

С.П.Новиков<sup>1</sup>  
Л.А.Кириллова<sup>1</sup>  
Н.С.Петрук<sup>2</sup>  
К.Б.Фролов<sup>1</sup>  
И.В.Твердохлеб<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КУ «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница №4 Днепропетровского областного совета»

<sup>2</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

**Ключевые слова:** колоректальный рак, низкотоочная анестезия, комбинированная анестезия, электронная микроскопия.

Надійшла: 08.04.2015

Прийнята: 12.05.2015

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.2.23-30>

УДК 616-089.5-036.17

## ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ЧАСТЬ 2: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**Реферат.** Цель исследования – сопоставительный анализ тканевой и клеточной ультраструктуры в интраоперационных биоптатах толстой кишки в условиях применения стандартной атаралгезии и комбинированной анестезии с эпидуральной анальгезией. Показано, что комбинированная низкотоочная ингаляционная анестезия и эпидуральная анальгезия при радикальных операциях сопровождается сдерживанием эндотелиальной дисфункции за счет ограничения дистрофических и деструктивных изменений органелл эндотелиальных клеток, стабилизацией их мембран, предотвращением спазма артериол, явлений стаза и сладжа эритроцитов. Методика продленной эпидуральной анальгезии в сравнении с опиатной анальгезией обуславливает значительную редукцию явлений инфильтрации, периваскулярного и интерстициального отека в составе оболочек кишечной стенки в зоне оперативного вмешательства.

**Morphologia.** – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 23-30.

© С.П.Новиков, Л.А.Кириллова, Н.С.Петрук, К.Б.Фролов, И.В.Твердохлеб, 2016

✉ [nova73@ua.fm](mailto:nova73@ua.fm)

Novikov S.P., Kirillova L.A., Petruk N.S., Frolov K.B., Tverdokhle I.V. Optimization of anesthetic management of surgical treatment of colorectal cancer. Part II: morphological aspects.

**ABSTRACT. Background.** Interest in the study of the properties of sevoflurane, increased in recent years due to its influence on hemodynamics and morphological condition of the respiratory department of lungs, causes advisability of analyzing the structure of organs directly involved in the reactions of radical surgery for colorectal cancer. **Objective.** The purpose of the study is comparative analysis of tissue and cell ultrastructure in intraoperative biopsies of the colon in the conditions of application of the standard ataralgesia and combined anesthesia with epidural analgesia. **Methods.** It was performed a comparative analysis of morphological data of the colon using total intravenous anesthesia followed analgesia with opiates analgesics, and combined techniques using low-flow sevoflurane anesthesia and epidural analgesia, followed by prolonged epidural anesthesia. **Results.** The central link in the development of pathological changes in the colon wall at anesthesiology maintenance of surgical interventions in the treatment of colorectal cancer is the system of microcirculation. In carrying out radical intervention on the background of the standard total ataralgesia dystrophic and destructive changes of endothelial cells organelles cause endothelial dysfunction expressed in microvessels and tissue displays considerable microcirculatory disorders apply to all shell wall of the colon near the affected area of colorectal. Combined low-flow sevoflurane inhalation anesthesia and epidural analgesia with bupivacaine during radical operations followed by containment of endothelial dysfunction by limiting the destructive and degenerative changes in the endothelial cell organelles, stabilization of membranes, preventing spasm of arterioles, stasis and erythrocyte sludge. **Conclusion.** Methods of epidural analgesia versus opioid analgesia leads to a significant reduction of the phenomena of infiltration, perivascular and interstitial edema in the composition of the intestinal wall in the area of surgical procedure..

**Key words:** colorectal cancer, low-flow anesthesia, combined anesthesia, electron microscopy.

### Citation:

Novikov SP, Kirillova LA, Petruk NS, Frolov KB, Tverdokhleb IV. [Optimization of anesthetic management of surgical treatment of colorectal cancer. Part II: morphological aspects]. Morphologia. 2016;10(2):23-30. Russian.

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев колоректального рака [1]. По данным Национального Института Рака, не-

смотря на все, что предпринимается в борьбе с онкозаболеваемостью, ее уровень в 2014 г. статистически достоверно увеличился. Среди десяти основных нозологических форм в структуре онко-заболеваемости в Украине злокачественные

новообразования кишечника занимают 5-е место (6,3%) среди мужчин и 4-е место (6,6%) среди женщин. В структуре онкосмертности населения Украины колоректальный рак занимает 4-е место (6,3%) среди мужского населения и 2-е место среди женщин (8,7%) [2].

Ведущим методом в лечении рака прямой кишки до настоящего времени остается хирургический. Данные вмешательства относятся к группе с высокой степенью травматичности, т.к. требуют проведения вмешательств, сопровождающихся лимфодиссекцией, формированием трансплантатов для проведения сфинктеросохраняющих операций. В последнее время сместились взгляды в сторону радикализма в отношении операбельности пациентов со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости на поздних стадиях, увеличилось количество расширенных радикальных вмешательств, затрагивающих ряд стрессогенных органов и тканей. Чем массивнее повреждение тканей, тем более выражены сопровождающая его воспалительная реакция и интенсивность послеоперационного болевого синдрома [3].

Улучшение отдаленных результатов лечения рака прямой кишки может быть достигнуто за счет улучшения диагностики этого заболевания с одной стороны, и разработки комбинированных и комплексных методов лечения – с другой стороны. Так как хирургический метод является основным методом лечения рака, становится актуальным вопрос о том, как влияет метод обезболивания и послеоперационной аналгезии на процессы метастазирования и выживаемости онкологических больных, требующих хирургического лечения и соответственно адекватного обезболивания. Значительное уменьшение количества опиоидных анальгетиков и качество обезболивания у пациентов онкологического профиля за счет использования регионарных методик особенно актуально, так как снижается выраженность отрицательных эффектов наркотических препаратов, в том числе угнетение иммунитета и устойчивости к метастазированию. Доказано прямое влияние агонистов  $\mu$ -опиатных рецепторов на развитие и прогрессию рака [4; 5]. Показано, что механическое повреждение вызывает подавление активности естественных киллеров и распространение опухолевого процесса в эксперименте [6].

Местные анестетики обладают противовоспалительными свойствами: в низких концентрациях они тормозят избыточную активацию полиморфноядерных клеток, их адгезию к эндотелиальным клеткам, угнетают высвобождение гистамина, снижая экссудацию плазменных компонентов, блокируют высвобождение лейкотриена  $V_4$ , который вместе с простагландином  $E_2$  играет основную роль в формировании тканевого отека [12]. Снижается частота послеоперацион-

ных тромбозомболических осложнений в условиях длительной эпидуральной инфузии за счет увеличения объемного кровотока в нижних конечностях путем симпатической блокады, снижения концентрации в плазме фактора VIII и Виллебранда [8]. Показано, что многие метастатические раковые клетки экспрессируют на своей поверхности вольтаж-зависимые натриевые каналы, причем плотность экспрессии в метастатических клетках выше, чем в клетках первичной опухоли. При блокаде местными анестетиками натриевых каналов подавляется способность к миграции метастатических клеток [9].

Интерес к изучению свойств севофлурана, возросший в последнее время в связи с его влиянием на гемодинамику [10] и морфологическое состояние респираторного отдела легких [11; 12], обуславливает целесообразность анализа структуры органов, непосредственно участвующих в реакциях на радикальные оперативные вмешательства по поводу колоректального рака. Учитывая, что прямое ультраструктурное исследование толстого кишечника является наиболее точным инструментом для оценки патоморфологических изменений при различной патологии [13; 14], представляется актуальным электронномикроскопическое изучение интраоперационных биоптатов участков толстой кишки, прилежащих к неопластически пораженной колоректальной зоне, в условиях различных вариантов анестезиологического обеспечения радикальных вмешательств.

**Цель** исследования – сопоставительный анализ тканевой и клеточной ультраструктуры в интраоперационных биоптатах толстой кишки в условиях применения стандартной атаралгезии и комбинированной анестезии с эпидуральной аналгезией.

#### **Материалы и методы**

Исследовано 70 пациентов, которым показано радикальное оперативное вмешательство по поводу колоректального рака. Критерии исключения: санитарные оперативные вмешательства; ургентные оперативные вмешательства; декомпенсированная сердечно-сосудистая патология; пациенты, у которых диагностированы отдаленные метастатические поражения. Пациенты были разделены на две клинические группы.

Анестезиологическое обеспечение в 1-й группе: стандартная атаралгезия (сибазон, фентанил, тиопентал натрия) с миоплегией (дитилин, ардуан). Послеоперационное обезболивание: декскетпрофен (Дексалгин) 50 мг в/м 3р/сут + опиоидные анальгетики (морфин) для достижения значений визуальной аналоговой шкалы до 4 баллов.

Анестезиологическое обеспечение во 2-й группе: комбинированная анестезия с использованием севофлурана и эпидуральной аналгезии. Технически пункцию эпидурального простран-

ства проводили на уровне L<sub>1</sub> - L<sub>2</sub> с последующей катетеризацией эпидурального пространства в краниальном направлении. Индукция: фентанил 5,0 мкг/кг, пропофол – 1,5-2,0 мг/кг, миоплегия - дитилин 2 мг/кг. Поддержание анестезии проводили с помощью наркозной станции Leon («HEINEN», Austria), где создавали МАК севофлюрана 0,5-0,6 в потоке кислородно-воздушной смеси 0,8-1,0 л/мин в комбинации с болюсным введением фентанила 0,2 мг/ч. Эпидурально вводился 0,25% раствор бупивакаина (Лонгокаин) в объеме 12-15 мл с содержанием 0,05 мг фентанила. За 30 мин до окончания оперативного вмешательства в/в вводились 1000 мг парацетамола (Инфулган).

Для электронномикроскопического исследования во время радикального оперативного вмешательства из участков макроскопически неизменной толстой кишки, прилежащих к неопластически пораженной колоректальной зоне, извлекались биоптаты размером 1 мм<sup>3</sup>. Образцы в течение двух часов фиксировали при +2°C в 3%-ном растворе глутарового альдегида, приготовленного на 0,2М фосфатном буфере (рН 7,4). Материал переносили для постфиксации в 1%-ный забуференный (рН 7,4) раствор тетраоксида осмия («SPI», США) на один час. Обезживали образцы с помощью пропиленоксида в растворах возрастающей концентрации. Для изготовления эпоксидных блоков использовали композицию эпон-аралдит. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме УМТП-6М («SELMI», Украина). Исследования проводились с помощью трансмиссионного электронного микроскопа ПЭМ-100-01 («SELMI», Украина) при ускоряющем напряжении 65-90 кВ и первичных увеличениях от 2000 до 80000. В целом, электронномикроскопическое исследование проводили по стандартной схеме [15; 16].

#### Результаты и их обсуждение

Результаты сопоставительного анализа клинических данных в двух исследуемых группах пациентов, полученных в интраоперационном, раннем и позднем послеоперационном периодах, подробно представлены в нашей предыдущей публикации [17]. Было показано, что комбинированная низкочастотная ингаляционная анестезия севофлураном и эпидуральная анальгезия бупивакаином при радикальных оперативных вмешательствах по поводу колоректального рака имеет преимущество перед тотальной внутривенной анестезией: она позволяет обеспечить нормодинамический тип гемодинамики на протяжении всей операции; обеспечивает эффективную анальгезию после экстубации; обеспечивает быструю регрессию признаков посленаркозной седации; снижает частоту послеоперационных ознобов; позволяет выполнить экстубацию пациента в операционной.

В настоящем исследовании морфологически

в интраоперационных биоптатах визуально неизменных участков толстой кишки, прилежащих к неопластически пораженной колоректальной зоне, обнаруживалась сохраненная структура кишечной стенки, представленной слизистой оболочкой, подслизистой основой, мышечной и серозной оболочками, хотя при электронномикроскопическом исследовании клеток указанных оболочек у больных исследуемых клинических групп наблюдались существенные различия.

В частности, при проведении стандартной атаралгезии под расширенной эпителиальной базальной мембраной в участках скопления бокаловидных клеток формировались обширные зоны интерстициального отека в составе собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 1). Единичные гладкие миоциты в данных зонах имели признаки чрезмерного сокращения. В их цитоплазме наблюдались мозаичные дистрофические нарушения на фоне гиперплазии мембран гранулярной эндоплазматической сети, появлении делящихся форм митохондрий и увеличении числа рибосом и полисом (рис. 2).

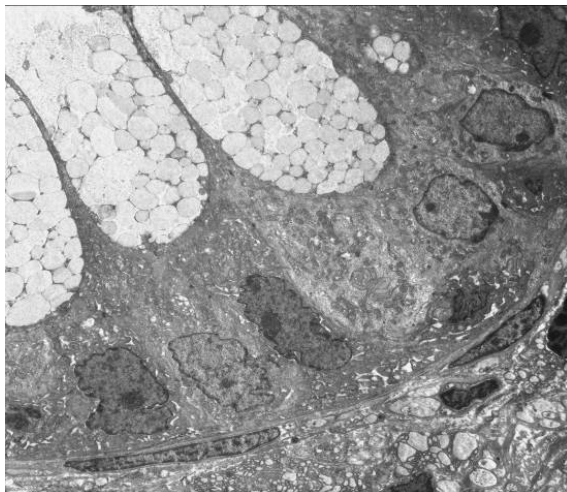


Рис. 1. Ультраструктура эпителиальной и собственной пластинок слизистой оболочки толстой кишки. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма. ×4000.

Столбчатые эпителиоциты и клетки Панета имели признаки активации внутриклеточного метаболизма, имеющего, на наш взгляд, компенсаторный характер (рис. 3). Часть колоноцитов, напротив, подвергалась внутриклеточной деструкции (рис. 4).

Характерным в данной клинической группе пациентов было наличие суженных гемакпилляров, заполненных деформированными эритроцитами (рис. 5). В большинстве наблюдений плазматические мембраны эритроцитов имели существенные повреждения. Как правило, эритроциты своими разрыхленными поверхностями находились в тесной взаимосвязи с дезорганизо-

ванными частями люминальной поверхности эндотелиальных клеток. В этих участках цитоплазма эндотелиальных клеток была истонченной и насыщенной осмиофильными гомогенными массами. Перicyты в непосредственной близости к описанным участкам эндотелиальных клеток имели повышенную электронную плотность и своими поврежденными кортикальными слоями объединялись с гомогенными утолщенными базальными мембранами.

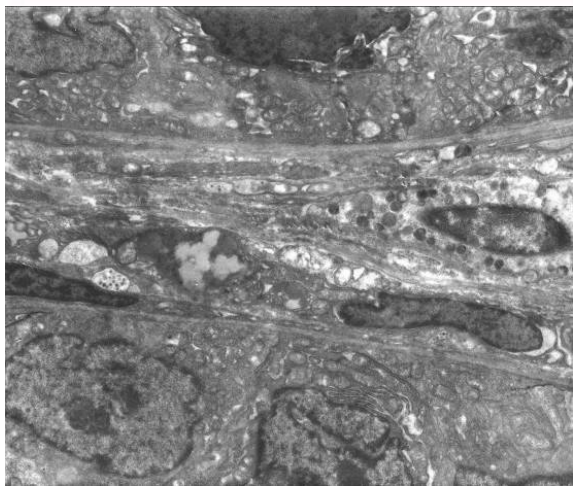


Рис. 2. Ультраструктура мышечной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 6000$ .

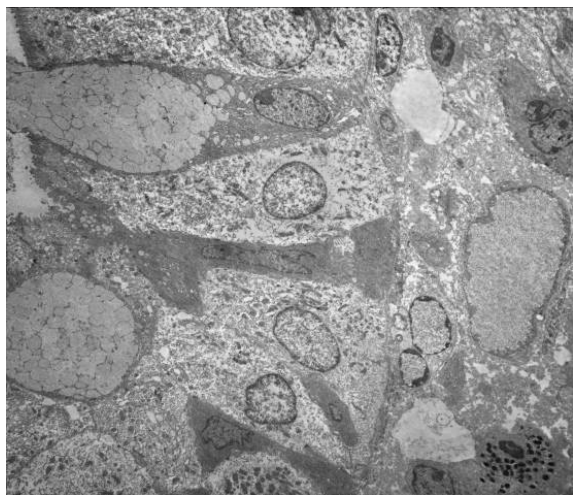


Рис. 3. Признаки активации внутриклеточного метаболизма эпителиоцитов толстой кишки. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 3000$ .

На фоне стандартной атаралгезии цитоплазма эндотелиальных клеток в зоне органелл сохраняла типичную для нее структуру, однако большинство участков люминальной и базальной частей плазматической мембраны были разрыхлены.



Рис. 4. Деструктивные изменения кишечного эпителия толстой кишки. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 5000$ .

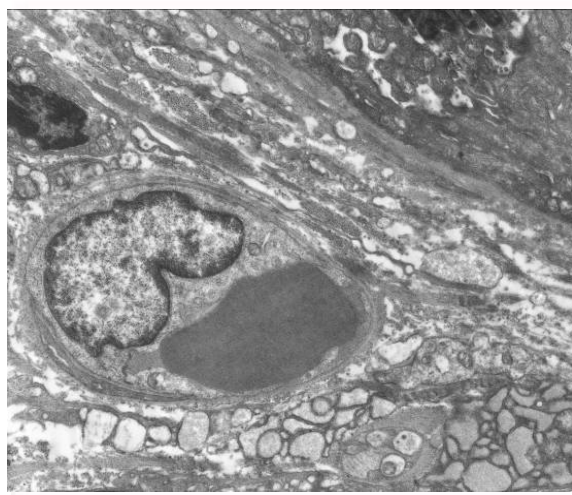


Рис. 5. Гемокapилляр собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 10000$ .

На люминальной поверхности эндотелиоцитов обнаруживался волнообразной формы рельеф со значительными инвагинациями в форме кавеол, заполненными электронноплотным гомогенной консистенции материалом. В некоторых случаях люминальная поверхность эндотелия образовывала значительное количество микроворсинок, что указывало на наличие циркуляторной гипоксии. Отдельные митохондрии содержали тотально лизированные кристы и грубоволокнистый матрикс. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума были расширенными и представляли собой электроннопрозрачные вакуоли. Отмечалось обеднение мембран рибосомами. Комплекс Гольджи был редуцирован и представлен отдельно лежащими, беспорядочно ориентированными гладкими

мембранами, вблизи которых располагались крупные электронно-прозрачные вакуоли, первичные и вторичные лизосомы, а также включения липидов. Цитоплазма отростков эндотелиоцитов истончена и содержала небольшое количество микропиноцитозных пузырьков. Цитоплазма базальной части эндотелиальных клеток содержала нечеткие профили единичных митохондрий и рибосом. Плазматическая мембрана в данных участках не обнаруживалась и вместе с базальной мембраной образовывала высокой электронной плотности гомогенный материал. Ядра таких эндотелиальных клеток были увеличенными, наполненными значительным количеством гетерохроматина.

Вокруг узких опустошенных гемокапилляров наблюдались обширные зоны периваскулярного отека и экссудации с характерной нейтрофильной инфильтрацией (рис. 6). Аналогичные зоны обнаруживались в составе подслизистой основы вокруг спазмированных артериол с явлениями стаза и расширенных венул, содержащих сладжи эритроцитов и фестончатые эндотелиальные стенки (рис. 7).

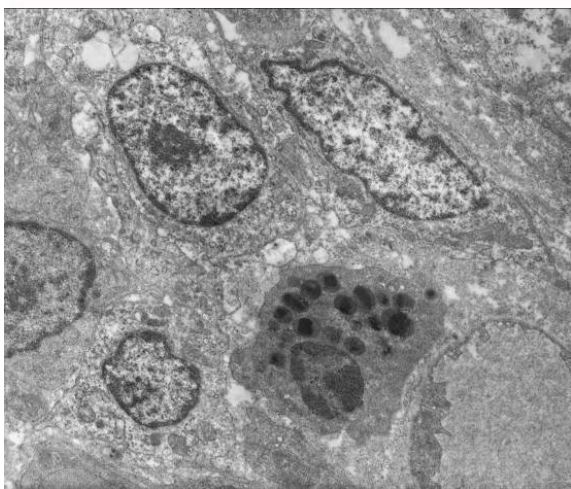


Рис. 6. Периваскулярный отек и экссудация с нейтрофильной инфильтрацией в составе собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 8000$ .

Элементы воспалительной инфильтрации, включая активированные лимфоциты, тучные клетки и макрофаги с высокой функциональной активностью, не обнаруживались. Лимфоидные образования были представлены типичными структурами в форме единичных равномерно распределенных лимфоцитов и лимфатических фолликулов.

В целом, при проведении оперативного вмешательства у больных колоректальным раком на фоне стандартной атаралгезии дистрофические и деструктивные изменения органелл эндо-

телиальных клеток указывали на выраженную эндотелиальную дисфункцию, а тканевые проявления описанных микроциркуляторных нарушений затрагивали все оболочки стенки толстой кишки вблизи пораженной колоректальной зоны.

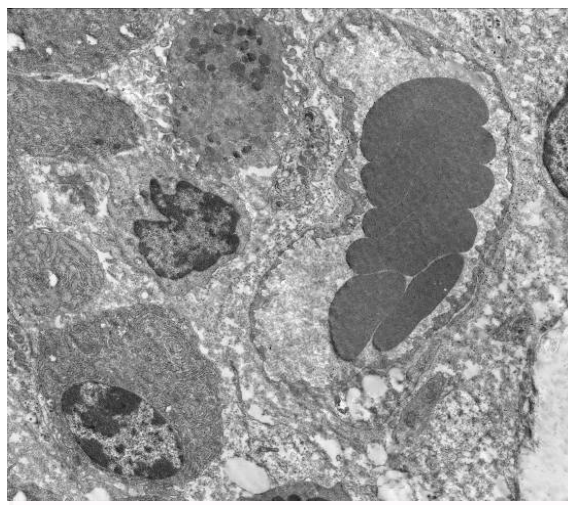


Рис. 7. Венула, содержащая сладжи эритроцитов и фестончатые эндотелиальные стенки, в составе подслизистой основы толстой кишки. Нейтрофильная инфильтрация. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 6000$ .

При применении комбинированной анестезии с использованием севофлурана и эпидуральной аналгезии в интраоперационных биоптатах толстой кишки степень интерстициального отека в составе собственной пластинки слизистой оболочки была умеренной (рис. 8). Гладкие миоциты в данных зонах не имели признаков пересокращения, однако в их цитоплазме наблюдались многочисленные дистрофические изменения (рис. 9).

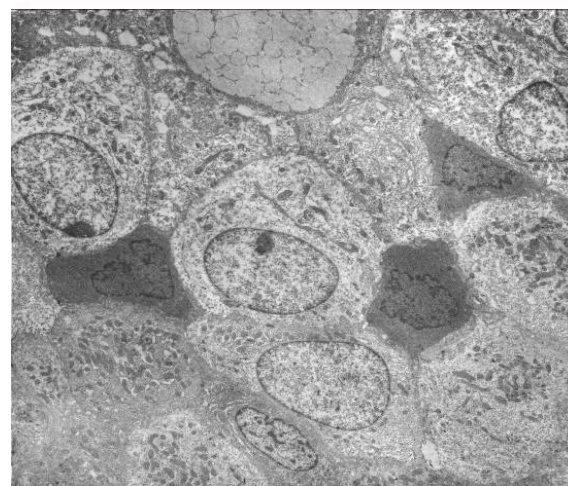


Рис. 8. Ультраструктура слизистой и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная аналгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 4000$ .

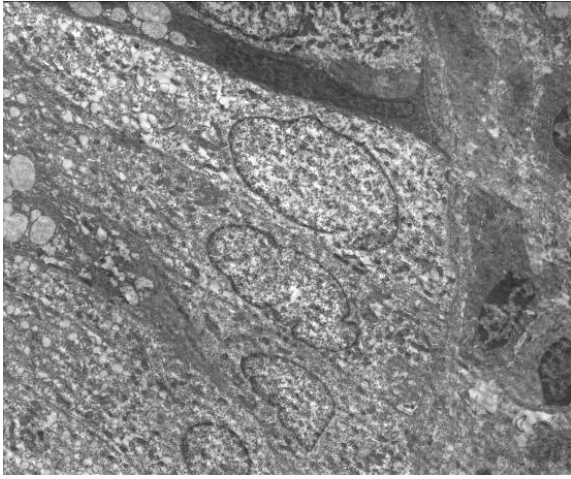


Рис. 9. Дистрофические изменения гладкомышечных клеток слизистой оболочки толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная аналгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 4000$ .

Многочисленные бокаловидные клетки в состоянии экзоцитоза, столбчатые эпителиоциты и клетки Панета содержали признаки активации внутриклеточного метаболизма (рис. 10). В клетках кишечного эпителия внутриклеточная деструкция встречалась редко.

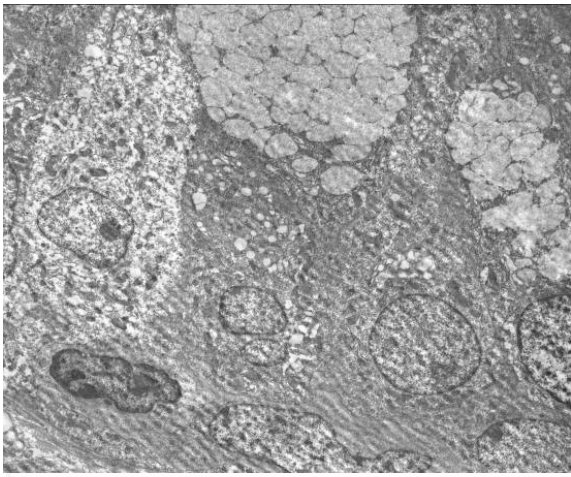


Рис. 10. Ультраструктура эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная аналгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 4000$ .

Гемокапилляры собственной пластинки слизистой оболочки имели обычный просвет и были заполнены неизменными эритроцитами. Цитоплазма эндотелиальных клеток имела стабильную морфологическую структуру. Периферические зоны эндотелиоцитов содержали характерные фенестры. Микроворсинки, указывающие на развитие гипоксии, не обнаруживались (рис. 11).

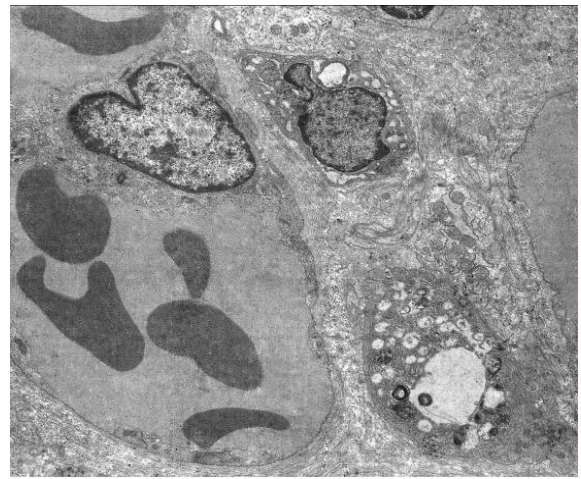


Рис. 11. Ультраструктура фенестрированных гемокапилляров слизистой оболочки толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная аналгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 5000$ .

Перициты встречались редко, имели умеренную электронную плотность, сохраняли контакты с мембранами эндотелиальных клеток. Базальные мембраны эндотелия единичных гемокапилляров подслизистой основы были заметно утолщены и отечны. Люминальная и базальная части плазматической мембраны были разрыхлены. На люминальной поверхности эндотелиоцитов обнаруживался волнообразной формы рельеф со значительными инвагинациями в форме кавеол (рис. 12).

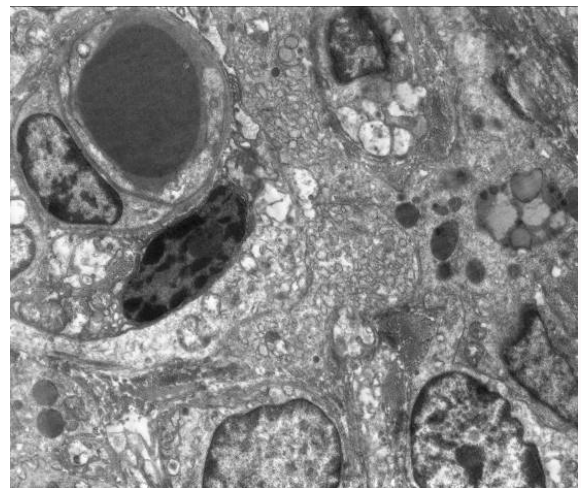


Рис. 12. Патологически измененный гемокапилляр собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная аналгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 6000$ .

Состояние ядер, митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума, структур комплекса Гольджи эндотелиальных клеток боль-

шинства гемокапилляров свидетельствовало об отсутствии выраженной эндотелиальной дисфункции. В просветах фенестрированных гемокапилляров наблюдалось обычное содержание эритроцитов без признаков сладжирования (рис. 13).

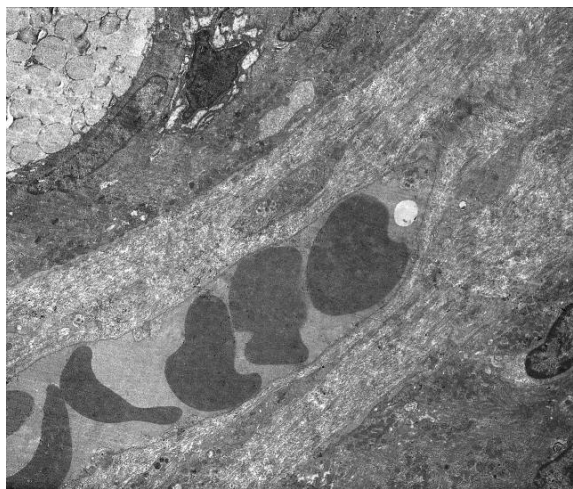


Рис. 13. Ультраструктура гемокапилляра собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная аналгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 4000$ .

Вокруг гемокапилляров изредка обнаруживались незначительные по площади участки периваскулярного отека и экссудации без нейтрофильной инфильтрации ткани. Воспалительная инфильтрация активированными лимфоцитами, тучными клетками и макрофагами отсутствовала. Лимфоидные образования подслизистой основы были без особенностей.

В отличие от стандартной атаралгезии, в клинической группе с применением комбинированной анестезии просветы венул оставались без признаков стаза, сладжа эритроцитов. Их стенки имели типичную структуру. Перивенулярный отек встречался редко. Артериолы не имели признаков спазма и периартериолярного отека, некоторые из них были умеренно расширенными и полнокровными (рис. 14).

Таким образом, применение комбинированной анестезии с использованием севофлурана и эпидуральной аналгезии сопровождалось сдерживанием эндотелиальной дисфункции за счет ограничения дистрофических и деструктивных изменений органелл эндотелиальных клеток, стабилизации их мембран, предотвращения спазма артериол, явления стаза и сладжа эритроцитов. Как следствие, явления инфильтрации, периваскулярного и интерстициального отека в составе оболочек кишечной стенки были выражены гораздо в меньшей степени, чем в клинической группе с применением стандартной атаралгезии.

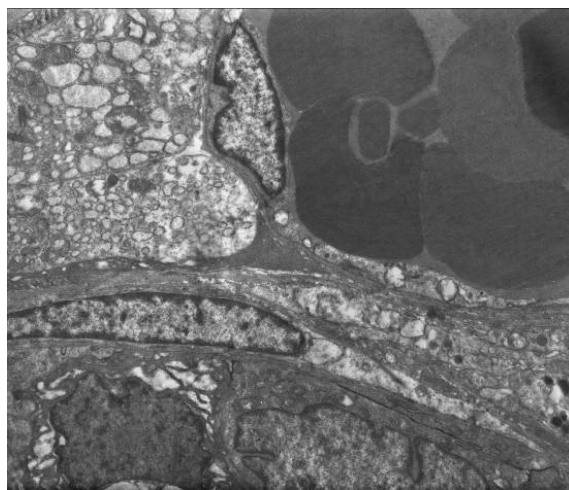


Рис. 14. Ультраструктура стенки артериолы подслизистой основы толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная аналгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 8000$ .

### Выводы

1. Центральным звеном в развитии патоморфологических изменений в стенке толстой кишки при анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств при лечении колоректального рака является система микроциркуляции.

2. При проведении радикального вмешательства на фоне стандартной тотальной атаралгезии дистрофические и деструктивные изменения органелл эндотелиальных клеток вызывают выраженную эндотелиальную дисфункцию в микрососудах, а тканевые проявления значительных микроциркуляторных нарушений распространяются на все оболочки стенки толстой кишки вблизи пораженной колоректальной зоны.

3. Комбинированная низкопоточная ингаляционная анестезия севофлураном и эпидуральная аналгезия бупивакаинном при радикальных операциях сопровождается сдерживанием эндотелиальной дисфункции за счет ограничения дистрофических и деструктивных изменений органелл эндотелиальных клеток, стабилизацией их мембран, предотвращением спазма артериол, явления стаза и сладжа эритроцитов.

4. Методика продленной эпидуральной аналгезии в сравнении с опиатной аналгезией обуславливает значительную редукцию явлений инфильтрации, периваскулярного и интерстициального отека в составе оболочек кишечной стенки в зоне оперативного вмешательства.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с количественным анализом морфологических изменений в структурах толстой кишки при хирургическом лечении колоректального рака с использованием разных видов анестезиологического обеспечения.

## Литературні джерела References

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta: American Cancer Society. 2014. 32 p.
2. [Bulletin of national cancer registry of Ukraine 2015]. Vol. 16. Ukrainian.
3. Ovechkin AM, Sviridov SV. [Post-operative pain and pain management: state of the art]. Emergency medicine. 2011;6:20-31. Russian.
4. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The  $\mu$ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? Anesthesiology. 2012;116(4):940-5. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824b9512.
5. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapoiazova T, Mambetsariev N, Sammani S, Gerhold LM, LaRiviere PJ, Chen CT, Garcia JG, Salgia R, Moss J, Singleton PA. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. Anesth. Analg. 2011;112(3):558-67. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820568af.
6. Shavit Y, Lewis JW, Terman GW, Gale RP, Liebeskind JC. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. Science. 1984;223(4632):188-90.
7. Cata JP, Gottumukkala V, Thakar D, Keerty D, Gebhardt R, Liu DD. Effects of postoperative epidural analgesia on recurrence-free and overall survival in patients with nonsmall cell lung cancer. J. Clin. Anesth. 2014;26(1):3-17. doi: 10.1016/j.jclinane.2013.06.007. PMID: 24095887.
8. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ. 2000;321(7275):1493. PMID: 11118174.
9. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. Anesthesiology. 2008;109(2):180-7. doi: 10.1097/ALN.0b013e31817f5b73. PMID: 18648226.
10. Likhvantsev VV, Kozlova EM, Fedorov SA, Mironenko AV, Selivanov DD. [The minimum alveolar concentration for respiratory depression sevofluran]. General Reanimatology. 2011;7(3):56-58. Russian.
11. Golubev AM, Moroz VV Meshcheryakov GN Lysenko DV. [Pathogenesis and morphology of acute lung injury]. General reanimatology. 2005;1(5):5-12. Russian.
12. Moroz VV, Golubev AM. [Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung lesion]. General reanimatology. 2006;2(4):5-7. Russian.
13. Fratila OC, Ilias T, Maghiar TT, Puscasiu M, Puscasiu D. Ultrastructural aspects of the colonic epithelium in ulcerative colitis. Studia Universitatis Vasile Goldis Arad. 2008;18:215-8.
14. Shaprinsky EV. [The dynamics of ultrastructural changes of ileal cells after ligation of right colic artery]. Ukrainian Journal of Surgery. 2014;2(25):14-9. Russian.
15. Mironov AA, Komissarchik YuYa, Mironov VA. Metody elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: Metodicheskoe rukovodstvo. [Electron microscopy methods in biology and medicine : Methodological Guide]. St. Petersburg: Science; 1994. 400 p. Russian.
16. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. 2007. 608 p.
17. Chebanov KO, Baranov IV, Novikov SP, Olefir YI, Grishko SA, Vasilishin AV, Karas RK. [Optimization of anesthetic management of peri- and postoperative period in patients under surgical treatment of colorectal cancer. Part I]. Morphologia. 2015;9(2):85-90. Russian.

**С.П.Новіков, Л.О.Кирилова, Н.С.Петрук, К.Б.Фролов, І.В.Твердохліб. Оптимізація анестезіологічного забезпечення при хірургічному лікуванні колоректального раку. Частина II: морфологічні аспекти.**

**Реферат.** Мета дослідження – порівняльний аналіз тканинної і клітинної ультраструктури в інтраопераційних біоптатах товстої кишки за умов застосування стандартної атаралгезії і комбінованої анестезії з епідуральною аналгезією. Показано, що комбінована низкопоточна інгаляційна анестезія і епідуральна аналгезія при радикальних операціях супроводжується стримуванням ендотеліальної дисфункції за рахунок обмеження дистрофічних і деструктивних змін органел ендотеліальних клітин, стабілізацією їх мембран, запобіганням спазму артеріол, явищ стази і сладжу еритроцитів. Методика подовженої епідуральної аналгезії в порівнянні з опіатною аналгезією обумовлює значну редукцію явищ інфільтрації, периваскулярного й інтерстиційного набряку в складі оболонки кишкової стінки в зоні оперативного втручання.

**Ключові слова:** колоректальний рак, низкопоточна анестезія, комбінована анестезія, електронна мікроскопія.