



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания .....	8
Предисловие .....	11
Список сокращений и условных обозначений .....	13
Введение .....	16
<b>Глава 1. «Одни рождаются великими, другие достигают величия, к третьим оно приходит»: поклонимся Гансу Селье (В.Д. Слепушкин, А.Н. Колесников) .....</b>	<b>19</b>
1.1. Поклонимся Гансу Селье .....	19
1.2. Строение стресс-системы .....	21
<b>Глава 2. «Счастья целиком без примеси страдания не бывает»: ноцицепция (В.Д. Слепушкин, Р.З. Саламов, В.З. Дзеранов) .....</b>	<b>28</b>
2.1. Физиология ноцицептивной системы .....	28
2.2. Физиология антиноцицептивной системы .....	30
2.2.1. Опиатергические механизмы обезболивания .....	31
2.2.2. Серотонинергические механизмы обезболивания .....	33
2.2.3. Адренергические механизмы обезболивания .....	34
2.2.4. Каннабиноидные механизмы обезболивания .....	34
2.2.5. Другие компоненты антиноцицептивной системы .....	35
2.2.6. Периферические гуморальные механизмы антиноцицепции .....	36
2.3. Системное введение компонентов антиноцицептивной системы .....	38
2.4. Местное применение компонентов антиноцицептивной системы .....	39
<b>Глава 3. «Порой в великой книге тайн природы мне удастся кое-что прочесть...»: как измерить (оценить) стресс (А.Н. Колесников) .....</b>	<b>42</b>
3.1. Как измерить (оценить) стресс? .....	42
3.2. Формула стресса .....	44
3.3. Что мы получили при помощи формулы стресса и что с этим делать анестезиологу? .....	53
<b>Глава 4. «Когда о худшем слышать не хотите — оно на вас обрушится неслышно»: препараты для общей анестезии (А.Н. Колесников, В.Д. Слепушкин) .....</b>	<b>65</b>
4.1. Зачем анестезиолог «ждет слезу»: вегетативная дисфункция и стратегия выбора препарата для общей анестезии .....	65
4.2. Особенности стрессового и противострессового взаимодействия препаратов для общей анестезии .....	74
4.2.1. Наркотические анальгетики .....	75
4.2.2. Агонисты ГАМК-рецепторов .....	76
4.2.3. Агонисты центральных $\alpha_2$ -адренорецепторов .....	89
4.2.4. Блокаторы NMDA-рецепторов .....	92
4.2.5. Адъюванты в анестезиологии .....	94

4.3. Препараты для общей анестезии и «второй мозг» (желудочно-кишечный тракт) .....	97
4.3.1. Препараты для общей анестезии, стресс, критическое состояние, желудочно-кишечный тракт .....	99
4.3.2. Прокинетики или антагонисты наркотических препаратов для повышения перистальтики .....	100
4.4. Принципы возможного сочетания препаратов для общей анестезии .....	101
<b>Глава 5. «Злодейство дружит с темнотой ночной, чем гуще тьма, тем жди страшнее бед!»: ночь — стресс не только для врача, но и для пациента (В.Д. Слепушкин, А.Н. Колесников, М.Ю. Осканова, Л.И. Ахильгова) .....</b>	<b>106</b>
5.1. ГАМК-эргическая система и архитектура циркадной системы .....	106
5.2. Мелатонин, серотонин и препараты для общей анестезии .....	108
5.3. Направления клинического применения (авторские данные) .....	110
<b>Глава 6. «Природа слабодушна и рыдает, но разум тверд, и разум побеждает»: хронофизиологические особенности антиноцицептивной системы с позиции анестезиолога (Г.В. Цориев, В.Д. Слепушкин) .....</b>	<b>118</b>
6.1. Нейропептиды, гормоны и стресс .....	118
6.2. Хронофизиологические аспекты боли .....	119
6.3. Содержание компонентов антиноцицептивной системы в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы .....	121
6.3.1. Содержание в крови нейропептидов у здоровых добровольцев .....	121
6.3.2. Содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев .....	121
6.3.3. Содержание в крови нейропептидов и кортизола у пациентов в послеоперационном периоде .....	122
6.3.4. Содержание нейропептидов и кортизола в слюне у здоровых лиц и у пациентов в послеоперационном периоде .....	124
6.4. Клинические аспекты с позиции анестезиолога .....	124
<b>Глава 7. «Коль сердце и разум затеяли спор, не жди для себя добра... сердце и разум сильны лишь тогда, когда они заодно», или Особенности влияния препаратов для общей анестезии (А.Н. Колесников, В.Д. Слепушкин, М.Ю. Осканова, Г.А. Городник, И.А. Андропова)®+ .....</b>	<b>129</b>
<b>Глава 8. «Умнее ты не можешь говорить, но, право же, умнее и не надо...»: активация эндогенной антиноцицептивной системы — Даларгин*, магния сульфат и окситоцин (Р.З. Саламов, В.Д. Слепушкин) .....</b>	<b>130</b>
8.1. «Боль — это ощущение страдания» .....	130
8.2. Определение параметров эндогенной антиноцицептивной системы в крови у пациентов в предоперационном периоде .....	132
8.3. Параметры мониторинга, характеризующие уровень седации, ноцицепции и миорелаксации при оказании анестезиологического пособия .....	135
8.4. Анестезиологическое пособие по методу тотальной внутривенной анестезии. Расход опиоидного анальгетика фентанила, необходимого для адекватного обезболивания .....	135

®+ Здесь и далее материалы представлены в электронном виде.

8.5. Влияние введения Даларгина* на течение анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии .....	136
8.5.1. Титрование доз для инфузии Даларгина* .....	136
8.6. Влияние магния сульфата на оказание анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии .....	140
8.6.1. Титрование доз для инфузии магния сульфата .....	140
8.7. Влияние внутривенного введения окситоцина на оказание анестезиологического пособия по методу тотальной внутривенной анестезии .....	145
8.7.1. Титрование доз для инфузии окситоцина .....	145
8.7.2. Проведение анестезии с использованием в качестве адьюванта окситоцина (внутривенное введение) .....	146
8.7.3. Влияние интраназального введения окситоцина на эффективность интраоперационного обезболивания .....	147
8.8. Проведение спинномозговой анестезии с использованием адьювантов .....	150
8.8.1. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта Даларгина* .....	151
8.8.2. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта магния сульфата .....	152
8.8.3. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта окситоцина (внутривенное введение) .....	152
8.8.4. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта окситоцина (интраназальное введение) .....	153

## **Глава 9. «Не отвергайте сна. Сон – лучший утешитель...»:**

**как подготовить ребенка к операции?** (Н.А. Колесникова, А.В. Дубовая,

А.Г. Колесникова) .....	158
9.1. Преоперационная подготовка .....	158
9.2. Оценка состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса .....	159
9.3. Реакция стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы у подростков .....	166
9.3.1. Реакция стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы .....	166
9.3.2. Стресс-лимитирующее звено стресс-системы .....	169
9.4. Разработка комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий с включением аминокислоты .....	171

## **Глава 10. «Я трепещу, чего-то ожидаю...»: безопиоидная анестезия**

(А.А. Алексеев) .....	179
10.1. Адаптационный синдром в амбулаторной анестезиологии .....	179
10.2. Адьюванты для премедикации в амбулаторной практике .....	182
10.3. Трехмерное и аудиовизуальное отвличение .....	183
10.4. Этапы общей анестезии в хирургической стоматологии у взрослых и детей .....	185
10.5. Мультиmodalная анестезия без опиоидов в хирургической стоматологии, имплантологии .....	186

<b>Глава 11. «Чем лучше цель, тем целимся мы метче»: нарушение общего адаптационного синдрома у детей с нейроинфекцией (Ю.Н. Поляхова)</b> .....	194
11.1. Нейроинфекция и адаптация .....	194
11.1.1. Лихорадка и воспаление — универсальные генерализованные реакции .....	195
11.1.2. Иммунологическая адаптация .....	195
11.1.3. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось в формировании адаптации при инфекционном поражении центральной нервной системы .....	198
11.2. Собственные исследования общего адаптационного синдрома у детей с инфекционным поражением центральной нервной системы .....	200
11.2.1. Бактериальные поражения центральной нервной системы .....	205
11.2.2. Вирусные поражения центральной нервной системы .....	207
11.2.3. Поражение центральной нервной системы на фоне новой коронавирусной инфекции .....	208
11.2.4. Особенности общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции и мультисистемного противовоспалительного синдрома у детей .....	210
<b>Глава 12. «Если это безумие, то и в нем есть система»: новая коронавирусная инфекция как частное проявление дистресса (А.Н. Колесников, Е.А. Кучеренко)</b> .....	214
12.1. А если наркоз? У страха глаза велики! .....	214
12.2. Стресс и общий адаптационный синдром .....	217
12.3. Новая коронавирусная инфекция и особенности ее течения .....	217
12.4. Результаты собственных исследований: общий адаптационный синдром у пациентов с острой дыхательной недостаточностью .....	220
<b>Глава 13. «Не стой между драконом и яростью его»: антицитокиновая терапия при новой коронавирусной инфекции как фактор дезадаптации (P.B. Скоробогатый)@<sup>+</sup></b> .....	235
<b>Глава 14. Влияние медикаментозной терапии на процессы адаптации и дезадаптации, или «Один размер подходит не всем» (А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова)</b> .....	236
14.1. Адаптационная медицина .....	236
14.2. Осложнения во время операции и периоперационная адаптация/ дезадаптация с позиции вегетативной нестабильности .....	237
14.2.1. Некоторые собственные данные, характеризующие интраоперационные осложнения и направления коррекции вегетативной нестабильности .....	244
14.3. Аналгоседация и коррекция нейрокогнитивных расстройств. Коррекция ятрогенных осложнений .....	248
14.4. Ошибки оксигенотерапии .....	258
14.5. Ятрогенные эффекты инфузионной терапии .....	259
14.6. Гемостатическая реанимация .....	262
14.7. Трансфузионно-ассоциированные повреждения .....	264

14.8. Антибактериальная терапия и инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи .....	266
14.9. Дезэмульгаторы жира .....	270
14.10. Полипрагмазия .....	271
<b>Глава 15. «О, женщины, вам имя – вероломство!», или «Болезнь без названия» – преэклампсия (А.Н. Колесников, В.В. Колесникова) .....</b>	<b>273</b>
15.1. Без названия... .....	273
15.2. Преэклампсия как болезнь адаптации в широком смысле .....	276
15.3. Преэклампсия как истощение стрессовых резервов .....	280
15.4. Неврологический статус пациентки и степень тяжести токсико-дисциркуляторной энцефалопатии .....	284
<b>Глава 16. «Вбей все мненья, но храни свое»: новая коронавирусная инфекция (А.Н. Колесников, В.Д. Слепушкин, В.В. Колесникова, М.Ю. Осканова, Г.В. Цориев, Л.М. Матиева, Л.Г. Кварацхелия) .....</b>	<b>288</b>
16.1. Способы снижения гипоксемии у пациентов с нозокомиальными инфекциями .....	288
16.1.1. Способ снижения тяжести гипоксии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, находящихся на искусственной вентиляции легких .....	288
16.1.2. Способ седации больных с новой коронавирусной инфекцией, не находящихся на искусственной вентиляции легких, с гипоксемией (интраназально) .....	296
16.2. Динамика показателей гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной систем у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции на фоне интенсивной терапии .....	299
16.3. Пандемия новой коронавирусной инфекции @+ .....	302
16.4. Сепсис, гипериммунное состояние или неадекватная реакция @+ .....	302
16.5. Адренокортикотропный гормон, кортизол и центральная активированная гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная ось при сепсисе и сепсисоподобных состояниях .....	303
16.6. Новая коронавирусная инфекция и стресс-реакция .....	304
16.7. Нейроиммуномодуляция .....	306
16.8. Новая коронавирусная инфекция и поджелудочная железа .....	307
16.9. Новая коронавирусная инфекция и надпочечники .....	308
16.10. Новая коронавирусная инфекция и гипоталамус-гипофиз .....	309
16.11. Новая коронавирусная инфекция и щитовидная железа @+ .....	310
16.12. Гипокортизолизм у лиц, переживших тяжелый острый респираторный синдром @+ .....	310
16.13. Подострый тиреоидит после новой коронавирусной инфекции @+ .....	310
<b>Заключение .....</b>	<b>311</b>

# Глава 1

## «Одни рождаются великими, другие достигают величия, к третьим оно приходит»: поклонимся Гансу Селье

### 1.1. ПОКЛОНИМСЯ ГАНСУ СЕЛЬЕ

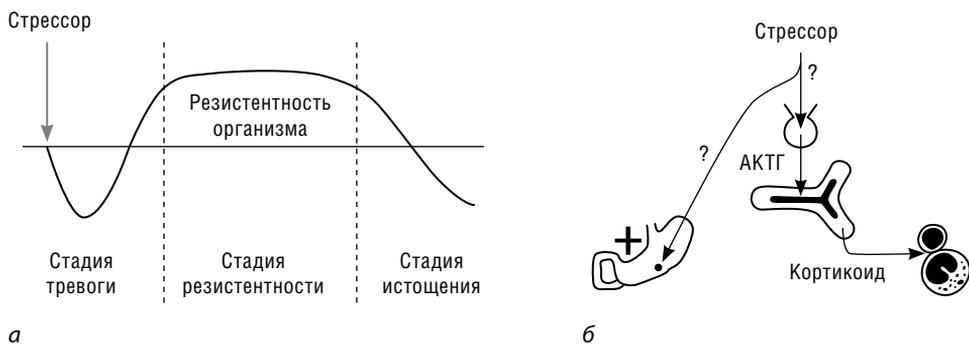
Давайте вспомним классику стресс-реакции по Г. Селье.

В конце 40-х годов прошлого столетия Г. Селье (рис. 1.1) установил, что различные по своей природе раздражители (аллергены, яды, шок, острая кровопотеря и т.д.) вызывают одинаковый ответ: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и язвы желудочно-кишечного тракта за счет выработки в гипоталамусе рилизинг-фактора адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего секрецию АКТГ в гипофизе, благодаря чему увеличивается секреция кортикостероидов в корковом слое надпочечников. Эта реакция была им впервые описана в 1936 г. и впоследствии получила известность как *общий адаптационный синдром (ОАС)* или *синдром биологического стресса* (Селье Г., 1972; 1982). Данный синдром представляет собой неспецифическую защитную реакцию организма на возмущающие факторы и протекает в три стадии: первую — стадию тревоги, вторую — резистентности, третью — истощения (рис. 1.2).

*Стадия тревоги*, по Г. Селье, — это соматическое выражение общего «призыва к оружию» защитных сил организма. Однако ни один организм не может постоянно находиться в состоянии тревоги. Если агент настолько силен, что значительное его воздействие становится несовместимым с жизнью, организм погибает еще на стадии тревоги в течение первых часов или дней. Если организм выживает, то наступает *стадия резистентности*, которая



Рис. 1.1. Ганс Селье (1907–1982)



**Рис. 1.2.** Стадии стресс-реакции по Г. Селье: *а* — схематическое изображение стадий стресса; *б* — физиологически опосредованные механизмы стресс-реакции. АКТГ — адренокортикотропный гормон

характеризуется гиперсекрецией глюкокортикоидов, усилением в тканях процессов анаболизма (на стадии тревоги регистрируют катаболизм). Если воздействие повреждающего агента продолжается, то организм переходит в третью фазу — *стадию истощения*.

Таким образом, исходя из адаптационной теории Г. Селье, врач, в том числе и анестезиолог-реаниматолог, должен стремиться к тому, чтобы перевести организм из стадии тревоги в стадию резистентности. Наиболее неблагоприятный симптом стресс-реакции — поражение желудочно-кишечного тракта в виде язв или неспецифического колита. Именно после работ Г. Селье хирурги стали использовать термин «стрессовые» или «стероидные язвы» и понимать, что технически хорошо выполненная операция может вдруг через несколько суток осложниться прободением язвы, что приведет к необходимости повторных оперативных вмешательств. И здесь, теперь тоже стало ясно, огромную роль играет анестезиолог, который должен грамотно обеспечить антистрессорную интраоперационную защиту.

Следует привести и наши многочисленные и многолетние наблюдения за ранеными, которые поступали из зон террористических актов, ограниченных военных конфликтов, спецоперации. Примерно у 30% раненых с относительно незначительными повреждениями различной локализации в ближайшие дни развиваются желудочно-кишечные кровотечения язвенного характера по причине развития стрессовой реакции с массивным выбросом глюкокортикоидов. Причем эти осложнения чаще проявляются у пациентов молодого возраста (18–28 лет) с высокой реактивностью и лабильностью.

За счет каких эндогенных механизмов возможна стадия резистентности? В 80–90-х годах прошлого столетия на основе многочисленных экспериментальных и клинических исследований мы пришли к выводу, что стадию резистентности ОАС формируют нейропептиды (энкефалины и эндорфины) и гормоны эпифиза (мелатонин и серотонин), под влиянием которых «нормализуется» (вырабатывается адекватно необходимый стрессорный ответ) активность оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники, других желез внутренней секреции. В этом случае повышается иммунорезистентность организма,

нормализуется метаболизм — углеводный, водно-солевой, а также гемопоэз (Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г., 1982; Слепушкин В.Д. и др., 1985; 1988; 1990). И теперь, спустя много лет, наши исследования позволяют подтвердить значение энкефалинов, эндорфинов, серотонина, мелатонина в лимитировании стрессовых воздействий или, по Г. Селье, необходимость перевести организм со стадии тревоги на стадию резистентности. Это важно как в анестезиологической, так и в реаниматологической практике, о чем мы говорили ранее (Колесников А.Н. и др., 2020) и будем постоянно говорить в данном руководстве.

Преклоняясь перед гением Г. Селье, хочется довести до сведения молодых, а может быть, и не совсем молодых анестезиологов-реаниматологов, что в 1941 г. он открыл «гормональный наркоз», показав наркотическое действие стероидных гормонов. В 1970-х годах у нас на вооружении был стероидный препарат для проведения внутривенного наркоза Виадрил Г\* (Бунятян А.А., 1977), который был хорош как базовый гипнотик и частично анестетик, но его действие после введения последней дозы продолжалось до 60 мин, что было отнесено к отрицательным свойствам. Тем не менее в последние годы вновь активно стали использовать синтетические глюкокортикоиды в качестве адъювантов в различных схемах анестезиологических пособий — от внутривенной до проводниковых анестезий. Хорошо это или плохо? Нужен анализ и синтез.

Соответственно качественно решенные задачи, поставленные перед анестезией, могут значительно расширить границы дозволенности для оперативного вмешательства.

## 1.2. СТРОЕНИЕ СТРЕСС-СИСТЕМЫ

**Стресс-система** — сложный регуляторный комплекс, который помогает координировать гомеостаз в обычных условиях и играет ключевую роль в активации и координации всех изменений в организме, составляющих адаптивную реакцию на стрессоры. В соответствии с данными современных исследований эта система состоит из центрального звена и двух периферических ветвей, которые осуществляют связь центрального звена с организмом. Центральное звено находится в головном мозге — в гипоталамусе и других отделах ствола мозга. **Гипоталамус** — «дозорный» **центральной нервной системы** (ЦНС), ответственный за нервную регуляцию эндокринных функций, который получает информацию о появлении стрессора и «запускает» работу стресс-системы.

При анализе научных публикаций, посвященных проблеме анестезии, было выявлено, что стрессорная система активизируется в диаметрально противоположных ситуациях. Стрессорный ответ запускается во время спонтанных угрожающих ситуаций, которые находятся вне зоны контроля индивидуума (на которые он не может повлиять) и связаны с дисфорией (рис. 1.3). Телеология этого феномена гласит, что благодаря данному механизму индивидуум избегает или учится избегать ситуаций, которые могут быть пагубными для его существования.

Центральное звено стресс-системы объединяет три основные группы нейронов: нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (КРГ-нейроны), которые

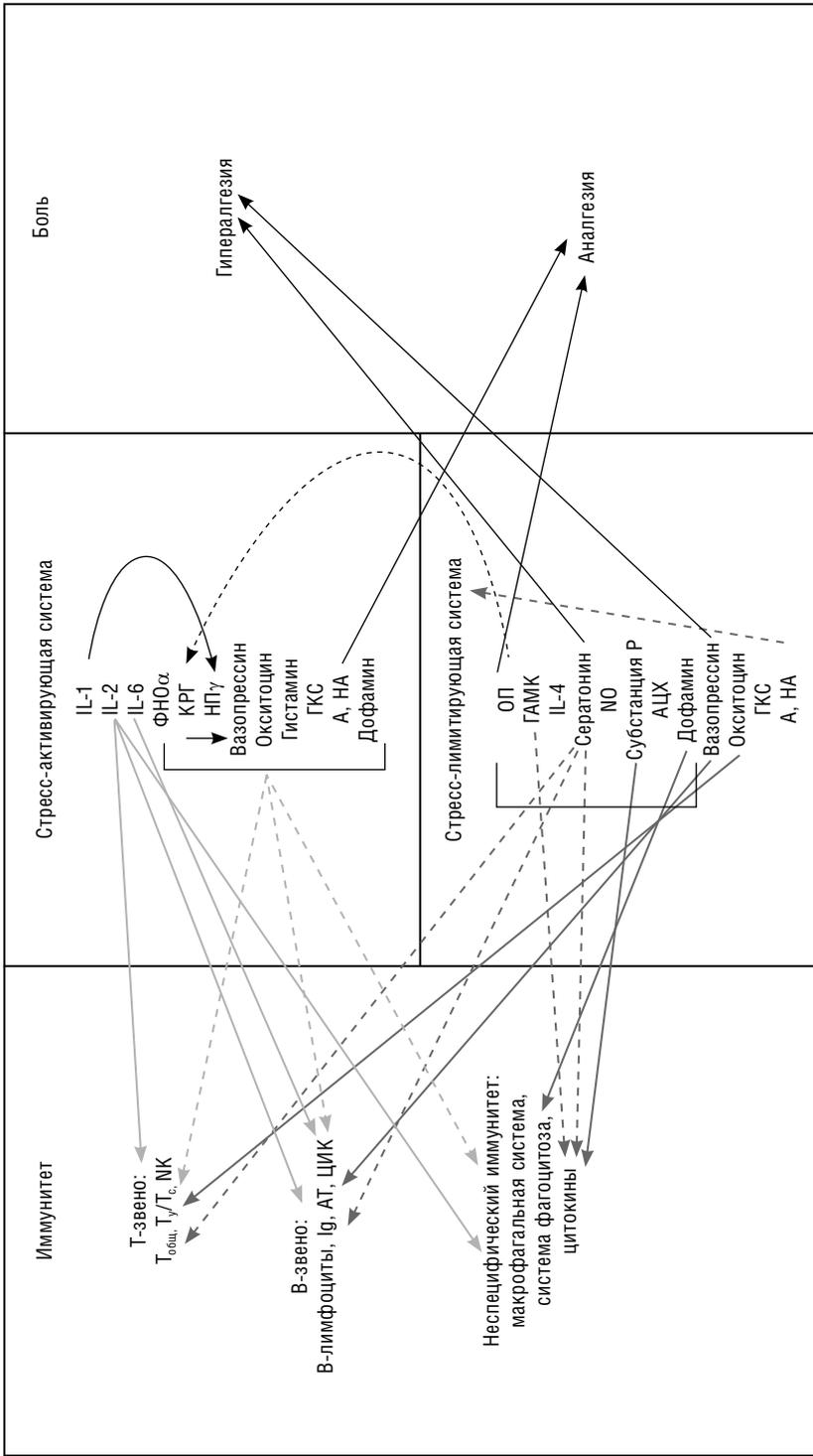


вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), то есть гормон, стимулирующий секрецию АКТГ в гипофизе (центральной эндокринной железе) и тем самым активирующий гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, или ось; нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (АВ-нейроны), вырабатывающие гормон аргинин-вазопрессин (АВ), чаще его называют просто «вазопрессин»; группы нейронов (НА-нейроны), синтезирующих катехоламины, главным образом норадреналин (НА), в стволе мозга — гипоталамусе и других отделах; ключевую роль играет центр НА-нейронов — голубое пятно.

Существенно, что гормоны и медиаторы, продуцируемые нейронами центрального звена стресс-системы, выполняют много функций, которые определяют весь комплекс процессов, реализующихся при стресс-реакции. Так, например, КРГ — самостоятельный нейрогормон. С одной стороны, КРГ, выделяясь из КРГ-нейронов гипоталамуса и попадая в портальную систему гипофиза, «запускает» гипофизарно-адреналовую ось (в связи с чем Г. Селье назвал его рилизинг-фактором стресса). С другой стороны, он играет ключевую роль в реализации поведенческих и гормональных реакций на эмоциональные стрессоры, участвует в изменении функций висцеральных органов и иммунной системы при стрессе.

**Стресс-лимитирующие системы организма.** Физиологическим спутником стресс-активирующей (СА) системы является стресс-лимитирующая (СЛ), основная задача которой заключается в модуляции эффектов симпатoadреналовой, вагоинсулярной, гипофизарно-адренортикальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем — рис. 1.4. СЛ-система организма включает центральные, относительно медленные ГАМК-эргические (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) и опиоидергические факторы, а также периферические составляющие: аденозин, простагландины и антиоксидантную систему. В результате деятельности СЛ-систем происходит ограничение интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию, а также длительность и интенсивность самой стресс-реакции. При стрессе увеличивается синтез и секреция определенными нейронами головного мозга центральных СЛ-систем — ГАМК-эргической, дофаминергической, серотонинергической, опиоидной, пролактинергической, а в качестве СЛ-систем, действующих преимущественно в периферических органах и тканях, функционируют системы простагландинов, адениннуклеотидов, антиоксидантная система. Эти системы способны модулировать деятельность СА-систем, ограничивать чрезмерные эффекты катехоламинов, глюкокортикоидов и других гормонов и таким образом предупреждать и ограничивать стрессорные повреждения. Активация СЛ-систем приводит к ограничению длительности и интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию, и, соответственно, длительность и интенсивность самой стресс-реакции, а также оказывает цитопротекторные эффекты и повышает резистентность клеток и органов к повреждающему действию стрессорных гормонов.

ГАМК влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, дыхание и окислительное фосфорилирование, утилизацию главных источников энергии, участвует в регуляции осмотических процессов, обладает антигипоксическими свойствами.



**Рис. 1.4.** Примерная схема взаимодействия стресс-активирующей, стресс-лимитирующей, иммунной, ноци- и антиноцицептивной систем. НК — естественные киллеры; Ig — иммуноглобулин; AT — антитела; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; IL — интерлейкин; ФНО $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон; НП  $\gamma$  — нейротептид  $\gamma$ ; ГКС — глюкокортикостероид; А — адреналин; НА — норадреналин; ОП — опиоиды; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; АЦХ — ацетилхолин (Колесников А.Н., 2013)

Выявлена прямая активация ГАМК-эргической системы катехоламинами, выделяющимися при стресс-реакции. Такая активация ГАМК-эргической системы может по механизму обратной связи ограничивать работу СА-систем и саму стресс-реакцию. Введение экзогенной ГАМК или ее метаболита — гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) ограничивает и предупреждает стрессорные повреждения. Избыток катехоламинов и кортикостероидов, возникающий при стресс-реакции, угнетает активность ГАМК-трансаминазы — фермента, разрушающего ГАМК, что приводит к увеличению его содержания в головном мозге. Однако при стрессе уровень ГАМК повышается именно в тех зонах мозга, в которых снижается активность ГАМК-трансаминазы. Важно отметить, что стресс-реакция, вызванная различными факторами, закономерно сопряжена с активацией ГАМК-эргической системы. Болевой стресс приводит к увеличению содержания ГАМК в коре, в меньшей степени в гипоталамусе и других зонах мозга. При этом связь тормозного ГАМК-механизма с ноцицептивной системой проявляется в том, что избыток катехоламинов и кортикостероидов, неизбежный при операционном стрессе, угнетает активность ГАМК-трансаминазы — фермента, разрушающего ГАМК, что приводит к увеличению ее содержания в головном мозге.

ГАМК оказывает блокирующее действие на афферентные потоки болевых импульсов, которые могут вызывать и потенцировать стресс-реакцию. ГАМК способна усиливать обмен белков мозга, что свидетельствует об активации внутриклеточной регенерации, стимулирует включение аминокислот в молекулы белков в рибосомальной системе мозга. С медиаторной функцией ГАМК связано участие в регуляции моторной активности, поддержании судорожного порога, формировании эмоционального поведения, осуществлении высших интегративных функций мозга, регуляции высвобождения гормонов передней доли гипофиза, взаимодействии с другими системами нейротрансмиттеров как в ЦНС, так и на периферии. ГАМК и ее метаболиты усиливают мозговой кровоток, повышают дыхательную активность тканей головного мозга, увеличивают поглощение кислорода и окислительное фосфорилирование в тканях мозга, улучшают утилизацию мозгом глюкозы, стимулируют энергетические процессы и синтез аденозинтрифосфата (АТФ), воздействуют на мембранный транспорт в ЦНС, облегчают удаление из мозга токсических продуктов обмена. При длительных и сильных стрессорных воздействиях постепенно замедляются процессы инактивации ГАМК и увеличивается ее содержание в структурах переднего мозга.

Антиноцицептивная способность ГАМК реализуется за счет двух основных механизмов. Во-первых, ГАМК может ограничить в гипоталамусе на постсинаптическом уровне секрецию рилизинг-фактора АКТГ и тем самым активацию гипофизарно-адреналового звена стресс-реакции, тонического ингибиторного влияния на популяцию нейронов в гипоталамусе. ГАМК-нейроны оказывают тоническое тормозящее влияние на активность центров в заднем гипоталамусе, осуществляющих симпатический контроль сердечно-сосудистой системы (ССС). Во-вторых, ГАМК способна на пресинаптическом уровне тормозить высвобождение катехоламинов на синаптических терминалях в органах и тканях

и таким образом ограничивать адренергические эффекты. Один из метаболитов ГАМК — ГОМК оказывает прямое тормозное действие, проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в больших дозах вызывает наркотический сон. ГОМК обладает способностью переводить процесс окислительного фосфорилирования на иной метаболический уровень, с большей скоростью транспорта электронов по дыхательной цепи, при высоком сопряжении окисления и фосфорилирования. Ограничивая таким образом возбуждение СА-систем, введение ГОМК предотвращает или уменьшает стрессорную активацию процессов липопероксидации, лабильзацию лизосом, гиперферментемию, нарушение сократительной функции сердца и язвенные поражения слизистой оболочки желудка. Итак, данные литературы свидетельствуют о важной роли ГАМК-эргической системы в ограничении стресс-реакции.

**Опиоидная стресс-лимитирующая система организма.** Развитие стресс-реакции закономерно сопровождается активацией СЛ-системы опиоидных пептидов. Опиоидная система — основная антиноцицептивная система человека. В настоящее время доказана важная роль опиоидергической системы в регуляции клеточного метаболизма, формировании СА- и СЛ-процессов. В настоящее время выделено и идентифицировано свыше 20 эндогенных лигандов опиоидных пептидов. Все опиоидные пептиды в зависимости от белка-предшественника можно разделить на три группы, основными представителями которых являются  $\beta$ -эндорфины, мет- и лейэнкефалины и динорфины, имеющие большое значение в процессах ноцицепции, интеграции и модуляции боли. Указанные вещества синтезируются не только в передней и промежуточной долях гипофиза, гипоталамуса, других областях головного мозга, но и в некоторых периферических тканях, включая плаценту, желудочно-кишечный тракт и легкие.

Нарушение функции глиальных элементов при стрессе в лимбических структурах мозга создает предпосылки для развития в них гиперглутаматергического состояния. В первую очередь это касается нарушения деятельности глиальных транслоказ глутамата, в частности GLT-1, в результате уменьшается скорость удаления медиатора из глутаматергических синапсов и концентрация глутамата во внеклеточных пространствах мозга достигает токсического уровня. При этом в связи с дисфункцией глиальных элементов в структурах переднего мозга уменьшается продукция коагониста NMDA-рецепторов — D-серина. В исследованиях на культивируемых нейронах гиппокампа было установлено, что селективная активация NMDA-рецепторов с синаптической локализацией способствует выживанию нейронов, в то время как активация внесинаптических NMDA-рецепторов индуцирует апоптотическую гибель нейронов. Нейропротективные свойства активации синаптических NMDA-рецепторов, содержащих NR2A-субъединицу, и блокада NMDA-рецепторов субъединичной композиции NR1/NR2B подтверждены и в других исследованиях. Вместе с тем получены данные, что NMDA-рецепторы субъединичной композиции NR1/NR2A способствуют фосфорилированию и повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) элемент-связывающего белка (CREB). Этот транскрипционный белок усиливает экспрессию нейротрофинов, в частности

нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), который оказывает выраженное нейропротективное действие.

С этой точки зрения перспективно воздействие на NMDA-рецепторы. В экспериментальных исследованиях эксайтотоксическое действие NMDA предотвращали в условиях аппликации конкурентного (D-2-амино-5-фосфо-валериановая кислота, 50 мкМ) и неконкурентного (кетамин, 100 мкМ) блокаторов NMDA-рецепторов.

### *Список литературы*

