

Мустаев Олег Зинурович

**ВЛИЯНИЕ ПРОПОФОЛА И КЕТАМИНА НА ПРОЦЕСС
ЛИПИДПЕРОКСИДАЦИИ КРОВИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ АЛЬФА –
ТОКОФЕРОЛОМ У БОЛЬНЫХ ПРИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

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 медицинских наук, профессор
Анатолий Шулимович Бышевский
доктор биологических наук, профессор
Олег Михайлович Панасенко

Ведущая организация: Российский университет дружбы народов

Защита состоится «__» декабря 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 ознакомиться 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. В последнее десятилетие, при изучении причин возникновения и формирования желчекаменной болезни (ЖКБ), существенную роль отводят свободно-радикальным процессам липидов [В.А. Бородач и др., 2002; П.С. Ветшев и др., 2002; J.F. Zhou et al., 2000]. Одним из наиболее важных патогенетических механизмов, связанных с процессом перекисидации, является способность образующихся свободных радикалов взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран. В результате наступают структурные изменения мембран, нарушается взаимосвязь функциональной активности системы ПОЛ - АОЗ, происходит накопление токсических продуктов окисления и изменение метаболизма липидов в клетке [Ю.А. Владимиров, 2000; В.З. Ланкин и др., 2001; Е.Б. Бурлакова, 2005; А.К. Тихазе и др., 2005; Е.Б. Меньщикова и др., 2006; Clodi M. et al, 1999]. Нарушение липидного обмена в мембранах характеризуется изменением соотношения между количеством фосфолипидов и холестерина, концентрация последнего значительно повышается [Е.Б. Бурлакова и др., 1985; А.П. Васильев и др., 2005]. Существующая взаимообусловленность между скоростью окисления и изменением состава липидов рассматривается как физико-химическая основа гомеостаза процесса липидперекисидации [Ю.А. Владимиров, 1998; Е.Б. Бурлакова и др., 1985, 2005; З.С. Баркаган, 1999; Панасенко О.М., 2005]. Показана взаимосвязь между гемостазом и уровнем липидперекисидации, доказана роль антиоксидантов во взаимоусилении этих процессов [А.Ш. Бышевский и др., 1995, 2003; С.Л. Галян и др., 2001; Н.В. Грачева, 2002].

При лечении ЖКБ наибольшее распространение получил метод лапароскопической холецистэктомии, который, в свою очередь, может вызвать дополнительную активацию ПОЛ, как ответ организма на хирургический стресс. Активацию ПОЛ могут индуцировать и препараты, используемые для анестезии. Показано прямое воздействие анестетиков, выражающееся в их антиоксидантном или прооксидантном эффекте, и опосредованное влияние – путем изменения метаболизма липидов, активности ферментов, уровня гормонов, кровоснабжения тканей и органов. Пропофол и кетамин являются представителями внутривенных анестетиков, для которых исследованы фармакокинетические параметры, эффекты на функцию сердечно-сосудистой системы [П.Г. Сторожук и др., 1999; Н.А. Осипова, 1999; С.С. Абидова и др., 2004]. Однако особенности влияния пропофола и кетамина на окислительный метаболизм липидов изучен недостаточно и имеющиеся в литературе данные единичны [С.С. Абидова и др., 2003, 2004].

Знание динамики протекания процессов ПОЛ и АОЗ во время операции и в ближайшее время после ее окончания, правильная оценка и своевременная коррекция этих изменений позволяет избежать более глубоких нарушений, которые могут наступить в ближайшие дни после операции. Именно поэтому понимание характера изменений состояния системы ПОЛ-АОЗ под влиянием компонентов анестезии, может являться одним из маркеров, который определяет протокол анестезиологического пособия хирургической операции.

Цель исследования. Оценить влияние пропофола и кетамина в составе поликомпонентной анестезии на состояние системы ПОЛ-АОЗ мембран эритроци-

тов, тромбоцитов и плазмы крови у больных ЖКБ при холецистэктомии и выявить возможность фармакологической коррекции процесса α -токоферолом.

Задачи исследования:

1. Исследовать метаболическое влияние анестезии с пропофолом на показатели системы ПОЛ-АОЗ плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов у больных ЖКБ на этапах оперативного лечения.
2. Определить особенности влияния анестезии с кетаминном на состояние системы ПОЛ-АОЗ плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов у больных ЖКБ на этапах оперативного лечения.
3. Изучить особенности метаболизма липидов крови в условиях анестезии с пропофолом или кетаминном, определить его взаимосвязь с выраженностью процесса ПОЛ.
4. Установить эффективность применения α -токоферола для коррекции процесса липидпероксидации крови у больных в условиях холецистэктомии.

Научная новизна работы. Впервые проведен периоперационный комплексный анализ состояния системы ПОЛ-АОЗ в условиях анестезии с пропофолом или кетаминном при лечении ЖКБ методом лапароскопической холецистэктомии. Получены новые данные, существенно дополняющие сведения о метаболических нарушениях в мембранных и плазматических липидах крови на этапах интраоперационного влияния компонентов анестезии и процесса реоксигенации.

Установлен разнонаправленный эффект метаболического влияния исследованных компонентов анестезии на этапах операции. Окислительный метаболизм мембранных и плазматических липидов характеризуется интраоперационным увеличением скорости окисления липидов и накоплением продуктов ПОЛ, при одновременном снижении концентрации общих липидов и активности компонентов АОЗ, ее ферментативного и неферментативного звена.

Впервые показано, что анестезиологическое пособие с пропофолом стабилизирует состояние системы ПОЛ-АОЗ плазматических и мембранных липидов в условиях холецистэктомии. Диапазон метаболических изменений липидов крови под влиянием этой комбинации анестетиков на этапах хирургической операции менее выражен в сравнении с кетаминном.

Полученные данные свидетельствуют о значительной индукции ПОЛ в условиях анестезии с кетаминном, что подтверждается динамикой изменений в содержании первичных продуктов окисления липидов, фракций фосфолипидов и холестерина, разнонаправленным изменением коэффициента ОХС/ОФЛ на этапах исследования.

Установлено, что антирадикальный и мембранотропный эффект α -токоферола проявляется на предоперационном этапе, усиливается интраоперационно и более выражен в условиях анестезии с пропофолом, сопровождается угнетением ПОЛ, увеличением содержания ОФЛ и снижением коэффициента ОХС/ОФЛ, при этом не получено достоверных различий указанных параметров в условиях анестезии с кетаминном.

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

Выявленные метаболические сдвиги в системе ПОЛ-АОЗ на этапах операции позволяют определить адекватность анестезиологического протокола, возможность ограничивать гомеостатические и гемокоагуляционные сдвиги путем введения в протокол анестезии α -токоферола, а также прогнозировать возможные послеоперационных осложнений.

Научно-практическая значимость работы. Полученные результаты показали разнонаправленный характер влияния комбинаций анестетиков с пропофолом или кетамином на состояние системы ПОЛ-АОЗ крови при хирургическом лечении ЖКБ, что необходимо учитывать при анестезиологическом пособии операции с целью повышения компенсаторных возможностей организма.

Установленные нарушения состояния процессов ПОЛ и системы АОЗ в условиях лапароскопической холецистэктомии, дальнейшая активация на этапах лечения и их патогенетическая роль усиливают актуальность проблемы профилактики и коррекции этих нарушений антиоксидантами в период подготовки больного к операции, а так же во время операции и в ближайшее время после ее окончания.

Результаты исследования обращают внимание практикующих врачей на возможность ограничивать гомеостатические и гемокоагуляционные сдвиги путем введения в протокол анестезии пропофола в сочетании с α -токоферолом, что обеспечивает более высокую гемодинамическую стабильность, нормализует метаболические процессы мембранных и плазматических липидов, улучшает АОЗ в клетке.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хирургическое лечение ЖКБ сопровождается разнонаправленным изменением показателей состояния системы ПОЛ-АОЗ крови, динамика и диапазон изменений которых зависит от комбинации компонентов анестезии и этапа хирургической операции.
2. Специфический эффект действия комбинаций анестетиков на состояние системы ПОЛ-АОЗ (активация или угнетение) проявляется интраоперационно, усиливается на послеоперационном этапе и зависит от мембран клеток-мишеней (эритроцитов, тромбоцитов) или плазмы крови.
3. Активацию липидпероксидации можно уменьшить путем введения в протокол анестезии α -токоферола, антирадикальный и мембранотропный эффект которого более выражен в условиях анестезии с пропофолом.

Внедрение результатов исследований в практику. Результаты диссертационной работы апробированы и внедрены в практическую работу анестезиологов-реаниматологов 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.- 70с. Соавторы С.Л. Галян, Г.Д. Кадочникова, В.В. Тихонова и др.), внедрены в работу анестезиологов-реаниматологов ГЛПУ ТООКБ №2 и ГЛПУ ТюмОКБ. Полученные мате-

риалы внедрены в научные исследования и учебный процесс кафедр биохимии, аналитической и органической химии ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава.

Апробация результатов исследования. Материалы и основные положения диссертации были доложены и обсуждены: Международном симпозиуме «Медицина и охрана здоровья», Тюмень, 2001; Международном форуме «Аналитика и Аналитики», Воронеж, 2003; 2-ом Международном симпозиуме «Проблемы биоритмов в естествознании», Москва, 2004; 4-ой Межрегиональной научно-практической конференции «Фармация XXI века», Новосибирск, 2004; научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины», Тюмень, 2005; 2006.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 150 машинописных страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа представлена 29 таблицами и иллюстрирована 15 рисунками. Список литературы состоит из 180 отечественных и 84 иностранных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для решения поставленных задач проведено комплексное обследование 103 больных калькулезным холециститом (женщины) в возрасте $44,1 \pm 4,8$ года. Всем выполнена лапароскопическая холецистэктомия в 2002-2005 гг. ГЛПУ ТОКБ. У 92 (89%) больных имелись сопутствующие патологии: хронические обструктивные заболевания легких – 24 (26%), сахарный диабет – 15 (17%), ожирение – 81 (88%), ИБС – 73 (86%). Отбор пациентов в группы проводили на основании данных клинического обследования до операции. Все исследуемые пациенты распределялись по 4 группам в соответствии с протоколом анестезии и дополнительно проводимой антиоксидантной терапии. В 1-ой группе пациентов (27 чел.) использовали протокол анестезии №1 (далее в тексте обозначено как «анестезия с пропофолом») включающий компоненты: пропофол (1-1,5 мг/кг в час), фентанил (5-10 мкг/кг в час), сибазон (0,05 мг/кг в час), миоплегия дитилином (1,5-2 мг/кг в час) и ардуаном (0,1-0,05 мг/кг в час). Во 2-й группе пациентов (28 чел.) использовали протокол анестезии №2 (далее в тексте обозначено как «анестезия с кетамином») включающий компоненты: кетамин (1 мг/кг в час), фентанил (5-10 мкг/кг в час), сибазон (0,05 мг/кг в час), миоплегия дитилином (1,5-2 мг/кг в час) и ардуаном (0,1-0,05 мг/кг в час). В 3-ей группе пациентов (25 чел.) анестезиологическое обеспечение проводили в соответствии с протоколом анестезии №1 и дополнительно назначали антиоксидантную терапию α -токоферолом. В 4-ой группе пациентов (23 чел.) анестезиологическое обеспечение проводили в соответствии с протоколом анестезии №2 и дополнительно назначали антиоксидантную терапию α -токоферолом. Пациентам 3-ей и 4-ой групп назначали α -токоферол (витамин Е - «Эвитол», фирма KRKA) в виде 20% раствора в/м по схеме: 600 мг/сутки за 12 часов до операции; 200 мг – во время вводного наркоза; 200 мг – во время основного наркоза.

Кровь на исследование брали из периферической вены на определенных этапах операции: 1 этап - до операции, данные характеризуют исходное состояние системы ПОЛ-АОЗ крови; 2 этап - интраоперационно (через $50,3 \pm 3,4$ мин

от начала операции), выявляется влияние анестетиков кетамина и пропофола на состояние системы ПОЛ-АОЗ в сочетании с другими компонентами анестезии на фоне хирургического стресса; 3 этап – через 12 часов после операции, возможно усиление ПОЛ за счет процесса реоксигенации тканей. Эффект компонентов анестезии в модельных системах: антиоксидантный (фентанил); прооксидантный (кетамин, сибазон); нет данных (ардуан, дитилин); механизм действия неоднозначен (пропофол) [Долина О.А и др., 1987, 2002]. Длительность операции составила $60,3 \pm 4,7$ мин. Для каждого пациента выполнено 58 исследований. В качестве группы сравнения обследовано 23 донора, соответствующей возрастной группы и пола.

Состояние окислительного метаболизма липидов оценивали в эритроцитах, тромбоцитах и плазме крови. Для анализа показателей ПОЛ - АОЗ, состава фосфолипидов использовали субстрат одной липидной природы, полученный экстракцией липидов эритроцитов, тромбоцитов и плазмы крови смесью гептан/изопропиловый спирт. Определяли показатели ПОЛ: скорость окисления (CO , mm^3 /мин), период индукции (ПИ, мин/мл), содержание диеновых конъюгатов (ДК, мкМ/мл) и общих липидов (ОЛ, мг/мл) [Ушкалова В.Н. и др., 1987]. Активность АОЗ оценивали в эритроцитах по содержанию α -токоферола (мкмоль/л) [В.С. Карпищенко, 2002]., активности СОД (ус.ед./мл эр.) [В.П. Верболович и др., 2002] и каталазы (мкмоль/мин·л) [М. Karen, 2002]. Содержание фосфолипидов и их фракций, холестерина и его эфиров (мкМ/мл) определяли по [Грибанов Г.А. и др., 2002]. Рассчитывали коэффициент ОХС/ОФЛ, определяли характер парных корреляционных связей показателей фракционного состава фосфолипидов и ПОЛ.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с вычислением параметров вариационной статистики и корреляционного анализа с применением компьютерного пакета программ: Statistica v.6.0, Microsoft Exel 2003. Достоверность результатов подсчитывалась с точностью до 0,001, за достоверность различий принимались значения $p < 0,05$. Все результаты выражали как $M \pm m$. Сравнительный анализ проводился с помощью процентных соотношений. Исследования по теме диссертации выполнялись в лаборатории биохимических исследований ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава (руководитель проф. Галян С.Л.) и отделении анестезиологии и реанимации №1 ГЛПУ ТюмОКБ (зав. отделением доктор Пыленко Л.Н.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка метаболических эффектов компонентов анестезии на процесс липидпероксидации в эритроцитах. Проведенные нами исследования показали, что у больных в условиях анестезии с пропофолом (1-ая группа) изменения показателей (содержание ДК и ОЛ, величина СО и ПИ), отражающие состояние системы ПОЛ-АОЗ в эритроцитах, носят фазовый характер в зависимости от этапа операции (табл. 1). 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, процесса реоксигенации тканей. Степень выраженности изменений в условиях анестезии с кетамином всегда больше, чем с пропофолом.

Установлено достоверное увеличение содержания ДК в мембранах эритроцитов на интраоперационном этапе (2 этап) в условиях анестезии с пропофолом на 30,22 % ($p<0,01$), с кетамином - на 48,62 % ($p<0,01$), в сравнении с предоперационным уровнем. Через 12 часов после операции содержание ДК равноценно снижается в группах сравнения и достигает предоперационных значений. На фоне достоверного увеличения содержания ДК, определялась активация процесса липолиза, о чем свидетельствует снижение на послеоперационном этапе концентрации ОЛ в 1,72 раза ($p<0,01$) и 1,53 раза ($p<0,01$) соответственно в 1-ой и 2-ой группах, в сравнении с предоперационным уровнем. Известно, что активация липолиза сопряжена с развитием 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].

Таблица 1.

Влияние компонентов анестезии на показатели ПОЛ-АОЗ в мембранах эритроцитов ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Этапы исследования					
		1	2	3	1	2	3
		Анестезия с пропофолом (1 группа)			Анестезия с пропофолом + α -ТФ (3 группа)		
ДК	1,67±0,05	2,25±0,11	2,93±0,12 ^b	2,15±0,11 ^b	2,34±0,08	2,38±0,11	2,30±0,12
СО	1,01±0,008	0,22±0,009	0,35±0,014 ^c	0,21±0,013 ^b	0,29±0,009	0,21±0,009 ^b	0,24±0,011 ^b
ПИ	28,27±0,5	23,56±4,72	21,25±5,33 ^a	24,07±3,97 ^a	21,61±3,24	25,57±3,61 ^a	22,43±4,02
ОЛ	5,79±0,06	4,16±0,13	3,84±0,14	2,41±0,13 ^b	4,32±0,12	3,68±0,13 ^a	2,64±0,09 ^c
		Анестезия с кетамином (2 группа)			Анестезия с кетамином + α -ТФ (4 группа)		
ДК	1,67±0,05	2,18±0,10	3,24±0,19 ^b	2,37±0,09 ^b	2,21±0,09	2,44±0,11 ^a	2,55±0,12 ^a
СО	1,01±0,008	0,25±0,012	0,38±0,015 ^c	0,31±0,011 ^a	0,27±0,006	0,21±0,009 ^b	0,23±0,010 ^a
ПИ	28,27±0,5	22,92±4,86	20,75±5,44	21,54±4,37 ^a	21,17±3,22	23,51±4,01 ^a	22,97±2,36
ОЛ	5,79±0,06	4,07±0,15	3,73±0,15	2,17±0,13 ^b	3,69±0,09	3,55±0,012	2,88±0,10 ^b

Примечание. ^{a)} - $p<0,05$; ^{b)} - $p<0,01$; ^{c)} - $p<0,001$ по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ДК (мкМ/мл), СО (мм³/мин), ПИ (мин/мл), ОЛ (мг/мл).

Выявленная динамика разнонаправленного изменения содержания ДК и ОЛ в эритроцитах в условиях анестезии указывает на изменение жирнокислотного состава липидов. Подтверждением этому является характер изменения ПИ и СО липидов эритроцитов (табл. 1). В целом величина СО липидов эритроцитов достоверно возрастает ко 2 этапу (в сравнении с 1 этапом) в группах сравнения (на 52-59%, $p<0,05$) и не имеет достоверных различий на послеоперационном этапе в условиях анестезии с пропофолом, в отличие от анестезии с кетамином, где сохраняется повышение СО на 24,2%, $p<0,05$. Получена положительная корреляционная связь СО с содержанием ДК ($r=0,72-0,76$; $p<0,05$) и отрицательный вектор корреляции с ПИ ($r = -0,87$ до $r = -0,98$; $p<0,05$) на указанных этапах операции.

Повышение антиоксидантной активности липидов эритроцитов параллельно со снижением скорости их окисления в послеоперационный период свидетельствует о благоприятных метаболических эффектах компонентов анестезии с пропофолом на состояние ПОЛ-АОЗ клетки. Вероятно, это может быть

связано с существованием обменных процессов между фосфолипидами мембран эритроцитов и фосфолипидами желточных липопротеидов, поступающих в кровяное русло при инфузии пропофола. С другой стороны, 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.

В наших исследованиях установлено прогрессирующее снижение активности СОД и каталазы, содержания α -ТФ на этапах хирургической операции (табл. 2). При этом следует отметить, что тенденция к снижению указанных параметров на послеоперационном этапе при анестезии с кетаминем, в 1,5 раза более выраженная (сравнение % отношений, $p < 0,05$) по сравнению с инфузией компонентов анестезии с пропофолом.

Таблица 2.

Влияние компонентов анестезии на активность АОЗ в эритроцитах ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Этапы исследования					
		1	2	3	1	2	3
		Анестезия с пропофолом (1 группа)			Анестезия с кетаминем (2 группа)		
СОД	1219,6±28,3	754,23±37,1	686,14±31,2	644,84±29,7	693,89±26,2	577,31±29,3 ^a	548,14±29,6 ^b
Каталаза	23,71±0,12	18,37±0,19	16,56±0,17 ^a	15,89±0,21	18,15±0,17	15,35±0,16 ^a	14,29±0,20 ^b
α -ТФ	4,51±0,29	2,73±0,12	2,40 ±0,14 ^a	2,16 ±0,11 ^a	2,86±0,11	2,33 ±0,14 ^a	2,04 ±0,13 ^b
ДК/СОД	0,13±0,02	0,29±0,01	0,42±0,01 ^c	0,33±0,01 ^a	0,30±0,01	0,56±0,01 ^c	0,43±0,01 ^c
ДК/ α -ТФ	0,82±0,03	0,82±0,05	1,22±0,02 ^c	0,83±0,03 ^b	0,76±0,04	1,39±0,03 ^c	1,16±0,05 ^a

Примечание. ^{a)} - $p < 0,05$; ^{b)} - $p < 0,01$; ^{c)} - $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим этапом, концентрация СОД (ус. ед./мл эр), каталаза (мкмоль / мин · л), α -ТФ (мкмоль/л), ДК/СОД (%), ДК/ α -ТФ (%).

Интраоперационное повышение коэффициентов ДК/СОД и ДК/ α - ТФ в 1,8 раза ($p < 0,05$) демонстрирует значительное нарушение равновесия в системе ПОЛ-АОЗ в условиях анестезии с кетаминем, выявленная тенденция сохраняется и на послеоперационном этапе. Корреляционный анализ показал, что независимо от этапа исследования, в группах сравнения активность СОД и каталазы достоверно коррелировали с содержанием ДК ($r = 0,62$ и $r = 0,58$; $p < 0,05$), СО ($r = 0,70$ и $r = 0,64$; $p < 0,05$), а также выявлен отрицательный характер корреляционной зависимости с величиной коэффициента ОХС/ОФЛ ($r = - 0,63$ и $r = - 0,75$; $p < 0,05$). Показатель активности каталазы имеет положительный вектор выраженной корреляционной связи с СОД, равный 0,93 ($p < 0,05$). И это неслучайно, т.к. СОД обеспечивает удаление из эритроцитов посредством дисмутации деструктивного супероксидного анион-радикала с образованием пероксида водорода, который разлагается каталазой и глутатионпероксидазой.

Таким образом, установлено снижение уровня АОЗ мембран эритроцитов при воздействии компонентов анестезии с пропофолом или кетаминем на этапах операции, указанное обстоятельство сопряжено с активацией процесса ПОЛ и липолиза мембранных липидов. Угнетение исследуемых компонентов АОЗ эритроцитов наиболее выражено в условиях анестезии с кетаминем. Полученные данные убедительно свидетельствуют о необходимости фармаколо-

гической коррекции процесса липидпероксидации антиоксидантами у больных холициститом в дооперационном периоде, как и интраоперационно.

Анализ результатов исследования параметров ПОЛ-АОЗ в мембранах эритроцитов у пациентов на фоне стандартного протокола анестезии (1-ая и 2-ая группы) и получавших дополнительно α -ТФ (3-я и 4-я группы) выявлены существенные различия в характере и глубине изменения показателей ПОЛ-АОЗ на этапах исследования (табл. 1). Необходимо отметить, что применение α -ТФ у больных ЖКБ приводит к выраженному антирадикальному эффекту в условиях анестезии с пропофолом, на что указывают отсутствие статистически значимых изменений в содержании ДК в мембранах эритроцитов на этапах операции. Мембранотропный эффект α -ТФ подтверждается, снижением СО (на 27,61%, $p < 0,001$), при сопряженном повышении ПИ (на 18,32%, $p < 0,05$) на интраоперационном этапе по сравнению с исходным уровнем. На послеоперационном этапе значения ДК и ПИ достоверно не изменяются, а значение СО имеет выраженную тенденцию к снижению (на 17,25%, $p < 0,05$). В целом, для пациентов 3-ей группы динамика изменений показателей установлена в 2 раза меньшем диапазоне значений и имеет противоположную направленность на этапах исследования, в сравнении с 1-ой группой, кроме содержания ОЛ, для которого не получено достоверных различий.

Необходимо отметить, что эффекты α -ТФ в мембранах эритроцитов в условиях анестезии с кетаминем не отличаются от таковых в условиях анестезии с пропофолом, кроме динамики изменения содержания ДК и ОЛ. В данном случае демонстрируются различные мембранотропные эффекты α -ТФ, приводящие в условиях анестезии с кетаминем к более значительному повышению ненасыщенных компонентов липидов в мембранах эритроцитов, что и обеспечивает повышение продуктов липидпероксидации на послеоперационном этапе. Указанные изменения сопровождаются снижением активности липолиза (в 2 раза, $p < 0,05$) на послеоперационном этапе в 4-ой группе по сравнению со 2-ой, при этом не получено достоверных различий интраоперационно.

Анализ состояния системы ПОЛ-АОЗ в эритроцитах пациентов 3-ей и 4-ой групп свидетельствует, что дополнение α -токоферолом традиционной схемы подготовки пациентов к выполнению оперативного вмешательства и на интраоперационном этапе позволило уменьшить влияние операционного стресса на гомеостатические сдвиги в организме. Одновременно, не получено достоверных различий в характере корреляционных связей в группах сравнения.

Исследование процесса липидпероксидации мембран тромбоцитов под влиянием компонентов анестезии. Особенности влияния анестезии с пропофолом на процесс липидпероксидации, установленные в мембранах эритроцитов (1-ая группа), сохраняются и при воздействии на тромбоцитарные мембраны. Однако, в мембранах тромбоцитов выявлен достоверно более низкий (в 2-3 раза) интраоперационный уровень показателей липидпероксидации (табл. 1 и 3). Эффект компонентов анестезии с пропофолом вызывает некоторую стационарность процесса липидпероксидации в тромбоцитах, так как не выявлено статистических различий интраоперационно со стороны ДК и ПИ, кроме СО, которая возрастает на 15,15 % ($p < 0,05$). Послеоперационные показатели липидпероксидации тромбоцитов приближались к исходному уровню. Указанные изме-

нения сопряжены активацией окислительного метаболизма липидов, на что указывает прогрессирующее снижение концентрации ОЛ на 42,52% ($p < 0,05$) послеоперационно в сравнении с исходным уровнем. Установленная тенденция к снижению уровня липидпероксидации на этапах операции свидетельствует о благоприятном воздействии анестезии с пропофолом на гомеостаз тромбоцитов в условиях хирургического стресса.

Таблица 3.

Влияние компонентов анестезии на показатели ПОЛ-АОЗ
в мембранах тромбоцитов ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Этапы исследования					
		1	2	3	1	2	3
		Анестезия с пропофолом (1 группа)			Анестезия с пропофолом + α -ТФ (3 группа)		
ДК	1,67±0,05	2,73±0,12	2,91±0,14	2,77±0,11	2,56±0,13	2,34±0,12 ^a	2,35±0,12
СО	1,01±0,008	0,33±0,008	0,38±0,017 ^a	0,34±0,012	0,29±0,009	0,21±0,011 ^b	0,23±0,008
ПИ	28,27±0,5	19,54±3,53	18,23±2,97	19,01±4,01	21,53±3,15	24,92±2,59	24,87±3,65
ОЛ	5,79±0,06	4,61±0,13	3,90±0,15 ^a	2,65±0,11 ^b	4,33±0,08	3,75±0,11 ^a	2,92±0,07 ^b
		Анестезия с кетаминном (2 группа)			Анестезия с кетаминном + α -ТФ (4 группа)		
ДК	1,67±0,05	2,62±0,13	3,13±0,12 ^b	2,81±0,11 ^a	2,73±0,11	2,94±0,14 ^a	3,01±0,12
СО	1,01±0,008	0,31±0,018	0,42±0,015 ^b	0,36±0,011 ^a	0,37±0,007	0,39±0,009	0,36±0,011 ^a
ПИ	28,27±0,5	20,38±4,87	16,55±3,05 ^a	17,81±3,46	18,25±2,31	17,66±1,99	19,94±2,63 ^a
ОЛ	5,79±0,06	5,32±0,17	5,02±0,15	3,65±0,12 ^b	5,02±0,09	4,81±0,013	3,99±0,011 ^b

Примечание. ^{a)} - $p < 0,05$; ^{b)} - $p < 0,01$; ^{c)} - $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ДК (мкМ/мл), СО (мм³/мин), ПИ (мин/мл), ОЛ (мг/мл).

Проведенные нами исследования состояния системы ПОЛ-АОЗ тромбоцитарных мембран при анестезии с кетаминном (2-ая группа) показали, что изменение исследуемых показателей имеют ту же направленность, что и в эритроцитах, но были менее значительны (в 1,5-2 раза) в ходе операции (табл. 1 и 3).

Сравнительный анализ процесса липидпероксидации тромбоцитов в 1-ой и 2-ой группах выявил различия в эффектах компонентов анестезии на всех этапах операции, при этом достоверно более высокий уровень параметров липидпероксидации установлен во 2-ой группе. В условиях анестезии с кетаминном в тромбоцитах, в отличие от анестезии с пропофолом, интраоперационно получены более высокие значения параметров ДК (на 19,45%, $p < 0,01$), СО (на 35,48%, $p < 0,001$), ПИ (16,81%, $p < 0,05$) в сравнении с исходным уровнем. Установленная закономерность изменения исследуемых показателей сохранялась и послеоперационно, при этом не выявлено тенденции к их нормализации. Однако активация липолиза (сравнение % отношений) во 2-ой группе интраоперационно менее выражена (в 3 раза), при этом на послеоперационном этапе не выявлено достоверных различий в исследуемых группах.

Полученные данные динамики изменения показателей липидпероксидации свидетельствуют о более высоком антиоксидантном потенциале в мембранах тромбоцитов, в сравнении с эритроцитами, независимо от условий анестезии. Выявленная нами динамика состояния системы ПОЛ - АОЗ под влиянием исследуемых комбинаций анестетиков отражает более глубокие метаболические процессы в мембранных липидах в условиях анестезии с кетаминном.

Биоантиоксидантный эффект α -ТФ в условиях анестезии с пропофолом или кетамином, установленные в мембранах эритроцитов, существенно не изменяется при воздействии на тромбоцитарные мембраны (табл. 3, группы 3 и 4). Процесс липидпероксидации в мембранах тромбоцитов на этапах исследования сопровождается достоверным снижением СО, повышением ПИ, при этом содержание ДК изменяется разнонаправлено (снижение в 4 - группе, повышение - в 3-ей группе). Указанные эффекты α -ТФ выглядят еще более значительными при сравнении с данными в мембранах тромбоцитов 1-ой и 2-ой групп сравнения. Общим для всех групп сравнения (1-4) является выраженный липолиз с достоверными различиями в 10-15% ($p < 0,05$) на этапах исследования.

Анализ характера динамики показателей ПОЛ-АОЗ убедительно свидетельствует, что дополнение протокола анестезии α -ТФ способствует снижению уровня липидпероксидации в мембранных липидах и указанный эффект более выражен в условиях анестезии с пропофолом, чем с кетамином.

Влияние комбинаций анестетиков на процесс липидпероксидации плазмы крови. Проведенные нами исследования состояния системы ПОЛ-АОЗ липидов плазмы крови в зависимости от условий анестезии пациентов 1-ой и 2-ой групп показали, что изменение показателей имеют ту же направленность, что и в мембранных липидах, а специфичность действия компонентов анестезии выявляется интраоперационно, как в тромбоцитах, и сохраняется на послеоперационном этапе (табл. 1; 3; 4).

Результаты исследования системы ПОЛ-АОЗ липидов плазмы крови (табл. 4) при анестезии с пропофолом (1-ая группа), в сравнении с кетамином (2-ая группа), выявили достоверные различия на интраоперационном этапе параметров ПИ и ОЛ. Достоверных изменений между показателями ДК и СО не получено в исследуемых группах. Установлена отрицательная корреляция СО с коэффициентом ОХС/ОФЛ ($r = -0,91$ и $r = -0,83$; $p < 0,01$) и величиной ПИ ($r = -0,92$; $p < 0,05$), положительная - с содержанием суммы легкоокисляемых ФЛ ($r = 0,69$ и $r = -0,72$; $p < 0,05$), соответственно для групп сравнения. Исследуемые параметры на послеоперационном этапе не имели достоверных различий в сравнении с исходным уровнем, кроме увеличения СО на 13,33% и снижения ОЛ на 25,93% ($p < 0,05$) во 2-ой группе, без достоверных различий с группой сравнения.

Сравнительный анализ окислительной стабильности мембранных и плазматических липидов на послеоперационном этапе показал, что наибольшие деструктивные изменения характерны для липидов эритроцитов, затем тромбоцитов и плазмы, вне зависимости от исследуемой комбинации анестетиков. Однако эффекты анестезии с кетамином на окислительный метаболизм липидов более значительны в сравнении с пропофолом.

Проведенные нами исследования состояния системы ПОЛ-АОЗ липидов плазмы крови пациентов на фоне стандартного протокола анестезии (1-ая и 2-ая группы) и получавших дополнительно α -ТФ (3-я и 4-ая группы) показали, что изменение параметров имеют противоположную направленность, как и в мембранных липидах, различия выявляются интраоперационно и сохраняются на послеоперационном этапе (табл. 4). В плазме крови пациентов 3-ей группы применение α -ТФ ингибирует процесс липидпероксидации, на что указывают

отсутствие статистически значимых изменений в содержании ДК, уменьшение СО (на 27,78%, $p < 0,01$), при сопряженном повышении ПИ (на 12,81%, $p < 0,05$) на интраоперационном этапе.

Таблица 4.

Влияние компонентов анестезии на показатели ПОЛ-АОЗ
в плазме ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Этапы исследования					
		1	2	3	1	2	3
		Анестезия с пропофолом (1 группа)			Анестезия с пропофолом + α -ТФ (3 группа)		
ДК	1,67 \pm 0,05	2,14 \pm 0,12	2,37 \pm 0,13 ^a	2,18 \pm 0,12	2,21 \pm 0,12	2,02 \pm 0,13	2,07 \pm 0,14
СО	1,01 \pm 0,008	0,14 \pm 0,008	0,19 \pm 0,013 ^b	0,15 \pm 0,016	0,18 \pm 0,008	0,13 \pm 0,009 ^b	0,15 \pm 0,011 ^a
ПИ	28,27 \pm 0,5	29,52 \pm 3,85	25,71 \pm 4,01 ^a	29,93 \pm 4,33	26,47 \pm 2,69	29,86 \pm 3,45 ^a	29,75 \pm 3,78
ОЛ	5,79 \pm 0,06	4,97 \pm 0,13	4,22 \pm 0,15 ^a	3,87 \pm 0,14 ^a	4,73 \pm 0,09	4,22 \pm 0,08 ^a	3,91 \pm 0,11 ^a
		Анестезия с кетамином (2 группа)			Анестезия с кетамином + α -ТФ (4 группа)		
ДК	1,67 \pm 0,05	2,32 \pm 0,11	2,51 \pm 0,09	2,40 \pm 0,10	2,17 \pm 0,12	2,05 \pm 0,13	2,11 \pm 0,11
СО	1,01 \pm 0,008	0,15 \pm 0,011	0,21 \pm 0,015 ^b	0,17 \pm 0,012 ^a	0,19 \pm 0,011	0,17 \pm 0,011 ^a	0,18 \pm 0,009
ПИ	28,27 \pm 0,5	28,03 \pm 3,92	21,37 \pm 4,43 ^b	26,11 \pm 3,86 ^b	26,32 \pm 4,31	24,86 \pm 4,61	26,54 \pm 3,57
ОЛ	5,79 \pm 0,06	4,82 \pm 0,12	4,70 \pm 0,13	3,57 \pm 0,12 ^b	4,55 \pm 0,13	4,23 \pm 0,14 ^a	3,68 \pm 0,09 ^a

Примечание. ^{a)} - $p < 0,05$; ^{b)} - $p < 0,01$; ^{c)} - $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим этапом концентрации. ДК (мкМ/мл), СО (мм³/мин), ПИ (мин/мл), ОЛ (мг/мл).

На послеоперационном этапе значения указанных показателей достоверно не изменяются по отношению к исходному уровню. В целом, в 4-ой группе дополнительное введение α -ТФ, приводит к уменьшению активации липидпероксидации в плазме, что подтверждается отсутствием достоверных различий показателей на всех этапах исследования. На этапах исследования выявлено прогрессирующее снижение ОЛ в плазме в меньшем диапазоне концентраций (в сравнении с мембранными липидами), содержание которых на послеоперационном этапе уменьшается на 18,55%, ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем в группах сравнения. Будучи липофильным соединением α -ТФ ингибируют цепные процессы свободнорадикального окисления, протекающие в липидной фазе. Вероятно, этим можно объяснить снижение эффективности α -ТФ в плазме по сравнению с мембранными липидами в наших исследованиях, что подтверждается другими авторами. Вклад α -ТФ в суммарную антиокислительную активность плазмы крови по разным оценкам либо незначителен, либо составляет не более 10% [Е.Б. Меньщикова и др., 2006]. Это связано с тем, что в физиологических условиях токоферолы функционируют в комплексе с другими жирорастворимыми восстановителями (аскорбиновая кислота, флавоноиды, коэнзим Q), в отсутствии которых они быстро инактивируются.

Таким образом, α -ТФ на фоне стандартной анестезии однозначно повышает компенсаторные возможности плазмы крови во время хирургической операции и сопровождается стабилизацией процессов в системе ПОЛ - АОЗ до исходного уровня.

Метаболические эффекты анестезии с пропофолом на динамику липолиза мембранных и плазматических липидов. По нашим данным при исследовании липидной фазы мембран эритроцитов под влиянием компонентов анестезии с пропофолом на этапах хирургической операции происходит разно-

направленное изменение фракций ФЛ (табл. 5), однонаправленное (в сторону увеличения)- общего холестерина и его фракций.

В мембранах эритроцитов установлен интраоперационно более низкий уровень ОФЛ (на 12,12%; $p < 0,05$). Указанные факты отражают разнонаправленное изменение фракций ФЛ: уменьшение ФЭА - на 31,62% ($p < 0,05$), ФХ - на 23,58% ($p < 0,01$), СФМ - на 13,58% ($p < 0,05$), ЛФХ - 25% ($P < 0,01$) на фоне увеличения ФС - на 44,78% ($p < 0,01$) и ЛФХ - на 8,93% ($p < 0,05$) в сравнении с предоперационным состоянием. Обращает на себя внимание факт значительного увеличения более ненасыщенной фракции ФЛ (ФС и ФЭА) на 74,88% ($p < 0,001$) на интраоперационном этапе. Как известно, в структуре ФЭА и ФС глицерол этерифицирован преимущественно семейством ω -3 полиеновых жирных кислот. Указанные изменения сопровождаются повышением содержания СХС (на 52,81%; $p < 0,05$), ЭХС (на 25,15%; $p < 0,05$) и, на фоне снижения ОФЛ, обеспечивают возрастание коэффициента ОХС/ОФЛ (на 42,32%; $p < 0,01$). Выявленная динамика липолиза приводит к изменению физических характеристик мембран, то есть клеточная мембрана становится более жесткой и доступной для воздействия процессов СРО [Ю.А. Владимиров, 1987; 2000]. Указанное обстоятельство свидетельствует о деструктивных изменениях в мембранах, как внутреннего слоя (ФС и ФЭА), так и наружного (ФХ и СФМ), и отражает резко возросшую потребность клеток в антиоксидантном потенциале для нормального функционирования в послеоперационном периоде.

Таблица 5.

Влияние анестезии с пропофолом на липидный состав мембран эритроцитов ($M \pm m$)

Показатель	Стандартный протокол (1 группа)			Стандартный протокол + α -ТФ (3 группа)		
	Этапы исследования					
	1	2	3	1	2	3
ФЭА	0,136 \pm 0,002	0,093 \pm 0,001 ^b	0,213 \pm 0,002 ^c	0,185 \pm 0,001	0,126 \pm 0,001 ^b	0,232 \pm 0,001 ^c
ФС	0,067 \pm 0,001	0,104 \pm 0,001 ^b	0,071 \pm 0,001 ^b	0,078 \pm 0,001	0,102 \pm 0,001 ^b	0,114 \pm 0,001 ^a
ФХ	0,263 \pm 0,002	0,201 \pm 0,002 ^b	0,180 \pm 0,002 ^a	0,210 \pm 0,001	0,150 \pm 0,001 ^b	0,198 \pm 0,001 ^b
СФМ	0,221 \pm 0,002	0,191 \pm 0,002 ^a	0,147 \pm 0,001 ^b	0,126 \pm 0,001	0,161 \pm 0,001 ^b	0,221 \pm 0,001 ^c
ЛФХ	0,056 \pm 0,001	0,061 \pm 0,001	0,051 \pm 0,001 ^a	0,051 \pm 0,001	0,078 \pm 0,001 ^c	0,056 \pm 0,001 ^b
ОФЛ	0,743 \pm 0,002	0,653 \pm 0,003 ^a	0,662 \pm 0,001	1,284 \pm 0,001	0,877 \pm 0,001 ^b	0,823 \pm 0,001
СХС	2,673 \pm 0,031	4,085 \pm 0,027 ^c	4,691 \pm 0,019 ^a	2,92 \pm 0,021	2,20 \pm 0,013 ^b	3,98 \pm 0,019 ^c
ЭХС	1,632 \pm 0,012	2,043 \pm 0,017 ^b	2,343 \pm 0,013 ^a	1,42 \pm 0,009	1,78 \pm 0,011 ^b	1,42 \pm 0,011 ^b
ОХС	4,305 \pm 0,023	6,128 \pm 0,025 ^b	7,034 \pm 0,017 ^a	4,34 \pm 0,016	3,88 \pm 0,013 ^a	5,4 \pm 0,017 ^b
ОХС/ ОФЛ	5,79 \pm 0,02	9,37 \pm 0,03 ^b	10,62 \pm 0,03 ^a	3,38 \pm 0,016	4,54 \pm 0,012 ^b	6,56 \pm 0,014 ^c

Примечание. ^{a)} - $p < 0,05$; ^{b)} - $p < 0,01$; ^{c)} - $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).

На послеоперационном этапе под влиянием анестезии с пропофолом не получено достоверных различий в содержании ОФЛ (в сравнении с предыдущим этапом), одновременно, установлен характер липолиза противоположной направленности для большинства фракций ФЛ. Концентрация легкоокисляемой фракции ФЭА возрастает в 2,3 раза ($p < 0,001$), а содержание других фракций ФЛ достоверно уменьшается: ФС - на 31,74% ($p < 0,05$), ФХ - на 10,45% ($p < 0,05$), СФМ - на 23,06% ($p < 0,01$). При этом, в мембранах эритроцитов значительно снижается уровень ЛФХ (на 16,41%; $p < 0,05$), что является свидетельством торможения процесса липолиза в условиях послеоперационной реоксигенации

клеток, т.к. известно, что ЛФХ, как высокоэффективное поверхностно-активное соединение, способствует диссоциации липопротеидов.

Под влиянием компонентов анестезии с пропофолом в эритроцитах установлена выраженная корреляционная зависимость с отрицательным вектором между коэффициентом ОХС/ОФЛ и ДК ($r = -0,83$; $p < 0,01$), а также положительным - СО ($r = 0,76$; $p < 0,01$) (рис. 1А). Параллельно была зарегистрирована слабая корреляционная зависимость с положительным вектором между суммой легкоокисляемых ФЛ (ФЭА+ФС) и ДК ($r = 0,58$; $p < 0,05$), при этом не найдено корреляционной зависимости с показателем СО. Данная особенность липидного обмена в эритроцитах свидетельствует о том, что анестезия с пропофолом способствует снижению активности ПОЛ, путем регуляции состава липидов.

Установлена выраженная активация липолиза мембран тромбоцитов под влиянием компонентов анестезии с пропофолом на этапах хирургической операции. Подтверждением этому являются более значимые, в сравнении с эритроцитами, количественные и качественные изменения липидного состава мембран тромбоцитов в ответ на хирургический стресс (табл. 6; рис. 1А).

Нами не получено достоверных различий в интраоперационном уровне ОФЛ в сравнении с дооперационным, при сопряженном разнонаправленном изменении фракций ФЛ. Так в тромбоцитах содержание ФЭА уменьшается на 14,69% ($p < 0,05$), СФМ - на 33,78% ($p < 0,05$), а фракций ФС, ФХ и ЛФХ - увеличивается соответственно на 11,76% ($p < 0,05$), 27,85% ($p < 0,05$) и 54,55% ($p < 0,05$).

Таблица 6.

Влияние анестезии с пропофолом на липидный состав мембран тромбоцитов ($M \pm m$)

Показатель	Стандартный протокол (1 группа)			Стандартный протокол + α -ГФ (3 группа)		
	Этапы исследования					
	1	2	3	1	2	3
ФЭА	0,049 \pm 0,001	0,042 \pm 0,001 ^a	0,051 \pm 0,001 ^b	0,039 \pm 0,001	0,054 \pm 0,001 ^b	0,064 \pm 0,001 ^b
ФС	0,034 \pm 0,001	0,038 \pm 0,001 ^b	0,049 \pm 0,001 ^b	0,029 \pm 0,001	0,024 \pm 0,001 ^b	0,023 \pm 0,001
ФХ	0,079 \pm 0,001	0,101 \pm 0,001 ^b	0,123 \pm 0,001 ^b	0,069 \pm 0,001	0,059 \pm 0,001 ^a	0,063 \pm 0,001
СФМ	0,074 \pm 0,001	0,019 \pm 0,001 ^c	0,078 \pm 0,001 ^c	0,056 \pm 0,001	0,064 \pm 0,001 ^a	0,044 \pm 0,001 ^c
ЛФХ	0,022 \pm 0,001	0,034 \pm 0,002 ^c	0,034 \pm 0,001	0,027 \pm 0,001	0,029 \pm 0,001 ^a	0,023 \pm 0,001 ^a
ОФЛ	0,258 \pm 0,002	0,264 \pm 0,003	0,335 \pm 0,002 ^b	0,220 \pm 0,001	0,230 \pm 0,001	0,217 \pm 0,001
СХС	1,347 \pm 0,018	1,574 \pm 0,015 ^a	2,265 \pm 0,012 ^b	1,576 \pm 0,009	1,347 \pm 0,011 ^a	1,221 \pm 0,008 ^a
ЭХС	2,294 \pm 0,021	2,638 \pm 0,019 ^b	2,867 \pm 0,023	2,212 \pm 0,009	3,014 \pm 0,013 ^b	2,063 \pm 0,011 ^b
ОХС	3,641 \pm 0,019	4,212 \pm 0,017 ^a	5,132 \pm 0,018 ^b	3,788 \pm 0,010	4,361 \pm 0,012 ^a	3,284 \pm 0,011 ^b
ОХС/ ОФЛ	14,11 \pm 0,03	15,95 \pm 0,03 ^a	15,32 \pm 0,01	17,22 \pm 0,01	18,96 \pm 0,02 ^a	15,13 \pm 0,02 ^b

Примечание. ^{a)} - $p < 0,05$; ^{b)} - $p < 0,01$; ^{c)} - $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).

Увеличение ОХС обусловлено повышением содержания СХС (на 16,85%; $p < 0,05$) и ЭХС (на 15,68%; $p < 0,05$), что привело к увеличению коэффициента ОХС/ОФЛ (на 13,04%; $p < 0,01$). Выявленная тенденция в изменении содержания ОХС и его фракций прогрессирует и послеоперационно. Указанная закономерность сопряжена с увеличением ОФЛ (на 26,89%; $p < 0,05$). Данные корреляционного анализа отражают наличие статистически значимой зависимости между исследуемыми параметрами ПОЛ и фракционным составом липидов мембран. Выявленная положительная корреляционная связь установлена для ДК ($r = 0,87$; $p < 0,05$) и СО ($r = 0,79$; $p < 0,05$) от соотношения ОХС/ОФЛ. Полиненасыщенные

высшие жирные кислоты определяют содержание ДК и влияют на общую СО липидов, что отражается положительным вектором корреляционной связи.

Сравнение метаболизма липидов в тромбоцитах и эритроцитах показывает, что хирургическая агрессия вызывает в организме однотипный стрессорный ответ на активацию симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, сопровождающийся однонаправленным изменением в метаболизме липидов клеточных мембран. На интраоперационном этапе различия в окислительном метаболизме липидов выявлены только для фракции ФХ, содержание которого изменяется разнонаправлено в эритроцитах (уменьшается) и тромбоцитах (увеличивается). Закономерности метаболизма плазматических и мембранных липидов в условиях анестезии с пропофолом на этапах хирургической операции (табл. 7; рис. 1А) имеют разнонаправленный характер изменений в содержании фракций ФЛ. Так, интраоперационное увеличение содержания ФЭА в плазме (в 2,12 раза; $p < 0,05$) сопровождается уменьшением показателя в эритроцитах (на 31,62%; $p < 0,05$) и в тромбоцитах (на 14,695; $p < 0,05$). Увеличение содержания ОФЛ в плазме сопряжено с их уменьшением в мембранных липидах.

Установленная тенденция изменения фракций ФЛ сохраняется и на послеоперационном этапе. Существенным отличием динамики липолиза в плазме следует отметить более высокое содержание ОХС на всех этапах исследования, например, интраоперационный уровень ОХС в плазме составляет $7,847 \pm 0,026$ ($p < 0,05$), в эритроцитах - $6,128 \pm 0,025$ ($p < 0,05$), тромбоцитах - $4,212 \pm 0,017$ ($p < 0,05$). При этом не получено достоверных различий в значениях коэффициента ОХС/ОФЛ. Под влиянием компонентов анестезии с пропофолом в плазме установлена выраженная корреляционная зависимость между СО и коэффициентом ОХС/ОФЛ ($r = - 0,91$; $p < 0,05$), отрицательный вектор корреляции обусловлен значительным содержанием в плазме трудноокисляемого компонента - ХС, который, одновременно, ослабляет корреляционную взаимосвязь с фракцией легкоокисляемых ФЛ ($r = 0,69$; $p < 0,05$).

Таблица 7.

Влияние анестезии с пропофолом на липидный состав плазмы ($M \pm m$)

Показатель	Стандартный протокол (1 группа)			Стандартный протокол + α -ГФ (3 группа)		
	Этапы исследования					
	1	2	3	1	2	3
ФЭА	$0,093 \pm 0,001$	$0,191 \pm 0,002$	$0,168 \pm 0,002^a$	$0,077 \pm 0,001$	$0,146 \pm 0,002^c$	$0,142 \pm 0,002$
ФС	$0,128 \pm 0,001$	$0,078 \pm 0,001^b$	$0,115 \pm 0,001^b$	$0,108 \pm 0,001$	$0,145 \pm 0,002^b$	$0,124 \pm 0,001^a$
ФХ	$0,158 \pm 0,002$	$0,201 \pm 0,002^b$	$0,240 \pm 0,002^a$	$0,147 \pm 0,002$	$0,123 \pm 0,001^b$	$0,252 \pm 0,002^c$
СФМ	$0,147 \pm 0,002$	$0,191 \pm 0,001^b$	$0,160 \pm 0,001^a$	$0,117 \pm 0,002$	$0,186 \pm 0,002^c$	$0,140 \pm 0,002^b$
ЛФХ	$0,071 \pm 0,001$	$0,061 \pm 0,002^a$	$0,051 \pm 0,001^a$	$0,068 \pm 0,001$	$0,098 \pm 0,001^c$	$0,051 \pm 0,001^c$
ОФЛ	$0,597 \pm 0,002$	$0,720 \pm 0,001^b$	$0,734 \pm 0,002$	$0,517 \pm 0,001$	$0,698 \pm 0,002^c$	$0,709 \pm 0,001$
СХС	$1,632 \pm 0,023$	$2,146 \pm 0,025^b$	$2,453 \pm 0,031^a$	$1,78 \pm 0,012$	$1,63 \pm 0,013^a$	$2,30 \pm 0,011^c$
ЭХС	$5,314 \pm 0,025$	$5,701 \pm 0,031$	$7,342 \pm 0,035^b$	$5,72 \pm 0,023$	$5,12 \pm 0,021^a$	$5,05 \pm 0,031$
ОХС	$7,146 \pm 0,024$	$7,847 \pm 0,026^a$	$9,795 \pm 0,032^b$	$7,50 \pm 0,019$	$6,75 \pm 0,016^a$	$7,35 \pm 0,021^a$
ОХС/ ОФЛ	$11,96 \pm 0,02$	$10,89 \pm 0,03$	$13,34 \pm 0,02^b$	$14,51 \pm 0,02$	$9,67 \pm 0,03^b$	$10,37 \pm 0,02^a$

Примечание. ^{a)} - $p < 0,05$; ^{b)} - $p < 0,01$; ^{c)} - $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).

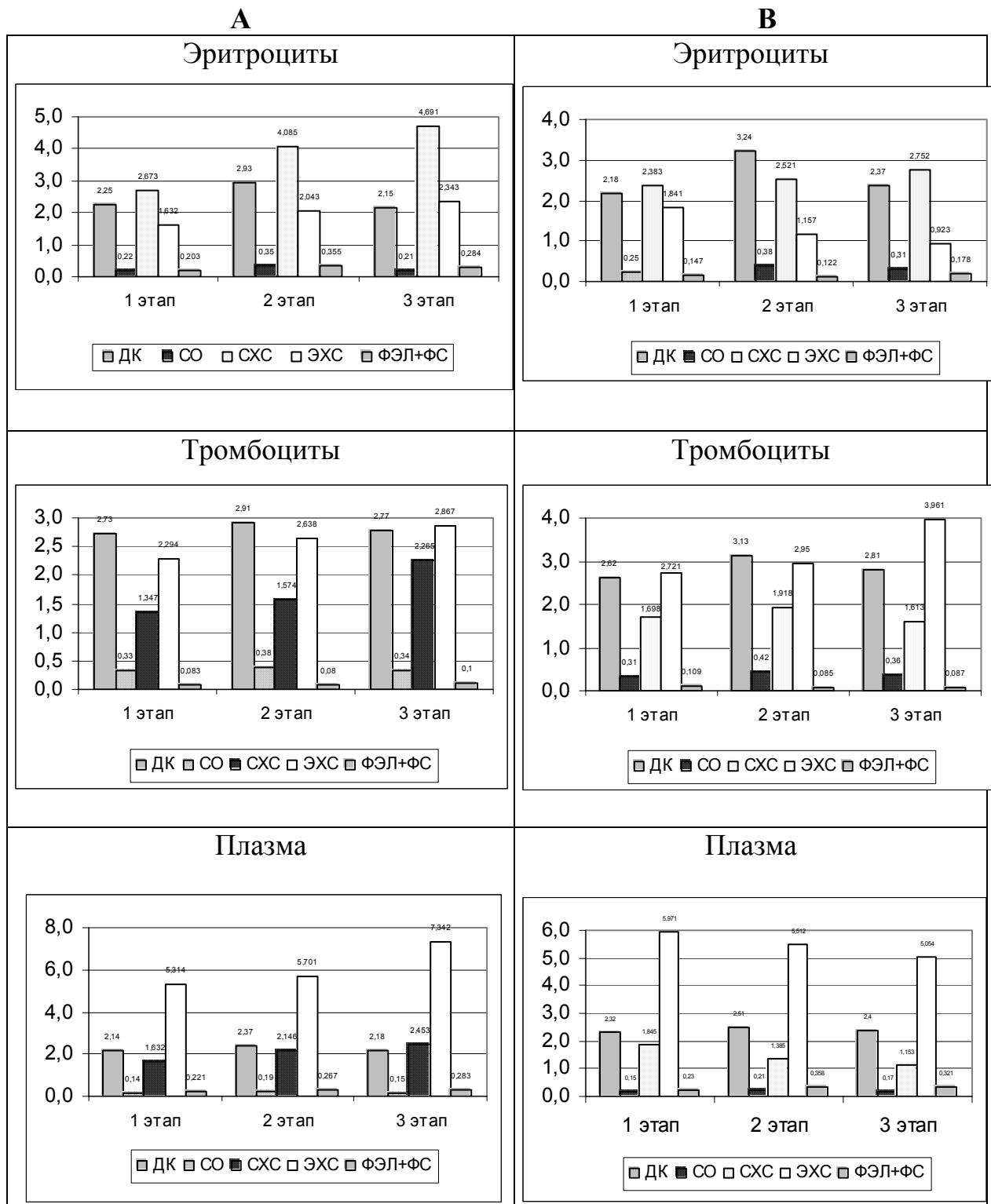


Рис. 1. Эффекты компонентов анестезии с пропофолом (А) или кетамином (В) на показатели ПОЛ в зависимости от состава липидов на этапах операции (1-3) ($p < 0,05$).

Выявленный разнонаправленный характер изменения ОФЛ и ОХС в плазме и мембранах клеток крови свидетельствует об активном обмене между ними жирнокислотными компонентами и холестерином. С другой стороны, эффект анестезии пропофолом, вероятно связан с накоплением в крови компонентов препарата (соевое масло, лецитин желточных липопротеидов). Механизм действия нативных ФЛ, можно объяснить их способностью адсорбировать ХС, а также опосредованным действием через системы простагландинов, простаглиц-

линов, лейкотриенов, предшественниками синтеза которых выступают полиненасыщенные жирнокислотные компоненты ФЛ. Мембранотропный эффект компонентов анестезии с пропофолом усиливается при приеме пациентами α -ТФ (табл. 5). Применение пациентами α -ТФ на этапе подготовки к операции значительно повышает в эритроцитах содержания ФЛ (в 2 раза, $p < 0,05$) на дооперационном этапе, при этом не получено достоверных различий в содержании ОХС, указанное обстоятельство обеспечивает сопряженное снижение коэффициента ОХС/ОФЛ в 1,71 раза ($p < 0,05$).

Установленные закономерности метаболизма липидов на предоперационном этапе обеспечивают стабильность физико - химических свойств мембран эритроцитов и, соответственно, повышают функциональную активность мембраносвязанных ферментов, рецепторов на этапе хирургического стресса.

Одновременно α -ТФ не меняет тенденций в изменении большинства фракций ФЛ и ХС (уменьшение или увеличение) на интраоперационном этапе, кроме СФМ и СХС, содержание которых увеличивается в сравнении с 1-ой группой. На послеоперационной этапе исследования усиливается влияние α -ТФ на состав ФЛ, сопровождающееся увеличением фракций ФС, ФХ, СФМ и снижение ЛФХ в целом на 12-40%, кроме ФЭА для которого сохраняется однонаправленное изменение (увеличение) в сравнении с 1-ой группой.

В целом, применение α -ТФ не меняет существенно направления изменений исследуемых параметров на послеоперационном этапе в сравнении с исходным уровнем, однако, значения содержания фракций ФЛ всегда больше, а содержание СХС и его эфиров, а также коэффициента ОХС/ОФЛ всегда меньше для липидов мембран эритроцитов 3-ей группы.

Применение α -ТФ больными 3-ей группы (табл. 6) в период подготовки к операции не сопровождается в мембранах тромбоцитов, в сравнении с эритроцитами, изменением уровня ФЛ и его фракций, а также не выявлено достоверных различий в содержании ОСХ, в сравнении с 1-ой группой больных.

На интраоперационном этапе α -ТФ в мембранах тромбоцитов, в сравнении с 1-ой группой, меняет характер изменения большинства фракций ФЛ (уменьшение или увеличение) на противоположное направление, как правило, в сторону уменьшения. Исключение составляет ЛФХ, содержание которого в тромбоцитах увеличивается в меньшей степени (на 7,41%, $p < 0,05$), чем в тромбоцитах пациентов 1-ой группы (на 52,94%, $p < 0,01$). Различий в тенденции изменения ЭХС и коэффициента ОХС/ОФЛ в мембранах тромбоцитов групп сравнения не выявлено, кроме содержания СХС, который под влиянием α -ТФ достоверно снижается (на 14,55%, $p < 0,05$).

На послеоперационной этапе усиливается влияние α -ТФ на окислительный метаболизм ФЛ и ХС в мембранах тромбоцитов, сопровождающееся дальнейшим снижением исследуемых компонентов липидов, кроме ФЭА концентрация которого прогрессивно увеличивается на этапах исследования. При этом значения исследуемых показателей всегда меньше для липидов мембран тромбоцитов 3-ей группы.

Установлен разнонаправленный характер нарушений состояния липидного бислоя мембран эритроцитов (уменьшение или увеличение) и тромбоцитов (уменьшение) на послеоперационном этапе в сравнении с исходным уровнем.

Отсюда значительная разница в изменении коэффициента ОХС/ОФЛ, так в эритроцитах коэффициент ОХС/ОФЛ возрастает почти в 2 раза (от 3,38 до 6,56; $p < 0,01$), в тромбоцитах - на 12,14% ($p < 0,05$). На основании полученных результатов, можно полагать о более значительном антирадикальном и мембранотропном эффектах α -ТФ в мембранах тромбоцитов, в сравнении с эритроцитами.

Значительное влияние анестезии с пропофолом, в сочетании с α -ТФ, проявляется в липидах плазмы (табл. 7), характеризующееся противоположным характером интраоперационного изменения большинства фракций ФЛ и ХС (уменьшение или увеличение), кроме ФЭА и СФМ, содержание которых увеличивается в сравнении с 1-ой группой. Указанные изменения сопровождаются увеличением в плазме крови содержание ОФЛ и снижением коэффициента ОХС/ОФЛ, которые более выражены в 3-ей группе.

На послеоперационной этапе исследования усиливается влияние α -ТФ на состав ФЛ, сопровождающееся увеличением фракций ФХ (в 2,05 раза, $p < 0,001$) и снижением других фракций в целом на 12-20%, особенно ЛФХ (47,96%, $p < 0,01$). Указанные изменения состава ФЛ сопряжены с достоверным увеличением содержания ОФЛ, ОХС и коэффициента ОХС/ОФЛ, выявленная динамика характерна для обеих групп сравнения. В целом, применение α -ТФ существенно меняет направления изменений большинства параметров (увеличение) на послеоперационном этапе в сравнении с исходным уровнем, кроме содержания ЭХС, и коэффициента ОХС/ОФЛ, которые снижаются в 3-ей группе соответственно на 11,71% ($p < 0,05$) и 28,54% ($p < 0,05$).

Метаболические эффекты анестезии с кетаминном на динамику липолиза мембранных и плазматических липидов. Исследование липидной фазы мембран эритроцитов показало, что хирургический стресс вызывает однотипный стрессорный ответ организма, независимо от анестезиологического обеспечения в исследуемых группах больных (табл. 8; рис. 1В). Инфузия компонентов анестезии с кетаминном, как и анестезия с пропофолом, активирует разнонаправленный липолиз (увеличение или уменьшение) в эритроцитах, в том же диапазоне изменений содержания фракций ФЛ и ХС (на 9 - 74%, $p < 0,05$) на всех этапах операции. Однако, анестезия с кетаминном вызывает в эритроцитах более значительное интраоперационное увеличение содержания ЛФХ (в 8 раз, $p < 0,05$) и снижение ОФЛ (в 2,3 раза, $p < 0,01$). О значительной глубине нарушения структуры мембран эритроцитов при анестезии с кетаминном свидетельствует уменьшение легкоокисляемой фракции ФЛ (ФЭА+ФС) на 17,01%, $p < 0,05$ (анестезия с пропофолом, наоборот, сопровождается увеличением фракции на 74,88%, $p < 0,01$).

На послеоперационном этапе под влиянием анестезии с кетаминном сохраняется тенденция к активации липолиза, однако направление его меняется на противоположное для некоторых фракций ФЛ, при сопряженном достоверном увеличении содержания ОФЛ на 20,81%, ($p < 0,05$). Концентрация легкоокисляемой фракции ФЭА повышается на 66,23% ($p < 0,001$), сохраняется увеличение ФС (на 32,20%, $p < 0,05$) и снижение СФМ (на 35,16%, $p < 0,01$). При этом в мембранах эритроцитов снижается уровень ЛФХ (12,83%, $p < 0,05$), что является

свидетельством торможения процесса липолиза в условиях послеоперационной реоксигенации клеток.

Таблица 8.

Влияние анестезии с кетамином на липидный состав мембран эритроцитов ($M \pm m$)

Показатель	Стандартный протокол (2 группа)			Стандартный протокол + α -ТФ (4 группа)		
	Этапы исследования					
	1	2	3	1	2	3
ФЭА	0,098 \pm 0,001	0,077 \pm 0,001	0,128 \pm 0,001	0,082 \pm 0,001	0,063 \pm 0,001 ^b	0,099 \pm 0,001 ^c
ФС	0,049 \pm 0,001	0,059 \pm 0,001	0,078 \pm 0,001	0,035 \pm 0,001	0,047 \pm 0,001 ^b	0,059 \pm 0,001 ^b
ФХ	0,238 \pm 0,002	0,218 \pm 0,002	0,208 \pm 0,002	0,242 \pm 0,002	0,204 \pm 0,002 ^a	0,237 \pm 0,002 ^b
СФМ	0,156 \pm 0,001	0,128 \pm 0,001	0,083 \pm 0,001	0,149 \pm 0,002	0,161 \pm 0,002 ^a	0,185 \pm 0,002 ^a
ЛФХ	0,045 \pm 0,002	0,078 \pm 0,001 ^c	0,068 \pm 0,002 ^a	0,040 \pm 0,001	0,066 \pm 0,001 ^c	0,064 \pm 0,001
ОФЛ	0,586 \pm 0,002	0,418 \pm 0,002 ^b	0,505 \pm 0,001 ^a	0,557 \pm 0,004	0,541 \pm 0,003	0,644 \pm 0,006 ^b
СХС	2,383 \pm 0,025	2,521 \pm 0,017	2,752 \pm 0,023 ^a	2,13 \pm 0,035	1,88 \pm 0,024 ^b	2,07 \pm 0,018 ^a
ЭХС	1,841 \pm 0,011	1,157 \pm 0,029 ^b	0,923 \pm 0,019 ^b	1,96 \pm 0,016	2,21 \pm 0,013 ^a	1,93 \pm 0,019 ^a
ОХС	4,224 \pm 0,019	3,678 \pm 0,028	3,675 \pm 0,016	3,09 \pm 0,027	4,05 \pm 0,021	4,00 \pm 0,021
ОХС/ОФЛ	7,20 \pm 0,01	8,78 \pm 0,03 ^b	7,27 \pm 0,02 ^a	5,55 \pm 0,015	7,56 \pm 0,013 ^c	6,21 \pm 0,022 ^b

Примечание. ^{a)} - $p < 0,05$; ^{b)} - $p < 0,01$; ^{c)} - $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим этапом, концентрация ФЛ и ХЛ (мкМ/мл).

Нами установлено разнонаправленное изменение содержания СХС (увеличение на 15%; $p < 0,05$) и ЭХС (уменьшение на 50%; $p < 0,01$) на всех этапах операции в сравнении с исходным значением. Эфиры холестерина в клетке служат депонированной формой полиеновых жирных кислот, как субстрата биологически активных метаболитов [В.Н. Титов, 1996]. Прогрессирующее снижение концентрации ЭХС на этапах операции свидетельствует о хроническом эндогенном дефиците в клетках семейства ω -3 полиеновых жирных кислот, что приводит к изменению жирнокислотного состава ФЛ и, соответственно, физико-химических свойств мембран клеток.

Разнонаправленный характер изменения содержания ОХС и ОФЛ в условиях анестезии с кетамином приводит к фазному изменению коэффициента ОХС/ОФЛ на этапах операции. Интраоперационно установлено повышение коэффициента ОХС/ОФЛ на 21,94% ($p < 0,05$), на послеоперационном этапе показано его снижение на 17,20% ($p < 0,05$) и не выявлено достоверных различий, в сравнение с исходным значением. Большинство практических врачей и сегодня для суждения о липидах крови ограничиваются определением у своих пациентов лишь ОХС крови. Между тем во многих случаях, как показали наши исследования, уровень ОХС крови может оказаться мало измененным или даже нормальным. Однако патологический сдвиг в этих случаях нередко имеется со стороны других липидных компонентов крови.

Под влиянием компонентов анестезии с кетамином в эритроцитах установлена слабая корреляционная зависимость с положительным вектором между суммой легкоокисляемых ФЛ (ФЭА+ФС) и ДК ($r = 0,57$; $p < 0,05$), при этом не найдено корреляционной зависимости с показателем СО.

При анализе липидной структуры мембран тромбоцитов (табл. 9; рис. 1В) наблюдались существенные различия в динамике липолиза под влиянием ком-

понентов анестезии с кетамином, в сравнении с эффектами компонентов анестезии с пропофолом (табл. 6) на этапах операции.

Инфузия компонентов анестезии с кетамином, как и анестезия с пропофолом, активизирует разнонаправленный липолиз (увеличение или уменьшение) в тромбоцитах. Диапазон изменений содержания фракций ФЛ и ХС составляет 10 - 35% ($p < 0,05$) на всех этапах операции. Исключением является фракция ЛФХ, содержание которой в 1,7 меньше в тромбоцитах на интраоперационном этапе при анестезии с кетамином. Указанные изменения сопровождаются достоверным снижением легкоокисляемой фракции ФЛ (ФЭА+ФС) на 22,02%, $p < 0,05$ и не получено достоверных различий на послеоперационном этапе.

Таблица 9.

Влияние анестезии с кетамином на липидный состав мембран тромбоцитов ($M \pm m$)

Показатель	Стандартный протокол (2 группа)			Стандартный протокол + α -ТФ (4 группа)		
	Этапы исследования					
	1	2	3	1	2	3
ФЭА	0,063 \pm 0,001	0,039 \pm 0,001 ^b	0,035 \pm 0,001 ^a	0,069 \pm 0,001	0,077 \pm 0,001 ^a	0,085 \pm 0,001 ^a
ФС	0,036 \pm 0,001	0,036 \pm 0,001	0,042 \pm 0,001 ^a	0,043 \pm 0,001	0,035 \pm 0,001 ^b	0,031 \pm 0,001 ^a
ФХ	0,064 \pm 0,001	0,085 \pm 0,001 ^b	0,096 \pm 0,002 ^a	0,070 \pm 0,001	0,059 \pm 0,001 ^c	0,075 \pm 0,001 ^b
СФМ	0,058 \pm 0,001	0,061 \pm 0,001	0,044 \pm 0,001 ^b	0,041 \pm 0,001	0,061 \pm 0,001 ^a	0,039 \pm 0,001 ^c
ЛФХ	0,022 \pm 0,001	0,029 \pm 0,002 ^b	0,035 \pm 0,002 ^b	0,027 \pm 0,001	0,031 \pm 0,001	0,033 \pm 0,001
ОФЛ	0,243 \pm 0,001	0,250 \pm 0,003	0,253 \pm 0,002	0,250 \pm 0,001	0,263 \pm 0,001	0,263 \pm 0,001
СХС	1,698 \pm 0,013	1,918 \pm 0,014 ^a	1,613 \pm 0,012 ^a	1,588 \pm 0,013	1,512 \pm 0,012	1,483 \pm 0,011
ЭХС	2,721 \pm 0,013	2,950 \pm 0,018	3,961 \pm 0,022 ^b	2,791 \pm 0,023	3,103 \pm 0,021 ^a	2,822 \pm 0,019 ^a
ОХС	4,419 \pm 0,014	4,868 \pm 0,016 ^a	5,574 \pm 0,017 ^a	4,379 \pm 0,015	4,615 \pm 0,016	4,305 \pm 0,016
ОХС/ ОФЛ	18,11 \pm 0,02	19,47 \pm 0,03	22,12 \pm 0,02 ^a	17,51 \pm 0,03	17,54 \pm 0,02	16,37 \pm 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).

Выявленный характер окислительного метаболизма липидов тромбоцитов проявляется на фоне достоверного снижения концентрации СХС, при сопряженном увеличении ЭХС. Одновременно, на всех этапах исследования не получено достоверных изменений содержания ОФЛ. Достоверные корреляционные связи получены на послеоперационном этапе между коэффициентом ОХС/ОФЛ и параметрами ДК ($r = -0,72$; $p < 0,05$), а так же СО ($r = -0,67$; $p < 0,05$).

Таким образом, выявленное в наших исследованиях повышение активности липолиза и процессов липидпероксидации мембранных липидов может иметь отрицательное прогностическое значение на течение послеоперационного периода. Степень интенсивности процессов ПОЛ в данном случае является маркером структурной целостности и функциональной активности клеток, так как повышение агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов тесно сопряжено с изменениями липидного состава и активацией процессов ПОЛ в их мембранах [А.Ш. Бышевский и др., 1996; Н.А. Кленова, 2003].

Исследование метаболизма липидов плазмы крови (табл. 10; рис. 1В) показало, что стрессорный ответ организма (2-ой этап операции) в условиях инфузии компонентов анестезии с кетамином вызывает разнонаправленное изменение состава фракций ФЛ на интраоперационном этапе, при этом на послеоперационном этапе - в сторону увеличения. Указанные изменения сопряжены

с прогрессирующим уменьшением СХС и его эфиров на этапах операции. Выявленная особенность метаболизма липидов характерна только для плазмы крови и в условиях инфузии компонентов анестезии с кетаминном.

Таблица 10.

Влияние анестезии с кетаминном на липидный состав плазмы (M ± m)

Показатель	Стандартный протокол (2 группа)			Стандартный протокол + α-ТФ (4 группа)		
	Этапы исследования					
	1	2	3	1	2	3
ФЭА	0,088± 0,001	0,118±0,001 ^b	0,166±0,002 ^b	0,071± 0,001	0,093±0,001 ^c	0,082±0,001 ^a
ФС	0,142± 0,002	0,122±0,001 ^a	0,135±0,001 ^a	0,126± 0,001	0,138±0,001 ^a	0,117±0,001 ^b
ФХ	0,158± 0,002	0,190±0,002 ^a	0,237±0,002 ^b	0,137± 0,002	0,162±0,002 ^b	0,209±0,002 ^c
СФМ	0,128± 0,001	0,120± 0,001	0,211±0,002 ^c	0,133± 0,001	0,171±0,002 ^c	0,158±0,002 ^a
ЛФХ	0,068±0,002	0,097±0,002 ^b	0,073±0,001 ^b	0,053± 0,001	0,075±0,001 ^c	0,061±0,001 ^b
ОФЛ	0,584±0,002	0,797±0,003 ^b	0,84±0,003	0,605± 0,001	0,639± 0,001	0,627± 0,002
СХС	1,845±0,019	1,385±0,021 ^b	1,153±0,013 ^a	1,69±0,013	1,52±0,011 ^a	1,58±0,012
ЭХС	5,971±0,031	5,512±0,042	5,054±0,039	5,43±0,019	5,22±0,021	5,31±0,017
ОХС	7,816±0,025	6,897±0,031 ^a	6,207±0,027 ^a	7,12±0,015	6,74±0,017	6,89±0,014
ОХС/ОФЛ	13,37±0,02	8,64±0,01 ^b	7,38±0,03 ^a	11,77±0,02	10,55±0,03 ^a	10,99±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).

Содержание всех фракций ФЛ послеоперационно достоверно увеличивалось в сравнении с исходным состоянием параметров на 46,48 - 88,64% (p<0,05), в том числе ОФЛ - на 43,84% (p<0,05). Одновременно установлено снижение СХС на 37,53% (p<0,05), ЭХС - на 15,42% (p<0,05), коэффициента ОХС/ОФЛ - на 44,81% (p<0,05). Снижение коэффициента ОХС/ОФЛ в липидах плазмы крови можно отнести к благоприятному фактору в плане торможения процесса окислительного метаболизма липидов.

Под влиянием компонентов анестезии с кетаминном в плазме крови установлена выраженная корреляционная зависимость с отрицательным вектором между коэффициентом ОХС/ОФЛ и ДК (r=-0,79; p<0,05), а также между ОХС/ОФЛ и СО (r =-0,81; p<0,05). Одновременно установлена положительная корреляционная связь ДК (r=0,79; p<0,05) и СО (r= 0,72; p<0,05) с суммой легкоокисляемых ФЛ. Установленный характер корреляции определяется не только коэффициентом ОХС/ОФЛ, но в значительной степени содержанием триглицеридов, которые возможно параллельно экстрагируются из плазмы.

Применение пациентами α-ТФ в период подготовки к операции не сопровождается достоверными изменениями в содержании ФЛ в эритроцитах на дооперационном этапе (табл. 8), в отличие от содержания СХС и его эфира, указанное обстоятельство обеспечивает сопряженное снижение коэффициента ОХС/ОФЛ на 29,73% (p<0,05), в сравнении с данными 2-ой группы. Влияние α-ТФ на состав ФЛ мембран эритроцитов интраоперационно преимущественно заключается в противоположной динамике изменений содержания некоторых фракций: увеличение для СФМ и ЭХС, уменьшение - для СХС. На послеоперационном этапе различия в характере изменений выявлены только для ФХ и СФМ (увеличение). В тромбоцитах не получено достоверных изменений в содержании ФЛ на дооперационном этапе, как и в динамике изменений на ин-

траоперационном этапе (табл. 9). Различия в характере изменений выявлены только для коэффициента ОХС/ОФЛ, который на этапах исследования не имеет достоверных различий в 4 - ой группе, в то время как во 2-группе установлен прогрессирующий рост значений (на послеоперационном этапе - 22,21% ($p < 0,01$)). Сравнение полученных данных дают основания полагать, что α -ТФ при анестезии с кетаминотромбоцитом приводит к меньшим метаболическим изменениям физико - химических свойств мембраны тромбоцитов, чем в условиях анестезии с пропофолом.

Метаболизм липидов плазмы характеризуется однонаправленным изменением (увеличение) содержания фракций ФЛ и СХС (уменьшение) на интраоперационном этапе (табл. 10), в сравнении с исходным уровнем. Послеоперационный диапазон значений исследуемых параметров ФЛ (от 15 - 19%; $p < 0,05$) значительно меньше в плазме пациентов 4- ой группы, не получено достоверных различий содержания СХС и ЭХС, в отличие от данных пациентов 2 - ой группы (от 15% до 88%; $p < 0,05$).

Таким образом, специфичность действия компонентов анестезии с пропофолом или кетаминотромбоцитом, выражающаяся в разном диапазоне изменения параметров, проявлялась в мембранных и плазматических липидах крови на всех этапах операции. Установленный характер изменения ФЛ и ХС в плазме и мембранах клеток крови свидетельствует об активном обмене между ними жирнокислотными компонентами и холестерином. Это факт может рассматриваться как компенсаторный процесс, необходимый для нормализации функций мембран, который способствует снижению активности ПОЛ, путем регуляции состава липидов мембран клетки. Как показали наши исследования, антирадикальный и мембранотропный эффект α -ТФ существенно понижает активацию ПОЛ, тем самым обеспечивает более высокую гемодинамическую стабильность, нормализует метаболические процессы мембранных и плазматических липидов, улучшает АОЗ в клетке.

ВЫВОДЫ

1. Эффекты компонентов анестезии с пропофолом на окислительный метаболизм липидов плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов у больных ЖКБ при хирургическом лечении сопровождаются изменениями исследуемых параметров с тенденцией прогрессирующего снижения активности ПОЛ-АОЗ к этапу завершения операции. Диапазон метаболических изменений параметров ПОЛ-АОЗ под влиянием компонентов анестезии с пропофолом менее выражен на этапах операции, в сравнении с кетаминотромбоцитом.

2. Метаболическое влияние компонентов анестезии с кетаминотромбоцитом на липиды плазмы крови, мембран эритроцитов и тромбоцитов у больных ЖКБ при хирургическом лечении 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 интраоперационном этапе.

3. Хирургический стресс в сочетании с компонентами анестезии активируют липолиз в клеточных мембранах и плазме крови, разнонаправлено изме-

няют содержание фосфолипидов и холестерина. На интраоперационном этапе максимального действия анестетиков наиболее выражены специфические метаболические нарушения липидного обмена под влиянием анестезии с кетаминном, по сравнению с пропофолом.

4. Воздействие компонентов анестезии на фоне хирургического стресса приводит к снижению активности СОД, каталазы и содержания α -токоферола в эритроцитах на всех этапах операции. Использование компонентов анестезии с пропофолом в меньшей степени сопровождается угнетением АОЗ эритроцитов.

5. Антирадикальный и мембранотропный эффект α -токоферола в условиях анестезии с пропофолом на всех этапах операции сопровождается выраженным угнетением ПОЛ, более широким диапазоном изменений содержания фракций ФЛ и холестерина в мембранных и плазматических липидах, в отличие от метаболического эффекта α -токоферола в условиях анестезии с кетаминном.

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

Практические рекомендации

1. Учитывая метаболические эффекты комбинаций анестетиков на состояние системы ПОЛ-АОЗ, более целесообразно использование компонентов анестезии с пропофолом для анестезиологического обеспечения операции в тех случаях, когда ее длительность превышает более часа.

2. При использовании пропофола или кетамина в качестве базисного анестетика в условиях холецистэктомии рекомендуется введение в протокол анестезии α -токоферола для снижения процесса липидпероксидации и усиления мембранотропного действия компонентов анестезии в направлении стабилизации мембранных липидов.

3. Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать определение параметров системы ПОЛ-АОЗ для оценки адекватности анестезиологического пособия при выполнении хирургической операции.

4. 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. Влияние биогенных фенолов и аминов на перекисное окисление липидов в модельных системах // Материалы межд. симпозиума.: «Медицина и охрана здоровья 2001». Научный вестник Тюм. мед. академии, Тюмень.-2001.-№4 (12).-С.97. (Соавт.: Кадочникова Г.Д., Галян С.Л., Сичко А.И. и др.).

2. Сравнительная антиоксидантная эффективность некоторых фенолов, аминов, тиолов при окислении моделей липидов возрастающей сложности // Материалы межд. форума «Аналитика и Аналитики», Воронеж.-2003.-Т.2.-С.430.(Соавт.: Кадочникова Г.Д., Сичко А.И., Галян С.Л. и др.).

3. Влияние α -токоферола на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови при холецистэктомии // Материалы IV межреги-

- он. науч. – практич. конф. «Фармация XXI века», Новосибирск.-2004.-С.188-190. (Соавт.: Финкель А.В., Галян С.Л., Кадочникова Г.Д. и др.).
4. Биоритмы показателей перекисного окисления и антиоксидантной защиты липидов крови здорового человека. // Материалы II Международного симпозиума «Проблемы биоритмов в естествознании», Москва, 2004. С.24-25. (Соавт.: Фатеев, А.В., Абубакирова, О.Ю., Киянюк, Н.С.).
 5. Biorhythmms of blood lipid peroxidation and antioxidant system in healthy person // Материалы II Международного симпозиума «Проблемы биоритмов в естествознании», Москва, 2004. С.25-26. (Соавт.: Fateev, A.V., Abubakirova, O.Y., Kiyanyuk. N.S.).
 6. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови у больных желчнокаменной болезнью. // Материалы Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины, Тюмень, 2004.- С. 84-85. (Соавт.: Фатеев А.В., Финкель А.В.).
 7. Влияние анестезии пропофолом на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови при холецистэктомии. // Материалы межрегиональной научно-практ. конф. УРАЛФО, Тюмень.-2004.-С.65-66. (Соавт.: Кадочникова Г.Д., Галян С.Л., Финкель А.В.).
 8. Динамика процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы крови больных желчнокаменной болезнью. / Научные труды ученых Уральского федерального округа «Теоретические и практические вопросы восстановления и сохранения здоровья человека», Москва.-2005.-С.65-67. (Соавт.: Финкель А.В., Фатеев А.В., Кадочникова Г.Д.).
 9. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита мембран клеток крови здорового человека / Научные труды ученых Уральского федерального округа «Теоретические и практические вопросы восстановления и сохранения здоровья человека», Москва.-2005.-С.6-7. (Соавт.: Абубакирова О.Ю., Фатеев А.В., Киянюк Н.С.).
 10. Влияние гипоксии на липидпероксидацию мембранных и плазматических липидов крови //В сб. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины, Тюмень, ТГУ, 2005.- С. 23-24. (Соавт.: Финкель А.В., Фатеев А.В.).
 11. Комплексный анализ состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты клетки (методические рекомендации) Тюмень, 2005. 70с. (Соавт.: Галян, С.Л., Кадочникова Г.Д., Фатеев В.А. и др.).
 12. Влияние гипоксии на активность антиоксидантных ферментов крови в процессе хирургической операции. // В сб. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины, Тюмень, 2006.- С.76-77. (Соавт.: Финкель А.В., Фатеев А.В., Иванкова Н.В.).
 13. Особенности воздействия пропофола на метаболизм липидов эритроцитов крови в условиях анестезии. // В сб. «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины, Тюмень, 2006.- С.72. (Соавт.: Финкель А.В., Фатеев А.В., Киянюк Н.С. и др.).
 14. Эффекты кетамина на метаболизм липидов эритроцитов при оперативном вмешательстве. // В сб. «Актуальные проблемы теоретической, эксперимен-

тальной и клинической медицины, Тюмень, 2006.- 75-76. (Соавт.: Фатеев А.В., Финкель А.В., Журавлева Т.Д. и др.).

15. Влияние витамина Е на фибринолиз и общую свертываемость крови / Глава в монографии «Витамины, внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация» Москва.: Медицина, 2006, 96 с. (Соавт.: Сулкарнаева Г.А., Миневцев С.В., Багумян Э.В.)

16. Особенности влияния пропофола и кетамина на окислительный метаболизм липидов крови при холецистэктомии. // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2006. - №4 - С. (принята к печати) (Соавт.: Финкель А.В., Кадочникова Г.Д., Галян С.Л.).

Список сокращений

АОЗ -	антиоксидантная защита	СО -	скорость окисления
ЖКБ -	желчекаменная болезнь	СОД -	супероксиддисмутаза
ДК -	диеновые конъюгаты	СРО -	свободнорадикальное окисление
ЛФХ -	лизофосфатидилхолин	СХС -	свободный холестерин
ОЛ -	общие липиды	α -ТФ -	токоферол
ОФЛ -	общие фосфолипиды	ФЛ -	фосфолипиды
ОХС -	общий холестерин	ФС -	фосфатидилсерин
ПОЛ -	пероксидное окисление липидов	ФХ -	фосфатидилхолин
ПИ -	период индукции	ФЭА -	фосфатидилэтаноламин
СФМ -	сфингомиелин	ЭХС -	эфиры холестерина