МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАїНи

ХАРКіВСьКИЙ національний МЕДИчнИЙ УНіВЕРСИТЕТ

Герман Кристина Борисівна

УДК 616-001-092:612.015.11

ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНІ ПРОЦЕСи у ПАТОГЕНЕЗі порушень, Зумовлених ХіРУРГіЧною ТРАВМОю, при різних видах знеболювання

14.03.04 – патологічна фізіологія

##### Автореферат

##### дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Звягінцева Тетяна Володимирівна, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології і медичної рецептури.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, доцент Костенко Алла Геннадіївна, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), професор кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник Зінкович Ігор Іванович, Донецький національний медичний університет МОЗ України, завідувач Центральної науково-дослідної лабораторії.

Захист відбудеться 12 червня 2008 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий 12 травня 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент О.Ю. Степаненко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

Актуальність теми. Хірургічна травма, яка включає оперативне втручання, анестезію і фактор стресу, викликає відповідь організму у вигляді комплексу складних реакцій (Поддымский А.В., 2003; Гвак Т.В., 2004; Сафонов М.Ю., 2004; Струков М.А., 2004). На сьогоднішній день достатньо повно вивчена лише стресова складова хірургічної травми (Меерсон Ф.З., 1986; Jain S.K., 2006). За результатами досліджень останніх років у механізмах запуску стрес-реалізуючих систем ранню сигнальну роль виконує активація перекисного окиснення ліпідів – ПОЛ (Зильбер А.П., 1984; Долина О.А., 1987; Малышев В.Д., 1994; Зенков Н.К., 2001 и др.). Установлено зв’язок між активацією ПОЛ і проявом больового компонента. Виявлено високу кореляційну залежність між ступенем активації ПОЛ і вираженістю невротичної тривоги, больовою імпульсацією (Барабой В.А., Сутковой Д.А., 1997). Роль вільнорадикальних процесів у механізмах розвитку хірургічної травми не вивчена. Вирішення цієї проблеми є особливо необхідним у зв’язку з науковими досягненнями останніх років в області біохімічної токсикології. Установлено, що інгаляційні анестетики, які широко застосовуються: галотан, хлороформ, ейфлуран, – належать до біоцидних ксенобіотиків (Губский Ю.И., 2001–2004), а токсичний вплив на організм біоцидних ксенобіотиків пов’язаний з активацією процесів ПОЛ. Тільки вивчення кожного з компонентів хірургічної травми, якого досі не проводили, надало б можливість охарактеризувати їхній внесок у зміни прооксидантно-антиоксидантної системи організму.

На сучасному етапі анестезіологічної допомоги не приділяється належної уваги ролі процесів ПОЛ у перебігу всіх періодів розвитку хірургічної травми. Антиоксидантний (АО) захист у перед- і післяопераційному періоді не передбачений, незважаючи на те, що розвиток запалення, ран різноманітної етіології супроводжується значними змінами окислювально-антиоксидантного гомеостазу (Липшиц Р.У., Клименко Н.А., Звягинцева Т.В., 2002–2007), які у свою чергу корелюють з проявами запально-репаративних процесів (Звягинцева Т.В., 2002–2007). Обґрунтування доцільності включення антиоксидантної терапії у комплекс лікувальних заходів, пошук найбільш оптимальних засобів з цією метою уявляється також актуальним.

Дослідження, проведені в останні роки, дозволяють зробити висновок про антиноцицептивні властивості різних видів анестезіологічної допомоги, які ґрунтуються на певних показниках діяльності серцево-судинної системи організму (Хижняк А.А., 2004–2006). Такі дані дозволяють більш повно охарактеризувати міру протекторної дії анестезіологічної допомоги.

Таким чином, згідно з сучасними уявленнями, у механізмах розвитку хірургічної травми важливе місце займають порушення вільнорадикальних процесів, і їхня корекція буде важливою ланкою у повноцінному захисті організму від хірургічної агресії.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України і є самостійним фрагментом у рамках наукового напрямку кафедри фармакології та медичної рецептури. Комплексна тема кафедри – «Дослідження шляхів фармакологічної корекції наслідків стресу» (номер державної реєстрації 0103U004548, 2003–2007 рр.).

Мета дослідження: визначення ролі вільнорадикальних процесів у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити інтенсивність хемолюмінесценції, стан ПОЛ і АО-системи у крові при різних видах знеболювання в експерименті.
2. Дослідити інтенсивність хемолюмінесценції, стан ПОЛ і АО-системи у крові при поєднанні різних видів знеболювання з лапаротомією в експерименті.
3. вивчити показники діяльності серцево-судинної системи експериментальних тварин при різних видах знеболювання і при хірургічній травмі, яка включає відповідні види знеболювання.
4. дослідити інтенсивність хемолюмінесценції, стан ПОЛ, АО-системи у крові, показники діяльності серцево-судинної системи при різних видах знеболювання і проведенні операційного втручання у клініці.
5. з’ясувати, які методи анестезії справляють максимальну протекторну дію.
6. Обґрунтувати застосування рекомбінантної супероксиддисмутази (препарат «Рексод») для відновлення окислювально-антиоксидантного гомеостазу.

Об’єкт дослідження: патогенез хірургічної травми при різних видах знеболювання.

Предмет дослідження: вільнорадикальні процеси у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання.

Методи дослідження: патофізіологічні, біохімічні, фізико-хімічні, функціональні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше з’ясовано внесок окремих компонентів хірургічної травми (анестезії, операційної травми, психоемоційного стресу) у зміни стану окислювально-антиоксидантної системи організму. В експерименті і клініці встановлено різний ступінь вираженості активації вільнорадикальних процесів і зниження АО-захисту під впливом анестетиків: ефіру, тіопенталу натрію, кетаміну, пропофолу. Показано, що хірургічне втручання радикально не змінює процеси ПОЛ і АО-потенціал. Виявлено, що рівень кінцевих продуктів ПОЛ і активність АО-ферментів корелюють з вираженістю гемодинамічних змін за умов хірургічної травми при різних видах знеболювання. Виявлено порушення окислювально-антиоксидантного гомеостазу на усіх етапах розвитку хірургічної травми у клініці: на доопераційному етапі, під час операції і в післяопераційному періоді. На основі одержаних результатів експериментальних і клінічних досліджень обґрунтовано доцільність АО-терапії. Уперше показано ефективність застосування препарату «Рексод» для відновлення окислювально-антиоксидантного балансу за умов хірургічної травми і при різних видах знеболювання. Пріоритетність дисертаційного дослідження підтверджено деклараційним патентом на винахід «Спосіб введення експериментальних тварин в стан штучного сну» (пат. України 200506995).

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження розширюють існуючі уявлення про роль вільнорадикальних процесів у патогенезі хірургічної травми. Показано, що окрім стресу активацію вільнорадикальних процесів викликають і інші фактори хірургічної травми, зокрема анестетики. Встановлено, що активація АО-системи має місце на усіх етапах розвитку хірургічної травми. Одержані результати дозволяють рекомендувати включення антиоксидантів у комплексну терапію, що спрямована на адекватний і повноцінний захист пацієнта при хірургічній травмі. Виявлено і патогенетично обґрунтовано оптимальні строки уведення антиоксиданту для корекції наслідків хірургічної травми. За даними клінічних досліджень, мінімальним ефектом щодо активації прооксидантної і пригнічення АО-системи володіє анестетик пропофол, який є препаратом вибору за умов хірургічної травми.

Отримані дані впроваджено в навчальний процес на кафедрах патофізіології Харківського, Донецького національних медичних університетів, Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), на кафедрі невідкладних станів і анестезіології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу за темою дисертації, спільно з керівником визначено мету і завдання дослідження, самостійно відтворені моделі, особисто виконані усі серії експериментальних і клінічних досліджень. Клінічну частину досліджень виконано на базі Харківської обласної клінічної лікарні (головний лікар – проф. М.І. Березка), керівництву і співробітникам якої автор дуже вдячний.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дослідження доповідалися і обговорювалися на ІІ Міжнародній науковій конференції «Мікроциркуляція і її вікові зміни» (Київ, 2002), міжвузівських конференціях «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2003, 2004, 2006, 2007), конференції студентів, аспірантів, клінічних ординаторів «Стрес, шок, термінальні стани» (Донецьк, 2003), IV конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004), ІІІ Російському конгресі патофізіологів з міжнародною участю (Москва, 2004), X Ювілейній конференції Російської академії природознавства (Москва, 2005), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету (Харків, 2005), V читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2006), VІ читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2007), XIV Російському національному конгресі «Людина і ліки» (Москва, 2007).

Публікації. Основні положення і результати дослідження викладено у 14 роботах, 3 з яких – статті у наукових журналах, рекомендованих ВАКом України, 11 тез у матеріалах наукових конгресів, конференцій. Одержано патент України на винахід.

Структура і обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 145 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 глав результатів дослідження, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел; ілюстрована 63 рисунками, 29 таблицями, які займають 10 повних сторінок. Бібліографія включає 167 джерел, у тому числі 59 іноземних авторів.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

Матеріали і методи дослідження. Експериментальну частину досліджень виконано на 108 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г. Для вирішення поставлених завдань проведено чотири серії експериментів. У першій серії дослідів показники окислювально-антиоксидантного гомеостазу вивчали при різних видах знеболювання, у другій – при поєднанні цих видів знеболювання з моделюванням операційної травми. У третій серії проводили корекцію порушень при різних видах знеболювання, а у четвертій – при поєднанні цих видів знеболювання з моделюванням операційної травми. Досліджували також групу інтактних тварин.

Досліди виконували відповідно до Статуту Української асоціації з біоетики (1992), вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, директив Ради Європейського економічного товариства із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986), «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин».

Для дослідження впливу різних видів анестезії на процеси ПОЛ було обрано такі анестетики: ефір (інгаляційний наркоз), тіопентал натрію, кетамін, пропофол (неінгаляційний наркоз).

Неінгаляційні анестетики уводили внутрішньочеревно у таких дозах: тіопентал натрію – 15 мг/кг, кетамін – 7 мг/кг, пропофол – 10 мг/кг відповідно (Стефанов А.В., 2004). Моделлю операційної травми були лапаротомія і подальше пошарове ушивання рани. Лапаротомію проводили тваринам після початку наркотичного сну і досягнення адекватного ступеня анестезії.

До початку експериментів тварин протягом 1–2 тижнів утримували у віварії на звичайному раціоні їжі по 10–20 щурів у стандартних металевих клітках. Для виключення впливу сезонних і добових коливань на показники, що вивчалися, основні дослідження проводили в осінньо-зимовий період, у ранковий час. Тварин умертвляли шляхом миттєвої декапітації під різними видами анестезії.

Показники ПОЛ і АО-системи вивчали у плазмі крові та еритроцитах. Про стан прооксидантно-антиоксидантної системи судили за вмістом первинних – дієнові кон’югати (ДК) і вторинних – тіобарбітурова кислота (ТБК)-активних продуктів ПОЛ (Львовский Е.И., Волчегорский И.А., 1991; Карпищенко А.И., 1997), ключових антиоксидантних ферментів – каталази (Кат) і супероксиддисмутази – СОД (Королюк М.Н. и соавт., 1988; Костюк В.А. и соавт., 1990).

Спонтанну та ініційовану хемолюмінесценцію (СХЛ, ІХЛ) сироватки крові визначали на хемолюмінометрі ХЛМ1Ц-01 за стандартною методикою для біологічних рідин (Фархутдинов Р.Р., 1995). Світіння стимулювали свіжовиготовленим 3%-вим розчином перекису водню.

Показники центральної гемодинаміки вивчали за допомогою комп’ютерної системи для реографії «ReoCom» (ХАІ-МЕДИКА). Реограми записували, використовуючи голчасті електроди, швидкість запису – 10 мм/с, калібрувальний імпульс 10 мм = 1 Ом. Усім тваринам проводили тетраполярну грудну реографію. Розраховували показники ударного об’єму (УО) крові за формулою Кубічека. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали за інтервалом R-R електрокардіограми. Хвилинний об’єм серця (ХОС), загальний периферичний опір судин (ЗПОС), серцевий індекс (СІ) розраховували за загальноприйнятими формулами (Корячкин В.А., 2001).

У першій серії експериментів показники гемодинаміки реєстрували після настання хірургічної стадії наркозу, в другій – після настання хірургічної стадії наркозу і нанесення шкірного розрізу, у третій – після настання хірургічної стадії наркозу і уведення «Рексоду», у четвертій – після настання хірургічної стадії наркозу, нанесення шкірного розрізу і уведення «Рексоду». Ефірний наркоз обрали у якості контрольного виходячи з особливостей летючих рідин, що використовуються для анестезії. Швидка інактивація препарату, гарна керованість за умов експерименту дозволили регулювати глибину наркозу. Через це умови зняття реографічних показників при анестезії ефіром були близькими до таких у інтактних тварин.

Експериментальну корекцію порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу проводили препаратом з антиоксидантними властивостями – «Рексод», що є субстанцією рекомбінантною людською Cu-Zn СОД (пат. РФ 2111754, Соловьева Л.Я. – опубл. 27.05.94). Препарат уводили внутрішньочеревно у дозі 0,02 мг/кг (Стефанов А.В., 2004) безпосередньо перед уведенням тваринам анестетиків.

Клінічна частина досліджень. У клінічному дослідженні брали участь 32 пацієнти, які перенесли операцію – лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ). Контрольну групу склали 20 жінок віком від 30 до 40 років, що проходили диспансеризацію. Клінічними показаннями до хірургічного втручання були гострота процесу (наявність больового синдрому), дані ультразвукового дослідження печінки і жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, результати лабораторних аналізів. Критерієм включення хворих у дослідження була відсутність супутньої патології (ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби та ін.). Усім хворим оперативне втручання проводили під ендотрахеальним внутрішньовенним багатокомпонентним наркозом. У першій групі хворих у якості анестетика був обраний тіопентал натрію (5 мг/кг), у другій – кетамін (2 мг/кг), у третій – пропофол у дозі 2–3 мг/кг (Костюченко А.Л., 1998).

Стан ПОЛ, активність АО-ферментів, СХЛ, ІХЛ, гемодинамічні показники (артеріальний тиск, ЧСС) визначали на трьох етапах розвитку хірургічної травми: до оперативного втручання (за 24 години до операції), у момент максимально травматичного етапу операції (коагуляція ложа жовчного міхура) і у ранньому післяопераційному періоді (перша доба).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали параметричними методами з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричними методами Крускала–Уолліса і Ван-дер-Вардена на ПЕВ ІВМ АТ 486. Усі цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики на персональному комп’ютері з використанням програмного пакета «Statgraph». Кореляційний коефіцієнт визначали за допомогою пакета статистичних програм у Microsoft Exel.

Результати дослідження та їх обговорення. У першій серії експериментальних досліджень вивчали вплив анестетиків на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

При анестезії ефіром, тіопенталом натрію, кетаміном і пропофолом рівень ДК плазми вірогідно збільшувався – відповідно у 2,9; 5,9; 4,8 і 6,1 раза – відносно інтактних тварин. Зміни концентрації ДК еритроцитів були подібними. В усіх досліджуваних групах концентрація ДК еритроцитів була вірогідно збільшеною відносно інтактних тварин: у тварин з анестезією ефіром концентрація ДК еритроцитів була збільшеною у 3,9 раза, тіопенталом натрію – у 4,9 раза, кетаміном і пропофолом – у 3,4 і 4,8 раза відповідно.

Концентрація ТБК-активних продуктів ПОЛ плазми при дії ефіру, тіопенталу натрію, кетаміну і пропофолу також була збільшеною відносно інтактного контролю. Ці показники перевищували контроль в 1,8; 3,3; 3,3 і 4,1 раза відповідно.

При уведенні тіопенталу натрію, кетаміну, пропофолу відмічено значне перевищення концентрації ТБК-активних продуктів ПОЛ еритроцитів – у 5,1; 1,5 і 3,6 раза відповідно. При ефірному наркозі вірогідних змін відносно інтактного контролю не виявлено.

Таким чином, при анестезії досліджуваними анестетиками відмічено значну активацію процесів ПОЛ, відбиттям якої було збільшення концентрації первинних і вторинних продуктів пероксидації у периферичній крові тварин усіх груп. За ступенем активації ПОЛ у плазмі різні неінгаляційні анестетики можна розташувати у такій послідовності: тіопентал натрію = кетамін > пропофол.

Оцінка стану ПОЛ не може бути повною без урахування активності
АО-системи, яка у нормі контролює і обмежує ПОЛ, а ступінь розгортання процесів ПОЛ при патології залежить від резервів АО-системи (Барабой В.А., Сутковой Д.А., 1997). Тому з метою виявлення механізмів активації ПОЛ при дії різних анестетиків паралельно досліджували активність ключових АО-ферментів – СОД, Кат.

Активність СОД при анестезії ефіром, тіопенталом натрію, кетаміном вірогідно знижувалась і складала відповідно 25,0; 51,3 і 42,1 % відносно інтактних тварин. При уведенні пропофолу вірогідних змін активності СОД не виявлено.

Активність Кат не змінювалась при знеболюванні ефіром, тіопенталом натрію, кетаміном. При уведенні пропофолу активність цього ензиму вірогідно збільшувалась порівняно з такою у інтактних тварин – на 54,9 %.

Таким чином, активність ферментів АО-системи при уведенні різних анестетиків була неоднаковою. Найбільш уразливою виявилася СОД, її активність при введенні усіх анестетиків, що вивчалися, за винятком пропофолу, знижувалася. Більш стійкою була Кат: активність цього ензиму або не змінювалася, або, як це виявилося при знеболюванні пропофолом, підвищувалася.

За умов уведення анестетиків інтенсивність хемолюмінесцентного світіння сироватки крові різко зростала. При уведенні тіопенталу натрію і кетаміну інтенсивність СХЛ сироватки, яка відбивала співвідношення про- і антиоксидантних стимулів (Губский Ю.И., 2004), була на 40 і 50 % вищою за контрольні значення. Інтенсивність СХЛ сироватки не змінювалась при дії ефіру, пропофолу. Показники ІХЛ, що відбивали реактивну, стресорну мобілізацію АО-механізмів, вірогідно збільшувались відносно інтактного контролю при дії ефіру, тіопенталу натрію, кетаміну і пропофолу – на 174, 200, 199 і 210 % відповідно, що свідчить про достатньо виражений потенціал АО-захисту під впливом усіх анестетиків (Snyder H.L., 1980).

У наступній серії експериментів досліджували прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз при моделюванні хірургічної травми на тлі дії різних анестетиків.

Вміст ДК плазми при анестезії ефіром і пропофолом не змінювався під впливом лапаротомії і вірогідно збільшувався при анестезії тіопенталом натрію і кетаміном – відповідно на 21 і 45 %. Вміст ДК еритроцитів в усіх досліджуваних групах при дії ефіру збільшувався на 113 %, тіопенталу натрію – на 171 %, кетаміну – на 295 %, пропофолу – на 131 % порівняно з таким тільки під впливом анестетиків.

Концентрація ТБК-активних продуктів плазми не змінювалась під впливом лапаротомії при наркозі ефіром і кетаміном, зменшувалась на 23 % при уведенні тіопенталу натрію і збільшувалась на 27 % при анестезії пропофолом.

Вміст вторинних продуктів ПОЛ в еритроцитах під впливом лапаротомії при анестезії ефіром і кетаміном не змінювався, але знижувався при уведенні тіопенталу натрію у 2,8 раза і пропофолу в 1,7 раза.

Таким чином, активація процесів ПОЛ у крові при хірургічній травмі значною мірою зумовлена не самою механічною трамою, а анестезією.

Під впливом лапаротомії активність СОД не змінювалась при наркозі тіопенталом натрію, але підвищувалась при ефірному і кетаміновому наркозах – на 68 і 57 % відповідно порівняно з активністю ферментів при уведенні відповідних анестетиків. Значне зниження активності ензиму (у 2,3 раза) відмічалося при наркозі пропофолом.

Активність Кат під впливом лапаротомії не змінювалась при анестезії ефіром і пропофолом і знижувалась при анестезії кетаміном – на 25 % – і тіопенталом натрію – на 76 %.

Кінетика СХЛ у порівняльному аналізі груп з лапаротомією і без неї показала зсув рівноваги ПОЛ↔АО, що тривав, у бік активації вільнорадикальних процесів і зниження АО-захисту. При лапаротомії інтенсивність СХЛ значно збільшувалася в усіх експериментальних групах. У відповідь на комбінацію стрес-агентів (лапаротомія і анестетик) інтегральний показник – СХЛ – підтвердив виражену активацію процесів ПОЛ, зниження мобілізаційнихАО-резервів.

Динаміка інтенсивності ІХЛ сироватки крові при лапаротомії свідчить про зниження АО-резервів при дії більшості анестетиків (ефір, тіопентал натрію, пропофол).

Результати експериментальних досліджень свідчать про значну активацію вільнорадикальних процесів і зниження антирадикального захисту при використанні тіопенталу натрію, кетаміну, пропофолу. Аналізуючи внесок компонентів хірургічної травми у дисбаланс окислювально-антиоксидантного гомеостазу, можна констатувати, що активація процесів ПОЛ і зниження активності АО-ферментів виникає головним чином під впливом анестетиків. Хірургічне втручання радикально не змінює процеси ПОЛ і рівень АО-захисту.

Дослідження гемодинаміки щурів при різних видах знеболювання дозволило встановити різні види реагування серцево-судинної системи на той чи інший вид знеболювання. При кетаміновому наркозі ЧСС збільшувалася на 32 %, при пропофоловому – зменшувалася на 16 % порівняно з контролем (ефірний наркоз). Тіопентал натрію не впливав на ЧСС. Значне підвищення УО крові (на 34 %) спостерігалося при уведенні тіопенталу натрію. При наркозі кетаміном і пропофолом УО крові був у межах контрольних значень. ХОС при наркозі тіопенталом натрію збільшувався на 43 %, при уведенні пропофолу і кетаміну – залишався незмінюваним порівняно з групою тварин, що перебували у стані ефірного наркозу. Показники СІ залишалися у межах фізіологічних коливань при уведенні усіх анестетиків. ЗПОС при проведенні тіопенталового наркозу знижувався і складав 76 % від того, що реєструвався при ефірному наркозі, і не змінювався при наркозі пропофолом і кетаміном.

Таким чином, тіопентал натрію чинив кардіодепресивну дію, що проявилася у підвищенні УО серця, зростанні ХОС, СІ, зниженні ЗПОС. Кетамін справляв симпатоміметичну дію на серцево-судинну систему у вигляді тахікардії, зниження УО, ЗПОС. Найменші кардіодепресивні ефекти встановлені при анестезії пропофолом. Це виявилося у підвищенні ЧСС, що компенсувало зниження УО, ХОС; ЗПОС був мінімальним.

Результати дослідження гемодинамічних показників при хірургічній травмі на тлі дії відповідних анестетиків свідчать про те, що характерний тип реагування серцево-судинної системи не змінювався. Більше того, при порівнянні показників УО крові у групах тварин без нанесення операційної травми і з нею виявлено, що зміни носять односпрямований характер. Максимальне збільшення УО крові відмічалося у групі тварин, наркотизованих тіопенталом натрію. При уведенні пропофолу і кетаміну показники УО залишалися у межах контрольних значень. Пікове значення ХОС відмічалося при наркозі тіопенталом натрію без операційної травми, у той час як при хірургічній травмі максимальний ХОС був при наркозі кетаміном.

Виявлено високий ступінь кореляційної залежності між ЧСС і вмістом ТБК-активних продуктів плазми (r=0,82), УО і рівнем ДК еритроцитів (r=0,51), УО і концентрацією ТБК-активних продуктів еритроцитів (r=0,69) при лапаротомії на тлі дії усіх анестетиків.

Порушення, виявлені в експерименті під впливом досліджуваних анестетиків, очевидно, відіграють важливу роль у механізмах розвитку хірургічної травми і у хворих. Тому на наступному етапі вивчали окислювально-антиоксидантні процеси, гемодинамічні показники при оперативному втручанні у клініці.

До і під час операції при анестезії тіопенталом натрію концентрація ДК плазми перевищувала контроль на 38,8 і 36,4 % відповідно. На післяопераційному етапі рівень ДК плазми вірогідно не відрізнявся від контролю. Концентрація ДК еритроцитів в усі досліджувані терміни з достатньою мірою вірогідності перевищувала контрольний показник на 34,7 % (до операції), на 45,3 % (під час операції) і на 29,0 % (у післяопераційному періоді).

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у плазмі збільшувався до і під час операції, вірогідно перевищуючи контроль – на 38,0 і 28,7 % відповідно. Концентрація ТБК-активних продуктів ПОЛ в еритроцитах зростала на усіх трьох етапах, перевищуючи контроль на 28,0; 21,0 і 11,0 % відповідно.

Таким чином, концентрація первинних і вторинних продуктів ПОЛ у крові хворих була вищою за показники у групі донорів в усі періоди дослідження. Треба відмітити вірогідне підвищення концентрації продуктів ПОЛ відносно контролю на першому етапі дослідження, тобто у доопераційному періоді. Це свідчить про активацію процесів ПОЛ в організмі хворих при підготовці до операції, що, очевидно, пов’язано з емоційними факторами (Меерсон Ф.З., 1986). Активність АО-ферментів, навпаки, зменшувалася (r=0,82).

Рівень активності Кат знижувався на усіх етапах обстеження і становив на першому і другому 70 %, на третьому – 82 % відносно контролю. Активність СОД мала тенденцію до зниження відносно контролю на усіх етапах обстеження, крім післяопераційного.

Інтенсивність СХЛ, ІХЛ сироватки не змінювалась на доопераційному етапі дослідження. Проте під час операції інтенсивність СХЛ збільшувалась на 89 %, після операції – на 70 % відносно контрольного показника.

Показники ІХЛ вірогідно збільшувались відносно контролю на другому і третьому етапах дослідження – на 72 і 61 % відповідно. Відсутність вірогідних змін СХЛ, ІХЛ на доопераційному етапі, очевидно, відображує мобілізацію АО-механізмів і свідчить про достатньо виражений потенціал АО-захисту (Львовская Е.И., 1991).

Систолічний артеріальний тиск при ЛХЕ і наркозі на основі тіопенталу натрію знижувався на 13,3 %, діастолічний – на 13,2 % від контрольного рівня. ЧСС вірогідно не змінювалась. Такі відхилення від вихідних параметрів можна охарактеризувати як зміни гемодинаміки за гіподинамічним типом (Федоров Б.М., 1991).

ЛХЕ із застосуванням в якості анестетика кетаміну супроводжувалася такими змінами окислювально-антиоксидантного гомеостазу. Концентрація ДК плазми до оперативного втручання була вищою на 49 %, під час операції – на 59 % і сягала максимального збільшення (на 95 %) у післяопераційному періоді відносно контролю. Кінетика зміни концентрації ДК еритроцитів носила подібний характер, збільшуючись від першого до другого періоду і сягаючи максимуму у післяопераційному періоді.

Зміни вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ плазми та еритроцитів були подібними до динаміки ДК крові. Концентрація ТБК-активних продуктів ПОЛ плазми зростала відносно контролю від першого до третього етапу на 29, 49 і 32 % відповідно. Концентрація ТБК-активних продуктів ПОЛ еритроцитів була збільшеною на 10, 29 і 9 % у відповідні терміни порівняно з контролем.

Активність АО-ферментів була зниженою протягом усіх етапів обстеження. На доопераційному етапі активність Кат складала 57 %, СОД – 71 % відносно контролю. Мінімальні значення активності ензимів мали місце під час оперативного втручання: Кат – 54 %, СОД – 49 % від контрольних показників. У першу добу післяопераційного періоду активність СОД трохи підвищувалася і складала 87 % відносно контролю.

Одержані дані свідчать про те, що у крові хворих при ЛХЕ за умов застосування кетаміну спостерігається спалах ПОЛ, що повторює виявлений при використанні у якості анестетика тіопенталу натрію. Підвищення концентрації первинних і вторинних продуктів ПОЛ виявляється вже у доопераційному періоді. Як і при анестезії тіопенталом натрію, спостерігається зворотня залежність між накопиченням продуктів ПОЛ і зниженням антиоксидантного захисту.

Інтенсивність СХЛ у доопераційному періоді збільшилася на 104 %, під час оперативного втручання – на 166 %, у першу добу післяопераційного періоду – на 112 %. Показники ІХЛ вірогідно підвищувались відносно контролю: на першому етапі на 37 %, на другому – на 123 % і на третьому – на 71 %. Збільшення інтенсивності СХЛ, Іхл на усіх етапах вивчення хірургічної травми відображує зсув прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у бік активації процесів ПОЛ з одночасним зниженням потенціалу АО-захисту.

ЧСС збільшувалась на 39,9 %, рівень систолічного тиску – на 22 %, діастолічного – на 40 % відносно контролю, що свідчить про зміни гемодинамічних показників за гіпердинамічним типом (Костюченко А.Л., 1998).

Хірургічне втручання при використанні у якості анестетика пропофолу супроводжувалося мінімальними змінами показників первинних продуктів ПОЛ. Так, концентрація ДК плазми і еритроцитів у хворих на усіх трьох етапах вірогідно не змінювалась, за винятком ДК еритроцитів на доопераційному етапі (збільшувалась на 24 % відносно контролю).

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ плазми знижувався і складав на першому етапі 82 %, на другому – 79 % відносно контролю. На третьому етапі вірогідних змін не виявлено. Концентрація ТБК-активних продуктів ПОЛ еритроцитів хоча і збільшувалася на усіх етапах операції, але значно менше, ніж при застосуванні кетаміну і тіопенталу натрію.

Активність АО-ферментів при використанні пропофолу знижувалася менше, ніж при анестезії тіопенталом натрію і кетаміном. Так, активність СОД вірогідно знизилась на першому і другому етапах дослідження і склала відповідно 70 і 86 % відносно контролю. Відмічалося вірогідне підвищення активності Кат (на 24 % відносно контролю) у післяопераційному періоді. Інтенсивність СХЛ, Іхл сироватки крові також змінювалася менше, ніж при наркозі тіопенталом натрію і кетаміном. До і після операції вірогідних змін не виявлено, під час операції відбувалося вірогідне збільшення СХЛ – на 89 % – та ІХЛ – на 16 % відносно контролю. Ці результати можна трактувати як підтвердження закономірності, виявленої при дослідженні біохімічних показників окислювально-антиоксидантного гомеостазу при ЛХЕ з використанням пропофолу.

Гемодинамічні показники (артеріальний тиск, ЧСС) при ЛХЕ і наркозі на основі уведення пропофолу змінювались за гіподинамічним типом. Артеріальний тиск на тлі практично незмінюваної ЧСС знижувався на 16,8 % відносно контролю.

Показники СХЛ, ІХЛ на усіх етапах хірургічної травми при уведенні тіопенталу натрію, кетаміну і пропофолу дозволили оцінити зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу за даних умов. Максимальний зсув ПОЛ↔АО у бік активації процесів ПОЛ, зниження АО-резервів відмічався при ЛХЕ на тлі уведення кетаміну, мінімальний – при ЛХЕ на тлі уведення пропофолу.

Як свідчать результати експериментальних і клінічних досліджень, застосування таких анестетиків, як тіопентал натрію, кетамін, пропофол супроводжується порушеннями окислювально-антиоксидантного гомеостазу і гемодинамічними змінами. За результатами експериментів встановлений суттєвий внесок цих анестетиків у дисбаланс окислювально-антиоксидантної системи. Клінічні дані підтверджують активацію ПОЛ і пригнічення АО-ферментів на усіх етапах оперативного втручання, що супроводжуються різноманітними порушеннями центральної гемодинаміки. Це обґрунтовує необхідність уведення екзогенних антиоксидантів.

З метою профілактики і корекції порушень, які виникають, в експерименті застосовували препарат «Рексод».

Антиоксидантна корекція порушень ПОЛ, що виникають під впливом різних видів знеболювання, привела до зниження концентрації ТБК-активних продуктів плазми при наркозі тіопенталом натрію на 32,0 %, кетаміном – на 22,0 %, а також концентрації ТБК-активних продуктів ПОЛ еритроцитів при анестезії тіопенталом натрію на 11,9 %, кетаміном – на 42,5 %, пропофолом – на 18,1 %.

Активність СОД різко збільшилась під впливом препарату. Так, при
ефірному, тіопенталовому, кетаміновому, пропофоловому наркозах активність цього ензиму зросла відповідно у 9,5; 6,6; 7,6; 3,6 раза відносно показників у щурів без попереднього уведення препарату.

Активність Кат вірогідно знижувалась при наркозі ефіром на 28 %, тіопенталом натрію – на 34,1 %, пропофолом – на 43,9 %, при кетаміновому наркозі вірогідних змін відносно групи інтактних тварин не виявлено.

Таким чином, одержані дані свідчать про збільшення активності ендогенної СОД під впливом різних анестетиків і попередньої антиоксидантної корекції.

Вірогідних змін ЧСС при дії ефіру, кетаміну, пропофолу не виявлено. Відмічено зниження ЧСС тільки при уведенні тіопенталу натрію на 44,7 % відносно групи тварин, яким не вводили «Рексод». Зниження УО крові спостерігалось при уведенні тіопенталу натрію на 65,2 %, кетаміну – на 62,5 % пропофолу – на 35,8 %. При ефірному наркозі УО крові зростав на 12,7 %. Хос знижувався при уведенні ефіру, тіопенталу натрію, пропофолу на 65,2; 24,5 і 37,6 % відповідно. Показники СІ вірогідно не відрізнялися від груп порівняння при уведенні «Рексоду». ЗПОС максимально збільшувався при наркозі ефіром (на 12,5 %), а також тіопенталом натрію (на 8,7 %).

Таким чином, за умов попередньої АО-корекції гемодинамічні показники змінюються у бік зниження навантаження на серце. Про це свідчить динаміка зниження рівня УО крові при дії ефіру, тіопенталу натрію, пропофолу і паралельне зниження рівня ХОС під впливом тих же анестетиків порівняно з показниками без попередньої АО-корекції. Уведення «Рексоду» практично не впливало на рівень ЧСС, СІ, ЗПОС.

Антиоксидантна корекція порушень ПОЛ, що виникли під впливом хірургічної травми при застосуванні відповідних видів знеболювання, привела до зниження вмісту ДК плазми при анестезії кетаміном на 33,3 %, пропофолом – на 25,0 %, вмісту ДК еритроцитів при дії ефіру – на 42,0 %, тіопенталу натрію – на 30,4 %, кетаміну – на 28,6 %, пропофолу – на 17,5 % порівняно з показниками без АО-корекції.

Концентрація ТБК-активних продуктів плазми не змінювалась під впливом лапаротомії і АО-корекції при наркозі ефіром, тіопенталом натрію, пропофолом, збільшувалась на 35,5 % при анестезії кетаміном. Виявлено також зниження вмісту ТБК-активних продуктів в еритроцитах при ефірному наркозі на 19,2 %, тіопенталовому – на 37,32 %, кетаміновому – на 13,15 %, пропофоловому – на 56,4 %.

Попереднє уведення «Рексоду» різко збільшувало активність ендогенної СОД. Так, при дії ефіру її активність вірогідно зростала – у 6,6 раза, при уведенні тіопенталу натрію – у 7,7 раза, кетаміну – у 8,8 раза, пропофолу – у 10,1 раза відносно даних, одержаних в групах тварин, яким не вводили рекомбінантну СОД. Активність Кат зростала на 45,0 % при дії ефіру, на 113,8 % при уведенні тіопенталу натрію, на 83,4 % при уведенні кетаміну. При уведенні пропофолу вірогідних змін не виявлено.

Отримані дані свідчать про активацію ключових АО-ферментів, особливо СОД, під впливом фармакологічної корекції при хірургічній травмі.

Паралельні дослідження центральної гемодинаміки у цій серії експериментів дозволили встановити наступне. ЧСС при ефірному, кетаміновому, пропофоловому наркозах вірогідно не змінювалася. Відмічалося збільшення ЧСС при уведенні тіопенталу натрію на 38,6 % від аналогічного показника у групі тварин без АО-корекції. УО крові у групах наркотизованих тварин з хірургічною травмою під впливом «Рексоду» при наркозі ефіром знижувався на 63,6 %, пропофолом – на 28,4 %, кетаміном – збільшувався на 38,0 %. Вірогідних змін УО під впливом тіопенталу натрію не спостерігалося. ХОС під впливом «Рексоду» при наркозі ефіром, кетаміном і пропофолом знижувався на 61,0; 40,0 і 23,0 % відповідно і не змінювався при наркозі тіопенталом натрію. Показники СІ вірогідно не змінювались відносно таких у групах без АО-корекції. ЗПОС при ефірному наркозі знижувався на 26,9 %, при тіопенталовому – на 19,8 %, при пропофоловому – на 33,0 % і вірогідно не змінювався при уведенні кетаміну.

Встановлено, що АО-корекція знижує ЗПОС та ХОС, непрямо відображуючи зниження навантаження на міокард. Застосування препарату «Рексод» позитивно впливає на вільнорадикальні процеси і гемодинаміку, що порушені при хірургічній травмі. Це виявляється насамперед у закономірному зростанні активності ендогенної СОД, нормалізації чи тенденції до неї процесів ПОЛ, що порушені під впливом анестетиків та оперативного втручання.

Згідно з даними літератури, інтенсивність скорочувальної функції міокарда тісно корелює з активністю СОД (Ланкин В.З., 2007), а препарати СОД мають виражені кардіопротекторні властивості, що проявляються у нормалізації показників серцевої діяльності, поліпшенні біоенергетичних процесів у міокарді, зниженні інтенсивності цитолітичних і вільнорадикальних процесів, поліпшенні функціональної активності антиоксидантного компонента міокарда, нормалізації енергетичних і метаболічних процесів у міокарді (Ельский В.Н., 1992; Деримедвідь Л.В., 2002).

**Висновки**

У дисертаційній роботі з’ясовано роль вільнорадикальних процесів у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання. Встановлені в експерименті і клініці порушення окислювально-антиоксидантного гомеостазу, що виникають у процесі розвитку хірургічної травми, поєднані зі змінами показників серцево-судинної системи і потребують патогенетичної корекції.

1. Анестезія різними видами анестетиків – ефіром, тіопенталом натрію, кетаміном, пропофолом – супроводжується змінами вільнорадикальних процесів, що характеризуються активацією прооксидантних явищ, збільшенням концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів, зниженням антиоксидантного потенціалу. Активність супероксиддисмутази знижується під впливом ефіру, тіопенталу натрію, кетаміну. При уведенні пропофолу активність антиоксидантних ферментів не змінюється.

2. Механічна травма принципово не змінює спрямованості порушень окислювально-антиоксидантних процесів, яка виявляється при дії ефіру, тіопенталу натрію, кетаміну, пропофолу. Лапаротомія трохи активує вільнорадикальні процеси і зменшує антиоксидантний потенціал.

3. Анестетики, що використовуються при оперативному втручанні, по-різному впливають на показники серцево-судинної системи. Кардіодепресивну дію чинять ефір, тіопентал натрію, менш виражену – пропофол, а симпатоміметичний ефект – кетамін. Виявлено взаємозв’язок між вільнорадикальними процесами і показниками центральної гемодинаміки. Рівень кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів корелює з вираженістю гемодинамічних змін.

4. Клінічні дослідження установили ступінь впливу анестетиків, оперативного втручання і стресу на активацію вільнорадикальних процесів, що супроводжують хірургічну травму. При анестезії на основі тіопенталу натрію, кетаміну відмічено прогресуючу активацію перекисного окиснення ліпідів і прооксидантних процесів при зниженні антиоксидантного потенціалу, зокрема зниженні активності антиоксидантних ферментів у доопераційному періоді, під час операції і після оперативного втручання. Анестезія на основі пропофолу значно менше активує прооксидантні процеси і знижує антиоксидантний потенціал.

5. Мінімальний зсув окислювально-антиоксидантного гомеостазу в експерименті як при хірургічній травмі, так і без неї виявлений при анестезії пропофолом. У клініці на усіх етапах хірургічної травми пропофол меншою мірою викликає наростання продуктів перекисного окиснення ліпідів і зниження антиоксидантного потенціалу організму, що дозволяє розглядати його як протекторний вид анестетика.

6. Результати досліджень стали патогенетичним підґрунтям необхідності корекції виявлених порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу. Введення препарату «Рексод» в експерименті приводить до підвищення активності антиоксидантних ферментів як при анестезії ефіром, тіопенталом натрію, кетаміном, пропофолом, так і при поєднанні цих типів знеболювання з лапаротомією.

**Практичні рекомендації**

1. З анестетиків, які широко застосовуються у наш час, препаратом вибору є пропофол, який мінімально активує прооксидантну і пригнічує антиоксидантну системи.
2. Для корекції порушень вільнорадикальних процесів і центральної гемодинаміки, які виникають при хірургічній травмі, доцільним є включення антиоксидантів на усіх етапах розвитку хірургічної травми.

**Список робіт, опублікованих за темою дисертації**

1. Звягинцева Т.В., Желнин Е.В., Герман К.Б. Свободнорадикальные процессы в патогенезе стресса // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. Ч. 2. – С. 313–315. (Здобувачеві належить 40 % роботи: отримані клінічні результати, проведено їхній аналіз і узагальнення).
2. Звягинцева Т.В., Герман К.Б. Особенности показателей центральной гемодинамики при операционной травме в условиях различных видов обезболивания в эксперименте // Експериментальна і клінічна медицина. – 2006. – № 1. – С. 5–7. (Здобувачем проведені експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їхнє узагальнення; спільно з науковим керівником здійснено інтерпретацію отриманих матеріалів).
3. Звягинцева Т.В., Герман К.Б. Состояние окислительно-антиоксидантных процессов при хирургической травме в эксперименте // Експериментальна і клінічна медицина. – 2006. – № 4. – С. 38–41. (Здобувачем проведені експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їхнє узагальнення; спільно з науковим керівником здійснено інтерпретацію отриманих матеріалів, підготовка до друку).
4. Звягинцева Т.В., Герман К.Б. Состояние окислительно-антиоксидантной системы при хирургической травме // ІІІ Российский конгресс по патофизиологии с международным участием (Москва, 19–21 ноября 2004 г.). – М., 2004. – С. 151–152. (Здобувачем проведені експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їхнє узагальнення; спільно з науковим керівником здійснено інтерпретацію отриманих матеріалів).
5. Звягинцева Т.В., Герман К.Б. Экспериментальное и клиническое изучение механизмов хирургического стресса / Современные проблемы науки и образования: Юбилейная научная общероссийская конференция с международным участием (Москва, 5–6 декабря 2005 г.) // Успехи современного естествознания. – М., 2006. – № 1. – С. 73. (Здобувачем проведені експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їхнє узагальнення; спільно з науковим керівником здійснено інтерпретацію отриманих матеріалів).
6. Герман К.Б. Показатели центральной гемодинамики в эксперименте при операционной травме в условиях различных видов обезболивания // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених (Харків, 17–18 січня 2006 р.). – Харків, 2006. – С. 10–11.
7. Герман К.Б. Стан перекисного окислення ліпідів при хірургічній травмі в умовах різних видів знеболювання // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених (Харків, 20 січня 2004 р.). – Харків, 2004. – С. 103.
8. Герман К.Б. Анализ процессов перекисного окисления липидов при хирургической травме / Материалы Пироговской студенческой научной конференции (Москва, 18 марта 2004 г.) // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2004. – № 3 (34). – С. 41.
9. Звягинцева Т.В., Герман К.Б. Изучение антиоксидантной эффективности прапарата «Рексод» при хирургической травме в эксперименте // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 16–20 апреля 2007 г.) – М., 2007. – С. 646. (Здобувачем проведені експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їхнє узагальнення; спільно з науковим керівником здійснено інтерпретацію отриманих матеріалів).
10. Звягинцева Т.В., Герман К.Б. Экспериментальная коррекция нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза при хирургической травме // Бюлетень V читань ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 25–25 травня 2006 р.). – Одесса, 2006. – С. 72–73. (Здобувачем проведені експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їхнє узагальнення; спільно з науковим керівником здійснено інтерпретацію отриманих матеріалів).
11. Звягинцева Т.В., Герман К.Б. Оценка окислительно-антиоксидантного гомеостаза в условиях хирургической травмы. // Бюлетень VI читань ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 31 травня – 1 червня 2007 р.) – Одесса, 2007 – С. 64–65. (Здобувачем проведені експериментальне дослідження, обробка отриманих результатів та їхнє узагальнення; спільно з науковим керівником здійснено інтерпретацію отриманих матеріалів).
12. Шевченко Р.С., Кобзарь С.И., Герман К.Б. Принцип мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде // Тези доповідей II конференції Харківської обласної клінічної лікарні (Харків, 5 листопада 2003 р.). – Харьков, 2003. – С. 69. (Здобувачем здійснено інтерпретацію отриманих матеріалів, підготовку до друку).
13. Герман К.Б. Процессы перекисного окисления липидов при хирургической травме // Матеріали до наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 10–12 червня 2004 р.). – Вінниця, 2004. – С. 226–227.
14. Пат. 200506995 України, МПК 7А61D07/04. Спосіб введення експериментальних тварин в стан штучного сну / Т.В. Звягінцева, К.Б. Герман (Україна) – № 16728/1; заявл. 15.07.2005 р.; опубл. 15.12.2005 р. Бюл. № 12. – 3 с. (Здобувачеві належить розробка експериментальної моделі, аналіз і узагальнення отриманих результатів, оформлення патенту).

**Анотація**

Герман К.Б. Вільнорадикальні процеси у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2008.

Дисертаційна робота присвячена вивченню вільнорадикальних процесів у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання. Уперше з’ясовано внесок окремих компонентів хірургічної травми (анестезії, операційної травми, психоемоційного стресу) у зміни стану окислювально-антиоксидантної системи організму. В експерименті і клініці встановлено різний ступінь вираженості активації вільнорадикальних процесів і зниження антиоксидантного захисту під впливом анестетиків: ефіру, тіопенталу натрію, кетаміну, пропофолу. Показано, що хірургічне втручання радикально не змінює процеси ПОЛ і антиоксидантний потенціал. Виявлено, що рівень кінцевих продуктів ПОЛ і активність антиоксидантних ферментів корелюють з вираженістю гемодинамічних змін за умов хірургічної травми при різних видах знеболювання. Виявлено порушення окислювально-антиоксидантного гомеостазу на усіх етапах розвитку хірургічної травми у клініці: на доопераційному етапі, під час операції і в післяопераційному періоді. На основі одержаних результатів експериментальних і клінічних досліджень обґрунтовано доцільність антиоксидантної терапії. Уперше показано ефективність застосування препарату «Рексод» для відновлення окислювально-антиоксидантного балансу за умов хірургічної травми і при різних видах знеболювання.

Ключові слова: хірургічна травма, знеболювання, вільнорадикальні процеси.

**АННОТАЦИЯ**

Герман К.Б. Свободнорадикальные процессы в патогенезе нарушений, обусловленных хирургической травмой, при различных видах обезболивания. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины. – Харьков, 2008.

В диссертационной работе решена задача по выяснению роли свободнорадикальных процессов в патогенезе нарушений, обусловленных хирургической травмой при различных видах обезболивания. Установленные в эксперименте и клинике нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза, возникающие в процессе развития хирургической травмы, сопряжены с изменениями показателей сердечно-сосудистой системы и нуждаются в патогенетической коррекции. Проведение анестезиологического пособия различными видами анестетиков – эфиром, тиопенталом натрия, кетамином, пропофолом сопровождается сдвигами свободнорадикальных процессов, которые характеризуются усилением прооксидантных явлений, увеличением концентрации продуктов ПОЛ, снижением антиоксидантного потенциала. Активность СОД снижается под влиянием эфира, тиопентала натрия, кетамина. При введении пропофола активность антиоксидантных ферментов не изменяется. Механическая травма принципиально не изменяет направленности нарушений окислительно-антиоксидантных процессов, выявляемой при действии эфира, тиопентала натрия, кетамина, пропофола. Лапаротомия несколько усиливает свободнорадикальные процессы и уменьшает антиоксидантный потенциал. Различные виды анестетиков, используемые при оперативном вмешательстве, влияют на показатели сердечно-сосудистой системы. Кардиодепрессивное действие оказывают эфир, тиопентал натрия, менее выраженное – пропофол, а симпатомиметический эффект – кетамин. Выявлена взаимосвязь между свободнорадикальными процессами и показателями центральной гемодинамики.

Клинические исследования установили степень влияния анестетиков, оперативного вмешательства и стресса на активацию свободнорадикальных процессов, сопровождающих хирургическую травму. При анестезии на основе тиопентала натрия, кетамина, отмечается прогрессирующая активация ПОЛ и усиление прооксидантных процессов при снижении антиоксидантного потенциала, в частности, снижении активности антиоксидантных ферментов в дооперационном периоде, во время операции и после оперативного вмешательства. Анестезия на основе пропофола в значительно меньшей степени усиливает прооксидантные процессы и снижает антиоксидантный потенциал. Минимальное смещение окислительно-антиоксидантного гомеостаза в эксперименте, как при хирургической травме, так и без неё выявлено при анестезии пропофолом. В клинике на всех этапах хирургической травмы пропофол в меньшей степени вызывает нарастание продуктов ПОЛ, снижение антиоксидантного потенциала организма, что позволяет рассматривать его как протекторный вид анестетика.

Результаты исследований стали патогенетическим обоснованием необходимости коррекции выявленных нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза. Введение рекомбинантной СОД в эксперименте приводит к повышению активности СОД, как при анестезии эфиром, тиопенталом натрия, кетамином, пропофолом, так и при сочетании этих видов обезболивания с лапаротомией.

Ключевые слова: хирургическая травма, обезболивание, свободнорадикальные процессы.

**Summary**

German K.B. Free radical processes in pathogenesis of failures caused by surgical trauma under different kinds of anaesthetization. – A manuscript.

Dissertation for the candidate of medical science degree in speciality 14.03.04 – pathologic physiology. – Kharkiv National Medical University. – Kharkiv, 2008.

The role of free radical processes in pathogenesis of failures caused by surgical trauma under different kinds of anaesthetization has been studied. The study allows to establish that anaesthesiological aid by different kinds of anaesthetics such as thiopental natrium, ketamin, propofol is followed by free radical progress which is characterized by intensifying of oxidant phenomena, increase of concentration of lipid peroxide oxidation products as well as reduce of antioxidative potential. Mechanical trauma does not effect on the direction of oxidizing–antioxidative processes found under the use of ether, thiopental natrium, ketamin, propofol. Different kinds of anaesthetics used under surgical intervention influence cardiovascular system indices. Ether and thiopental natrium have cardiodepressive effect, propofol has less marked effect while ketamin has sympathomimetic effect. The correlation between free radical processes and central haemodynamics indices is also established. The level of final POL products correlates with marked haemodynamic progress. Clinical research has proved the great influence of anaesthetics, surgical intervention and stress on free radical processes activation which follow surgical trauma. The progressive activation of POL and the increase of prooxidative processes under antioxidative potential is marked while anaesthetization based on thiopental natrium and ketamin is used. The reduce of antioxidative enzymes in pre-operational, operational as well as post-operational period is found. Anaesthetization based on propofol has much less effect on prooxidative processes activation and it also reduces antioxidative potential. The results of the research present the pathogenetical basis for the necessity to correct the discovered failure of oxidizing-antioxidative homeostasis. The introduction of recombinant SOD (SODrec) to the experiment results into increased SPD activity when ether, thiopental natrium, ketamin, propofol are used as well as under the combination of these kinds of anaesthetization.

Key words: surgical trauma, anaesthetics, free radical processes.