

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Чураков Вячеслав Олегович

**Влияние медикаментозной седации на механизмы консолидации и  
реконсолидации памяти у человека**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Зайцев Андрей Юрьевич

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ И СЕДАЦИИ НА КОНСОЛИДАЦИЮ И РЕКОНСОЛИДАЦИЮ ПАМЯТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	14
1.1 Влияние препаратов для общей анестезии и седации на мнемические структуры центральной нервной системы.....	15
1.2 Влияние препаратов для седации и анестезии на имплицитную и эксплицитную память .....	18
1.3 Влияние различных анестетиков на консолидацию памяти.....	21
1.3.1 Блокирование консолидации памяти .....	21
1.3.2 Стимуляция консолидации памяти .....	23
1.4 Реконсолидация памяти в анестезиологической практике .....	24
1.5 Пропофол и нейромедиаторы .....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30
2.1 Общая характеристика пациентов .....	30
2.2 Предоперационная оценка пациентов.....	36
2.2.1 Монреальская шкала оценки когнитивных функций .....	36
2.2.2 Физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) .....	36
2.2.3 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) .....	36
2.2.4 Тест замены цифровых символов .....	37
2.3 Протокол анестезии .....	37
2.4 Исследование концентрации нейромедиаторов.....	40
2.5 Протокол исследования консолидации памяти .....	40
2.6 Протокол исследования реконсолидации памяти.....	41
2.7 Статистическая обработка данных .....	43
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ СЕДАЦИИ НА КОНСОЛИДАЦИЮ И РЕКОНСОЛИДАЦИЮ ПАМЯТИ .....	45

3.1 Сравнительная оценка воздействия пропофола и дексмететомидина на кратковременную память и консолидацию долговременной памяти.....	45
3.1.1 Влияние седации на показатели кратковременной памяти .....	51
3.1.2 Влияние седации на показатели долговременной памяти .....	52
3.2 Глубокая седация пропофолом и реконсолидация памяти.....	55
ГЛАВА 4. НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ СЕДАЦИИ ПРОПОФОЛОМ.....	
ПРОПОФОЛОМ.....	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	71
ВЫВОДЫ .....	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	82
Приложение А .....	97
Приложение Б .....	98
Приложение В.....	99
Приложение Г .....	102
Приложение Д.....	103
Приложение Е .....	104
Приложение Ж.....	105
Приложение И .....	106
Приложение К.....	107

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Анестезиология с самого начала развивалась не только как наука о механизмах действия различных анестетиков и препаратов для анестезии, но и как инструмент для анализа ментальных процессов. Так, если одно из первых исследований по механизмам действия закиси азота было опубликовано в 1922 году в первом номере журнала *Anesthesia&Analgesia* [62], то уже в 1947 году Beecher Н.К. обосновал второе ключевое направление общей анестезии как метода исследования ментальных процессов [31].

В конце прошлого века развернулись активные исследования нейробиологических механизмов сознания и уже в 2000-х годах общие анестетики выступили в роли одного из инструментов для их изучения [85]. Вопросы сознания и сознательного опыта считаются важным разделом исследований в рамках фундаментальных механизмов анестезии и включают в себя как биофизические и молекулярные основы, так и изменения на уровне системной активности мозга [35,138].

Восприятие информации и сохранение ее в памяти является одним из наиболее ярких свойств субъективного опыта. В настоящее время, известно, что во время общей анестезии и седации происходит нарушение формирования памяти [29,69,106,131,136]. Однако, изучение процессов, лежащих в основе развития амнестического эффекта при применении различных анестезиологических препаратов, все еще недостаточно и требует более внимательного подхода. Таким образом, одним из актуальных разделов современной анестезиологии является исследование воздействия препаратов для седации и анестезии на мнемические процессы у пациентов с различными хирургическими вмешательствами.

На сегодняшний день, существует ряд процессов, к которым относятся восприятие информации, формирование кратковременной памяти (лабильный

след опыта) и долговременной памяти. Долговременная память формируется в результате стабилизации кратковременной памяти за счет механизма консолидации. В совокупности данные процессы составляют целостный феномен памяти. Гиппокамп, миндалина, кортикальные структуры являются одними из специализированных структур головного мозга человека, обеспечивающих долговременное сохранение консолидированного следа опыта [37,116,118]. Кроме того, существует возможность извлечения хранимой информации и ее перезаписи (реконсолидация памяти) [122]. Стоит отметить, что развитие амнезии во время седации и анестезии может происходить на любом из вышеперечисленных этапов, однако, обнаружение нарушения памяти в клинической практике возможно только при оценке воспроизведения воспринятого ранее материала [28].

ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы являются одними из обсуждаемых в литературе мишеней для воздействия анестезиологических препаратов, что реализуется в снижении нейронной активности структур ЦНС и развитии амнестического эффекта [37]. На нейронном уровне происходит угнетение процесса долговременной синаптической потенциации, ингибирование синаптической передачи между нейронами, что приводит к нарушению процессов синаптической пластичности [90,92]. Иными словами, полагается, что нарушение формирования памяти при воздействии анестезиологических препаратов происходит на этапе трансформации кратковременной памяти в долговременную. В то же время те мнемические следы, которые консолидировались до воздействия препарата остаются интактными.

Амнестический эффект седативных препаратов зависит от многих факторов, однако, влияние на него таких показателей как когнитивный статус, уровень тревоги и депрессии перед оперативным вмешательством изучен недостаточно и представляет особый интерес для исследования. Изменение эмоционального статуса перед оперативным вмешательством отмечается у большинства пациентов. Чаще всего это проявляется в повышении тревожности и появлении чувства страха, что неминуемо приводит к активации симпатoadреналовой системы и выработке стрессовых гормонов. В результате происходит активация

глюкокортикоидных рецепторов в головном мозге и формирование новых нейронных связей [113]. Амнестический эффект во время оперативного вмешательства является важным компонентом анестезии, поскольку формирование сознательной (эксплицитной) памяти во время анестезии может способствовать развитию тяжелых психологических последствий. Однако, согласно литературным данным, сознательная (эксплицитная) память формируется у 0,005-0,12 % пациентов, которым проводится общая анестезия [84]. Поэтому крайне актуальным является оценка вклада вышеуказанных показателей (когнитивные функции, тревога и депрессия) в амнестический эффект препаратов для интраоперационной седации, что позволит оптимизировать выбор режима седации.

Стоит отметить, что ряд нейромедиаторов, к которым относятся норадреналин (НА), дофамин (Д), ацетилхолин (АцХ),  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) и серотонин (С), принимают активное участие в формировании различных видов памяти [54]. В частности, НА улучшает запоминание и формирование долговременной эпизодической памяти в результате активации нейронных связей между миндалиной и гиппокампом, а его введение в базолатеральную миндалину или медиальную префронтальную кору показало активацию консолидации памяти у мышей [96]. Нельзя исключить, что препараты для анестезии и седации будут приводить к уменьшению или, напротив, увеличению концентрации нейромедиаторов, тем самым, способствуя развитию амнестического эффекта. Кроме того, особенно актуальным представляется возможность оценки влияния различных уровней седации на динамику концентрации различных нейромедиаторов. Это обусловлено тем, что ранее проведенные исследования были направлены на изучение изменений различных стрессовых гормонов при общей анестезии. Цель данных работ заключалась в поиске методики общей анестезии, которая бы максимально снижала стрессорный ответ на хирургический стимул. Однако, изменение концентрации различных нейромедиаторов при различных режимах седации у пациентов с

субарахноидальной анестезией ранее не изучалось и требует проведения дальнейших исследований.

Стоит обратить внимание на возможность влияния препаратов для анестезии и седации на память, которая была сформирована еще до оперативного вмешательства [130]. Согласно ряду работ консолидированная память может подвергаться изменению при ее извлечении путем напоминания и последующем применении различных методик. Особый интерес представляет возможность воздействия на реконсолидацию памяти агонистов ГАМК<sub>A</sub>-ергических рецепторов [113]. Стирание долговременной памяти, которая была консолидирована до оперативного вмешательства, является серьезной проблемой, которая недопустима при проведении анестезии. Для предотвращения развития подобных побочных эффектов представляется актуальным изучение влияния глубокой седации пропофолом на процесс реконсолидации памяти.

Таким образом, консолидация и реконсолидация памяти являются мнемическими процессами, на которые могут воздействовать препараты для анестезии и седации. Стоит отметить, что в отечественной литературе отсутствуют работы, посвященные влиянию седации на данные процессы, а в зарубежных источниках представлены весьма противоречивые данные и большинство работ проведены на животных [107,144]. Это, безусловно, диктует необходимость дальнейших исследований мнемических процессов у пациентов хирургического профиля, которым проводится интраоперационная медикаментозная седация.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день проведено большое количество исследований, посвященных механизмам развития амнестического эффекта при различных видах анестезии. Однако, как в отечественной, так и зарубежной литературе воздействие седации на процессы консолидации и реконсолидации памяти у пациентов с плановыми хирургическими вмешательствами до сих пор не изучено.

Более того, отсутствуют данные по уровню амнестического эффекта на различных этапах седации при применении пропофола и дексмететомидина. До сих пор оценка данного эффекта при седации носит субъективный характер и зависит от опыта анестезиолога.

Остается неопределенным влияние умеренной и глубокой седации на динамику изменений нейромедиаторов и их вклад в происхождение различных мнемических нарушений.

Стоит также отметить, что в современной литературе отсутствует генез развития спокойствия, стабилизации состояния, появления чувства удовлетворения при инфузии пропофола в субанестетической дозе и именно нейромедиаторный ответ может объяснять происхождение соответствующих эффектов.

Все вышеперечисленное диктует необходимость проведения исследований в данной области, поиска основных процессов, активность которых нарушается при различных видах интраоперационной седации. Полученные результаты позволят улучшить интраоперационное ведение пациентов.

### **Цели и задачи**

**Цель:** изучить процессы консолидации, реконсолидации памяти и нейромедиаторный ответ при медикаментозной седации, как компоненте анестезиологического обеспечения.

**Задачи:**

1. Провести сравнительный анализ влияния интраоперационной седации на консолидацию памяти при применении пропофола и дексмететомидина с учетом индивидуальных особенностей пациентов;
2. Оценить влияние глубокой седации пропофолом на реконсолидацию памяти;
3. Изучить влияние умеренной седации пропофолом на динамику изменений различных нейромедиаторов;



4. Провести анализ динамики изменения уровней различных нейромедиаторов при глубокой седации пропофолом.

### **Научная новизна исследования**

1. На основании изучения результатов воздействия различных вариантов седации на мнемические процессы впервые выявлено, что основным процессом, лежащим в основе амнестического эффекта во время интраоперационной седации, является нарушение способности удержания информации в кратковременной и, как следствие, долговременной памяти, причем влияние пропофола на данные процессы выражено сильнее по сравнению с дексмететомидином.
2. Впервые выявлено, что показатель когнитивных функций пациентов по Монреальской шкале является положительным предиктором запоминания информации во время интраоперационной седации пропофолом.
3. Впервые обнаружено, что основным нейромедиатором, объясняющим развитие вегето-стабилизирующего эффекта во время седации является НА. Концентрация НА снижалась в равной степени при умеренной и глубокой седации.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. В работе описано воздействие различных режимов медикаментозной седации на процессы консолидации и реконсолидации памяти. Определены основные факторы, которые влияют на развитие амнестического эффекта во время интраоперационной седации. Учет выявленных в предоперационном периоде факторов позволяет спрогнозировать уровень амнестического эффекта во время интраоперационной седации.
2. Седация пропофолом оказывает более выраженное амнестическое действие по сравнению с дексмететомидином.

3. Показано одинаковое снижение концентрации основного стрессорного гормона НА при умеренной и глубокой седации, что позволяет применять небольшие дозировки пропофола ( $1-1,5 \text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$ ) с целью уменьшения риска развития побочных эффектов.

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения анестезиологии-реанимации I ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В Петровского», Акт б/н от 15.05.2023, а также используются в процессе обучения на кафедре анестезиологии и реаниматологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Акт № 256 от 15.05.2023.

### **Методология и методы исследования**

В период с 2019 по 2022 г. на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и отделения общей анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ГКБ № 31 имени академика Г.М. Савельевой ДЗМ» проведено проспективное, простое слепое исследование 135 пациентов, которым выполняли малые ортопедические вмешательства с использованием регионарной анестезии и внутривенной седацией. Уровни седации отличались в зависимости от изучаемых процессов памяти: консолидация – умеренная с последующей глубокой седацией, реконсолидация – глубокая седация. Исследование концентрации нейромедиаторов включало в себя две группы с умеренной и глубокой седацией. В предоперационном периоде проводили оценку когнитивного и физического статуса, определяли уровень тревоги и депрессии. В интраоперационном периоде обеспечивали мониторинг глубины седации, а также «Гарвардский» стандарт мониторинга. Для определения концентрации нейромедиаторов плазмы крови использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Интраоперационная седация пропофолом и, в меньшей степени, дексмететомидином приводит к нарушению способности удержания информации в кратковременной и, как следствие, долговременной памяти.
2. Чем выше показатель когнитивных функций, тем больше вероятность запоминания информации во время интраоперационной седации пропофолом.
3. При умеренной и глубокой седации пропофолом происходит снижение концентрации НА, что реализуется в развитии вегето-стабилизирующего эффекта во время интраоперационной седации.
4. Глубокая седация пропофолом не влияет на реконсолидацию памяти, которая была закодирована за сутки до оперативного вмешательства.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, по направлениям исследований, так как освещает механизмы, методы, фармакологические и технические средства общей, регионарной и местной анестезии (пункт 1), анестезиологическое обеспечение и периоперационное ведение пациентов в специализированных разделах медицины (пункт 2).

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается объемом проанализированной литературы, дизайном исследования, достаточным объемом выборки и характеристикой клинических наблюдений, применением современных методов статистического анализа данных и интерпретации результатов в соответствии с целью работы и обозначенными задачами. Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических

данных, полученных в ходе проведенного исследования, наглядно подтверждены в представленных таблицах и рисунках.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов и тезисов на:

- Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (г. Москва, 2020, 2021 и 2022 г.);
- IX Международной конференции по когнитивной науке (МККН-2020, г. Москва);
- Международном форуме Cognitive Neuroscience-2020 (г. Екатеринбург);
- I Конгрессе «Безопасность в анестезиологии и интенсивной терапии» памяти академика РАН А.А. Бунятына (г. Москва, 2022 г.);
- Международной научно-практической конференции «XVI Международная зимняя школа по психологии состояний» (г. Казань, 2022 г.);
- IV Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (г. Санкт-Петербург, 2022 г.);
- VII Образовательном Форуме «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии» (г. Москва, 2023 г.);
- XXI Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, 2023 г.)

Апробация диссертации проведена на научной конференции кафедры анестезиологии и реаниматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 1 от 4 сентября 2023 года).

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в сборе материала, представленного в диссертации, разработке цели и задач исследования, формировании базы данных, аналитической и статистической обработке полученных результатов. Диссертант

принимал непосредственное участие в проведении предоперационного осмотра пациентов и анестезиологического обеспечения во время оперативного вмешательства, тестировании когнитивных функций, тревоги и депрессии. На следующие сутки после оперативного вмешательства проводил различные тесты для оценки влияния интраоперационной седации на консолидацию и реконсолидацию памяти. На основании полученных результатов автор самостоятельно сформулировал практические рекомендации по оптимизации интраоперационной седации при оперативных вмешательствах под субарахноидальной анестезией.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 109 страницах, состоит из введения и 4 глав, которые включают обзор литературы, характеристику использованных материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и 9 приложений; содержит 18 таблиц и 28 рисунков. Список литературы включает 144 источника (24 отечественных и 122 иностранных).

## **ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ И СЕДАЦИИ НА КОНСОЛИДАЦИЮ И РЕКОНСОЛИДАЦИЮ ПАМЯТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Исследование механизмов влияния различных препаратов для общей анестезии и седации на процесс формирования памяти является одним ведущих направлений современной нейробиологии и медицины. Изучение данного вопроса проводится достаточно длительное время, но несмотря на это, остается ряд существенных пробелов в понимании влияния препаратов для анестезии на различные мнемические процессы.

На сегодняшний день известно, что амнестический эффект при применении внутривенных и ингаляционных анестетиков носит обратимый характер [2,93,107]. Основным патогенетическим механизмом данного эффекта служит ингибирование межнейрональных взаимодействий различных отделов ЦНС, ответственных за формирование памяти [76,86,91]. Развитие амнестического эффекта зависит от многих факторов, ведущими из которых являются плазменная концентрация препарата для анестезии или седации, длительности его введения, наличия болевого раздражителя, когнитивного и эмоционального статуса пациента и др. [108,124,128]. Известно, что чрезмерная седация приводит к различным осложнениям, к которым относятся угнетение дыхательной и сердечно-сосудистой систем [40]. Кроме того, происходит выраженное снижение активности мнемических структур ЦНС, что, безусловно, вносит свой вклад в формирование различных видов памяти и может в дальнейшем приводить к когнитивным нарушениям [99].

По данным современной нейрофизиологии, основной процесс перехода информации из кратковременной памяти в долговременную носит название консолидация памяти [118]. Считается, что одним из возможных путей нарушения данного процесса является применение препаратов с ГАМК<sub>A</sub>-ергической активностью [105,144]. Кроме того, описан другой мнемический процесс, практически неизученный в анестезиологии, а именно

процесс реконсолидации памяти. Активация данного процесса начинается с вспоминания ранее полученной информации, после чего происходит ее перезаписывание и активная повторная консолидация [108]. Процессы консолидации и реконсолидации памяти активно изучаются в области нейрофизиологии, однако, в анестезиологии до сих пор не определена возможность влияния различных препаратов для анестезии и седации на данные виды памяти. Решение поставленных задач позволит определить основные мнемические процессы, активность которых нарушается при проведении анестезии, послужит толчком для дальнейшего изучения данной проблемы в рамках профилактики когнитивных нарушений в послеоперационном периоде.

### **1.1 Влияние препаратов для общей анестезии и седации на мнемические структуры центральной нервной системы**

Миндалины и гиппокамп являются важными структурами лимбической системы и принимают активное участие в формировании различных видов памяти [20,23]. Согласно ряду исследований в области анестезиологии, было обнаружено значимое изменение активности в области структур лимбической системы при применении различных препаратов для анестезии и седации [6,86].

Основная функция гиппокампа заключается в формировании декларативной памяти, при которой информация актуализируется произвольно и сознательно [115]. При страхе, эмоциональных потрясениях, стрессовых расстройствах происходит возбуждение сенсорных отделов коры головного мозга и таламуса, что реализуется в активации миндалины и формировании эмоциональной памяти [128]. Именно миндалина подвергается интенсивному возбуждению у пациентов при стрессорном воздействии во время оперативного вмешательства.

Установлено, что использование гипнотика пропофола в низкой дозировке ( $0,9 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ) значительно уменьшало активацию гиппокампально-парагиппокампального пути [52]. В то же время, активность миндалины, которая отвечает за формирование эмоциональной памяти, не

угнеталась, что свидетельствует о невозможности нарушения данного вида памяти при легкой седации.

Вместе с тем, в работе Alkire M.T. и соавт. (2001), выполненной на грызунах, было установлено, что при аверсивной стимуляции (удар током) и последующим внутривенным введением пропофола в дозировке  $25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  с достижением общей анестезии происходит блокирование активности базолатерального отдела миндалины [76]. В результате, на следующие сутки у грызунов отмечалось нарушение воспроизведения аверсивной памяти. При повреждении базолатеральной миндалины перед введением пропофола амнестический эффект не наблюдался.

Отсутствие амнестического эффекта в отношении аверсивного стимула также не наблюдалось при экспериментальном повреждении базолатерального отдела миндалины и системном введении ГАМК<sub>A</sub>-ергического препарата – диазепама [137]. Бикукилин известен своим антагонистическим действием в отношении ГАМК<sub>A</sub>-ергических рецепторов и при его введении в базолатеральную миндалину также отмечалось блокирование амнестического эффекта другого препарата бензодиазепинового ряда – мидазолама [32].

В совокупности эти данные ведут к предположению, что ГАМК<sub>A</sub>-ергические препараты реализуют свой анксиолитический эффект взаимодействуя с рецепторами базолатеральной миндалины [137]. Помимо уменьшения тревоги, страха и эмоциональной напряженности происходит нарушение формирования памяти, а именно ее эмоционального компонента.

Что касается центрального  $\alpha_2$ -адреномиметика дексмететомидина, то было установлено, что при его использовании в низкой дозе ( $0,15 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ) происходит нарушение формирования исключительно эмоционально нейтральной памяти и, согласно данным нейровизуализации, данный эффект связан со снижением электрической активности гиппокампа [56].

Стоит отметить, что миндалина и гиппокамп занимают существенное, но не единственное место в механизмах формирования памяти. Другую немаловажную роль берут на себя сенсорные кортикальные структуры, к которым относятся



зрительные, слуховые и тактильные зоны. При помощи данных отделов происходит восприятие новой информации, ее обработка в высших ассоциативных отделах головного мозга и формирование лабильной кратковременной памяти с дальнейшей трансформацией в долговременную память [110,118].

Согласно данным исследования, где пациентам выполняли функциональную магнитно-резонансную томографию, было обнаружено, что при наличии нового зрительного стимула происходит активация целого ряда структур головного мозга: зрительные и теменные области коры, нижняя лобная кора, таламус, веретенообразная извилина, гиппокамп и даже мозжечок [37]. При умеренной седации пропофолом, что соответствовало целевой плазменной концентрации  $1,2 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ , происходило значимое снижение активности вышеописанных структур за исключением нижней лобной коры [37]. Электрическая активность зрительной коры и веретенообразной извилины восстанавливалась до исходных значений в среднем через 15-20 минут после окончания инфузии пропофола. Спустя 40 минут после окончания введения пропофола происходило восстановление активности других структур головного мозга. Таким образом, амнестический эффект при седации развивается не только во время инфузии пропофола, но и на протяжении некоторого времени после ее окончания. Это подтверждается тем, что пропофол в вышеуказанной дозе приводил к продолжительному снижению активности структур ЦНС, которые участвуют в различных процессах формирования памяти.

При рассмотрении мнемических процессов на нейрональном уровне следует остановиться на механизме долговременной потенциации, который является основным в процессе синаптической пластичности [86,132]. Активация данного механизма способствует усилению взаимодействий между нейронами, которое сохраняется в течение длительного времени. Стоит отметить, что трансформация кратковременной памяти в долговременную происходит непосредственно за счет процесса долговременной потенциации [3,8,118].

Снижение активности долговременной потенциации наблюдалось в эксперименте на крысах, которым проводилось введение агониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов – пропофола [92]. В то же время, антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов пикротоксин блокировал эффект пропофола в отношении подавления межнейронального взаимодействия. Нарушение долговременной потенциации под воздействием пропофола наблюдалось, прежде всего, в области CA1 гиппокампа [106], что также отмечается и при применении ряда других ГАМК<sub>A</sub>-ергических препаратов [66].

Таким образом, многочисленные нейробиологические и клинические исследования указывают на влияние различных препаратов для седации и анестезии на память и способность вызывать амнезию. Независимо от механизма действия (ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы,  $\alpha_2$ -адренорецепторы и другие нейротрансмиттерные рецепторы), большинство препаратов для анестезии и седации реализуют свое амнестическое действие через снижение активности структур ЦНС. В данном разделе главы описана прямая связь между глубиной седации или анестезии и степенью угнетения тех или иных мнемических отделов ЦНС, отвечающих за формирование различных видов памяти. В результате, происходит активное снижение межнейронального взаимодействия на этом уровне, что, безусловно, может служить ключевым фактором в развитии мнемических нарушений.

## **1.2 Влияние препаратов для седации и анестезии на имплицитную и эксплицитную память**

Для последующего освещения проблемы влияния препаратов для анестезии и седации на различные виды памяти стоит обратить внимание на ее две важные составляющие. Данное разделение основано на особенностях запоминания, которые включаются у пациента в той или иной клинической ситуации. В первом случае память носит сознательный (эксплицитный) характер об интра- или периоперационных событиях. Формирование сознательной памяти во время

анестезии или седации чаще всего обусловлено преждевременным пробуждением пациента [26,36] и, согласно статистическим данным, запоминание интраоперационных событий происходит в среднем от 0,005 до 0,12 % случаев [84]. Данный вид памяти может способствовать развитию тяжелых психологических расстройств, снижению обращаемости за медицинской помощью и увеличению судебных разбирательств [17]. К основным проявлениям психических расстройств относятся появление тревожности, панических атак, а также посттравматических стрессовых расстройств [101].

Ко второму виду памяти относится бессознательная (имплицитная) память и подразумевает запоминание и последующее воспроизведение материала или действия без осознания самого факта его запоминания или воспроизведения [7,26].

В ряде работ изучалось влияние ГАМК<sub>A</sub>-ергических анестетиков мидазолама и пропофола на формирование имплицитной и эксплицитной памяти при умеренной и глубокой седации [51,103]. Нарушение формирования сознательной памяти происходило при применении данных препаратов в обоих режимах седации, бессознательной – только во время глубокой седации. Активность верхней височной извилины угнеталась при умеренной седации, средней височной извилины и нижней теменной доли при глубокой седации. Таким образом, можно сделать предположение, что формирование эксплицитной памяти обусловлено функционированием верхней височной извилины, в то время как электрическая активность средней височной извилины и нижней теменной доли ассоциирована с формированием имплицитной памяти. Однако, согласно ряду научных исследований, формирование бессознательной памяти описывалось при проведении глубокой седации и даже общей анестезии [103].

В ряде работ ученые пытались обнаружить связь между глубиной анестезии или седации и формированием эксплицитной и имплицитной памяти с использованием биспектрального индекса (BIS). При показателях BIS 70 формирование сознательной памяти значительно снижалось [68], в то время как нарушение формирования бессознательной памяти угнеталось при BIS 40-60 [26].

При выходе из анестезии и увеличении показателей BIS до 87 установлена возможность появления эксплицитной памяти [79]. Однако, существуют и парадоксальные клинические случаи, описывающие формирование сознательной памяти при тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола и ремифентанила [26].

Стоит отметить, что наличие болевого раздражителя во время оперативного вмешательства играет особую роль в формировании различных видов памяти. Доказательством этого служит работа Deerprouse С. и соавт. (2004), в которой изучалось воздействие анестезии на запоминание материала при его предъявлении непосредственно перед оперативным вмешательством и во время операции [141]. Как в одном, так и в другом варианте не было обнаружено формирования сознательной памяти. Отмечалось некоторое увеличение показателей бессознательной памяти при запоминании материала во время оперативного вмешательства, однако, разница была статистически незначима. Соответствующие результаты обусловлены тем, что при хирургическом вмешательстве происходит активация норадренергической системы с последующей стимуляцией мнемических отделов ЦНС [96,124]. Адекватная анальгезия и седация будет приводить к уменьшению афферентной импульсации, тем самым снижая вероятность запуска процессов формирования памяти.

Таким образом, не остается сомнений о влиянии препаратов для анестезии и седации на эксплицитную и имплицитную память. Воздействие на мнемические процессы во время анестезии зависят от многих факторов, ведущими из которых являются глубина анестезии и уровень анальгетического эффекта при хирургической стимуляции. Недостаточная анальгезия способствует увеличению высвобождения НА и кортизола, что, по-видимому, потенцирует формирование памяти.

### **1.3 Влияние различных анестетиков на консолидацию памяти**

Одним из мнемических процессов, который является возможной мишенью препаратов для анестезии и седации является консолидация памяти, то есть трансформация кратковременной памяти в долговременную [118]. Данный процесс достаточно хорошо изучен в области нейрофизиологии, однако, в анестезиологии остается ряд вопросов, требующих решения. В первую очередь, особый интерес представляет то, в какой момент происходит влияние анестезии на консолидацию памяти – до, во время или после воздействия препарата для анестезии или седации. Отсутствует четкое представление о степени нарушения данного процесса – угнетение, активация или отсутствие какого-либо влияния. Все это диктует необходимость изучения данной проблемы в рамках анестезиологии с целью более четкого понимания воздействия препаратов для анестезии на различные мнемические процессы.

#### **1.3.1 Блокирование консолидации памяти**

Блокирование консолидации памяти и развитие амнезии продемонстрировано в ряде экспериментах на животных при применении самых различных препаратов. Это происходит в результате их воздействия на процессы, которые включают в себя генетические изменения, межклеточные и внутриклеточные нарушения передачи сигналов в нейронах. Одним из возможных путей блокады синтеза новых белков в головном мозге является использование ингибитора синтеза белка анизомицина [110]. Это способствует нарушению трансформации кратковременной памяти в долговременную. Тот же эффект наблюдается и при воздействии на синаптическую передачу сигналов агониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов мусцимола [112].

В рамках изучения влияния пропофола на формирование долговременной пространственной памяти у крыс было проведено исследование, в котором оценивалась экспрессия матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в гиппокампе.

Известно, что содержание ММП-9 увеличивается при эффективном обучении [144].

Инфузия пропофола в дозе  $150 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ , что соответствовало общей анестезии, проводилась сразу после обучения. При тестировании на следующие сутки после анестезии обнаружен дефицит формирования пространственной памяти и уменьшение концентрации про-ММП-9 и ММП-9 в гиппокампе у крыс. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что амнезия при применении пропофола с достижением общей анестезии обусловлена нарушением трансформации кратковременной памяти в долговременную, что также подтверждается снижением активности ММП-9 в гиппокампе.

Обращает на себя внимание исследование Moon D.U. и соавт. (2020) у пациентов, которым выполнялась хирургическая коррекция косоглазия под общей анестезией с использованием пропофола и ремифентанила [107]. Согласно полученным результатам, было обнаружено нарушение формирования памяти в отношении эмоционально нейтрального материала, который предъявлялся за 13 минут до начала общей анестезии. Такой временной интервал позволяет исключить воздействие анестетиков на первоначальное кодирование памяти и объясняет развитие их амнестического эффекта в результате блокирования консолидации памяти [107].

Нарушение запоминания зрительного материала было также показано при его предъявлении во время инфузии пропофола с достижением умеренной седации [140]. Тем не менее, в ряде работ отмечается отсутствие влияния различных препаратов на консолидацию памяти [4,142]. Соответствующие результаты могут быть обусловлены поверхностной глубиной анестезии и сохранением активности мнемических структур ЦНС. При этом процесс долговременной потенциации, ответственный за консолидацию памяти, сохраняет свою активность [92].

### 1.3.2 Стимуляция консолидации памяти

Существует ряд работ, в которых описано парадоксальное влияние пропофола на формирование памяти. Оно заключается, напротив, в улучшении запоминания информации, которую пациент получает перед, либо во время анестезиологического пособия [105]. Данный эффект описан именно при применении пропофола, что, вероятнее всего, обусловлено его специфическим механизмом действия.

Подтверждение стимулирующего влияния пропофола на запоминание слов, предъявляемых перед операцией, было продемонстрировано в исследовании Stapleton C.L. и соавт. (2000) [117]. В экспериментах на крысах приведены аналогичные результаты, согласно которым введение пропофола в анестетической дозе ( $300 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) сразу или через 10 минут после обучения улучшало консолидацию аверсивных следов памяти [14,53].

Стимулирующее действие пропофола на консолидацию памяти в вышеуказанных исследованиях не укладывается в его классический механизм действия на ГАМК<sub>A</sub>-ергические рецепторы. Эндоканнабиодная система головного мозга является возможной мишенью в рамках развития соответствующего эффекта.

Одними из основных рецепторов данной системы являются каннабиноидные рецепторы 1 типа (CB1) [55]. Установлено, что они играют ключевую роль в консолидации эмоционально значимых следов памяти при воздействии на них эндоканнабиноидов, в частности анандамида [133]. При введении пропофола происходит развитие различных эффектов, в частности, повышение настроения, появление чувства эйфории и расторможенности, что также характерно для активации эндоканнабиноидной системы [50]. Описано одно из свойств пропофола, которое заключается в ингибировании фермента амидной гидролазы жирных кислот, разрушающего анандамид [133]. При этом происходит увеличение концентрации анандамида и активация процесса консолидации памяти.

В исследовании Hauer D. и соавт. (2011) описано агонистическое действие пропофола на СВ1 рецепторы, что реализуется в консолидации аверсивной памяти [105]. Римонабант, известный как антагонист СВ1 рецепторов, приводил к подавлению активирующего влияния пропофола на трансформацию кратковременной памяти в долговременную. При анализе концентрации анандамида в головном мозге через 8 минут после введения пропофола было обнаружено его значительное увеличение. Бензодиазепины и другие внутривенные и ингаляционные анестетики не показали влияния на эндоканнабиноидную систему, что согласуется с отсутствием работ, в которых описывается улучшение консолидации памяти при их применении [49].

Таким образом, воздействие внутривенных анестетиков на один из основных мнемических процессов, а именно консолидацию памяти, остается малоизученным и противоречивым. Дальнейшее изучение данной проблемы внесет определенный вклад в понимание фундаментальных механизмов анестезии, а также послужит толчком для использования полученных результатов в рамках профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции.

#### **1.4 Реконсолидация памяти в анестезиологической практике**

Трансформация кратковременной памяти в долговременную, а именно процесс консолидации памяти изучался достаточно долгое время. Консолидированная память может подвергаться изменению или «перезаписи» при ее извлечении, однако, стоит отметить, что процесс реконсолидации памяти остается мало исследованным и практически не изучался, в том числе и в области анестезиологии.

Одним из открытий, объясняющим рост количества исследований в этой области, является то, что стабильная консолидированная память при ее реактивации (извлечении) вновь трансформируется в лабильную, чувствительную к изменению [122]. Изменения данной памяти возможно проводить с использованием различных методик, после чего начинается процесс повторной



консолидации или реконсолидации [75,108]. Процесс реконсолидации памяти изучался в большей степени в области психологии [27,74]. При этом возможность влияния различных анестезиологических препаратов на реактивированную память остается не до конца изученной [108].

Одним из возможных способов влияния на реконсолидацию памяти в экспериментах на животных является использование ингибиторов синтеза белка [15]. В области психиатрии продемонстрировано успешное использование электросудорожной терапии (ЭСТ) в рамках лечения депрессии [27]. Блокирование процесса реконсолидации памяти было описано при использовании пропранолола [74]. Однако, при попытке нарушить повторную консолидацию негативных воспоминаний и посттравматических стрессовых расстройств применение пропранолола было неэффективным [100]. Неудача в блокаде повторной консолидации можно объяснить сложностью извлечения памяти и ее большой длительностью [122].

Для блокирования процесса реконсолидации памяти необходимо соблюдение ряда условий, к которым относятся реактивация (напоминание) долговременной памяти и применение препарата или другого рода воздействия для нарушения повторной консолидации [108]. Оценка амнестического эффекта должна проводиться не ранее чем через 24 часа после вмешательства.

Изучение процесса реконсолидации и понимание возможных путей стирания «старой» памяти в момент ее реактивации по-новому ставит вопрос о мнемических нарушениях при применении препаратов для анестезии и седации. Внутривенные гипнотики считаются относительно безопасными и эффективными средствами для проведения седации во время диагностических процедур и определенных оперативных вмешательств [11,98,120]. Однако, воздействие препаратов для анестезии и седации на ранее консолидированную память может служить неприятным осложнением.

На сегодняшний день известно, что ГАМК<sub>A</sub>-ергические рецепторы являются основной мишенью для целого ряда анестетиков [107]. Агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов способствовали нарушению реконсолидации памяти в

исследованиях на животных [83]. Более того, Galarza Vallejo и соавт. (2019) продемонстрировали, что у пациентов с диагностическими эндоскопическими вмешательствами введение пропофола с достижением глубокой седации нарушало процесс реконсолидации памяти, кодированной за 7 суток до диагностического вмешательства и реактивированной непосредственно перед инфузией пропофола [108]. Нарушение реконсолидации памяти наблюдалось через 24 часа после окончания глубокой седации пропофолом только для эмоционально негативных следов памяти.

Нарушение формирования эмоциональной памяти согласуется с данными, полученными при нейровизуализации головного мозга, в которых отмечается снижение электрической активности гиппокампа и миндалина при применении препаратов для общей анестезии [52,93]. Ингибирование норадренергической системы в области голубого пятна является еще одним возможным механизмом действия пропофола, обуславливающим его амнестический эффект [134].

Таким образом, несмотря на достаточно изученный амнестический эффект при применении анестетиков, остается ряд пробелов в понимании их влияния на долговременную память, которая была сформирована у пациента еще до оперативного вмешательства. Изменение приобретенной ранее памяти, вплоть до ее полного «стирания», является недопустимым побочным эффектом. Поэтому оценка возможного влияния препаратов для анестезии и седации на процесс повторной консолидации памяти требует дальнейшего изучения.

### **1.5 Пропофол и нейромедиаторы**

Пропофол является одним из внутривенных гипнотиков, который широко используется для анестезии и седации при различных оперативных и диагностических вмешательствах [97,127]. К основным преимуществам данного препарата относятся быстрое начало действия и пробуждение после анестезии, что обусловлено его фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями [121]. Пропофол в субанестетической дозе обладает особыми

эффектами не только на различные виды памяти, но и на психоэмоциональную сферу, что проявляется развитием эйфории, «приподнятого настроения», чувства «удовлетворения» [71]. Подобная парадоксальная реакция не укладывается в классическое представление о его механизме действия и может быть связана с изменением концентрации нейромедиаторов, к которым относятся НА, Д, АцХ, ГАМК, С [22,118].

Прежде всего, стоит обратить внимание на физиологическое изменение концентрации нейромедиаторов, в частности НА, при формировании памяти. При стрессовом воздействии НА вырабатывается мозговым слоем надпочечников и не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а лишь воздействует на восходящие проводящие пути, которые увеличивают активность норадренергических нейронов в ядрах одиночного пути и добавочном [42]. В результате взаимодействия НА с G-белками альфа- и бета-адренорецепторов происходит увеличение концентрации и внимания [33]. В дальнейшем следует активация гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и вырабатывается кортизол [140]. Это происходит через 15-30 минут после стрессового воздействия. Кортизол проникает через ГЭБ и стимулирует формирование нейронных связей через взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами, располагающимися в головном мозге [113].

Можно с уверенностью полагать, что НА участвует в различных процессах, начинающихся от кодирования информации до ее консолидации и последующего извлечения [117]. Введение НА в базолатеральный отдел миндалины, гиппокамп и медиальную префронтальную кору показало улучшение консолидации памяти у крыс [96]. Что касается других нейромедиаторов, то была показана вовлеченность дофаминергических и ацетилхолинергических систем не только в кодирование информации, но и в трансформацию кратковременной памяти в долговременную.

Таким образом, можно сделать предположение, что амнестический эффект пропофола и нарушение процессов консолидации и реконсолидации памяти связаны именно с изменением концентрации различных нейромедиаторов.

Основной мишенью пропофола, как и многих других препаратов для седации и общей анестезии, являются ГАМК<sub>A</sub>-ергические рецепторы [33]. Кроме того, описана его возможность активировать дофаминергическую систему мезолимбического пути головного мозга, что также происходит при применении различных психоактивных веществ [70]. При продолжительном введении пропофола (в течение 30 дней), напротив, отмечалось подавление активности дофаминергической системы [139].

Немаловажную роль в развитии специфического ответа на субанестетическую дозу пропофола может играть С. Данный нейромедиатор, также как и Д, участвует в патогенезе развития различных психических расстройств [138]. При этом, использование атипичных антипсихотиков, которые, в той или иной степени, влияют на обмен моноаминов (Д и С), уменьшает симптомы депрессии [25].

Таким образом, изменения концентрации С и Д при применении пропофола, вероятнее всего, позволят объяснить его эффекты на психоэмоциональное состояние пациентов.

В ранее проведенных исследованиях изучалось влияние различных видов общей анестезии на изменение концентрации стрессовых гормонов в ответ на хирургический стресс и было показано их дозозависимое снижение [38,71]. В то же время, крайне мало внимания уделялось изменению концентрации НА при использовании пропофола в качестве анксиолитического и седативного средства.

Другим нейромедиатором ЦНС, который играет особую роль в обучении и формировании памяти является АцХ [42,135]. Внутривенные анестетики, применяемые для проведения процедурной седации, обладают амнестическим действием и приводят к «растормаживанию» и, как следствие, снижению концентрации внимания. В результате, нельзя исключить, что развитие данных эффектов связано с нарушением секреции АцХ, что требует проведения дальнейших исследований.

Таким образом, в настоящее время увеличивается количество фундаментальных научных исследований в рамках влияния различных

препаратов для анестезии на мнемические процессы. Данная проблема изучается в большей степени со стороны профилактики развития когнитивных нарушений, однако, исследование базовых нейрофизиологических процессов в периоперационном периоде остается малоизученным. Научные работы в данной области являлись отдаленными от клинической практики, проводились на животных и добровольцах, обладали высокой инвазивностью, поэтому требуется проведение дальнейших исследований мнемических процессов в анестезиологической практике. Остается неопределенным влияние индивидуальных особенностей пациентов (тревога, депрессия, когнитивные функции) на способность формирования кратковременной и долговременной памяти во время интраоперационной седации. Изучение факторов, воздействующих на различные виды памяти, имеет важное научно-практическое значение для анестезиологической практики. Более четкое понимание влияния средств для медикаментозной седации и анестезии на различные виды памяти у человека увеличит безопасность пациента в периоперационном периоде, а также откроет новые горизонты для развития современной анестезиологии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика пациентов

В диссертационную работу включено 135 пациентов, которым выполнялись плановые ортопедические вмешательства с применением субарахноидальной анестезии и внутривенной седации. Средний возраст пациентов составил  $44,9 \pm 14,1$  лет (максимальный возраст – 70, минимальный – 18 лет). Преимущественное большинство пациентов были женского пола (66,2 %).

Настоящая работа проводилась с 2019 по 2022 год на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (зав. кафедрой, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог А.Г. Яворовский) и отделения общей анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ГКБ № 31 имени академика Г.М. Савельевой ДЗМ» (зав. отд. М. Ив. Ширяев). Была выполнена проспективная оценка влияния медикаментозной седации на консолидацию и реконсолидацию памяти и концентрацию нейромедиаторов плазмы крови у пациентов. Определение концентрации нейромедиаторов проводили в клинической лаборатории ГНЦ ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского». Проведение исследования одобрено Локальным этическим Комитетом (Выписка из протокола № 02-20 заседания Локального этического Комитета от 05.02.2020).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст от 18 до 70 лет;
3. Класс по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) I-II;
4. Ортопедические вмешательства на нижних конечностях (артроскопия коленного сустава, пластика передней крестообразной связки, корригирующая

остеотомия плюсневых костей) в условиях субарахноидальной анестезии с внутривенной седацией;

5. Показатели по Монреальской шкале оценке когнитивных функций (MoCa) 26 баллов и выше (исследование консолидации памяти);

6. Количество набранных баллов в тесте на замену цифровых символов (The Digit Symbol Substitution Test – DSST) 45 и выше (исследование реконсолидации памяти).

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от участия в исследовании и выполнении субарахноидальной анестезии;

2. Возраст младше 18 и старше 70 лет;

3. Аллергические реакции на компоненты анестезии;

4. Беременность;

5. Противопоказания к применению препаратов для анестезии;

6. Физический статус по ASA III и выше;

7. АВ-блокада II-III степени;

8. Показатели по MoCa менее 26 баллов;

9. Количество баллов по DSST менее 45 баллов;

10. Экстренный характер операции;

11. Острые заболевания ЦНС, сужение спинального канала и заболевания позвоночника в фазе обострения (спондилит, опухоль) или недавняя травма (перелом) позвоночника, гнойничковое поражение кожи в месте предполагаемой пункции или граничащее с местом пункции;

12. Неэффективная субарахноидальная анестезия;

13. Психические заболевания;

14. Прием антикоагулянтов, психотропных препаратов.

С октября по декабрь 2020 г. проводилось пилотное исследование, в котором оценивали влияние медикаментозной седации пропофолом на изменения плазменной концентрации различных нейромедиаторов. Лабораторные результаты концентрации нейромедиаторов (НА, АцХ, ГАМК, С, Д) получены в

апреле 2021 г. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (ID NCT04695509).

Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от глубины седации:

- Группа 1 – умеренная седация с использованием пропофола (n=12);
- Группа 2 – глубокая седация с использованием пропофола (n=12).

Группы значимо не отличались по возрасту, полу, антропометрическим признакам и продолжительности седации. Демографические и антропометрические показатели пациентов представлены в Таблице 1. На Рисунке 1 представлен дизайн исследования концентрации нейромедиаторов.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов в исследовании концентрации нейромедиаторов

Показатели	Умеренная седация (n=12)	Глубокая седация (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
Рост, 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

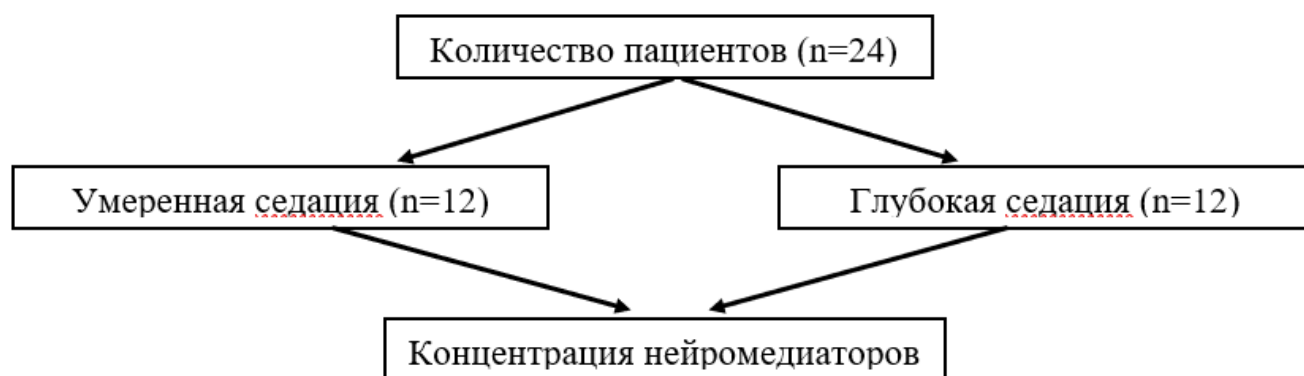


Рисунок 1 – Дизайн исследования концентрации нейромедиаторов



С мая 2021 г. по январь 2022 г. проводился набор пациентов для изучения влияния медикаментозной седации на консолидацию памяти. План исследования был зарегистрирован в системе ClinicalTrials.gov (ID NCT05045170).

Было случайным образом сформировано три группы в зависимости от применяемого препарата для седации:

- Группа 0 – контрольная (n=27);
- Группа П – пропофол (n=27);
- Группа Д – дексмедетомидин (n=26).

При расчете размера выборки использовали работу Moon и соавт. (2020) и рассчитывали получить сопоставимый эффект [107]. В исследовании Moon и соавт. (2020) пациентам за 13 минут до начала общей анестезии было необходимо запомнить эмоционально нейтральный материал в виде слов. Согласно полученным результатам, воспроизведение стимульного материала через 4,5 часа после обучения (послеоперационный период) было значимо выше в контрольной группе с местной анестезией по сравнению с группой, где применялась общая анестезия, и составило 93 % и 67 %, соответственно. Для расчета размера выборки использовали статистическую программу G\*Power. Для подтверждения значимых различий ( $p < 0,05$ ) со статистической мощностью 0,8 требовалось включение 24 пациентов в каждую группу. С целью компенсации возможного выбывания пациентов было запланировано включение в каждую группу 27 пациентов. Рандомизация пациентов проводилась с помощью генерации случайных чисел и носила блоковый характер. В интраоперационном периоде проводили маскирование используемого препарата для седации от испытуемых. В ходе исследования был исключен один испытуемый из группы Д в связи с отказом от дальнейшего участия.

Основные клинические характеристики участников исследования представлены в Таблице 2. Группы сопоставимы по данным показателям при попарном сравнении. Блок-схема исследования изображена на Рисунке 2.

Таблица 2 – Антропометрические и гендерные показатели исследуемых пациентов в исследовании консолидации памяти

Показатели	Группа 0 (n=27)	Группа II (n=27)	Группа Д (n=26)	P
Мужчины, n (%)	8 (29,6)	12 (44,4)	10 (38,5)	⊗ 0,398, ▽ 0,569,
Женщины, n (%)	19 (70,4)	15 (55,6)	16 (61,5)	□ 0,782
Возраст, лет	44,9±10,8	38,8±13,3	41,7±12,3	⊗ 0,207, ▽ 0,994, □ 1,000
Рост, см	172,0±9,61	171,0±8,46	173,0±10,9	⊗ 1,000, ▽ 1,000, □ 1,000
Вес, кг	83,2±18,0	76,4±14,3	75,0±15,8	⊗ 0,377, ▽ 0,204, □ 1,000

Примечание – Гендерный состав групп представлен числом больных (процент в группе); иные показатели указаны в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Уровень значимости различий между группами: ⊗ - группа 0 vs группа II, ▽ - группа 0 vs группа Д, □ - группа II vs группа Д



Рисунок 2 – Блок-схема исследования

С января 2022 г. по апрель 2022 г. проводился набор пациентов для изучения влияния глубокой седации пропофолом на реконсолидацию памяти. Исследование воздействия глубокой седации на реконсолидацию памяти являлось репликацией оригинального исследования Galarza Vallejo и соавт. (2019) [93]. Было рандомизировано сформировано 2 группы:

- Условие «рецепции» – предъявление двух историй на слайдах, сопровождающихся аудиозаписью, за сутки до оперативного вмешательства;
- Условие «генерации» – предъявление двух историй на слайдах с самостоятельной генерацией сюжета пациентами за сутки до оперативного вмешательства.

Группы сопоставимы по возрасту и антропометрическим признакам (Таблица 3). На Рисунке 3 представлен дизайн исследования влияния глубокой седации пропофолом на реконсолидацию памяти.

Таблица 3 – Общая характеристика исследуемых пациентов

Показатели	Условие «рецепции» (n=15)	Условие «генерации» (n=15)	P
Мужчины, n (%)	4 (27)	3 (20)	1,0
Женщины, n (%)	11 (73)	12 (80)	
Возраст, лет	43,0 [30,0; 57,0]	46,5 [42,8; 48,3]	0,62
Рост, см	173,0 [167,0; 176,0]	169,0 [165,0; 174,0]	0,48
Вес, кг	75,0 [63,0; 82,5]	68,0 [62,5; 71,0]	0,316

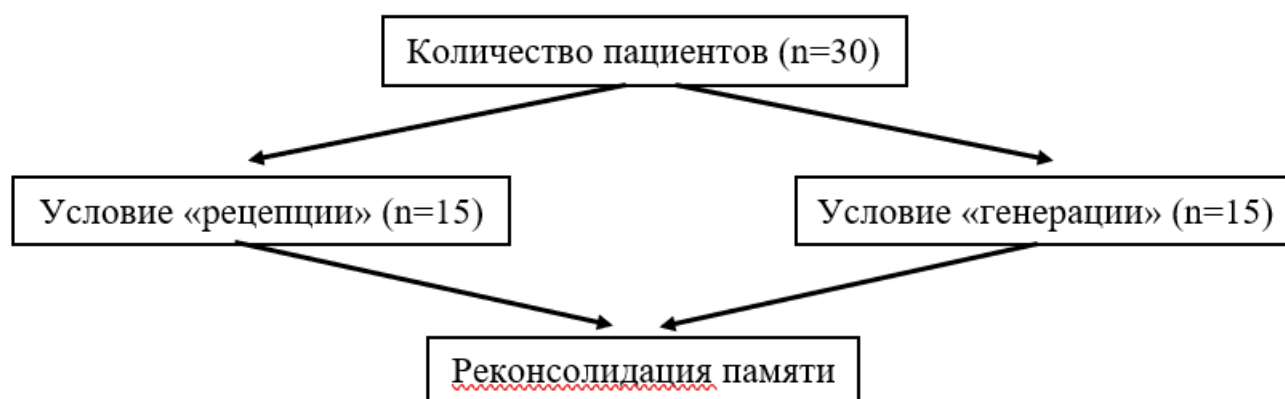


Рисунок 3 – Дизайн исследования

В предоперационном периоде у всех пациентов было получено добровольное информированное согласие.

## **2.2 Предоперационная оценка пациентов**

### **2.2.1 Монреальская шкала оценки когнитивных функций**

При изучении влияния медикаментозной седации на консолидацию памяти в предоперационном периоде использовалась шкала МоСа для оценки различных когнитивных сфер, включающих, в том числе, и память (Приложение А) [12]. Среднее время для прохождения данного теста составляло 10 минут. Максимально возможное количество баллов – 30, 26 баллов и более считается нормальным, 25 и менее свидетельствуют о наличии когнитивных нарушений. При выявлении нарушений по данной шкале пациенты не включались в исследование.

### **2.2.2 Физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов (ASA)**

Для оценки состояния пациентов перед хирургическим вмешательством на всех этапах исследования использовалась шкала ASA (Приложение Б). На сегодняшний день выделяют шесть классов физического статуса. В настоящее исследование были включены пациенты с отсутствием сопутствующих заболеваний и наличием легких системных заболеваний.

### **2.2.3 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)**

Для оценки уровня тревоги и депрессии и их возможного влияния на формирование памяти и концентрацию нейромедиаторов использовалась Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression

Scale – HADS, русскоязычная версия) [1]. Данная шкала содержит 14 вопросов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов. Шкала состоит из двух подшкал, первая из которых предназначена для оценки тревоги, а вторая для оценки депрессии. В соответствии с рекомендациями разработчиков шкалы, количество баллов более 10 интерпретировалось как клинически выраженная тревога/депрессия, 8-10 – субклинически выраженная тревога/депрессия,  $\leq 7$  – нормальные значения (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии).

#### **2.2.4 Тест замены цифровых символов**

В исследовании влияния глубокой седации на реконсолидацию памяти накануне оперативного вмешательства, а также через сутки после операции проводилась оценка зрительно-пространственного восприятия, скорости мыслительных процессов и концентрации внимания пациента при помощи DSST (Приложение Г). Данный тест включал в себя девять пар цифр и символов, за которыми следует список цифр. В течение 90 секунд пациенты как можно быстрее записывали соответствующий символ под каждой цифрой. Исследователем регистрировалось количество правильных символов.

Пациентам было необходимо набрать не менее 45 баллов для включения в исследование. При прохождении порогового значения считалось, что у испытуемого отсутствуют патологические нарушения познавательных функций. Повторное прохождение DSST на следующие сутки после оперативного вмешательства было необходимо для оценки возможного влияния седации на данные функции.

### **2.3 Протокол анестезии**

В пилотном исследовании концентрации нейромедиаторов в условиях операционной устанавливали два внутривенных периферических катетера

диаметром 18 или 20 G для проведения инфузионной терапии и забора венозной крови. В исследованиях консолидации и реконсолидации памяти при медикаментозной седации катетеризировалась только одна периферическая вена. Перед субарахноидальной анестезией проводилась волемиическая нагрузка Стерофундином из расчета  $6-8 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$ .

В асептических условиях под местной анестезией лидокаином на уровне L2 - L4 проводилась пункция субарахноидального пространства иглой 27 G типом Pencil Point. Появление ликвора в павильоне иглы служило критерием верификации субарахноидального пространства. После выполнения аспирационной пробы вводили  $0,15-0,2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  изобарического раствора бупивакаина.

Для тестирования сенсорного блока применяли оценку утраты тактильной чувствительности (тест «pinprick»), двигательного блока – тест Bromage. Уровень распространения анестезии достигал уровня не выше Th X-XI.

Внутривенную инфузию пропофола проводили по целевой концентрации (target-controlled infusion, TCI, модель Шнайдер (Shnider)). Для пациентов с умеренной седацией пропофолом TCI находился в диапазоне от 1 до  $1,5 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ , с глубокой – от  $1,5$  до  $2,0 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ .

Глубина седации оценивалась с помощью Ричмондской шкалы возбуждения и седации (RASS, Приложение Д) [21] и BIS (Приложение Е) (монитор А-2000ХР (Aspect Medical Systems, США)). Считали, что для умеренной седации по шкале RASS значения составляли «-2» - «-3» (при вербальном контакте закрывает глаза меньше, чем через 10 секунд или любые движения (но не зрительный контакт) в ответ на голос) и показатели BIS 70-90. Для глубокой седации: шкала RASS «-4» (никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию), BIS – 60-70.

В исследовании консолидации памяти показатели целевой плазменной концентрации составляли  $1-1,5 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$  вначале седации (10-15 минут), что соответствовало легкой седации и оценивалось по шкале RASS (при вербальном контакте пациент закрывает глаза меньше, чем через 10 секунд) [21] и

показателям BIS – 70-90. Поддержание контакта с пациентом вначале седации требовалось для предъявления стимульного материала и оценки кратковременной памяти. После этого значения TCI увеличивались до 1,5-2 мкг•мл<sup>-1</sup>, что соответствовало глубокой седации (RASS – никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию, BIS – 60-70).

Режим медикаментозной седации был аналогичным при использовании дексмедетомидина. Введение дексмедетомидина начиналось с нагрузочной дозы 1,0 мкг•кг<sup>-1</sup> в течение 10 минут. Поддерживающая доза составляла 0,6-0,7 мкг•кг<sup>-1</sup>•час<sup>-1</sup> с дальнейшим титрованием в диапазоне от 0,2 до 1 мкг•кг<sup>-1</sup>•час<sup>-1</sup>.

Инфузия пропофола или дексмедетомидина прекращалась за 10 минут до окончания оперативного вмешательства. В контрольной группе седация не проводилась.

В исследовании воздействия глубокой седации пропофолом на реконсолидацию памяти показатели TCI составляли 1,5-2 мкг•мл<sup>-1</sup>. Изменение скорости введения препарата также проводилось на основании шкалы RASS и показателей BIS. Длительность седации в исследуемых группах представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Длительность седации в исследуемых группах

Исследование	Группа	Длительность седации	P
Нейромедиаторы	Умеренная седация	40,5 [32,5; 54,5]	0,56
	Глубокая седация	40 [30; 46,5]	
Консолидация памяти	Контрольная	-	0,61
	Пропофол	49,4±16,8	
	Дексмедетомидин	52,0±20,7	
Реконсолидация памяти	Условие «рецепции»	50 [36,5; 61,5]	0,26
	Условие «генерации»	45 [33,5; 53,5]	

Для обеспечения безопасности пациентов применяли «Гарвардский» стандарт мониторинга: НАД, ЧСС, ЭКГ, SpO<sub>2</sub>, капнография, термометрия

(монитор InteliiVue MP40, Philips Medizin Systeme Boblingen GmbH, Германия) [125].

#### **2.4 Исследование концентрации нейромедиаторов**

Забор крови для определения концентрации нейромедиаторов проводили на следующих этапах:

- 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 Becton Dickinson (BD) Vacutainer 10 мл с K2 ЭДТА этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) при 4000 об/мин в течение 8 мин, а выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа 363706 BD Microtainer 0,5 мл с K2 ЭДТА и замораживалась при температуре -20°C до момента проведения анализа. Методом твердофазного ИФА (IBL, Гамбург) было проведено количественное определение Д (Кат. № Re59161), С (Кат. № Re59121), ГАМК, АцХ (Кат. № Re59161) и НА (Кат. № 59261).

#### **2.5 Протокол исследования консолидации памяти**

Стимульный материал для запоминания включал в себя три ряда слов (например, «стол», «вода», «кот», «лес», «брат»). Каждый ряд состоял из пяти эмоционально нейтральных слов, сбалансированных по частотности применения. Слова последовательно прослушивались пациентами через наушники два раза, после чего пациенты повторяли услышанное. Стимульный материал предъявлялся трижды: 1 этап/набор 1 – непосредственно перед началом седации (RASS 0, BIS 95-100), 2 этап/набор 2 – через 5-10 минут после начала седации (RASS «-1» - «-2», BIS 70-90), 3 этап/набор 3 – через 10 минут после окончания седации и восстановления ясного сознания (RASS 0, BIS 90-100).



Таким образом, все пациенты прослушивали и повторяли три набора слов (Приложение Ж). Через 5 минут после прослушивания слов на 2-м этапе проводилось тестирование влияния интраоперационной седации на способность удержания воспринятого материала в кратковременной памяти. Для этого анестезиолог отвлекал испытуемого короткой беседой, после чего просил еще раз повторить недавно предъявленные 5 слов (тест кратковременной памяти).

Для определения влияния медикаментозной седации на консолидацию долговременной памяти оценивали воспроизведение и узнавание слов, в среднем, через 24 часа после оперативного вмешательства (тест долговременной памяти). Учитывались все слова, прослушанные пациентами до, во время и после завершения введения препаратов.

На следующие сутки после седации оценивалось произвольное воспроизведение предъявленных ранее стимулов, где фиксировалось количество правильно названных слов. После этого проводился тест на узнавание 15 экспериментальных слов в списке, который также включал в себя 10 новых слов-дистракторов. Результат теста на узнавание анализировали с учетом вероятности ложноположительных ответов, измеряемых количеством выбранных дистракторов (Приложение И).

## **2.6 Протокол исследования реконсолидации памяти**

Исследование включало в себя 3 этапа:

- 1 этап: за сутки до оперативного вмешательства – кодирование в памяти стимульного материала;
- 2 этап: непосредственно перед началом глубокой седации – реактивация (напоминание) одной из историй;
- 3 этап: через сутки после операции – тестирование памяти.

На первом этапе пациентам предъявлялись две истории, которые включали в себя сменяющиеся с интервалом в 20 секунд изображения. Истории показывались в случайном порядке. Каждая история состояла из 11 слайдов.

Слайды 1-4 представляли условно эмоционально нейтральный компонент: «Мама с сыном отправляются к отцу на работу» и «Две сестры отправляются к своему брату, чтобы выпить». Слайды 5-8 включали эмоционально негативную составляющую: «С мальчиком случилось происшествие и ему помогают врачи» и «Одну из сестер похитил преступник и её спасают полицейские». Слайды 9-11 представляли условно нейтральную развязку: «После успешно выполненной операции мама отправилась забрать второго ребенка из детского сада» и «После спасения одной из сестер по пути домой они покупают сэндвич».

В первой группе проводилось звуковое сопровождение данных историй (Приложение К). Во второй группе перед началом каждой истории пациентам сообщалась ее фабула («мать с сыном отправляются к отцу на работу, но по пути с мальчиком случается происшествие» и «две сестры отправляются к своему брату, чтобы выпить, но по пути с одной из них случается происшествие»). Затем по ходу предъявления слайдов пациенты придумывали и проговаривали соответствующую слайдам историю. Предполагалось, что при самостоятельном придумывании историй происходит более сильная активация мнемических процессов (запоминание, сохранение и воспроизведение информации), чем при пассивном восприятии стимульного материала. В результате, в группе с генерацией историй блокада реконсолидации следов памяти могла быть затруднена.

Второй и третий этапы не отличались между группами. Вторым этапом осуществлялся в интраоперационном периоде непосредственно перед введением пропофола. На данном этапе проводилось реактивация мнемического следа одной из двух предъявленных ранее историй, для чего показывался первый слайд с графической маской, закрывающей часть изображения (сына для первой истории и одну из девушек для второй, Приложение К).

История для напоминания выбиралась случайным образом. Пациенту последовательно задавались три вопроса, которые относились к части слайда за маской (например, «Кто или что было видно за маской?»). Если пациент затруднялся ответить или давал неправильный ответ, предлагалось на выбор два

варианта ответа (например, «Мальчик или девочка?»), ответы записывались. После получения ответов на три вопроса маска снималась и на короткое время показывалось полное изображение данного слайда истории, после чего осуществлялась инфузия пропофола с достижением глубокой седации.

Тестирование запоминания обеих историй проводили на следующие сутки (3 этап) при помощи теста с выбором ответа. Часть вопросов относились к элементам слайдов, которые были непосредственно на них изображены, поэтому для обеих групп возможен один верный ответ (например, «Кроме автомобиля, что было изображено на слайде?» — а) скорая помощь, б) буксировщик, в) другие проезжающие автомобили, г) припаркованный автомобиль на заднем плане). Другие вопросы касались смысловых значений истории (например: «Почему мать с сыном оказались возле госпиталя?»). Данные вопросы зависели от сюжета, поэтому в группе с самостоятельным придумыванием истории возможны различные ответы. Для таких вопросов в обеих группах добавлялся пункт «Другое», где предоставлялась возможность указать произвольный ответ. Оценка верности ответов на данные вопросы проводилось для обеих групп вручную.

## **2.7 Статистическая обработка данных**

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 11.0 (Stat Soft Inc., США). Для определения нормальности распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Анализ категориальных переменных проводили с помощью точного критерия Фишера.

Для оценки результативности воспроизведения и узнавания наборов слов в зависимости от момента первичного кодирования использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями и межгрупповым фактором типа седации.

Для установления влияния седации на воспроизведение и узнавание наборов слов, предъявленных на различных этапах, был проведен ковариационный анализ (ANCOVA) с введением типа препарата для седации в

качестве межгруппового фактора и показателей опросников HADS – тревога, HADS – депрессия, баллов по шкале оценки когнитивных функций МосА и эффективности интраоперационного теста кратковременной памяти (ТКП) в качестве ковариат. Обнаружившие значимость ковариаты были включены в линейный регрессионный анализ в качестве предикторов успешности тестов кратковременной или долговременной памяти для каждой из групп. Апостериорный тест Бонферрони проводили для учета множественных сравнений между тремя группами.

При изучении влияния медикаментозной седации на концентрацию нейромедиаторов и реконсолидацию памяти для сравнения количественных переменных между группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Для изучения связи между показателями шкалы HADS и концентрацией НА применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Непараметрический тест Фридмана использовали для сравнения концентрации нейромедиаторов на трех этапах. Для множественного попарного сравнения 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 —  $p < 0,05$ .

В исследовании реконсолидации памяти для множественного попарного сравнения количества верных ответов между слайдами 1-4, 5-8 и 9-11 реактивированной и нереактивированной историй в группах «рецепции» и «генерации» использовался post-hoc анализ Durbin-Conover.

### **ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ СЕДАЦИИ НА КОНСОЛИДАЦИЮ И РЕКОНСОЛИДАЦИЮ ПАМЯТИ**

Известно, что нарушение формирования различных видов памяти является одним из эффектов препаратов для анестезии и седации. В рамках данной главы описывается влияние седации пропофолом и дексмететомидином на кратковременную память и консолидацию долговременной памяти. Важность изучения данной проблемы не оставляет сомнений. Это обусловлено тем, что амнезия является одним из важных эффектов препаратов для интраоперационной седации. Поэтому понимание основных мнемических процессов и оценка возможного влияния на данные процессы индивидуальных особенностей пациентов остается важной научной задачей.

Еще одним разделом мнемических процессов, требующим внимания, является повторная консолидация памяти под воздействием пропофола. В рамках данной главы описывается возможность влияния глубокой седации на эмоционально негативные и нейтральные следы памяти при их реактивации (напоминании) непосредственно перед введением препарата.

#### **3.1 Сравнительная оценка воздействия пропофола и дексмететомидина на кратковременную память и консолидацию долговременной памяти**

При изучении влияния медикаментозной седации на консолидацию памяти показатели по шкале тревоги в группе 0 составляли  $5,48 \pm 4,23$  (95 % ДИ 3,89-7,08), группе II –  $4,96 \pm 4,25$  (95 % ДИ 3,36; 6,56), группе Д –  $5,92 \pm 3,52$  (96 % ДИ 4,57-7,28) (Рисунок 4).

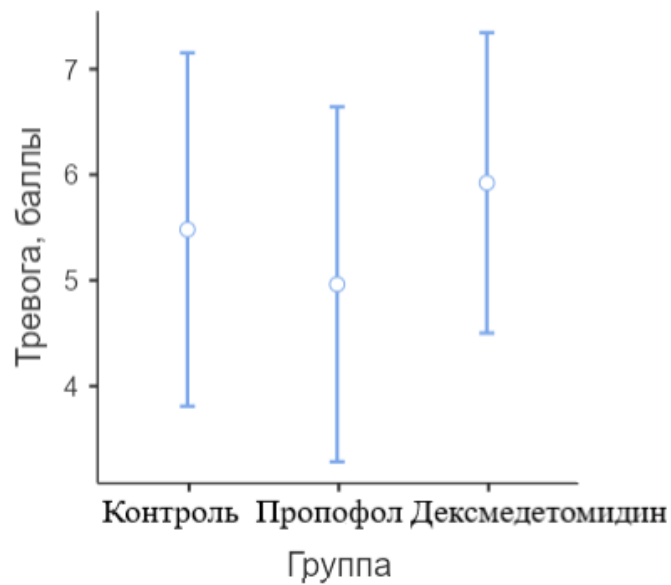


Рисунок 4 – Показатели тревоги по шкале HADS в предоперационном периоде в исследовании консолидации памяти

При апостериорных попарных сравнениях не было выявлено значимых отличий между группами (группа 0 vs П  $p=1,000$ , группа 0 vs Д  $p=1,000$ , группа П vs Д  $p=1,000$ ).

При анализе депрессии в предоперационном периоде отмечали следующие показатели: группа 0 –  $2,78 \pm 2,29$  (95 % ДИ 1,91-3,64), группа П –  $2,96 \pm 2,71$  (95 % ДИ 1,94-3,99), группа Д –  $4,04 \pm 2,78$  (95 % ДИ 2,97-5,11) (Рисунок 5).

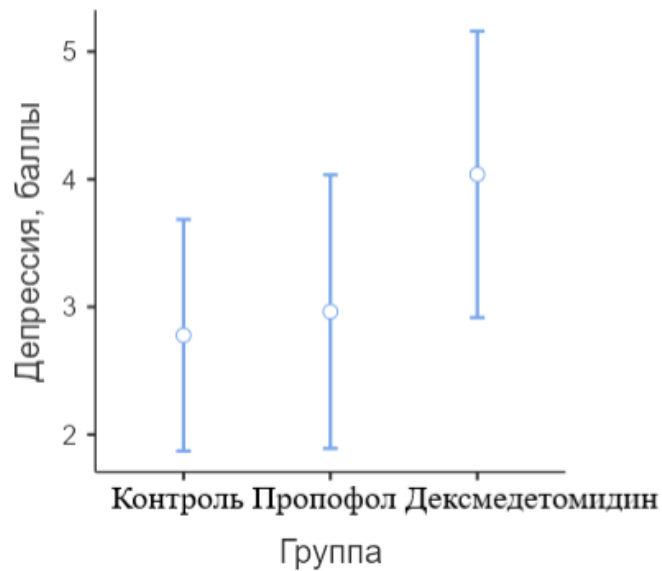


Рисунок 5 – Показатели депрессии по шкале HADS в предоперационном периоде в исследовании консолидации памяти

При попарном сравнении также не было выявлено значимых отличий между группами (группа 0 vs П  $p=1,000$ , группа 0 vs Д  $p=0,245$ , группа П vs Д  $p=0,409$ ).

Показатели когнитивных функций по шкале MoCa составляли в группе 0 –  $27,6 \pm 1,28$  (95 % ДИ 27,1-28,1), группе П –  $27,7 \pm 1,36$  (95 % ДИ 27,2-28,2), группе Д –  $27,8 \pm 1,29$  (95 % ДИ 27,4-28,3) (Рисунок 6).

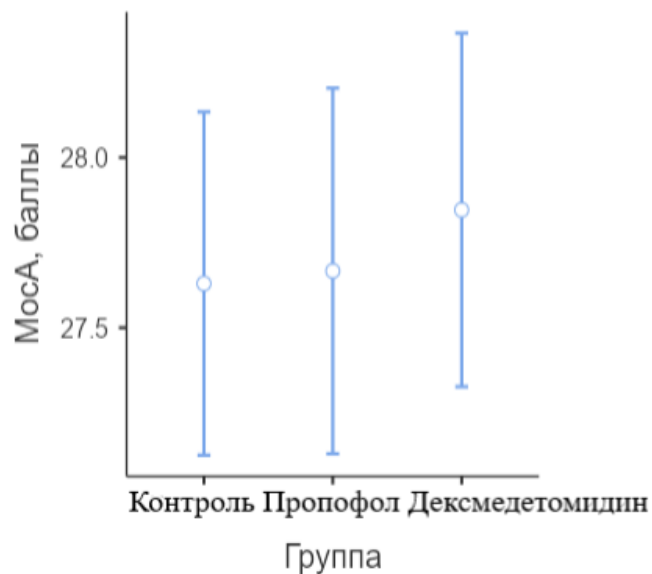


Рисунок 6 – Показатели когнитивных функций по шкале MoCa в предоперационном периоде

При попарном сравнении не было выявлено значимых отличий между группами (группа 0 vs II  $p=1,000$ , группа 0 vs Д  $p=1,000$ , группа II vs Д  $p=1,000$ ).

В Таблице 5 представлены предоперационные показатели когнитивных функций, тревоги и депрессии в группах.

Таблица 5 – Предоперационные показатели шкале HADS и MoCa в исследовании консолидации памяти

Показатель	Группа 0, n=27	Группа II, n=27	Группа Д, n=26	Р
Тревога, баллы	5,48±4,23	4,96±4,25	5,92±3,52	⊗ 1,000, ∇ 1,000, □ 1,000
Депрессия, баллы	2,78±2,29	2,96±2,71	4,04±2,78	⊗ 1,000, ∇ 0,245, □ 0,409
MoCa, баллы	27,6±1,28	27,7±1.36	27,8±1,29	⊗1,000, ∇ 1,000, □ 1,000

Примечание – Показатели указаны в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Уровень значимости различий между группами: ⊗ - группа 0 vs группа II, ∇ - группа 0 vs группа Д, □ - группа II vs группа Д

Все пациенты успешно повторяли наборы слов после их двукратного прослушивания до, во время и после введения препаратов для седации (либо в аналогичное время без седации). Это доказывает интактность восприятия и первичного кодирования материала в кратковременную память, несмотря на наличие седации или других факторов. Однако, через сутки после оперативного вмешательства воспроизведение и узнавание наборов слов значимо отличалось между группами.

На начальном этапе анализа оценивались показатели воспроизведения и узнавания наборов слов в зависимости от этапа первичного кодирования (Рисунок 7, 8). Выявлен сильный эффект пропофола и дексмететомидина на формирование долговременной памяти (для воспроизведения:  $F(2, 77)=78,636$ ,  $p<0,001$ ,  $\eta_p^2=0,576$ ;



для узнавания:  $F(2, 77)=88,84$ ,  $p<0,001$ ,  $\eta_p^2=0,474$ ). Обнаружено взаимодействие между видом седации и внутригрупповым фактором (воспроизведение или узнавание), что доказывает наличие отличий в динамике изменений долговременной памяти между группами с седацией и без нее (для воспроизведения:  $F(2, 77)=5,235$ ,  $p=0,001$ ,  $\eta_p^2=0,120$ ; для узнавания:  $F(2, 77)=13,08$ ,  $p<0,001$ ,  $\eta_p^2=0,210$ ). После проведения множественных попарных сравнений были получены следующие результаты: показатели воспроизведения и узнавания набора слов № 1, прослушанного до начала оперативного вмешательства, были значимо выше по сравнению с наборами слов № 2 и № 3 в группах с интраоперационной седацией пропофолом и дексмететомидином (во всех случаях  $p<0,001$ ), а в группе без седации только по сравнению с набором № 3 ( $p<0,001$ ).

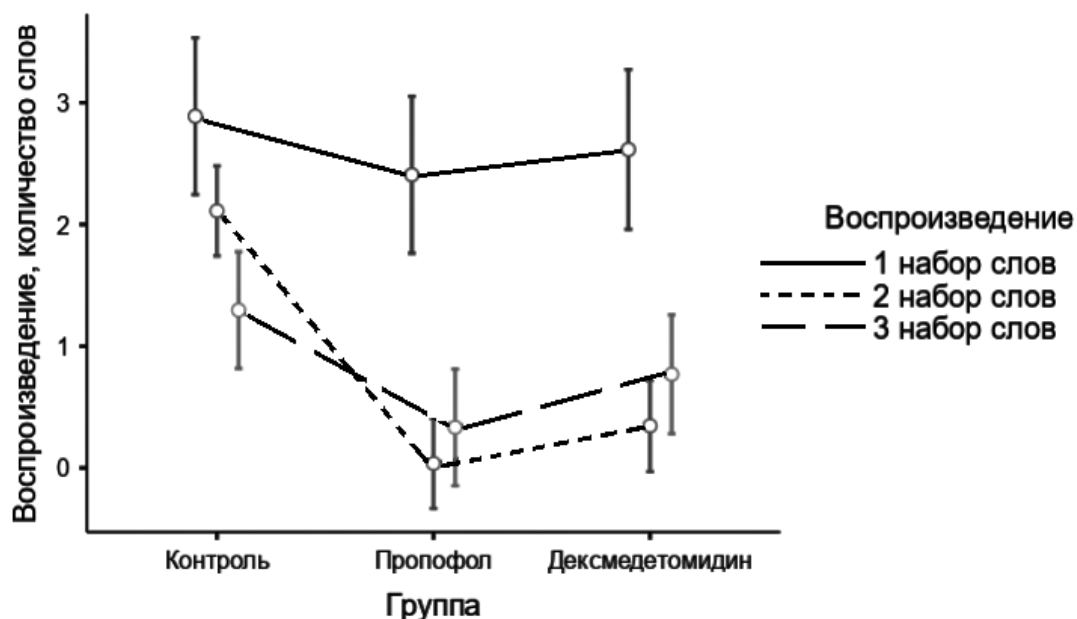


Рисунок 7 – Средняя продуктивность воспроизведения наборов слов через сутки после оперативного вмешательства

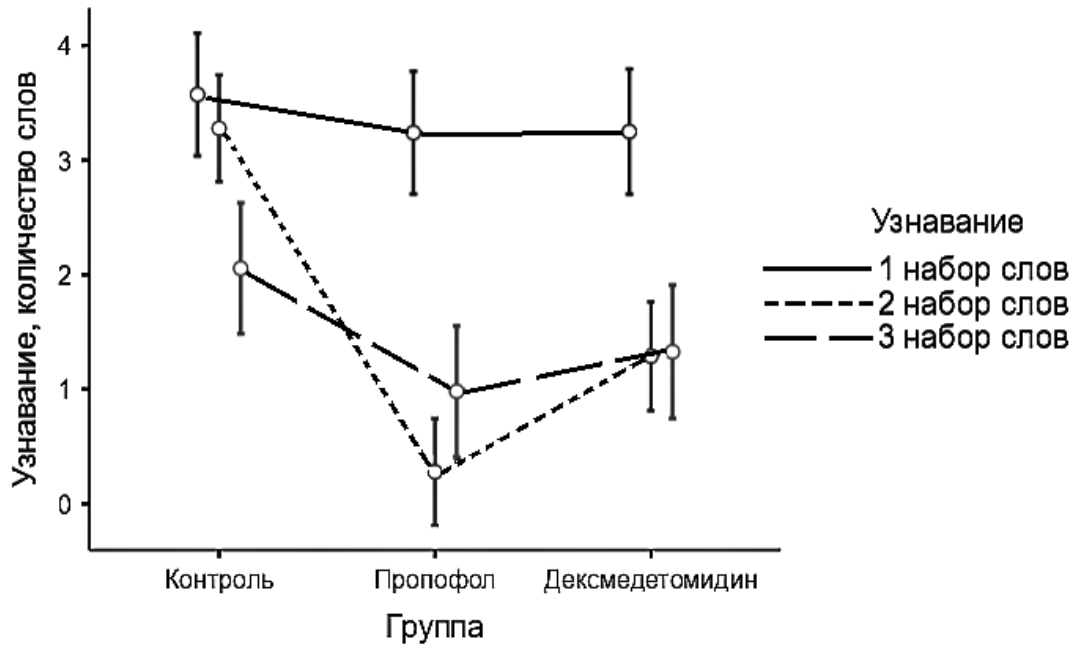


Рисунок 8 – Средняя продуктивность узнавания наборов слов через сутки после оперативного вмешательства

Результаты основного анализа для воспроизведения и узнавания в схематической форме представлены на Рисунке 9.

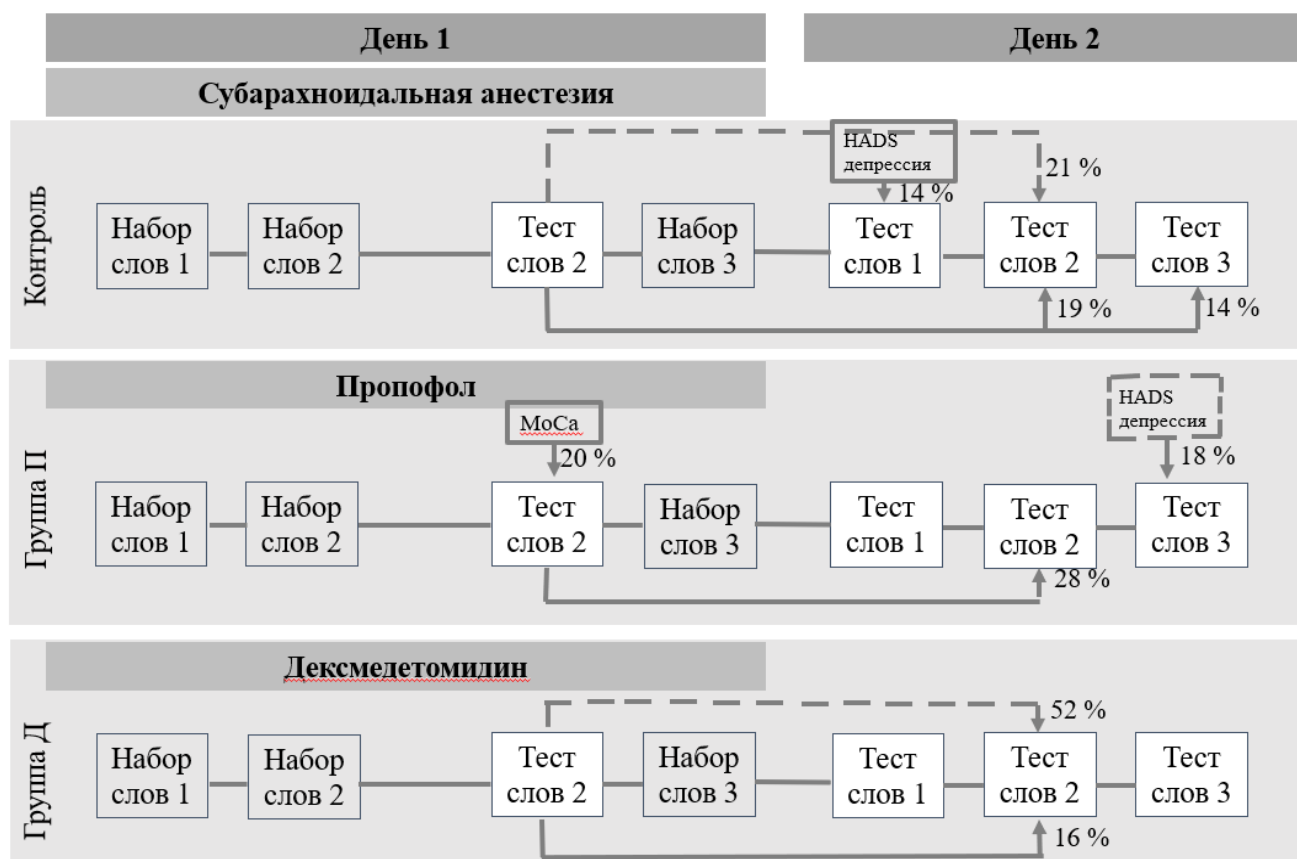


Рисунок 9 – Схема исследования с результатами регрессионного анализа показателей значимых ковариат (ANCOVA) в качестве предикторов результативности тестов долговременной памяти через сутки после оперативного вмешательства. Сплошными стрелками обозначены результаты тестирования воспроизведения, пунктирными стрелками обозначены результаты тестирования узнавания, % - процент объясненной в регрессионном уравнении дисперсии

### 3.1.1 Влияние седации на показатели кратковременной памяти

С учетом включенных в исследование ковариат (показатели тревоги, депрессии, когнитивных функций) результативность теста кратковременной памяти для набора слов № 2 отличалась в зависимости от применяемого препарата для седации ( $F(2, 68)=3,407$ ,  $p<0,039$ ,  $\eta_p^2=0,091$ ). Кроме того, был выявлен эффект ковариаты когнитивных функций на результативность выполнения данного теста ( $F(1, 68)=5,599$ ,  $p=0,021$ ,  $\eta_p^2=0,076$ ). Взаимодействия между видом седации и ковариатами незначимы ( $p>0,1$ ). Различия между группами пропофола, дексмедетомидина и контрольной в отношении теста кратковременной памяти значимы на уровне  $p<0,001$ . Самое сильное нарушение

формирования кратковременной памяти зафиксировано в группе пропофола и значимо меньшее влияние обнаружено в группе дексмедетомидина.

При проведении регрессионного анализа для каждой из групп показано, что баллы по МосА являются положительным предиктором результативности выполнения теста кратковременной памяти при интраоперационной седации пропофолом, объясняя более 20% дисперсии ( $p=0,013$ ,  $R^2=0,223$ ,  $\beta=0,472$ ). Для контрольной группы и группы седации дексмедетомидином предиктор когнитивных функций не показал своей значимости ( $p=0,678$  и  $p=0,168$  соответственно).

### 3.1.2 Влияние седации на показатели долговременной памяти

На следующие сутки после интраоперационной седации не было обнаружено влияния седации на результативность воспроизведения и узнавания набора слов № 1, прослушанного непосредственно до инфузии пропофола или дексмедетомидина ( $p=0,817$  и  $p=0,951$  соответственно). С другой стороны, был выявлен эффект показателя депрессии по шкале HADS для воспроизведения и узнавания (для воспроизведения:  $F(1, 65)=7,155$ ,  $p=0,009$ ,  $\eta_p^2=0,099$ ; для узнавания  $F(1, 65)=6,395$ ,  $p=0,014$ ,  $\eta_p^2=0,090$ ). Взаимодействия между типом седации и ковариатами незначимы ( $p>0,284$  для воспроизведения и  $p>0,609$  для узнавания). При проведении регрессионного анализа для каждой из групп обнаружено, что показатель депрессии по шкале HADS служит отрицательным предиктором результативности только для воспроизведения данного набора слов и исключительно в контрольной группе, объясняя 13,6% дисперсии ( $p=0,05$ ,  $R^2=0,136$ ,  $\beta=-0,368$ ). Для групп седации пропофолом и дексмедетомидином значимость данного предиктора не выявлена ( $p=0,222$  и  $p=0,551$  соответственно).

При оценке воспроизведения набора слов № 2, прослушанных во время седации, обнаружена иная картина. Эффективность воспроизведения данного набора слов зависела от вида седации ( $F(2, 65)=3,389$ ,  $p=0,04$ ,  $\eta_p^2=0,094$ ) и результативности интраоперационного теста кратковременной памяти

( $F(1,65)=19,317$ ,  $p<0,001$ ,  $\eta_p^2=0,229$ ). Выявлено взаимодействие межгруппового фактора (вид седации) с данным тестом ( $F(2,65)=6,410$ ,  $p=0,003$ ,  $\eta_p^2=0,165$ ). Однако, при множественном попарном сравнении показателя воспроизведения набора слов № 2 не обнаружено отличий между группами. Эффективность узнавания данного набора слов зависела только от результативности теста кратковременной памяти ( $F(1, 65)=21,638$ ,  $p<0,0031$ ,  $\eta_p^2=0,250$ ).

При проведении регрессионного анализа обнаружено, что показатель тестирования кратковременной памяти служит самым сильным положительным предиктором результативности воспроизведения набора слов № 2 и объясняет максимальный процент дисперсии в группе пропофола ( $p=0,005$ ,  $R^2=0,278$ ,  $\beta=0,527$ ). В контрольной группе данный показатель также выступает в роли положительного предиктора, но объясняет меньший процент дисперсии ( $p=0,023$ ,  $R^2=0,189$ ,  $\beta=0,435$ ). Самый небольшой процент объясненной дисперсии отмечается в группе седации дексмететомидином ( $p=0,046$ ,  $R^2=0,156$ ,  $\beta=0,395$ ).

Иными словами, именно в группе седации пропофолом отмечается самая сильная связь между результативностью тестов кратковременной и долговременной памяти, что является прямым следствием воздействия препарата на процесс консолидации мнемического следа. Такая же, но существенно меньшая связь обнаруживается в группах седации дексмететомидином и контрольной.

При проведении регрессионного анализа для узнавания отмечается обратная картина, поскольку показатели теста кратковременной памяти являются наиболее сильным положительным предиктором в группе седации дексмететомидином, объясняя наибольший процент дисперсии ( $p<0,001$ ,  $R^2=0,518$ ,  $\beta=0,719$ ). Меньший процент объясненной дисперсии наблюдается в контрольной группе ( $p=0,016$ ,  $R^2=0,212$ ,  $\beta=0,460$ ). Выглядит парадоксальным тот факт, что в группе седации пропофолом роль данного предиктора незначима вовсе ( $p=0,228$ ).

Не было обнаружено воздействия седации на воспроизведение и узнавание набора слов № 3, прослушанных после полного пробуждения пациентов через 10 минут после прекращения введения пропофола или дексмететомидина

( $p=0,789$  и  $p=0,907$  соответственно). Взаимодействия между ковариатами и видом седации также незначимы ( $p>0,08$  и  $p>0,816$ , соответственно). С другой стороны, обнаружена значимость ковариат: для воспроизведения такую значимость показал интраоперационный тест кратковременной памяти ( $F(1, 65)=5,347$ ,  $p=0,024$ ,  $\eta_p^2=0,076$ ), а для узнавания уровень депрессии по шкале HADS ( $F(1,65) = 7,049$ ,  $p = 0,010$ ,  $\eta_p^2=0,098$ ).

Согласно результатам регрессионного анализа, показатели теста кратковременной памяти являются положительным предиктором результативности воспроизведения набора слов № 3 только в контрольной группе ( $p=0,05$ ,  $R^2=0,141$ ,  $\beta=0,376$ ). Не обнаружена значимость данного предиктора для групп седации пропофолом и дексмететомидином ( $p=0,602$  и  $p=0,292$  соответственно).

Показатели депрессии по шкале HADS являются отрицательным предиктором результативности узнавания набора слов № 3 в группе седации пропофолом, объясняя 17,6 % дисперсии ( $p=0,029$ ,  $R^2=0,176$ ,  $\beta=-0,420$ ). Значимость данного предиктора в контрольной группе и дексмететомидина не показало свою значимость ( $p=0,557$  и  $p=0,123$  соответственно).

Таким образом, изучаемые препараты для седации приводят к нарушению способности удержания информации в кратковременной памяти при большей выраженности амнестического эффекта пропофола. Показатели когнитивных функций пациентов выступают в роли отрицательного предиктора амнестического эффекта при интраоперационной седации пропофолом. На следующие сутки после оперативного вмешательства результативность тестов долговременной памяти (воспроизведение и узнавания) зависела от степени нарушения кратковременной памяти во время седации. Интраоперационная седация не приводит к нарушению долговременной памяти, которая была кодирована непосредственно перед началом седации и через 10 минут после ее окончания.

### 3.2 Глубокая седация пропофолом и реконсолидация памяти

В исследовании воздействия глубокой седации на реконсолидацию памяти показатели по шкале тревоги (условие «рецепции» – 6,0 [4,0; 7,5] vs условие «генерации» – 5,0 [4,0; 7,0],  $p=0,712$ ) и депрессии (условие «рецепции» – 2,0 [1,25; 3,0] vs условие «генерации» – 3,0 [1,0; 5,0],  $p=0,478$ ) значимо не отличались между группами (Рисунок 10, 11).

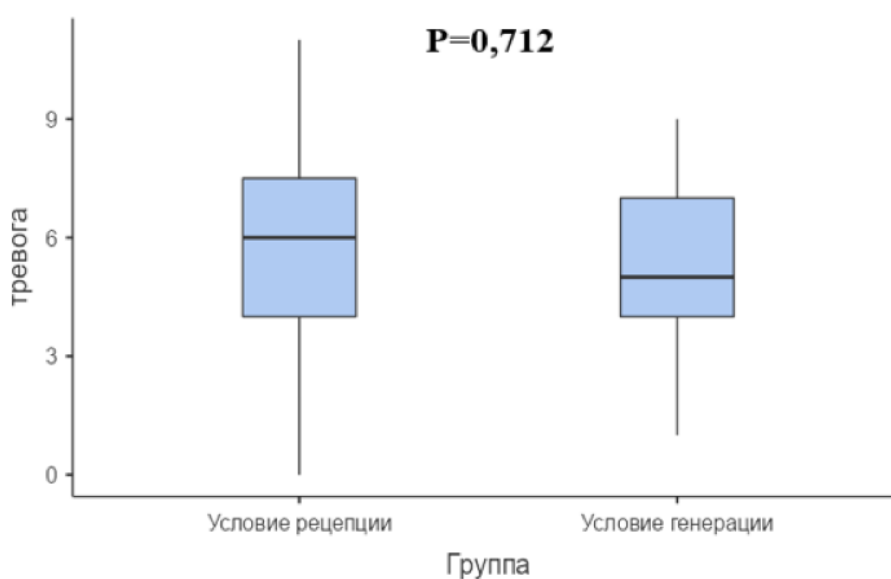


Рисунок 10 – Показатели тревоги по шкале HADS в предоперационном периоде в исследовании реконсолидации памяти

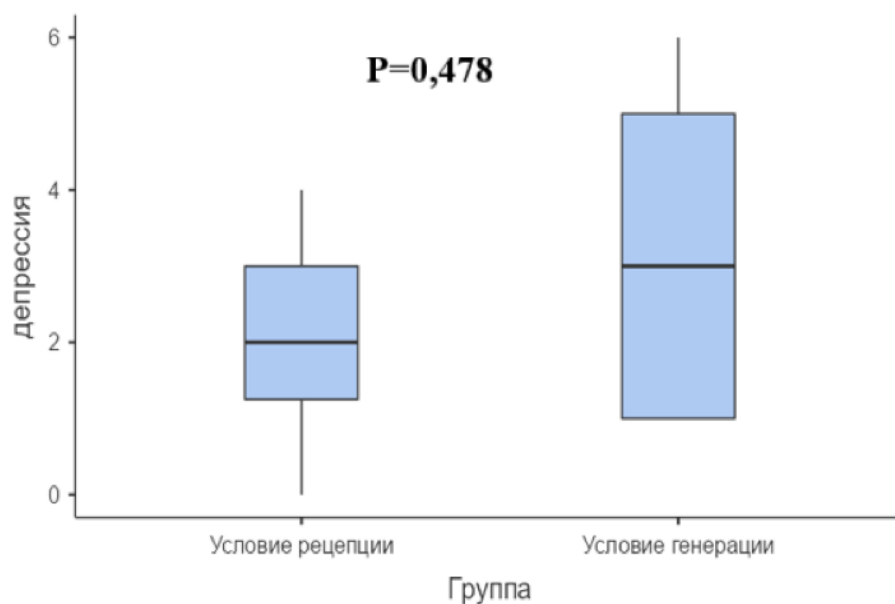


Рисунок 11 – Показатели депрессии по шкале HADS в предоперационном периоде в исследовании реконсолидации памяти

При межгрупповом сравнении количества полученных баллов по шкале DSST до и на следующие сутки после оперативного вмешательства не было обнаружено значимых отличий (до операции: условие «рецепции» – 47,0 [46,0; 47,8], условие «генерации» – 49,0 [46,0; 50,0] при  $p=0,284$ ; после операции: условие «рецепции» – 48,5 [47,3; 51,5], условие «генерации» – 52,0 [49,0; 56,0] при  $p=0,218$ ). Это свидетельствует о сопоставимых когнитивных способностях в группах исследования. Данные по DSST изображены на Рисунках 12, 13.

В Таблице 6 представлены предоперационные показатели DSST, тревоги и депрессии в группах исследования.



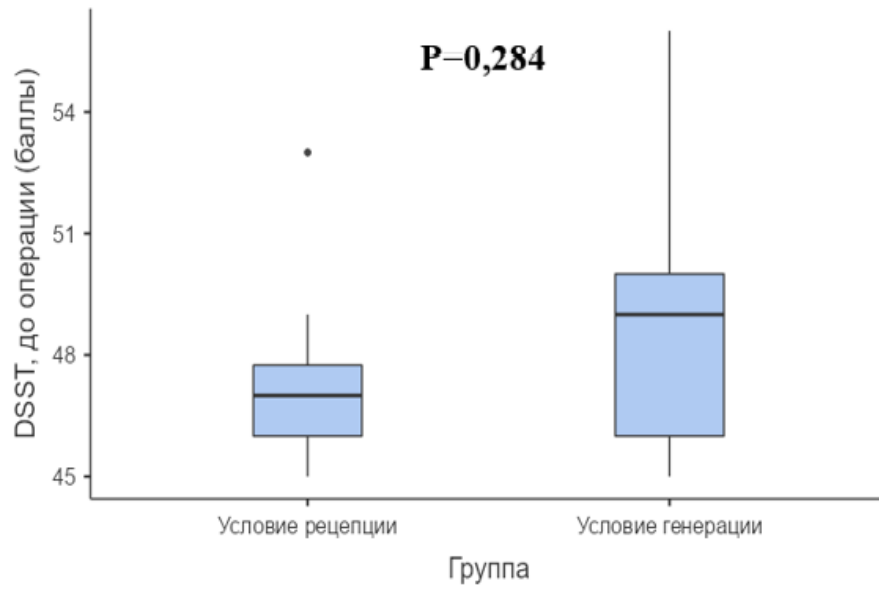


Рисунок 12 – Количество баллов по шкале DSST до оперативного вмешательства

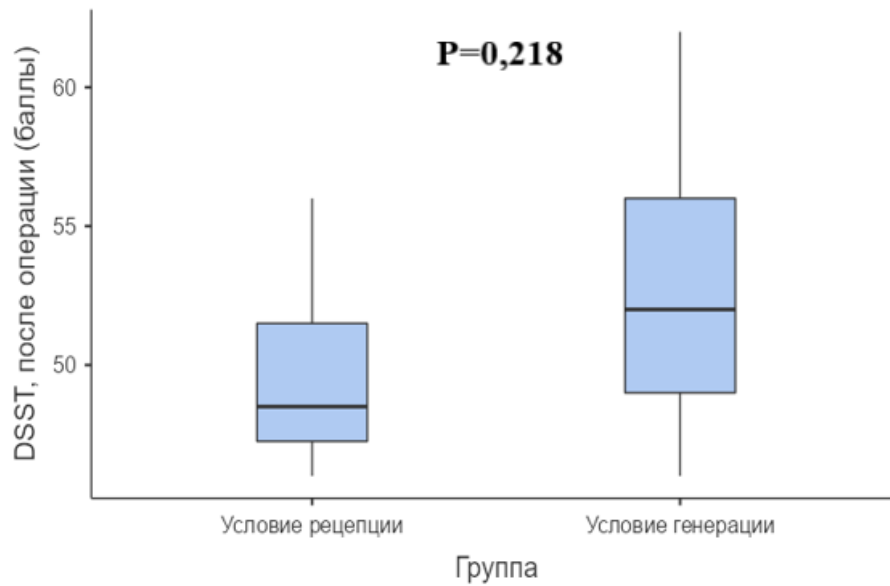


Рисунок 13 – Количество баллов по шкале DSST после оперативного вмешательства

Таблица 6 – Предоперационные показатели шкале HADS и DSST в исследовании реконсолидации памяти

Показатель	Условие «рецепции», n=15	Условие «генерации», n=15	P
Тревога, баллы	6,0 [4,0; 7,5]	5,0 [4,0; 7,0]	0,712
Депрессия, баллы	2,0 [1,25; 3,0]	3,0 [1,0; 5,0]	0,478
DSST (до операции), баллы	47,0 [46,0; 47,8]	49,0 [46,0; 50,0]	0,284
DSST (после операции), баллы	48,5 [47,3; 51,5]	52,0 [49,0; 56,0]	0,218

В условии «рецепции» эмоционально негативный компонент реактивированной перед седацией истории запоминался лучше по сравнению с нейтральными слайдами 1-4 и 9-11 ( $p=0,011$  и  $<0,001$ , соответственно, Рисунок 14). Кроме того, отмечалась значимая разница между нейтральными составляющими истории ( $p=0,011$ ). При отсутствии реактивации истории в интраоперационном периоде эмоционально негативный компонент истории запомнился лучше по сравнению с нейтральными слайдами 9-11 ( $p=0,005$ , Рисунок 15).

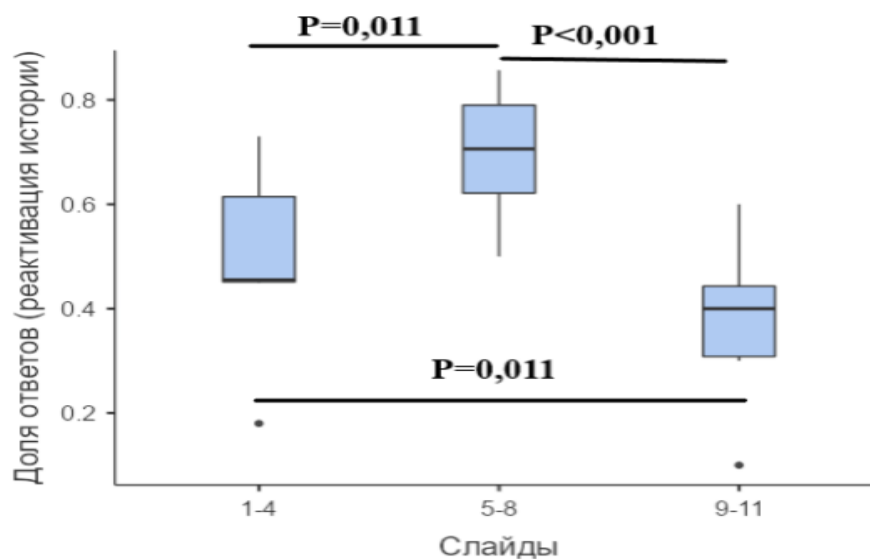


Рисунок 14 – Показатели памяти через сутки после операции при реактивации истории (условие «рецепции»)

Примечание – \* –  $P<0.001$  по сравнению со 2-м этапом; ^ –  $P=0.002$  по сравнению с 1-м этапом

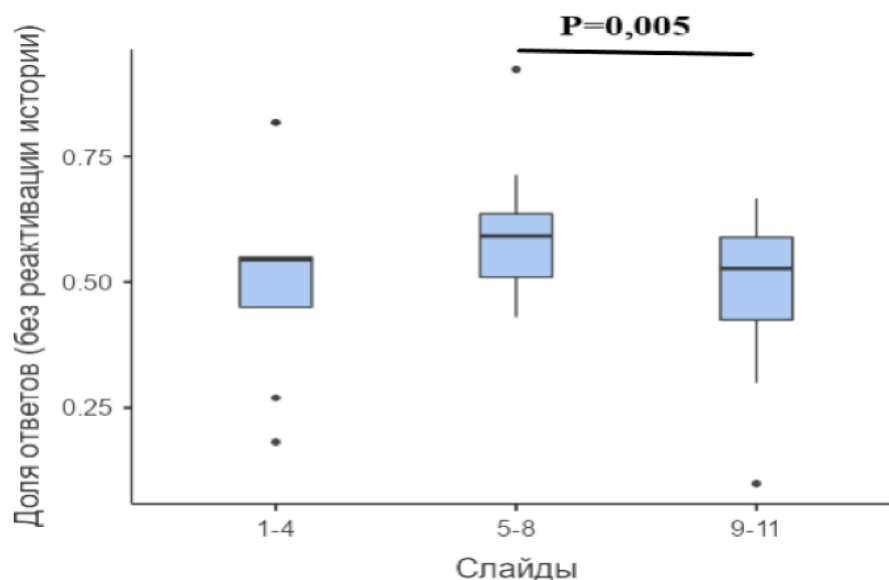


Рисунок 15 – Показатели памяти через сутки после операции без реактивации истории (условие «рецепции»)

В условии «генерации», где пациенты по ходу трансляции слайдов самостоятельно придумывали историю, реактивация не оказала значимого влияния на запоминание негативных и нейтральных компонентов и их показатели не отличались при множественном попарном сравнении (Рисунок 16). При отсутствии реактивации перед началом глубокой седации пропофолом также не было получено статистически значимых различий между слайдами 1-4, 5-8 и 9-11 (Рисунок 17). Основные данные о влиянии глубокой седации пропофолом на реконсолидацию памяти представлены в Таблице 7.

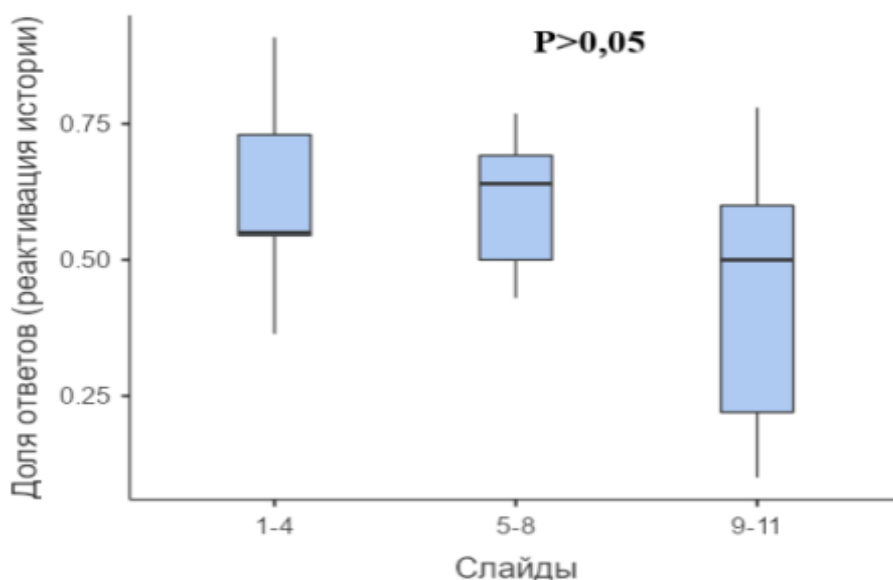


Рисунок 16 – Показатели памяти через сутки после операции с реактивацией истории (условие «рецепции»)

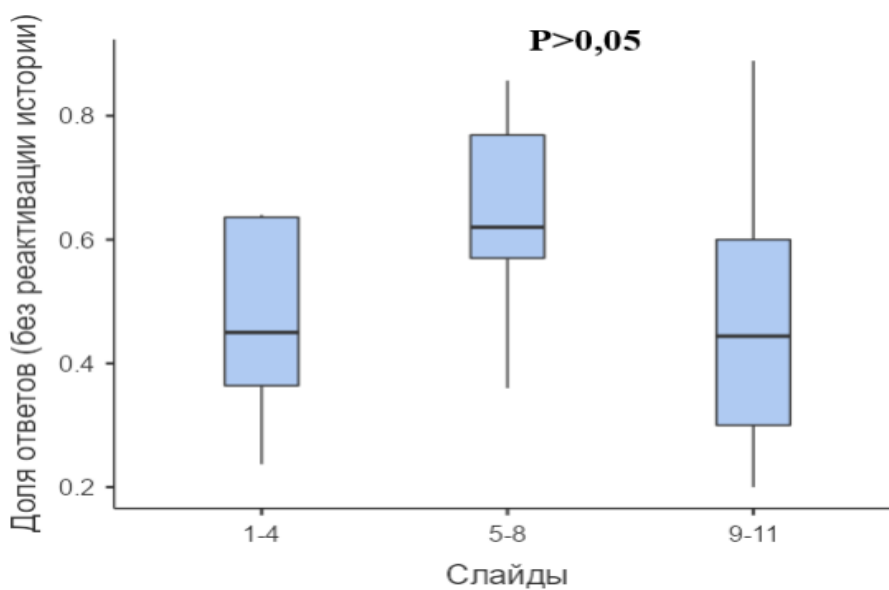


Рисунок 17 – Показатели памяти через сутки после операции без реактивации истории (условие «генерации»)

Таблица 7 – Внутригрупповые сравнения запоминания при реактивации и ее отсутствии

	Реактивация истории			P
	Слайды 1-4	Слайды 5-8	Слайды 9-11	
Условие «рецепции» (n=15), доля верных ответов	0,46 [0,45; 0,62]	0,71 [0,62; 0,79]	0,40 [0,31; 0,44]	<b>0,011</b> ⊗, <b>0,011</b> ∇, <b>&lt;0,001</b> □

Продолжение Таблицы 7

Условие «генерации» (n=15), доля верных ответов	0,55 [0,54; 0,73]	0,64 [0,50; 0,69]	0,50 [0,22; 0,60]	0,803⊗, 0,094∇, 0,059□
Отсутствие реактивации истории				
	Слайды 1-4	Слайды 5-8	Слайды 9-11	<i>P</i>
Условие «рецепции» (n=15), доля верных ответов	0,55 [0,45; 0,55]	0,59 [0,51; 0,64]	0,53 [0,43; 0,59]	0,129⊗, 0,129∇, <b>0,005</b> □
Условие «генерации» (n=15), доля верных ответов	0,45 [0,36; 0,64]	0,62 [0,57; 0,77]	0,44 [0,30; 0,60]	0,168⊗, 1,000∇, 0,168□

Примечание – Уровень значимости ⊗ - Слайды 1-4 vs Слайды 5-8, ∇ - Слайды 1-4 vs Слайды 9-11, □ - Слайды 5-8 vs Слайды 9-11

Самостоятельное придумывание историй в условии «генерации» должно было привести к более высоким показателям запоминания по сравнению с условием «рецепции», однако значимых отличий при межгрупповом сравнении обнаружено не было (реактивация: слайды 1-4 –  $p=0,258$ , слайды 5-8 –  $p=0,146$ , слайды 9-11 –  $p=0,269$ ; без реактивации: слайды 1-4 –  $p=0,902$ , слайды 5-8 –  $p=0,486$ , слайды 9-11 –  $p=0,967$ ). Это могло быть обусловлено более низкими познавательными процессами в группе «генерации», но при анализе у пациентов показателей DSST до и на следующие сутки сделано заключение о сопоставимых когнитивных способностях (до операции: условие «рецепции» – 47,0 [46,0; 47,8], условие «генерации» – 49,0 [46,0; 50,0] при  $p=0,284$ ; после операции: условие «рецепции» – 48,5 [47,3; 51,5], условие «генерации» – 52 [49,0; 56,0] при  $p=0,218$ ).

Таким образом, при реактивации одной из историй, которая была закодирована за сутки до оперативного вмешательства, с последующей глубокой седацией пропофолом в условиях субарахноидальной анестезии не было обнаружено амнестического эффекта как в отношении эмоционально негативных, так и нейтральных частей истории. Более того, негативные компоненты истории запоминались лучше по сравнению с нейтральными. Это свидетельствует об отсутствии влияния пропофола на реконсолидацию памяти, в частности, на ее

эмоциональную составляющую. В результате, можно сделать заключение о невозможности воздействия пропофола на память, кодированную за сутки до оперативного вмешательства, даже при ее реактивации непосредственно перед введением препарата для седации.

### **Резюме**

Проанализированы данные 80 пациентов. Обнаружено, что пропофол и дексмететомидин нарушают способность удержания информации в кратковременной памяти, что обуславливает дефицит извлечения долговременной памяти на следующие сутки после седации. Пропофол обладает более выраженным амнестическим эффектом по сравнению с дексмететомидином. Амнестический эффект пропофола уменьшается при высоком уровне когнитивных функций пациентов, поскольку данный показатель служит положительным предиктором результативности теста кратковременной памяти во время интраоперационной седации. Изучаемые препараты для седации не оказывают ингибирующего влияния на консолидацию долговременной памяти в отношении стимулов, предъявляемых непосредственно до начала и через 10 минут после окончания седации. Показатель депрессии по шкале HADS является отрицательным предиктором результативности воспроизведения набора слов № 1 в контрольной группе и узнавания набора слов № 3 в группе пропофола.

Не было выявлено нарушения реконсолидации эмоционально негативных и нейтральных следов памяти при их реактивации перед глубокой седацией пропофолом. В результате, амнестический эффект развивается только во время седации, что, безусловно, является положительной особенностью механизма действия пропофола и дексмететомидина на мнемические процессы.

## ГЛАВА 4. НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ СЕДАЦИИ ПРОПОФОЛОМ

Классическое представление механизма действия ГАМК<sub>A</sub>-ергического внутривенного анестетика пропофола в рамках развития различных мнемических нарушений, а также влияния на психоэмоциональное состояние пациентов является недостаточным. Одной из возможных причин амнестического эффекта, а также различных парадоксальных реакций (эйфория, повышенная общительность, физическая активность) при субанестетической дозе пропофола могут служить нейромедиаторные изменения. В рамках данной главы описывается влияние различных уровней седации пропофолом на динамику изменений нейромедиаторов ЦНС, включающих норадреналин, дофамин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, ацетилхолин и серотонин.

Показатели по шкале тревоги (умеренная седация – 9 [3,5; 9,8] vs глубокая седация – 5 [2,5; 6,5],  $p=0,14$ ) и депрессии (умеренная седация – 4 [3,0; 6,5] vs глубокая седация – 3 [2,0; 4,0],  $p=0,48$ ) за сутки до оперативного вмешательства значимо не отличались между группами (Рисунок 18, 19).

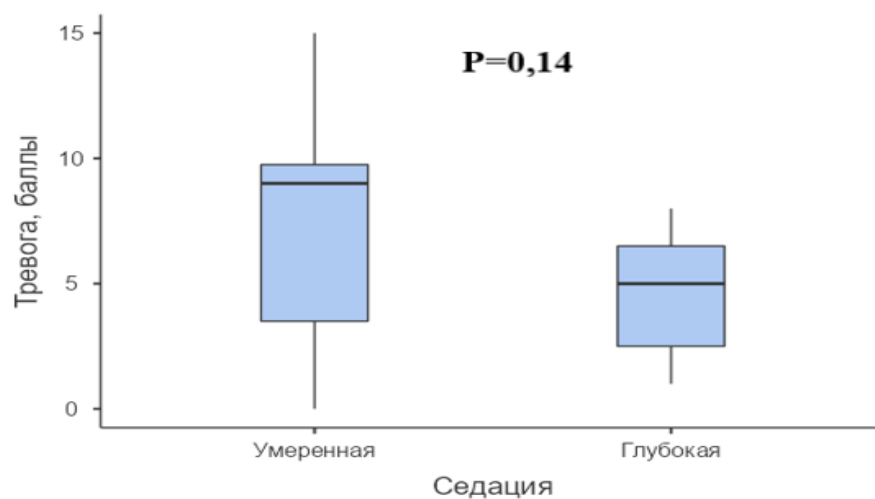


Рисунок 18 – Показатели тревоги по шкале HADS в предоперационном периоде в исследовании концентрации нейромедиаторов

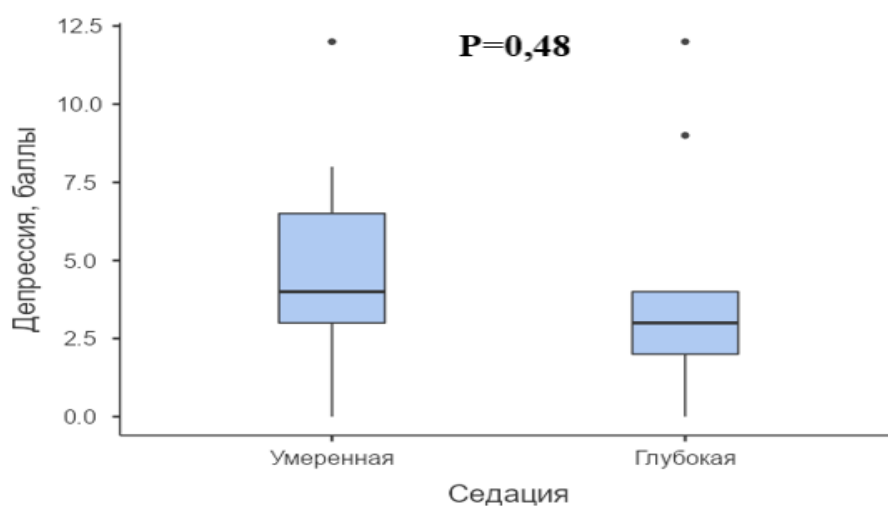


Рисунок 19 – Показатели депрессии по шкале HADS в предоперационном периоде в исследовании концентрации нейромедиаторов

В Таблице 8 представлены предоперационные показатели тревоги и депрессии в группах исследования.

Таблица 8 – Предоперационные показатели по шкале HADS в исследовании концентрации нейромедиаторов

Показатель	Умеренная седация, n=12	Глубокая седация, n=12	P
Тревога, баллы	9 [3,5; 9,8]	5 [2,5; 6,5]	0,14
Депрессия, баллы	4 [3,0; 6,5]	3 [2,0; 4,0]	0,48

Несмотря на отсутствие значимых различий по возрасту, полу, антропометрическим данным (Таблица 1), шкале тревоги и депрессии, концентрация НА отличалась между группами перед началом седации (умеренная седация – 130,3 [24,7; 151,0] vs глубокая седация – 189,9 [143,3; 223,7],  $p=0,007$ ). Это можно было бы объяснить преобладанием пациентов женского пола в группе с глубокой седацией (75%;  $n=9$ ) по сравнению с умеренной (50%;  $n=6$ ), но статистически такое различие не нашло подтверждения ( $p=0,4$ ).

Стоит отметить, что при проведении корреляционного анализа не обнаружено взаимосвязи между концентрацией НА на 1-м этапе и показателями тревоги ( $r=-0,056$ ,  $p=0,808$ ) и депрессии ( $r=0,087$ ,  $p=0,707$ ).



После достижения необходимого уровня угнетения сознания на пике седации происходило значительное снижение концентрации НА как при глубокой, так и умеренной седации (умеренная седация: 1 этап – 130,3 [24,7; 151,0] vs 2 этап – 3,3 [0,2; 17,6],  $p=0,007$ ; глубокая седация: 1 этап – 189,9 [143,3; 223,7] vs 2 этап – 18,4 [1,0; 142,8],  $p<0,001$ ). При этом различий между концентрацией НА на 2 этапе между группами отмечено не было ( $p=0,248$ ).

Учитывая более высокую концентрацию НА до начала седации во 2 группе и для сравнения выраженности влияния глубины седации на снижение концентрации НА плазмы крови, вычисляли ее разницу между 1-м и 2-м этапами. Расчетные данные показали отсутствие достоверных различий между группами (группа 1 – 102,0 [20,6; 131,0] vs группа 2 – 138,0 [86,7; 161,0],  $p=0,078$ ).

После прекращения введения пропофола и восстановления ясного сознания (RASS 0, BIS 95-100) в группе с умеренной седацией концентрация НА увеличивалась и не отличалась от исходных значений (73,7 [13,4; 142,2] vs 130,3 [24,7; 151,0],  $p=0,62$ ). В группе с глубокой седацией концентрация НА оставалась сниженной и была значимо меньше по сравнению с 1-м этапом (77,4 [8,5; 161,8] vs 189,9 [143,3; 223,7],  $p<0,002$ ). Данные по динамике концентрации НА в группах представлены на Рисунках 20, 21.

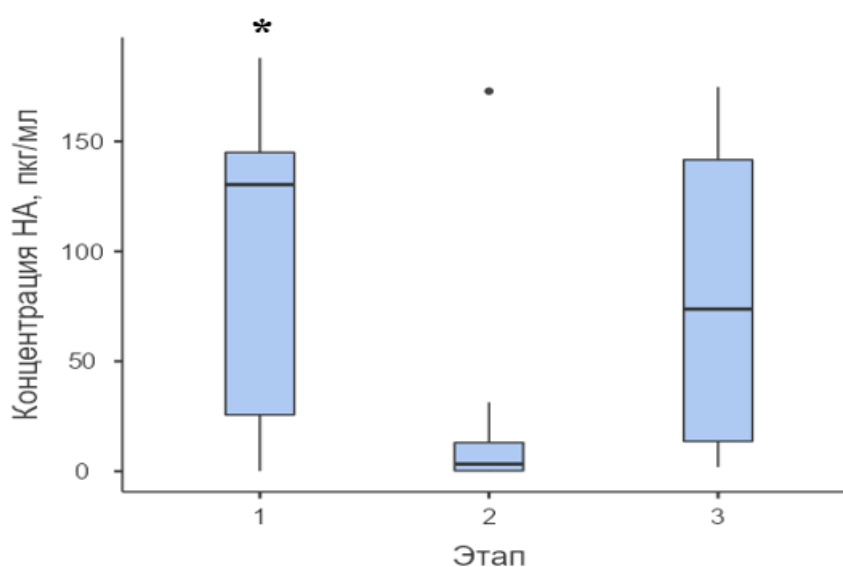


Рисунок 20 – Динамика концентрации НА ( $\text{пг}\cdot\text{мл}^{-1}$ ) при умеренной седации  
Примечание – \* –  $P=0.007$  по сравнению с 2-м этапом

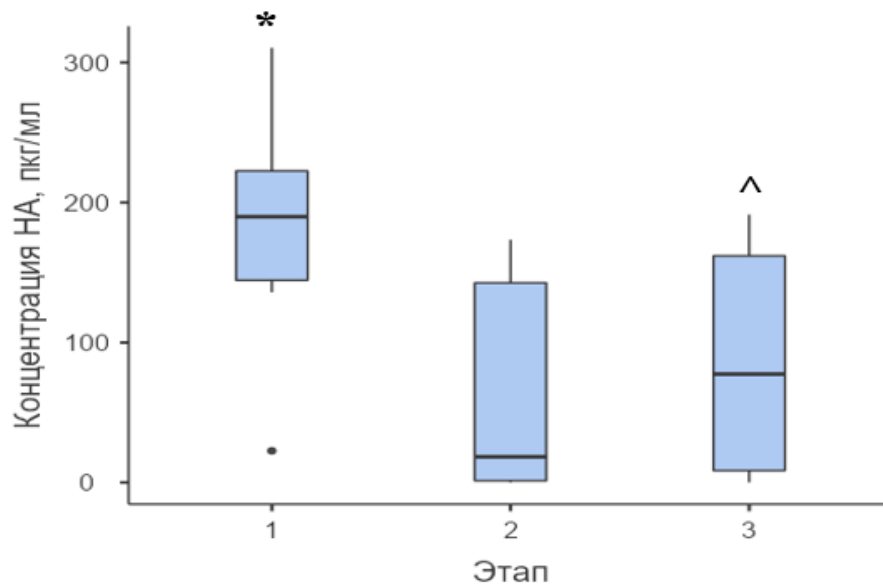


Рисунок 21 – Динамика концентрации НА ( $\text{пг}\cdot\text{мл}^{-1}$ ) при глубокой седации  
 Примечание – \* –  $P < 0.001$  по сравнению со 2-м этапом; ^ –  $P = 0.002$  по сравнению с 1-м этапом

При анализе влияния различных уровней седации пропофолом на изменения концентрации других нейромедиаторов различий обнаружено не было. Данные по динамике концентрации Д, ГАМК, С и АцХ представлены на Рисунках 22-25.

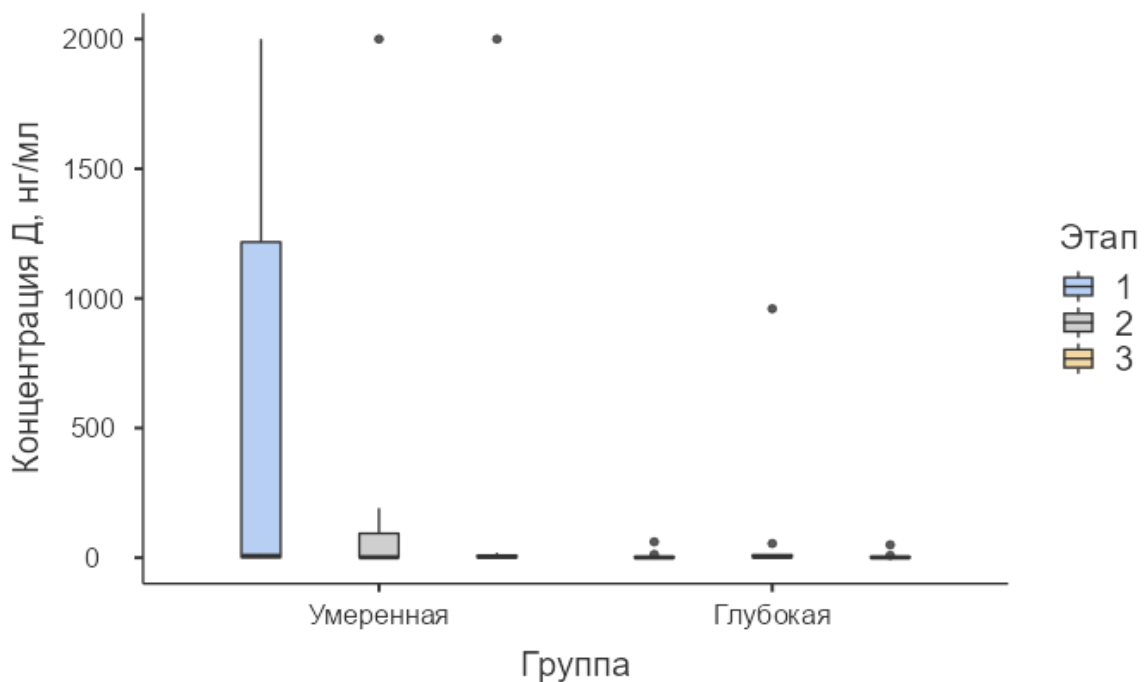


Рисунок 22 – Динамика концентрации Д ( $\text{нг}\cdot\text{мл}^{-1}$ ) при применении пропофола

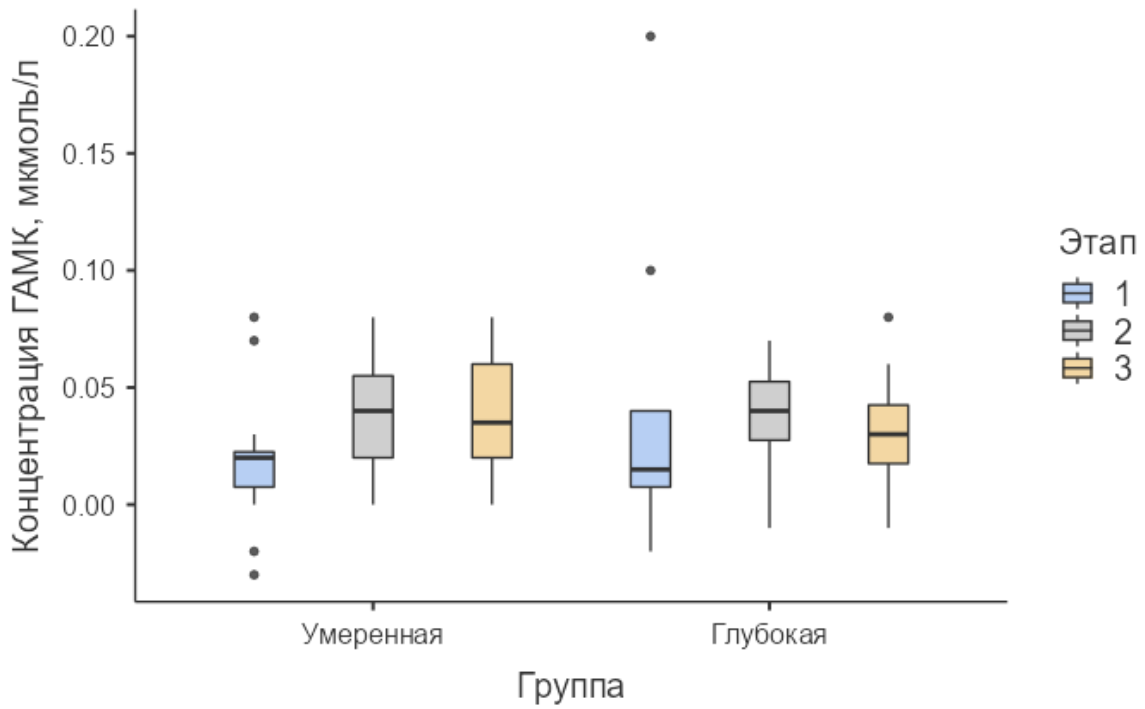


Рисунок 23 – Динамика концентрации ГАМК ( $\text{ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ) при применении пропофола

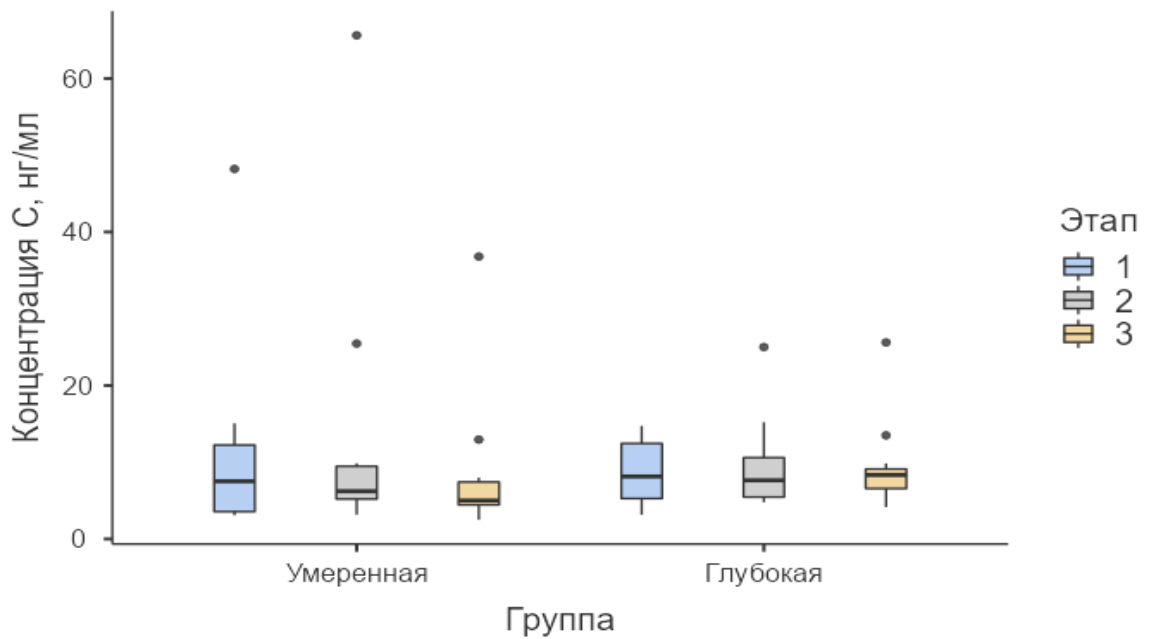


Рисунок 24 – Динамика концентрации С ( $\text{нг}\cdot\text{мл}^{-1}$ ) при применении пропофола

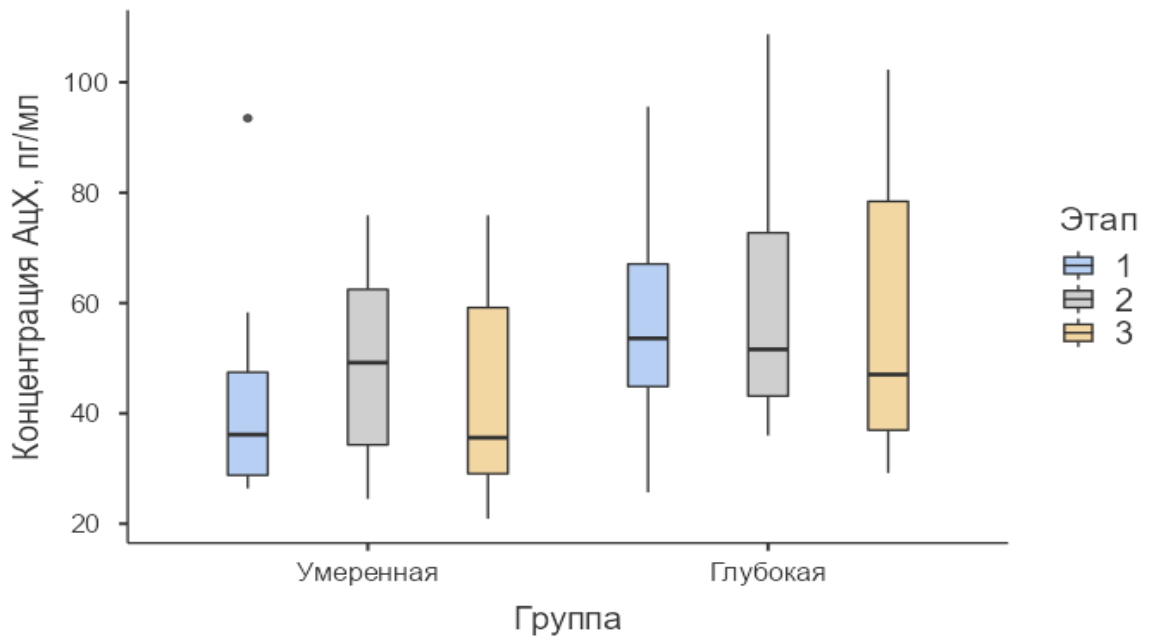


Рисунок 25 – Динамика концентрации АцХ ( $\text{пг}\cdot\text{мл}^{-1}$ ) при применении пропофола

Концентрация НА, АцХ, ГАМК, С и Д на различных этапах представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Концентрация нейромедиаторов в группах

Нейромедиаторы	Умеренная седация (n=12)			Глубокая седация (n=12)		
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 1	Этап 2	Этап 3
НА, пг мл <sup>-1</sup>	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]
АцХ, пг мл <sup>-1</sup>	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 <sup>-1</sup>	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]
С, нг мл <sup>-1</sup>	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]
Д, нг мл <sup>-1</sup>	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.

## Резюме

Пропофол вне зависимости от глубины медикаментозной седации приводит к снижению концентрации исключительно одного нейромедиатора – НА. Снижение концентрации основного стрессорного гормона объясняет развитие вегето-стабилизирующего эффекта во время интраоперационной седации. Не было обнаружено значимых отличий между группами в степени снижения концентрации данного гормона на пике седации. Через 10 минут после окончания седации концентрация НА увеличивалась и была сопоставима с исходной в группе с умеренной седацией. В группе с глубокой седацией, где плазменная концентрация пропофола была выше, показатели НА значимо отличались от исходных значений. Стоит отметить, что концентрация НА в плазме крови отличалась между группами до начала седации. При этом значения по шкале тревоги и депрессии в предоперационном периоде не связаны с концентрацией НА на данном этапе. Не было обнаружено значимых различий в динамике концентрации других нейромедиаторов (АцХ, ГАМК, С, Д).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведена сравнительная оценка влияния препаратов для интраоперационной седации на формирование и воспроизведение кратковременной и долговременной памяти. Зафиксировано сильное ингибирующее влияние пропофола и дексмететомидина на способность удержания материала в кратковременной памяти при большей выраженности амнестического эффекта пропофола. Эти результаты согласуются с данными ранее проведенного исследования, в котором описывается нарушение формирования памяти при применении пропофола, тестируемой через короткое время после предъявления информации на фоне введения препарата [104]. Более выраженный амнестический эффект пропофола, вероятнее всего, обусловлен меньшим влиянием дексмететомидина на мнемические структуры ЦНС, а также описанным его нейропротективным эффектом в периоперационном периоде [37].

Стоит отметить, что высокий уровень развития когнитивных функций выступает буфером для развертывания амнестического эффекта только при применении пропофола. В результате, чем выше показатели когнитивных функций по шкале MoCa в предоперационном периоде, тем меньше вероятность развития амнестического эффекта пропофола в отношении стимулов, предъявляемых во время седации.

На следующие сутки после хирургического вмешательства не было выявлено следового влияния пропофола и дексмететомидина на воспроизведение и узнавание набора слов № 1, которые пациенты прослушивали непосредственно перед началом седации. Это свидетельствует о том, что влияние данных препаратов на последующие процессы консолидации набора слов № 1 является минимальным и сопоставимо с влиянием предоперационного снижения настроения в контрольной группе, что объясняется значимостью баллов по шкале «HADS-депрессия» как отрицательного предиктора воспроизведения набора слов № 1.

Полученный результат противоречит ряду исследований, в которых, напротив, описывается нарушение трансформации кратковременной памяти в долговременную (консолидации памяти) при применении пропофола после выполнения условия на запоминание новой информации [107,144]. Однако стоит отметить, что пропофол в данных исследованиях вводился в анестетической дозе. В нашей работе в обеих группах проводилась глубокая седация, при которой минимальные показатели BIS составляли 60. Это могло внести определенный вклад в сохранение процессов трансформации кратковременной памяти в долговременную. Данное предположение подкрепляется тем, что нарушение процесса долговременной потенциации, ответственного за консолидацию памяти, строго зависит от дозы применяемого препарата, в частности, пропофола [109].

Результативность отсроченных тестов долговременной памяти (воспроизведение и узнавание) набора слов № 2 через сутки после оперативного вмешательства зависела от степени нарушения кратковременной памяти во время седации. Чем лучше пациенты, независимо от типа седации, справлялись с тестом кратковременной памяти, тем более успешными были и отсроченные тесты долговременной памяти, но данная закономерность по-разному проявлялась в различных группах.

Наиболее сильная связь между нарушением формирования кратковременной памяти и последующим снижением отсроченного эксплицитного (сознательного) воспроизведения набора слов № 2 характерна для пациентов седации пропофолом, в то время как для узнавания такая связь сильна уже в группе седации дексмететомидином. Стоит отметить, что для воспроизведения набора слов № 3 в контрольной группе тест кратковременной памяти также объяснял значимую часть дисперсии.

В результате, показатели теста кратковременной памяти в интраоперационном периоде оказывают значимое влияние на консолидацию следа в долговременную память при его оценке сразу в трех группах. Однако при рассмотрении данной связи для каждой группы в отдельности наблюдается асимметрия эффектов теста кратковременной памяти для активного процесса



воспроизведения и более пассивного процесса узнавания, где требуется лишь установление соответствия предъявленного стимула и наличного следа.

Воспроизведение и узнавание набора слов № 3, которые предъявлялись через 10 минут после окончания глубокой седации и восстановления ясного сознания пациентов, не нарушалось при применении седативных препаратов. Стоит отметить, что высокие баллы по шкале «HADS-депрессия» оказывали негативное влияние на узнавание набора слов № 3 исключительно в группе пропофола.

Полученному результату противоречат экспериментальные исследования, в которых отмечается, что активность структур мозга, отвечающих за формирование памяти (гиппокамп, миндалина, нижняя фронтальная кора и др.), восстанавливается не менее чем через 40 минут после окончания поверхностной седации пропофолом [37,52]. При этом предъявление набора слов № 3 проводилось в среднем через 10 минут после окончания седации. Несмотря на ожидаемую сниженную нейронную активность областей ЦНС, отвечающих за формирование памяти, мы не отмечаем нарушения показателей долговременной памяти в группах седации.

Таким образом, глубокая седация при применении пропофола и дексмететомидина не оказывает эффекта на консолидацию долговременной памяти о материале в форме новых эмоционально нейтральных слов, предъявленных перед введением препаратов. С другой стороны, было продемонстрировано, что использование анестетических доз пропофола приводит к нарушению консолидации новой информации, получаемой испытуемыми за 13 минут до начала введения препарата [107]. Вместе с тем, сохранение информации, полученной на фоне седации пропофолом или дексмететомидином, нарушается на сроках кратковременной памяти. В результате, развивается дефицит извлечения мнемического следа из долговременной памяти.

В целом, полученные данные позволяют заключить, что использованные препараты для седации и анестезии, и прежде всего пропофол, оказывают нарушающий эффект на процессы консолидации материала, поступающего в

ЦНС на фоне действия препарата. Этот результат подкрепляет заключение, полученное в экспериментах на животных, что при применении пропофола происходит нарушение клеточных механизмов консолидации долговременной памяти [119], указывает на продуктивность трансляционных исследований данных препаратов, сопоставляющих клеточные и молекулярные механизмы их действия в лабораторных экспериментах с результатами их эффектов в клинических условиях.

Следует также отметить, что в исследованиях, где проводилась оценка влияния глубины общей анестезии с помощью BIS на послеоперационную когнитивную дисфункцию, была установлена прямая связь между данными факторами [10,57]. Нельзя исключить, что развитие послеоперационной когнитивной дисфункции под влиянием анестетиков связано именно с нарушением процесса консолидации памяти в результате интенсивного снижения нейронной активности, их прямого нейротоксического действия или изменения гемодинамических параметров, что неблагоприятно сказывается на мозговой кровотоке [50]. Данные заключения являются предположением и, безусловно, диктуют проведение дальнейших исследований.

В рамках другой части работы проведена оценка влияния глубокой седации пропофолом в условиях субарахноидальной анестезии на реконсолидацию памяти у 30 пациентов. Все пациенты успешно справлялись с DSST накануне и через сутки после оперативного вмешательства и результаты данного теста были сопоставимы между группами, что свидетельствует об отсутствии значимых различий в когнитивных способностях пациентов и исключает возможный фактор неравенства в запоминании стимульного материала.

Предполагалось, что реактивация (напоминание) одной из историй путем трансляции части слайда приведет к трансформации данной истории в лабильную, то есть способной к изменению, и последующее введение пропофола с достижением глубокой седации будет вызывать амнестический эффект в отношении эмоционально негативных компонентов памяти через сутки после операции. Несмотря на соблюдение всех условий, необходимых для блокады

реконсолидации памяти, не было обнаружено нарушения повторной консолидации негативных и нейтральных следов памяти как в группе с самостоятельным придумыванием истории (условие «генерации»), так и при ее прослушивании (условие «рецепции»).

Полученные результаты противоречат ряду работ, в которых описывается блокирующее влияние ЭСТ, блокатора бета-адренорецепторов пропранолола, ингибиторов синтеза белка на механизм реконсолидации памяти [15,27,74]. Кроме того, показана возможность нарушения реконсолидации памяти при использовании ряда ГАМК<sub>A</sub>-ергических препаратов. В частности, в работе Galarzo Vallejo и соавт. (2019) продемонстрирована блокада повторной консолидации негативной памяти при глубокой седации пропофолом во время эндоскопических вмешательств [108]. В нашей работе проведена репликация данного исследования с добавлением группы с самостоятельным придумыванием истории, но не обнаружено значимого влияния на реконсолидацию памяти. Более того, эмоционально насыщенные части истории запоминались лучше по сравнению с нейтральными, что согласуется с некоторыми психологическими работами в рамках изучения мнемических процессов [72].

Таким образом, глубокая седация пропофолом не влияет на память, которая была консолидирована за сутки до оперативного вмешательства и реактивирована непосредственно перед началом седации.

При изучении влияния различных уровней седации на концентрацию нейромедиаторов были продемонстрированы изменения всего одного гормона – НА. Известно, что данный нейромедиатор выделяется мозговым слоем надпочечников в результате активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и участвует в передаче импульсов в центральной и периферической нервной системе [61,143]. Появление страха или агрессии, участие в реализации реакции убегания или защиты, развитие таких состояний, как бодрствование, аналгезия и многих других связано именно с эффектами НА [1,18,123]. По сути, данный нейромедиатор является маркером периоперационного стресса [14,41].

Исходно высокие концентрации НА у пациентов в обеих группах исследования как раз и показывают достаточно выраженное психоэмоциональное напряжение в условиях предстоящего оперативного вмешательства и отсутствия премедикации. Предполагалось, что показатели тревоги и/или депрессии по шкале HADS будут взаимосвязаны с содержанием НА в плазме крови, но при проведении корреляционного анализа не было обнаружено связи между данными факторами и концентрацией НА. Это свидетельствует о том, что даже при отсутствии субъективной тревожности и/или депрессии у пациента в предоперационном периоде отмечается выраженный стрессорный ответ, требующий обязательного проведения седации с целью достижения вегетостабилизирующего эффекта, а также эмоционального комфорта.

Остается не совсем ясно, какова причина более высокой концентрации НА в плазме крови в группе глубокой седации. Преобладание пациентов женского пола могло бы указывать на гендерные различия в стресс-ответе на психоэмоциональное воздействие в предоперационном периоде [80], но статистической разницы между группами по соотношению мужчин и женщин найдено не было. Вероятно, необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения и доказательства гендерных различий на стрессорные воздействия.

Иным свойством НА является его участие в различных мнемических процессах, а именно в активации первичного кодирования информации, удержания ее в кратковременной памяти и трансформации в долговременную память [117]. При исследовании влияния интраоперационной седации пропофолом на консолидацию памяти не было обнаружено нарушения воспроизведения и узнавания набора слов № 1 (тесты долговременной памяти), предъявлявшегося до начала седации. Полученный результат, вероятнее всего, объясняется высоким содержанием НА в плазме крови пациентов непосредственно перед началом седации, что потенцирует консолидацию долговременной памяти.

Введение пропофола обеспечило прекрасный вегето-стабилизирующий эффект. Кроме клинического эффекта, связанного с успокоением и засыпанием пациентов в зависимости от глубины седации, снижалось АД и ЧСС. Однако, изучение параметров гемодинамики не являлось частью исследования.

Значительное количество пациентов растормаживались, испытывали эйфорию, отмечались повышенная общительность и говорливость, фамильярность, беспокойство или физическая активность, что, вероятно, было связано с достаточно длительной индукцией в седацию по технологии TCI (растянутая индукция) [77]. Такая клиническая картина напоминала гипоманиакальное состояние или употребление психотропных препаратов группы фенамина, которые, как считается, опосредованы эффектами Д в ЦНС [58].

Помимо вегето-стабилизирующего эффекта, снижение концентрации НА при седации может объяснять развитие амнестического эффекта пропофола в виде нарушения способности удержания информации в кратковременной и как следствие в долговременной памяти.

В то же время, динамика концентрации остальных нейромедиаторов в исследовании, в том числе и Д, отчетливо показало отсутствие влияния на них пропофола при любом уровне медикаментозного угнетения сознания и, вероятно, «фенаминоподобный» и амнестический эффект был связан со снижением концентрации НА. Кроме того, данный результат может объясняться невозможностью поступления других нейромедиаторов из ЦНС в системный кровоток. Однако, данный вывод требует дополнительных исследований в связи с тем, что указанные медиаторы почти не метаболизируются в ЦНС и могут поступать в него отсрочено. Проведение исследования с забором образцов микродиализной жидкости из структур головного мозга у человека во время процедурной седации в общехирургической практике технически невозможно [65].

Полученные данные об отсутствии изменений плазменной концентрации Д во время седации в группах противоречат ряду исследований на животных, в которых, напротив, описывается снижение его концентрации при инфузии

пропофола [139]. В то же время, авторы отмечают, что при прекращении введения пропофола и пробуждении концентрация Д возвращалась на начальный уровень [45].

Таким образом, можно предположить, что состояние «пропофоловой радости» связано с его вегето-стабилизирующими свойствами на фоне снижения концентрации НА.

При достижении умеренной или глубокой седации происходило значительное снижение НА в плазме крови в обеих группах исследования. Предполагалось, что при глубокой седации снижение концентрации НА будет выражено сильнее, однако, разницы между группами обнаружено не было. Это подтверждается результатами исследования консолидации памяти, где обнаружено, что, несмотря на успешное первичное кодирование информации во время умеренной седации пропофолом, происходило нарушение способности удержания информации в кратковременной памяти. Данные результаты подтверждают отсутствие необходимости достижения глубокой седации, использование которой сопряжено с возможными хорошо известными побочными эффектами в виде депрессии дыхания и кровообращения [39].

На этапе пробуждения пациентов, как и ожидалось, отмечался рост концентрации НА в обеих группах. При этом в группе с умеренной седацией концентрация НА не отличалась от таковой на 1 этапе, а в группе с глубоким угнетением сознания оставалась сниженной по сравнению с 1 этапом. Скорее всего, такая динамика концентрации НА была связана с более высокой концентрацией пропофола у пациентов с глубокой седацией и связанным с этим остаточным действием препарата. В ответ на увеличение концентрации НА при пробуждении пациентов происходит активация мнемических структур ЦНС, отвечающих за консолидацию памяти. Это объясняет отсутствие различий между показателями тестов долговременной памяти в контрольной группе и седации пропофолом в исследовании консолидации памяти.

## ВЫВОДЫ

1. Интраоперационная седация пропофолом и дексмететомидином приводит к нарушению способности удержания информации в кратковременной и долговременной памяти, причем влияние пропофола на данные процессы выражено значимо сильнее и снижается при высоких когнитивных функциях пациентов.
2. Показатель по шкале «HADS-депрессия» является отрицательным предиктором активного процесса долговременной памяти в контрольной группе и пассивного процесса долговременной памяти в группе пропофола.
3. Применение пропофола с достижением глубокой седации не нарушает реконсолидацию эмоционально негативных и нейтральных следов памяти. При этом негативные следы памяти запоминаются значимо лучше по сравнению с нейтральными.
4. Умеренная седация пропофолом приводит к снижению концентрации норадреналина с последующим восстановлением его плазменной концентрации при пробуждении.
5. При применении глубокой седации пропофолом уровень снижения концентрации норадреналина в плазме крови не отличается по сравнению с умеренной седацией и остается сниженным при пробуждении.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для достижения амнестического эффекта во время интраоперационной седации пропофолом и дексмедетомидином предпочтение стоит отдавать умеренной седации (TCI – 1-1,5 мкг•мл<sup>-1</sup>, RASS – «-2»-«-3», BIS – 70-90) при условии гемодинамической стабильности пациента.
2. С целью уменьшения вероятности формирования памяти у пациентов во время интраоперационной седации пропофолом рекомендована оценка когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивных функций.
3. Отсутствие различий в снижении концентрации НА между группами с умеренной и глубокой седацией пропофолом ( $p=0,078$ ) позволяет использовать небольшие дозировки пропофола (1,0-1,5 мкг•мл<sup>-1</sup>) для достижения вегето-стабилизирующего эффекта, что уменьшает риск развития побочных эффектов.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	Артериальное давление
ВП	Вентральная покрывка
ГАМК	γ-аминомасляная кислота
ИФА	Иммуноферментный анализ
ММП-9	Матричная металлопротеиназа-9
НА	Норадреналин
ЦНС	Центральная нервная система
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭДТА	Этилендиаминтетраацетат
ЭСТ	Электросудорожная терапия
ASA	Шкала Американского общества анестезиологов
BD	Becton Dickinson
BIS	Биспектральный индекс
CB1	Каннабиоидные рецепторы 1 типа
DSST	Тест на замену цифровых символов (The Digit Symbol Substitution Test)
HADS	Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
MoCa	Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment)
RASS	Ричмондская шкала возбуждения и седации (Richmond Agitation-Sedation Scale)
TCI	Инфузия по целевой концентрации (target-controlled infusion)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андриющенко, А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А. В. Андриющенко, М.Ю. Дробижев М. Ю., Добровольский А. В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 5. – С. 11-17.
2. Анестезиологическое обеспечение гастроскопии и колоноскопии: доступность, эффективность и безопасность используемых методов / А.М. Долгунов, Д.А. Долгунов, Т.В. Балашова, Н.А. Андреева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 4 (86). – С. 34-40.
3. Анестезия, седация и память – все ли настолько просто? / В.О. Чураков, А.Ю. Зайцев, К.В. Анохин, К.В. Дубровин, А.М. Букинич, Г.Д. Взорин, В.В. Нуркова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. Т. 19, № 4. С. 80-88.
4. Влияние интраоперационной седации на консолидацию памяти / В.О. Чураков, А.Ю. Зайцев, Г.Д. Взорин, А.М. Букинич, К.В. Дубровин, К.В. Анохин, В.В. Нуркова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. Т. 20, № 3. С. 27-37.
5. Влияние интраоперационной седации пропофолом на концентрацию нейромедиаторов (пилотное исследование) / В.О. Чураков, А.Ю. Зайцев, О.В. Дымова, К.В. Дубровин, С.Г. Жукова, Н.А. Матвеева // Общая реаниматология. – 2021. – Т. 17, № 6. С. 15–19.
6. Влияние пропофола на гиппокамп развивающегося мозга / М.А. Лобов, А.А. Древаль, А.М. Овезов [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 42-46.
7. Гапонова, К.А. Нейробиология памяти / К.А. Гапонова // Scientist. – 2020. – №3 (13). – С. 6.
8. Каинатные рецепторы - ключ к пониманию синаптической пластичности, обучения и памяти (обзор) / А.В. Попов, Л.А. Кушнирёва, М.С. Доронин, J.M. Henley // Современные технологии медицины. – 2017. Т. 9, № 4. – С. 228-238.

9. Карнаух, Э.В. Пропофол – перспективное индукционное неингаляционное наркотическое средство в современной анестезиологии / Э.В. Карнаух, Р.Л. Сулейманов // *European Student Scientific Journal*. – 2014. – Т. 3. – С. 15.
10. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции / А.М. Овезов, М.В. Пантелеева, А.В. Князев [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – Т. 8, № 3. – С. 101-105.
11. Лоскутов, О.А. Клинические аспекты процедурной и послеоперационной седации / О.А. Лоскутов // *МНС*. – 2019. – №5 (100). – С. 22-28.
12. Монреальская шкала оценки когнитивных функций — Мока-тест (от англ. Montreal Cognitive Assessment, сокращенно MoCA). Z. Nasreddine MD и соавт. 2004. [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org). (перевод О.В. Посохина и А.Ю. Смирнова).
13. Морозов, В.Н. К современной трактовке механизмов стресса / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 15.
14. Мурсалбекова, Л.Ф. Роль эмоций и памяти в адаптации организма / Л.Ф. Мурсалбекова // *E-Scio*. – 2020. – №10 (49). – С. 427-435.
15. Никитин, В.П. Protein synthesis inhibitors induce both memory impairment and its recovery / В.П. Никитин, С.В. Солнцева, П.В. Никитин // *Behavioural Brain Research*. – 2019. – Т. 15, № 360. – С. 202–208.
16. О роли холинергической системы в стресс-реакции организма и депрессии / М.Х. Гайнутдинов, Д.М. Хакимова, Т.Б. Калининкова, Р.Р. Шагидуллин // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2019. – Т. 1. – С. 93-102.
17. Обзор судебных дел по интраоперационной боли при операции кесарево сечение за 21 год в Великобритании // *Вестник акушерской анестезиологии*. – 2018. – Т. 8, № 6. – С. 18–31.
18. Орехова, Е.С. Персонализированный подход к выбору премедикации у пациентов нейрохирургического профиля / Е.С. Орехова, Д.А. Гуляев, И.А. Саввина // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – № 3. – С. 79-89.
19. Патопсихология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов / А.А. Хадарцев, В.Н. Морозов, Ю.В. Карасёва, К.А. Хадарцева,

- Н.А. Фудин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2012. № 7. – С. 16-21.
20. Потехина, Ю.П. Роль лимбической системы в генезе психовисцеросоматических расстройств / Ю.П. Потехина, Д.С. Филатов // Российский остеопатический журнал. – 2017. – № 1-2. – С. 78-87.
21. Проценко, Д.Н. Международные рекомендации по лечению возбуждения и делирия у взрослых пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии / Д.Н. Проценко // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 2. – № 9. – С. 27-30.
22. Сорокина, Е.Ю. Пропофол в современной поликомпонентной общей анестезии / Е.Ю. Сорокина // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 3 (58). С. 69-75.
23. Тарумов, Д.А. Нейровизуализационные аспекты некоторых психических нарушений / Д.А. Тарумов, А.Н. Ятманов, Н.А. Мананцев // ВНМТ. – 2017. – Т. 24, №4. – С. 56-65.
24. Узбеков, М.Г. Моноамино-гормональные связи в патогенезе тревожной депрессии / М.Г. Узбеков, Н.М. Максимова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015; Т. 115, № 1-2. С. 52-55.
25. Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes / G.I. Spielmans, M.I. Berman, E. Linardatos [et al.] // Focus (Am Psychiatr Publ). – 2016. – Vol.14, № 2. – P. 244-265.
26. Akavipat, P. Unintended intraoperative awareness: An analysis of Perioperative Anesthetic Adverse Events in Thailand (PAAAd Thai) / P. Akavipat, J. Eiamcharoenwit, Y. Punjasawadwong // Int J Risk Saf Med. – 2021. – Vol. 32, № 2. – P. 123-132.
27. An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans / M.C.W. Kroes, I. Tendolkar, G.A. Wingen [et al.] // Nat. Neurosci. – 2014. – Vol. 2, № 17. – P. 204–206.
28. Anesthetics fragment hippocampal network activity, alter spine dynamics, and affect memory consolidation / W. Yang, M. Chini, J.A. Pöppelau [et al.] // PLoS Biol. – 2021. – Vol. 19, № 4. – P. e3001146.

29. Aulakh, G. Retrograde amnesia after intravenous sedation and general anaesthesia in a dental hospital / G. Aulakh, B. Shokouhi, K. Beneng // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2018. Vol. 56, № 7. – P. 632-635.
30. Bayrak, A. Effects of Preoperative Anxiety on Intraoperative Hemodynamics and Postoperative Pain / A. Bayrak, G. Sagiroglu, E. Copuroglu // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2019. Vol. 29, № 9. – P. 868-873.
31. Beecher, H.K. Anesthesia's Second Power: Probing the Mind / H.K. Beecher // *Science.* – 1947.- Vol. 125, № 2720. – P. 164-166.
32. Bicuculline Administered into the Amygdala Blocks Benzodiazepine-Induced Amnesia / H. Dickinson-Anson, M.H. Mesches, K. Coleman [et al.] // *Behav. Neural Biol.* – 1993. – Vol. 1, № 60. – P. 1–4.
33. Bouret, S. Locus Coeruleus, Noradrenaline, and Behavior: Network Effect, Network Effects? / S. Bouret // *Neuron.* – 2019. – Vol. 103, № 4. – P. 554-556.
34. Brohan, J. The Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation / J. Brohan, B.G. Goudra // *CNS Drugs.* – 2017. – Vol. 31, № 10. – P. 845-856.
35. Brown, E.N. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis / E.N. Brown, P.L. Purdon, C.J. Van Dort // *Annu Rev. Neurosci.* – 2011. – Vol. 34. – P. 601-628.
36. Celik, F. Evaluation of preoperative anxiety and fear of anesthesia using APAIS score / F. Celik, I.S. Edipoglu // *Eur. J. Med. Res.* – 2018. – Vol. 1, № 23. – P. 41.
37. Changes in brain activation induced by visual stimulus during and after propofol conscious sedation: a functional MRI study / Y. Shinone, S. Higuchi, M. Sasaki [et al.] // *NeuroReport.* – 2016. – Vol. 27, № 17. – P. 1256-1260.
38. Choosing the optimal method of anaesthesia in anterior resection of the rectum procedures - assessment of the stress reaction based on selected hormonal parameters / E. Wojarska-Tręda, K. Olejnik, Z. Stojcev, S. Białka, H. Misiołek // *Endokrynol Pol.* – 2018. – Vol. 69, № 4.
39. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Procedural Sedation With Propofol: 2018 Update / K.A. Miller, G. Andolfatto, J.R. Miner [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2019. Vol. 73, № 5. – P. 470-480.

40. Comparison of dexmedetomidine-propofol and ketamine-propofol administration during sedation-guided upper gastrointestinal system endoscopy / A.E. Tekeli, A.K. Oğuz, Y.E. Tunçdemir, N. Almali // *Medicine (Baltimore)* – 2020. – Vol. 99, № 49. – P. e23317.
41. Comparison of TIVA and Desflurane Added to a Subanaesthetic Dose of Propofol in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Evaluation of Haemodynamic and Stress Hormone Changes / D. Onk, T. Akarsu Ayazoğlu, O.A. Onk [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 3272530.
42. Contribution of norepinephrine to emotional memory consolidation during sleep / S. Groch, L. Wilhelm, S. Diekelmann [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2011. Vol. 36, № 9. – P. 1342-1350.
43. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 109-117.
44. Detection of electrophysiological activity of amygdala during anesthesia using stereo-EEG: A preliminary research in anesthetized epileptic patients / L. Tao, W. Fan, S. Yongxing, W. Baoguo // *Biomed. Res. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 1–9.
45. Dopamine D1 Receptor in the nucleus accumbens modulates the emergence from propofol anesthesia in rat / Z. Yi, G. Huan, D. Zikun [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2021. – Vol. 46, № 6. – P. 1435–1446.
46. Dringenberg, H.C. The history of long-term potentiation as a memory mechanism: Controversies, confirmation, and some lessons to remember / H.C. Dringenberg // *Hippocampus*. – 2020. – Vol. 30, № 9. – P. 987-1012.
47. Eberhart, L. Preoperative anxiety in adults - a cross-sectional study on specific fears and risk factors / L. Eberhart, H. Aust, M. Schuster // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 140.
48. ED50 for intravenous midazolam-induced amnesia and its duration in surgical patients / J. Yan, C. Gao, Y. Wang, A.S. Wu, Y. Yue // *Ann. Ital. Chir.* – 2021. – Vol. 92. – P. 406-411.

49. Effect of anaesthesia and cardiopulmonary bypass on blood endocannabinoid concentrations during cardiac surgery / F. Weis, A. Beiras-Fernandez, D. Hauer [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 2, № 105. – P. 139-144.
50. Effect of Anesthetics on Functional Connectivity of Developing Brain / X. Chen, X. Zheng, J. Cai J. [et al.] // *Front. Hum. Neurosci.* – 2022. – Vol. 11. – P. 16:853816.
51. Effect of midazolam on memory: a study of process dissociation procedure and functional magnetic resonance imaging: Effect of midazolam on memory / S.Y. Tian, L. Zou, X. Quan [et al.] // *Anaesthesia.* – 2010. – Vol. 65, № 6. – P. 586-594.
52. Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects / K.O. Pryor, J.C. Root, M. Mehta [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, Suppl. 1. – P. 104–113.
53. Effects of ketamine, dexmedetomidine and propofol anesthesia on emotional memory consolidation in rats: Consequences for the development of post-traumatic stress disorder / M. Morena, A. Berardi, A. Peloso [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2017. – № 329. P. 215–220.
54. Effects of noradrenergic stimulation on human working memory performance / N. Wanke, J.C. Müller, K. Wiedemann [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2020. – Vol. 237, № 10. – P. 3033-3046.
55. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory / P. Campolongo, B. Roozendaal, V. Trezza [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2009. Vol. 12, № 106. – P. 4888–4893.
56. Event-related functional magnetic resonance imaging of a low dose of dexmedetomidine that impairs long-term memory / H.R. Hayama, K.M. Drumheller, M. Mastro Monaco [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117, № 5. – P. 981–995.
57. Evered, L.A. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial / L.A. Evered, M.T.V. Chan, R. Han // *Br. J. Anaesth.* – 2021. – Vol. 127, № 5. – P. 704-712.

58. Extracellular dopamine kinetic parameters consistent with amphetamine effects / J.R. Donoso, D. Shmitz, N. Maier, R. Kempter // *Synapse*. – 2019. – Vol. 73, № 12. – P. e22129.
59. Extracellular Signal-Regulated Kinase in Nucleus Accumbens Mediates Propofol Self-Administration in Rats / B. Wang, X. Yang, A. Sun [et al.] // *Neurosci Bull*. – 2016. – Vol. 32, № 6. – P. 531-537.
60. GABAergic ventrolateral pre-optic nucleus neurons are involved in the mediation of the anesthetic hypnosis induced by propofol / Y. Jie, L. Zhuxin, Z. Yu [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. 3179–3186.
61. Gibbons, C.H. Basics of autonomic nervous system function / C.H. Gibbons // *Handb. Clin. Neurol.* – 2019. – Vol. 160. – P. 407–418.
62. Greene, C. W. Anesthesia as a Phenomenon of Oxygen Want / C. W. Greene // *Anesth & Analg.* – 1922. – Vol. 1, № 3. – P. 13-18.
63. Haam, J. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function / J. Haam, J.L. Yakel // *J Neurochem.* – 2017. – Vol. 142, Suppl 2. – P. 111-121.
64. Hindmarch, I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis / I. Hindmarch // *Hum Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 16, № 3. – P. 203-218.
65. Hippocampal release of dopamine and norepinephrine encodes novel contextual information / P. Moreno-Castilla, R. Perez-Ortega, V. Violante-Soria, I. Balderas, F. Bermudez-Ratoni // *Hippocampus*. – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 547–557.
66. Hippocampal Ripple Oscillations and Inhibition-First Network Models: Frequency Dynamics and Response to GABA Modulators / J.R Donoso, D. Shmitz, N. Maier, R. Kempter // *J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 12, № 38. – P. 3124–3146.
67. Immediate retrograde amnesia induced by midazolam: a prospective, nonrandomized cohort study / H.M. Sohn, H.S. Na, D. Lim [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2021. – P. e14745.



68. Implicit aversive memory under anaesthesia in animal models: a narrative review / N. Samuel, A.H. Taub, R. Paz [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 121, № 1. – P. 219–232.
69. Implicit Memory and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Linassi, D.P. Obert, E. Maran [et al.] // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 850.
70. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats / L. Pain, S. Gobaille, C. Schleef, D. Aunis, P. Oberling // *Anesth Analg.* – 2002. – Vol. 95, № 4. – P. 915-919.
71. Jung, S.M. The effects of deep and light propofol anesthesia on stress response in patients undergoing open lung surgery: a randomized controlled trial / S.M. Jung, C.K. Cho // *Korean J Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 68, № 3. – P. 224-231.
72. Kensinger, E.A. Retrieval of Emotional Events from Memory / *Annu Rev Psychol* // E.A. Kensinger, J.H. Ford. – 2020. – Vol. 71. – P. 251-272.
73. Kim, J.H. Abuse potential of propofol used for sedation in gastric endoscopy and its correlation with subject characteristics / J.H. Kim, H. Byun, J.H. Kim // *Korean J. Anesthesiol.* – 2013. – 65, № 5. – P. 403-409.
74. Kindt, M. Pharmacologically induced amnesia for learned fear is time and sleep dependent / M. Kindt, M. Soeter // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 1, № 9. – P. 1316.
75. Lee, J.L.C. An Update on Memory Reconsolidation Updating / J.L.C. Lee, K. Nader, D. Schiller // *Trends Cogn Sci.* – 2017. – Vol. 21, № 7. – P. 531-545.
76. Lesions of the Basolateral Amygdala Complex Block Propofol-induced Amnesia for Inhibitory Avoidance Learning in Rats / M.T. Alkire, A. Vazdarjanova, H. Dickinson-Anson [et al.] // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 95, № 3. – P. 708–715.
77. Li, D.N. Propofol Target-controlled Infusion in Anesthesia Induction during Painless Gastroscopy / D.N. Li, G.Q. Zhao, Z.B. Su // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2019. – Vol. 29, № 7. – P. 604-607.
78. Li, K. Dopaminergic D1 receptors in nucleus basalis modulate recovery from propofol anesthesia in rats / K. Li, Y. Zhou, B. Fu // *Iran. J. Basic Med. Sci.* – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 298-302.

79. Liu, J. Electroencephalographic Bispectral Index Correlates with Intraoperative Recall and Depth of Propofol-Induced Sedation / J. Liu, P.F. White // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 1, № 84. – P. 185-189.
80. Liu, Y. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders / Y. Liu, J. Zhao, W. Guo // *Front Psychol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2201.
81. Liu, Y. Histaminergic H1 and H2 receptors mediate the effects of propofol on the noradrenalin-inhibited neurons in rat ventrolateral preoptic nucleus / Y. Liu // *Neurochem Res.* – 2017. – Vol. 42, № 5. – P. 1387–1393.
82. Liu, Y.-W. Propofol stimulates noradrenalin-inhibited neurons in the ventrolateral preoptic nucleus by reducing GABAergic inhibition / Y.-W. Liu, W. Zuo, J.-H. Ye // *Anesth & Analg.* – 2013. – Vol. 2, № 117. – P. 358-363.
83. Makkar, S.R. Behavioral and Neural Analysis of GABA in the Acquisition, Consolidation, Reconsolidation and Extinction of Fear Memory / S.R. Makkar, S.Q. Zhang, J. Cranney // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 8, № 35. – P. 1625–1652.
84. Marco, C. Awareness during emergence from anesthesia: Features and future research directions / C. Marco, B. Sabrina, J.A. Nagoth // *World J. Clin. Cases.* – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. 245–254.
85. Mashour, G.A. Consciousness / G.A. Mashour // *Anesth& Analg.* – 2022. – Vol. 134. - № 6. – P. 1118-1125.
86. McCall, N.M. Anesthesia analgesia in the amygdala / N.M. McCall, J.A. Wojick, G. Corder // *Nat. Neurosci.* – 2020. – Vol. 7, № 23. – P. 783–785.
87. Measures of preoperative anxiety / A.J. Zemła, K. Nowicka-Sauer, K. Jarmoszewicz [et al.] // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* – 2019. – Vol. 51, № 1. – P. 64-69.
88. Mickey, B.J. Propofol for treatment-resistant depression: A pilot study / B.J. Mickey, A.T. White, A.M. Arp // *Intern. J. Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 21, № 12. – P. 1079–1089.

89. Mineur, Y.S. Interaction between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety- and depression-related behaviors in mice / Y.S. Mineur, E.L. Cahuzac, T.N. Mose // *Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 43, № 10. – P. 2118–2125.
90. Moody, O.A. The Neural Circuits Underlying General Anesthesia and Sleep / O.A. Moody, E.R. Zhang, K.F. Vincent // *Anesth Analg.* – 2021. – Vol. 132, № 5. P. 1254-1264.
91. Motion Sickness, Stress and the Endocannabinoid System / A. Choukèr, I. Kaufmann, S. Kreth [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, № 5. P. e10752.
92. Nagashima, K. Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices / K. Nagashima, C.F. Zorumski, Y. Izumi // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103, № 2. – P. 318–326.
93. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory / M.T. Alkire, R. Gruver, J. Miller [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2008. – Vol. 105, № 5. – P. 1722–1727.
94. Neurons in the Locus Coeruleus Modulate the Hedonic Effects of Sub-Anesthetic Dose of Propofol / C. Hui, X. Dan, Z. Yu [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – P. 1–9.
95. Noradrenergic transmission in the central medial thalamic nucleus modulates the electroencephalographic activity and emergence from propofol anesthesia in rats / F. Bao, Y. Tian, Y. Jie, G. Xingrui, Z. Mazhong // *J. Neurochem.* – 2017. Vol. 130, № 6. – P. 862–873.
96. Norepinephrine and glucocorticoid effects on the brain mechanisms underlying memory accuracy and generalization / S. Bahtiyar, K. Gulmez Karaca, M.J.A.G. Henckens, B. Roozendaal // *Mol Cell Neurosci.* – 2020. – Vol. 108. – P. 103537.
97. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice / A.Y. Feng, A.D. Kaye, R.J. Kaye [et al.] // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2017. Vol. 33, № 1. – P. 9-15.

98. Peden, C.J. Quality, safety, and outcomes in anaesthesia: what's to be done? An international perspective / C.J. Peden, M. Campbell, G. Aggarwal // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119, suppl\_1. – P. i5–i14.
99. Perioperative Neurocognitive Disorders (PND) Study Group. The Benefit of Dexmedetomidine on Postoperative Cognitive Function Is Unrelated to the Modulation on Peripheral Inflammation: A Single-center, Prospective, Randomized Study / B. Mei, G. Xu, W. Han [et al.] // *Clin. J. Pain.* – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 88-95. doi: 10.1097/AJP.0000000000000779.
100. Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: Three negative psychophysiological studies / N.E. Wood, M.L. Rosasco, A.M. Suris [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 1–2, № 225. – P. 31-39.
101. Posttraumatic stress disorder prevalence in medical populations: A systematic review and meta-analysis / S. Cyr, X. Guo, M.J. Marcil [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2021. – Vol. 69. – P. 81-93.
102. Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history / D.M. Stamenkovic, N.K. Rancic, M.B. Latas [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2018. Vol. 84, № 11. – P. 1307-1317.
103. Propofol and memory: a study using a process dissociation procedure and functional magnetic resonance imaging / X. Quan, J. Yi, T.H. Ye [et al.] // *Anaesthesia.* – 2013. – Vol. 68, № 4. – P. 391–399.
104. Propofol and Midazolam Inhibit Conscious Memory Processes Very Soon after Encoding: An Event-related Potential Study of Familiarity and Recollection in Volunteers / R.A. Veselis, K.O. Pryor, R.A. Reinsel [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 2, № 110. – P. 295–312.
105. Propofol enhances memory formation via an interaction with the endocannabinoid system / Hauer D., Ratano P., Morena M. [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 6. – P. 1380–1388.
106. Propofol facilitates the development of long-term depression (LTD) and impairs the maintenance of long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus

- of anesthetized rats / H. Wei, W. Xiong, S. Yang [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2002. – Vol. 324, № 3. – P. 181-184.
107. Propofol modulates early memory consolidation in humans / D.U. Moon, N. Esfahani – Bayerl, C. Finke [et al.] // *Eneuro.* – 2020. – Vol. 3, № 7. – P. 1-29.
108. Propofol-induced deep sedation reduces emotional episodic memory reconsolidation in humans / A. Galarza Vallejo, M.C.W. Kroes, E. Rey [et al.] // *Sci. Adv.* – 2019. – Vol. 3, № 5. – P. eaav3801.
109. Propofol-mediated impairment of CA1 long-term potentiation in mouse hippocampal slices / I. Takamatsu, M. Sekiguchi, K. Wada [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2005. – Vol. 389, № 3. – P. 129-132.
110. Quevedo, J. Two Time Windows of Anisomycin-Induced Amnesia for Inhibitory Avoidance Training in Rats: Protection from Amnesia by Pretraining but not Pre-exposure to the Task Apparatus / J. Quevedo // *Learn. Mem.* – 1999. – Vol. 6, № 6. P. 600–607.
111. Randomized clinical trial of the effect of supplemental opioids in procedural sedation with propofol on serum catecholamines / J.R. Miner, J.C. Moore, D. Plummer [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 330-337.
112. Retrograde Amnesia Induced by Drugs Acting on Different Molecular Systems / J.I. Rossato, J.S. Bonini, A.S. Coitinho, M.R.M. Vianna // *Behav. Neurosci.* – 2004. – Vol. 3, № 118. – P. 563–568.
113. Reul, J.M. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation / J.M. Reul, E.R. de Kloet // *Endocrinology.* – 1985. – Vol. 117, № 6. – P. 2505-2511. Doi: 10.1210/endo-117-6-2505. PMID: 2998738.
114. Rodríguez, M.L. Enhancing a declarative memory in humans: the effect of clonazepam on reconsolidation / M.L. Rodríguez, J. Campos, C. Forcato // *Neuropharmacology.* – 2013. – Vol. 64. – P. 432-442.
115. Role of the hippocampus in spatial memory in Japanese quail / F. Lormant, F. Cornilleau, P. Constantin [et al.] // *Poult. Sci.* – 2019. – Vol. 0. – P. 1–6.
116. Rolls, E.T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action and memory / E.T. Rolls // *Brain Struct. Funct.* – 2019. – Vol. 9, № 224. – P. 3001–3018.

117. Roozendaal, B. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions / B. Roozendaal, S. Okuda, D.J. de Quervain // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 138, № 3. – P. 901-910.
118. Roussin, A. Pharmacological and clinical evidences on the potential for abuse and dependence of propofol: a review of the literature / A. Roussin, J.L. Montastruc, M. Lapeyre-Mestre // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2007. Vol. 21, № 5. – P. 459-466.
119. Runyan, J.D. Coordinating what we've learned about memory consolidation: Revisiting a unified theory / J.D. Runyan, A.N. Moore, P.K. Dash // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2019. – Vol. 100. – P. 77–84.
120. Safety of propofol-based anesthesia for colonoscopy in older patients / J. Szeligowska, A. Przybyłkowski, M. Szymańska, G. Niewiński // *Adv Gerontol.* – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 843-848.
121. Sahinovic, M.M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol / M.M. Sahinovic, M.M.R.F. Struys, A.R. Absalom // *Clin. Pharmacokinet.* – 2018. – Vol. 57, № 12. – P. 1539-1558.
122. Schwabe, L. Reconsolidation of Human Memory: Brain Mechanisms and Clinical Relevance / L. Schwabe, K. Nader, J.C. Pruessner // *Biol. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 4, № 76. – P. 274–280.
123. Scott-Solomon, E. The sympathetic nervous system in development and disease / E. Scott-Solomon, E. Boehm, R. Kuruvilla // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2021. – Vol. 22, № 11. – P. 685-702.
124. Segal, S.K. Exercise-Induced Noradrenergic Activation Enhances Memory Consolidation in Both Normal Aging and Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment / S.K. Segal, C.W. Cotman, L.F. Cahill // *J. Alzheimers. Dis.* – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 1011–1018.
125. Standarts for basic anesthetic monitoring. – 2020.
126. Stapleton, C.L. An Investigation of Learning during Propofol Sedation and Anesthesia Using the Process Dissociation Procedure / C.L. Stapleton, J. Andrade // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 93, № 6. – P. 1418–1425.

127. Stogiannou, D. Is propofol the optimal sedative in gastrointestinal endoscopy? / D. Stogiannou, A. Protopapas, K. Tziomalos // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2018. – Vol. 81, № 4. – P. 520-524.
128. Sun, Y. Fear conditioning and the basolateral amygdala / Y. Sun, H. Gooch, P. Sah // *F1000Research.* – 2020. № 9. – P. 53.
129. The Assessment of memory under total intravenous anesthesia / G. Aktas, E. Sahin, M.T. Aydogmus [et al.] // *Braz. J. Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 63, № 3. – P. 301-306.
130. The effect of Midazolam and Propranolol on fear memory reconsolidation in ethanol-withdrawn rats: influence of d-cycloserine / V. Ortiz, M. Giachero, P.J. Espejo, V.A. Molina, I.D. Martijena // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. pyu082.
131. The Effects of Dexmedetomidine on perioperative neurocognitive outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Singh, C.T.A. Brenna, J. Broad [et al.] // *Ann. Surg.* – 2022. – Vol. 275, № 5. – P. 864-871.
132. The effects of repeated propofol anesthesia on spatial memory and long-term potentiation in infant rats under hypoxic conditions / M. Sun, R. Yuan, H. Liu [et al.] // *Genes. Dis.* – 2020. – Vol. 2, № 7. – P. 245-252
133. The general anesthetic propofol increases brain *N* – arachidonylethanolamine (anandamide) content and inhibits fatty acid amide hydrolase / S. Patel, E.R. Wohlfeil, D.J. Rademacher [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 139, № 5. – P. 1005–1013.
134. The ventrolateral preoptic nucleus is required for propofol-induced inhibition of locus coeruleus neuronal activity / Y. Zhang, T. Yu, J. Yuan, B.-W. Yu // *Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 12, № 36. – P. 2177-2184.
135. Thiele, A. Neuromodulation of Attention / A. Thiele, M.A. Bellgrove // *Neuron.* – 2018. – Vol. 97, № 4. – P. 769-785.
136. Timofeev, I. Sleep, Anesthesia, and Plasticity / I. Timofeev, S. Chauvette // *Neuron.* – 2018. – Vol. 97, № 6. – P. 1200-1202.

137. Tomaz, C. Basolateral amygdala lesions block diazepam-induced anterograde amnesia in an inhibitory avoidance task / C. Tomaz, H. Dickinson-Anson, J.L. McGaugh // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89, № 8. – P. 3615-3619.
138. Towards a Comprehensive Understanding of Anesthetic Mechanisms of Action: A Decade of Discovery / H.C. Jr Hemmings, P.M. Riegelhaupt, M.B. Kelz [et al.] // *Trends Pharmacol Sci.* – 2019. – Vol. 40, № 7. – P. 464-481.
139. Toxicological effects of propofol abuse on the dopaminergic neurons in ventral tegmental area and corpus striatum and its potential mechanisms / C. Qi, L. Shurong, H. Yuping [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2020. – Vol. 45, № 7. – P. 391–399.
140. Ulrich-Lai, Y.M. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses / Y.M. Ulrich-Lai, J.P. Herman // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 397-409.
141. Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia / C. Deeprase, J. Andrade, S. Varma [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92, № 2. – P. 171-177.
142. Visual P2–N2 Complex and Arousal at the Time of Encoding Predict the Time Domain Characteristics of Amnesia for Multiple Intravenous Anesthetic Drugs in Humans / K.O. Pryor, N.A. Reinsel, M. Mehta [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 2, № 113. – P. 313–326.
143. Wehrwein, E.A. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System / E.A. Wehrwein, H.S. Orer, S.M. Barman // *Compr. Physiol.* – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 1239-1278.
144. Zhang, J. Propofol impairs spatial memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal matrix metalloproteinase-9 levels in rat / J. Zhang, X. Zhang, W. Jiang // *Neuroreport.* – 2013. – Vol. 24, № 15. – P. 831-836.



Приложение А

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: \_\_\_\_\_  
 Образование: \_\_\_\_\_  
 Пол: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_  
 ДАТА: \_\_\_\_\_

<p><b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b></p> <p style="text-align: right;">[ ] [ ]</p>	<p>Скопируйте куб</p> <p style="text-align: right;">[ ]</p>	<p>Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)</p> <p style="text-align: right;">[ ] [ ] [ ]</p> <p style="text-align: center;">Контур      Цифры      Стрелки</p> <p style="text-align: right;">___/5</p>																		
<b>НАЗЫВАНИЕ</b>																				
<p style="text-align: center;">[ ]</p>	<p style="text-align: center;">[ ]</p>	<p style="text-align: center;">[ ]</p>																		
<b>ПАМЯТЬ</b>	<p>Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">ЛИЦО</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td>Попытка 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Попытка 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Попытка 1						Попытка 2						нет баллов
	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ															
Попытка 1																				
Попытка 2																				
<b>ВНИМАНИЕ</b>	<p>Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4</p> <p>Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2</p>		___/2																	
	<p>Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при &gt; 2 ошибок. [ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ</p>		___/1																	
	<p>Серийное вычитание по 7 из 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65</p> <p style="font-size: small;">4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.</p>		___/3																	
<b>РЕЧЬ</b>	<p>Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ]</p> <p>Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]</p>		___/2																	
	<p>Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [ ] _____ (N ≥ 11 слов)</p>		___/1																	
<b>АБСТРАКЦИЯ</b>	<p>Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [ ] поезд - велосипед [ ] часы - линейка</p>		___/2																	
<b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>	<p>Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">ЛИЦО</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[ ]</td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> </tr> </table>	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	<p>Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p>	___/5							
ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ																
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]																
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Подсказка категории</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Множественный выбор</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Подсказка категории					Множественный выбор												
Подсказка категории																				
Множественный выбор																				
<b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>	<p>[ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город</p>		___/6																	

Рисунок А.1 – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

**Приложение Б**

Таблица Б.1 – Шкала Американского общества анестезиологов (ASA)

<b>Класс</b>	<b>Физическое состояние</b>
I	Здоровый пациент
II	Пациент с легким системным заболеванием
III	Пациент с тяжелым системным заболеванием
IV	Пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет постоянную угрозу для жизни
V	Умирающий пациент, смерть которого ожидается в течение 24 часов независимо от проведения хирургического вмешательства
VI	Смерть головного мозга, донорство органов для трансплантации

Примечание – E – если вмешательство проводится в экстренном порядке, оценка состояния дополняется буквой «E»

## Приложение В

### Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. **Я испытываю напряжение, мне не по себе**

3 - все время

2 - часто

1 - время от времени, иногда

0 - совсем не испытываю

2. **Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться**

3 - определенно это так, и страх очень велик

2 - да, это так, но страх не очень велик

1 - иногда, но это меня не беспокоит

0 - совсем не испытываю

3. **Беспокойные мысли крутятся у меня в голове**

3 - постоянно

2 - большую часть времени

1 - время от времени и не так часто

0 - только иногда

4. **Я легко могу присесть и расслабиться**

0 - определенно, это так

1 - наверно, это так

2 - лишь изредка, это так

3 - совсем не могу

5. **Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь**

0 - совсем не испытываю

1 - иногда

2 - часто

3 - очень часто

**6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться**

3 - определенно, это так

2 - наверно, это так

1 - лишь в некоторой степени, это так

0 - совсем не испытываю

**7. У меня бывает внезапное чувство паники**

3 - очень часто

2 - довольно часто

1 - не так уж часто

0 - совсем не бывает

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

**1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство**

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени, это так

3 - это совсем не так

**2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное**

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени, это так

3 - совсем не способен

**3. Я испытываю бодрость**

3 - совсем не испытываю

2 - очень редко

1 - иногда

0 - практически все время

**4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно**

3 - практически все время

2 - часто

1 - иногда

0 - совсем нет

**5. Я не слежу за своей внешностью**

3 - определенно, это так

2 - я не уделяю этому сколько времени, сколько нужно

1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени

0 - я слежу за собой так же, как и раньше

**6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения**

0 - точно так же, как и обычно

1 - да, но не в той степени, как раньше

2 - значительно меньше, чем обычно

3 - совсем так не считаю

**7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы**

0 - часто

1 - иногда

2 - редко

3 - очень редко

## Приложение Г

DIGIT	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SCORE
SYMBOL	—	L	3	L	U	0	Λ	X	=	<input type="text"/>

---

SAMPLES																								
2	1	3	7	2	4	8	1	5	4	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	6	3
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7

Рисунок Г.1 – Тест замены цифровых символов (DSST)

## Приложение Д

Таблица Д.1 – Ричмондская шкала ажитации и седации

<b>Баллы</b>	<b>Описание</b>
4	Агрессивен: пациент агрессивен, воинственен, представляет непосредственную опасность для медицинского персонала
3	Крайне возбужден: тянет или удаляет трубки и катетеры или имеет агрессивное отношение по отношению к медицинскому персоналу
2	Возбужден: частые нецеленаправленные движения и/или десинхронизация с аппаратом ИВЛ
1	Беспокоен: взволнован, но движения не энергичные и не агрессивные
0	Бодрствует, спокоен, внимателен
-1	Сонлив: потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 секунд
-2	Легкая седация: при вербальном контакте закрывает глаза меньше, чем через 10 секунд
-3	Умеренная седация: любое движение (но не зрительный контакт) в ответ на голос
-4	Глубокая седация: никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию
-5	Отсутствие пробуждения: никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

**Приложение Е**

Таблица Е.1 – Оценка биспектрального индекса (BIS)

<b>Значение BIS</b>	<b>Описание</b>
100	Бодрствование
90-70	Легкая/умеренная седация
70-60	Глубокая седация
60-40	Общая анестезия
Менее 40	Глубокий наркоз
0	«Плоская ЭЭГ»



## Приложение Ж

Таблица Ж.1 – 1 этап (до седации)

Ss-1	стол	вода	кот	Лес	брат	привнесения
1 зауч.						
2 зауч.						

Таблица Ж.2 – 2 этап (во время седации, когда пациент в сознании)

Ss-2	Дым	сон	Шар	пух	звон	привнесения
1 зауч.						
2 зауч.						
отср. воспр.						

Таблица Ж.3 – 3 этап (через 10 минут после седации)

Ss-3	Число	хор	Камень	гриб	кино	привнесения
1 зауч.						
2 зауч.						

**Приложение И**

Таблица И.1 – Тестирование воспроизведения слов (через сутки после операции)

Ss-1	Стол	вода	Кот	Лес	Брат
Воспроизведение					
Ss-2	Дым	сон	Шар	Пух	Звон
Воспроизведение					
Ss-3	Число	хор	камень	Гриб	кино
Воспроизведение					

**Тестирование узнавания слов (через сутки после операции)**

Отметьте, пожалуйста, все слова, которые Вам предъявлялись во время операции:

Стол	Вода
Кот	Лес
Брат	Дым
Сон	Шар
Пух	Звон
Число	Хор
Камень	Гриб
Кино	Хлеб
Окно	Мёд
Рысь	Куст
Час	Лёд
Ночь	Море
Лампа	

## Приложение К

Таблица К.1 – История 1

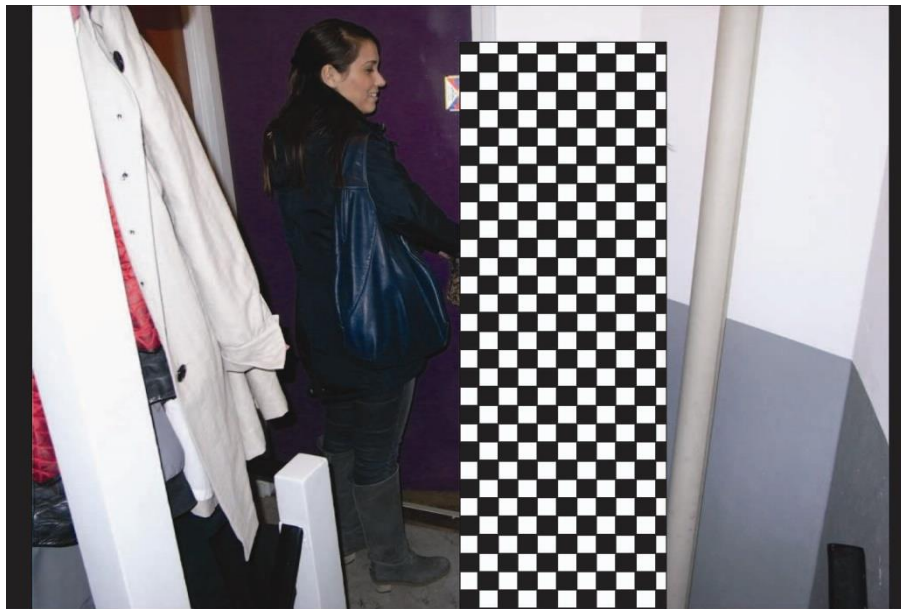
Слайд	На русском (перевод)	English (оригинал)
1	Мать с сыном вышли утром из дома.	A mother and her son leave their house in the morning.
2	Сегодня она отведет его на работу к отцу.	She takes him along to visit his father's workplace.
3	Его отец работает главным инженером в лаборатории близлежащего госпиталя.	His father is the head technician in the laboratory of a nearby hospital.
4	Пересекая оживленную улицу, они особенно внимательно смотрят по сторонам.	They pay careful attention before they cross a busy street.
5	Внезапно вылетевший автомобиль сбивает мальчика, нанеся ему серьезную травму.	When they continue walking, the boy is hit by an astray car, which critically injures him.
6	В госпитале медперсонал спешно подготавливает операционную для мальчика.	In the hospital the personal prepares the operating room, to which the boy is rapidly taken.
7	Все утро хирурги боролись за жизнь мальчика.	The entire morning, surgeons fought to save the boy's life.
8	Врачам благополучно удалось пришить и восстановить ноги ребенка.	Specialized surgeons were able to saw back on the boys severed feet.
9	После операции отец оставался с мальчиком, а матери пришлось уйти, чтобы позвонить в детский сад, где находился ее второй ребенок.	After the surgery, whilst the father stayed with the boy, the mother left to call the preschool of her other child.
10	Немного позже она звонит в детский сад, чтобы сказать, что она заберет своего ребенка скоро.	A little late, she calls the preschool to tell them she will pick up her child soon.
11	По пути ко второму ребенку она ищет такси на автобусной остановке.	On her way to pick up her other child, she gets a taxi at the bus stop of line 9.

Таблица К.2 – История 2

Слайд	На русском (перевод)	English (оригинал)
1	Ближе к полуночи две сестры покидают свою квартиру.	Two sisters leave the apartment around midnight.
2	Они отправляются к своему брату, чтобы выпить и развлечься вместе с ним.	They go out to have a drink at their brother's
3	Их брат работает барменом в баре неподалеку от центра города.	Their brother is a barman in a bar near the city centre.
4	По пути сестры осторожно всматриваются в темноту улицы.	They pay careful attention in the dark, when they walk to another bar.
5	Вдруг из переулка на младшую сестру набросился сбежавший из тюрьмы преступник и, схватив её, утащил в темноту.	When they pass and alley, the youngest sister is kidnapped by a from prison escaped convict who severely physically molests her.
6	Обсудив в служебном фургоне план спасательной операции, полицейские немедленно отправляются на выручку девушке.	In the surveillance van, the police officers discuss the rescue operation and immediately go to the kidnapped women.
7	15 минут понадобилось полицейским для того, чтобы спасти девушку из опасной ситуации.	For 15 minutes the police officers fought to relieve the woman from her dangerous situation.
8	Опытные сотрудники полиции смогли освободить девушку, у горла которой преступник держал нож.	Well-trained agents were able to free the by a razor-sharp knife threatened woman.
9	После дачи показаний, когда на место происшествия прибыл брат девушек, старшая сестра отправилась за машиной.	After the recordings, when the brother arrived, the oldest sister left to get a car.
10	Все еще находясь под большим впечатлением, старшая сестра забирает машину, на которой повезет сестру домой.	Still deeply impressed she drives back by car to bring her sister home.
11	Перед тем, как оказаться дома, она покупает сэндвич в закусочной на углу.	Before they arrive at home, she buys a sandwich at the kebab shop around the corner.



а



б

Рисунок К.1 – Реактивация истории перед началом глубокой седации (2 этап)

а – первая история

б – вторая история