

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И МИОКАРДИАЛЬНЫЕ КОНТУРЫ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ АРИТМИЙ СЕРДЦА
(СООБЩЕНИЕ 4)**

Борис Георгиевич Пушкарёв, Сергей Борисович Никифоров, Николай Петрович Судаков
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, директор – д.м.н., проф. В.А. Сорокиков)

Резюме. Экспериментальные системные данные, полученные на органном и организменном уровнях, объективно продемонстрировали доминирующее влияние управляющих подсистем в реализации аритмий и фибрилляции желудочков сердца, что послужило основанием предлагаемой теории центрального нейронального аритмогенеза. Приведённые материалы формируют дополнительную фармакологическую доказательную базу теории аритмогенеза. Моделируемая острая ишемия миокарда реализовалась на фоне наркотических средств, обладающих тормозящим эффектом на системы головного мозга и проявляющих антиаритмогенные свойства. Показано, что наиболее эффективным являлся оксибутират натрия (ГОМК) при его введении в сосудистые бассейны сонных и коронарных артерий. Препарат может применяться у пациентов с ОКС при острой ишемии миокарда для профилактики возникновения аритмогенеза и фибрилляции желудочков.

Ключевые слова: фармакологическая доказательная база, центральная нейрональная система ишемического аритмогенеза, ГОМК, оксибутират натрия, антиаритмогенный эффект препарата.

**CENTRAL AND MYOCARDIAL OUTLINES OF MECHANISMS OF FORMATION OF CARDIAC ARRHYTHMIAS
(REPORT 4)**

B.G. Pushkarev, S.B. Nikiforov, N.P. Sudakov
(Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. The experimental system data received at the organ, and organism levels, objectively demonstrated dominant influence of control subsystems in the implementation of arrhythmias and ventricular fibrillation of the heart, which was the basis of the proposed theory of central neuronal arrhythmogenesis. The given material form additional pharmacological evidence base of arrhythmogenesis theory. Simulated acute myocardial ischemia was realized against the background of drugs, having an inhibitory effect on the system of brain and exhibiting anti-arrhythmogenic properties. It is shown that sodium hydroxybutyrate (GHB) is the most effective when administered in vascular basin of the carotid and coronary arteries. The drug can be used in patients with acute coronary syndrome in acute myocardial ischemia to prevent arrhythmogenesis and ventricular fibrillation.

Key words: Pharmacological evidence base, central neuronal system of ischemic arrhythmogenesis, GHB, sodium hydroxybutyrate, the anti-arrhythmogenic effect of the drug.

В ранее опубликованных сообщениях [17-19] были приведены экспериментальные исследования и литературные данные, определившие научно-аргументированную доказательную базу, подтверждающую имеющиеся закономерности и центральный механизм возникновения аритмогенеза при острой ишемии миокарда, соответствующий клинически протекающему острому коронарному синдрому (ОКС).

Фармакологическая составляющая центрального механизма ишемического аритмогенеза

Цель исследования состояла в объективизации фармакологической доказательной базы формирования центральной нейрональной системы ишемического аритмогенеза.

Влияние анестетиков на функциональное состояние систем структур головного мозга (литературные данные)

Система	Вид анестетиков					
	Эфир	Морфин	Кеталар	Барбитураты	Нейролептики	ГОМК
Адрено-кортикальная система	A [8,31]	A [3]	A [8]	H [8]	H [4,27]	H [8]
Ретикулярная формация (средний, промежуточный мозг, ствол мозга)	H [26,5]		У [26,5]	У [26]	У [15]	У [15]
Гипоталамус	A	A [3]	A [35]	У [32,28]	У [22]	У [21]
Вызванные потенциалы лимбической системы (гиппокамп)	A [24,15]	A [15]	A [9,35,15]	У [24,15]		У [10]
Центр вагуса		A	A	У	У	У
Вызванные потенциалы в релейных таламических ядрах и проекционных зонах коры (таламо-кортикальная система)	H [2,25]	A [15]	У [15]	У [2,25]		У [10]

Примечания: А – активирующее влияние; Н – нейтральное влияние; У – угнетающее, тормозящее влияние. Нейролептики-нейролептоанальгетики (дроперидол+фентанил).

На основе аналитического анализа литературных данных получена систематизирующая таблица по фармакодинамике активирования или торможения препаратов на подсистемы головного мозга. Сопоставительный анализ литературных данных с экспериментальными результатами авторов показал важную роль и участие структур головного мозга в формировании центрального механизма аритмий, фибрилляции желудочков. Были определены наиболее эффективные антиаритмогенные свойства фармакологических препаратов подтверждающие центральные механизмы аритмогенеза (табл. 1).

Влияние на ишемический аритмогенез наркотических препаратов

Лигирование левой коронарной артерии на фоне введения препаратов, активирующих подкорковые структуры, способствовало появлению групповых желудочковых экстрасистол, переходящих в пароксизмальную тахикардию и заканчивающиеся фибрилляцией желудочков у собак – в 90% случаев, у крыс – в 44,4% с 100% экстрасистолией и желудочковой тахисистолией. К препаратам активирующих адрено-кортикальную, лимбическую системы, ретикулярную формацию, гипоталамус, центр вагуса относят эфир, кеталар (калипсол), морфин. Фармацевтические препараты обеспечивают благоприятные условия возникновения аритмогенеза, подтверждая их не-

посредственное участие в реализации механизмов ишемических аритмий и фибрилляции желудочков сердца.

В тоже время применение барбитуратов, нейролептиков, ГОМК (оксibuтират натрия) предупреждало возникновение гиперактивации нейронов вегетативной нервной системы, замедляя аритмогенез. В экспериментальных наблюдениях, проведенных на крысах, при использовании нембуталового наркоза, фибрилляций желудочков не регистрировали, при этом возникновение пароксизмальной тахикардии отмечалось в единичных случаях.

Наркотические препараты, активирующие подкорковые структуры, доминировали при их использовании с тормозящими фармакологическими препаратами. При применении калипсола с барбиталом и морфина у всех собак возникали желудочковые аритмии, завершающиеся фибрилляцией желудочков.

Установлено, что ишемия миокарда на фоне эфирного, барбиталового с премедикацией морфином, кеталарового наркоза вызвала стойкие нарушения ритма сердца – экстрасистолию пароксизмальную тахикардию завершающуюся фибрилляцией желудочков. При использовании барбитуратов – тиопентала натрия и гексенала – тяжёлые формы аритмий заканчивались в 12,5% фибрилляцией желудочков (одно наблюдение из восьми в эксперименте у крыс).

Различные наркотические средства, в условиях однотипного моделирования острой ишемии миокарда, объективно влияли на характер изменений ритмической деятельности ишемизированного миокарда.

Барбитураты и нейролептанальгетики (дроперидол+фентанил) при угнетении аналогичных структур и подсистем головного мозга вызывали умеренный антиаритмогенный эффект и указывали на структуры, в которых возможно формирование эфферентной аритмогенной импульсации на сердце при поступлении в эти центры афферентных сигналов из очага ишемизированного миокарда. Необходимо отметить, что при более глубоком анализе антиаритмогенного действия барбитуратов, важным является факт угнетения высших вегетативных центров, входящих в состав ретикулярной формации среднего и промежуточного мозга. Интересным представляется факт угнетения возбуждающего действия ацетилхолина [23], что свидетельствует о роли холинергических систем в механизме возникновения ишемических аритмий. Анализ антиаритмогенного действия нейролептанальгетиков (дроперидол+фентанил) (табл. 1) и выявление структур головного мозга, участвующих в аритмогенезе, показал, что дроперидол нарушает афферентное проведение на уровне стволовой ретикулярной формации (стволовый депрессант). Фентанил избирательно блокирует проведение висцеральной импульсации к ассоциативным и ретикулярным структурам, формируя значительный рост болевого порога, защищая организм от ноцицептивной импульсации [22].

Таким образом, обеспечивается защита высших вегетативных центров от ноцицептивной импульсации из зоны острой ишемии миокарда. Ретикулярная формация среднего, промежуточного мозга является локализованной анатомической зоной формирования пусковых зон аритмогенеза. На этот вывод указывают исследования по аритмогенному действию эфира, морфина, кеталара. Аритмические анестетики в отличие от барбитуратов и нейролептанальгетиков не тормозят, а активируют аналогичные структуры в условиях нарушенного коронарного кровотока. Комплекс исследований по привлечению анестетиков, обладающих действиями противоположного характера, на высшие вегетативные центры, гипоталамус, лимбическую и таламо-кортикальную системы объективно подтверждают их непосредственное участие в возникновении ишемических аритмий и фибрилляций желудочков сердца. В экспериментальных наблюдениях, при окклюзии коронарных артерий, проведенной на фоне гексеналового, тиопенталового и

нембуталового наркоза без применения морфина, снижалась частота возникновения аритмий с изменением их качества. В частности, наблюдались эпизодические появления фибрилляции желудочков в ранний период острого инфаркта миокарда, значительно реже приступы пароксизмальной тахикардии и летальный исход ($p \leq 0,05$) [16]. Все результаты соответствуют данным в таблице 1. Препараты, обладающие активирующим влиянием на адrenoкортикальную систему, центр вагуса, гипоталамус, лимбическую систему (гиппокамп), облегчают возникновение аритмий, в том числе и в эксперименте, где с препаратами, тормозящими подсистемы головного мозга, используются препараты, активирующие центры вегетативной нервной системы и доминирующие над тормозящими подсистемами головного мозга.

Превентивная терапия ишемических фибрилляций желудочков нейротрансмиттером мозговых структур

Эксперименты проводились с использованием в качестве анестетика калипсола, способствующего аритмогенезу при моделировании острой ишемии миокарда.

Контроль и экспериментальное наблюдение проводились одномоментно на одном животном. Модель ишемической фибрилляции из разряда вероятностных трансформировалась в детерминированную, т.е. явление рассматривалось как однозначно подчиненное одному биологическому закону. Экспериментальное животное, у которого после окклюзии левой венечной артерии возникали фибрилляции желудочков, служило контролем. На этом же животном ставился опыт после восстановления коронарного кровотока и дефибрилляции, восстанавливался синусовый ритм сердца и эфферентная гемодинамика. Животным перед повторным лигированием венечной артерии вводился оксibuтират натрия из расчёта 50-70 мг/кг массы в структуры головного мозга, через бассейн сонных артерий или полость левого желудочка (внутривенное введение фармакологического препарата являлось менее эффективным). Были выявлены антиаритмические, антифибрилляторные свойства ГОМК, ранее для этих целей неиспользовавшаяся. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, концентрируясь в подкорковых структурах, в частности, ядрах гипоталамуса и центрах вегетативной нервной системы, оказывая одновременно антигипоксическое действие с повышением устойчивости организма, в том числе тканей мозга, сердца к кислородной недостаточности [12]. Исходя из фармакодинамики ГОМК [3] предполагалось, что препарат может профилактировать гиперполяризацию структур головного мозга, в частности нейронов гипоталамуса.

Эти представления подтверждаются исследованиями Ф.З. Меерсона и его сотрудников (1984, 1986 гг.) о роли ГАМК-эргической системы в ограничении стрессорных повреждений [12-14]. Эксперименты показали эффективную защиту ишемизированного миокарда от фибрилляции желудочков опосредованно через подкорковые центры. В опытной серии не возникали фибрилляции желудочков. В то время как в контроле фиксировались в 90% случаев. ГОМК как аналог тормозного медиатора ЦНС ГАМК предотвращает возникновение детерминантной структуры, патологической системы. Предполагается, что ГОМК предупреждает возникновение пула гиперактивных нейронов в гипоталамусе, продолговатом мозге. Фармакодинамика ГОМК не исчерпывается только его непосредственным действием на пулы нейронов вегетативных центров и предупреждающих их гиперактивацию при первичной концентрации препарата в структурах головного мозга. Препарат, введенный в полость левого желудочка, обладает таким же эффективным антиаритмогенным эффектом. Возможно предположить, что ГОМК в этом случае действует на высокочувствительные рецепторы тонких немиелинизированных афферентных волокон симпатической и парасимпатической систем сердца, об-

ладающих высокой чувствительностью к химическим веществам.

Гипотетически предполагается, что специфическое фармакологическое действие ГОМК на высшие вегетативные центры через афферентную импульсацию с левого желудочка сердца, обладающего богатой симпатической и парасимпатической иннервацией [33,34]. Как следствие, не исключено в данном случае непосредственное действие препарата на средний и промежуточный мозг путем его частичного и быстрого транзита через сонные артерии из полости левого желудочка.

ГОМК в данном случае выступает в качестве физиологического ограничительного механизма, способствующего предупреждению возникновения патологической системы, с генератором патологически усиленного возбуждения. В данных условиях формирование центрального звена патологической системы не происходит. Вполне очевидно, что анестетик калипсол не подавляет болевую афферентацию, возникающую при перевязке коронарной артерии на уровне подкорковых образований. ГОМК при этом лимитирует развитие дезадаптивных нарушений – фибрилляции желудочков, путем усиления тормозных процессов в различных звеньях ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Литературные данные по ГАМК-эргическим системам предполагают такой механизм [6,11]. Это предположение базируется не только на данных о снижении боли при усилении ГАМК-эргической передачи в ЦНС, но и на результатах исследований, выявивших болеутоляющие свойства ГАМК-эргических препаратов [7,29,30]. Интерес вызывает наблюдение I.A. Kambergi, продемонстрировавшее быстрый подъем уровня лютеотропного гормона при введении ГАМК в 3-й желудочек мозга с одновременным небольшим падением ЛДГ [1]. По-видимому, наши предыдущие исследования по адаптивной роли лютеотропного гормона при острой ишемии миокарда согласуются с антифибрилляторным действием ГАМК.

Совершенно очевидно, что ГОМК-эффективный препарат обладает протекторным действием и предупреждает ишемические фибрилляции желудочков. Предполагается, что для проявления этого ценного качества оксibuтирата натрия необходима его первичная концентрация в структурах головного мозга или активное воздействие на рецепторное поле полости левого желудочка. Показано, что для инициации этого биологического действия необходим минимальный интервал времени 25-30 мин. и более с момента окончания введения фармакологического препарата. В других случаях антифибрилляторный эффект отсутствовал. Это следует из серий экспериментальных наблюдений по внутривенному введению препарата или его инфузии в полость левого желудочка или систему сонной артерии за 10-15 мин. до острой ишемии миокарда. Вероятно, исходя из общих принципов фармакокинетики, необходим латентный период, предполагающий транзит препарата через гематоэнцефалический барьер, его концентрации в структурах мозга, соединение компартментов ГОМК с рецепторами нервных клеток заинтересованных центров.

Необходимо, по мнению авторов, обсудить действие ГОМК и с позиции электрофизиологических исследований структур головного мозга, проведенных различными авторами. Показано, снижение реактивности коры головного мозга препаратом на предъявляемые аффе-

рентные раздражители [15]. Мы можем экстраполировать это положение на моделирование ОИМ. Г. Лабори (1974) считает первичным для ГОМК торможение гиппокама и таламо-кортикальной системы, с вторичным угнетением ретикулярной формации, обусловленным повышением активности лимбических систем [10]. Л.Н. Сеницын (1977) выявил снижение вызванных потенциалов в структурах промежуточного и среднего мозга при стимуляции вагуса и нервов сердца, в условиях введения ГОМК [21]. При сравнении действия ГОМК с барбитуратами на структуры мозга обращается внимание на их аналогичное действие на схожие анатомические структуры. Вместе с тем разница их действий как препаратов, предупреждающих ишемическую фибрилляцию желудочков, объективна. По-видимому, важное значение имеет путь введения фармакологических препаратов. Наиболее эффективный путь введения – внутрикаротидный или в полость левого желудочка. При внутривенной инфузии ГОМК эффективная профилактика фибрилляций отсутствовала. Экспериментальные исследования по определению антиаритмического эффекта барбитуратов при их внутрикаротидном введении не проводились.

Способ эффективной защиты миокарда ГОМК, введением его в полость левого желудочка может быть применен с целью превентивной терапии фибрилляций желудочков в условиях тепловой ишемии миокарда при операциях на сухом сердце и эндоваскулярной дилатации коронарных сосудов [20].

На основании собственных экспериментальных наблюдений с привлечением фармакологических препаратов установлено непосредственное участие подкорковых центров вегетативной нервной системы в возникновении аритмий, фибрилляции желудочков при острой ишемии миокарда. Тормозящее влияние препаратов на центры вегетативной нервной системы замедляет аритмогенез, фибрилляцию желудочков. Авторы полагают, что имеется необходимость использования предупреждающего, антифибрилляторного, антиаритмогенного действия оксibuтирата натрия (ГОМК) при остром коронарном синдроме (ОКС) у пациентов в условиях отделения интенсивной терапии, т.к. этот препарат лимитирует стресс-реакцию с ограничением возникновения осложнений фибрилляции желудочков. В настоящее время при проведении коронарографии, у пациентов с ОКС, технологические возможности позволяют вводить оксibuтират натрия в корень аорты с последующей инфузией препарата в бассейны коронарных и сонных артерий. Применение ГОМК создаёт также дополнительный временной интервал для проведения активной тромболитической терапии при ОКС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 31.10.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажита А.И. Участие нейромедиаторов в афферентном звене трофического рефлекса // Физиология человека. – 1992. – Т. 18. №6. – С.125-146
2. Альтман Я.А., Марусева А.М. Характеристика электрических реакций различных отделов слуховой системы наркотизированных и ненаркотизированных животных

// Физиологический журнал СССР. – 1960. – Т. 46. №11. – С.1345.

3. Аничков С.В. Нейрофармакология. – Л.: Медицина, 1982. – С.10, 229-234, 274.
4. Гологорский В.А., Усватова И.Я., Ахундов Л.Л. и др. Метаболические изменения как критерий адекватности

некоторых видов комбинированной общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. – 1980. – №2. – С.13-17.

5. Дарбинян Т.М., Головчинский В.Б. Механизмы наркоза. – М., 1972. – 262 с.

6. Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В. Роль системы ГАМК в адаптации к длительному ноцицептивному воздействию // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1992. – №4. – С.66-70.

7. Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В., Сытинский И.А. Система гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в механизмах боли и анестезии // Успехи современной биологии. – 1985. – Т. 99. Вып. 1. – С.110-125.

8. Казанцев Н.Ф. Влияние оперативного вмешательства на состояние симпатико-адреналовой системы при различных методах обезбоживания // Потенцированный наркоз в хирургической клинике. – М., 1963. – С.161.

9. Кузин М.И., Ефимова Н.Е., Осипова Н.А. Нейролептоанальгезия в хирургии. – М.: Медицина, 1976. – 312 с.

10. Лабори Г. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии. – М.: Медицина, 1974. – 213 с.

11. Макарова Е.П., Аврунин А.С., Андреев Б.В. Болеутоляющий и стресс-протективный эффекты ГАМК-позитивных препаратов при длительном ноцицептивном воздействии // Актуальные проблемы лекарственного обезбоживания. – Л., 1989. – С.95-103.

12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Т. 1. – М.: Новая волна, 1996. – С.136-137.

13. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 269 с.

14. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы организма и химиофилактика стрессорных повреждений // Физиология адаптационных процессов. – М.: Наука, 1986. – С.573-621.

15. Осипова Н.А. Оценка эффекта наркотических анальгетических психотропных средств в клинической анестезиологии. – Л.: Медицина, 1988. – 252 с.

16. Пушкарев Б.Г. Теория и практика центрального механизма ишемических аритмий защиты миокарда в эксперименте и кардиохирургии. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2011. – 331 с.

17. Пушкарев Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры механизмов формирования аритмий сердца (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №5. – С.36-39.

18. Пушкарев Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры механизмов формирования аритмий сердца (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №5. – С.9-13.

19. Пушкарев Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры механизмов формирования аритмий сердца (сообщение 3) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №8. – С.5-9.

20. Пушкарев Б.Г., Полканова О.М., Пологрудов С.Г. Принципы воздействия на центральное звено патологической системы, предупреждающие постишемические аритмии, фибрилляции желудочков сердца // Нарушения механизмов регуляции и их коррекция. – Т. I. – М., 1989. – С.49.

21. Синицын Л.Н., Беляков В.А. О механизмах гипертензии при оперативных вмешательствах на фоне наркоза оксибутиратом натрия // Вестник хирургии. – 1977. – №4. – С.110-113.

22. Biber B., Marthel J. Hemodynamic consequences of defence area stimulation and afferent somatic nerve stimulation during fentanyl-nitrous oxide anesthesia. Modifying effects of droperidol // Acta Anaesthesiol. Scand. – 1981. – Vol. 25. №4. – P.336-343.

23. Bloom F., Costa E., Salmoiraghi G. Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis // J. Pharmacol. Exp. Therap. – 1965. – Vol. 150. №2. – P.224.

24. Brazier M. Role of the limbic system in maintenance of consciousness // Anesthesia and Analgesia. – 1963. – Vol. 42. №6. – P.748.

25. Davis H., Quitmeyer V., Collins W. Effect of halothane (flyothan) on the thalamus and midbrain reticular formation // Anesthesia. – 1961. – Vol. 16. №1. – P.32

26. French J., Verzeano M., Magoun H. A. Neural basis of the anesthetic state // Arch. Neurol. Psychiat. – 1953. – Vol. 69. №4. – P.519.

27. Heck A., Knobl J., Askern K. Verhalten von Strebrelevanten Paraetern bei Elektrostimulationsanalgesia und neuroleptanalgesia // Anesth. Intensivther. – Nottfallemed. – 1980. – Bd. 15. №1. – S.52-61.

28. Krnjevic K., Phillips J. Pharmacological properties of acetylcholine-sensitive cells in cerebral cortex // J. Physiol. – 1963. – Vol. 166. №2. – P.328.

29. Levy R.A., Proudfit H.K. Analgesia produced by microinjection of baclofen and morphine at brain stem sites // Europ. J. Pharmacol. – 1979. – Vol. 57. №1. – P.43-55.

30. Lieberman J.M., Pastor G. Antinociceptive effects of Baclofen and muscimol upon intraventricular administration // Europ. J. Pharmacol. – 1980. – Vol. 61. №3. – P.225-230.

31. Millar M., Morris M. Sympato-adrenal responses during general anesthesia in the dog and man // Canad. Anesth. Soc. J. – 1961. – Vol. 8. №4. – P.356.

32. Phillips J., Tebecis A. The response of thalamic neurons to iontophoretically applied monoamines // J. Physiol. – 1967. – Vol. 192. №3. – P.715.

33. Shepherd J.T. The heart as sensory organ // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 5. №6. – P.83-86.

34. Thoren P. Characteristics of left ventricular receptors with nonmedullated vagal afferents in cat // Circ. Res. – 1977. – Vol. 40. №4. – P.415-421.

35. Winter W.D. Epilepsy or Anesthesia with Ketamine // Anesthesiology. – 1972. – Vol. 36. №4. – P.309-312.

REFERENCES

1. Agipa A.I. Participation neurotransmitter in the efferent reflex trophic link // Fiziologija cheloveka. – 1992. – Vol. 18. №6. – P.125-146. (in Russian)

2. Altman J.A., Maruseva A.M. Characteristics of the electrical responses of various parts of the auditory system anesthetized and unanesthetized animals // Fiziologicheskij zhurnal SSSR. – 1960. – Vol. 46. (11). – P.1345. (in Russian)

3. Anichkov S.V. Neuropharmacology. – Leningrad: Medicine, 1982. – P.10, 229-234, 274. (in Russian)

4. Gologorsky V.A., Usvatova I.J., Akhundov L.L., et al. Metabolic changes as a criterion for the adequacy of certain types of combined general anesthesia // Anesteziologija i reanimatologija. – 1980. – №2. – P.13-17. (in Russian)

5. Darbinyan T.M., Golovchinsky V.B. The mechanisms of anesthesia. – Moscow, 1972. – 262 p. (in Russian)

6. Ignatov Y.D., Andreev B.V. The role of GABA in the system to adapt to long nociceptive effects // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. – 1992. – №4. – P.66-70. (in Russian)

7. Ignatov Y.D., Andreev B.V., Sytinskaya I.A. Gamma-aminobutyric acid system (GABA) in the mechanisms of pain and anesthesia // Uspehi sovremennoj biologii. – 1985. – Vol. 99. Is. 1. – P.110-125. (in Russian)

8. Kazantsev N.F. Influence of surgical intervention on the state of the sympathetic-adrenal system in different anesthesia methods // Potentiate anesthesia in a surgical clinic. – Moscow, 1963. – 161 p. (in Russian)

9. Kuzin M.I., Efimova N.E., Osipova N.A. Neyroleptoanalgeziya surgery. – Moscow: Medicine, 1976. – 312 p. (in Russian)

10. Laborie G. Metabolic and pharmacological fundamentals of neurophysiology. – Moscow: Medicine, 1974. – 213 p. (in Russian)

11. Makarova E.P., Avrunin A.S., Andreev B.V. Soothing and stress-protective effects of GABA-positive drugs with long-term exposure to nociceptive // Actual problems of drug anesthesia. – Leningrad, 1989. – P.95-103. (in Russian)

12. Mashkovsky M.D. Drugs. – Vol. 1. – Moscow: Novaya Volna, 1996. – P.136-137. (in Russian)

13. Meyerson F.Z. Pathogenesis and the prevention of stress and ischemic heart damage. – Moscow: Medicine, 1984. – 269 p. (in Russian)

14. Meyerson F.Z. Stress-limiting systems of the body and chemoprophylaxis stress injuries // Physiology of adaptation processes. – Moscow: Nauka, 1986. – P.573-621. (in Russian)

15. Osipova N.A. Evaluation of the effect of the narcotic

analgesic of psychotropic drugs in clinical anesthesiology. – Leningrad: Medicine, 1988. – 252 p. (in Russian)

16. *Pushkarev B.G.* Theory and practice of the central mechanism for the protection of ischemic myocardial arrhythmias and cardiac surgery in the experiment. – Irkutsk: NTSRVH SB RAMS, 2011. – 331 p. (in Russian)

17. *Pushkariov B.G.* Central and myocardial contours of mechanisms of formation of cardiac arrhythmias (report 1) // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2013. – №5. – P.36-39. (in Russian)

18. *Pushkariov B.G.* Central and myocardial contours of mechanisms of formation of cardiac arrhythmias (report 2) // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2014. – №5. – P.9-13. (in Russian)

19. *Pushkariov B.G.* Central and myocardial contours of mechanisms of formation of cardiac arrhythmias (report 3) // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. – 2014. – №8. – P.5-9. (in Russian)

20. *Pushkarev B.G., Polkanova O.M., Pologrudov S.G.* Principles influence on the central link of the pathological system, warning post-ischemic arrhythmias, ventricular fibrillation of the heart // *Narushenija mehanizmov reguljacii i ih korrekcija*. – Vol. I. – Moscow, 1989. – P.49. (in Russian)

21. *Sinitsyn L.N., Belyakov V.A.* Mechanisms of hypertension in surgical interventions on the background of anesthetic sodium oxybutyrate // *Vestnik hirurgii*. – 1977. – №4. – P.110-113. (in Russian)

22. *Biber B., Marthel J.* Hemodynamic consequences of defence area stimulation and afferent somatic nerve stimulation during fentanyl-nitrous oxide anesthesia. Modifying effects of droperidol // *Acta Anesthesiol. Scand.* – 1981. – Vol. 25. №4. – P.336-343.

23. *Bloom F., Costa E., Salmoiraghi G.* Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the candate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administred by rnicroelectrophoresis // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* – 1965. – Vol. 150. №2. – P.224.

24. *Brazier M.* Role of the limbic system in maintenance of consciousness // *Anesthesia and Analgesia*. – 1963. – Vol. 42. №6. – P.748.

25. *Davis H., Quitmeyev V., Collins W.* Effect of halothane (flyothan) on the thalamys and midbrain reticular formation // *Anesthesia*. – 1961. – Vol. 16. №1. – P.32

26. *French J., Verzeano M., Magoun H. A.* Neural basis of the anesthetic state // *Arch. Neurol.Psychiat.* – 1953. – Vol. 69. №4. – P.519.

27. *Heck A., Knobl J., Askern K.* Verhalten von Strebrelevanten Paraeternbei Elektrostimulationsanalgesia und neuroleptanalgesia // *Anasth. Intenasivther. – Nottfallemed.* – 1980. – Bd. 15. №1. – S.52-61.

28. *Krnjevic K., Plilips J.* Pharmacological properties of acetylcholine-sensitive cells in cerebral cortex // *J. Physiol.* – 1963. – Vol. 166. №2. – P.328.

29. *Levy R.A., Proudfit H.K.* Analgesia produced by microinjection of baclofen and morphine at brain stem sites // *Europ. J. Pharmacol.* – 1979. – Vol. 57. №1. – P.43-55.

30. *Liebman J.M., Pastor G.* Antinonceptive effects of Baclofen and muscimol upon intraventricularadministration // *Europ. J. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 61. №3. – P.225-230.

31. *Millar M., Morris M.* Sympato-adrenal responses during general anesthesia in the dog and man // *Canad. Anesth. Soc. J.* – 1961. – Vol. 8. №4. – P.356.

32. *Phillips J., Tebecis A.* The response of thalamic neurons to lonthetically applied monoamines // *J. Physiol.* – 1967. – Vol. 192. №3. – P.715.

33. *Shepherd J.T.* The heart as sensory organ // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1985. – Vol. 5. №6. – P.83-86.

34. *Thoren P.* Characteristics of left ventricular receptors with nonmedullated vagal afferents in cat // *Circ. Res.* – 1977. – Vol. 40. №4. – P.415-421.

35. *Winter W.D.* Epilepsy or Anesthesia with Ketamine // *Anesthesiology*. – 1972. – Vol. 36. №4. – P.309-312.

Информация об авторах

Пушкарев Борис Георгиевич – д.м.н. профессор, старший научный сотрудник, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции 1, e-mail: pushkarev.bg@mail.ru; Никифоров Сергей Борисович – д.м.н., ведущий научный сотрудник; Судаков Николай Петрович – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник.

Information About the Authors:

Pushkarev Boris G. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Senior Researcher, 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str. 1, e-mail: pushkarev.bg@mail.ru; Nikiforov Sergey – MD, PhD, DSc (Medicine), Senior Research Associate; Sudakov Nikolay Petrovich – PhD (Biology), Associate Professor, Senior Researcher.