

Влияние интраоперационной седации пропофолом на концентрацию нейромедиаторов (пилотное исследование)

В. О. Чураков^{1*}, А. Ю. Зайцев^{1,2}, О. В. Дымова²,
К. В. Дубровин^{1,2}, С. Г. Жукова^{1,2}, Н. А. Матвеева²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский Научный Центр Хирургии им. акад. Б. В. Петровского Россия, 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Effect of Intraoperative Propofol-Induced Sedation on the Neurotransmitter Levels (Pilot Study)

Vyacheslav O. Churakov^{1*}, Andrey Yu. Zaitsev^{1,2}, Olga V. Dymova²,
Kirill V. Dubrovin^{1,2}, Svetlana G. Zhukova^{1,2}, Nadezhda A. Matveeva²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

² B. V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery 2 Abrikosov Lane, 119435 Moscow, Russia

Для цитирования: В. О. Чураков, А. Ю. Зайцев, О. В. Дымова, К. В. Дубровин, С. Г. Жукова, Н. А. Матвеева. Влияние медикаментозной седации пропофолом на концентрацию нейромедиаторов (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 15–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-15-19> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования — выявление динамики изменения концентрации различных нейромедиаторов в зависимости от глубины седации пропофолом.

Материалы и методы. В проспективное простое слепое исследование включили 24-х пациентов. Всем пациентам выполняли плановое ортопедическое вмешательство с использованием субарахноидальной анестезии и умеренной (группа 1, $n=12$) или глубокой (группа 2, $n=12$) седации пропофолом. Забор периферической крови для определения концентрации нейромедиаторов проводили перед выполнением регионарной блокады (1-й этап), через 35–40 минут после начала седации (2-й этап) и спустя 10–15 минут после окончания седации и восстановления ясного сознания (3-й этап).

Результаты. Глубокая седация пропофолом приводила к снижению концентрации норадреналина на 2-м и 3-м этапах. При умеренной седации его концентрация снижалась 2-м этапе и возвращалась к прежним значениям при восстановлении сознания. Исходная концентрация норадреналина (1-й этап) была выше в группе 2.

Заключение. Седация пропофолом приводила к снижению концентрации основного стрессорного гормона, что свидетельствует о его вегето-стабилизирующем эффекте.

Ключевые слова: пропофол; седация; концентрация нейромедиаторов; норадреналин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансовая поддержка. Исследование проведено с финансовой поддержкой А. В. Смирновой, ординатора кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Summary

The aim of the study was to determine the changes in the levels of various neurotransmitters depending on the depth of propofol-induced sedation.

Material and methods. Twenty-four patients were included in a prospective, simple blinded study. All patients underwent elective orthopedic intervention with subarachnoid anesthesia and moderate (group 1, $n=12$) or deep (group 2, $n=12$) propofol-induced sedation. Peripheral blood sampling for measurement of neurotransmitters was performed before regional anesthesia (1st stage), 35–40 minutes after the start of sedation (2nd stage) and 10–15 minutes after the end of sedation and recovery of consciousness (3rd stage).

Адрес для корреспонденции:

*Вячеслав Олегович Чураков
E-mail: churakovslava1@gmail.com

Correspondence to:

*Vyacheslav O. Churakov
E-mail: churakovslava1@gmail.com

mitter levels was performed before regional blockade (Stage 1), 35–40 min after the start of sedation (Stage 2), and 10–15 min after sedation was terminated and consciousness was recovered (Stage 3).

Results. Deep propofol-induced sedation resulted in a decrease in norepinephrine level at stages 2 and 3. Under moderate sedation, its level decreased at Stage 2 and returned to baseline after restoration of consciousness. The initial concentration of norepinephrine (Stage 1) was higher in Group 2.

Conclusion. Propofol-induced sedation resulted in reduced level of the main stress hormone, which suggests its stabilizing effect on autonomic nervous system.

Keywords: propofol; sedation; neurotransmitter level; norepinephrine

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financial support. The study was financially supported by A. V. Smirnova, a resident of the Department of Anesthesiology and Critical Care, First Sechenov Moscow State Medical University.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-6-15-19

Введение

В настоящее время общепринято считать, что клинические эффекты пропофола связаны с непосредственным воздействием на ГАМК-ергические рецепторы головного мозга, что обуславливает их тормозящее влияние на центральную нервную систему (ЦНС) с развитием медикаментозного сна [1–5]. При этом структуры лимбической системы, в частности, вентролатеральная преоптическая область гипоталамуса, отвечающая за естественный сон, служат одними из основных мишеней для пропофола [6, 7]. Данная область состоит в большей степени из ГАМК-ергических нейронов, 70% из которых — норадреналин (НА)-ингибирующие и 30% — НА-активирующие [8]. Существует мнение, что пропофол, обладая агонистическим действием на ГАМК-рецепторы, ингибирует НА-активирующие нейроны, что приводит к активации НА-ингибирующих нейронов, снижению концентрации НА и, как следствие, к развитию медикаментозного сна и антистрессорному действию [9–12]. Напротив, введение норадреналина в гипоталамическую область у животных ускоряло время пробуждения после анестезии [13].

Другой мишенью пропофола является вентральная покрышка (ВП) среднего мозга, которая служит началом мезокортикального и мезолимбического дофаминовых путей, участвующих в поведенческих реакциях и поддержании состояния бодрствования [14]. Например, в эксперименте повреждение ВП или применение антагонистов дофаминовых рецепторов приводило к увеличению времени пробуждения при использовании пропофола [15, 16].

Однако эффекты интраоперационной седации пропофолом на динамику изменений других нейромедиаторных систем ЦНС (ацетилхолин, серотонин) изучены недостаточно [17]. В то же время именно большинство этих систем также отвечают за развитие различных поведенческих реакций человека, которые сопровождают разного рода психотические состоя-

ния, например, тревожность и депрессию [18–21]. Генез таких состояний изучен недостаточно и может быть напрямую связан с динамикой нейромедиаторов ЦНС [22].

Цель исследования — выявление динамики изменения концентрации различных нейромедиаторов в зависимости от глубины седации пропофолом.

Материал и методы

Проведение данного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov #NCT04695509.

Выполнили проспективное простое слепое пилотное нерандомизированное клиническое исследование у 24-х пациентов, оперированных в условиях спинальной анестезии. Распределение в экспериментальные группы и данные по уровням седации было неизвестно врачу лабораторной диагностики, проводившему исследование концентрации нейромедиаторов.

Критерии включения в исследование: пациенты от 18 до 70 лет, класс ASA (Американского общества анестезиологов) I–II, которым были выполнены ортопедические вмешательства на нижних конечностях под спинальной анестезией с внутривенной седацией.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании и выполнении регионарной блокады, возраст младше 18 и старше 70 лет, аллергические реакции на пропофол, лидокаин, бупивакаин, беременность, эпилепсия в анамнезе, риск по классификации ASA III и выше, экстренный характер операции, неэффективная спинальная анестезия, психические заболевания, прием антикоагулянтов, психотропных препаратов.

Набор пациентов проводили в ГБУЗ ГКБ № 31 (база ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова). Концентрацию нейромедиаторов плазмы крови исследовали в клинической лаборатории ГНЦ РФ «ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского».

Пациентов распределили на две группы в зависимости от глубины седации: первая — умеренная ($n=12$), вторая — глубокая седация ($n=12$). Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по возрасту, полу и антропометрическим признакам.

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели обследованных больных, Ме [25, 75].

Показатели	Значения показателей в группах		
	1, n=12	2, n=12	p
Мужчины, n (%)	6 (50)	3 (25)	0,4
Женщины, n (%)	6 (50)	9 (75)	
Возраст, лет	51,5 [41,0; 60,5]	55,5 [33,0; 50,0]	0,91
HeightПост, см	169,0 [164,5; 182,5]	172,0 [167,5; 175,0]	0,73
Вес, кг	83,5 [63,0; 100,0]	72,5 [62,5; 81,5]	0,31

В операционной перед началом регионарной анестезии устанавливали два внутривенных периферических катетера диаметром 18 или 20 G для проведения инфузионной терапии и забора образцов крови. Перед спинальной анестезией проводили инфузию Стерофундина 6–8 мл/кг.

В асептических условиях под местной анестезией лидокаином на уровне L2–L4 проводили пункция субарахноидального пространства иглой 27 G типом Pencil Point. Критерием верификации субарахноидального пространства служило появление ликвора в павильоне иглы. После выполнения аспирационной пробы вводили 10–15 мг изобарического раствора бупивакаина.

Для оценки сенсорного блока использовали тест утраты тактильной чувствительности (тест «pinprick»), моторного блока — тест Bromage.

Внутривенную инфузию пропофола проводили «Перфузором Спейс» (Б. Браун, Германия) по целевой концентрации (target-controlled infusion, TCI, модель Шнайдер (Shnider)). Для пациентов с умеренной седацией уровень целевой концентрации пропофола составлял 1,5 мкг/мл, с глубокой — 2,5 мкг/мл.

Для оценки глубины седации применяли Ричмондскую шкалу агитации и седации (RASS) и биспектральный индекс (BIS) (монитор А-2000XP (ЗАО «Медлекпром», Россия). Считали, что для умеренной седации по шкале RASS значения составляли «-2» — «-3» (кратковременное открывание глаз менее 10 секунд или произвольные движения без зрительного контакта в ответ на оклик) и показатели BIS 70–90. Для глубокой седации: шкала RASS «-4» (открывание глаз или произвольные движения в ответ на физическую стимуляцию), BIS — 60–70.

Для обеспечения безопасности пациентов применяли базовый стандарт мониторинга: нАД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂, капнография (монитор InteliiVue MP40, Philips Medizin Systeme Boblingen GmbH, Германия).

Концентрацию нейромедиаторов определяли на следующих этапах исследования: 1 этап — перед

выполнением регионарной блокады, 2 этап — через 35–40 минут после начала седации, 3 этап — спустя 10–15 минут после окончания седации и восстановления ясного сознания (RASS — «0», BIS — 90–100).

Образцы крови центрифугировали в пробирках 367525 BD (Becton Dickinson) Vacutainer 10 мл с K2 ЭДТА этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) при 4000 об/мин в течение 8 мин, а выделенную плазму аликвотировали в пробирки типа 363706 BD (Becton Dickinson) Microtainer 0,5 мл с K2 этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и замораживали при температуре -20°C до момента проведения анализа. В дальнейшем методом твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) провели количественное определение дофамина, серотонина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина (АцХ) и норадреналина (НА).

Статистический анализ полученных данных проводили на программах MS Excel и Statistica 12. Количественные значения выражали в виде медиан (Ме) и 25–75% процентилей [25; 75]. Для определения нормальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка.

Анализ категориальных переменных проводили с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения количественных переменных между группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Непараметрический тест Фридмана использовали для сравнения на трех этапах. Для множественного попарного сравнения концентрации нейромедиаторов на различных этапах в каждой группе применяли непараметрический тест Вилкоксона для зависимых выборок с поправкой Бонферрони. При парных сравнениях результаты считали статистически значимыми при $p < 0,017$, при межгрупповых — $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что изменение концентрации в плазме крови серотонина, АцХ, дофамина и ГАМК в зависимости от дозы пропофола и связанной с этим медика-

Таблица 2. Концентрация нейромедиаторов в группах, Ме [25; 75].

Нейромедиаторы	Значения в группах на этапах исследования					
	1, n=12			2, n=12		
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Норадреналин, пг×мл ⁻¹	130,3 [24,7; 151,0]##	3,3 [0,2; 17,6]*	73,7 [13,4; 142,2]	189,9 [143,3; 223,7]**	18,4 [1,0; 142,8]#	77,4 [8,5; 161,8]
Ацетилхолин, пг×мл ⁻¹	36,2 [28,7; 49,4]	49,2 [33,5; 62,6]	35,6 [27,7; 61,1]	53,6 [42,9; 67,7]	51,6 [41,8; 74,3]	47,1 [37,0; 78,9]
ГАМК, мкмоль×л ⁻¹	0,02 [0,005; 0,025]	0,04 [0,02; 0,06]	0,035 [0,02; 0,06]	0,015 [0,005; 0,04]	0,04 [0,025; 0,055]	0,003 [0,015; 0,045]
Серотонин, нг×мл ⁻¹	7,5 [3,5; 12,5]	6,2 [5,1; 9,6]	5,0 [4,3; 7,6]	5,0 [4,3; 7,6]	7,7 [5,4; 11,5]	8,3 [6,1; 9,4]
Дофамин, нг×мл ⁻¹	7,3 [0,92; 1478,1]	1,7 [0,66; 98,4]	3,7 [0,4; 10,2]	0,81 [0,17; 4,0]	3,5 [1,5; 11,2]	1,0 [0,27; 3,9]

Примечание. * — $p=0,007$ по сравнению с 1-м этапом в 1-й группе; ** — $p < 0,002$ по сравнению с 3-м этапом во 2-й группе; # — $p < 0,001$ по сравнению с 1-м этапом во 2-ой группе; ## — $p=0,007$ по сравнению с 1-м этапом во 2-й группе.

ментозным угнетением сознания статистически незначимо (табл. 2).

Однако, динамика изменений концентрации дофамина на всех этапах носила разнонаправленный характер. Вероятнее всего, изучение больших выборок пациентов приведет к более четкому пониманию динамики изменений концентрации дофамина и ее возможных причин.

В то же время в обеих группах отметили снижение концентрации НА в плазме крови при развитии седативного эффекта (2 этап). Снижение концентрации НА не зависело от дозы препарата и глубины седации (нет различий на 2-м и 3-м этапах между группами).

При пробуждении пациентов концентрация НА в плазме крови возрастала и не отличалась от исходных значений в группе 1 ($p=0,62$). В группе с глубокой седацией, когда доза пропофола была, соответственно, больше, концентрация НА при пробуждении была значимо меньше исходных значений ($p<0,002$).

Стоит отметить, что исходные данные концентрации НА различались между группами ($p=0,007$). При этом различия не были связаны с антропометрическими показателями, возрастом и полом.

Обсуждение

Полученные данные демонстрируют наличие вегето-стабилизирующего действия пропофола вне зависимости от уровня глубины медикаментозной седации. При этом известно, что НА, являясь стрессорным гормоном, выделяется в основном в постганглионарных волокнах симпатической нервной системы и в меньшей степени — мозговым слоем надпочечников [23–26].

Отсутствие динамики изменения других нейромедиаторов (АцХ и т. д.), которые могут поступать из ЦНС, может показывать невозможность их изучения в плазме крови ввиду низких концентраций. Однако данный вывод требует дополнительных исследований в связи с тем, что указанные медиаторы почти не метаболизируются в ЦНС и могут поступать в системный кровоток отсрочено. Проведение же исследования с забором образцов микродиализной жидкости из структур головного

мозга у человека во время процедурной седации в общехирургической практике технически невозможно [27].

Полученные данные об отсутствии изменений плазменной концентрации дофамина во время седации в группах противоречат ряду исследований на животных, в которых, напротив, описывается снижение его концентрации при инфузии пропофола [28]. В то же время, авторы отмечают, что при прекращении введения пропофола и пробуждении концентрация дофамина возвращалась на начальный уровень [29].

Обращает на себя внимание исходно различные показатели концентрации НА в плазме между группами, что могло быть связано с преобладанием женщин во второй группе и возможностью более выраженной стрессовой реакции [30]. Хотя статистических различий между группами по полу не было выявлено, это требует проведения дальнейших, более глубоких исследований и выявления возможных гендерных различий при развитии предоперационного стресса.

Различная динамика концентрации НА при выходе из седации между группами, вероятнее всего, связана с остаточным действием пропофола и более долгим восстановлением вегетативного ответа на периоперационный стресс в группе с глубокой седацией.

Проведенное исследование является пилотным и, безусловно, не может полностью объяснить особенности динамики нейромедиаторов при применении средств для анестезии, что требует проведения рандомизированных клинических исследований.

Заключение

Седация пропофолом снижает концентрацию норадреналина в крови, что указывает на его вегето-стабилизирующий эффект.

Вегето-стабилизирующий эффект не зависит от дозы препарата и глубины седации.

Скорость восстановления концентрации норадреналина в крови зависит от дозы пропофола.

Литература

1. Sahinovic M.M., Struys M.M.R.F., Absalom A.R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin. Pharmacokinet.* 2018; 12 (57): 1539–1558. DOI: 10.1007/s40262-018-0672-3. PMID: 30019172
2. Сорокина Е.Ю. Пропофол в современной поликомпонентной общей анестезии. *Медицина неотложных состояний.* 2014; 3 (58): 69–75.
3. Карнаух Э.В., Сулейманов Р.Л. Пропофол — перспективное индукционное неингаляционное наркотическое средство в современной анестезиологии. *European Student Scientific Journal.* 2014; 3: 15.
4. Nishizawa T., Suzuki H. Propofol for gastrointestinal endoscopy. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6 (6): 801–805. DOI: 10.1177/2050640618767594. PMID: 30023057
5. Tang P., Eckenhoff R. Recent progress on the molecular pharmacology of propofol. *F1000Res.* 2018; 7: 123. DOI: 10.12688/f1000research.12502.1. PMID: 29445451

6. Tao L., Fan W., Yongxing S., Baoguo W. Detection of electrophysiological activity of amygdala during anesthesia using stereo-EEG: A preliminary research in anesthetized epileptic patients. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 1–9. DOI: 10.1155/2020/6932035. PMID: 33102588
7. Jie Y., Zhuxin L., Yu Z., Yi Z., Yuan W., Song C., Bao F., Hao Y., Lin Z., Wenjing Z., Tian Y. GABAergic ventrolateral pre-optic nucleus neurons are involved in the mediation of the anesthetic hypnosis induced by propofol. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16 (3): 3179–3186. DOI: 10.3892/mmr.2017.7035. PMID: 28765955
8. Liu Y. Histaminergic H1 and H2 receptors mediate the effects of propofol on the noradrenalin-inhibited neurons in rat ventrolateral preoptic nucleus. *Neurochem Res.* 2017; 42 (5): 1387–1393. DOI: 10.1007/s11064-017-2187-y. PMID: 28185047
9. Liu Y.-W., Zuo W., Ye J.-H. Propofol stimulates noradrenalin-inhibited neurons in the ventrolateral preoptic nucleus by reducing GABAergic inhibition. *Anesth & Analg.* 2013; 2 (117): 358–363. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318297366e. PMID: 23780420

10. Jung S.M., Cho C.K. The effects of deep and light propofol anesthesia on stress response in patients undergoing open lung surgery: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* 2015; 3 (68): 224. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.3.224. PMID: 26045924
11. Miner J.R., Moore J.C., Plummer D., Gray R.O., Patel S., Ho J.D. Randomized clinical trial of the effect of supplemental opioids in procedural sedation with propofol on serum catecholamines. *Acad. Emerg. Med.* 2013; 20 (4): 330–337. DOI: 10.1111/acem.12110. PMID: 23701339
12. Mickey B.J., White A.T., Arp A.M., Leonardi K., Torres M.M., Larson A.L., Odell D.H., Whittingham S.A., Beck M.M., Jessop J.E., Sakata D.J., Bushnell L.A., Pierson M.D., Solzbacher D., Kemdrick E.J., Weeks 3rd H.R., Light A.R., Light K.C., Tadler S.C. Propofol for treatment-resistant depression: A pilot study. *Intern. J. Neuropsychopharmacol.* 2018; 21 (12): 1079–1089. DOI: 10.1093/ijnp/nyy085. PMID: 30260415
13. Bao F., Tian Y., Jie Y., Xingrui G., Mazhong Z. Noradrenergic transmission in the central medial thalamic nucleus modulates the electroencephalographic activity and emergence from propofol anesthesia in rats. *J. Neurochem.* 2017; 130 (6): 862–873. DOI: 10.1111/jnc.13939. PMID: 28092095
14. Hui C., Dan X., Yu Z., Yan Y., JunXiao L., ChengXi L., Wei S., Tian Y., Jin L. Neurons in the Locus Coeruleus Modulate the Hedonic Effects of Sub-Anesthetic Dose of Propofol. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 1–9. DOI: 10.3389/fnins.2021.636901. PMID: 33767609
15. Li K., Zhou Y., Fu B. Dopaminergic D1 receptors in nucleus basalis modulate recovery from propofol anesthesia in rats. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2019.23 (3): 298–302. DOI: 10.22038/IJBMS.2019.37716.8962. PMID: 32440315
16. Pain L., Gobaille S., Schleaf C., Aunis D., Oberling P. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth. Analg.* 2002; 95 (4): 915–919. DOI: 10.1097/00000539-200210000-00022. PMID: 12351267
17. Wang Y., Yu T., Yuan C., Yuan J., Luo Z., Pan Y., Zhang Y. Effects of propofol on the dopamine, metabolites and GABAA receptors in media prefrontal cortex in freely moving rats. *Am. J. Transl. Res.* 2016; 8 (5): 2301–2308. PMID: 27347337
18. Mineur Y.S., Cahuzac E.L., Mose T.N., Bentham M.P., Plantenga M.E., Thompdon D.C., Picciotto M.R. Interaction between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety- and depression-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacol.* 2018; 43 (10): 2118–2125. DOI: 10.1038/s41386-018-0024-x. PMID: 29472646
19. Aggarwal S., Mortensen O.V. Overview of Monoamine Transporters. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2017; 1 (79): 12.16.1–12.16.17. DOI: 10.1002/cpph.32. PMID: 29261228
20. Узбеков М.Г., Максимова Н.М. Моноамино-гормональные связи в патогенезе тревожной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015; 115 (1–2): 52–55. DOI: 10.17116/jnevro20151151252-55
21. Гайнутдинов М.Х., Хакимова Д.М., Калининкова Т.Б., Шагидуллин Р.Р. О роли холинергической системы в стресс-реакции организма и депрессии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019; 1: 93–102. DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-93-102
22. Zhang Y., Yu T., Liu Y., Qian K., Yu B.-W. Muscarinic M1 receptors regulate propofol modulation of GABAergic transmission in rat ventrolateral preoptic neurons. *J. Mol. Neurosci.* 2015; 55 (4): 830–835. DOI: 10.1007/s12031-014-04. PMID: 25294312
23. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса. *Вестник новых медицинских технологий.* 2010; 17 (1): 15–17.
24. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасёва Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патогизиология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2012; 2: 16–21.
25. Gibbons C.H. Basics of autonomic nervous system function. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 160: 407–418. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8. PMID: 31277865
26. Elzbieta W.T., Krzysztof O., Zoran S., Szymon B., Hanna M. Choosing the optimal method of anaesthesia in anterior resection of the rectum procedures-assessment of the stress reaction based on selected hormonal parameters. *Endokrynol Pol.* 2018; 69 (4). DOI: 10.5603/EPa2018.0038. PMID: 29952408
27. Moreno-Castilla P., Perez-Ortega R., Violante-Soria V., Balderas I., Bermudez-Ratoni F. Hippocampal release of dopamine and norepinephrine encodes novel contextual information. *Hippocampus.* 2017; 27 (5): 547–557. DOI: 10.1002/hipo.22711. PMID: 28176408
28. Qi C., Shurong L., Yuping H., Xiaohong W., Juan D., Xiaolin W., Bingyin S., Jun L. Toxicological effects of propofol abuse on the dopaminergic neurons in ventral tegmental area and corpus striatum and its potential mechanisms. *J. Toxicol. Sci.* 2020; 45 (7): 391–399. DOI: 10.2131/jts.45.391. PMID: 32612007
29. Yi Z., Huan G., Zikun D., Tian Y., Jie Z., Xiaoli L., Chengxi L. Dopamine D1 Receptor in the nucleus accumbens modulates the emergence from propofol anesthesia in rat. *Neurochem. Res.* 2021; 46 (6): 1435–1446. DOI: 10.1007/s11064-021-03284-3. PMID: 33683630
30. Liu Y., Zhao J., Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol.* 2018; 9: 2201. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.02201. PMID: 30524332

Поступила 02.08.21