

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРЕС, АДАПТАЦІЮ ТА АДЕКВАТНІСТЬ АНЕСТЕЗІЇ

Лисенко В.Й.

Харківський національний медичний університет
Харків, Україна

Кожна з двох частин медицини не що інше як наука, але одна з них – це наука про основи медицини, а інша – про те, як її застосовувати. Першій з цих частин надано назву науки або теорії, а другій - назва практики.

*Абу Алі Ібн Сіна,
«Канон лікарської науки»*

Вивчення стресу озброїло медицину теорією, що дозволяє глибше проникати у механізми хвороб та обґрунтувати деякі види лікування. В останні роки опубліковано ряд наукових досліджень, що суперечать деяким положенням колишньої теорії стресу та адаптації, що вимагає критичного переосмислення клініцистами нових концепцій закономірностей стресорного пошкодження та розгортання адаптаційних реакцій цілісного організму в екстремальних станах, можливості їх використання в практиці. У науці напрямок задає теорія, незалежно від того, правильна вона чи ні. Патофізіологія - теоретична основа клінічної медицини. Новий етап фізіологічної науки пов'язаний з розвитком системного підходу до розуміння явищ в природі та закономірностей розвитку суспільства, що змусило вивчати окремі фізіологічні процеси в їх тісному зв'язку з іншими сторонами життєдіяльності цілого організму.[4,6]. *Не побачивши цілого, неможливо зрозуміти внутрішньої простоти та логічності Природи. Як же зупинити кризу, що розвивається? Моя відповідь: почати з об'єднуючої теорії* (Линг Гильберт, 2008).

Анестезіолог, як клінічний фізіолог, у своїй практиці повинен оцінювати функціональний стан організму, що відображає його адаптивні можливості за даними змін функцій та структур на даний момент будь-якої агресії [19,28, 30].

В визначення функціональної системи повинні бути введені не тільки всі параметри кінцевого результату її роботи, але і параметри процесу, який призводить до конкретного кінцевого результату [19, 30].

Здатність до наукового пошуку воістину унікальна властивість людини.

Термін «адаптація» (приспосовання - Г. Сельє, 1960) і «стрес» є загальнонауковим поняттям, зміст яких у галузях науки, особливо в медицині, не повинен допускати численних різночитань. Однак зберігається тенденція поширювати поняття «стрес» на найрізноманітніші реакції, викликані подразниками будь-якої сили, а не лише сильними, що не могло не завдати шкоди великому числу медико-біологічних наукових дисциплін [5, 6, 30]. Це пояснюється тим, що реакція стрес набула великої популярності, а інші реакції були виявлені значно пізніше і ще не увійшли в «науку усталених уявлень». На той час, коли з'явилися вірні фізико-хімічні ідеї, хибні встигли вже пустити глибокі коріння у свідомості вчених, виявилися вписаними в підручники і через них заражали видимістю істини нові і нові покоління дослідників.

Відкриття Г. Сельє у 1936 р неспецифічних реакцій організму було «підготовлено» роботами багатьох його попередників: багато в чому і на багато років визначили не згасання інтересу дослідників до проблем адаптації та з'явилися провісниками появи панівної на сьогодні концепції загального адаптаційного синдрому.

1936 р. – у журналі «Nature» опублікована стаття канадського вченого H. Selye: «Syndrome produced by Diverse Noxious Agents» («Синдром, викликаний різними агентами, що ушкоджують»), який спочатку включав «тріаду» виявлених в органах і тканинах змін у вигляді стимуляції кори надниркових залоз, атрофії тиміко-лімфатичного апарату та шлунково-кишкових виразок і замість терміну «стрес» автор використовував терміни «пошкоджуючий» або «шкідливий». H.Selye виділено три стадії розгортання стрес-синдрому: реакцію тривоги (alarm reaction); стадію резистентності (stage of resistance); стадію виснаження (stage of exhaustion) [1,2]. Наявність стадії резистентності при стресі навела Г.Сельє на думку про роль стресу в адаптаційних процесах організму. Тому вважали реакцію стрес загальним адаптаційним синдромом (Selye, 1968).

Г.Сельє описує зміни залоз, органів, тканин, «білої» крові та метаболізму у стадії тривоги, проте не представлено докладного опису їхнього стану у стадії резистентності. За словами самого Сельє, підвищення резистентності, яке відзначається після реакції тривоги, досягається дорогою ціною [1,2]. Відзначено лише, що для стадії резистентності характерна деяка нормалізація діяльності залоз внутрішньої секреції та тиміко-лімфатичної системи та анаболізм із відновленням нормальної ваги тіла .

Виникають питання: як зрозуміти значення та послідовність окремих фаз при стресі? Чи є біологічний сенс у першій стадії стресу – реакції тривоги? При зустрічі з сильним подразником основне завдання — за будь-яку ціну отримати енергію в короткий термін, щоб забезпечити необхідні умови для «битви» або «втечі». Нехай не вигідний, проте швидкий вихід енергії мобілізується адреналіном і глюкокортикоїдами за рахунок розпаду жирів, вуглеводів і білків (передусім, лімфоїдної тканини). Глюкокортикоїди у великих кількостях пригнічують тимус, лімфатичні залози, виробництво лімфоцитів, імунні реакції, а також проти-запальну дію, тобто. пригнічують діяльність захисних систем організму (відомо, що запальна реакція у процесі еволюції виникла як захисна реакція). Мінералокортикоїдні гормони, які надають протилежний вплив протягом запального процесу, навпаки, пригнічені. Якби не розвивалася імунодепресія, то при стресі в умовах пошкодження тканин у період після стресу могли б виникнути аутоімунні захворювання. Таким чином, зміни в ендокринній системі в реакцію тривоги є, по суті, не «закликом до зброї», а «заклик до роззброєння». За висловом Л.Х.Гаркави з співавторами (1998, 2019), реакція організму у відповідь на надзвичайні обставини спочатку не пошкоджуюча, а захисна, а остаточно адекватна відповідь організму надмірним йому діючим силам призвела б його до загибелі. Ендокринна система відіграє ведучу роль в модуляції адекватної реактивної спроможності тільки в умовах ендокринної рівноваги. Що ж до біологічної доцільності, то дуже спірною щодо цього є реакція стресу. Реакція тривоги - це типовий приклад того випадку, коли захист досягається ціною пошкодження. Ось чому Г. Сельє влучно назвав стрес «синдромом хвороби взагалі». Г. Сельє пише: "Ми назвали цей синдром "загальним" тому, що він викликається лише тими агентами, які призводять до загального стану

стресу..., і, у свою чергу, викликає генералізоване, тобто системне захисне явище". Надалі він відзначає, що «навіть такі цілком фізіологічні стимули, як короточасна м'язова напруга, психічне збудження або короточасне охолодження, вже викликають певні прояви тривожної реакції, наприклад стимуляцію кори надниркових залоз». Стрес – це аромат і смак життя і уникати його може лише той, хто нічого не робить... І тут уже не йдеться про синдром, що включає описану «тріаду» змін у відповідь на екстремальні впливи, що пошкоджують. Ще невизначено дано визначення стресу у книзі Г.Сельє «Стрес без дистресу»: «стрес є неспецифічна відповідь організму будь-яку пред'явлену йому вимогу» [1,2]. Багато вчених зауважує, що у зв'язку з такою трансформацією внутрішнього змісту терміна «стрес» він перестав бути конкретним фізіологічним поняттям і став розхожим «публічним» терміном, що в принципі означає що завгодно, вільно відносити до «стресу» будь-які неспецифічні реакції організму на будь-які зовнішні або внутрішні впливи навіть без виявлення хоча б єдиного з описаних Г.Сельє (1936) «компонентів» загального неспецифічного синдрому.

1976 р. у статті «Концепція стресу. Як ми її уявляємо» Г. Сельє пише: «стрес є частиною нашого щоденного досвіду...» і «навіть у стані повного розслаблення спляча людина відчуває певний стрес...». Стрес за Г.Сельє вже не завжди результат пошкодження і його не слід уникати. У зв'язку з цим неспецифічній генералізованій реакції «стрес» Г.Сельє (1974, 1992) надана нічим не зрозуміла «можливість» здійснювати специфічні метаморфози в «дистрес» та «еустресс», поєднуючи всі ці реакції загальним терміном «стрес». Зрівняння синдрому, що включає стимуляцію кори надниркових залоз, атрофію тиміко-лімфатичного апарату та шлунково-кишкові виразки з реакцією тільки кори надниркових залоз «некоректно». П.Д.Горизонтов (1980) зазначає: «...не можна вважати будь-яку адаптивну реакцію організму стресовою». Ще в 1972 р. Р.М.Баєвський пише, що «...три стадії загального адаптаційного синдрому, описаного Г.Сельє стосовно гострих дослідів на тваринах не можуть бути використані в практиці оцінки стану людини, що піддається впливу неадекватних факторів» і пропонує класифікацію станів організму за ступенем напруги регуляторних систем. Він також зазначає: «Загальний адаптаційний синдром полегшує діяльність

перенапружених структур біосистеми і тому є раціональним та біоенергетично доцільним» [5].

Як зазначив В.Г.Єрґухін: «Не можна не бачити, що концепція стресу адекватно описує лише патологічні стани. Спроби поширити її положення на розуміння всього спектра природних реакцій призводить або до беззмістовного розширення поняття «стрес», або до того, що аварійні, явно екстремальні механізми пристосування доводиться трактувати як фізіологічну норму» [6].

При багаторазовій відповіді на дію стресора, організм, реалізуючи ефект своєї взаємодії з даним фактором у вигляді реакції та стану «стрес», неминуче «прийшов» би до патології («...при стресі порушуються практично всі види обміну...») Х.Хайдарліу, 1980; «перенесений стрес істотно порушує адаптивні функції коронарного кровообігу» і «після припинення стресорного впливу спостерігаються порушення метаболізму, функції та структури серця, які не тільки є реакцією на стрес, але призводять до стійких осередкових пошкоджень, що зберігаються після того, як сам стрес минув», що, зокрема, не дозволяє багатьом вченим погодитися з авторами які вважають стрес головною рушійною силою адаптації [7, 11, 22, 25, 26, 29].

Г.Сельє як вчений, розуміючи неминучість розвитку науки і внесення змін до представленої ним теорії «загального адаптаційного синдрому» пише: «Немає нічого шкідливішого для прогресу, ніж твердолобе відстоювання наших упереджених уявлень». Віддаючи належне науковим заслугам Г.Сельє вчені всього світу, перш за все, визнають його роль у розробці проблем адаптації.

З позиції мережевого «сетевого» підходу жива система представлена у вигляді нелінійної динамічної когнітивної мережі, станом якої можна керувати за допомогою мінімальних впливів, спрямовуючи її до бажаного атрактора (притягувати) – до якої тяжіють всі стани в процесі її динамічного розвитку (Л.Х.Гаркави з співавт., 1998, 2019). Фактично, на цьому засновані принципи мінімізації впливів для оптимізації функціонального стану організму;. Однак, щоб система реагувала на слабку дію, вона повинна вже вихідно мати високу чутливість, тобто. перебувати на найвищих рівнях реактивності Оскільки еволюція живих систем йде у бік збільшення ролі слабких, інформаційних впливів це зумовлює шлях «по дозі» вниз, то звідси — найважливіша роль цілеспрямованих малих (дозованих) впливів, а саме реакції

активації високих рівнів реактивності, Важливо те, що сприятливі для організму антистресорні реакції можна викликати за допомогою слабких діючих факторів навіть на тлі дії сильних і патогенних подразників, що триває, наприклад, переведення хірургічного стресу низьких рівнів реактивності в реакції тренування або активації вищих рівнів, в сприятливі реакції, «нав'язуючи» слабкі впливи, що дозуються за певними законами (Л.Х.Гаркави з співавторами, 1998, 2019).

Ефективність використання випереджувальної анестезії та безперервної інфузії субнаротичних доз, зокрема кетаміну, можна пояснити підвищенням захисних реакцій у період агресії. Очевидно, це також дозволяє уникати надмірного пригнічення феномену «дефіциту збудження» і після операції, що забезпечує підвищення резистентності організму загалом і знижує частоту ускладнень [16, 15, 22, 23]. Використовуючи ефекти превентивного знеболювання, прекодиціювання міокарда, гіпотермію, інтервальне гіпоксичне тренування, фармпрепарати, наприклад, малі дози норадреналіну та інші, підвищують стійкість організму до стресових впливів. Ці фактори активують енергетику, мабуть, діють через загальний механізм пов'язаний з посиленням виділення катехоламінів (КА), яке підвищує утворення та окислення бурштинової кислоти, своєю чергою, стимулюючи виділення КА. Одним із суттєвих та швидкодіючих механізмів відновлення метаболічного гомеостазу є модуляція стадій енергопродукції, в основному локалізованих в функціональних структурах мітохондрій, метаболічний стан яких забезпечується киснем та субстратами [37, 33]. Однак дослідження свідчать, що період ранньої адаптації до гіпоксії передуює порушенням гемодинаміки, а тому усувати мітохондріальну дисфункцію слід у ранні терміни до гемодинамічних розладів.

Без кисню не утворюється енергія, але без енергії не засвоїться і кисень, тобто гіпоксія це енергозалежний стан. Загальна швидкість дихання залежить від динамічної рівноваги між окисненням і відновленням.

Підвищення запасу міцності енергетичної системи дозволяє починати реакцію на зовнішні впливи не з витрат, а з посилення відновлювальних процесів. Дуже умовно початкову анаболічну фазу якби умовно можна поставити попереду двофазної кривої відповіді на більш сильні впливи. Завдяки попереднім напру-

женням збудливе утворення отримує можливість не напружуватися з початку нового подразнення (Л.Х.Гаркави з співавт., 1998, 2019).

Постійно відбувається процес адаптації до прихованих метаболічних запитів клітини. Виявлена система метаболічних зв'язків перетворення ЯК та α -кетоглутарату (КГ) показує, що різні частини циклу Кребса активуються різними гормонами і не можуть йти монотонно. Справжній метаболізм це рухлива поперемина пульсація катаболізму та анаболізму, коли йде відновлення по ходу роботи. Він лежить в основі нерівноважного метастабільного живого стану. Саме завдяки частим «перескокам» з реакції на ареакивність організм використовує при підвищено-активаційній ареакивності і ту, й іншу систему підтримки гомеостазу, що говорить про особливу роль слабких подразників. І це буде перехід з однієї реакції на іншу без порушень в організмі, - шлях, близький до різних варіантів норми (Л.Х.Гаркави з співавторами, 1998, 2019).

Адаптація не обов'язково повинна призводити до збільшення функції. Принцип мінімальності витрат зусиль для отримання того чи іншого результату панує в живій природі. Енергетика і пластичний обмін при цьому найекономічніші і найвигідніші, високий ККД. В процесі розвитку живих систем ентропія може не тільки зростати, але і зменшуватися, тобто. вони здатні до виробництва негентропії. Живі організми володіють саморегуляцією, працюють проти ентропії і представляють так звані «квазизакриті» системи – (И.Р.Пригожин, И.Стенгерс). Відсутність реакції (ареактивність), незважаючи на зміну факторів, що діють, вважається теж важливим шляхом підтримки гомеостазу.

Загальна анестезія сама по собі призводить до змін гомеостазу-гомеокінезу ще до приєднання операційної травми і фактично є компонентом агресії. Припускають, що сучасні методики загальної анестезії не забезпечують адекватного захисту структур ЦНС від інтраопераційного болю [14, 24]. Існування «стресс-лимитирующих систем» ключовим фактором яких позначена гаммааміномасляна кислота (ГАМК) як і само словосполучення «стресс-лимитирующие» піддається критиці деякими дослідниками.

Оцінка адекватності анестезії в анестезіологічній практиці здійснюється переважно ретроспективно і за непрямими критеріями, які віддзеркалюють реакцію різних систем організму – ендокринної, імунної, кровообігу, метаболізму та інші, що неможливо визнати досконалим підходом до вирішення проблеми, так як залучення всіх цих систем означає вже розвинуту стресову реакцію [14,23, 24, 45,49, 52]. Практично неможливо оцінити адекватність анестезії за будь-яким одним критерієм, а переломні моменти в операційній відбуваються щохвилини.

До відомих механізмів прояву активації ноцицепції відносять не тільки нейроендокринні та метаболічні зрушення, а і стимуляцію вільнорадикальних процесів (оксидативний стрес), апоптоз, зумовлений вираженим гіпометаболічним ефектом застосовуваних препаратів [8, 10, 35, 39, 40, 41, 42, 53]. Імовірність того, що клітина здійснить апоптоз, частково залежить від метаболічних запитів органу.

Для анестезіолога оцінка реакції організму у відповідь на будь-які впливи – це один з основних шляхів підтримки необхідного для життя гомеостазу. Частота серцевих скорочень дуже тісно пов'язана зі споживанням кисню, а також використовується для порівняння субмаксимальної ЧСС з фактичною величиною для визначення міокардиального резерва, втрата якого спостерігається при падінні коронарного кровотоку з розвитком загальної міокардиальної ішемії. Оптимальна органопротективна ЧСС для чоловіків, практично любого віку, знаходиться в межах 75 – 85 уд/хв ; для жінок в віці до 45 років органопротективному VO_2 (130 – 152 мл/мин \times м²) відповідає ЧСС 71 – 80 уд/хв ; в 46 – 65 років - 85 - 95 уд/хв, а після 66 років- 75 – 85 уд/хв (Crocker et al.).

Об'єктами гомеостатичного регулювання виявляється лише частина її найважливіших показників, причому з різним ступенем стабілізації. До найбільш суворо стабілізованих констант внутрішнього середовища відноситься іонний, кислотно-лужний склад плазми крові, вміст в артеріальній крові O_2 , CO_2 , цукру та ін. Однак, провідним фактором стабілізації є показники артеріальної крові, що надходить до органів і тканин . Стабілізація рівнів певної сукупності показників артеріальної крові при нерівномірному споживанні O_2 тканинами та органами забезпечується за рахунок регуляційних змін активності внутрішніх органів, що підтримують ці показники [12, 7,20, 21, 27, 34, 48, 52].

Взагалі сьогодні дуже сумнівно, що найскладніші динамічно мінливі процеси в цілому організмі можуть бути як-небудь коректно описані за допомогою будь-яких математичних рівнянь, що активно впроваджується в останні десятиліття.

Тріада Шумейкера, що запроваджувалася в 80-х на початку 90-х років, DO_2 та VO_2 розраховували за CI , який вимірювали методом термодилуції, коли клініцисти однозначно вважали, що VO_2 пацієнта безпосередньо пов'язано з доставкою DO_2 [34, 48]. Але пізніше стали враховувати, що VO_2 залежить від садації, температури пацієнта та багато в чому від тканинного кровотоку.

Основний недолік викладеної концепції в тому, що за величиною CV та DO_2 неможливо оцінити регіональні порушення органного кровотоку та/чи мікроциркуляції. В даний час вчені поставили під питання енергетичне правило Рубнера - обґрунтованість самого метаболічного закону трьох чвертей і, що в стані спокою наш обмін не може бути обмежений доставкою O_2 та поживних речовин. Загальний рівень метаболізму ніколи не змінюється прямо пропорційно до маси. Тому рівень метаболізму знаходиться в межах між рівнем спокою (0,75) і рівнем м'язової активності (маса^1) – 0,88. А ось максимальний рівень метаболізму, безперечно, обмежений швидкістю доставки O_2 . Константа Гюфнера, точніше коефіцієнт, відносний, що залежить від етіології та тяжкості захворювання [21, 26, 29, 34, 30].

Моя доповідь на 4-му, останньому Всесоюзному з'їзді в Одесі, («Вибір антикоагулянтного захисту у хворих з високим ризиком операції» - грудень 1989 р стор. 118 -119) присвячена дослідженню стану кисневого бюджету при десяти варіантах тотальної в/в анестезії (ТВА) більше як тисячі пацієнтів на базах нашої кафедри УІУЛ. В травматичний етап операції встановлено достовірне зменшення споживання кисню при всіх варіантах; при цьому розвиток кисневого та енергетичного боргу у цих хворих залежали від вихідного стану та гемодинамічних ефектів застосовуваної анестезії. Більш високі потреби тканин в O_2 забезпечуються за рахунок швидкого потоку і відносно постійного числа еритроцитів і Hv . А ось щільність капілярів може змінюватися і корелює з рівнем метаболізму.

Звертається увага на ціль зорієнтовану терапію з оцінкою ScvO_2 та концентрацію лактату, тобто на фізіологічні показники, які залежать від кровотоку. В умовах коли споживання O_2

(VO_2) починає переважати його доставку і при досягненні "гіпоксичного мінімуму" подальше зниження PO_2 призводить до парадоксальної концентрації ВР форм O_2 . В умовах гіпоксії іменується як "кисневий парадокс".

У хворих високого ризику розвивається інтраопераційний «кисневий борг» та висока енергетична заборгованість (знижені функціональні резерви організму), тому в післяопераційному періоді слід досягати більш високих значень показників, які характеризують DO_2 , VO_2 та продуктивність серця (однієї з найбільш важливих детермінант тканинного кровотоку). Вважають, що неінвазивний моніторинг таким пацієнтам не підходить. Зниження екстракції O_2 тканинами під впливом анестезії може призвести до того, що навіть незначне зниження DO_2 та СВ може викликати тканинну гіпоксію (зменшується гіпоксичний поріг) [21, 26, 31, 50, 55]. Причиною зниження гіпоксичного порогу також служить депресія міокарду, обумовлена дією анестетиків, а також проблеми, пов'язані з неадекватною гідратацією в інтраопераційному періоді. Відновлення метаболічного гомеостазу можливе при включенні складної ланки адаптаційно-компенсаторних метаболічних механізмів. [9, 12, 13, 51]. Метаболічна адаптація як і швидке виведення токсинів із організму являється головним механізмом детоксикації.

Адекватність – відповідність чому? Оцінюючи знеболення оперуємо термінами: «адекватність», «глибина анестезії», що не те саме. Адекватність – ключове поняття анестезіології, що замінило стадійність. Це той рівень захисту організму, який повинен змінюватись в залежності від ступеня хірургічної агресії, а отже адекватність анестезії – це не постійна величина. Пропонувалося багато критеріїв адекватності анестезії і навіть індикатори адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. Рівень відомих маркерів операційного стресу (адреналін, кортизол, кортикотрпін та ін.) суттєво не змінюється під час операції, але значно підвищується у ранньому післяопераційному періоді, особливо у перші 24 години. Відбулася відмова від понять "стрес-норми", але це зустрічається в публікаціях. Показано, що більшість методів загальної анестезії (НЛА, атаралгезія, збалансована анестезія, комбіновані інгаляційні) не здатні запобігти ноцицептивній активності та загрозі небезпечного рівня енергоструктурного дефіциту, особливо при трав-

матичних операціях [14, 16, 24]. Інші дослідники проявив хірургічного стресу під час загальної анестезії дійшли висновку, що об'єктивних критеріїв адекватності анестезії немає (навіть математичний аналіз варіабельності серцевого ритму - МАВРС) та параметрів гемодинаміки при різних видах анестезії дозволяють у динаміці оцінити вегетативний гомеостаз, адаптивні резерви серцево-судинної системи та раніше біохімічних показників сигналізувати про можливість розвитку ноцицептивних ушкоджень [5, 21, 44]. Однак точність методу залежить від ефективності перфузії тканин Моніторинг біспектрального індексу використовується для визначення глибини анестезії та седації, зниження ризику інтраопераційного пробудження та надмірної глибини анестезії. Однак на інформативність його показників впливають деякі види анестезії та неврологічні порушення у пацієнтів.

З позиції Г.А.Шифріна, якщо зіставити інтенсивність виявленої енергопродукції з рівнем належного основного обміну (ДОО), що забезпечує готовність маси клітин тіла (МКТ) реалізувати свій біологічний біопотенціал (БП), в режимі реального часу дозволяє оцінити адекватність анестезії. Порівняння величин поточної енергоструктурної активності (ЕСА) у масі клітин тіла та DO_2 з відповідними рівнями надійності (1202 ккал/м^2 та 600 мл/хв/м^2), які забезпечують виживання у критичних станах [12, 28].

Слід зазначити, що підвищити СВ, щоб досягти DO_2 не менше 600 мл/хв/м^2 , а VO_2 – 170 мл/хв/м^2 і більше, особливо небезпечно у хворих на ІХС та СН. Представлена Г.А.Шифріним методологія визначення адекватності анестезії перенасичена математичними рівняннями з нововведеними коефіцієнтами, термінами, але ще не знаходить широкого застосування у практиці анестезіологів, крім як у наукових дослідженнях його послідовників.

Некритичне сприйняття і згода з кількісними принципами оцінки результатів певних адаптаційних процесів призвело до того, що ці результати сьогодні часто оцінюються за деякими «інтегральними показниками» які і не мають відношення до власне процесу адаптації. Згідно з цією думкою, «не може бути будь-якої однієї константи, що відображає адаптивні зміни в організмі».

«Одвічна таємниця світу - його пізнаваність» (Іммануїл Кант). І пізнаваність його багато в чому зобов'язана тому, що

природа часто виявляється простіше, ніж наше уявлення про неї. Ця обставина породила принцип «бритьи Оккама»: «Те, що можна пояснити за допомогою меншого, даремно висловлювати за допомогою більшого» [26].

Оцінка адекватності анестезії можлива лише з позиції концепції компонентності. Перспективний шлях - пошук прямих критеріїв оцінки найважливіших ефектів наркотичних, анальгетичних та психотропних засобів: антиноцицептивного, гіпнотичного, амнезичного, емоціотропного, вегетостабілізуючого. Тому необхідне подальше удосконалення методів знеболення, здатних забезпечити антиноцицептивний захист та сформувати метаболічний стан при якому постачання (доставка) кисню відповідає запитам в ньому маси клітин організму та зберігає динамічну рівновагу між окисненням і відновленням.

Викликаючи цілеспрямовано потрібну адаптаційну реакцію організму з використанням зворотного зв'язку можна підійти до управління резистентністю організму. Реалізація антистресорних адаптаційних реакцій загальної анестезії відкриває перспективу для застосування в анестезіології та різних галузях медицини.

Таким чином, розкриття механізмів формування ушкодження і адаптації в умовах хірургічної агресії дасть можливість обґрунтовано застосовувати мінімально необхідні препарати з урахуванням рівня їх рецепторної та метаболічної дії і ефективності в профілактиці органних пошкоджень

Список використаних джерел

1. Селье Г. От мечты к открытию. М.: Медицина; 1987. 367 с.
2. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Медицина; 1979. 123 с.
3. Попович О.В. Сутність і зміст адаптації: філософський аналіз. Гуманітарний вісник ЗДІА. 2014;56:228–236.
4. Шифрин Г.А. Интегративная интенсивная терапия. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2000;1(д):415–416.
5. Баевский Р.М., Семенов Ю.Н., Черникова А.Г. Анализ variability сердечного ритма с помощью комплекса «Варикард» и проблема распознавания функциональных состояний. В кн.: Хронобиол. аспекты артериальной гипертензии в практике врачебно-летней экспертизы. М.; 2000. с. 167–178.

6. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние. СПб.: Эскулап; 1997. 222 с.
7. Zotin A.I. Thermodynamic bases of biological processes. Physiological reactions and adaptations. B.: De Gruyter; 1990. 293 p.
8. Noctor G, Lelarge-Trouverie C, Mhamdi A. The metabolomics of oxidative stress. *Phytochemistry*. 2014;112:33–53.
9. Усенко Л.В., Царев А.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях. *Медицина неотложных состояний*. 2016;4(75):72–78.
10. Wang H.L., Li S. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF- κ B signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:851692. 13 p.
11. Лисенко В.Й., Ляшок А.Л. Кардіо-метаболична адаптація в умовах різних варіантів загальної анестезії у хворих з ішемічною хворобою серця. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2014;1:26–34.
12. Шифрин Г.А. Энергоресуститация. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2003;2(д):257–259.
13. Лисенко В.Й. Особливості тканинного дихання та активності мітохондріальних дегідрогеназ лімфоцитів при гострих отруєннях нейротропними речовинами. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва*. 2004;4:72–75.
14. Усенко Л.В., Шифрин Г.А. Концепция антиноцицептивного обезболивания. К.: Здоровя; 1993. – 192 с.
15. Кунапьянов Е.А., Сивко Б.С., Бакимбаев Б.Ш., Кабидолдин Б.А. Анализ применения микродоз кетамина как антиноцицептивного компонента общей анестезии и послеоперационной аналгезии. *Вестник хирургии Казахстана*. 2012;4:37.
16. Лисенко В.Й., Ляшок А.Л., Карпенко Є.А., Голянищев М.О. Сучасні методики анестезіологічного забезпечення у хворих високого кардіального ризику: методичні рекомендації. Київ; 2013. 29 с.
17. Линг Гильберт. Физическая теория живой клетки: незамеченная революция. [Перевод с англ.]. СПб.: Наука; 2008. 376 с.
18. Пригожин И. Конец определенности. Время, хаос и новые законы природы. НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика»; 2000. 208 с.

19. Воробьев К.П. Клинико-физиологический анализ категорий функционального состояния организма и интенсивная терапия. Вестник интенсивной терапии. 2001;2:3–8.
20. Марино Пол Л. Интенсивная терапия: 3-е изд., перераб. и доп., пер. с англ. под ред. А.П. Зильбера. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 768 с.
21. De Santis V, Singer M. Tissue oxygen tension monitoring of organ perfusion: rationale, methodologies, and literature review. Br J Anaesth. 2015;115(3):357–65.
22. Лисенко В.Й., Ляшок А.Л., Карпенко Є.О., Павлов С.Б. Періопераційний кардіомоніторинг у хворих з ішемічною хворобою серця при абдомінальних операціях в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії. Медицина неотложных состояний. 2013;5(52):124–128.
23. Fischer M, Le Manach Y. Perioperative medicine: from theoretical guidelines to clinical practice. Anaesth Crit Care Pain Med. 2016;35(4):241–242.
24. Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник. За ред. І.П. Шлапака. Київ: Ніка Принт; 2013. Т. 1. С. 341–343.
25. Макаренко А.Н., Карандеева Ю.К. Адаптация к гипоксии как защитный механизм при патологических состояниях. Вісник проблем біології і медицини. 2013;2(100):27–32.
26. Okamoto K. Permissive hypoxemia: another strategy. Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine. 2016;23(2):113–116.
27. Shoemaker WC, Belzberg H. Maximizing oxygen delivery in high-risk surgical patients. Crit Care Med. 1997;4:714–716.
28. Шифрин Г.А., Шифрин А.Г. Научные основы интегративной медицины: руководство. Запорожье: Дикое поле; 1999. 207 с.
29. Yuan X, Lee JW, Bowser JL, Neudecker V, Sridhar S, Eltzschig HK. Targeting hypoxia signaling for perioperative organ injury. Anesth Analg. 2018;126(1):308–321. doi:10.1213/ANE.
30. Вейбл Э.Р. Будущее физиологии. Физиология человека. 1998;24(4):5.31.
31. Курсов С.В. Перфузионный индекс в практике анестезиологии и интенсивной терапии (Обзор литературы). Медицина неотложных состояний. 2015;7(70):20–25.

32. Пасечник А.В. Типовые системные реакции (воспаление и стресс) в анализе современной патологии. *Internat J Immunoreabilitation*. 1999;14:82.
33. Тимочко М.Ф. Метаболічні аспекти формування перехідних адаптаційно-компенсаторних процесів при екстремальній дії гіпоксії: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. Львів; 1993. 29 с.
34. Schumacker PT. Hypoxia, anoxia, and O₂ sensing: the search continues. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283:918–921.
35. Noctor G, Lelarge-Trouverie C, Mhamdi A. The metabolomics of oxidative stress. *Phytochemistry*. 2014;112:33–53.
36. Лэйн Ник. Энергия, секс, самоубийство. Митохондрии и смысл жизни. [Пер. с англ.]. Питер: Династия; 2016. 373 с.
37. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол физиол и exper терапия*. 2011;1:3–19.
38. Honda HM, Korge P, Weiss JN. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1047:248–258.
39. Лисенко В.Й. Загальна концепція токсичного дисгомеостазу та критичного стану при хімічній травмі. *Медицина неотложных состояний*. 2017;6:7–15.
40. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз. Лікування та діагностика. 2001;4:8–13.
41. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза. *Журнал НАМН України*. 2018;20(1):25–34.
42. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений. *Медицина неотложных состояний*. 2020;16(1):7–16.
43. Barrett WC, DeGnore JP, Keng YF, et al. Roles of superoxide radical anion in signal transduction mediated by reversible regulation of protein–tyrosine phosphatase 1B. *J Biol Chem*. 1999;274:343–346.
44. Углев Є.І., Муравський О.О., Лісун Ю.Б. Варіабельність серцевого ритму в анестезіологічній практиці. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2021;1:20–24.
45. Бойцова О.Н. Нова методологія досягнення адекватності анестезії та періопераційного антистресорного захисту: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Дніпро; 2019.

46. Van der Linden P, Schmartz D, Gilbert E, et al. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. *Crit Care Med*. 2000;28:2492–2499.
48. Schumacker PT. Hypoxia, anoxia, and O₂ sensing: the search continues. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283:918–921.
49. Шифрин Г.А. Пособие по интегративной медицине. Запорожье: Просвіта; 2003. 99 с.
50. Boyd O, Bennett ED. Enhancement of perioperative tissue perfusion as a therapeutic strategy for major surgery. *New Horizons*. 1996;4:453–465.
51. Тимочко М.Ф., Єлісєєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. Львів: Місіонер; 1998. 142 с.
52. Смирнова Л.М. Биоэнергетическая недостаточность анестезиологического обеспечения. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2016;4:59–65.
53. Vutskits L, Davidson A. Update on developmental anesthesia neurotoxicity. *Curr Opin Anesthesiol*. 2017; 30(3):337–342.
54. Wang K. Biomarkers of brain injury and neurological disorders. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2014. 650 p.