На правах рукописи

Фатеев Александр Валентинович

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ АНЕСТЕТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ ЛИПИДПЕРОКСИДАЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ

03.00.04 – биохимия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Тюмень –2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации»

Научный руководитель: доктор биологических наук
Галина Дементьевна Кадочникова

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Ирина Викторовна Ральченко

доктор биологических наук, профессор
Вячеслав Евгеньевич Рябинин

Ведущая организация: Российский университет дружбы народов

Защита состоится «___» марта 2006г. в___часов на заседании диссертационного совета ДМ 212.274.07 в Тюменском государственном университете по адресу: 625043, г. Тюмень, ул. Пирогова 3.

С диссертацией можно ознакомится в читальном зале библиотеки Тюменского государственного университета, по адресу: Тюмень, ул. Пирогова, 3.

Автореферат разослан «_____»_____2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор **Е.А. Чирятьев**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Одним из наиболее важных патогенетических механизмов, связанных с процессом пероксидации, является способность образующихся свободных радикалов взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран. В результате наступают структурные изменения мембран, нарушается взаимосвязь функциональной активности системы ПОЛ - АОЗ, изменяется состав фосфолипидов [Тихазе А.К. и др, 2005; Зенков Н.К. и др., 2001; Ланкин В.З. и др, 2000; Clodi M. et al, 1999]. Существующая взаимообусловленность между скоростью окисления и изменением состава липидов рассматривается как физико-химическая основа гомеостаза процесса пероксидного окисления липидов [Баркаган З.С. и др., 1999; Воскресенский О.Н. и др., 1992; Панасенко О.М., 2005].

Вклад процесса ПОЛ крови в развитие артериальной гипертонии, в ишемическом повреждении миокарда может быть различным в зависимости от тяжести заболевания [Барсель В.А. и др., 1998; Сусеков А.В. и др., 2001]. Однако во всех случаях интенсивность ПОЛ будет связана с уменьшением антиоксидантов [Дербенева С.А. и др., 2003; Коновалова Г.Г. и др., 2003] и сопровождаться накоплением токсических продуктов окисления [Сторожук П.Г., 2000; Васильев А.В. и др., 2003], изменением метаболизма липидов в клетке и организме в целом [Сюрин А.А и др., 1991; Кириленко Н.П. и др., 1995]. Сердечно-сосудистые заболевания характеризуются развитием хронической гипоксии [Жданов Г.Г. и др., 1994; Капелько В.И., 2000], лактоацидоза [Смирнов А.В. и др., 1997], часто это сочетается с гипергликемией и гиперхолестеринемией [Ланкин В.З. и др., 2003а; Сусеков А.В. и др., 2001], также действием избытка катехоламинов [Дугиева М.З. и др., 2004].

Проблема гипоксии является одной из самых актуальных в биологии и медицине. Последствия кислородной недостаточности выявляются во всех органах, тканях и клетках организма. В ряде работ авторами установлена прямая зависимость выраженности гипоксии и интенсивности ПОЛ [Пасечник И.Н., 2004; Малышев В.Д. и др., 1994]. Показано прямое воздействие анестетиков, выражающееся в их антиоксидантном или прооксидантном эффекте, и опосредованное влияние путем изменения метаболизма липидов, уровня гормонов, кровоснабжения тканей и органов [Абидова С.С. и др., 2004; Косникова И.В. и др., 2004; Осипова Н.А., 1999]. Важным при хирургическом лечении является хирургический стресс и введение больших доз биологически активных веществ за относительно короткий промежуток времени, которые могут повлечь за собой еще большее нарушение СРО. Выяснение этого вопроса особенно значимо для практической деятельности анестезиологов и реаниматологов. Не менее важно знание динамики протекания процессов ПОЛ и АОЗ в ближайшие дни после операции. Правильная оценка и своевременная коррекция этих изменений позволяют избежать более глубоких нарушений, которые могут наступить во время операции или в ближайшее время после ее окончания. Именно поэтому понимание характера изменений состояния системы ПОЛ-АОЗ под влиянием компонентов анестезии, может являться одним из факторов, который определяет выбор компонентов для адекватного анестезиологического обеспечения хирургической операции.

Цель исследований. Оценить влияние разных комбинаций анестетиков на состояние системы ПОЛ-АОЗ мембран эритроцитов, тромбоцитов и плазмы крови у больных ИБС при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением.

Задачи исследований:

1. Исследовать метаболическое влияние I комбинации анестетиков с кетамином на показатели системы ПОЛ-АОЗ плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС на этапах оперативного лечения.
2. Изучить особенности воздействия II комбинации анестетиков с натрия оксибутиратом на состояние системы ПОЛ-АОЗ плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС на этапах оперативного лечения.
3. Изучить особенности влияния III комбинации анестетиков с пропофолом на состояние системы ПОЛ-АОЗ плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС на этапах оперативного лечения.
4. Изучить особенности метаболизма липидов крови под влиянием I и III комбинаций анестетиков, определить его взаимосвязь с выраженностью процесса ПОЛ.
5. Выявить характер влияния I, II и III комбинаций анестетиков на активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах при кардиохирургических операциях.
6. Провести сравнительный анализ окислительного метаболизма мембранных и плазменных липидов крови в условиях анестезии I, II и III комбинаций анестетиков при кардиохирургических вмешательствах.

Научная новизна работы. Впервые проведен периоперационный комплексный анализ состояния системы ПОЛ-АОЗ в условиях анестезии комбинаций анестетиков с кетамином, с натрия оксибутиратом и с пропофолом при выполнении кардиохирургической операции с искусственным кровообращением. Получены новые данные, существенно дополняющие сведения о метаболических нарушениях в мембранных и плазменных липидах крови на этапах кардиохирургической операции: хирургический стресс, высота анестезии, гипотермическая перфузия, реоксигенация.

На основе комплексного изучения системы ПОЛ-АОЗ крови установлен разнонаправленный эффект метаболического влияния анестезии различных комбинаций анестетиков на этапах операции.

Показан прооксидантный эффект комбинации анестетиков с кетамином и фазовые изменения показателей системы ПОЛ-АОЗ крови с увеличением скорости окисления липидов и накоплением продуктов ПОЛ при одновременном снижении концентрации общих липидов, активности каталазы и СОД. Указанные изменения сопровождались активацией процесса липолиза мембранных и плазменных липидов.

Установлено, что комбинация анестетиков с натрия оксибутиратом приводила к достоверному снижению процесса липидпероксидации и повышению антиоксидантной защиты мембранных и плазматических липидов крови.

Впервые показано, что анестезиологическое обеспечение комбинации анестетиков с пропофолом стабилизирует состояние системы ПОЛ-АОЗ плазмы крови и мембранных липидов. Диапазон метаболических изменений липидов

крови под влиянием этой комбинации в процессе кардиохирургической операции менее выражен в сравнении с комбинацией анестетиков с натрия оксибутиратом и кетамином.

Выявлено, что при всех исследуемых условиях анестезиологического пособия наиболее существенные изменения в системе ПОЛ-АОЗ установлены для липидов тромбоцитов, чем эритроцитов и плазмы крови.

Выявленные метаболические сдвиги в системе ПОЛ-АОЗ на этапах операции позволяют определить адекватность анестезиологического протокола, а также прогнозировать возможные направления послеоперационных осложнений.

Научно-практическая значимость работы. Полученные результаты показали разнонаправленный характер влияния комбинаций анестетиков с кетамином, с натрия оксибутиратом и с пропофолом на состояние системы ПОЛ-АОЗ крови при операциях на открытом сердце с искусственным кровообращением, что необходимо учитывать при анестезиологическом обеспечении операции с целью повышения компенсаторных возможностей организма.

Установленные нарушения состояния процессов ПОЛ и системы АОЗ при хирургическом лечении ИБС, дальнейшая активация на этапах лечения и их патогенетическая роль усиливают актуальность проблемы профилактики и коррекции этих нарушений во время операции или в ближайшее время после ее окончания.

Результаты исследования обращают внимание практикующих врачей на возможность ограничивать гомеостатические и гемокоагуляционные сдвиги путем введения в протокол анестезии комбинаций анестетиков с пропофолом и с натрия оксибутиратом, что обеспечивает более высокую гемодинамическую стабильность, нормализует метаболические процессы мембранных и плазменных липидов, улучшает АОЗ в клетке.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Кардиохирургическая операция сопровождается фазным изменением показателей состояния системы ПОЛ-АОЗ крови, глубина которых зависит от комбинации компонентов анестезии и длительности операции.
2. Хирургический стресс вызывает разнонаправленное изменение показателей системы ПОЛ-АОЗ клеточных мембран и плазмы крови.
3. Максимальный эффект действия комбинаций анестетиков на состояние системы ПОЛ-АОЗ проявляется на высоте анестезии, усиливается на этапе гипотермической перфузии и зависит от мембран клеток – мишеней (эритроцитов, тромбоцитов или плазмы крови).
4. Комбинация анестетиков с кетамином вызывает более существенные метаболические изменения в состоянии системы ПОЛ-АОЗ на всех этапах операции, в сравнении с комбинацией анестетиков с пропофолом, активацию липидпероксидации можно уменьшить путем введения в протокол анестезии компонентов антиоксидантного типа (натрия оксибутират).

Внедрение результатов исследований в практику. Результаты диссертационной работы апробированы и внедрены в практическую работу анестезиологов-реаниматоров больниц г. Тюмени; комплексный анализ состояния системы пероксидного окисления липидов и антиоксидантной защиты клетки

включен в рекомендательный протокол исследования больных при критических состояниях в отделения анестезиологии и реанимации ГЛПУ ТО «ОКБ №2»; в центр анестезиологии и реанимации ГЛПУ ТОКБ. По материалам исследования подготовлены и опубликованы методические рекомендации «Комплексный анализ состояния системы пероксидного окисления и антиоксидантной защиты клетки» (Тюмень, 2005), внедрены в работу анестезиологов–реаниматоров ГЛПУ ТО ОКБ №2 и ГЛПУ ТюмОКБ. Полученные материалы внедрены в научные исследования и используются в учебном процессе кафедр биохимии, аналитической и органической химии ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава.

Апробация результатов исследования. Материалы и основные положения диссертации были доложены и обсуждены на конференциях Регионального, Российского и Международного уровней: на 2-ом Международном симпозиуме «Проблемы биоритмов в естествознании», Москва, 2004; на 4-ой Межрегиональной научно-практической конференции «Фармация XXI века», Новосибирск, 2004; на 5-м Сибирском физиологическом съезде, Томск, 2005; на 39 итоговой научной конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Великой Победы «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины, Тюмень, 2005; на III Международной конференции «Болезни цивилизации в аспекте учения В.И. Вернадского», Москва, 2005.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 146 машинописных страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 21 таблицами. Список литературы состоит из 199 отечественных и 61 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Для решения поставленных задач проведено комплексное обследование 85 больных (мужчины) в возрасте от 50 до 60 лет (средний возраст 54,1±4,8 года), оперированных по поводу ИБС в 2002-2005 гг. ГЛПУ ТОКБ. Всем выполнена операция аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением в режиме непульсирующего потока в условиях поверхностной и умеренной гипотермии. Все пациенты отнесены к III (70 больных) и IV (15 больных) функциональным классам по классификации Нью-Йоркского кардиологического общества. У 70 (82%) больных имелись сопутствующие патологии: хронические обструктивные заболевания легких - 21 (30%), сахарный диабет - 10 (15%), ожирение – 39 (55%). Отбор больных в группы проводили на основании данных клинического обследования до операции.

Комбинация компонентов анестезии по группам: в 1 группе больных (32 чел.) - кетамин (1 мг/кг в час), фентанил (5-10 мкг/кг в час), сибазон (0,05 мг/кг в час), миоплегия ардуаном (0,1-0,05 мг/кг в час); во 2 группе больных (23 чел.) - кетамин (1 мг/кг в час), натрия оксибутират (100 мг/кг, перед началом ИК), фентанил (5-10 мкг/кг в час), сибазон (0,05 мг/кг в час), миоплегия ардуаном

(0,1-0,05 мг/кг в час); в 3 группе больных (30 чел.) - пропофол (1-1,5 мг/кг в час), фентанил (5-10 мкг/кг в час), сибазон (0,05 мг/кг в час), миоплегия ардуаном (0,1-0,05 мг/кг в час).

Кровь для исследований брали из периферической вены на определенных этапах операции, с учетом факторов влияющих на липидпероксидацию: 1 - до операции, характеризует исходное состояние системы ПОЛ-АОЗ крови; 2 - через 15 мин после «разреза», влияние психоэмоционального фактора, хирургического стресса, премедикации компонентами анестезии; 3 - пик анестезии (через 100 ± 20 мин от начала операции), влияние анестетиков кетамина и пропофола; 4 - за 10 мин. до окончания ИК (через 90 ± 20 мин от начала ИК), влияние гипотермической перфузии, а для 2-ой группы больных, в сочетании с антиоксидантным действием натрия оксибутирата; 5 - по окончании операции (через 100 ± 20 мин от завершения 4 этапа), результаты исследования позволяют прогнозировать возможные послеоперационные осложнения; 6 - через 12 часов после операции, влияние процесса реоксигенации тканей. Эффект компонентов анестезии в модельных системах: антиоксидантный (фентанил, натрия оксибутират); прооксидантный (кетамин, сибазон); нет данных (ардуан); механизм действия неоднозначен (пропофол) [Долина О.А и др., 1987, 2002]. Длительность операции составила 6,3 ± 0,2 часа. Для каждого больного (85 чел.) проведено 120 исследований, всего – 10200 исследований. В качестве группы сравнения обследовано 30 доноров, соответствующей возрастной группы и пола.

Состояние системы ПОЛ - АОЗ оценивали в эритроцитах, тромбоцитах и плазме крови. Для анализа использовали субстрат одной липидной природы, полученный экстракцией липидов тромбоцитов, эритроцитов и плазмы крови смесью гептан/изопропиловый спирт. Кинетические показатели - (СО) скорость окисления липидов (мм^3 /мин) и (ПИ) период индукции (мин/мл) [Ушкалова В.Н. и др., 1987] определяли волюмометрическим методом при окислении раствора липидов крови молекулярным кислородом (60±0,2°С). По наклону линейного участка кинетической кривой рассчитывали СО, по поглощению 25 мм^3 кислорода - ПИ. ДК (мкМ/мл) оценивали, используя молярный коэффициент экстинции при длине волны 233 нм [Паранич Л.И. и др., 1993]. Содержание фосфолипидов и их фракций, холестерина и его эфиров (мкМ/мл) определяли методом тонкослойной хроматографии [Грибанов Г.А. и др., 2002]. Для характеристики содержания общих липидов (мг/мл) [В.Н. Ушкалова и др., 1987], использованы стандартные диагностические наборы PALIVA-Lachama. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах (ус.ед. /мл эр.) определяли по способности фермента подавлять реакцию восстановления нитросинего тетразолия супероксидным анион радикалом, генерированным in vitro в системе ксантин – ксантиноксидаза [В.П. Верболович и др., 2002]. Активность каталазы (мкмоль/мин·л) оценивали спектрофотометрически по реакции с пероксидом водорода [M.Karen, 2002].

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с вычислением параметров вариационной статистики и корреляционного анализа с применением компьютерного пакета программ: Statistica v.6.0, Microsoft Exel, 2002. Достоверность результатов подсчитывалась с точностью до 0,001, за дос-

товерность различий принимались значения P<0,05. Все результаты выражали как M±m. Сравнительный анализ проводился с помощью процентных соотношений.

Исследования по теме диссертации выполнялись в лаборатории биохимических исследований (руководитель проф. Галян С.Л.) ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава и отделении анестезиологии и реанимации №1 (зав.отделением Пыленко Л.Н.) ГЛПУ ТюмОКБ .

Результаты исследования и их обсуждение. ***Оценка метаболических эффектов комбинации анестетиков на процесс липидпероксидации в эритроцитах.*** В результате проведенного исследования установлено (табл. 1), что в эритроцитах крови в процессе аортокоронарного шунтирования регистрируются значительные изменения процессов ПОЛ-АОЗ по сравнению с предоперационным состоянием, которые носят фазовый характер в зависимости от этапа операции. Степень выраженности изменений в условиях анестезии с кетамином или с натрия оксибутиратом всегда больше, чем при анестезии с пропофолом. Выявленная динамика изменений в системе ПОЛ-АОЗ, по всей видимости, отражает сдвиги адаптационно-компенсаторных реакций организма к действию таких факторов, как хирургический стресс, компонентов анестезии, гипотермической перфузии, процесса реоксигенации тканей.

Установлено достоверное увеличение содержания ДК в мембранах эритроцитов на этапе хирургического стресса (2 этап) в условиях анестезии I комбинацией с кетамином на 50,4% (p<0,01), II комбинацией с натрия оксибутиратом - на 33,6% (p<0,05) и III комбинацией с пропофолом - на 39% (p<0,05) в сравнении с предоперационным уровнем.

Таблица 1.

Влияние комбинаций анестезии на ПОЛ-АОЗ мембран эритроцитов (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
Анестезия I комбинацией анестетиков с кетамином (1 группа)						
ДК	2,44±0,10	3,67± 0,11 [b]	3,26± 0,12 [a]	3,74± 0,10 [a]	2,42±0,11 [a]	2,59±0,11
СО	0,59±0,015	0,73±0,019 [a]	0,69±0,018	0,88±0,018 [a]	0,58±0,014 [a]	0,42±0,012 [a]
ПИ	51,29±1,16	41,79±1,31 [a]	49,95± 1,52 [a]	27,54± 0,67 [b]	58,37±1,23 [b]	75,25±0,95 [a]
ОЛ	5,98± 0,13	5,56±0,14	4,42±0,11 [a]	4,01±0,13 [a]	4,18±0,11	3,2±0,12 [a]
Анестезия II комбинацией анестетиков с натрия оксибутиратом (2 группа)						
ДК	2,78±0,10	3,79±0,12 [a]	3,04±0,11	3,44±0,13 [a]	2,5±0,10 [a]	2,15 ± 0,11 [a]
СО	0,54±0,014	0,77± 0,019 [a]	0,67± 0,018	0,73±0,017 [a]	0,63±0,015 [a]	0,60 ± 0,017
ПИ	50,62±1,15	45,17±1,29	52,08±1,24 [a]	49,42±1,18	58,33±1,21 [a]	43,96 ± 1,11 [a]
ОЛ	4,57±0,11	4,69±0,13	3,84±0,11	3,75±0,10	3,69± 0,12	3,26 ± 0,10 [a]
Анестезия III комбинацией анестетиков с пропофолом (3 группа)						
ДК	2,10±0,11	2,92±0,12 [a]	2,74±0,14	2,60±0,12	2,49±0,13	2,02 ± 0,11 [a]
СО	0,61±0,014	0,8±0,011 [a]	0,76±0,016	0,72±0,013	0,64±0,012 [a]	0,58 ± 0,017 [a]
ПИ	51,94±1,31	45,74±1,15 [a]	49,29± 1,26	54,76±1,33 [a]	59,59±1,28	62,94 ± 1,27 [a]
ОЛ	4,00±0,13	3,84±0,12	3,60±0,11	3,41± 0,12	3,21±0,11	2,84 ± 0,10

Примечание. [a] - P<0,05; [b] - P<0,01; [c] - P<0,001 в сравнении с предыдущим этапом, ДК(мкМ/мл), СО ($мм^3$/мин), ПИ (мин/мл), ОЛ (мг/мл).

На высоте максимального действия компонентов анестезии (3 этап) активация ПОЛ сохраняется, при этом определялась тенденция к снижению концен-

трации ОЛ на 20,5% ($p<0,05$), 18% ($p<0,05$) и 6,2% ($p<0,05$) соответственно в 1,2,3 группах в сравнении со 2 этапом. Активация липолиза в мембранах эритроцитов прогрессирует к концу операции, и через 12 часов после операции концентрация ОЛ уменьшается в 1,87 раза ($p<0,01$) в 1 группе и в 1,4 раза ($p<0,01$) во 2, 3 группах в сравнении с предоперационным уровнем. Известно, что активация липолиза свидетельствует о развития тканевой гипоксии, универсальными механизмами которой являются интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и анаэробный гликолиз и, как следствие, ацидоз, который нарушает течение многих ферментативных реакций, активирует некоторые фосфолипазы [Смирнов А.В. и др., 1997].

На этапе гипотермической перфузии (4 этап) усиливалась липидпероксидация в эритроцитах больных 1 и 2 групп, а в 3 группе достоверных изменений ДК не отмечалось, указанная тенденция сохранялась до окончания операции. Активация ПОЛ на этапе гипотермической перфузии связана с особенностью работы перфузионных систем [Зацепина Н.Е., 2001; Р.Н. Короткина Р.Н., 2005], которые вызывают повышение парциального давления кислорода, что увеличивает растворимость кислорода в плазме крови и сродство гемоглобина к кислороду. В результате происходит нарушение кислородотранспортной функции крови, а в целом дестабилизация равновесия в системе ПОЛ-АОЗ.

Выявленная динамика разнонаправленного изменения ДК и ОЛ в эритроцитах в условиях анестезии указывает на изменение жирнокислотного состава липидов в эритроцитах. Подтверждением этому является характер изменения ПИ и СО липидов эритроцитов (табл. 1). В целом величина СО липидов эритроцитов достоверно возрастает к 4 этапу (в сравнении с 1 этапом) с большей выраженностью в 1 группе (на 49,1%, $p<0,05$), чем во 2 (на 35,2%, $p<0,05$) и 3 группах (на 18%, $p<0,05$). Получена положительная корреляционная связь СО с содержанием ДК на указанных этапах операции в 1-3 группах, соответственно $r=0,84$ ($p<0,01$), $r=0,78$ ($p<0,01$), $r=0,96$ ($p<0,001$). СО имеет разнонаправленный характер изменения с ПИ в диапазоне вектора корреляции от $r = - 0,82$ до $r = - 0,98$ ($p<0,001$). Анализ ПИ при окислении липидов эритроцитов в 3 группе свидетельствует о более благоприятных метаболических эффектах III комбинации компонентов анестезии на состояние АОЗ клетки. Подтверждением этому служит повышение ПИ от 2 этапа к 6 этапу операции до 37,6% ($p<0,05$).

Полученные результаты, отражают тенденцию к стабилизации морфофункциональной организации мембран эритроцитов более выраженной при анестезии с пропофолом. Причиной данного явления могут быть регуляторные свойства пропофола, его внедрение в липидную фазу оптимизирует работу ионных каналов и может способствовать более продолжительному сохранению гомеостаза клетки.

Исследование процесса липидпероксидации мембран тромбоцитов под влиянием компонентов анестезии. Проведенные нами исследования системы ПОЛ-АОЗ в тромбоцитах в условиях анестезии 1-3 групп показали (табл. 2), что динамика изменений ОЛ имеют ту же направленность, что и в эритроцитах, при одновременном повышении ДК в 1 группе и достоверном снижении во 2 и 3.

Таблица 2.

Влияние комбинаций анестезии на ПОЛ-АОЗ мембран тромбоцитов (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
Анестезия I комбинацией анестетиков с кетамином (1 группа)						
ДК	3,19±0,1	3,81±0,14[a]	3,42±0,12	3,21± 0,11[a]	3,55±0,11[a]	3,74±0,13
СО	0,71±0,027	1,24±0,025[c]	0,96±0,022[a]	0,82±0,015[a]	0,95± 0,021[a]	1,02± 0,02[a]
ПИ	28,57±1,05	19,88±1,23[a]	22,79±0,95[a]	29,1± 0,97[a]	23,42±1,26[a]	21,98± 1,45[a]
ОЛ	5,55±0,13	5,30±0,16	5,35±0,12	5,12±0,11[a]	4,03±0,12[a]	2,96±0,11[a]
Анестезия II комбинацией анестетиков с натрия оксибутиратом (2 группа)						
ДК	3,36±0,14[c]	4,02±0,12[a]	3,33±0,12	3,45± 0,13	2,86±0,11[a]	2,53±0,10
СО	0,69±0,015	0,93±0,017[a]	0,87± 0,014	0,89±0,018	0,93± 0,017	0,86±0,013
ПИ	28,38± 1,08	22,97±1,12[b]	24,33±1,17	25,58± 1,13	23,42±0,97	25,43±1,14[a]
ОЛ	4,7±0,12	4,44±0,11	4,02±0,12[a]	3,79±0,14[a]	3,24±0,13[a]	2,75± 0,10[a]
Анестезия III комбинацией анестетиков с пропофолом (3 группа)						
ДК	3,51±0,14	4,13±0,13[a]	3,39±0,11[a]	3,18±0,11	2,94±0,12	2,73 ± 0,13
СО	0,72±0,011	1,16±0,017[a]	0,92±0,015[a]	0,82±0,014	0,85±0,016	0,85 ± 0,013
ПИ	31,00±1,27	27,41±1,18[a]	24,88±1,21[a]	30,53±1,12[a]	28,23±1,23	28,35 ± 1,25
ОЛ	4,81±0,12	4,48±0,11[a]	3,78±0,12[a]	3,00±0,13[a]	2,77±0,12	2,62 ± 0,10

Примечание. [a)] *- P<0,05;* [b)] *- P<0,01;* [c)] *- P<0,001 в сравнении с предыдущим этапом, ДК(мкМ/мл), СО (мм^3/мин), ПИ (мин/мл), ОЛ (мг/мл).*

Как видно из данных табл. 2, СО всегда выше в тромбоцитах, чем в эритроцитах на этапах операции: 2 - на 70% (p<0,05), 3 - на 39,1% (p<0,05), 5 - на 63,8% (p<0,05) и на следующий день после операции в 2,4 раза (p<0,05), ПИ соответственно уменьшается на указанных этапах. Полученные данные динамики изменения СО и ПИ свидетельствуют о низком антиоксидантном потенциале в мембранах тромбоцитов. Эффект комбинации компонентов анестезии во 2 и 3 группах обеспечивает некоторую стационарность процесса липидпероксидации в тромбоцитах. Характер кинетических кривых окисления липидов тромбоцитов после этапа гипотермической перфузии приобретает S-образный характер, что свидетельствует об участии компонентов I и II комбинаций анестезии, или продуктов их метаболизма в молекулярном распаде гидропероксидов и является определяющим в снижении скорости окисления.

Влияние комбинаций анестетиков на процесс липидпероксидации плазмы крови. Результаты исследования влияния комбинации анестетиков в 1 и 2 группах показали (табл. 3), что хирургический стресс увеличивает содержание ДК в плазме крови на 66,5% (p<0,05), к концу операции в 2,2 и 1,7 раза (p<0,05) превышает исходный уровень, одновременно установлено снижение ОЛ на 20%, и 45,6%, при этом корреляционной связи между показателями не выявлено.

Исследования влияния компонентов анестезии на процесс ПОЛ плазмы крови в 3 группе выявили существенные отличия, характеризующиеся отсутствием фазовой динамики изменений показателей, тенденцией в сторону уменьшения (ДК на 15,2%, p<0,05; СО на 49,4%, p<0,01) и увеличения (ПИ в 2,7 раза, p<0,001; ОЛ на 10,7%, p<0,05) от 2 к 6 этапу операции. При этом следует отметить, что диапазон изменений исследуемых показателей на этапах операции в условиях анестезии 3 группы в 2-3 раза менее значителен. Таким образом, III комбинация анестетиков с пропофолом однозначно повышает компенсаторные

возможности плазмы крови во время кардиохирургической операции и сопровождается стабилизацией процессов в системе ПОЛ - АОЗ.

Таблица 3.

Эффекты комбинаций анестетиков на ПОЛ-АОЗ плазмы крови (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
Анестезия I комбинацией анестетиков с кетамином (1 группа)						
ДК	2,69±0,12	4,48±0,14 [b]	4,75±0,14 [a]	5,89±0,11 [a]	5,94± 0,12	4,42±0,13 [a]
СО	0,58±0,013 [a]	0,72± 0,019 [a]	0,63±0,018 [a]	0,74±0,022 [a]	0,69± 0,015	0,59±0,012 [a]
ПИ	51,82±1,06 [b]	40,88±1,31 [a]	48,93± 1,26	40,96±1,23	46,56±1,45 [a]	58,14±1,54 [a]
ОЛ	5,04±0,12	5,39±0,11	5,03±0,13	4,99±0,10	4,20±0,11 [a]	3,96±0,12
Анестезия II комбинацией анестетиков с натрия оксибутиратом (2 группа)						
ДК	2,77±0,12	4,65±0,15 [b]	4,49±0,13	5,13±0,12 [a]	4,76±0,14	4,27±0,11
СО	0,56±0,014 [a]	0,71±0,016 [a]	0,61±0,012 [a]	0,68±0,015 [a]	0,58±0,011 [a]	0,56±0,013
ПИ	50,33±1,17 [b]	41,83±1,24	48,42±1,26	43,04±1,15	57,71±1,12	52,75±1,15
ОЛ	5,97±0,13	5,37±0,14	5,04±0,11	4,43±0,11 [a]	4,1±0,12	3,62±0,11 [a]
Анестезия III комбинацией анестетиков с пропофолом (3 группа)						
ДК	2,19±0,10	3,35±0,12 [b]	3,27±0,11	3,09± 0,13	2,99±0,10	2,84±0,12
СО	0,66±0,012 [a]	0,89±0,024 [a]	0,76±0,018	0,67±0,014 [a]	0,53±0,017 [a]	0,45±0,016 [a]
ПИ	45,47±1,26 [a]	26,52±1,23 [a]	40,17±1,17 [a]	47,52±1,32 [a]	59,17±1,22 [a]	72,76±1,19 [a]
ОЛ	5,19±0,12	7,33±0,14 [a]	7,57± 0,13	7,8±0,11	7,72±0,13	6,54±0,12 [a]

Примечание. [a] - P<0,05; [b] - P<0,01; [c] - P<0,001 в сравнении с предыдущим этапом, ДК(мкМ/мл), СО (мм^3/мин), ПИ (мин/мл), ОЛ (мг/мл).

Сравнительный анализ окислительной стабильности мембранных и плазменных липидов (3 - 6 этапы операции) показал, что наибольшие деструктивные изменения характерны для липидов тромбоцитов, затем эритроцитов и плазмы, вне зависимости от комбинации компонентов анестезии (рис. 1), однако метаболические эффекты анестезии с кетамином более значительны.

Результаты исследования эффектов анестезии с пропофолом свидетельствуют о стабилизирующем влиянии на процесс липидпероксидации мембранных и плазменных липидов. Выявлено снижение ДК к 6 этапу операции в тромбоцитах, эритроцитах и плазме (соответственно на 33,9% (p<0,05); 30,8% (p<0,05) и 15,2% (p<0,05). Вероятно, в данном случае проявляется влияние пропофола, который относится к жирорастворимым анестетикам, что обеспечивает его большую эффективность в мембранных липидах, чем в плазме.

Метаболические эффекты компонентов анестезии с кетамином на динамику липолиза мембранных и плазменных липидов. При исследовании состава липидов эритроцитов при действии I комбинации анестетиков на этапах операции установлено разнонаправленное изменение фракций ФЛ (табл. 4): увеличение ФЭА - на 13,7% (p<0,05), СФМ - на 39,2% (p<0,01), ЛФХ - 25% (p<0,01) на фоне уменьшения ФС - на 23,8% (p<0,01) и без достоверных изменений ФХ в сравнении 2 этапа с исходными данными.

На высоте максимального действия компонентов анестезии (3 этап) установлено значительное усиление липолиза в эритроцитах, сопровождающееся увеличением большинства фракций ФЛ, особенно это характерно для ФЭА (на 88%, p<0,001), ЛФХ (в 2 раза), а содержание ФС повысилось на 7,1% (p<0,01). Коэффициент ОХС/ОФЛ не имеет достоверных различий (рис.2). Дополнительным свидетельством усиления липолиза в мембранах эритроцитов может

служить прогрессирующее увеличение фракции ЛФХ в 2 раза ($p<0,001$) в сравнении с предоперационным состоянием.

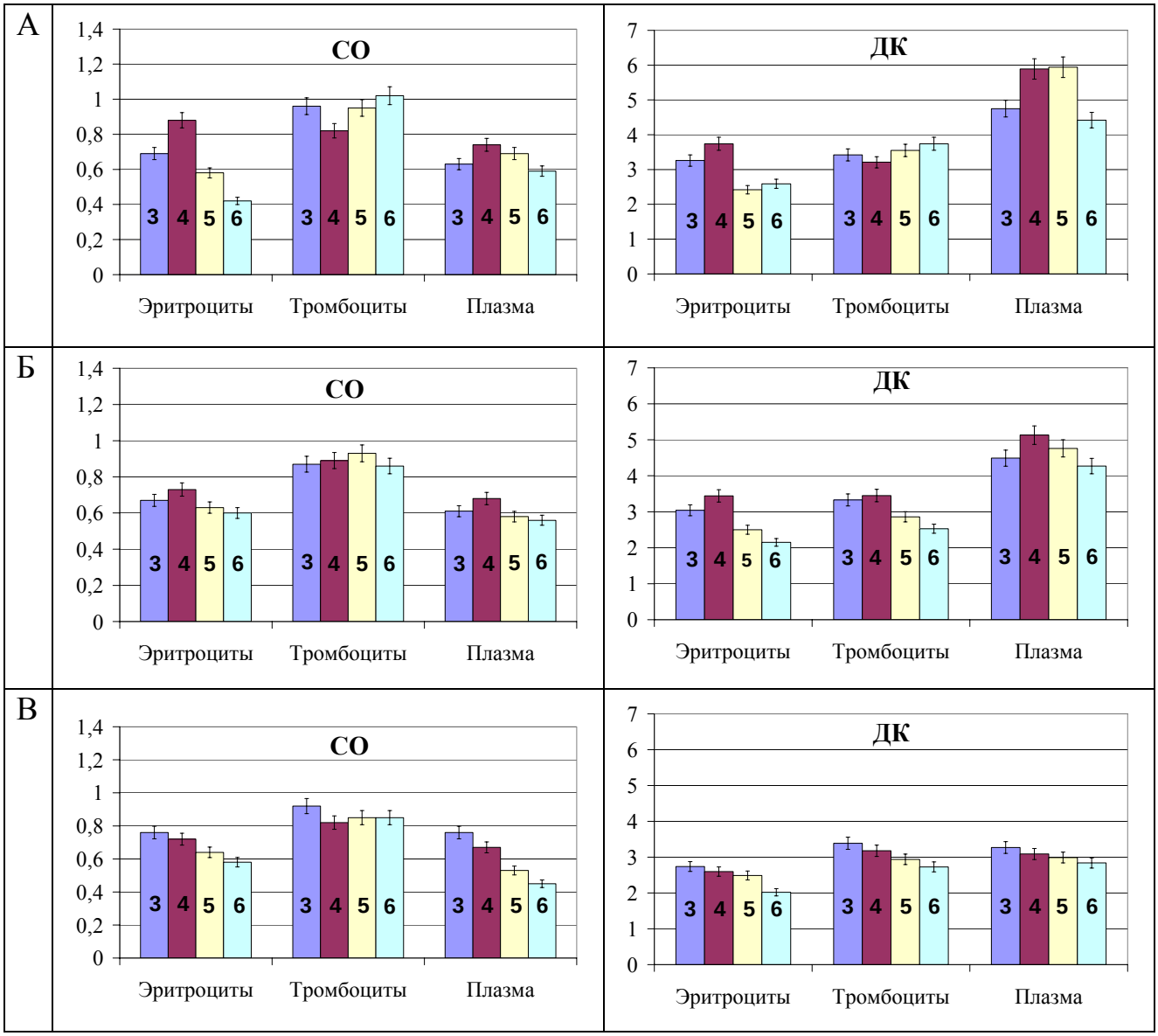

Рис. 1. Эффекты анестезии с кетамином (А), натрия оксибутиратом (Б), пропофолом (В) на показатели окислительного метаболизма липидов (СО, ДК) мембран эритроцитов, тромбоцитов и плазмы крови на этапах исследования 3-6.

Гипотермическая перфузия (4 этап) активирует липолиз, однако направление его меняется на противоположное с уменьшением всех фракций липидов. Обращает на себя внимание факт значительного снижения более ненасыщенной фракции ФЛ (ФС и ФЭА) в целом на 40% ($p<0,01$) к концу операции. Указанное обстоятельство свидетельствует о деструктивных изменениях в мембранах, как внутреннего слоя (ФС и ФЭА), так и наружного (ФХ и СФМ), при одновременном повышении ЛФХ, что отражает резко возросшую потребность клеток в антиоксидантной защите для их нормального функционирования в послеоперационный период. Уменьшение уровня суммарных ФЛ свидетельствует об окончательном срыве компенсаторных механизмов в эритроцитах. Под влиянием анестезии с кетамином в эритроцитах отмечена выраженная корреляционная зави-

симость с отрицательным вектором между коэффициентом ОХС/ОФЛ и ДК (r = - 0,85; p<0,01), а также между ОХС/ОФЛ и СО (r = - 0,76; p<0,01).

Таблица 4.

Влияние I комбинации анестезии на состав липидов эритроцитов (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
ФЭА	**0,102± 0,001**	**0,116±0,002 [a]**	**0,192±0,004 [b]**	**0,18 ± 0,001**	**0,108±0,001 [b]**	**0,134±0,003 [a]**
ФХ	**0,262 ± 0,001**	**0,266±0,003**	**0,294±0,005 [a]**	**0,262±0,004 [a]**	**0,248 ± 0,004**	**0,258 ± 0,003**
СФМ	**0,102 ± 0,002**	**0,142±0,003 [a]**	**0,102±0,001 [a]**	**0,108 ± 0,001**	**0,148±0,004 [a]**	**0,108±0,003 [a]**
ФС	**0,084 ± 0,001**	**0,064±0,002 [a]**	**0,09±0,001 [a]**	**0,07 ± 0,002 [a]**	**0,042±0,001 [b]**	**0,064±0,002 [b]**
ЛФХ	**0,016 ± 0,001**	**0,02±0,001 [a]**	**0,032±0,001 [b]**	**0,024±0,001 [a]**	**0,024±0,001**	**0,044±0,001 [b]**
ОФЛ	**0,566 ± 0,002**	**0,608±0,002 [a]**	**0,710±0,001 [a]**	**0,644±0,001 [a]**	**0,570±0,002 [a]**	**0,608±0,003**
СХС	**3,091 ± 0,031**	**2,443±0,020 [a]**	**2,932±0,022 [a]**	**1,950±0,019 [b]**	**2,937±0,017 [b]**	**2,686±0,013 [a]**
ЭХС	**0,654 ± 0,002**	**1,064±0,005 [a]**	**0,985±0,002**	**0,890±0,005 [a]**	**0,891±0,009**	**0,982±0,007 [a]**
ОХС	**3,745 ± 0,016**	**3,507±0,012**	**3,917±0,021 [a]**	**2,840±0,022 [a]**	**3,820±0,013 [a]**	**3,668±0,001**
ОХС/ ОФЛ	**6,62 ± 0,02**	**5,77±0,01 [a]**	**5,52±0,01**	**4,41±0,02 [a]**	**6,72±0,02 [b]**	**6,033±0,03 [a]**

Примечание. [a] - P<0,05; [b] - P<0,01; [c] - P<0,001 по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).

При исследовании липидного состава тромбоцитов в условиях анестезии I комбинации с кетамином ярко выражена активация липолиза. Хирургический стресс (2 этап) вызывает однонаправленное изменение фракций ФЛ в сторону увеличения (табл. 5), более значимое в тромбоцитах, чем эритроцитах (табл.4) по сравнению с исходным состоянием. Так в тромбоцитах (табл. 5) содержание ФЭА повышается на 66,6% (p<0,001), ФХ – на 60,7% (p<0,01), ЛФХ – на 56,2% (p<0,01), СФМ – в 2,1 раза (p<0,001), исключение составляет фракция ФС, содержание которой не имеет достоверных изменений на всех этапах операции.

Таблица 5.

Влияние I комбинации анестезии на состав липидов тромбоцитов (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
ФЭА	**0,021±0,001**	**0,035±0,001 [b]**	**0,019±0,001 [c]**	**0,015±0,001**	**0,022±0,001 [b]**	**0,029±0,002**
ФХ	**0,028±0,001**	**0,045±0,002 [b]**	**0,035±0,002 [a]**	**0,026±0,001 [a]**	**0,024±0,001**	**0,032±0,002 [a]**
СФМ	**0,025±0,001**	**0,052±0,002 [a]**	**0,035±0,001 [b]**	**0,023±0,001 [a]**	**0,026±0,002**	**0,026±0,02**
ФС	**0,023±0,001**	**0,028±0,001**	**0,023±0,002**	**0,023±0,002**	**0,026±0,001**	**0,026±0,002**
ЛФХ	**0,016±0,001**	**0,025±0,002 [b]**	**0,020±0,001**	**0,016±0,001**	**0,032±0,002 [c]**	**0,032±0,002**
ОФЛ	**0,113±0,001**	**0,185±0,002 [b]**	**0,132±0,001 [c]**	**0,103±0,001 [a]**	**0,130±0,001 [a]**	**0,145±0,002 [a]**
СХС	**0,612±0,007**	**0,933±0,005 [b]**	**1,102±0,002**	**1,151±0,010 [a]**	**0,832±0,005 [a]**	**0,917±0,003 [a]**
ЭХС	**0,443±0,005**	**0,633±0,004 [a]**	**0,742±0,001 [a]**	**0,833±0,005 [a]**	**0,653±0,003 [a]**	**0,695±0,008**
ОХС	**1,055±0,006**	**1,566±0,004 [b]**	**1,852±0,002 [a]**	**1,984±0,005 [a]**	**1,485±0,004 [a]**	**1,612±0,005 [a]**
ОХС/ ОФЛ	**9,34±0,03**	**8,46±0,02 [a]**	**14,03±0,03 [b]**	**19,26±0,04 [b]**	**11,42±0,02 [b]**	**11,12±0,02**

Примечание. [a] - P<0,05; [b] - P<0,01; [c] - P<0,001 по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).

Сравнение метаболизма липидов в тромбоцитах и эритроцитах показывает, что хирургическая агрессия вызывает в организме однотипный стрессорный ответ нейрогуморальных систем, сопровождающийся однонаправленным изменением в метаболизме липидов клеточных мембран. Увеличение содержания ОФЛ и ОХС, может рассматриваться как компенсаторный процесс, необходимый для нормализации функций мембран.

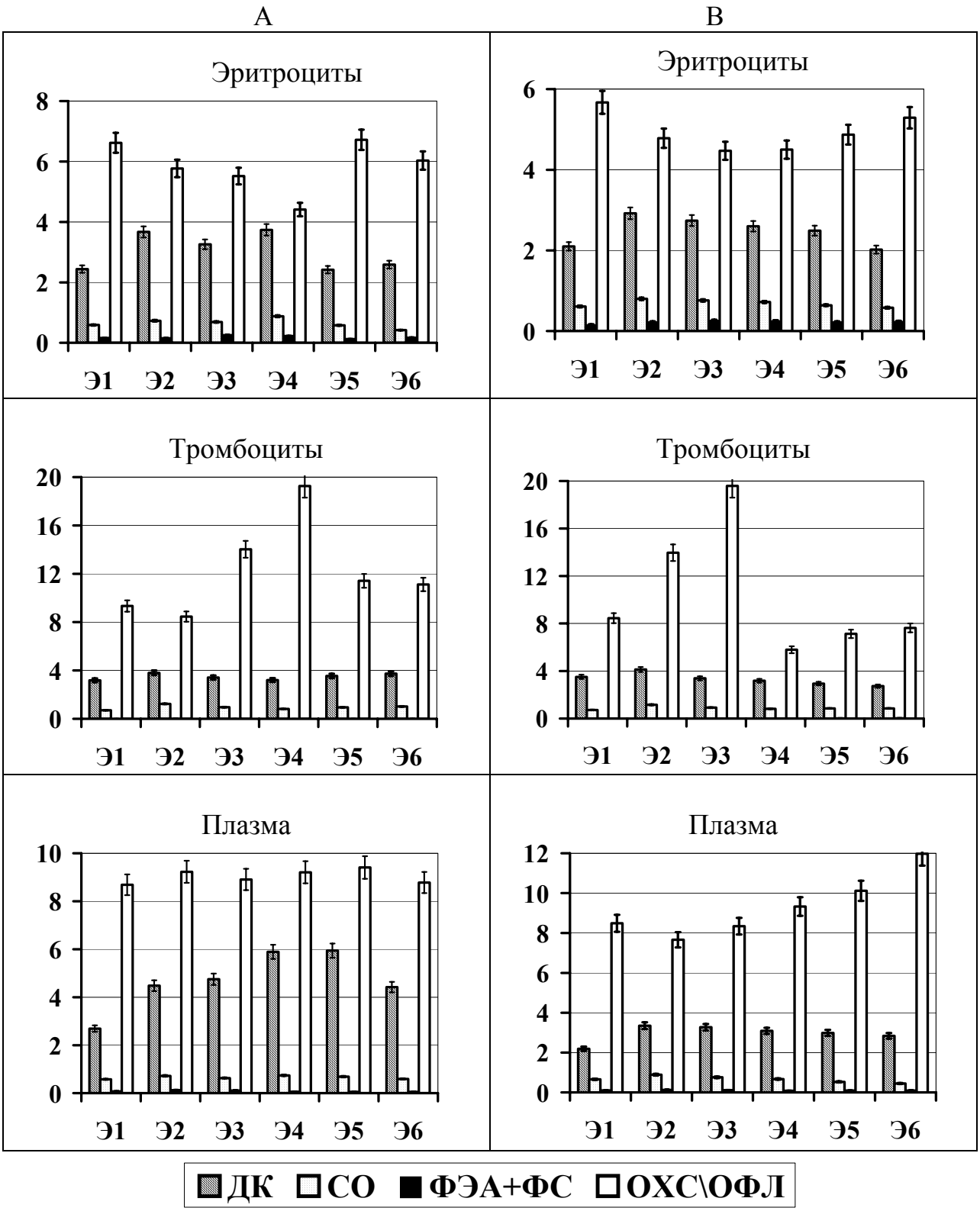

Рис. 2. Эффекты I комбинации анестезии с кетамином (А) и III комбинации с пропофолом (В) на показатели ПОЛ в зависимости от состава липидов на этапах исследования (Э1-Э6).

На высоте максимального действия I комбинации анестезии (3 этап) установлены значительные нарушения структуры мембран тромбоцитов, о чем свидетельствует уменьшение фракции ФЭА на 45,7% ($p<0,001$). Указанные изменения сохраняются на 4 этапе и усиливаются к концу операции, что сопряжено с увеличением фракции ЛФХ в 2 раза ($p<0,001$), ФЭА – на 46,7 % ($p<0,05$), ОФЛ – на 26,2% ($p<0,05$), при одновременном снижении ОХС на 25,1%

(p<0,05). На следующий день после операции не получено достоверных различий коэффициента ОХС/ОФЛ при сопутствующем увеличении фракции ФХ и ОХС (рис. 2). Установлена достоверная положительная корреляционная связь для ДК (r=0,91; p<0,01), СО (r=0,84; p<0,01) и суммой легкоокисляемых ФЛ (рис. 2). Повышение концентрации холестерина - трудноокисляемого компонента липидов, и увеличение коэффициента ОХС/ОФЛ, приводит к ослаблению корреляционной зависимости между указанными показателями. Полиненасыщенные высшие жирные кислоты определяют содержание ДК и влияют на общую СО липидов, что отражается положительным вектором корреляционной связи с ДК.

Результаты исследования метаболизма липидов плазмы при анестезии с кетамином на этапе хирургического стресса (табл. 6, рис. 2), показало однотипный характер с таковым в мембранах эритроцитов.

Таблица 6.

Влияние I комбинации анестезии на липидный состав плазмы (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
ФЭА	**0,056±0,001**	**0,084±0,001** [b]	**0,082±0,002**	**0,042±0,002** [c]	**0,042±0,001**	**0,042±0,001**
ФХ	**0,278±0,001**	**0,174±0,002** [b]	**0,154±0,002** [a]	**0,142±0,001**	**0,222±0,001** [b]	**0,248±0,003**
СФМ	**0,142±0,002**	**0,108±0,001** [a]	**0,064±0,001** [b]	**0,070±0,001**	**0,09±0,002** [a]	**0,076±0,003** [a]
ФС	**0,052±0,001**	**0,076±0,002** [b]	**0,064±0,001** [a]	**0,052±0,001** [a]	**0,042±0,001** [a]	**0,044±0,002**
ЛФХ	**0,042±0,002**	**0,042±0,001**	**0,044±0,002**	**0,031±0,001** [a]	**0,024±0,001** [a]	**0,026±0,001**
ОФЛ	**0,570±0,001**	**0,484±0,001** [a]	**0,458±0,002**	**0,336±0,001** [a]	**0,416±0,001** [a]	**0,436±0,002**
СХС	**1,543±0,016**	**1,814±0,005** [a]	**1,632±0,008** [a]	**1,144±0,009** [a]	**0,983±0,012** [a]	**1,302±0,009** [a]
ЭХС	**3,412±0,013**	**2,655±0,014** [a]	**2,447±0,006** [a]	**1,952±0,012** [a]	**2,933±0,011** [a]	**2,525±0,013** [a]
ОХС	**4,955±0,015**	**4,469±0,009** [a]	**4,079±0,007** [a]	**3,096±0,011** [a]	**3,916±0,012** [a]	**3,827±0,011**
ОХС/ ОФЛ	**8,69±0,02**	**9,23±0,02**	**8,91±0,03**	**9,21±0,03** [a]	**9,41±0,03**	**8,78±0,02** [a]

Примечание. [a)] *- P<0,05;* [b)] *- P<0,01;* [c)] *- P<0,001 по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).*

Существенным отличием динамики липолиза в плазме, следует отметить снижение содержания ОФЛ и ОХС, особенно ЭХС (на 22,2%, p<0,05), что сопряжено с повышением указанных фракций в эритроцитах и тромбоцитах, при этом не получено достоверных различий в значениях коэффициента ОХС/ОФЛ, в том числе и на последующих этапах операции. Выявленный разнонаправленный характер изменения ОФЛ и ОХС в плазме и мембранах клеток крови свидетельствует об активном обмене между ними жирнокислотными компонентами и холестерином. Процесс обновления мембран клеток за счет компонентов плазмы усиливается и далее по окончании гипотермической перфузии. Заслуживает внимания снижение легкоокисляемой фракции ФЭА в плазме в 2 раза (p<0,001), при сопряженном ее увеличении в мембранах тромбоцитов (2 этап на 67%, p<0,01) и эритроцитов (3 этап на 88%, p<0,01). Однако отсутствие достоверных изменений в содержании фракций ФЭА, ФХ, ФС, ЛФХ на следующий день после операции и коэффициента ОХС/ОФЛ на всех этапах операции, несомненно, свидетельствует о снижении интенсивности процессов ПОЛ и нормализация АОЗ плазмы крови.

Метаболические эффекты III комбинации анестезии с пропофолом на динамику липолиза мембранных и плазменных липидов. Инфузия компонентов анестезии с пропофолом на этапе хирургического стресса, как и в усло-

виях анестезии с кетамином, активизирует разнонаправленный липолиз (увеличение или уменьшение) в эритроцитах в том же диапазоне изменений (на 13-49%, p<0,05) содержания фракций ФЛ и ХС (табл. 7, рис. 2).

Таблица 7.

Влияние III комбинации анестезии на состав липидов эритроцитов (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
ФЭА	**0,090±0,001**	**0,134±0,003** [b]	**0,164±0,003** [a]	**0,156±0,003**	**0,156±0,002**	**0,162±0,002**
ФХ	**0,286±0,012**	**0,386±0,010** [a]	**0,391±0,007**	**0,342±0,005** [a]	**0,358±0,005**	**0,347±0,005**
СФМ	**0,142±0,005**	**0,134±0,002** [a]	**0,158±0,004** [a]	**0,148±0,003**	**0,142±0,003**	**0,135±0,004**
ФС	**0,072±0,001**	**0,099±0,001** [a]	**0,105±0,002**	**0,102±0,001**	**0,076±0,002** [a]	**0,081±0,002**
ЛФХ	**0,018±0,001**	**0,022±0,001** [a]	**0,032±0,001** [b]	**0,018±0,001** [b]	**0,012±0,001** [b]	**0,009±0,001** [a]
ОФЛ	**0,608±0,005**	**0,775±0,003** [b]	**0,850±0,005** [a]	**0,766±0,003**	**0,744±0,003**	**0,734±0,003**
СХС	**2,635±0,051**	**2,718±0,027**	**2,927±0,044**	**2,631±0,047** [a]	**2,635±0,035**	**2,781±0,012**
ЭХС	**0,812±0,032**	**0,989±0,034** [a]	**0,875±0,012** [a]	**0,813±0,021**	**0,985±0,010**	**1,103±0,005** [a]
ОХС	**3,447±0,041**	**3,707±0,030**	**3,802±0,028**	**3,444±0,034** [a]	**3,620±0,022**	**3,88 ±0,008**
ОХС/ ОФЛ	**5,67±0,02**	**4,78±0,03** [a]	**4,47±0,02**	**4,50±0,02**	**4,87±0,03**	**5,29±0,01**

Примечание. [a)] *- P<0,05;* [b)] *- P<0,01;* [c)] *- P<0,001 по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).*

Однако при анестезии III комбинацией выявлено увеличение содержания ФЭА (на 48,8%, p<0,01) и ОФЛ (на 27,5%, p<0,01). Указанные изменения не сопровождались достоверными различиями коэффициента ОХС/ОФЛ. Установлена выраженная корреляционная зависимость с отрицательным вектором между коэффициентом ОХС/ОФЛ и ДК (r = -0,82; p<0,01), а также между ОХС/ОФЛ и СО (r = -0,76; p<0,01), и отсутствие корреляции с показателем СО. Выявленные метаболические эффекты липолиза сохранялись до 5 и 6 этапов и были менее значительны, в сравнении с анестезией I комбинации.

Существенные изменения в динамике липолиза мембран тромбоцитов выявлены на 4 этапе. При анестезии III комбинацией происходит изменение направления липолиза, а именно увеличение содержания всех фракций ФЛ на 40-80%, особенно ФЭА (в 2,5 раза; p<0,001) и снижение ОХС (на 45,7%, p<0,01), в сравнении с предыдущим этапом.

Таблица 8.

Влияние анестезии III комбинации на состав липидов тромбоцитов (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
ФЭА	**0,022±0,001**	**0,016±0,001** [a]	**0,014±0,001**	**0,035±0,001** [c]	**0,051±0,002** [b]	**0,062±0,002** [b]
ФХ	**0,035±0,001**	**0,032±0,001**	**0,028±0,001**	**0,045±0,002** [b]	**0,051±0,002** [b]	**0,059±0,002**
СФМ	**0,028±0,002**	**0,021±0,001**	**0,018±0,001** [a]	**0,032±0,001** [b]	**0,028±0,001** [a]	**0,033±0,002**
ФС	**0,022±0,001**	**0,016±0,001** [a]	**0,015±0,001**	**0,022±0,001** [b]	**0,026±0,002**	**0,028±0,002**
ЛФХ	**0,019±0,001**	**0,013±0,001** [b]	**0,010±0,001**	**0,022±0,001** [c]	**0,022±0,001**	**0,022±0,002**
ОФЛ	**0,126±0,001**	**0,098±0,001** [a]	**0,085±0,002** [a]	**0,156±0,002** [b]	**0,172±0,002** [b]	**0,204±0,002** [a]
СХС	**0,692±0,005**	**0,826±0,010** [a]	**0,991±0,002** [a]	**0,452±0,007** [c]	**0,612±0,002** [b]	**0,834±0,011** [b]
ЭХС	**0,373±0,003**	**0,542±0,003** [b]	**0,673±0,005** [a]	**0,451±0,008** [b]	**0,612±0,010** [b]	**0,723±0,012** [a]
ОХС	**1,065±0,004**	**1,368±0,006** [a]	**1,664±0,003** [a]	**0,903±0,007** [b]	**1,224±0,006** [b]	**1,557±0,011** [a]
ОХС/ ОФЛ	**8,45±0,03**	**13,96±0,01** [a]	**19,58±0,02** [b]	**5,79±0,03** [c]	**7,13±0,01** [b]	**7,63±0,02**

Примечание. [a)] *- P<0,05;* [b)] *- P<0,01;* [c)] *- P<0,001 по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).*

Если учесть, что ФХ, являясь основным ФЛ кардиомиоцитов, участвует в синтезе ФС и ФЭА, то указанное обстоятельство свидетельствует о снижении деструктивных изменений в мембране тромбоцитов при воздействии III комбинациией анестезии. Выраженная положительная корреляционная связь установлена для ДК (r=0,81; p<0,01) и СО (r=0,89; p<0,01) от соотношения ОХС/ОФЛ.

Таким образом, выявленное снижение активности липолиза и процессов липидпероксидации (рис. 2) имеет положительное прогностическое значение в течение послеоперационного периода. Степень интенсивности процессов ПОЛ в данном случае может служить маркером их структурной целостности и функциональной активности, так как повышение агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов тесно сопряжено с изменениями липидного состава и активацией процессов ПОЛ в их мембранах [Бышевский А.Ш., 1996; Кленова Н.А., 2003].

Исследование метаболизма липидов плазмы крови показало, что стрессорный ответ организма (2 этап операции) в условиях инфузии анестетиков III комбинации, вызывает специфические метаболические изменения липидов, сопровождающиеся достоверным увеличением всех фракций ФЛ на 10-30% (p<0,01), при сопряженном уменьшении соотношения ОХС/ОФЛ (на 9,8%, p<0,01), одновременно не получено достоверных различий в составе липидов плазмы на всех других этапах операции. Данное обстоятельство свидетельствует о снижении процесса липолиза при действии III комбинации анестезии (табл. 9, рис. 2), однако, нормализации липидного обмена не происходит.

Под влиянием анестезии с пропофолом (III комбинация) в плазме крови установлена выраженная корреляционная зависимость с отрицательным вектором между СО и коэффициентом ОХС/ОФЛ (r= - 0,93; p<0,01), что сопряжено с положительным вектором корреляции суммы легкоокисляемых ФЛ (r= 0,71; p<0,01). Установленный характер корреляционной зависимости обусловлен не только отношением ОХС/ОФЛ, но в значительной степени содержанием триглицеридов, которые параллельно экстрагируются из плазмы, а также компонентами жировой эмульсии пропофола.

Таблица 9.

Влияние III комбинации анестезии на состав липидов плазмы (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
ФЭА	**0,084±0,002**	**0,108±0,004** [a]	**0,093±0,001** [a]	**0,064±0,001** [c]	**0,062±0,001**	**0,058±0,001**
ФХ	**0,248±0,01**	**0,322±0,021** [a]	**0,326±0,013**	**0,328±0,005**	**0,354±0,023**	**0,332±0,006**
СФМ	**0,123±0,003**	**0,151±0,003** [a]	**0,160±0,012**	**0,168±0,006**	**0,116±0,008**	**0,109±0,003**
ФС	**0,058±0,002**	**0,064±0,003** [a]	**0,061±0,002**	**0,058±0,001**	**0,071±0,002** [b]	**0,081±0,001**
ЛФХ	**0,048±0,001**	**0,064±0,001** [a]	**0,055±0,003**	**0,042±0,001**	**0,044±0,002**	**0,039±0,001**
ОФЛ	**0,561±0,002**	**0,709±0,005**[a]	**0,695±0,005**	**0,660±0,003**	**0,647±0,006**	**0,619±0,002**
СХС	**1,810±0,010**	**1,983±0,009**	**2,013±0,005**	**2,063±0,008**	**2,30±0,013** [a]	**2,560±0,011**
ЭХС	**2,952±0,017**	**3,445±0,009** [a]	**3,781±0,003** [a]	**4,094±0,014**	**4,250±0,006**	**4,853±0,005** [a]
ОХС	**4,762±0,011**	**5,428±0,012** [a]	**5,794±0,008**	**6,157±0,014**	**6,550±0,007**	**7,413±0,007** [a]
ОХС/ ОФЛ	**8,49±0,02**	**7,66±0,02** [a]	**8,34±0,01**	**9,33±0,03** [a]	**10,12±0,03**	**11,98±0,01** [a]

Примечание. [a)] *- P<0,05;* [b)] *- P<0,01;* [c)] *- P<0,001 по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).*

Состояние системы ферментативной АОЗ эритроцитов при воздействии комбинации анестетиков. Результаты проведенного исследования активности СОД и каталазы на этапах хирургической операции показали разнонаправленное изменение активности ферментов под влиянием I, II, III комбинаций компонентов анестезии (табл.10).

Таблица 10.

Эффекты I, II, III комбинаций анестезии на активность СОД и каталазы в эритроцитах (M ± m)

Показатель	Этапы исследования					
	1	2	3	4	5	6
Анестезия I комбинацией с кетамином (1 группа)						
СОД	658,23 ±31,02	865,44 ±29,07[a]	780,58 ±19,34[a]	617,35 ±22,52[a]	603,75 ±31,08	570,21 ±5,49[a]
КАТ	20,55±2,23	26,13± 3,65[a]	21,78± 2,83[a]	24,05± 1,77[a]	19,18± 3,44[a]	22,46± 3,12[a]
ДК/СОД	0,37	0,42	0,42	0,56	0,37	0,45
Анестезия II комбинацией с натрия оксибутиратом (2 группа)						
СОД	600,17 ±33,11	893,54 ±27,13[a]	720,91 ±17,26[a]	996,17 ±15,92[a]	917,55 ±31,02[a]	952,44 ±18,68[a]
КАТ	18,05±2,17	24,26±1,31[a]	26,71±3,01	30,81±2,22[a]	25,05±2,37[a]	27,89±3,11
ДК/СОД	0,34	0,32	0,38	0,26	0,27	0,21
Анестезия III комбинацией с пропофолом (3 группа)						
СОД	776,12 ± 23,05	980,56 ± 33,12[a]	1136,47 ±25,23[a]	1288,19 ± 28,45[a]	1150,81 ± 43,18[a]	994,95 ± 37,15[a]
КАТ	21,45± 1,21	26,03± 3,45[a]	29,72± 2,13[a]	31,87± 3,02	20,55± 1,24[a]	18,48± 2,65[a]
ДК/СОД	0,27	0,30	0,24	0,20	0,22	0,20

Примечание. [a] - P<0,05; [b] - P<0,01; [c] - P<0,001 в сравнении с предыдущим этапом; СОД (ус.ед./мл эр.), КАТ (мкмоль / (мин ·л)), ДК/СОД (%).

Стрессорный ответ (2 этап, табл.10) организма в 1 группе вызывает повышение активности СОД на 31,5% (p<0,05) и каталазы на 27,1% (p<0,05), затем происходит снижение активности СОД к 6 этапу на 34,1% (p<0,05) и каталазы на 14% (p<0,05) в сравнении со 2 этапом.

Корреляционный анализ показал, что независимо от этапа операции активность СОД достоверно коррелировала с содержанием ДК (r=0,68, p<0,05), СО (r=0,76, p<0,05), положительный вектор корреляционной связи свидетельствует об изменении жирнокислотного состава фосфолипидов. Подтверждением этому является наличие статистически значимой отрицательной корреляционной зависимости (r=-0,76, p<0,05) между активностью СОД и коэффициентом ОХС/ОФЛ.

Подтверждением существующих связей между активностью каталазы и показателями липидпероксидации является наличие положительной корреляционной зависимости с содержанием ДК (r=0,6, p<0,05), СО (r=0,75, p<0,05), а также отрицательным вектором связи с коэффициентом ОХС/ОФЛ (r= -0,72, p<0,05). Данные корреляционного анализа согласуются с таковыми для СОД, активность которой имеет положительный вектор с каталазой (r=0,99, p<0,05).

Введение натрия оксибутирата в протокол II комбинации анестетиков на этапе гипотермической перфузии (табл. 10) обеспечивает повышение активности СОД и каталазы соответственно на 38,2% и 15,3% (p<0,05) в сравнении с 3 этапом. К 6 этапу наблюдалось снижение СОД и каталазы, однако, в сравнении с I комбинацией анестетиков указанное изменение было менее выраженным.

Повышение активности антиоксидантных ферментов на фоне введения натрия оксибутирата приводит к снижению процесса липидпероксидации, что подтверждается усилением корреляционной связи для СОД и каталазы с ДК (r=0,74 и 0,98; p<0,05), СО (r=0,78 и 0,97; p<0,05). Дополнительным свидетельством усиления АОЗ в мембранах эритроцитов 2 группы является также снижение коэффициента ДК/СОД на стадии гипотермической перфузии и на последующих этапах операции, а в 1 группе установлен противоположный характер.

Результаты исследования активности СОД в условиях анестезии III комбинацией анестетиков с пропофолом показали достоверное повышение на всех этапах операции в сравнении с этапом хирургического стресса (2 этап) до 25%, за исключением 6 этапа, где не получено достоверных различий. Полученные данные свидетельствуют о более значительном влиянии анестезии с пропофолом на состояние системы АОЗ мембран эритроцитов, что подтверждается прогрессирующим снижением коэффициента ДК/СОД на 18,5% (p<0,05).

При инфузии анестетиков III комбинации имеет место повышение активности каталазы, в большей степени выраженное на этапе гипотермической перфузии (на 48,6%, p<0,05), в сравнении с 1 этапом, на последующих этапах не получено достоверных различий. Однако обращает на себя внимание снижение коэффициента корреляции каталазы с содержанием ДК (r=0,71, p<0,05), СО (r=0,79, p<0,05). Возможно, данное обстоятельство объясняется конкурентным действием каталазы в условиях низкой концентрации пероксида водорода на фоне снижения процесса липидпероксидации под влиянием III комбинации анестетиков.

Таким образом, результаты исследования компонентов анестезии на нейрогуморальную реакцию организма при операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения позволяют утверждать, что регуляция сдвига в системе ПОЛ-АОЗ осуществляется предпочтительно по механизму изменения жирнокислотного состава мембранных и плазменных липидов. Глубина процессов липидпероксидации на фоне угнетения системы АОЗ в условиях прогрессирующей гипоксии может быть определяющей в развитии послеоперационных осложнений.

В отделении анестезиологии и реанимации ГЛПУ ТюмОКБ проведен предварительный клинический и фармакоэкономический анализ исследуемого стандарта периоперационного ведения пациентов [А.В.Финкель и др., 2004]. Результаты работы показали, что в условиях анестезии с пропофолом получена более высокая гемодинамическая стабильность в сравнении анестезии с кетамином: в 2,8 раз (p<0.05) снизилась частота гипердинамических реакций и нарушений сердечного ритма; в 2,4 раза (p<0.05) снизилась частота эпизодов ишемии миокарда, а время послеоперационной ИВЛ уменьшилось в 4,3 раза (p<0.05). Введение пропофола в протокол анестезии позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку на организм, а также количество осложнений со стороны органов дыхания и сердечно–сосудистой системы, что и обосновывает целесообразность проведения соответствующих исследований.

ВЫВОДЫ

1. Метаболическое влияние I комбинации анестетиков с кетамином на липиды плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС при кардиохирургической операции с искусственным кровообращением сопровождается разнонаправленным изменением показателей ПОЛ-АОЗ: повышением содержания первичных продуктов липидпероксидации, увеличением скорости окисления липидов, снижением периода индукции и концентрации общих липидов. Метаболические изменения носят фазный характер с максимальной активацией ПОЛ и угнетением АОЗ на этапах хирургической агрессии, гипотермической перфузии и реоксигенации.

2. Использование II комбинации анестетиков с натрия оксибутиратом на этапе гипотермической перфузии вызывает в мембранных и плазматических липидах угнетение ПОЛ, которое нарастает к концу операции и свидетельствует о выраженном антиоксидантном эффекте II комбинации анестетиков.

3. Эффекты III комбинации анестетиков с пропофолом на окислительный метаболизм липидов плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов сопровождаются изменениями исследуемых показателей с тенденцией прогрессирующего снижения активности ПОЛ к этапу завершения операции. Глубина ПОЛ под влиянием III комбинации анестетиков менее выражена на этапах операции, в сравнении с I комбинацией, однако, нормализации процесса не происходит.

4. Хирургический стресс активирует липолиз в клеточных мембранах и плазме крови, увеличивает содержание внутриклеточного холестерина, динамика выявленных изменений может рассматриваться как компенсаторный процесс. На этапе максимального действия анестетиков в зависимости от длительности воздействия наиболее выражены специфические метаболические нарушения липидного обмена под влиянием I комбинации анестетиков по сравнению с III комбинацией.

5. Воздействие I комбинации анестетиков приводит к снижению активности СОД и каталазы на всех этапах операции. Использование II комбинации анестетиков, а в большей степени - III комбинации сопровождается активизацией ферментов антиоксидантной защиты.

6. Окислительный метаболизм и липолиз на высоте максимальной концентрации всех трех комбинаций анестетиков вызывают наибольшие деструктивные изменения в липидах тромбоцитов, менее выраженные - эритроцитов и плазмы крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При составлении анестезиологического пособия, необходимо учитывать, что используемые комбинации анестетики могут вызывать существенные изменения окислительного метаболизма мембранных липидов, поэтому правильная оценка и своевременная коррекция этих изменений позволит повысить компенсаторные возможности организма во время операции и исключить более глубокие нарушения в послеоперационный период.
2. Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать использование определение показателей системы ПОЛ-АОЗ для оценки адекват-

ности анестезиологического пособия при выполнении кардиохирургической операции с искусственным кровообращением.

3. При использовании кетамина в качестве базисного анестетика при кардиохирургических операциях рекомендуется введение в протокол анестезии натрия оксибутирата (II комбинация) для снижения прооксидантного действия, липидпероксидации.
4. Учитывая метаболические эффекты комбинаций анестетиков на состояние системы ПОЛ-АОЗ, более целесообразно использование III комбинации для анестезиологического обеспечения операции в тех случаях, когда ее длительность превышает два часа.
5. Метод оценки влияния комбинации анестетиков, использованный в работе, может применяться и для анализа эффективности других комбинаций анестетиков при разных хирургических патологиях.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фатеев, А.В. Влияние гипоксии на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови при кардиохирургических вмешательствах. /Фатеев, А.В., Мустаев, О.З., Финкель, А.В. //В сб. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины, Тюмень, 2004. С.87.
2. Фатеев, А.В. Биоритмы показателей перекисного окисления и антиоксидантной защиты липидов крови здорового человека. /Фатеев, А.В., Абубакирова, О.Ю., Мустаев, О.З., Киянюк, Н.С. //Материалы 2 Международного симпозиума «Проблемы биоритмов в естествознании», Москва, 2004. С.24-25.
3. Fateev, A.V. Biorhytmhms of blood lipid peroxidation and antioxidant system in healthy person. /Fateev, A.V., Abubakirova, O.Yi., Mustaev, O.Z., Kiyanyuk. N.S. //Материалы II Международного симпозиума «Проблемы биоритмов в естествознании», Москва, 2004. С.25-26.
4. Фатеев, А. В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система крови при хирургическом лечении ИБС в условиях искусственного кровообращения. /Фатеев, А. В., Мустаев, О.З., Финкель, А.В., Кадочникова, Г.Д, Галян, С.Л. //Тезисы докладов IY Межрегиональной научно-практической конференции «Фармация XX1 века», Новосибирск, 2004. С. 190-193.
5. Фатеев, А. В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система крови при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. /Фатеев, А. В., Мустаев, О.З., Финкель, А.В. //В сб.:Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на севере. Сургут, 2004. С.142-144.
6. Фатеев, А. В. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови на фоне гипоксии. /Фатеев, А.В., Финкель, А.В., Кадочникова, Г.Д, //Альманах «Новые исследования», № 1-2, Москва, 2004. С.391.
7. Фатеев, А. В. Показатели перекисного окисления и антиоксидантной защиты липидов крови здорового человека. /Фатеев, А.В., Абубакирова, О.Ю., Киянюк, Н.С., Долгушина, Т.М. //В сб.: «Здоровая образовательная среда – здоровый ребенок», Тюмень, 2004. С.123-124.

8. Финкель, А.В. Влияние дипривана и оксибутирата натрия в составе поликомплексной общей анестезии на процесс свободнорадикального окисления липидов крови. /Финкель, А.В., Фатеев, А.В., Андреева. Н.А.//В сб. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины, Тюмень, 2005. С.55-56.
9. Фатеев А.В., Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови человека в условиях искусственного кровообращения при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. /Фатеев, А.В. //В сб.: «Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского». Матер.III международной конференции, Москва, 2005. С.320-322.
10. Фатеев, А.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система крови при гипоксии. /Фатеев, А.В. //Тез. докладов V Сибирского физиологического съезда. Бюллетень сибирской медицины, т.4, Томск, 2005. С.121.
11. Галян, С.Л. Комплексный анализ состояния системы пероксидного окисления липидов и антиоксидантной защиты клетки (методические рекомендации) /Галян, С.Л., Кадочникова, Г.Д., Фатеев, А.В. и др. , Тюмень, 2005. 70с.

Список сокращений

АОЗ - антиоксидантная защита
ДК - диеновые коньюгаты
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
ИК - искусственное кровообращение (гипотермическая перфузия)
ЛФХ - лизофосфатидилхолин
ОЛ - общие липиды
ОФЛ - общие фосфолипиды
ОХС - общий холестерин
ПОЛ - пероксидное окисление липидов
ПИ - период индукции
СФМ - сфингомиелин
СО - скорость окисления
СОД - супероксиддисмутаза
СРО - свободнорадикальное окисление
СХС - свободный холестерин
ФЛ - фосфолипиды
ФС - фосфатидилсерин
ФХ - фосфатидилхолин
ФЭА - фосфатидилэтаноламин
ЭХС - эфиры холестерина