

*В печать  
В.А. 18.01.18*

*На правах рукописи*

Авдеева Наталья Николаевна

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

**14.01.20 – анестезиология и реаниматология**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный  
работник высшей школы РФ **Сумин Сергей Александрович**  
доктор медицинских наук, профессор **Быстрова Наталья Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Овезов Алексей Мурадович**, доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедрой, отделение анестезиологии («Наука»), заведующий отделением.

**Бутров Андрей Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института, профессор кафедры.

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

Защита состоится « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.059.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «ФНКЦ РР» по адресу: 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2, и на сайте [www.niiogramn.ru](http://www.niiogramn.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Решетняк Василий Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

В развитых странах 10-15% взрослого населения страдают желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Её осложнения являются причиной и следствием нарушения различных видов гомеостаза, функционирования органов и систем [Reshetnyak V.I., 2012; Конопля А.И. и др., 2013; Ansaloni L. et al., 2016].

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 осложнений 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% [Ярема В.И. и др., 1999; Курбанов Д.М. и др., 2014; Giger UF et al., 2006]. Данная ситуация обусловлена тем, что при малой травматичности ЛХЭ сопровождается целым рядом отрицательных влияний на функционирование органов и систем. Очевидно действие таких агрессивных факторов, как карбоксиперитонеум, положение пациента на операционном столе, влияние искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и препаратов для общей анестезии [Бобринская И.Г. и др., 2001; Лихванцев В.В. и др., 2005, 2012; Голубев А.А. и др., 2014; Малышев А.А., Свиридов С.В., 2014, 2015].

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. Но комплексное воздействие периоперационных повреждающих факторов неблагоприятно влияет и на метаболические, нейроэндокринные показатели, и на иммунный статус, и на клеточный гомеостаз [Белобородова Н.В. и др., 2004, 2007; Комиссинская Л.С. и др., 2013; Галян С.Л. и др., 2014].

В этой связи обоснован интерес к изучению закономерностей нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов под действием операционного стресса. Эритроциты – высокоспециализированные клетки, которые, кроме основной газотранспортной, выполняют множество других важных функций. Последствия морфофункциональных и ультраструктурных изменений красных клеток крови – гипоксия, нарушение микрореологического и гемостатического статусов, эндотелиальная дисфункция, нарушение механизмов иммунорегуляции, дисметаболизм – в свою очередь могут стать триггерами осложнений оперативного вмешательства [Мороз В.В. и др., 2012;

Муравьев А.В., 2013; Lee D.H., 2014; Minasyan H., 2014]. Кроме того, простота строения и возможности изучения эритроцитов позволяют использовать полученные результаты для прогнозирования реакции других клеточных систем на различные воздействия [Новицкий В.В. и др., 2015].

Применение методов и компонентов анестезиологической защиты, при которых действие агрессивных факторов на клеточный гомеостаз наименьшее, будет уменьшать риск развития осложнений и повышать безопасность анестезии.

Немногочисленность сведений о структурно-функциональных свойствах эритроцитов в условиях общей анестезии и отсутствие исследований, посвященных взаимосвязи изменений данных показателей с параметрами иммунного статуса и оксидантными нарушениями в красных клетках крови, предопределяет целесообразность их детального изучения [Алексеева П.Ю. и др., 2007; Бессонова Н.С., Кадочникова Г.Д., 2011; Точило С.А. и др., 2012].

**Цель работы:** повысить безопасность анестезиологического обеспечения лапароскопической холецистэктомии путём 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 перекисидации 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**

Проведён 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 функциональную 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.

Определён 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.

### **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 полученных результатов, адекватные поставленным цели и задачам. Всё это позволило сделать точные выводы, обосновать научную и практическую значимость работы.

Материалы диссертации используются в работе 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, посвящённой 170-летию первого наркоза и юбилею заведующего кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии профессора С.А. Сумина» (Курск, 2016), 82-й 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 г.).

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

### **Личный вклад автора в работу**

Вклад автора диссертации в проведённое 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.

### **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).

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

### **Объём 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 исследования, изложения результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 215 источников, в том числе 116 – отечественных и 99 – иностранных авторов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под наблюдением находились 68 пациентов женского пола в возрасте  $53,4 \pm 6,1$  года, госпитализированных по поводу ЖКБ, хронического калькулёз-

ного холецистита в хирургические отделения стационаров: ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», БМУ «Курская областная клиническая больница» и БУЗ ВО «Воронежская городская больница скорой медицинской помощи № 1». Для хирургического лечения пациентов была выполнена ЛХЭ в условиях многокомпонентной общей анестезии (МОА) с тотальной миоплегией и ИВЛ.

Критерии включения: 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, приём 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.

Группы были сопоставимы по возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Достоверных различий по длительности хирургического вмешательства и анестезии не было. Кровопотеря во всех случаях не превысила 150 мл. Методологическая схема анестезиологического обеспечения при ЛХЭ соответствовала общепринятым принципам многокомпонентной сбалансированной общей анестезии и была одинакова во всех группах пациентов, за исключением базового анестетика для поддержания анестезии. 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  $p > 0,05$ .



Для индукции применяли транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам (Сибазон, Реланиум)), опиоидные анальгетики (фентанил), средства для неингаляционной общей анестезии (кетамин). 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. Анальгетический компонент во всех группах осуществляли болюсным введением фентанила. Медикаментозную миоплегию проводили миорелаксантами периферического действия: суксаметония хлорид (Листенон, Дитилин) – для интубации трахеи; рокурония бромид (Эсмерон), пипекурония бромид (Веро-Пипекуроний) – болюсно по потребности на основной наркоз. ИВЛ с контролем по объёму осуществляли в режиме нормовентиляции. Интраоперационный клинический и неинвазивный инструментальный мониторинг соответствовал варианту анестезии. Объём инфузии изосмолярных кристаллоидных растворов не превышал 10-15 мл/кг. Все препараты вводили в пределах дозировок, рекомендованных производителями, корректируя в соответствии с этапом операции и данными мониторинга.

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

Группа контроля включала 20 здоровых лиц женского пола, сопоставимых по возрасту с пациентами исследуемых групп.

### **Лабораторные исследования**

Забор крови проводили накануне и через 48 ч после ЛХЭ. Из 10 мл гепаринизированной крови путём центрифугирования получали плазму и эритроцитарную массу, которую отстаивали в 20 мл 10 мМ Na-фосфатного буфера (pH=7,4), содержащего 0,9% хлорид натрия и 3% декстран Т-500, в течение 30 минут при температуре 37°C. Надосадочную жидкость после центрифугирования удаляли, а эритроциты подвергали очистке через HBS-целлюлозу и сразу определяли сорбционную способность эритроцитов [Тогайбаев А.А. и др., 1988] и сорбционную ёмкость гликокаликса [Семко Г.А., 1998].

По методу G.T. Dodge [1963] получали мембраны эритроцитов, в которых определяли путём электрофореза в полиакриламидном геле содержание белков [Laemmli U.K., 1970; Fairbanks G., 1971] и методом тонкослойной хроматографии содержание липидов [Крылов В.И. и др., 1984].

Интенсивность процессов ПОЛ в эритроцитах оценивали, определяя спектрофотометрически содержание в эритроцитах ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) (набор «ТБК-Агат», Россия). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли состояние антиоксидантной системы эритроцитов по активности супероксиддисмутазы (СОД) «Bender Medsystems» (Австрия) и каталазы «Cayman Chemical» (США). Общую антиокислительную активность (ОАА) выявляли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота ( $SM_{NO}$ ) оценивали с применением набора для твердофазного ИФА фирмы «R&D» (Англия). Регистрация всех результатов ИФА осуществлялась при помощи автоматического ридера для ИФА Эфос 9305 (Россия).

Уровень цитокинов, компонентов комплемента и их ингибиторов определяли в плазме крови. Цитокины ( $TNF\alpha$ ,  $IL-1\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-4$ , G-CSF,  $IL-1RA$ ,  $IL-2$ ,  $IFN\gamma$ , G-CSF) выявляли методом ИФА с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест», а компоненты системы комплемента ( $C_3$ ,  $C_{3a}$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_{5a}$ ,  $C_1$ -инг.) и фактор Н – ООО «Цитокин». Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографина ( $d=1,077$ ) оценивали, определяя фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс активности фагоцитоза. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали спектрофотометрически при помощи спектрофотометра PD 303 SArel (Япония) по НСТ-тесту (НСТ-спонтанному и НСТ-стимулированному зимозаном) и функциональному резерву нейтрофилов [Зинкин В.Ю., 2004].

### **Статистическая обработка результатов**

При статистической обработке данных использовали пакет компьютерных программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.0. При сравнении качественных параметров применяли критерий  $\chi^2$ . Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий количественных величин осуществляли с использованием критериев Стьюдента, Манна-Уитни и Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Средние значения нормально распределённых количественных параметров представлены средним арифметическим ( $M$ ) с

ошибкой средней арифметической ( $m$ ), а ненормально распределённых – медианой ( $Me$ ) с межквартильным интервалом ( $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ). Взаимосвязи устанавливали на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . По формуле Земскова А.М. и др. [2007; 2013] рассчитывали степень расстройств лабораторных показателей:

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

Примечание: I степень лабораторных расстройств – интервал от 1 до 33%; II – от 34 до 66%; III – более 66%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке во время анестезии гемодинамического профиля пациентов в исследуемых группах достоверных различий не выявлено. Показатели соответствовали этапам оперативного вмешательства, критических инцидентов зафиксировано не было. Учитывая стабильность гемодинамических показателей, 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.

Анализ исходного состояния белкового спектра мембраны эритроцитов у пациенток с ЖКБ по сравнению с контрольной группой установил достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение содержания в мембране эритроцитов анкирина, паллидина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрина, анионтранспортирующего белка (АТБ), глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФД) в диапазоне на 15,1-44,8%, при сохранившемся в пределах уровня контрольной группы содержания актина, тропомиозина, глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), дематина и белков полосы 4.1 и 4.5 (таблица 2). При сравнении показателей до и после ЛХЭ, выполненной в условиях анестезии на основе галотана, выявлено ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания актина на 24,3%, тропомиозина на 23,6%, белка полосы 4.1 на 59,4%, но снижение представительства белка полосы 4.5 на 14,7%, Г-S-T на 24,5%, дематина на 36,4%, снижение в ещё большей степени уровня анкирина на 34,9%, АТБ на 15,3%,  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрина на 19,9% и 26,2%. В группе, где использовался пропофол в составе МОА, достоверно уменьшалось содержание Г-S-T на 20,9%, белка полосы 4.5 на 18,4%, дематина на 29%, более значительно снижалась представительство анкирина на 17,3%,  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрина на 10,1% и 13,1% и увеличивался уровень белка полосы 4.1 на 45,5% и актина на 30%.

Таблица 2 – 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 <sup>*1</sup> [55,2; 62,4]	38,3 <sup>*1,2</sup> [35,4; 40,1]	48,6 <sup>*1-3</sup> [46,6; 50,1]	57,4 <sup>*1,3,4</sup> [55,2; 60,7]
Белок 4.1, мг%	47,1 [43,1; 52,5]	49,7 [47,8; 52,9]	79,2 <sup>*1,2</sup> [75,2; 83,2]	72,3 <sup>*1,2</sup> [70,1; 76,2]	60,5 <sup>*1-4</sup> [58,1; 64,2]
Белок 4.5, мг%	90,1 [85,6; 96,6]	92,9 [90,1; 98,2]	79,4 <sup>*1,2</sup> [77,2; 81,8]	75,8 <sup>*1,2</sup> [73,2; 79,2]	95,1 <sup>*3,4</sup> [92,8; 97,2]
Паллидин, мг%	87,8 [83,6; 90,1]	55,9 <sup>*1</sup> [53,3; 57,9]	64,3 <sup>*1</sup> [61,7; 66,8]	75,1 <sup>*1,2</sup> [71,5; 77,3]	77,8 <sup>*1-3</sup> [75,2; 79,8]
Дематин, мг%	104,2 [101,2; 110,3]	98,2 [95,3; 102,1]	60,8 <sup>*1,2</sup> [58,8; 63,4]	66,4 <sup>*1,2</sup> [63,3; 69,8]	93,2 <sup>*3,4</sup> [90,6; 96,4]
Актин, мг%	99,3 [95,6; 104,7]	97,2 [96,2; 100,7]	128,7 <sup>*1,2</sup> [122,5; 132,5]	131,8 <sup>*1,2</sup> [125,5; 136,2]	100,5 <sup>*3,4</sup> [95,5; 106,8]
Тропомиозин, мг%	59,8 [57,1; 62,3]	58,9 [55,6; 62,8]	72,8 <sup>*1,2</sup> [70; 76,8]	66,1 [64,1; 69,9]	60,1 <sup>*3</sup> [58,3; 63,7]
АТБ, мг%	80,6 [75,8; 84,1]	65,3 <sup>*1</sup> [61,7; 67,8]	55,3 <sup>*1,2</sup> [51,2; 59,7]	67,4 <sup>*3</sup> [65,2; 69,8]	71,4 <sup>*3</sup> [69,9; 74,8]
Г-3-ФД, мг%	67,8 [65,3; 70,6]	37,4 <sup>*1</sup> [35,2; 40,7]	39,1 <sup>*1</sup> [37,7; 43,3]	41,1 <sup>*1</sup> [38,1; 44,2]	53,3 <sup>*1-4</sup> [50,8; 55,8]
Г-S-T, мг%	67,3 [62,3; 70,1]	72,2 [69,8; 75,2]	54,5 <sup>*1,2</sup> [51,1; 58,8]	57,1 <sup>*1,2</sup> [53,3; 60,8]	56,7 <sup>*1,2</sup> [53,3; 59,8]
α-спектрин, мг%	123,3 [118,2; 130,2]	92,3 <sup>*1</sup> [88,3; 96,1]	73,9 <sup>*1,2</sup> [71,1; 76,9]	83,0 <sup>*1-3</sup> [80,7; 85,9]	94,9 <sup>*1,3,4</sup> [90,3; 96,7]
β-спектрин, мг%	101,6 [92,3; 108,2]	86,3 <sup>*1</sup> [83,2; 90,5]	63,7 <sup>*1,2</sup> [60,2; 65,8]	75,0 <sup>*1-3</sup> [72,2; 77,7]	79,8 <sup>*1,3</sup> [75,9; 81,2]

*Примечание.* В данной и других таблицах: 1. \* – достоверность различий в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ); 2. рядом со звездочкой цифры – группы, по которым даны различия.

У пациентов, получивших севофлуран в качестве базового анестетика, изменение уровней белков оказались минимальными: снижение Г-S-T на 21,5% и повышение белка полосы 4.1 на 21,7%.

При анализе липидной фазы эритроцитарной мембраны исходно выявлено снижение содержания фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилинозитола (ФИ), глицерофосфолипидов (ГФЛ) (сумма ФХ, ЛФХ, ФЭ, ФС и ФИ), сфингомиелина (СМ), фосфолипидов (ФЛ) (сумма ГФЛ и СМ), повышение уровня лизофосфатидилхолина (ЛФХ), свободного холестерина (Х), эфиров холестерина (ЭХ), суммы холестерина и его эфиров (ХС), триацилглицеролов (ТАГ), моно- и диацилглицеролов

(МАГ+ДАГ), неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Разнонаправленные изменения содержания липидов варьировали от 10,4% до 43,1% ( $p < 0,05$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Уровень и соотношение липидов мембраны эритроцитов у больных при ЛХЭ в условиях МОА на основе галотана, пропрофола, 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 <sup>*1</sup> [12,3; 16,8]	9,8 <sup>*1,2</sup> [9,3; 11]	10,4 <sup>*1,2</sup> [8,9; 11,1]	14,7 <sup>*1,3,4</sup> [12,2; 15,8]
ФИ, мг%	4,6 [4,3; 5]	4,1 <sup>*1</sup> [3,8; 4,4]	3,3 <sup>*1,2</sup> [3,0; 3,7]	4,2 <sup>*1,3</sup> [3,8; 4,6]	4,3 <sup>*1-3</sup> [3,9; 4,6]
ФХ, мг%	27,2 [25,6; 30,2]	18,2 <sup>*1</sup> [17,2; 21,1]	17,6 <sup>*1</sup> [15,8; 19,2]	17,1 <sup>*1</sup> [15,7; 18,8]	21,8 <sup>*1-4</sup> [19,0; 23,0]
ЛФХ, мг%	4,3 [4; 4,6]	6,0 <sup>*1</sup> [5,6; 6,4]	12,1 <sup>*1,2</sup> [10,2; 14]	9,8 <sup>*1-3</sup> [9,1; 10,8]	6,9 <sup>*1,3,4</sup> [6,6; 7,4]
ФЭ, мг%	24,6 [21,1; 26,8]	21,9 <sup>*1</sup> [19,5; 23,7]	20,6 <sup>*1</sup> [17,3; 22,6]	19,4 <sup>*1</sup> [17,8; 21,4]	22,0 <sup>*3,4</sup> [19,5; 24,0]
СМ, мг%	14,3 [12,1; 16,8]	12,3 <sup>*1</sup> [11,1; 14]	9,6 <sup>*1,2</sup> [8,8; 10,6]	11,4 <sup>*1,3</sup> [10,1; 13,1]	11,9 <sup>*1,3</sup> [10,0; 13,2]
ГФЛ, мг%	78,6 [75,3; 81,1]	64,4 <sup>*1</sup> [61,5; 66,8]	54,4 <sup>*1,2</sup> [52,1; 57,3]	60,9 <sup>*1</sup> [56,6; 62,4]	69,7 <sup>*1,3,4</sup> [66,8; 70,5]
ФЛ, мг%	92,9 [86,9; 94,4]	76,7 <sup>*1</sup> [73,5; 79,2]	64,0 <sup>*1,2</sup> [60,2; 66,8]	72,3 <sup>*1,3</sup> [68,5; 75,6]	81,6 <sup>*1,3,4</sup> [79,2; 83,2]
Нейтральные липиды					
Х, мг%	31,8 [28,5; 33,1]	55,9 <sup>*1</sup> [53,3; 58,7]	54,2 <sup>*1</sup> [51,7; 56,8]	53,9 <sup>*1</sup> [51,5; 56,7]	41,6 <sup>*1-4</sup> [36,8; 42,8]
ЭХ, мг%	25,9 [23,2; 27,5]	37,5 <sup>*1</sup> [35,2; 39,7]	31,3 <sup>*1</sup> [28,2; 33,7]	30,3 <sup>*1,2</sup> [28,2; 33,4]	29,9 <sup>*1,2</sup> [28,3; 32,3]
ХС, мг%	57,7 [55,9; 60,1]	93,4 <sup>*1</sup> [90,0; 98,8]	85,5 <sup>*1</sup> [81,6; 88,2]	84,2 <sup>*1</sup> [80,2; 85,9]	71,5 <sup>*1-4</sup> [65,5; 73,2]
ТАГ, мг%	10,7 [8,8; 12,1]	12,9 <sup>*1</sup> [10,8; 13,7]	14,9 <sup>*1,2</sup> [13,2; 15,8]	12,0 <sup>*1,3</sup> [10,4; 13,5]	12,9 <sup>*1,3</sup> [10,5; 14,1]
МАГ и ДАГ, мг%	8,6 [8,2; 9,1]	9,6 <sup>*1</sup> [8,5; 10,5]	13,8 <sup>*1,2</sup> [10,5; 14,3]	11,2 <sup>*1-3</sup> [9,5; 12,8]	9,5 <sup>*1,3,4</sup> [9,5; 10,8]
НЭЖК, мг%	1,8 [1,6; 2,1]	2,8 <sup>*1</sup> [2,5; 3,1]	3,8 <sup>*1,2</sup> [3,5; 4,1]	3,1 <sup>*1-3</sup> [2,8; 3,5]	2,2 <sup>*1-4</sup> [1,9; 2,4]

Продолжение таблицы 3

Показатели и единицы измерения	Значения показателей в группах				
	1	2	3	4	5
	Здоровые	Больные ЖКБ			
До ЛХЭ		Галотан	Пропофол	Севофлуран	
Соотношение фракций липидов					
ЛФХ/ФХ	0,12 [0,09; 0,14]	0,33 <sup>*1</sup> [0,25; 0,4]	0,69 <sup>*1,2</sup> [0,5; 0,8]	0,57 <sup>*1-3</sup> [0,5; 0,7]	0,32 <sup>*1,3,4</sup> [0,28; 0,4]
СМ/ФХ	1,1 [0,9; 1,3]	0,83 <sup>*1</sup> [0,6; 0,9]	0,85 <sup>*1</sup> [0,7; 0,95]	0,88 <sup>*1</sup> [0,7; 1,0]	0,99 <sup>*2,4</sup> [0,9; 1,1]
СМ/ФЭ	1,5 [1,3; 1,6]	1,28 <sup>*1</sup> [1,1; 1,4]	1,8 <sup>*1,2</sup> [1,6; 1,9]	1,64 <sup>*2</sup> [1,5; 1,9]	1,48 <sup>*1,3,4</sup> [1,3; 1,6]
СМ/ФС	5,9 [5,7; 6,1]	4,44 <sup>*1</sup> [4,1; 4,8]	5,18 <sup>*1,2</sup> [4,9; 5,3]	4,1 <sup>*1,3</sup> [3,8; 4,4]	5,1 <sup>*2,4</sup> [4,8; 5,3]
ФХ/ФЭ	0,53 [0,49; 0,58]	0,68 <sup>*1</sup> [0,6; 0,8]	0,65 <sup>*1</sup> [0,5; 0,75]	0,67 <sup>*1</sup> [0,5; 0,8]	0,55 <sup>*2,4</sup> [0,4; 0,7]
ФХ/ФС	0,58 [0,5; 0,63]	0,56 [0,4; 0,6]	0,47 <sup>*1,2</sup> [0,4; 0,6]	0,59 <sup>*3</sup> [0,5; 0,7]	0,54 [0,4; 0,7]
ФХ/ФИ	0,8 [0,6; 0,9]	0,87 [0,8; 0,95]	0,98 <sup>*1,2</sup> [0,8; 1,1]	1,1 <sup>*1,2</sup> [0,9; 1,3]	0,81 <sup>*3,4</sup> [0,7; 0,98]
ХС/ФЛ	0,62 [0,55; 0,7]	1,22 <sup>*1</sup> [1,1; 1,4]	1,32 <sup>*1</sup> [1,1; 1,5]	1,16 <sup>*1</sup> [1,0; 1,5]	0,88 <sup>*1,4</sup> [0,75; 0,96]
Х/ЭХ	1,23 [1,1; 1,4]	1,49 <sup>*1</sup> [1,2; 1,6]	1,73 <sup>*1,2</sup> [1,6; 1,9]	1,78 <sup>*1,2</sup> [1,6; 1,9]	1,39 <sup>*1,3,4</sup> [1,25; 1,51]

Также выявлено значительное повышение соотношений ХС/ФЛ, ЛФХ/ФХ, Х/ЭХ при снижении ФХ/ФИ, ФХ/ФЭ, ФХ/ФС.

Анализ послеоперационного содержания липидов эритроцитарной мембраны показал ( $p < 0,05$ ) более значительное снижение ФС, ФИ, СМ, ГФЛ, ФЛ, соотношения СМ/ФЭ и повышение ЛФС, МАГ+ДАГ, ТАГ, НЭЖК, соотношений ЛФХ/ФХ, СМ/ФХ, ФХ/ФС, ФХ/ФИ, Х/ЭХ при поддержании анестезии галотаном. Динамика показателей достигала 101,7%. В группе, где МОА проводилась на основе пропофола, выявлено снижение ФС, повышение ЛФХ, МАГ+ДАГ, НЭЖК, соотношения ЛФХ/ФХ, СМ/ФС, ФХ/ФС, Х/ЭХ. По сравнению со значениями в предыдущей группе в меньшей степени было изменено содержание ЛФХ, ФИ, СМ, ФЛ, МАГ+ДАГ, НЭЖК, соотношения ЛФХ/ФХ, СМ/ФЭ, ФХ/ФИ. Диапазон изменений показателей не превысил 63,3%. При использовании севофлурана нарушения представительности мембранных липидов оказались минимальными: снижение ЛФХ на 15% и повышение СМ на

3,3%. Часть показателей скорригировалась в сторону таковых у представителей контрольной группы (таблица 3).

Наиболее вероятно, что изменения содержания и соотношения фракций белков и липидов, ответственных за структурообразование и функциональную активность эритроцитарной мембраны, зависят от вида базового анестетика, при этом выявлено минимальное отрицательное влияние севофлурана.

Результаты исследования внутриэритроцитарного метаболизма у пациентов с ЖКБ достоверно ( $p < 0,05$ ) показали активацию процессов пероксидации (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 того, установлено снижение сорбционной способности эритроцитов (СЕГ на 21,4% и ССЭ на 36,6%) (таблица 4).

Таблица 4 – Оксидантные показатели эритроцитов при использовании различных методов МОА у больных при ЛХЭ

Показатели	Единицы измерения	Значения показателей в группах				
		1	2	3	4	5
		Здоровые	До ЛХЭ	Галотан	Пропофол	Севофлуран
МДА	мкмоль/л	0,31 [0,27; 0,35]	0,83 <sup>*1</sup> [0,79; 0,89]	2,2 <sup>*1,2</sup> [2,0; 2,6]	1,9 <sup>*1,2</sup> [0,8; 1,2]	0,6 <sup>*1-4</sup> [0,4; 0,7]
АГП	усл. ед.	0,1 [0,08; 0,12]	0,78 <sup>*1</sup> [0,69; 0,88]	1,12 <sup>*1,2</sup> [1,01; 1,22]	0,9 <sup>*1-3</sup> [0,7; 1,1]	0,7 <sup>*1,3,4</sup> [0,6; 0,9]
ОАА	%	32,7 [29,1; 35,2]	33,0 [29,9; 35,4]	28,5 <sup>*1,2</sup> [27,1; 31,1]	31,0 <sup>*3</sup> [29; 35]	32,1 <sup>*3</sup> [29,4; 35,0]
Каталаза	мккат/л	9,7 [9,1; 10,6]	10,1 [8,8; 12,0]	8,0 <sup>*1,2</sup> [7,2; 8,5]	10,3 <sup>*3</sup> [9,2; 11,8]	10,9 <sup>*3</sup> [8,9; 12,0]
СОД	усл. ед.	15,9 [13,9; 16,8]	14,7 [13,7; 15,9]	11,4 <sup>*1,2</sup> [10,3; 13,1]	11,9 <sup>*1-3</sup> [10,1; 13,2]	14,2 <sup>*1,3,4</sup> [12,9; 16,1]
СМ <sub>NO</sub>	мкмоль/л	4,9 [4,2; 5,4]	4,7 [4,5; 5,2]	3,1 <sup>*1,2</sup> [2,8; 3,3]	3,8 <sup>*1-3</sup> [3,5; 4,1]	4,5 <sup>*3,4</sup> [4,1; 5,0]
СЕГ	10 <sup>-12</sup> г/эп.	1,4 [1,2; 1,6]	1,1 <sup>*1</sup> [0,9; 1,3]	0,51 <sup>*1,2</sup> [0,46; 0,55]	1,2 <sup>*1</sup> [1,0; 1,3]	1,4 <sup>*2-4</sup> [1,2; 1,6]
ССЭ	%	32,8 [29,5; 35,7]	20,8 <sup>*1</sup> [18,8; 22,4]	14,1 <sup>*1,2</sup> [12,9; 15,8]	19,6 <sup>*1</sup> [18,2; 20,7]	24,2 <sup>*1-4</sup> [22,5; 26,7]

Анализ динамики вышеуказанных показателей выявил в послеоперационном периоде у пациентов, где поддержание анестезии проводилось галотаном, значительное 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, установлено снижение  $CM_{NO}$  на 34% и сорбционной способности мембраны эритроцитов (СЕГ на 45,5% и ССЭ на 32,2%) (таблица 4).

В группе, где в качестве базового анестетика использовался пропофол, по сравнению с группой галотана в значительно меньшей степени активировался процесс липидпероксидации и снижалась антиоксидантная защита, сорбционные способности мембраны не менялись. При включении севофлурана в составе МОА сдвигались в сторону контрольных параметров показатели ПОЛ, ОАА, ССЭ, СЕГ,  $CM_{NO}$  (таблица 4).

С учётом однородности групп по полу, возрасту, соматическому статусу, объёму оперативного вмешательства, вероятнее всего, изменение содержания и соотношения про- и антиоксидантов в эритроцитах и их сорбционных свойств при ЛХЭ зависит от основы МОА (галотана, пропофола или севофлурана).

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных параметров установлено, что в предоперационном периоде у пациентов с ЖКБ был изменён от значений нормы 31 (72,1%) исследованный показатель. При анализе глубины нарушений по степеням, это более показательно и значимо по сравнению с абсолютными цифрами, выявлено, что I степень нарушений имел 21 (48,8%) показатель, а II и III – по 5 (11,6%) показателей (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительное влияние МОА на содержание белков и липидов мембраны и метаболические параметры эритроцитов при ЛХЭ

Условия		Изменённые показатели		Изменённые 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	100,0	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

У пациенток в группе, где использовался галотан в составе МОА, 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 применения коррекционных методов [Земсков А.М. и др., 2013; Конопля А.И и др., 2015]. При использовании пропофола изменились 37 показателей (86,0%), из них с I, II и



III степенью соответственно 19 (44,2%), 11 (25,6%) и 7 (16,3%). В группе пациентов, которым поддержание анестезии проводилось севофлураном, трансформации эритроцитарных параметров оказались наименьшими – 28 (61,5%), из них I степени – 23 (53,5%), а II и III – 2 (4,7%) и 3 (7%) (таблица 5).

Нарушения структурно-функционального и метаболического состояния эритроцитов в периоперационном периоде могут быть обусловлены, с одной стороны, прямым действием анестезиологических препаратов на мембрану и, с другой – степенью эффективности анестезиологической защиты. В любом случае изменения количества и соотношения периферических, интегральных белков и фосфолипидов в структуре мембран сопровождаются перестройкой архитектоники цитоскелета с нарушением деформируемости, формы и функциональной активности клетки. Результатом становятся нарушение локальной перфузии тканей, гипоксия, состояние тромботической готовности, изменения иммунологической реактивности организма [Бышевский А.Ш. и др., 2006; Муравьев А.В. и др., 2009, 2013; Лазаренко В.А., 2011]. Доказано наличие существенного воздействия степени выраженности системного и внутриклеточного 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 [Мещеряков А.А. и др., 2010; Ефремов А.А. и др., 2011; Булаева Н.И. и др., 2013; Гребенчиков О.А. и др., 2016; Филипповская Ж.С. и др., 2016]. Кроме того, окислительный стресс способствует активизации различных факторов транскрипции, связанных с воспалением, с последующей экспрессией воспалительных медиаторов, отягчающих иммунный ответ [Pashkow F.J. et al., 2011; Song B.C. et al., 2014].

В патогенезе развития ряда послеоперационных осложнений важное место занимает нарушение механизмов иммунорегуляции. К ним относятся не только осложнения инфекционного характера, например, известно участие некоторых цитокинов в патогенезе кардиоваскулярной патологии, в том числе в возникновении критических инцидентов, в развитии тромботических событий [Салихова А.В., Фархутдинова Л.М., 2013; Лазаренко В.А. и др., 2017]. В настоящее время очевидно влияние препаратов для анестезии при выполнении оперативных вмешательств на регуляцию иммунологической реактивности организма. Накоплены данные и о физиологической роли эритроцитов, согласно которым эти клетки являются важным звеном в иммунном гомеостазе.

При исследовании некоторых иммунологических показателей обнаружены разнонаправленные эффекты изучаемых анестетиков. У пациентов, опери-

рованных в условиях анестезии с севофлураном, через 48 часов динамика к нормализации концентрации отмечается у большего числа цитокинов, показателей системы комплемента и фагоцитарной активности нейтрофилов. Результаты исследования подтверждают ранее полученные данные о влиянии галотана, пропофола и севофлурана на иммунный статус [Комиссинская Л.С., 2013].

При анализе взаимосвязей и взаимообусловленности изменений белково-липидного спектра мембраны эритроцитов и показателей иммунного и внутри-эритроцитарного оксидантного статусов на основе матрицы множественной корреляции Спирмена были получены следующие результаты (таблица 6).

Таблица 6 – 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
	TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , G-CSF, IL-4, IL-1RA, IL-2, IFN $\gamma$	C <sub>3</sub> , C <sub>3a</sub> , C <sub>4</sub> , C <sub>5</sub> , C <sub>5a</sub> , C1-инг., фактор H	фагоцитарный индекс и число, НСТ-сп., НСТ-ст.	МДА, АГП, ОАА, каталаза, СОД, CM <sub>NO</sub>	
Белки мембраны	11	17	23	51	102
Липиды мембраны	17	29	34	57	137
Сумма	28	46	57	108	239

Установлено большее количество достоверных взаимосвязей между показателями локального оксидантного, системного иммунного статусов и представительностью липидов в мембране эритроцитов, чем с показателями белкового спектра (137 связей по сравнению со 102). Данная пропорция превалирования количества связей отмечается вне зависимости от группы показателей.

Чем большее количество связей обнаруживается, тем более вероятно взаимовлияние структуры мембраны эритроцитов и изучаемого звена гомеостаза. По степени взаимовоздействия свойств мембраны и соответствующих параметров их можно расположить в следующей последовательности (в порядке снижения влияния): оксидантный статус → ФМА нейтрофилов → система комплемента → цитокины (таблица 6).

Полученные результаты свидетельствуют о роли исследованных компонентов общей анестезии в структурно-функциональной дезорганизации мембраны эритроцитов, которая, в свою очередь, непосредственно может воздейст-

воват на показатели иммунного статуса и оксидантные параметры красных клеток крови пациентов при выполнении ЛХЭ. С учётом хорошо изученной связи выявленных нарушений с развитием ряда патофизиологических процессов, можно говорить об их клинико-патогенетическом значении и при оперативных вмешательствах. Сохранение структуры и функциональной активности периферического звена эритрона может способствовать снижению риска развития возможных периоперационных осложнений ЛХЭ.

### **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 функциональную активность клетки. После использования пропофола и севофлурана изменёнными 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 се-

вофлурана → пропофола → галотана, с учётом 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-функциональных свойств эритроцитов после включения в анестезиологическое обеспечение антиоксидантов и мембранопротекторов.

### **СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Нарушения липидного спектра мембраны эритроцитов при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии у больных с желчнокаменной болезнью / Н.Н. Авдеева, Л.С. Комиссинская, С.А. Сумин, Ю.Э. Азарова // **Системный**

**анализ и управление в биомедицинских системах.** – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 500-506.

2. Влияние различных методов многокомпонентной общей анестезии на содержание белков в мембранах эритроцитов у пациентов с желчнокаменной болезнью / Н.Н. Авдеева, Л.С. Комиссинская, А.И. Конопля, С.А. Сумин, Н.А. Быстрова // **Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».** – 2016. – № 1. – С. 5-11.

3. Структурно-функциональные свойства эритроцитов при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии у больных желчнокаменной болезнью / С.А. Сумин, Н.Н. Авдеева, Н.А. Быстрова, А.И. Конопля, Л.С. Комиссинская // **Анестезиология и реаниматология.** – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 296-300.

4. Авдеева, Н.Н. Белково-липидный спектр мембраны эритроцитов при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии // **Современные тенденции развития науки и технологий.** – 2016. – № 9-3. – С. 5-13.

5. Авдеева, Н.Н. Влияние различных методов общей анестезии на процессы липидпероксидации при лапароскопических операциях / Н.Н. Авдеева, Н.А. Быстрова, Е.Н. Богословская // **Жизнеобеспечение при критических состояниях : сб. материалов XVII Всерос. конф. с междунар. участием (Москва, 1-2 дек. 2016 г.).** – М., 2016. – С. 12.

6. Авдеева, Н.Н. Иммунометаболические изменения на системном уровне в условиях использования различных методов многокомпонентной общей анестезии при холецистэктомии / Н.Н. Авдеева, Н.А. Быстрова // **Здоровье и образование в XXI веке.** – 2016. – Т. 18, № 12. – С. 11-16.

7. Взаимосвязь оксидантных нарушений и изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии / Н.Н. Авдеева, Н.А. Быстрова, А.Л. Локтионов, О.А. Суняйкина // **Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».** – 2016. – № 4. – С. 9-17.

8. Показатели структурно-функциональных свойств эритроцитов и их генетические маркеры (AB0, Rh) как факторы риска желчнокаменной болезни / Н.Н. Авдеева, Н.А. Быстрова, В.П. Гаврилюк, О.А. Суняйкина // **Научные ведомости БелГУ.** – 2016. – № 26 (247), вып. 36. – С. 25-31.

9. Взаимосвязь иммунных и метаболических нарушений при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии / А.И. Конопля, С.А. Сумин, В.П. Гаврилюк,

Н.Н. Авдеева, Л.С. Комиссинская // **Анестезиология и реаниматология.** – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 417-422.

10. Оценка представительности белков мембраны эритроцитов в условиях применения ингаляционных и внутривенных анестетиков / Н.Н. Авдеева, Н.А. Быстрова, С.А. Сумин, И.В. Аржаных // Непрерывное медицинское и фармацевтическое образование в 21 веке: возможности, проблемы и перспективы : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Курск, 4-5 апр. 2017 г.). – Курск : КГМУ, 2017. – С. 242-246.

11. Быстрова, Н.А. Оксидативные нарушения в периоперационном периоде лапароскопической холецистэктомии / Н.А. Быстрова, Н.Н. Авдеева // Материалы IV съезда анестезиологов-реаниматологов Забайкалья : сб. науч. тр. (Чита, 25-27 апр. 2017 г.). – Чита, 2017. – С. 5-8.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГП – ацилгидроперекиси  
АТБ – анионтранспортный белок  
Г-3-ФД – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа  
Г-S-T – глутатион-S-трансфераза  
ГФЛ – глицерофосфолипиды  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИФА – иммуноферментный анализ  
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<sub>NO</sub> – стабильные метаболиты (нитриты и нитраты) оксида азота  
СОД – супероксиддисмутаза  
ССЭ – сорбционная способность эритроцитов  
ТАГ – триацилглицеролы  
ФИ – фосфатидилинозитол  
ФЛ – фосфолипиды  
ФМА – фагоцитарно-метаболическая активность нейтрофилов  
ФС – фосфатидилсерин  
ФХ – фосфатидилхолин  
ФЭ – фосфатидилэтаноламин  
Х – холестерол  
ХС – сумма Х и ЭХ  
ЭХ – эфиры холестерола  
С<sub>3, 3a, 4, 5, 5a</sub> – компоненты комплемента  
G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
IFN $\gamma$  – гамма-интерферон  
Ig – иммуноглобулины  
IL – интерлейкины  
IL-1RA – антагонист рецептора интерлейкина 1  
TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа