



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
"РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА"  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997  
ИНН 7728095113 | КПП 772801001 | ОГРН 1027739054420  
Тел./факс: +7 495 434 0329, +7 495 434 6129 | E-mail: rsmu@rsmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»  
проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава  
России  
Ребриков Д. В.

« 11 12 2018 » 2018 г

## ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно–практической ценности диссертации  
Авдеевой Натальи Николаевны на тему: « Влияние общей анестезии на  
структурно-функциональные свойства эритроцитов при  
лапароскопической холецистэктомии », представленной на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 –  
анестезиология и реаниматология.**

### Актуальность темы исследования.

По меткому выражению выдающегося кардиохирурга М. Дебейки достижения современной хирургии стали возможными только благодаря развитию анестезиологии. С этим нельзя не согласиться, т.к. практически не существует возрастных ограничений для оперативного лечения различных заболеваний и патологических состояний, разработаны и совершенствуются подходы анестезиологического обеспечения хирургических больных с разнообразными сопутствующими заболеваниями, стала возможным пересадка органов и тканей, проведение обширных операций в онкологии и др. В тоже время, на протяжении более 170 лет (со времен Т.У. Мортона и Н.И. Пирогова) постоянно проводятся исследования по влиянию различных групп анестетиков,

наркотических и ненаркотических анальгетиков, нейролептиков, бензодиазепинов на органы и ткани организма человека. Одним из первых в России, еще в 1847 г, профессор физиологии А.М Филомафитский стал изучать влияние на организм животных паров серного эфира, который был предложен для ингаляционной анестезии. Именно А.М. Филомафитский впервые в России применил микроскоп для исследования клеток крови. Таким образом, твердый сплав анестезиологии и физиологии был заложен в России еще на заре формирования анестезиологии, как медицинской науки и специальности. Исследования о влиянии анестетиков на организм человека продолжается и в наше время, но уже, применяя новейшие технологии биохимии и физиологии, позволяющие не только на системном, но и органном, клеточном и субклеточном уровнях выявить особенности тончайших изменений регуляции гомеостаза в ответ на стресс и на фармакологическое действие препаратов для наркоза. С точки зрения современных подходов в медицине, ориентированных на индивидуальный подход выбора препаратов для анестезии, диссертационная работа Авдеевой Н.Н. имеет большое научное и практическое значение. Актуальность исследования различных групп анестетиков на функциональное состояние мембран эритроцитов, на оксидантную систему и иммунный ответ на стресс и повреждение не вызывает сомнений.

### **Связь работы с планом развития соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Авдеевой Н.Н. выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО Курского Государственного медицинского Университета.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Автором четко определена цель исследования, как повышение безопасности анестезиологического обеспечения лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) путем обоснования оптимальности выбора базового анестетика на основании

изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов. Для ее реализации определены задачи исследования (всего 5), которые предопределили ход лечения хирургических больных при ЛХЭ. Каждая задача, поставленная автором в исследовании, была обоснована. Автор полностью владеет теоретическим и клиническим материалом, лично осуществлял практическую составляющую исследований. Для обработки полученных результатов были применены современные методы статистического анализа.

Автор сравнил влияние на структурно-функциональные свойства эритроцитов после ЛХЭ трех видов анестезии. У пациентов 1-ой группы в качестве базового анестетика применялся ингаляционный анестетик галотан; во 2-ой группе больных выполнена общая анестезия (ОА) на основе капельной инфузии пропофола в сочетании с фентанилом; в 3-ей группе пациентов во время ЛХЭ применен севофлюран.

Показано, что в послеоперационном периоде после ЛХЭ, выполненной под ОА на основе галотана, выявляются количественные изменения содержания 100% белков мембранных эритроцитов, ответственных за стабилизацию и структурообразование. Это касается таких белков, как : дематин, анкирин,  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрин, паллидин, белок полосы 4.1, АТБ, тропомиозин, актин. Применение пропофола показало результат, который оказался ближе к галотану, а использование севофлурана в составе ОА выявило минимальные изменения в содержании мембранных белков.

Автором также проведено исследование текучести мембран эритроцитов, ее деформабильность, что связано, главным образом, с липидным составом мембранных. Показано, что у пациентов после операции, выполненной в условиях ОА с включением галотана нарушаются все параметры липидного спектра мембранных эритроцитов, из них с I, II и III степенью нарушений соответственно 47,8%, 30,4% и 21,7%. При применении пропофола в составе ОА 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 выражеными. Также показано более безопасное влияние севорана на внутриэритроцитарный метаболизм, что крайне важно и объясняет его уникальные свойства, включая кардиопротекцию, при тяжелых состояниях.

Автором прослежена взаимосвязь изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов с оксидантными и иммунными нарушениями. Доказано, что в условиях использования севофлурана имеет место наименьшая выраженность изменений белково-липидной организации мембраны эритроцитов и оксидантного статуса. После ЛХЭ, выполненной в условиях анестезии на основе галотана отмечено ( $p < 0,05$ ) дополнительное угнетение активности и интенсивности фагоцитоза и дальнейшая активация кислородзависимой активности нейтрофилов.

Выводы соответствуют задачам исследования, практические рекомендации конкретны и легко воспроизводимы в клинической практике. Автореферат является законченным научным трудом, в нем четко отражены основные положения, представленные в диссертационной работе.

### **Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов,**

#### **выводов и рекомендаций**

Автором проведено комплексное исследование по влиянию ингаляционных и неингаляционных анестетиков на показатели структурно-функциональных свойств эритроцитов. Отмечено, что средства для ингаляционной (галотан, севофлуран) и неингаляционной (пропофол) анестезии, применяемые у пациентов при ЛХЭ оказывают выраженное, в различной степени для каждого анестетика, негативное влияние на эритроциты. Доказано, что наименьшие нарушения со стороны эритроцитов выявлены у пациентов после ЛХЭ, которым выполнена анестезия на основе севофлурана. Впервые показано, что существует корреляционная взаимосвязь между структурно-функциональными свойствами, липидпероксидацией, факторами

антиоксидантной защиты эритроцитов и иммунным статусом на фоне использования различных препаратов для анестезии.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные результаты исследования позволяют оптимизировать выбор метода ОА при эндоскопических операциях, сделать исследования мемран эритроцитов рутинным методом биохимического мониторинга, что поможет объяснить проявления органной дисфункции у хирургических больных в послеоперационном периоде, сократить число различных осложнений.

### **Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие в разработке протокола исследования и проведении анестезии у подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование. Лично осуществляла сбор материала, анализ, обобщение, статистическую обработку и научную интерпретацию полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки задач и их клинической реализации до обсуждения результатов, представленных в научных публикациях и докладах, а также во внедрении результатов работы в клиническую практику.

### **Уровень внедрения и рекомендации по использованию результатов.**

В диссертационной работе отмечено, что результаты исследования внедрены 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. 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.

## **Печатные работы по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 7 – в журналах из перечня рецензируемых периодических изданий, рекомендованных для публикаций ВАК РФ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации.

## **Содержание диссертации ее завершенность**

Диссертация построена по классическому принципу, изложена на 112 страницах и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 2 рисунками. Всего библиографический указатель включает 215 источников, из которых 116 отечественных и 99 иностранных авторов.

Во введении показана актуальность проблемы, сформулированы цели и задачи исследования. В первой главе представлен обзор литературы, где отражены современные подходы анестезиологического обеспечения ЛХЭ. Построение данной главы логично. Автор поэтапно рассматривает патофизиологические особенности проведения ЛХЭ, обсуждает проблематику выбора метода анестезии при данного уровня оперативных вмешательствах. Специальный раздел главы автор посвятила структурно-функциональным свойствам эритроцитов в периоперационном периоде, подчеркивая, что хирургический стресс и компоненты анестезии оказывают существенное влияние на клетки крови. Отмечено, что исследований, касающихся влияния анестезии на эритроциты немного, а факторов изменяющих функциональные свойства мембран эритроцитов достаточно - это и предоперационный стресс, а также сама хирургическая травма, объем кровопотери, проведение ИВЛ, выраженность системно-воспалительного ответа и др. Большое внимание в обзоре литературы уделено аспектам иммунного статуса и оксидантных нарушений у человека в условиях применения различных методов анестезии. Во второй главе представлены клинические материалы и методы исследования, дана общая характеристика пациентов, описание клинико-

инструментальных методов исследования, представлены методики исследования оксидантного статуса эритроцитов, методы иммунологического исследования (твердофазный ИФА); компоненты системы комплемента (C3, C3a, C4, C5 и C5a) и фактор Н автор определяла диагностическим набором ООО «Цитокин» по таким принципам, как гемолитический метод учета активации системы комплемента и ИФА-методом детекции терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность С1-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать С1-эстеразу. Все методы современны.

В третьей главе четко представлены результаты собственных исследований у 68 хирургических больных, которым были выполнены ЛХЭ. Результаты отражены в таблицах и на рисунках.

### **Заключение**

Диссертационная работа Авдеевой Натальи Николаевны на тему: «Влияние общей анестезии на структурно-функциональные свойства эритроцитов при лапароскопической холецистэктомии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной анестезиологии и реаниматологии.

В исследовании Авдеевой Н.Н. решена научная задача, имеющая важное значение для современной анестезиологии и реаниматологии – сформирован обоснованный подход к выбору оптимального анестетика при проведении лапароскопических операций на основе морфо-функциональных изменений мембранны эритроцитов, позволяющий избежать осложнений, связанных с анестезией.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Авдеевой Натальи Николаевны соответствует

требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от « 7 » февраля 2018 г.).

**Профессор кафедры анестезиологии,  
реаниматологии и интенсивной терапии  
лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ  
имени Н.И. Пирогова Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор**

  
**Малышев Всеволод Дмириевич**

«13 » февраля 2018 г.

Подпись д.м.н., профессора Малышева В.Д. «удостоверяю»

**Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
д.м.н., доцент**

  
**Милушкина Ольга Юрьевна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru