

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра Анестезиологии и реаниматологии ИПО

Реферат на тему:

«Теории и механизмы общей анестезии.»

Выполнил: ординатор 1 года кафедры анестезиологии и реаниматологии
ИПО

Головин А.Е.

Красноярск 2017

В первые десятилетия после открытия наркоза, когда выяснилось чрезвычайно важное значение его для развития хирургии, перед естествоиспытателями встал вопрос о сущности этого загадочного явления. Важно было выяснить место приложения и механизм действия наркотических веществ.

В этом отношении один из первых выразил свою точку зрения Н.И. Пирогов. В 1848 г., основываясь на результатах многочисленных экспериментов на животных и опыте применения наркоза у больных, он пришел к заключению, что наркотический эффект эфира проявляется лишь тогда, когда насыщенная его парами кровь «придет в соприкосновение с органами нервной системы». Уже в тот период Н.И. Пирогов установил, что при сильном насыщении нервной системы эфиром сохраняются лишь те регуляторные функции, которые реализуются структурами продолговатого мозга.

В дальнейшем исследователями в этой области был предложен ряд концепций объясняющих своеобразный эффект наркотических веществ. За ними закрепилось название «теории наркоза». Некоторые из них в настоящее время представляют лишь исторический интерес, поэтому ниже дана краткая характеристика только тех ранних теорий, которые имеют определенное значение для современного понимания механизма развития общей анестезии.

Ранние теории общей анестезии

Механизм развития наркотического состояния при вдыхании паров диэтилового эфира, хлороформа и некоторых других средств ученые вплоть до начала XX в. пытались связать в основном с теми или иными физико-химическими изменениями в тканях, не проявляя большого интереса к сущности нейрофизиологических сдвигов, вызываемых этими веществами. Поскольку клиническая картина наркоза, достигаемого различными веществами, в основных проявлениях имела много общего, исследователи исходили из представления о едином механизме действия общих анестетиков.

Одной из первых теорий наркоза была коагуляционная [Кюн, 1864]. Предпосылкой для нее явилось свойство диэтилового эфира и хлороформа вызывать своеобразное свертывание внутриклеточного белка с образованием зернистости в протоплазме. Эти значительные изменения в структуре клетки и рассматривались в качестве основной причины нарушения ее функции. Однако позже выяснилось, что отмеченные изменения возникают лишь при концентрациях анестетиков в тканях, значительно превосходящих уровень, достигаемый в клинических условиях.

К этому же периоду относится и разработка липоидной теории [Германн, 1866]. В дальнейшем она получила развитие в работах Мейера и Овертона (1899—1901). Эта теория была основана на двух установленных к тому времени фактах: 1) значительной липоидотропности использовавшихся

тогда наркотических веществ; 2) высоком содержании липоидов в нервных клетках. Согласно рассматриваемой теории, насыщение анестетиками богатых липоидами клеточных мембран создает барьер для обмена веществ в клетке. Определенным подтверждением правильности гипотезы считали зависимость выраженности наркотического эффекта анестетиков, т.е. их силы действия, по степени сродства к липоидам (закон Мейера — Овертона). В дальнейшем было выяснено, что такая закономерность прослеживается в отношении большинства ингаляционных анестетиков. Наряду с этим обнаружили исключения. Таким образом, связь между растворимостью наркотических веществ в жирах и силой их действия оказалась не универсальной.

Несмотря на то, что липоидная теория является во многом несостоятельной, накопленные в процессе разработки ее факты в значительной степени способствовали успеху дальнейших изысканий.

В начале XX в. была предпринята попытка объяснить наркотический эффект применявшихся тогда общих анестетиков на основе изменений, называемых ими на границе водной и липопротеиновой фаз мембраны нервных клеток. Исследования в этом направлении показали, что анестетики жирного ряда обладают свойством снижать поверхностное натяжение на границе между липоидной оболочкой клетки в окружающей ее жидкости [Траубе, 1904—1913]. Следствием такого влияния является повышение проницаемости мембраны вообще и для молекул анестетиков в частности. Эта концепция, получившая название теории поверхностного натяжения, в некоторой степени близка разработанной также в тот период адсорбционной теории. Автор ее [Лове, 1912] исходил из свойства анестетиков повышать проницаемость клеточных мембран и высокой сорбционной способности их в отношении внутриклеточных липоидов, находящихся в коллоидном состоянии. Предполагалось, что именно вследствие высокого насыщения анестетиком липопротеиновых структур нервных клеток блокируется их специфическая функция.

Адсорбционная теория создала предпосылки для построения очередной гипотезы, объясняющей наркотический эффект анестетиков их ингибирующим влиянием на ферментные комплексы, занимающие ключевое положение в обеспечении окислительно-восстановительных процессов в клетках [Варбург, 1911; Ферворн, 1912].

Некоторые научные материалы, свидетельствовавшие о такого рода влиянии анестетиков на метаболизм клеток, привели к формированию гипоксической теории наркоза. В соответствии с ней торможение функции ЦНС при насыщении анестетиками жирного ряда возникает в результате нарушения энергетики клеток. В 30—50-х годах эта теория нашла многочисленных сторонников. Однако при всей заманчивости и обстоятельности выдвинутых в пользу этой теории обоснований со временем обнаружились слабые стороны ее. В частности, было выяснено, что в условиях общей анестезии клеточный метаболизм нарушается далеко не всегда. Характерные для гипоксии метаболические изменения в клетке

обычно возникают лишь при высокой концентрации некоторых анестетиков в тканях, значительно превышающей используемую в клинических условиях. Не получено также убедительных данных о снижении потребления кислорода клетками. Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что в нейронах наркотизированных животных содержание аденозинтрифосфата (АТФ) остается близким к нормальному. Во многом не согласуется с гипоксической теорией наркоза и динамика (КОС) тканей и оттекающей от ЦНС крови. Не укладывается в нее также быстрое восстановление функции нейронов после удаления из них анестетика. Если бы анестетики вызвали существенные метаболические сдвиги, которые неизбежны при гипоксии тканей, быстрое восстановление функции ЦНС при удалении анестетика из организма было бы маловероятным. Все отмеченные моменты вызывают серьезное сомнение в правильности основных положений гипоксической теории наркоза.

В 1961 г. Полинг предложил теорию водных микрокристаллов, объясняющую развитие наркотического состояния под влиянием общих анестетиков свойством последних образовывать в водной фазе тканей своеобразные кристаллы. Они, как выяснилось, создают препятствие для перемещения катионов через мембрану клетки и тем самым блокируют процесс деполяризации и формирование потенциала действия.

Однако дальнейшие исследования показали, что свойством кристаллообразования обладают не все общие анестетики. Те же из них, для которых характерен этот феномен, образуют кристаллы при концентрациях, превышающих используемые в клинической практике.

Из всех теорий наркоза, предложенных в первое столетие со времени начала изучения механизма действия наркотических средств, наибольшее развитие в дальнейшем получила мембранная теория. На раннем этапе формирования [Хобер, 1907; Винтерштейн, 1916] она, как и некоторые другие теории наркоза, базировалась на данных о влиянии наркотических веществ на физико-химические свойства клеточных мембран. Развитие наркотического состояния авторы связывали с нарушением проницаемости мембран нервных клеток для метаболитов. В таком виде рассматриваемая теория не заключала в себе новых существенных элементов по сравнению с ранее разработанными теориями наркоза.

Большое значение для дальнейшего развития мембранной теории наркоза имели результаты фундаментальных исследований электрического трансмембранного потенциала и роли электрических процессов, происходящих на мембране клетки, в формировании потенциала действия и распространении возбуждения как в пределах одного нейрона, так и при межнейронных контактах. Первая гипотеза, связывающая возбуждение клетки с изменением чрезмембранного электрического потенциала, принадлежит Бернштейну (1912). Он представлял возбуждение как результат распространения потенциала действия, но развитие его в зоне влияния возбуждающего фактора объяснял деполяризацией мембраны на основе одинакового по интенсивности потока Na^+ внутрь клетки и K^+ в обратном

направлении.

В дальнейшем выяснилось, что при таком понимании процессов, происходящих в клетке в ответ на раздражение ее, величина потенциала на границе деполяризованной и поляризованной зон мембраны не может быть выше потенциала покоя и, соответственно, не может вызывать распространения возбуждения, так как потенциал действия должен превышать трансмембранный потенциал покоя (60—80 мВ) не менее чем в 1,5 раза. Ответ на возникший вопрос был найден после того, как A. Hodgkin и B. Katz (1949) установили, что перемещение K^+ и Na^+ через мембрану при раздражении клетки происходит неравномерно: выходу K^+ из клетки предшествует интенсивный ток Na^+ в клетку. При этом в зоне раздражения на мембране клетки возникает обратное обычному распределение зарядов, т.е. снаружи электрический заряд становится отрицательным, а с внутренней поверхности — положительным. Возникающий на границе возбуждения потенциал при таком изменении электрического заряда мембраны значительно превышает потенциал покоя, что и обуславливает способность его распространять возбуждение. Возвращение K^+ в клетку и извлечение из нее Na^+ (катионный насос) происходит в следующей фазе и сопровождается затратой АТФ. В механизме перехода клетки из состояния покоя в состояние возбуждения с последующим восстановлением трансмембранного потенциала покоя важную роль играют Ca^{2+} . С влиянием их связывают интенсивности тока Na^+ и K^+ через мембрану во время ее деполяризации и восстановления потенциала покоя.

Интимный механизм перемещения катионов через клеточную мембрану при формировании потенциала действия, его распространении и восстановлении исходного состояния клетки остается не вполне ясным. Существует мнение, что поток ионов идет не через фосфолипидные структуры мембраны, а через своеобразные «каналы», образованные белковыми молекулами. Причем предполагают наличие молекул-проводников, перемещающих по этим «каналам» Na^+ и K^+ [Gage P. W., Hammil O. P., 1981; Roth S. H., 1979].

Помимо рассмотренных выше представлений об электрических процессах, сопровождающих возбуждение клеток, изложению современного понимания механизмов действия общих анестетиков целесообразно предпослать краткие сведения о структуре и функции межнейронных контактов. Для них характерны специфическая чувствительность к определенным эндогенным веществам (медиаторам) и также определенным фармакологическим средствам, некоторое замедление проведения возбуждения по сравнению с нервным волокном, односторонность проведения импульсов. Помимо этого, синапсы обладают способностью суммировать импульсы и трансформировать ритмическое возбуждение. По строению и функциональной характеристике синапсы ЦНС чрезвычайно разнообразны. Основными структурными элементами их являются терминалы приводящего и отводящего нервных волокон, пресинаптическая и постсинаптическая мембраны, синаптическая щель. В пресинаптических

окончаниях нервных волокон (преимущественно на границе с синаптической щелью) сосредоточены мельчайшие пузырьки с медиатором. Есть данные о том, что медиатор вырабатывается находящимися в пресинаптических терминалях митохондриями. Распространяющееся по нервному волокну возбуждение в виде потенциала действия, достигая пресинаптической мембраны, вызывает выделение первичной очень небольшой порции медиатора. Последний своим действием на рецепторы пресинаптической мембраны приводит к поступлению в синаптическую щель такого количества медиаторов, которое способно обеспечить передачу импульса на другой нейрон. При этом в результате возбуждения медиатором рецепторов постсинаптической мембраны формируется постсинаптический потенциал, а затем и потенциал действия, который, распространяясь, приводит нейрон в возбуждение. Большинство нейронов ЦНС через синапсы связано с сотнями и тысячами других нейронов, и каждый из поступающих от них импульсов приводит к образованию возбуждающего или тормозящего постсинаптического потенциала. В результате функциональное состояние того или иного нейрона в каждый данный момент зависит от взаимодействия потенциалов различного характера.

Современное понимание механизмов общей анестезии

Выяснение сложных механизмов действия общих анестетиков на процессы, связанные с формированием и распространением возбуждения в нервной системе, несмотря на резко возросшие в последние десятилетия методические возможности, связано с большими трудностями. Сложившееся представление об этих механизмах предусматривает влияние анестетиков прежде всего на процессы образования и распространения потенциала действия на уровне самих нейронов и, особенно, межнейронных контактов. Поскольку синапсы являются в рефлекторной цепи звеном не только наиболее сложным, но и наиболее подверженным влиянию на его функцию различного рода эндогенных и экзогенных факторов, тормозящее влияние анестетиков на передачу импульсов в них проявляется больше, чем на возбудимость мембраны нейрона.

Предположение о том, что общие анестетики реализуют свое специфическое действие в основном через синапсы, впервые высказал в 1906 г. известный английский физиолог Ch. Sherrington. В дальнейшем было установлено, что общие анестетики оказывают выраженное тормозящее действие на синаптическую передачу в дозах, которые существенно не влияют на распространение возбуждения по мембране нейрона. Для торможения распространения потенциала действия на мембране необходимы более значительные концентрации анестетика, хотя сам механизм торможения в том и другом случае аналогичен.

Механизм угнетения возбудимости нейронов и торможения синаптической передачи возбуждения под влиянием анестетиков полностью не раскрыт. При объяснении его некоторые исследователи исходят из того,

что молекулы анестетика образуют на мембране нейрона своеобразный плащ, затрудняющий прохождение через нее ионов и, следовательно, препятствующий процессу деполяризации мембраны. Другое представление основано на изменении под влиянием анестетиков функции катионных «каналов» клеточных мембран. Эти авторы допускают два варианта такого рода блокады. Первый из них сводится к перекрытию молекулами анестетика входа в «каналы», предназначенные для транспорта Na^+ . Второй вариант предусматривает такие изменения в структуре липидов мембраны или белковых ее элементов, которые лишают натриевые «каналы» способности раскрываться в ответ на возбуждение (рис.1). Есть предположение, что в этом процессе играют значительную роль Ca^{2+} , которые под влиянием анестетиков теряют подвижность и задерживаются в мембране.

Тот факт, что тормозящее влияние общих анестетиков на распространение возбуждения больше проявляется в синапсах, чем в пределах самого нейрона, вызвал интерес ряда исследователей. В этой области накоплены некоторые данные, свидетельствующие о вероятности действия анестетиков на различные звенья синаптической передачи возбуждения (рис.2). Выяснено, что торможение передачи возбуждения под влиянием некоторых анестетиков начинает проявляться на подходе к пресинаптической мембране. Здесь, в терминальной части нервного волокна, анестетики снижают гарантийный фактор потенциала действия. В самом синапсе влияние анестетиков может проявляться угнетением образования медиатора, снижением чувствительности к нему рецепторов пресинаптической и постсинаптической мембран. В результате уменьшается возможность формирования постсинаптического возбуждающего потенциала, необходимого для распространения возбуждения. Однако и в тех случаях, когда постсинаптический потенциал приводит к формированию потенциала действия, при небольшом гарантийном факторе он может гаснуть в результате действия анестетика на терминаль нервного волокна нейрона, воспринимающего возбуждение.

Естественно, что различные анестетики неодинаково влияют на основные функциональные звенья синапсов. Это связано как с неоднородностью последних, так и с особенностями свойств отдельных анестетиков. Одни из них тормозят передачу возбуждения преимущественно на уровне терминалей нервных волокон, другие — путем снижения чувствительности рецепторов мембран к медиатору или угнетения его образования.

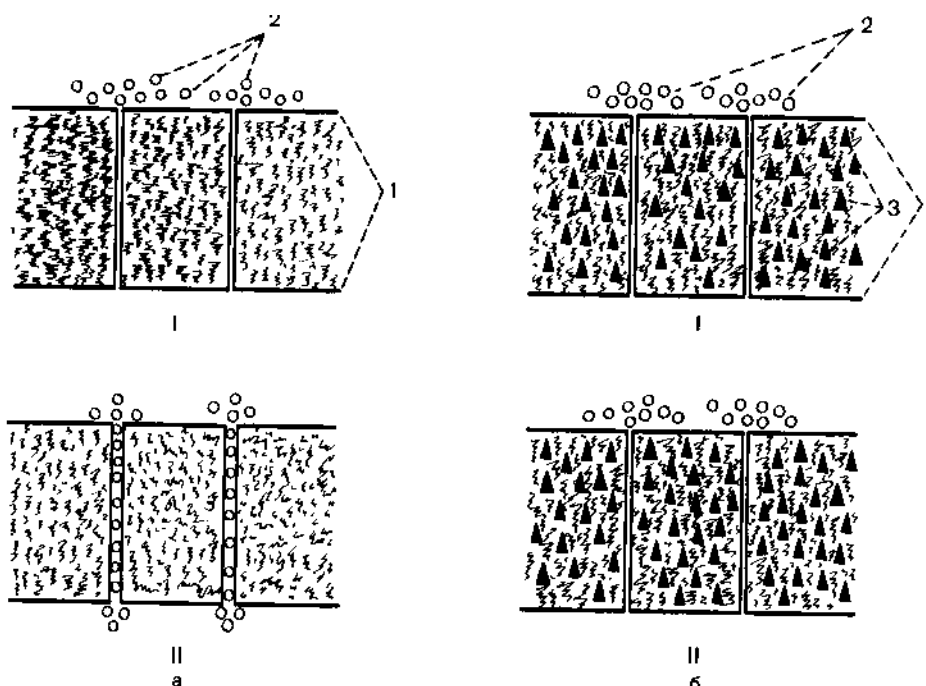


Рис.1. Натриевые каналы мембраны нейрона в физиологических условиях (а), при насыщении мембраны общим анестетиком (б).

I - до возбуждения, II — под влиянием потенциала действия, 1 — мембрана нейрона 2 — ионы Na^+ ; 3 — молекулы анестетика.

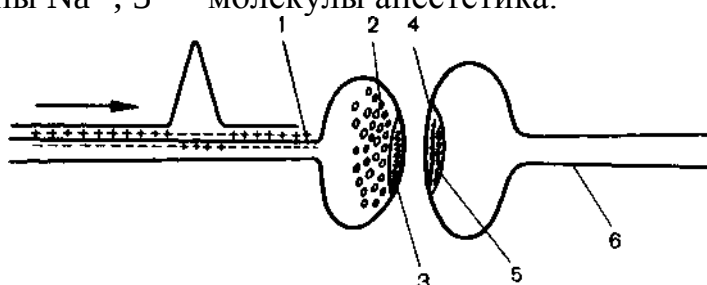


Рис.2. Вероятные зоны действия общих анестетиков на симпатическую передачу возбуждения¹

1 - пресинаптическая терминаль нервного волокна, 2 — зона образования медиатора 3 рецепторы пре синаптической мембраны, 4 рецепторы почсинаптической мембраны, 5 зона формирования постсинаптического потенциала действия 6 терминаль постсинаптического нервного волокна.

Косвенным подтверждением преимущественного действия общих анестетиков в зоне межнейронных контактов может служить функционирование недавно открытой антиноцицептивной системы организма. Она, в современном понимании, представляет собой совокупность механизмов, регулирующих болевую чувствительность и оказывающих тормозящее влияние на ноцицептивную импульсацию в целом. Больше других к настоящему времени изучен антино-цицептивный механизм, функционирующий на основе взаимодействия имеющихся в центральной нервной системе специфических рецепторов с оделенными опиатами. Поскольку по химической структуре последние близки морфину, эти рецепторы, взаимодействуя с экзогенными опиатами, также дают анальгетический эффект. Предполагают, что он возникает в результате

торможения ноцицеп-тивной импульсации на уровне синапсов спинного и головного мозга, т.е. на основе такого же механизма, который считают характерным и для наркотических веществ.

Несмотря на то что рассмотренное выше понимание механизма действия общих анестетиков еще не полностью обосновано фактическими данными по сравнению с разработанными ранее теориями наркоза, эта концепция представляется более целостной и в большей мере соответствует современному состоянию нейрофизиологии.

Однако при всей ценности сведений об интимном механизме действия анестетиков на электрические процессы в мембране, с которыми связаны формирование и распространение возбуждения, они не раскрывают сущности общей анестезии как своеобразного функционального состояния нервной системы организма. Поскольку в клинических условиях используемая концентрация анестетиков не вызывает полной ареактивности нейронов и блокады синаптической передачи, а лишь оказывает тормозящее влияние на их функцию, важно знать направление и последовательность функциональных изменений в зависимости от насыщения нервной системы наркотическими веществами. Дать научно обоснованный ответ на возникшие вопросы оказалось очень сложно. Существенный вклад в выяснение характера нейрофизиологических процессов, связанных с действием на организм наркотических веществ, внесли Н.Е. Введенский (1901), А.А. Ухтомский (1933), В.С. Галкин (1955) и др.

Особого внимания заслуживает объяснение влияния общих анестетиков на функцию нервной системы, которое дал и в значительной степени научно обосновал Н.Е. Введенский. Исходя из разработанной им теории парабиоза, он пришел к заключению, что наркотические вещества действуют на нервную систему как сильные раздражители и, подобно последним, вызывают соответствующие фазы парабиоза, которые характеризуются последовательным снижением физиологической лабильности отдельных нейронов и нервной системы в целом. При определенном для каждого анестетика уровне насыщения мозга снижение лабильности механизмов, лежащих в основе формирования и распространения нервных импульсов, достигает такой степени, которая обуславливает торможение функций ЦНС, проявляющееся клинически состоянием наркоза. В дальнейшем эта концепция получила развитие в трудах А.А. Ухтомского и некоторых других отечественных ученых.

В аспекте рассматриваемой концепции заслуживают внимания научные факты, полученные Т. Biscoe и R. Millar (1966) при выяснении влияния наркотических веществ на проведение вызванных импульсов различной частоты. Авторы установили, что на фоне одинакового насыщения общими анестетиками блокирующий эффект их тем значительнее, чем больше частота наносимых раздражений.

Концепция об изменении под влиянием наркотических веществ физиологической лабильности нейронов и, особенно, синапсов позволила приблизиться к пониманию того, что в каждый данный момент общей

анестезии степень торможения функции различных отделов мозга оказывается неодинаковой. Этот феномен может быть объяснен неодинаковой исходной функциональной лабильностью отделов мозга. Такое понимание нашло убедительное подтверждение в том, что наряду с корой больших полушарий наиболее подверженной тормозящему влиянию наркотических веществ оказалась функция ретикулярной формации, это явилось предпосылкой для разработки ретикулярной теории наркоза.

Развитию ретикулярной теории способствовали два важных научных факта, установленных при изучении функции ретикулярной формации: 1) она играет активирующую роль в отношении лежащих выше отделов ЦНС; 2) разрушение определенных зон ретикулярной формации вызывает состояние, близкое к медикаментозному сну или наркозу. Это привело к заключению о вероятной связи специфического действия наркотических веществ с влиянием их прежде всего на функцию ретикулярной формации. Экспериментальные исследования показали, что на фоне действия некоторых общих анестетиков не возникает характерная для обычных условий десинхронизация биотоков мозга в ответ на электрическое раздражение ретикулярной формации. Этот факт, установленный впервые G. Moruzzi и H. Magoun (1949), в дальнейшем был подтвержден другими исследователями.

Таким образом, сформировалось представление о том, что эффект общих анестетиков является результатом торможения рефлекторных процессов на уровне сетевидной субстанции мозга. При этом устраняется восходящее активизирующее влияние ее, что приводит к деафферентации вышележащих отделов ЦНС.

Несмотря на убедительные данные в пользу ретикулярной теории наркоза, которая в настоящее время получила широкое признание, результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что она не может быть признана универсальной. В частности, Т.М. Дарбинян и В.Б. Головчинский (1976) на основании экспериментальных данных показали, что при наркотизации диэтиловым эфиром и циклопропаном торможение функции мозга распространяется не от ретикулярной формации вверх, а в соответствии с ранее сложившимся представлением, т.е. сверху вниз.

Помимо этого, заслуживают внимания сообщения о том, что при общей анестезии барбитуратами более раннее торможение ретикулярной формации по сравнению с корой может быть результатом влияния анестетика не столько на нее, сколько на структуры спинного мозга, обеспечивающие афферентный поток импульсов [Белоярцев Ф.Ф., 1974].

Таким образом, со времени открытия наркоза и признания большого значения его в обеспечении условий для оперативных вмешательств учеными, теоретиками и клиницистами затрачено много усилий с целью выяснения механизма действия наркотических веществ и раскрытия физиологической сущности общей анестезии в целом. В этой области достигнуто очень многое. Однако проблема оказалась чрезвычайно сложной. Многие относящиеся к ней вопросы остаются без убедительного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Анохин П.К. Современное представление о физиологических механизмах центрального действия наркотиков // Общее обезболивание в хирургии.— М., 1955.— С. 28—66.

Белоярцев Ф.Ф. Компоненты общей анестезии.— М.: Медицина, 1974.— С. 114—130.

Введенский Н.Е. Возбуждение, торможение и наркоз 1901 г. // Избранные произведения.— М., 1951.— Т. 4.

Дарбинян Т.М., Головчинский В.Б. Механизмы наркоза.— М.: Медицина, 1972.

Галкин В.С. Краткий очерк теории наркоза: Лекции для врачей.— Л., 1953.

Калюжный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. — М.: Медицина, 1984.

Лиманский Ю. П. Физиология боли.— Киев: Здоров'я, 1986.

Ухтомский А.А. Физиологический покой и лабильность как биологические факторы - Собр соч.—Л, 1952.— Т. 4.