***	***-0,94***	-0,58	***-0,99***	***-0,99***	***-0,81***	***-0,89***
ФЭ	***-0,86***	***-0,88***	0,59	0,11	***0,90***	***0,76***	0,50	***0,86***
ФС	***-0,97***	***-0,92***	***0,81***	0,42	***0,98***	***0,92***	***0,76***	***0,93***
ФИ	***-0,80***	***-0,84***	***0,87***	***0,78***	***0,77***	***0,87***	***0,98***	***0,89***
ГФЛ	***-0,92***	***-0,97***	***0,78***	0,52	***0,91***	***0,88***	***0,85***	***0,99***
СМ	***-0,88***	***-0,96***	***0,86***	0,51	***0,92***	***0,92***	***0,83***	***0,96***
ФЛ	***-0,92***	***-0,97***	***0,80***	0,52	***0,92***	***0,89***	***0,85***	***0,99***
Х	***0,76***	***0,88***	-0,43	-0,25	***-0,76***	-0,60	-0,65	***-0,90***
ЭХ	0,19	0,56	0,08	0,02	-0,15	-0,06	-0,36	-0,57
ХС	0,60	***0,82***	-0,30	-0,18	-0,57	-0,46	-0,59	***-0,84***
ТАГ	0,65	***0,87***	***-0,78***	-0,57	-0,68	***-0,77***	***-0,86***	***-0,88***
МАГ и ДАГ	***0,94***	***0,83***	***-0,97***	***-0,76***	***-0,92***	***-0,99***	***-0,92***	***-0,87***
НЭЖК	***0,94***	***0,91***	***-0,83***	***-0,78***	***-0,90***	***-0,91***	***-0,91***	***-0,96***
Сумма	**21**	**22**	**19**	**4**	**22**	**20**	**15**	**23**

Примечание. Жирным курсивом отмечены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$).

С помощью корреляционного анализа определяли также наличие достоверных внутри- и межсистемных интегративных связей. Так, если у лиц контрольной

группы документировано 43 достоверные коррелятивные связи, 28 из которых внутрисистемные, а 15 – межсистемные, то у пациентов с ЖКБ наблюдалось резкое снижение таких коррелятивных связей до 11. Вышеуказанные изменения произошли преимущественно за счет уменьшения количества внутрисистемных связей – с 28 до 5, тогда как межсистемных с 15 до 6 (таблица 14).

Таблица 14 – Интегративные связи между составляющими показателями оксидантного статуса и белково-липидным спектром мембраны эритроцитов

Исследуемая группа	Корреляционные связи		
	Внутрисистемные	Межсистемные	Σ
Контрольная группа	28	15	43
Больные ЖКБ до лечения	5	6	11
МОА с галотаном	14	12	26
МОА с пропофолом	20	12	32
МОА с севофлураном	19	17	36

В группе пациентов, которым выполнили ЛХЭ в условиях общей анестезии с включением галотана, по сравнению с предоперационным периодом имеет место повышение количества достоверных взаимосвязей между составляющими структурно-функциональных свойств эритроцитов и оксидантного статуса до 26 (14 внутрисистемных и 12 – межсистемных) (таблица 14).

У пациентов, которые получили пропофол в составе МОА, имеет место повышение количества взаимосвязей до 32, тогда как в группе, где использовался севофлуран в качестве базового анестетика, количество взаимосвязей максимально увеличилось - до 36 (19 внутрисистемных и 17 – межсистемных связей) (таблица 14).

Выявленные тесные корреляционные связи между исследованными показателями на фоне использования различных схем общей анестезии у пациентов, оперированных по поводу ЖКБ, позволили сделать вывод о том, что в условиях использования севофлурана имеет место наименьшая выраженность изменений

белково-липидной организации мембраны эритроцитов и оксидантного статуса. Напротив, использование галотана оказывает наименьшее положительное действие на структурно-функциональные свойства эритроцитов и оксидантные параметры, не влияя существенно на количество внутри- и межсистемных интегративных связей между показателями.

Применение пропофола в качестве базового анестетика у пациентов при ЛХЭ оказывает промежуточный положительный эффект в отношении изученных свойств. Следует отметить, что полученные данные подтверждают результаты исследования, проведенные ранее, относительно разницы иммунных и системных метаболических нарушений в условиях применения указанных анестетиков [50; 51].

Таким образом, подтверждается приоритетное влияние изученных препаратов, которое позволяет, во-первых, рекомендовать использование севофлурана в целях максимального снижения риска развития послеоперационных осложнений, развивающихся на основе оксидантного стресса и нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов. Кроме того, это свидетельствует о необходимости разработки и внедрения эффективных способов профильной фармакологической коррекции нарушений при формировании протоколов анестезиологической защиты. Возможности использования средств с антиоксидантной активностью или цитопротекторными свойствами уже показаны при изучении коррекции подобных нарушений, как в условиях различной патологии, так и в периоперационном периоде [12; 18; 21; 44; 47; 68].

Далее нами устанавливались взаимосвязи между иммунными нарушениями и изменениями эритроцитарной мембраны.

При анализе цитокинового профиля до начала оперативного лечения у пациентов в плазме крови было обнаружено ($p < 0,05$) повышение концентрации провоспалительных (TNFα, IL-1α, IL-1β), компенсаторно противовоспалительных (IL-4, IL-1RA) и иммунорегуляторных цитокинов (IL-2, ГМ-КСФ и IFNγ) (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели состояния иммунитета у больных при ЛХЭ в условиях МОА на основе галотана, пропофола, севофлурана

Показатели, ед. измерения	1	2	3	4	5
	Здоровые	До лечения	МОА с галотаном	МОА с пропофолом	МОА с севофлураном
TNFα, пкг/мл	5,1 [4,8; 5,5]	15,9^{*1} [12,8; 16,8]	8,2^{*1,2} [7,2; 9,8]	9,9^{*1-3} [8,5; 10,8]	8,9^{*1,2,4} [8,5; 9,7]
IL-1α, пкг/мл	5,9 [5,7; 6,4]	14,7^{*1} [12,5; 16,8]	8,1^{*1,2} [7,2; 9,1]	7,3^{*1,2} [6,8; 7,8]	6,1^{*2-4} [5,6; 6,8]
IL-1β, пкг/мл	5,6 [5,2; 6,1]	13,5^{*1} [12,1; 15,6]	15,1^{*1,2} [14,2; 16,3]	8,6^{*1-3} [7,6; 9,6]	8,8^{*1-3} [7,8; 9,2]
ГМ-КСФ, пкг/мл	4,8 [4,2; 5,2]	29,2^{*1} [25,2; 34,7]	17,5^{*1,2} [16,2; 19,9]	4,5^{*2,3} [4,2; 5,0]	5,3^{*2,3} [4,8; 5,8]
IL-4, пкг/мл	5,9 [5,5; 6,3]	10,3^{*1} [9,2; 12,2]	6,8^{*2} [6,5; 7,1]	6,4^{*2} [6,1; 7,0]	11,6^{*1-4} [9,2; 13,1]
IL-1RA, пкг/мл	258 [201,1; 298,5]	447^{*1} [357; 564]	1525^{*1,2} [1235; 1689]	418^{*1-3} [369; 502]	1822^{*1-4} [1586; 2235]
IL-2, пкг/мл	6,0 [5,0; 6,5]	11,6^{*1} [8,9; 12,2]	10,9^{*1} [9; 12]	8,2^{*1,2} [7,6; 9,1]	6,0^{*2-4} [5,1; 7,2]
IFNγ, пкг/мл	3,1 [2,8; 3,4]	14,2^{*1} [13,1; 15,8]	10,6^{*1,2} [9,2; 12]	9,2^{*1,2} [8,5; 10,1]	10,0^{*1,2} [8,2; 12,4]
C_3, мг/дл	0,61 [0,5; 0,7]	0,15^{*1} [0,1; 0,2]	0,11^{*1,2} [0,09; 0,14]	0,15^{*1,3} [0,12; 0,18]	0,29^{*1-4} [0,2; 0,4]
C_{3a}, нг/мл	21,9 [19,3; 23,4]	38,0^{*1} [35; 41]	50,5^{*1,2} [45,6; 52,3]	26,7^{*1-3} [23,3; 29,5]	20,0^{*2-4} [18,1; 22,6]
C_4, мг/дл	0,28 [0,23; 0,32]	0,22^{*1} [0,18; 0,3]	0,04^{*1,2} [0,03; 0,06]	0,02^{*1,2} [0,01; 0,03]	0,29^{*2-4} [0,2; 0,4]
C_5, мг/дл	0,41 [0,3; 0,5]	1,17^{*1} [1,1; 1,3]	0,71^{*1,2} [0,6; 0,8]	1,64^{*1-3} [1,5; 1,8]	0,83^{*1,2,4} [0,7; 1,1]
C_{5a}, нг/мл	10,7 [9,5; 11,4]	14,7^{*1} [12,8; 16,7]	18,9^{*1,2} [17; 20]	10,4^{*2,3} [8,9; 11,5]	11,8^{*2,3} [9,9; 13,2]
C_1-инг., мкг/мл	468 [356; 500]	743^{*1} [658; 828]	683^{*1,2} [569; 722]	714^{*1,3} [656; 823]	687^{*1,2} [598; 756]
Фактор Н, мкг/мл	514 [428; 612]	141^{*1} [125; 157]	225^{*1,2} [185; 267]	85^{*1-3} [81; 86]	440^{*1-4} [368; 523]
фагоцитарный индекс, %	78,2 [75,2; 81,3]	68,1^{*1} [65,2; 70,7]	56,4^{*1,2} [53,6; 60,2]	70,5^{*1,3} [65,6; 73,3]	74,2^{*3} [69,8; 76,6]
ФЧ, абс.	7,2 [6,7; 7,5]	6,0^{*1} [5,2; 7,1]	4,2^{*1,2} [3,9; 4,5]	5,2^{*1-3} [4,8; 5,6]	6,9^{*2-4} [5,9; 7,5]
ИАФ	5,6 [5,1; 6]	4,1^{*1} [3,8; 4,7]	2,4^{*1,2} [2,1; 2,6]	3,7^{*1,3} [3,5; 3,9]	5,1^{*1-4} [4,8; 5,7]
НСТ-сп., %	7,5 [7,1; 8]	9,1^{*1} [8,5; 10,6]	12,3^{*1,2} [11; 14]	8,9^{*1,3} [8,5; 10,1]	7,8^{*2-4} [7,3; 8,2]
НСТ-стим., %	22,4 [20,2; 24,5]	29,3^{*1} [28,2; 32,2]	38,4^{*1,2} [37; 40]	28,5^{*1,3} [25,9; 30,2]	24,7^{*3} [22,3; 26,5]
ФРН, %	14,9 [12,8; 16,1]	20,2^{*1} [18; 22]	26,1^{*1,2} [25; 28]	19,6^{1,3} [18,1; 21,4]	16,9^{*2-4} [15,1; 17,2]

Примечание. 1. * - достоверность различий в сравниваемых группах ($p < 0,05$);
2. рядом со звездочкой цифры – группы, по которым даны различия.

В послеоперационном периоде у пациентов группы галотана выявлена ($p < 0,05$) нормализация уровня IL-4, еще больше повысилась концентрация IL-1β и IL-1RA, не изменился уровень IL-2, содержание остальных исследованных показателей системы цитокинов корригировалось, но не до контрольного уровня. У пациентов, получавших в составе МОА пропофол, по сравнению с первой группой, через 48 часов после выхода из наркоза определялась нормальная концентрация ГМ-КСФ, повышение содержания TNFα и снижение уровня IL-1β, IL-1RA, IL-2 ($p < 0,05$). При включении в МОА севофлурана, по сравнению с пропофолом, обнаружено нормальное содержание ИЛ-1α и IL-2, повышение концентрации IL-4 и IL-1RA при снижении уровня TNFα ($p < 0,05$) (таблица 15, рисунок 1).

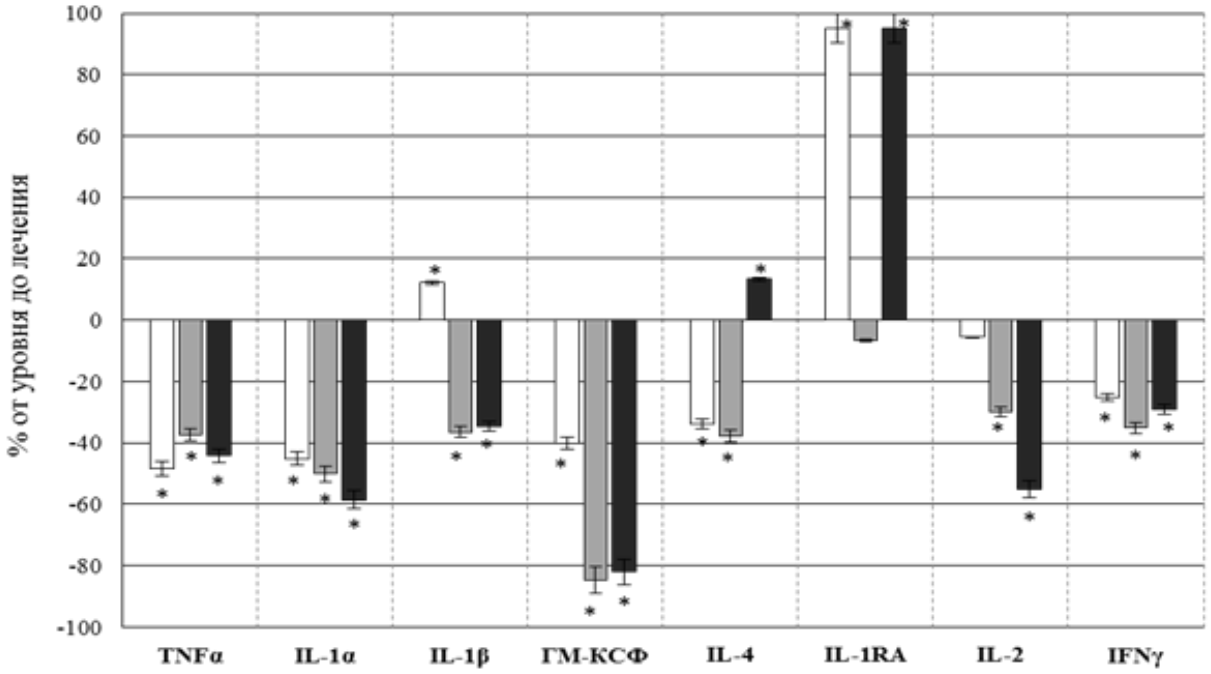

Рисунок 1 – Анализ уровня цитокинов в плазме крови пациентов групп сравнения

Примечания: 1 – горизонтальная линия – значения показателей у больных ЖКБ до оперативного лечения приняты за 100% (1 группа);

2 – белый столбик – значения показателей у больных, перенесших ЛХЭ в условиях МОА с галотаном (2 группа);

3 – серый столбик – значения показателей у больных, перенесших ЛХЭ в условиях МОА с пропофолом (3 группа);

4 – черный столбик – значения показателей у больных, перенесших ЛХЭ в условиях МОА с севофлураном (4 группа);

5 – * – показатели достоверно отличаются ($p < 0,05$) по отношению к 1 группе.

Выявлен также дисбаланс компонентов системы комплемента в периоперационном периоде ЛХЭ. Накануне операции у пациентов установлено статистически значимое повышение в плазме циркулирующей крови C_{3a}, C_5, C_{5a}-компонентов комплемента и C_1-ингибитора, снижение уровня C_3, C_4-компонентов комплемента и регуляторного фактора Н (таблица 15, рисунок 2).

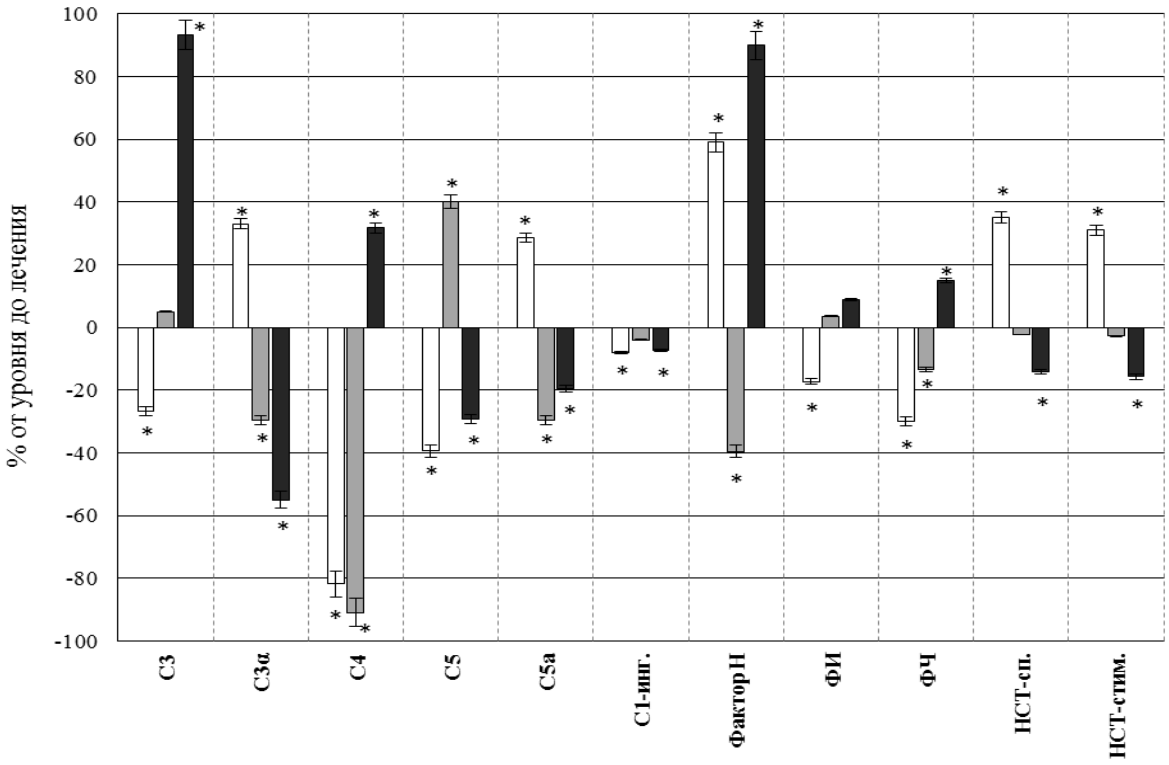

Рисунок 2 – Анализ состояния системы комплемента и функциональной активности нейтрофилов пациентов групп сравнения

Примечания: 1 – горизонтальная линия – значения показателей у больных ЖКБ до оперативного лечения приняты за 100% (1 группа);

2 – белый столбик – значения показателей у больных, перенесших ЛХЭ в условиях МОА с галотаном (2 группа);

3 – серый столбик – значения показателей у больных, перенесших ЛХЭ в условиях МОА с пропофолом (3 группа);

4 – черный столбик – значения показателей у больных, перенесших ЛХЭ в условиях МОА с севофлураном (4 группа);

5 – * – показатели достоверно отличаются ($p < 0,05$) по отношению к 1 группе.

На фоне проведения МОА с галотаном через 48 часов отмечено еще большее повышение концентрации C_{3a}, C_{5a} и фактора Н, дальнейшее снижение уровня C_3 и C_4, содержание остальных исследованных показателей системы комплемента

менялось в сторону контрольной группы. В группе пациентов, оперированных в условиях анестезии на основе пропофола, по сравнению с галотаном в послеоперационном периоде определялась нормализация концентрации C_{5a}, повышение содержания C_3 и C_5 и C_1-ингибитора, снижение уровня C_{3a} и фактора Н. В группе, где в качестве базового анестетика использовался севофлуран, обнаружено нормальное содержание C_{3a} и C_4, повышение концентрации C_3, фактора Н и снижение уровня C_5 ($p < 0,05$) (таблица 15, рисунок 2).

У пациентов с ЖКБ установлено в предоперационном периоде также снижение активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови (снижение фагоцитарного индекса, ФЧ, ИАФ) при повышении активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов (повышение НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН) (таблица 15, рисунок 2).

После ЛХЭ, выполненной в условиях анестезии на основе галотана, выявлено ($p < 0,05$) дополнительное угнетение активности и интенсивности фагоцитоза и дальнейшая активация кислородзависимой активности нейтрофилов. В группе пациентов, получавших в составе МОА пропофол, в отличие от предыдущей группы, показатели функционально-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов изменились в сторону уровня контрольной группы. У пациентов, которым поддержание анестезии проводили севофлураном, нормализовались параметры функционально-метаболической активности нейтрофилов, за исключением ИАФ. Его повышение было в сторону показателей здоровых доноров, но не достигло их значений (таблица 15, рисунок 2).

Многочисленные исследования подтверждают полученные нами данные об участии препаратов для анестезии на фоне хирургического стресса в иммунном гомеокинезе [50; 52; 85; 98; 141; 143; 144; 146; 193]. При этом параллельно констатируются изменения структурно-функциональных свойств мембраны красных клеток крови, проявляющиеся изменением представительности в мембране белков и липидов.

Полученные результаты не отвечают в настоящий момент на вопрос о механизмах влияния анестетиков на иммунные показатели и структурно-

функциональные свойства мембраны эритроцитов. Возможно, имеет место прямой механизм влияния компонентов анестезии на иммунокомпетентные клетки лимфоидной природы (непосредственно на иммунный статус) или анестетики влияют на мембрану эритроцитов и ее архитектонику, которая в свою очередь оказывает иммунотропные эффекты. Не исключено, что препараты обладают двумя этими эффектами: влиянием и на иммунокомпетентные клетки и на мембрану эритроцитов и процессы эти взаимообусловлены.

Нами проведен корреляционный анализ между показателями иммунного статуса на системном уровне и структурно-функциональными свойствами мембраны красных клеток крови пациентов при использовании различных схем сбалансированной общей анестезии при выполнении ЛХЭ на основе матрицы множественной корреляции Спирмена.

Установлено 28 достоверных связей между уровнем цитокинов и структурно-функциональными свойствами эритроцитов, при этом 9 для уровня IL-1β (АТБ, паллидин, Г-З-ФД, ФИ, ГФЛ, ФЛ, ХС, ТАГ, НЭЖК), по 6 связей для концентрации IL-2 (АТБ, паллидин, Г-З-ФД, ФХ, Х, ЭХ, ХС) и IFNγ (паллидин, Г-З-ФД, ФХ, Х, ЭХ, ХС), 3 связи для уровня TNFα (паллидин, ЭХ, ХС), по 2 связи для IL-1α и ГМ-КСФ (паллидин и ЭХ) (таблица 16).

Таблица 16 – Матрица множественной корреляции Спирмена между концентрацией цитокинов и структурно-функциональными свойствами эритроцитов

Показатели	TNFα	IL-1α	IL-1β	ГМ-КСФ	IL-4	IL-1RA	IL-2	IFNγ
α-спектрин	-0,40	-0,25	-0,75	-0,34	-0,10	-0,45	-0,64	-0,72
β-спектрин	-0,16	-0,01	-0,69	-0,16	-0,04	-0,61	-0,49	-0,56
Анкирин	-0,15	-0,05	-0,72	-0,21	0,11	-0,49	-0,56	-0,51
АТБ	-0,40	-0,38	***-0,93***	-0,56	-0,04	-0,43	***-0,81***	-0,71
Белок 4.1	-0,13	-0,27	0,45	-0,13	-0,27	0,48	0,28	0,24
Паллидин	***-0,85***	***-0,78***	***-0,90***	***-0,92***	-0,32	-0,06	***-0,95***	***-0,91***
Дематин	0,05	0,16	-0,50	0,04	0,33	-0,36	-0,38	-0,28
Белок 4.5	0,18	0,23	-0,19	0,20	0,69	0,08	-0,25	0,03
Актин	-0,04	-0,17	0,32	-0,14	-0,47	0,11	0,31	0,18

Продолжение таблицы 16

Показатели	TNFα	IL-1α	IL-1β	ГМ-КСФ	IL-4	IL-1RA	IL-2	IFNγ
Г-З-ФД	-0,74	-0,63	***-0,83***	-0,64	-0,18	-0,14	***-0,84***	***-0,88***
ТП	-0,23	-0,21	0,52	0,01	-0,50	0,34	0,40	0,10
Г-S-T	0,43	0,64	-0,10	0,50	0,13	-0,68	0,18	0,03
ФХ	-0,64	-0,48	-0,74	-0,47	-0,13	-0,18	-0,73	***-0,81***
ЛФХ	0,00	-0,09	0,60	0,07	-0,26	0,44	0,46	0,35
ФЭ	-0,37	-0,13	-0,49	-0,10	0,02	-0,22	-0,45	-0,58
ФС	-0,23	-0,10	-0,63	-0,17	0,18	-0,30	-0,56	-0,51
ФИ	-0,16	-0,22	***-0,88***	-0,48	0,10	-0,49	-0,73	-0,52
ГФЛ	-0,38	-0,30	***-0,77***	-0,42	0,06	-0,33	-0,74	-0,66
СМ	-0,20	-0,08	-0,75	-0,26	-0,03	-0,60	-0,57	-0,59
ФЛ	-0,35	-0,27	***-0,82***	-0,40	0,05	-0,37	-0,72	-0,66
Х	0,73	0,63	0,60	0,62	0,11	0,06	***0,85***	***0,85***
ЭХ	***0,97***	***0,94***	0,75	***0,89***	0,52	-0,01	***0,82***	***0,94***
ХС	***0,83***	0,75	***0,82***	0,73	0,24	0,04	***0,88***	***0,91***
ТАГ	0,28	0,26	***0,90***	0,50	0,25	0,70	0,66	0,67
МАГ и ДАГ	-0,02	-0,02	0,70	0,20	-0,32	0,41	0,56	0,33
НЭЖК	0,30	0,28	***0,81***	0,43	-0,21	0,25	0,67	0,57
Сумма	**3**	**2**	***9***	**2**	**-**	**-**	**6**	**6**

Примечание: Жирным курсивом отмечены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$).

При анализе матрицы множественной корреляции между показателями компонентов системы комплемента в плазме крови и белково-липидным спектром мембраны эритроцитов выявлено 46 достоверных связей, при этом 15 для уровня C_3 (α-спектрин, β-спектрин, анкирин, АТБ, паллидин, Г-З-ФД, ФХ, ФЭ, ФС, ГФЛ, СМ, ФЛ, Х, ХС, НЭЖК), 13 связей для уровня C_4 (анкирин, белок 4.1, дематин, белок 4.5, актин, ТП, ЛФХ, ФЭ, ФС, ГФЛ, ФЛ, МАГ и ДАГ, НЭЖК), 5 связей для концентрации С3а (АТБ, ФИ, ТАГ, МАГ и ДАГ, НЭЖК), 5 связей для концентрации C_1-ингибитора (α-спектрин, Г-З-ФД, ФХ, Х, ХС) и фактора Н (Г-З-ФД, ФХ, ФЭ, Х, ХС), 3 связи для уровня C_{5a} (АТБ, ФИ, ТАГ) (таблица 17).

Таблица 17 – Матрица множественной корреляции Спирмена между концентрацией компонентов системы комплемента и структурно-фунциональными свойствами эритроцитов

Показатели	C_3	$C_{3\alpha}$	C_4	C_5	C_{5a}	C_1-инг.	Фактор Н
α-спектрин	***0,96***	-0,67	0,74	-0,54	-0,61	***-0,83***	0,75
β-спектрин	***0,85***	-0,63	0,75	-0,37	-0,62	-0,69	0,57
Анкирин	***0,84***	-0,71	***0,84***	-0,37	-0,66	-0,64	0,63
АТБ	***0,79***	***-0,89***	0,71	-0,30	***-0,85***	-0,71	0,68
Белок 4.1	-0,66	0,50	***-0,76***	0,32	0,45	0,45	-0,48
Паллидин	***0,81***	-0,75	0,35	-0,40	-0,69	-0,74	0,74
Дематин	0,71	-0,57	***0,92***	-0,40	-0,48	-0,48	0,59
Белок 4.5	0,46	-0,39	***0,96***	-0,46	-0,18	-0,21	0,59
Актин	-0,64	0,43	***-0,97***	0,56	0,25	0,43	-0,67
Г-З-ФД	***0,98***	-0,70	0,67	-0,67	-0,57	***-0,91***	***0,91***
ТП	-0,53	0,69	***-0,86***	0,09	0,63	0,23	-0,40
Г-S-Т	0,35	-0,11	0,54	-0,11	-0,18	-0,22	0,06
ФХ	***0,79***	-0,62	0,75	-0,74	-0,48	***-0,91***	***0,92***
ЛФХ	-0,75	0,66	***-0,89***	0,33	0,59	0,52	-0,57
ФЭ	***0,89***	-0,40	***0,84***	-0,70	-0,26	-0,70	***0,83***
ФС	***0,87***	-0,63	***0,92***	-0,57	-0,50	-0,69	0,67
ФИ	0,73	***-0,92***	0,66	-0,04	***-0,92***	-0,49	0,48
ГФЛ	***0,93***	-0,69	***0,84***	-0,48	-0,70	-0,75	0,73
СМ	***0,86***	-0,72	0,74	-0,31	-0,71	-0,69	0,57
ФЛ	***0,92***	-0,73	***0,83***	-0,46	-0,70	-0,74	0,75
Х	***-0,76***	0,69	-0,70	0,70	0,54	***0,88***	***-0,94***
ЭХ	-0,72	0,53	-0,14	0,48	0,47	0,60	-0,69
ХС	***-0,94***	0,67	-0,57	0,67	0,54	***0,90***	***-0,91***
ТАГ	-0,71	***0,81***	-0,46	0,03	***0,90***	0,62	-0,39
МАГ и ДАГ	-0,69	***0,80***	***-0,85***	0,17	0,74	0,42	-0,52
НЭЖК	***-0,86***	***0,86***	***-0,88***	0,39	0,74	0,63	-0,75
Сумма	**15**	**5**	**13**	**-**	**3**	**5**	**5**

Примечание: Жирным курсивом отмечены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$).

При оценке взаимосвязей между фагоцитарной и кислородзависимой активностью нейтрофилов периферической крови и морфофункциональными свойствами эритроцитов установлено 57 достоверных связей: 17 связей для ФЧ (α-спектрин, β-спектрин, анкирин, АТБ, белок 4.1, дематин, актин, ТП, ФХ, ЛФХ, ФС, ФИ, ГФЛ, СМ, ФЛ, МАГ и ДАГ, НЭЖК), 14 связей для значений НСТ-теста стимулированного (α-спектрин, β-спектрин, анкирин, АТБ, ТП, ЛФХ, ФС, ФИ, ГФЛ, СМ, ФЛ, ТАГ, МАГ и ДАГ, НЭЖК), 13 для значения фагоцитарного индекса (α-спектрин, β-спектрин, анкирин, АТБ, ТП, ЛФХ, ФИ, ГФЛ, СМ, ФЛ, ТАГ, МАГ и ДАГ, НЭЖК), так же 13 связей для значений НСТ-теста спонтанного (α-спектрин, β-спектрин, анкирин, АТБ, ТП, ЛФХ, ФИ, ГФЛ, СМ, ФЛ, ТАГ, МАГ и ДАГ, НЭЖК) (таблица 18).

Таблица 18 – Матрица множественной корреляции Спирмена между функциональными параметрами полиморфноядерных лейкоцитов и структурно-функциональными свойствами эритроцитов

Показатели	Фагоцитарный индекс	ФЧ	НСТ-сп.	НСТ-стим.
α-спектрин	***0,84***	***0,88***	***-0,78***	***-0,84***
β-спектрин	***0,83***	***0,86***	***-0,80***	***-0,84***
Анкирин	***0,89***	***0,94***	***-0,87***	***-0,90***
АТБ	***0,97***	***0,91***	***-0,93***	***-0,96***
Белок 4.1	-0,73	***-0,85***	0,74	0,75
Паллидин	0,70	0,58	-0,61	-0,68
Дематин	0,74	***0,91***	-0,75	-0,60
Белок 4.5	0,52	0,80	-0,58	-0,58
Актин	-0,61	***-0,85***	0,63	0,65
Г-З-ФД	0,75	0,73	-0,67	-0,75
ТП	***-0,83***	***-0,90***	***0,88***	***0,86***
Г-S-T	0,39	0,49	-0,42	-0,41
ФХ	0,73	***0,82***	-0,65	-0,73
ЛФХ	***-0,84***	***-0,93***	***0,85***	***0,76***
ФЭ	0,60	0,75	-0,55	-0,62

Продолжение таблицы 18

Показатели	Фагоцитарный индекс	ФЧ	НСТ-сп.	НСТ-стим.
ФС	0,60	***0,94***	-0,68	***-0,82***
ФИ	***0,99***	***0,90***	***-0,98***	***-0,99***
ГФЛ	***0,91***	***0,96***	***-0,88***	***-0,92***
СМ	***0,89***	***0,89***	***-0,86***	***-0,89***
ФЛ	***0,92***	***0,95***	***-0,88***	***-0,92***
Х	-0,75	-0,60	0,66	0,75
ЭХ	-0,46	-0,34	0,34	0,42
ХС	-0,69	-0,70	0,60	0,68
ТАГ	***-0,91***	-0,74	***0,87***	***0,89***
МАГ и ДАГ	***-0,92***	***-0,96***	***0,94***	***0,94***
НЭЖК	***-0,95***	***-0,99***	***0,93***	***0,96***
Сумма	**13**	**17**	**13**	**14**

Примечание: Жирным курсивом отмечены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$).

Мы определили также наличие достоверных связей в зависимости от группы пациентов между различными системами структурно-функциональных свойств эритроцитов и иммунных показателей: белковый и липидный спектр мембраны эритроцитов, система цитокинов, комплемента и функционально-метаболическая активность нейтрофилов (ФМА) периферической крови (внутри- и межсистемная интеграции).

У лиц контрольной группы документировано наличие 51 достоверной коррелятивной связи, 32 из которых – внутрисистемные, а 19 – межсистемные. У пациентов с ЖКБ, хроническим калькулезным холециститом наблюдается резкое снижение количества таких коррелятивных связей – до 17, преимущественно за счет снижения количества внутрисистемных – до 8 и межсистемных – до 9 (таблица 19). В группе пациентов, которым выполнили ЛХЭ под общей анестезией с использованием галотана, по сравнению с предоперационным периодом, имеет место повышение количества достоверных взаимосвязей между составляющими структурно-функциональных свойств эритроцитов и показателями иммунного

статуса до 31 (16 внутрисистемных и 15 – межсистемных). У больных, которым оперативное вмешательство проводилось в условиях анестезии на основе пропофола, наблюдается повышение количества взаимосвязей между составляющими до 41, тогда как использование севофлурана в составе МОА позволило максимально увеличить количество взаимосвязей до 44 (24 внутрисистемных и 20 – межсистемных связей) (таблица 19).

Таблица 19 – Интегративные связи между составляющими иммунного статуса и структурно-функциональными свойствами эритроцитов (абс.)

Исследуемая группа	Корреляционные связи		
	внутрисистемные	межсистемные	Σ
Контрольная группа	32	19	51
Больные ЖКБ до лечения	8	9	17
МОА с галотаном	16	15	31
МОА с пропофолом	25	16	41
МОА с севофлураном	24	20	44

Выявленные тесные корреляционные связи между исследованными структурно-функциональными свойствами эритроцитов и показателями иммунного статуса на фоне использования различных схем общей анестезии у пациентов, оперированных по поводу ЖКБ, позволяют сделать вывод о важной роли эритроцитов в регуляции иммунного гомеостаза в условиях хирургического стресса.

Роли эритроцитов в регулировании иммунологических функций посвящено множество работ, остается еще не до конца доказанный на патогенетическом уровне механизм участия эритроцитов в регуляции иммунного ответа. Трудно себе представить, что на один лейкоцит, который измеряется в общем анализе крови в 10^9/л, не влияет в 1000 раз преобладающая популяция в крови красных клеток крови – эритроцит (10^{12}/л). Так, одним из механизмов непосредственного участия мембраны эритроцитов в регулировании иммунного гомеостаза можно считать ее сорбционные свойства, обусловленные, как раз, представительностью в

мембране белков, липидов и их фракций. Возможно, поэтому имеются тесные связи между фагоцитарной и кислородзависимой активностью нейтрофилов периферической крови и представительностью в мембране эритроцитов различных фракций липидов и белков. Сорбционно-транспортные свойства мембраны эритроцитов обуславливают контакт фагоцитов с антигенами, которые и транспортирует эритроцит, тем самым влияя на фагоцитарную и кислородзависимую активность нейтрофилов периферической крови [45].

Достоверным в настоящее время является факт того, что красные клетки крови обладают цитотоксической активностью, т.к. на их мембране экспрессирован кластер дифференцировки CD35 (рецептор иммуноадгезии), который является рецептором к компоненту системы комплемента – C_{3b}, образующийся при активации системы комплемента и в первую очередь – C_3. C_{3b}-компонент системы комплемента – ключевое и важное звено для того, чтобы C_4-C_6 компоненты образовали «литический компонент» [122; 163]. Данный факт подтверждается и нашими данными, т.к. именно между структурно-функциональными свойствами мембраны красных клеток крови и уровнем в плазме крови компонентов системы комплемента было получено наибольшее количество достоверных связей (46 связей для компонентов системы комплемента по сравнению с 28 связями для цитокинов) (таблицы 16 и 17).

Полученные результаты дают возможность полагать, что ряд механизмов иммуномодуляции в периоперационном периоде реализуется через периферическое звено эритрона. Не исключено и обратное воздействие. Таким образом, наименьшее влияние на показатели иммунного статуса будет оказывать тот анестетик, который будет в наименьшей степени влиять на микроархитектонику мембраны эритроцитов (представительность в мембране белков и липидов). В этой связи можно предполагать, что использование севофлурана у пациентов с ЖКБ при выполнении ЛХЭ обладает наименьшим негативным воздействием на иммунологическую реактивность по сравнению с галотаном и пропофолом.

При суммарной оценке взаимосвязей и взаимообусловленности структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов и показателей иммунного и ок-

сидантного статусов при использовании различных методов МОА в условиях ЛХЭ у больных с ЖКБ были получены следующие результаты (таблица 20).

Таблица 20 – Взаимосвязь системных иммунных и оксидантных эритроцитарных нарушений с белково-липидным спектром мембраны эритроцитов в исследуемых группах (количество достоверных связей)

Группы показателей	Цитокины	Система комплемента	ФМА нейтрофилов	Оксидантный статус	Сумма
	TNFα, IL-1α, IL-1β, ГМ-КСФ, IL-4, IL-1RA, IL-2, IFNγ	C_3, $C_{3\alpha}$, C_4, C_5, C_{5a}, C_1-инг., фактор Н	ФИ, ФЧ, НСТ-сп., НСТ-стим.	МДА, АГП, ОАА, Каталаза, СОД, CM_{NO}	
Белки мембраны	11	17	23	51	102
Липиды мембраны	17	29	34	57	137
Сумма	28	46	57	108	239

У пациентов исследуемых групп установлено большее количество достоверных взаимосвязей между показателями локального оксидантного статуса и иммунного статуса и представительностью липидов в мембране эритроцитов, чем с показателями белкового спектра (137 связей по сравнению со 102). Данная пропорция превалирования количества связей между липидным спектром и иммунно-оксидантными параметрами отмечается вне зависимости от группы показателей: цитокины (17 по отношению к 11), система комплемента (29 и 17 соответственно), ФМА нейтрофилов (34 и 23 соответсвенно) и оксидантный статус (57 и 51 соответственно) (таблица 20).

Наибольшее количество связей обнаружено между 6 показателями оксидантного статуса и представительностью белков и липидов в мембране красных клеток крови – 108 связей, затем между 4 показателями ФМА нейтрофилов периферической крови – 57 связей, системой комплемента – 46 связей, и наименьшее

количество обнаружено для концентрации цитокинов в плазме крови – 28 связей (таблица 20).

Таким образом, чем большее количество связей обнаруживается, тем более вероятно взаимовлияние структуры мембраны эритроцитов и изучаемого звена гомеостаза. По степени взаимного воздействия свойств мембраны и соответствующих параметров их можно расположить в следующей последовательности (в порядке снижения влияния): оксидантный статус → ФМА нейтрофилов → система комплемента → цитокины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЖКБ остается одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Конкременты в желчном пузыре выявляются у 10-15% взрослого населения. На сегодняшний день хирургические проблемы ЖКБ в 90-95% наблюдений могут быть решены с помощью миниинвазивных технологий. «Золотым стандартом» является выполнение ЛХЭ. Видеоэндоскопическая хирургия имеет несомненные преимущества. Но, несмотря на это, выполнение ЛХЭ сопряжено с риском развития осложнений в периоперационном периоде, более 60% из которых не связаны с оперативной техникой [1; 56; 116; 165; 175; 191]. В связи с этим все большее значение приобретает решение вопросов анестезиологического обеспечения данных операций. Негативное влияние повышенного давления в брюшной полости, системная абсорбция углекислого газа, позиционирование пациента на операционном столе – основные агрессивные факторы, сопровождающие выполнение ЛХЭ. Большинство исследователей наиболее адекватным и безопасным методом анестезиологической защиты пациента при данных операциях считает многокомпонентную сбалансированную общую анестезию с эндотрахеальной интубацией и контролируемой вентиляцией легких. Открытым на сегодняшний день остается вопрос выбора компонентов общей анестезии. Продолжаются исследования по сравнению их клинической эффективности. Основное требование к современным анестезиологическим препаратам – полноценная защита пациентов от хирургической агрессии. Однако всем им присущи, наряду с основными положительными свойствами, и определенные нежелательные эффекты. Изменения клеточного гомеостаза, иммунной и оксидантной систем, метаболических и нейроэндокринных показателей на фоне хирургического стресса приводят к увеличению риска развития осложнений [22; 50; 144; 146; 166; 170; 208].

Выбор периферического звена эритрона как объекта исследования клеточного гомеокинеза в периоперационный период обоснован рядом причин. Эритроцит выполняет множество важнейших для организма функций. Это сопряжено со способностью поддержания морфологической и функциональной целостности

мембраны, формы клетки с обратимой деформируемостью. Одновременно с постоянством указанных свойств, эритроцит должен быть способен к обратимому их изменению в определенных пределах, при непрерывно меняющихся условиях функционирования организма [38; 67; 87; 95; 97]. Ключевая роль в детерминации гомеостаза и функциональной активности клетки принадлежит плазматической мембране. В то же время мембрана эритроцитов обладает рядом специфических черт, определяющих функции этих клеток, связанных с участием в патогенезе многих процессов и, часто имеющими пока неизвестные предназначения и свойства. К тому же простота строения периферического звена эритрона и возможности его изучения позволяют обобщить информацию как универсальную для всех клеточных систем [35; 67; 95; 97; 113].

Немногочисленность исследований о структурно-функциональных свойствах эритроцитов при выполнении ЛХЭ на фоне общей анестезии, о влиянии различных видов анестетиков на возникновение и выраженность эритроцитарного оксидантного стресса, о взаимосвязи эритроцитарных показателей с иммунным статусом предопределило целесообразность их детального изучения для выбора наиболее безопасного метода анестезиологического пособия.

Для решения очерченного нами круга задач проведено исследование, в которое было включено 68 пациентов женского пола, госпитализированных по поводу ЖКБ, хронического калькулезного холецистита. Для хирургического лечения пациентов была выполнена ЛХЭ в условиях МОА с тотальной миоплегией и ИВЛ. В ходе исследования в зависимости от основного анестетика больные были разделены на 3 группы. Для поддержания анестезии использовали галотан, пропофол или севофлуран. Группы были сопоставимы по количеству больных, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, степени анестезиологического риска, течению интра- и послеоперационного периода.

Учитывая стабильность гемодинамических показателей у пациентов всех групп, представленные схемы анестезии клинически были достаточными для обеспечения адекватной защиты при данном виде оперативного вмешательства.

Далее мы провели оценку влияния основных компонентов анестезии на

фоне хирургического стресса на клеточный гомеостаз.

У пациентов до оперативного вмешательства установлено снижение содержания в эритроцитарной мембране 50% исследованных белков: паллидина, Г-3-ФД, α-спектрина, анкирина, β-спектрина и АТБ. После ЛХЭ, выполненной в условиях общей анестезии на основе галотана, выявлено изменение содержания всех исследованных белков (100%) по сравнению с предоперационным периодом: повышение уровня актина, тропомиозина и белка полосы 4.1, снижение белка полосы 4.5 дематина, Г-S-T и в большей степени анкирина, α- и β-спектрина и АТБ. Использование пропофола в качестве базового анестетика на фоне хирургического стресса также привело к изменению уровней белков (до 83,3% нарушений) по сравнению с предоперационным периодом: снижение дополнительно представительности Г-S-T, дематина, белка полосы 4.5, анкирина, α- и β-спектрина и повышение актина и белка полосы 4.1. Оперативное вмешательство под МОА на основе севофлурана, привело к минимальным изменениям в пептидном спектре мембраны эритроцитов. Оказался повышенным белок полосы 4.1 и сниженным Г-S-T, содержание остальных 10 белков осталось или на дооперационном уровне, или нормализовалось до уровня содержания у контрольной группы.

Известно, что основным фактором, определяющим слаженное функционирование эритроцитарной мембраны, является строгая упорядоченность расположения трансмембранных и цитоскелетных белков. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в послеоперационном периоде ЛХЭ, выполненной в условиях МОА с различными базовыми анестетиками в составе, наблюдаются количественные изменения содержания белков мембраны эритроцитов. Максимальный диапазон динамики вышеуказанных показателей отмечен в группе, где поддержание анестезии проводилось галотаном, минимальный при использовании севофлурана. Полученные результаты, с учетом роли исследованных белков, позволяют предположить выраженные в различной степени нарушения стабилизации, структурообразования, гибкости мембраны и внутриклеточного метаболизма клетки. Кроме того, может также меняться

антигенная структура мембраны, что вызывает нарушение механизмов регулирования иммунологических функций организма [38; 45; 113].

При изучении липидной фазы мембраны эритроцитов у пациентов с ЖКБ до хирургического лечения выявлено снижение содержания ФЛ за счет фракций ФХ, ФЭ, ФС, ФИ и СМ, соотношений ФХ/ФЭ, ФХ/ФС, ФХ/ФИ, повышение уровня ЛФХ, Х, ЭХ, всех ацильных фракций (ТАГ, сумма МАГ и ДАГ), НЭЖК, соотношений ЛФХ/ФХ, ХС/ФЛ, Х/ЭХ.

В группе пациентов, перенесших ЛХЭ под МОА с галотаном в составе, по сравнению с предоперационным периодом выявлено более выраженное снижение ФС, ФИ, СМ, ГФЛ, ФЛ, соотношения СМ/ФЭ и повышение ЛФХ, всех ацильных фракций, НЭЖК, соотношений ЛФХ/ФХ, СМ/ФХ, ФХ/ФС, ФХ/ФИ, Х/ЭХ. Операция в условиях анестезии на основе пропофола по сравнению с галотаном в меньшей степени изменила содержание в мембране эритроцитов ЛФХ, ФИ, СМ, ФЛ, ацильных фракций, НЭЖК, соотношения ЛФХ/ФХ, СМ/ФЭ, ФХ/ФИ. При использовании севофлурана в качестве базового анестетика повышалось только содержание ЛФХ, уровень ФЭ нормализовался, представительность 6 мембранных липидов оказалась достоверно приближена, но не достигла значений контрольной группы (ФХ, ФИ, Х, ЭХ, ХС, НЭЖК). Остальные показатели остались на предоперационном уровне (ФС, ГФЛ, СМ, ФЛ, ТАГ, МАГ+ДАГ).

Изменения содержания и соотношений липидов (особенно СМ/ГФЛ, Х/ФЛ) нарушает механическую прочность, текучесть мембраны и ее проницаемость. Обращает на себя внимание также значительное повышение в первой и второй группах уровня ЛФХ, который обладает способностью снижать чувствительность клетки к действию наружных сигналов [9; 53; 97; 95; 110].

Обнаруженная у больных с ЖКБ в предоперационном периоде модификация состава мембраны эритроцитов обусловлена, вероятнее всего, наличием хронического воспалительного процесса в стенке желчного пузыря. Однородность групп по полу, возрасту, соматическому статусу, объему оперативного вмешательства и длительности анестезиологического пособия позволяет предположить, что разница динамики показателей белково-липидного

спектра в группах связана с использованием различных компонентов анестезии.

Изменения количества и соотношения периферических, интегральных белков и фосфолипидов в структуре мембран сопровождаются перестройкой архитектоники цитоскелета с нарушением деформируемости, формы и функциональной активности клетки. Это сопровождается расстройством локальной перфузии тканей, состоянием тромботической готовности, нарушением газотранспортной и других функций клетки [71; 72; 115; 138].

Одним из возможных механизмов изменений белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при хирургических вмешательствах является интенсификация системных свободнорадикальных процессов, в результате чего возрастает чувствительность клеток к перекисным процессам. Несмотря на низкую травматичность оперативной техники, условия выполнения ЛХЭ (внутрибрюшная гипертензия и положение Фовлера) не исключают под влиянием элементов ишемии-реперфузии возникновения системного оксидантного стресса. Активные формы кислорода нарушают целостность клеточных мембран, активируют патологические внутриклеточные процессы [14; 51; 79; 80; 84; 109].

В нашей работе у пациентов выявлена предоперационная нтенсификация процессов ПОЛ в эритроцитах (повышение концентрации МДА и АГП) на фоне отсутствия изменений со стороны исследованых покателей антиоксидантной защиты (ОАА, активность ферментов СОД и каталазы). Кроме этого, установлено снижение сорбционной способности эритроцитов (СЕГ, ССЭ), вероятно связанное с изменениями содержания и соотношения представителей белково-липидного спектра мембраны эритроцитов.

Через 48 часов после ЛХЭ в группе, где анестезия поддерживалась галотаном, выявлено снижение всех показателей антиоксидантной защиты, еще большее увеличение концентрации в эритроцитах продуктов ПОЛ и нарушения параметров, характеризующих сорбционные свойства эритроцитов. У пациентов при включении пропофола в качестве основного анестетика изменения показателей оксидантного метаболизма эритроцитов заняли промежуточное положение. Оперативное вмешательство в условиях анестезии на основе

севофлурана оказало минимальное влияние на внутриэритроцитарный метаболизм и сорбционные способности мембраны.

Оксидантные нарушения могут повлиять на течение различных этапов хирургического лечения. Показано наличие существенного воздействия степени выраженности локального и системного окислительного стресса в периоперационном периоде на аритмогенную активность миокарда, на развитие эндотелиальной дисфункции, послеоперационных когнитивных расстройств, синдрома системной воспалительной реакции, сердечной и острой почечной недостаточности, острых коронарных событий [11; 33; 65; 79; 80]. Кроме того, окислительный стресс способствует активизации различных факторов транскрипции, связанных с воспалением, с последующей экспрессией воспалительных медиаторов, отягчающих иммунный ответ [131; 185].

При количественном и качественном (по степеням расстройств) сопоставлении числа всех нарушенных исследованных параметров структурно-функциональных свойств эритроцитов выявлено, что в группе пациентов, перенесших ЛХЭ под МОА с включением галотана, нарушенными оказались 100% параметров, из них с I степенью 46,5%, со II и III соответственно 34,9% и 18,6%. При использовании пропофола в качестве базового анестетика были изменены 86% показателей, из них с I, II и III степенью соответственно 44,2%, 25,6% и 16,3%. Включение севофлурана привело к минимизации изменений морфофункциональных параметров эритроцитов – 65,1%, из которых I степени 53,5%, а II и III - 4,7% и 7%.

В патогенезе развития ряда послеоперационных осложнений важное место занимает нарушение механизмов иммунорегуляции. К ним относятся не только осложнения гнойно-воспалительного характера, например, доказано участие некоторых цитокинов в патогенезе кардиоваскулярной патологии, в том числе в возникновении критических инцидентов, в развитии тромботических событий [57; 89]. В настоящее время очевидно, что использование препаратов для анестезии при выполнении оперативных вмешательств оказывает различные воздействия на иммунный статус. Накоплены данные и о физиологической роли

эритроцитов, согласно которым эти клетки являются важным звеном в иммунном гомеокинезе [45; 151; 163; 164].

При анализе некоторых иммунологических показателей обнаружены разнонаправленные эффекты изучаемых анестетиков. У пациентов в группе севофлурана через 48 часов динамика к нормализации концентрации отмечается у большего числа цитокинов, показателей системы комплемента и фагоцитарной активности циркулирующих нейтрофилов. Результаты исследования подтверждают ранее полученные данные о влиянии галотана, пропофола, севофлурана на иммунный статус, в том числе после выполненной ЛХЭ [50; 52].

Для того чтобы разобраться во вкладе мембранной трансформации периферического звена эритрона в модуляцию иммунной реактивности и собственно метаболизма самой клетки при ЛХЭ в условиях применения различных компонентов анестезии нами проведена оценка взаимосвязей и взаимообусловленности между изученными показателями. При анализе на основе матрицы множественной корреляции Спирмена было установлено 238 достоверных связей. Большее количество взаимосвязей обнаружилось между данными оксидантного статуса красных клеток крови, иммунного статуса на системном уровне и представительностью липидов в мембране эритроцитов, чем с показателями белкового спектра (137 связей по сравнению со 101). Данная пропорция превалирования количества связей отмечается вне зависимости от группы показателей.

Наибольшее количество связей обнаружено между 6 показателями оксидантного статуса и представительностью белков и липидов в мембране красных клеток крови – 108 связей, затем между 4 показателями ФМА нейтрофилов периферической крови – 57 связей, системой комплемента – 45 связей. Наименьшее количество обнаружено для концентрации цитокинов в плазме крови – 28 связей.

По степени взаимовлияния структуры мембраны эритроцитов на изучаемые компоненты иммунного и локального оксидантного статусов их можно расположить в следующей последовательности (по степени снижения влияния):

оксидантный статус ФМА нейтрофилов → система комплемента → цитокины. Выявленные тесные корреляционные связи позволяют сделать вывод о важной роли эритроцитов в регуляции соответствующих звеньев гомеостаза в условиях применения различных компонентов анестезии при ЛХЭ.

Таким образом, можно предположить, что наименьшее влияние на показатели иммунного и оксидантного статуса будет оказывать тот анестетик, который будет в наименьшей степени влиять на микроархитектонику мембраны эритроцитов (представительность в мембране белков и липидов). Учитывая полученные результаты, были сделаны выводы о наименьшем негативном воздействии севофлурана на соответствующие показатели гомеостаза, прямом или опосредованном, у пациентов при выполнении ЛХЭ.

Подводя итоги, можно констатировать, что многокомпонентная общая анестезия на основе севофлурана создает наиболее благоприятные условия для восстановления структуры и функции мембран, обеспечивает адекватную анестезиологическую защиту клеток от окислительного стресса, на что указывает динамика показателей белково-липидного спектра мембраны, активности процессов липидпероксидации и антиоксидантной защиты и сорбционной способности эритроцитов.

Результаты оценки корреляционных взаимодействий дезорганизации мембраны с показателями внутриэритроцитарного метаболизма и иммунного статуса дают основания предполагать, что сохранение структуры и функциональной активности красных клеток крови способствует снижению негативного влияния анестетиков на иммунологическую реактивность организма.

С учетом хорошо изученной связи нарушений морфофункциональных свойств эритроцитов с развитием ряда патофизиологических процессов, можно говорить об их клинико-патогенетическом значении и при оперативных вмешательствах. Особенно актуально это при исходно высоком операционнно-анестезиологическом риске: глубокие общесоматические расстройства, хирургическое вмешательство с техническими трудностями и т.д. В комбинации с другими нарушениями гомеостаза выявленные изменения под действием анестетиков

могут играть существенную роль в развитии периоперационных осложнений. Это позволяет обосновать применение методики общей сбалансированной анестезии на основе севофлурана при ЛХЭ как наиболее безопасной, снижающей риск развития возможных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с желчнокаменной болезнью в предоперационном периоде выявлены разнонаправленные изменения содержания 50 % исследованных белков, 91,3 % липидов в эритроцитарной мембране и интенсификация процессов липидпероксидации на фоне снижения антиоксидантной защиты в эритроцитах.

2. Через 48 ч после лапароскопической холецистэктомии, выполненной в условиях многокомпонентной общей анестезии на основе галотана, отмечаются разнонаправленные нарушения 100 % исследованных белков мембраны эритроцитов, определяющих структурную целостность и фукциональную активность клетки. После использования пропофола и севофлурана измененными оказались соответственно 83,3 % и 58,3 % мембранных белков.

3. Воздействие галотана или пропофола в качестве базовых анестетиков в составе общей анестезии на фоне операционного стресса оказывает более выраженное, по сравнению с предоперационным периодом, снижение всех представителей фосфолипидов, повышение лизофосфатидилхолина, моно-, ди- и триацилглицеролов и свободных жирных кислот. При использовании севофлурана изменения представительности мембранных липидов оказались минимальными.

4. Операционный стресс и анестезия на основе галотана, в меньшей степени пропофола, снижает в эритроцитах факторы антиоксидантной защиты (общую антиокислительную активность, активность каталазы и супероксиддисмутазы), сорбционные свойства эритроцитов, концентрацию стабильных метаболитов оксида азота, повышает уровень продуктов перекисного окисления липидов. Применение севофлурана оказывает минимальное влияние на метаболические показатели эритроцитов.

5. Выявлены тесные корреляционные связи между дезорганизацией пептидного и липидного состава эритроцитарной мембраны и показателями системного иммунитета и оксидантного статуса красных клеток крови.

6. Обоснован рейтинг безопасности многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии (в порядке снижения): на основе севоф-

лурана → пропофола → галотана, с учетом отрицательного воздействия на показатели оксидантного статуса и содержание белков и липидов в мембране эритроцитов.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется использовать показатели перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты эритроцитов, содержания и соотношения фракций липидов и белков их мембраны при лапароскопической холецистэктомии для выбора компонентов анестезии с целью снижения риска возможных осложнений, которые могут наступить в интраоперационном и послеоперационном периодах.

2. Для уменьшения отрицательного воздействия на окислительный метаболизм и состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов при лапароскопической холецистэктомии целесообразно использовать многокомпонентную общую анестезию на основе севофлурана.

3. Для снижения выраженности процессов интенсификации перекисного окисления липидов, дезорганизации структуры и функции эритроцитов следует ограничить использование галотана в составе многокомпонентной общей анестезии при выполнении лапароскопической холецистэктомии.

4. Для максимального снижения риска развития периоперационных осложнений, развивающихся на основе нарушений клеточного гомеостаза вследствие отрицательного воздействия компонентов общей анестезии, необходима разработка и внедрение эффективных способов фармакологической коррекции.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Провести исследования структурно-метаболических и функциональных свойств эритроцитов при различных видах хирургического вмешательства в условиях анестезии на основе севофлурана и пропофола.

2. Изучить влияние других видов анестезии на параметры структурно-метаболических и функциональных свойств эритроцитов.

3. Оценить эффективность коррекции нарушений структурно-метаболических и функциональных свойств эритроцитов после включения в анестезиологическое обеспечение антиоксидантов и мембранопротекторов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП – ацилгидроперекиси

АД – артериальное давление

АОЗ – антиоксидантная защита

АТБ – анионтранспортный белок

Г-3-ФД – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа

Г-S-Т – глутатион-S-трансфераза

ГФЛ – глицерофосфолипиды

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИАФ – индекс активности фагоцитоза

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПО – липидпероксидация

ЛФХ – лизофосфатидилхолин

ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

МАГ+ДАГ – сумма моно- и диацилглицеролов

МДА – малоновый диальдегид

МОА – многокомпонентная общая анестезия

НСТ-тест – реакции восстановления нитросинего тетразолия, спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.)

НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты

ОАА – общая антиокислительная активность

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СЕГ – сорбционная емкость гликокаликса

СМ – сфингомиелин

$СМ_{NO}$ – стабильные метаболиты (нитриты и нитраты) оксида азота

СОД – супероксиддисмутаза

ССЭ – сорбционная способность эритроцитов

ТАГ – триацилглицеролы

ТП – тропомиозин

ФИ – фосфатидилинозитол

ФЛ – фосфолипиды

ФМА – фагоцитарно-метаболическая активность нейтрофилов

ФРН – функциональный резерв нейтрофилов

ФС – фосфатидилсерин

ФХ – фосфатидилхолин

ФЧ – фагоцитарное число

ФЭ – фосфатидилэтаноламин

Х – холестерол

ХС – сумма Х и ЭХ

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭХ – эфиры холестерола

С3, 3а, 4, 5, 5а – компоненты комплемента

G-CSF (ГМ-КСФ) – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

IFNγ – гамма-интерферон

Ig – иммуноглобулины

IL – интерлейкины

IL-1RA – антагонист рецептора интерлейкина 1

SpO_2 – степень насыщения крови кислородом

TNFα – фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 18-летний опыт лапароскопической холецистэктомии / М. Е. Ничитайло [и др.] // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3–4 (11-12). – С. 281–285.

2. Абидова, С. С. Влияние совместного применения кетамина и пропофола на метаболизм липидов и их переокисление в организме белых крыс / С. С. Абидова, Г. Ф. Ишанкулова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – № 3. – С. 45–47.

3. Анестезиологическое обеспечение эндоскопических операций у больных с желчекаменной болезнью / А. И. Ковалев [и др.] // Омский научный вестник. Эндоскопические технологии в неотложной и плановой хирургии. – 2003. – № 3. – С. 37–40.

4. Анестезия и интенсивная терапия в эндоскопической хирургии : учеб. пособие / А. В. Бутров [и др.]. – М. : РУДН, 2008. – 277 с.

5. Белобородова, Н.В. Системное воспаление после кардиохирургических операций и его взаимосвязь с развитием осложнений / Белобородова Н.В., Попов Д.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2007. – № S3. – С. 163.

6. Бессонова, Н. С. Влияние кетамина и тиопентала натрия на окислительный метаболизм липидов эритроцитов и плазмы крови / Н. С. Бессонова, Г. Д. Кадочникова // Вестник Тюменского государственного университета. – 2011. – № 5. – С. 130–136.

7. Бессонова, Н. С. Влияние кетамина и тиопентала натрия на процесс липидпероксидации крови и его коррекция альфа-токоферолом у больных при холецистэктомии : автореф. дис. … канд. биол. наук : 03.01.04 / Н. С. Бессонова. – Казань, 2012. – 23 с.

8. Бобринская, И. Г. Прогноз и коррекция нарушений, связанных с пневмоперитонеумом / И. Г. Бобринская, Е. М. Левитэ, В. В. Феденко // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 6. – С. 31–34.

9. Болдырев, А. А. Введение в мембранологию / А. А. Болдырев. – М. : Изд-во МГУ, 1990. – 208 с.

10. Боровская, М. К. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза / М. К. Боровская, Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3. – С. 334–354.

11. Булаева, Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.

12. Верхнечелюстной синусит: иммунные и оксидантные нарушения. Фармакокоррекция / С. В. Будяков [и др.]. – Белгород : Изд-во БелГУ, – 2010. – 186 с.

13. Влияние выбора анестетика на развитие окислительного стресса при хирургическом лечении желчнокаменной болезни /А.В. Финкель [и др.] // Вестник интенсивной терапии – 2008. – №5. – С.104-106.

14. Влияние комбинированной анестезии на развитие окислительного стресса эритроцитов в зависимости от режима перфузии при операциях аортокоронарного шунтирования / Т. Ю. Ильиных [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 45–48.

15. Влияние комбинированной анестезии с использованием изофлурана на процесс липидпероксидации эритроцитов при лапароскопической холецистэктомии / Г. Д. Кадочникова [и др.] // Эфферентная терапия. – 2009. – № 1-2. – С. 65–66.

16. Влияние компонентов анестезии на основе изофлурана на окислительный метаболизм липидов эритроцитов и плазмы крови при кардиохирургических операциях / С. Л. Галян [и др.] // Вестник Тюменского государственного университета. – 2014. – № 6. – С. 210–217.

17. Влияние напряженного карбоксиперитонеума на газовый состав и КЩС крови пациентов при выполнении лапароскопической холецистэктомии / А. А. Голубев [и др.] // Центрально-Азиатский мед. журн. – 2010. – Т. XVI, прил. 3. – С. 22–24.

18. Влияние перфторана на морфологию эритроцита при острой кровопотере / В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9, №5. – С. 5–10.

19. Воздействие анестезиологических препаратов на мембрану эритроцитов / П. Ю. Алексеева [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 5–6. – С. 134–138.

20. Выявление скрытых повреждений эритроцитарных мембран при фармакологических воздействиях / П. Ю. Алексеева [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 102–105.

21. Гаврилюк, В. П. Нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов и иммунного статуса и их коррекция у детей с аппендикулярным перитонитом / В. П. Гаврилюк, А. И. Конопля, С. А. Долгарева // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина и фармация. – 2010. – № 22 (93), вып. 12. – С. 108–113.

22. Галян, С. Л. Влияние анестетика на развитие окислительного стресса при хирургических вмешательствах / С. Л. Галян, А. В. Финкель, Г. Д. Кадочникова. – Тюмень : Печатник, 2008. – 97 с.

23. Галян, С. Л. Окислительный метаболизм липидов крови при критических состояниях / С. Л. Галян, Т. Д. Журавлева, Г. Д. Кадочникова. – Тюмень : Печатник, 2010. – 102 с.

24. Геннис, Р. Биомембраны: Молекулярная структура и функция / Р. Геннис. – М. : Мир, 1997. – 624 с.

25. Голуб, И. Е. Полиорганная недостаточность : учеб. пособие / И. Е. Голуб, Л. В. Сорокина, Е. С. Нетесин. – Иркутск : ИГМУ, 2011. – 25 с.

26. Григорян, А. Ш. Сравнительная характеристика кетаминового наркоза и эпидуральной анестезии с клинико-иммунологических позиций : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.37 / А. Ш. Григорян. – Харьков, 1988. – 29 с.

27. Губайдуллин, Р. Р. Общие закономерности гемодинамических реакций на быстрое изменение внутрибрюшного давления / Р. Р. Губайдуллин, А. В. Бутров // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 3. – С. 20–23.

28. Динамика активности ферментов антирадикальной защиты эритроцитов у больных с острым инфарктом миокарда на фоне консервативного лечения /

Е. А. Губарева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 1. – С. 103–104.

29. Динамика иммуноглобулинов и цитокинов под влиянием операции и анестезии ксеноном и закисью азота. / И. З. Китаишвили [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 4. – С. 32–36.

30. Динамика клеточного иммунитета и цитокинов под влиянием операции и анестезии ксеноном и закисью азота. / И. З. Китаишвили [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 3. – С. 7–9.

31. Ёлкина, Н. М. Процессы пероксидации липидов и генерирования активных форм кислорода в эритроцитах больных кардиомиопатией / Н. М. Ёлкина, С. В. Коношенко // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2015. – Т. 1, № 1 (67). – С. 30-35.

32. Ёлкина, Н. М. Энзиматическая активность эритроцитов человека при ишемической болезни сердца в условиях развития окислительного стресса / Н. М. Ёлкина, С. В. Коношенко, Илиас Шашуа // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2011 – Т. 24 (63), № 2. – С. 124–128.

33. Ефремов, А. А. Окислительный стресс и методы его коррекции при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / А. А. Ефремов. – М., 2011. – 118 с.

34. Зинкин, В. Ю. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека / В. Ю. Зинкин, М. А. Годков // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 8. – С. 26–29.

35. Иванов, В. П. Белки клеточных мембран и сосудистые дистонии у человека / В. П. Иванов, А. В. Плотников, М. А. Солодилова. – Курск: КГМУ, 2004. – 278 с.

36. Изменение структурно-функциональных параметров эритроцитов при проведении анестезии различными анестетиками в абдоминальной хирургии / С. А. Точило [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 6. – С. 12–17.

37. Ильиных, Т. Ю. Влияние анестезии на основе тиопентала натрия или изофлурана на процесс липидпероксидации эритроцитов при холецистэктомии / Т. Ю. Ильиных, В. А. Петров // Инновационный вектор развития в условиях риска и неопределенности: новые задачи и пути их решения в экономике, проектном менеджменте, образовании, юриспруденции, языкознании, искусствоведении, культурологии, экологии, зоологии, химии, биологии, медицине, психологии, политологии, филологии, философии, социологии, градостроительстве, информатике, технике, математике, физике, истории, растениеводстве : сб. науч. ст. по итогам междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2015. – С. 49–51.

38. Иммунометаболические эффекты витамино-эритроцитарных взаимодействий / И. Л. Бровкина [и др.]. – Курск : Изд-во КГМУ, 2013. – 108 с.

39. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии / под ред. В. В. Лихванцева. – М., 2013. – 320 с.

40. Использование лапароскопических лифтинговых систем у больных с высоким анестезиологическим риском / А. Г. Хитарьян [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 219–226.

41. Ишемические реперфузионные повреждения при интраабдоминальной гипертензии в эксперименте и клинике / Ш.В. Тимербулатов [и др.] // Доклады академии наук. – 2013. – № 5. – С. 587-591.

42. Кадочников, Д. Ю. Влияние режима искусственного кровообращения на развитие окислительного стресса клеток крови // Новые технологии – нефтегазовому региону : материалы Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, посвящ. 50-летию ТИИ-ТюмГНГУ. – Тюмень, 2013. – С. 292–293.

43. Кадочников, Д. Ю. Оценка активности липидпероксидации крови в условиях многокомпонентной анестезии с изофлураном или кетамином и режима искусственного кровообращения у кардиохирургических больных : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.01.04 / Д. Ю. Кадочников. – Казань, 2017. – 21 с.

44. Кассир, Н. Н. Влияние иммуномодуляторов на активность антиоксидантных ферментов эритроцитов в динамике общей анестезии / Н. Н. Кассир,

В. М. Женило, А. В. Шестопалов // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5. – С. 223–225.

45. Кирдей, Е. Г. Роль эритроцитов в регуляции и реализации иммунного ответа / Е. Г. Кирдей, Л. А. Дмитриева // Сибирский мед. журн. – 1995. – № 3. – С. 5–8.

46. Клиническая значимость различий в скорости посленаркозного восстановления после операций, выполненных в условиях современных вариантов общей анестезии. / В. В. Лихванцев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 3–9.

47. Клинический опыт совместного использования иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в клинической практике / А. И. Конопля [и др.]. – Курск : Курская гор. типография, 2015. – 160 с.

48. Кобелев, М. В. Активность процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной активности липидов крови при анестезии пропофолом или тиопенталом натрия / М. В. Кобелев, А. В. Финкель, Г. Д. Кадочникова // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении : материалы X Юбилейная Всерос. науч.-практ. конф. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – № I (33). – С. 424–425.

49. Кобелев, М. В. Изменение окислительного метаболизма и антиоксидантной защиты липидов крови при различных способах холецитэктомии, их коррекция альфа-токоферолом : автореф. дис. … канд. мед. наук : 03.01.04 / М. В. Кобелев. – Тюмень, 2012. – 23 с.

50. Комиссинская, Л. С. Цитокиновый статус и система комплемента при различных методах многокомпонентной общей анестезии у больных желчнокаменной болезнью : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.03.09, 14.01.20 / Л. С. Комиссинская. – Курск, 2013. – 20 с.

51. Конопля, А. И. Взаимосвязь иммунометаболических и эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита / А. И. Конопля, В. А. Лазаренко, А. Л. Локтионов. – Курск : Изд-во КГМУ, 2013. – 162 с.

52. Конопля, А. И. Сравнительная оценка влияния различных методов многокомпонентной общей анестезии на цитокиновый статус и систему комплемента у больных неосложненной желчнокаменной болезнью в периоперационном периоде / А. И. Конопля, Л. С. Комиссинская, С. А. Сумин // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: «Медицина. Фармация». – 2012. – № 22 (141), вып. 20/1. – С. 19–26.

53. Конопля, А. И. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов / А. И. Конопля, А. А. Шульгинова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – № 1. – С. 17–22.

54. Кохно, В. Н. Влияние упреждающей анальгезии на послеоперационный болевой синдром в лапароскопической хирургии / В. Н. Кохно, П. С. Шмерко, И. Ю. Шахтарин // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 6. – С. 68–70.

55. Крылов, В. И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов / В. И. Крылов, А. Ф. Виноградов, С. И. Ефремова // Лаб. дело. – 1984. – № 4. – С. 205–206.

56. Курбанов, Д. М. Осложнения лапароскопической холецистэктомии / Д. М. Курбанов, Н. И. Расулов, А. С. Ашуров // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 366–373.

57. Лазаренко, В. А. Взаимоотношения маркеров провоспалительной активации эндотелия и системы фибринолиза у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после оперативных вмешательств / В. А. Лазаренко, Е. А. Бобровская, А. В. Мезенцева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1 (61) – С. 50–53.

58. Лобанов, Ю. С. Динамика периферической микроциркуляции и признаки венозной недостаточности при различных режимах интраоперационного пневмоперитонеума / Ю. С. Лобанов, К. Г. Шаповалов // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 87–91.

59. Малышев, А. А. Влияние длительного пневмоперитонеума на функцию внешнего дыхания в условиях продленной эпидуральной аналгезии / А. А. Малышев, С. В. Свиридов // Путь науки. – 2014. – № 7 (7). – С. 90–93.

60. Малышев, А. А. Влияние пролонгированной эпидуральной анальгезии на показатели функции внешнего дыхания после обширных лапароскопических операций / А. А. Малышев, С. В. Свиридов, И. В. Веденина // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 30–33.

61. Марочков, А. В. Влияние различных концентраций кислорода, применяемых во время многокомпонентной эндотрахеальной анестезии, на структурно-функциональные параметры эритроцитов / А. В. Марочков, А. Л. Липницкий, Н. В. Акулич // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 6. – С. 11–16.

62. Меньщиков, Е. Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщиков, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин. – Новосибирск : АРТА, 2008. – 284 с.

63. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков / В. В. Лихванцев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 3 – С. 44–51.

64. Механизмы действия и основные эффекты галогенсодержащих анестетиков. Ч. 2 / В. В. Лихванцев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 3. – С. 53–57.

65. Мещеряков, А. А. Мониторинг и пути коррекции окислительного стресса у хирургических больных с абдоминальной патологией в периоперационном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / А. А. Мещеряков. – М., 2010. – 24 с.

66. Миронов, П. И. Выбор анестезии при лапароскопических операциях у детей с использованием ларингеальной маски / П. И. Миронов, А. М. Естехин, А. А. Мирасов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 80–86.

67. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы /

В. В. Новицкий [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5. № 2. – С. 62–69.

68. Мороз, В. В. Мембранопротекторное действие перфторана на эритроциты при острой кровопотере (экспериментальное исследование) / В. В. Мороз, А. К. Кирсанова, И. С. Новодержкина // Общая реаниматология. – 2011. – Т. VII, № 2. – С. 5–9.

69. Морфоструктурные характеристики и внутриклеточный электролитный состав форменных элементов крови при операциях на артериях нижних конечностей / И. И. Кательницкий [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 14–19.

70. Мультимодальная общая анестезия на основе акупана, парацетамола и кеторола с потенцированием аналгезии транскутанным лазерным облучением крови / В. С. Ширяев [и др.] // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 37–41.

71. Муравьев, А. В. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции / А. В. Муравьев, В. Л. Комлев, П. В. Михайлов // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. III, № 2. – С. 93–102.

72. Муравьев, А. В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) : монография / А. В. Муравьев, С. В. Чепоров. – Ярославль : Изд-во ЯГПУ, 2009. – 178 с.

73. Мустаев, О. З. Влияние пропофола и кетамина на процесс липидпероксидации крови и его коррекция альфа-токоферолом у больных при холецистэктомии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.04 / О. З. Мустаев. – Тюмень, 2006. – 25 с.

74. Назаров, И. П. Анестезия лапароскопических холецистэктомий : монография / И. П. Назаров. – Красноярск, 2008. – 192 с.

75. Нарушения кровообращения при лапароскопических вмешательствах, их прогнозирование и коррекция / И. Г. Бобринская [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 4. – С. 63–66.

76. Неортодоксальная иммунология / А. М. Земсков [и др.]. – М. : Триада-Х, 2013. – 222 с.

77. Общая анестезия севофлураном при лапароскопической холецистэктомии / В. В. Лихванцев [и др.] // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2005. – Т. 2, № 3. – С. 37–43.

78. Окислительный метаболизм липидов мембран эритроцитов в зависимости от выбора протокола анестезии при лапароскопической холецистэктомии / М. В. Кобелев [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – № 5. – С. 62–64.

79. Окислительный стресс в кардиохирургии / О. А. Гребенчиков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 53–60.

80. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии / Ж. С. Филипповская, О. Н. Герасименко, О. А. Гребенчиков, Р. А. Зиновкин, Р. Н. Ларьков, О. Н. Улиткина, Ю. В. Скрипкин, В. В. Лихванцев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 13–21.

81. Петров, А. М. Холестерин и липидные плотики биологических мембран. Роль в секреции, рецепции и функционировании ионных каналов / А. М. Петров, А. Л. Зефиров // Успехи физиологических наук. – 2013. –№ 1. – С. 17–38.

82. Применение диприванa в комплексе анестезиологической защиты при лапароскопических операциях / В. В. Лихванцев [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – М., 1995. – С. 6–8.

83. Прогнозирование гемодинамического ответа при выполнении лапароскопических холецистэктомий / А. И. Сапанюк, А. И. Бухарин, И. И. Куклова [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 119–120.

84. Прокопенко, Л.Г. Окислительный стресс / Прокопенко Л.Г., Бровкина И.Л., Конопля А.И. – Курск: Изд-во КГМУ, 2008. – 68 с.

85. Роль иммунного мониторинга при обширных резекциях печени с позиций особенностей операционной травмы и уровня анестезиологической защиты / А. М. Шиганова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 2.– С. 30–34.

86. Роль компонентов анестезии в активации окислительного метаболизма липидов крови / Т. Ю. Ильиных [и др.]. – Тюмень : ТюмГНГУ, 2015. – 80 с.

87. Рязанцева, Н. В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Успехи физиологических наук. – 2004. – № 1. – С. 53–65.

88. Сабиров, Д. М. Внутрибрюшная гипертензия – реальная клиническая проблема / Д. М. Сабиров, У. Б. Батиров, А. С. Саидов // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 1. – С. 21–23.

89. Салихова, А. В. О роли иммунной системы в развитии кардиоваскулярных нарушений при диффузном токсическом зобе / А. В. Салихова, Л. М. Фархутдинова // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 18–20.

90. Свиридов, С. В. Эффективность сочетанной анестезии при выполнении обширных лапароскопических операций на органах желудочно-кишечного тракта / С. В. Свиридов, А. А. Малышев // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3. – С. 30–35.

91. Семко, Г. А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопоэзе // Украинский биохимический журнал. – 1998. – Т. 70, № 3 – С. 113–118.

92. Системные аспекты и вопросы безопасности оперативного лечения пациентов группы высокого анестезиологического риска лапароскопическим доступом / В. В. Иванов [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. И. П. Павлова. – 2011. – № 1. – С. 114–121.

93. Снижение анестезиологического и операционного риска у лиц старше 75 лет при лапароскопических оперативных вмешательствах / Н. В. Кабанова [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14, № 4. – С. 528–529.

94. Состояние гемодинамики при анестезии севофлураном и изофлураном у пожилых больных при лапароскопических операциях / Е. И. Скобелев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 17–19.

95. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях / В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. VIII, № 1. – С. 52–60.

96. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии / А. И. Конопля [и др.]. – Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – 199 с.

97. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза / Боровская М.К. [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 3. – С. 334-354.

98. Сумин, С. А. Сравнительная характеристика вариации дисбаланса иммунологических показателей при обосновании оптимальности выбора различных методов многокомпонентной общей анестезии с использованием ингаляционных и внутривенных средств для наркоза у пациентов с желчнокаменной болезнью при лапароскопической холецистэктомии / С. А. Сумин, Л. С. Комиссинская, А. И. Конопля // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – № 3. – С. 57–58.

99. Тогайбаев, А. А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун // Лаб. дело. – 1988 – № 9. – С. 22–24.

100. Фатеев, А. В. Влияние комбинации анестетиков на состояние липидпероксидации крови у больных ИБС при оперативном лечении : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 / А. В. Фатеев. – Тюмень, 2006. – 22 с.

101. Федулова, И. В. Оптимизация методов анестезиологического обеспечения лапароскопических операций в гинекологии : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.37 / И. В. Федулова. – Москва, 2010. – 25 с.

102. Фейдоров, И. Ю. Болевой синдром после лапароскопической холецистэктомии: аспекты упреждающей местной анестезии // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 6. – С. 64–68.

103. Финкель, А. В. Состояние липидпероксидации и антиоксидантной защиты эритроцитов, тромбоцитов и плазмы крови в зависимости от выбора анестетика при холецистэктомии : автореф. дис. … канд. мед. наук : 03.00.04 / А. В. Финкель. – Тюмень, 2009. – 22 с.

104. Характер изменений вегетативной регуляции сердечного ритма при лапароскопическом оперативном вмешательстве с использованием напряженного

карбоксиперитонеума / А. А. Голубев [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12, вып. 2. – С. 13–21.

105. Хеденштерна, Г. Влияние положения тела на вентиляционно-перфузионное соотношение // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: (Освежающий курс лекций) / под ред. Э. В. Недашковского. – Архангельск, 2005. – Вып. 10. – С. 256–262.

106. Храмцов, А. В. Белковый и липидный состав клеточных мембран эритроцитов у пациентов с профессиональным бронхитом / А. В. Храмцов, В. П. Иванов, О. Н. Бачинский // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 75–77.

107. Чеснокова, Н. П. Особенности структуры и функций эритроцитарной мембраны. Лекция 2 / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1–2. – С. 328–331.

108. Шарипов, Р. А. Оценка состояния циркулирующих эритроцитов при илеоцистопластике с применением эпидуральной анестезии / Р. А. Шарипов, П. И. Миронов // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. – № 3. – С. 33–37.

109. Шевченко, О. Г. Анализ метода окислительного гемолиза эритроцитов крови для оценки антиоксидантной и мембранопротекторной активности природных и синтетических соединений / О. Г. Шевченко, Л. Н. Шишкина // Успехи современной биологии. – 2014. – Т. 134, № 2. – С. 133–148.

110. Шишкина, Л. Н. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность / Л. Н. Шишкина, О. Г. Шевченко // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 6. – С. 587–602.

111. Шматова, А. А. Влияние вида анестезиологического обеспечения при абдоминальном родоразрешении на мембранные свойства эритроцитов у беременных женщин с гестозом // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 36–44.

112. Шульгинова, А. А. Иммунный статус при хронической ишемии головного мозга: коррекция нарушений / А. А. Шульгинова, А. В. Караулова,

А. И. Конопля // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 2 (1). – С. 49–50.

113. Эритротромбоцитарная иммуносупрессия (по материалам открытия) / В. А. Лазаренко [и др.]. – Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – 87 с.

114. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа / Н. В. Рязанцева [и др.] // Архив патологии. – 2004. – № 3. – С. 53–61.

115. Эритроциты и лейкоциты в реализации связи между перекисным окислением липидов и гемостазом / А. Ш. Бышевский [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 370–377.

116. Ярема, И.В. Осложнения при видеолапароскопической холецистэктомии и способы их устранения / Ярема И.В., Яковенко И.Ю. Карцев А.Г. // Эндоскопическая хирургия. – 1997. – № 4. – С.15-21.

117. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy / A. E. Ortega [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 1996. – Vol. 183, Iss. 3. – P. 249–256.

118. A prospective randomized study for comparison of haemodynamic changes and recovery characteristics with propofol and sevoflurane anaesthesia during laparoscopic cholecystectomies / K. Arvind [et al.] // Int. J. Res. Med. Sci. – 2016. – Vol. 4, Iss. 12. – P. 5241–5247.

119. Abdominal wall-lifting versus CO_2pneumoperitoneum in laparoscopy: a review and meta-analysis / H. Ren [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 6, Iss. 7. –P. 1558–1568.

120. Acid-base balance alterations in laparoscopic cholecystcctomy / V. Gandara [et al.] // Surg. Endosc. – 1997. – Vol. 11, Iss. 7. – P. 707–710.

121. Adverse consequences of increased intra-abdominal pressure on bowel tissue oxygen \ F. Bongard [et al.] // J. Trauma. – 1995. – Vol. 3 – P. 519–525.

122. Ahearn, J. M. Structure and function of the complement receptors, CR1 (CD35) and CR2 (CD21) / J. M. Ahearn, D. T. Fearon // Adv. Immunol. – 1989. – Vol. 46. – P. 183–219.

123. Alterations in plasma oxidative stress markers after laparoscopic operations of the upper and lower abdomen / G. K. Glantzounis [et al.] // Angiology. – 2005. – Vol. 56, Iss. 4. – P. 459–465.

124. Ananta, V. Study of sevoflurane in inducing oxidative stress in Patients undergoing general anesthesia / T. Ananta Venkata Raman, C. Chandraprekash // Acta Biomedica Scientia. – 2015. Vol. 2, Iss. 3. – P. 118–121.

125. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: comparative evaluation of Desflurane/Sevoflurane vs. Propofol / G. Erk [et al.] // Middle East J. Anaesthesiol. – 2007. – Vol. 19, Iss. 3. – P. 553–562.

126. Anesthesia, cytokines and cancer recurrence / Y. Kitamura [et al.] // Glob. Anesth. Perioper. Med. – 2015. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 84–92.

127. Anesthetic-Induced Oxidative Stress and Potential Protection / C. Wang [et al.] // Scientific World J. – 2010. – Vol. 10. – P. 1473–1482.

128. Ansaloni, L. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis / L. Ansaloni, M. Pisano, F. Coccolini [et al.] // World J Emerg Surg 2016. – 11:25. – DOI 10.1186/s13017-016-0082-5

129. Beutler, L. E. How do red cell enzymes age a new perspective // Brit. J. Haemat. – 1985. – Vol. 61, Iss. 3. – P. 377–384.

130. Bilateral Transversus Abdominis Plane Block Does Not Decrease Postoperative Pain After Laparoscopic Cholecystectomy When Compared With Local Anesthetic Infiltration of Trocar Insertion Sites / J. Ortiz, K. Wu [et al.] // Regional Anesthesia & Pain Medicine. – 2012. – Vol. 37, Iss. 2. – P. 188–192.

131. Biological functions of histidine-dipeptides and metabolic syndrome / B. C. Song [et al.] // Nutr. Res. Pract. –2014. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 3–10.

132. Changes in hemodynamics during isoflurane and propofol anesthesia: a comparison study / G. D. Cosmo [et al.] // Neurol. Res. – 2005. – Vol. 27, Iss. 4. – P. 433–435.

133. Colucci, D. G. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression / D. G. Colicci, N. R. Puig, P. R. Hernandez // OA Anesthetics. – 2013. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 21–38.

134. Comparative effects of sevoflurane and desflurane on erythrocyte deformability in streptozotocin-induced diabetic rats / F. M. Comu [et al.] // Br. J. Med. Med. Res. – 2014, – Vol. 4. – P. 3954–3962.

135. Comparative Evaluation of Dexmedetomidine and Esmolol on Hemodynamic Responses During Laparoscopic Cholecystectomy / V. K. Srivastava [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9, Iss. 3. –URL : jcdr.net/articles/PDF/5674/11607_CE(Ra1)_F(GH)_PF1(PAK)_PFA(AK)_PF2(PAG).

136. Comparative stress hormone changes during helium versus carbon dioxide laparoscopic cholecystectomy / G. P. Naude [et al.] // J. Laparoendosc. Surg. – 1996. – Vol. 6, Iss. 2. – P. 93–98.

137. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery / R. Sivaci [et. al.] // Clin. Biochem. – 2006. – Vol. 39, Iss. 3. – P. 293–298.

138. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion / D. H. Lee [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, Iss. 5. – e96477. – URL: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0096477.

139. Dodge, G. T. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes / G. T. Dodge, C. Mitchell, D. J. Hanahan // Arch. Biochem. Biophys. – 1963 – Vol. 100. – P. 119–130.

140. Does aggressive hydration reverse the effects of pneumoperitoneum on renal perfusion? / S. V. Demyttenaere [et al.] // Surg. Endosc. – 2006. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 274–280.

141. Effect of different anesthesia methods on erythrocyte immune function in mice / W. L. Zhang [et al.] // Asian. Pac. J. Trop. Med. – 2013. – Vol. 6, Iss. 12. – P. 995–998.

142. Effect of Opiates, Anesthetic Techniques, and Other Perioperative Factors on Surgical Cancer Patients / A. D. Kaye [et al.] // Ochsner J. – 2014. – Vol. 14, N 2. – P. 216–228.

143. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery / T. Inada [et al.] // Anaesthesia. – 2004. – Vol. 59, Iss. 10. – P. 954–959.

144. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / S. H. Kang [et al.] // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 2013. – Vol. 57, Iss. 4. – P. 480–487.

145. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and trace elements / H. Türkan [et al.] // Biol. Trace. Elem. Res. – 2004. – Vol. 102, Iss. 1-3. – P. 105–112.

146. Effects of Ketamine, Propofol, and Ketofol on Proinflammatory Cytokines and Markers of Oxidative Stress in a Rat Model of Endotoxemia-Induced Acute Lung Injury / D. Gokcinar [et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2013. – Vol. 60, Iss. 3. – P. 451–456.

147. Effects of short-term propofol and dexmedetomidine on pulmonary morphofunction and biological markers in experimental mild acute lung injury / V. Calvancanti [et al.] // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2014. –Vol. 203. – P. 45–50.

148. Effects of the general anaesthetic agent, propofol, on erythrocyte deformability / M. Arslan [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. – 2010. – Vol. 111, N 3. – P. 126–128.

149. Efficacy of intraperitoneal local anaesthetic techniques during laparoscopic cholecystectomy / K. J. Roberts [et al.] // Surg. Endosc. – 2011. – Vol. 25, Iss. 11. – P. 3698–3705.

150. Endemann, D. H. Endothelial dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15, Iss. 8. – P. 1983–1992.

151. Erythroid cells in immunoregulation: characterization of a novel suppressor factor / G. V. Seledtsova [et al.] // Immunol. Lett. – 2004. – Vol. 93, Iss. 2–3. – P. 171–178.

152. Ethanol and halothane differently modulate HLA class I and class IIoligomerization. A new look at the mode of action of anesthetic agentsthrough fluorescence spectroscopy / M. Dzoljic [et al.] // Photochem. Photobiol. B. – 2000. – Vol. 56, N 1. – P. 48–52.

153. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laporoscopic surgery / Z. Baysal [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol. 44, Iss. 7. – P. 1367–1370.

154. Evans, E. A. Structure and deformation properties of red blood cells: concepts and quantitative methods // Methods Enzymol. – 1989. – Vol. 173. – P. 3–35.

155. Fairbanks, G. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane / G. Fairbanks, T. Steck, D. Wallach // Biochemistry. – 1971. – Vol. 10, Iss. 13. – P. 2606–2616.

156. Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils / J. Heine [et al.] // Br. J. Anaesth. – 1996. – Vol. 77, Iss. 3. – P. 387–392.

157. General anesthesia versus spinal anesthesia for laparoscopic cholecystectomy / L. E. Imbelloni [et al.] // Rev. Bras. Anestesiol. – 2010. – Vol. 60, Iss. 3. – P. 217–227.

158. Gerges, F. J. Anesthesia for laparoscopy: a review / F. J. Gerges, G. E. Kanazi, S. I. Jabbour-Khoury // J. Clin. Anesth. – 2006. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 67–78.

159. Halothane anesthesia in mice: effect on the phagocytic activity and respiratory burst of peritoneal macrophages / D. Colluci [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2011. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 11–18.

160. Helmy, S. The effect of halothane and isoflurane on plasma cytokine levels / S. Helmy, R. Al-Attiyan // Anaesthesia. – 2000. – Vol. 55. – P. 904–910.

161. Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: effects of clonidine / J. L. Joris [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32, Iss. 5. – P. 1389–1396.

162. Homburger, J. A. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome / J. A. Homburger, S. E. Meiler // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 423.

163. Identification of human erythrocyte blood group antigens on the C3b/C4b receptor / N. Rao [et al.] // J. Immunol. – 1991. – Vol. 146, Iss. 10. – P. 3502–3507.

164. Immunosuppressive CD71+ erythroid cells compromise neonatal host defence against infection / S. Elahi [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 504, N 7478. – P.158–162.

165. Impact of laparoscopic cholecystectomy: a population-based study / A. J. McMahon [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356, N 9242. – P. 1632–1637.

166. In vitro study of rheological effects of propofol on human erythrocyte membrane / A. Alet [et al.] // Series on Biomechanics. – 2012. – Vol. 27, Iss. 3–4. – P. 39–44.

167. Influence of pneumoperitoneum and patient positions on respiratory system compliance / R. Rauh [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2001. – Vol. 13, Iss. 5. – P. 361–365.

168. Jensen, A. G. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro / A. G. Jensen, C. Dahlgren, C. Eintrei // Br. J. Anaesth.– 1993. – Vol. 70, Iss. 1. – P. 99–100.

169. Joshi, G. P. Complications of laparoscopy // Anesthesiol. Clin. North America. – 2001. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 89–105.

170. Kelbel, I. Anesthetics and immune function / I. Kelbel, M. Weiss // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2001. – Vol. 14, Iss. 6. – P. 685–691.

171. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, Interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines / I. D. Welters [et al.] // Anesth. Analg. – 2010. – Vol. 110, Iss. 3. – P. 934–941.

172. Kurosawa, S. Anesthetics, immune cells, and immune responses / S. Kurosawa. M. Kato // J. Anesth. – 2008. –Vol. 22, Iss. 3. – P. 263–77.

173. Laemli, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage // Nature. – 1970. – Vol. 227, N 5259. – P. 680–685.

174. Landmesser, U. The clinical significance of endothelial dysfunction / U. Landmesser, H. Drexler // Curr. Opin. Cardiol. – 2005. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 547–551.

175. Laparoscopic and open cholecystectomy in New York State: Mortality, complications, and choice of procedure / E. L. Hannan [et al.] // Surgery. – 1999. – Vol. 125, Iss. 2. – P. 223–231.

176. Lee, Y. M. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation / Lee Y. M., Song B. C., Yeum K. J. // Biomed. Res. Int. – 2015. – Art. ID 242709. – 8 p. – doi.org/10.1155/2015/242709.

177. Leonard, I. E. Anesthetic consideration for laparoscopic cholecystectomy / I. E. Leonard, A. J. Cunningham // Best Practice & Research Clinical Anesthesiology. – 2002. – N 1. – P. 1–20.

178. Markovic, S. N. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane / S. N. Markovic, P. R. Knight, D. M. Murasko // Anesthesiology. – 1993. – Vol. 78, Iss. 4. – P. 700–706.

179. Minasyan, H. Erythrocyte and blood antibacterial defense // Eur. J. Microbiol. Immunol. – 2014. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 138–143.

180. Mitsuhata, H. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells / H. Mitsuhata, R. Shimizu, M. Yokoyama // Int. J. Jmmunopharmacol. – 1995. – Vol. 17, Iss. 6. – P. 529–534.

181. Ninh T. Nguyen The Physiologic Effects of Pneumoperitoneum in the Morbidly Obese / Ninh T. Nguyen, Bruce M. Wolfe // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241, Iss. 2. – P. 219–226.

182. O'Malley, C. Physiologic changes during laparoscopy / C. O'Malley, A. J. Cunningham // Anesthesiol. Clin. North America. – 2001. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 1–19.

183. Omer, S. Sadiem. Association of Oxidative Stress Markers with Cholelithiasis / Sadiem S. Omer, A. Mohamed, Amin S. Seenaa // Iraqi. J. Pharm. Sci. – 2014. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 57–61.

184. Oxidative stress markers in laparoscopic versus open colectomy for cancer: a double-blind randomized study / G. C. Pappas-Gogos [et al.] // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. – 2014. – Vol. 27, Iss. 7. – P. 2357–2365.

185. Pashkow, F. J. Oxidative stress and inflammation in heart disease: do antioxidants have a role in treatment and/or prevention? // Int. J. Inflammation. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 514623. – 9 p. – doi.org/10.4061/2011/514623

186. Perioperative immunosuppression in cancer patients / R. Vallejo [et al.] // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2003. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 139–146.

187. Propofol inhibits human neutrophil functions. / K. Mikawa [et al.] // Anesth. Analg. – 1998. – Vol. 87, Iss. 3. – P. 695–700.

188. Pulse photoplethysmographic amplitude and heart rate variability during laparoscopic cholecystectomy: A prospective observational study / R. Colombo [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2017. – Vol. 34, Iss. 8. – P. 526–533.

189. Recoveri profile and side effects of remifentanil-based anaesthezia with desflurane of propofol for laparoscopic cholecystectomy / U. Grundmann [et al.] // Asta Anesthesyol. Scand. – 2001. – Vol. 45, Iss. 3. – P. 320–326.

190. Reshetnyak, V. I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis / V. I. Reshetnyak // World J. Hepatol. – 2012. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 18–34.

191. Risk factors for perioperative complications in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: analysis of 22,953 consecutive cases from the Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery database / U. F. Giger [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2006. – Vol. 203, Iss. 5. – P. 723–728.

192. Salihoglu, Z. Influence of the patient positioning on respiratory mechanics during pneumoperitoneum / Z. Salihoglu, S. Demiroluk, S. Cakmakkaya // Middle East J. Anesthesiol. – 2002. – Vol. 16, Iss 5. – P. 521–528.

193. Schneemilch, C. E. Effects of general anaesthesia on inflammation / C. E. Scheneemilch, T. Schilling, U. Bank // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2004. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 493–507.

194. Sinha, R. Laparoscopic cholecystectomy under spinal: A study of 3492 patients / R. Sinha, A. K. Gurwara, M. S. Gupta // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2009. – Vol. 19, Iss. 3. – P. 323–327.

195. Smith, J. E. Erythrocyte membrane structure, function and pathophysiology // Vet. Pathol. – 1987. –Vol. 24, Iss. 6. – P. 471–476.

196. Snyder, G. L. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence / G. L. Snyder, S. Greenberg // Br. J. Anaesth. – 2010. – Vol. 105, Iss. 2. – P. 106–115.

197. The Effect of Low-Flow Sevoflurane and Desflurane on Pulmonary Mechanics During Laparoscopic Surgery / R. Sivaci [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2005. – Vol. 15m Iss. 2. – P. 125–129.

198. The effect of sevoflurane and desflurane on markers of oxidative status in erythrocyte / H. Türkan [et al.] // Toxicol. Ind. Health. – 2011. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 181–186.

199. The effects of different anesthesia techniques on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury at children's age / I. Budić [et al.] // Vojnosanit. Pregl. – 2010. – Vol. 67, Iss. 8. – P. 659–664.

200. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy / G. M. Koksal [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2004. – Vol. 21, Iss. 3. – P. 217–220.

201. The effects of the non-volatile anaesthetic agents, propofol and thiopental, on erythrocyte sedimentation rate / O. Caglayan [et al.] // Ups. J. Med. Sci. – 2007. – Vol. 112, Iss. 3. – P. 335–337.

202. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions / K. Nishina [et al.] // Anesth. Analg. – 1998. – Vol. 86. Iss. 1. – P. 159–165.

203. The LMA-ProSeal is an effective alternative to tracheal intubation for laparoscopic cholecystectomy / J. R. Maltby [et al.] // Can. J. Anesth. – 2002. – Vol. 49, Iss. 8. – P. 857–862.

204. The red blood cell deformability alterations underdesfluran anesthesia in rats / M. B. Yerer [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol. 35, Iss. 1-2. – P. 213–216.

205. Thiopental inhibits the activation of nuclear factor kB / T. Loop [et al.] // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 96. – P. 1202–1213.

206. Thiopental inhibits tumor necrosis factor alpha-induced activation of nuclear factor kB through suppression of kB kinase activity / T. Loop [et al.] // Anesthesiology. – 2003. – N 2. – P. 360–367.

207. Toft, P. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery / P. Toft, E. Tonnesen // Curr. Anaesth. Crit. Care. – 2008. – Vol. 19. – P. 349–353.

208. Van-Gelder, J. Erythrocyte aggregacion and erythrocyte deform-ability modify the permeability of erythrocyte enriched fibrin network / J. Van-Gelden, C. Nair, D. Dhall // Throm. Res. – 1996. – Vol. 82, Iss. 1. – P. 33–42.

209. Varaprasad, R. Effect of epidural analgesia on general anaesthesia in laparoscopic surgeries / R. Varaprasad, P. Sudhansu // J. Evid. Based Med. Healthc. – 2017. – Vol. 4, N 46. – P. 2827–2830.

210. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation / N. Berdini [et al.] // J. Surg. Res. – 2012. – Vol. 178, Iss. 1. – P. 17–23.

211. Volkov, O. O. Inhalation versus total intravenous anaesthesia during cesarean section: does the anesthetic technique influence serum levels of proinflamatory and antiinflammatory cytokines // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2015. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 214–222.

212. Yang, X. Effects of dexmedetomidine on the deformability of erythrocytes in vitro and in anesthesia / X. Yang, J. Liu, J. Xie // Exp. Ther. Med. – 2014. – Vol. 7, Iss. 6. – P. 1631–1634.

213. Yotsui, T. Clonidine premedication prevents sympathetic hyperactivity but does not prevent hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy // J. Anesth. – 2001. – Vol. 15, Iss. 2. – P. 78–82.

214. Yousef, G. T. General anesthesia versus segmental thoracic or conventional lumbar spinal anesthesia for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / G. T. Yousef, A. E. Lasheen // Anesth. Essays. Res. – 2012. – Vol. 6, Iss. 2. – P. 167–173.

215. Youssef, M. A. Effects of different anesthetic techniques on antidiuretic hormone secretion during laparoscopic cholecystectomy / M. A. Youssef, A. Saleh Al-Mulhim // Surg. Endosc. – 2007. – Vol. 21, Iss. 9. – P. 1543–1548.