УДК: 547.466.3:616.8
DOI: 10.55359/2782-3296.2026.72.13.012

ГАМК, КОТОРЫЙ НЕ ГАМК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сухина О. Ю., Гладкая Д. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
г. Донецк
ГБУ ДНР «Центральная городская клиническая больница №16 г. Донецка»

Резюме. В настоящем обзоре анализируются современные представления об избирательности и механизмах взаимодействия ГАМК-ергических препаратов. На основе систематического анализа литературы, включающего более 300 экспериментальных исследований invitro, а также данных генетических моделей и клинических наблюдений, демонстрируется, что традиционная классификация анестетиков по единственному рецептору-мишени является значительным упрощением. Показано, что препараты, традиционно относимые к ГАМК-ергическим (пропофол, этомидат, барбитураты, ингаляционные анестетики), проявляют феномен «молекулярной промискуитетности», взаимодействуя с широким спектром рецепторов и ионных каналов, включая никотиновые рецепторы, HCN1-каналы, TASK-каналы и другие мишени. Особое внимание уделяется тому, что эффективность пропофола в отношении HCN1-каналов и никотиновых рецепторов может превышать его эффективность в отношении ГАМК-рецепторов, что ставит под сомнение обоснованность термина «ГАМК-ергический». Рассматриваются современные гипотезы, объясняющие множественные эффекты анестетиков: модель множественных независимых мишеней, синергетическая модель и системно-нейробиологический подход. Обсуждаются клинические и методологические аспекты, включая проблему клинической релевантности концентраций, используемых in vitro, и перспективы разработки более селективных препаратов на основе принципов мягкой фармакологии и субъединичной селективности. Делается вывод о необходимости перехода от упрощённой классификации по единственному рецептору к интегративной модели, учитывающей полный спектр молекулярных мишеней, гетерогенность ГАМК-синапсов и системные эффекты на уровне нейрональных сетей.

Ключевые слова: ГАМК-рецепторы, общая анестезия, молекулярная пропофол, этомидат, изофлуран, селективность, HCN1-каналы, TASK-каналы, никотиновые рецепторы, механизмы действия, нейрофармакология, субъединичная селективность, системная нейробиология

GABA, BUT NOT QUITE GABA

Sukhina O. Yu., Гладкая Д. В.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "M. Gorky Donetsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation
SBI DPR "Central City Clinical Hospital No. 16 in Donetsk"

Summary. This review analyzes current understanding of the selectivity and interaction mechanisms of GABAergic agents. Based on a systematic analysis of the literature,

including more than 300 in vitro experimental studies, as well as data from genetic models and clinical observations, it is demonstrated that the traditional classification of anesthetics by a single receptor target represents a significant oversimplification. It is shown that drugs traditionally classified as GABAergic (propofol, etomidate, barbiturates, inhalational anesthetics) exhibit a phenomenon of "molecular promiscuity," interacting with a wide spectrum of receptors and ion channels, including nicotinic receptors, HCN1 channels, TASK channels, and other targets. Particular attention is paid to the fact that the potency of propofol for HCN1 channels and nicotinic receptors may exceed its potency for GABA receptors, calling into question the validity of the term "GABAergic." Contemporary hypotheses explaining the multiple effects of anesthetics are considered: the multiple independent targets model, the synergistic model, and the systems neuroscience approach. Clinical and methodological aspects are discussed, including the problem of clinical relevance of concentrations used in vitro, and prospects for the development of more selective agents based on the principles of soft pharmacology and subunit selectivity. It is concluded that it is necessary to move from simplified classification by a single receptor to an integrative model that accounts for the full spectrum of molecular targets, heterogeneity of GABA synapses, and systemic effects at the level of neural networks.

Key words: *GABA receptors, general anesthesia, propofol, etomidate, isoflurane, selectivity, HCN1 channels, TASK channels, nicotinic receptors, mechanisms of action, neuropharmacology, subunit selectivity, systems neuroscience*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вопрос о молекулярных механизмах действия общих анестетиков остаётся одной из центральных проблем нейрофармакологии и анестезиологии. Долгое время доминировала парадигма, согласно которой анестетики проявляют избирательность к определённым рецепторным мишеням, что нашло отражение в терминах «ГАМК-ергические», «NMDA-ергические» препараты и т.д. Однако накопленные за последние десятилетия данные свидетельствуют о значительно более сложной картине. В настоящем обзоре анализируются современные представления об избирательности ГАМК-ергических препаратов и механизмах их взаимодействия с молекулярными мишенями. Особое внимание уделяется феномену «молекулярной промискуитетности» анестетиков, который ставит под сомнение обоснованность их классификации по единственному доминирующему рецептору. На основе анализа литературы рассматриваются эволюция взглядов от гипотезы единой мишени к концепции множественных сайтов связывания, роль субъединичного состава ГАМК-рецепторов в определении фармакологического профиля препаратов, а также перспективы разработки более селективных агентов для клинического применения. Обсуждаются современные гипотезы, включая модель множественных независимых мишеней, синергетическую модель и системно-нейробиологический подход, а также клинические и методологические аспекты интерпретации экспериментальных данных.

С момента открытия способности общих анестетиков модулировать активность ГАМК-А рецепторов прошло более четырёх десятилетий. Ключевые работы Franks и Lieb [1, 3], а также ранние исследования Ueda [2] заложили фундамент для понимания молекулярных основ анестезии, указав на возможность конкурентного связывания анестетиков со специфическими белковыми мишенями. Эти открытия привели к формированию парадигмы, в которой отдельные препараты стали характеризоваться через их предполагаемый основной

рецептор-мишень [5]. Пропофол, этомидат и барбитураты прочно закрепились в сознании клиницистов и исследователей как «ГАМК-ергические» агенты, кетамин — как «NMDA-ергический», а дексмедетомидин — как α2-агонист [6, 10, 36].

Однако стремительное развитие методов молекулярной биологии, генетики и нейровизуализации за последнее десятилетие существенно изменило понимание механизмов действия анестетиков [31, 32, 36]. Стало очевидно, что классификация препаратов по единственному рецептору является значительным упрощением, не отражающим реальной сложности их взаимодействия с нейрональными мишенями [7, 34]. В настоящем обзоре мы рассматриваем эволюцию представлений об избирательности ГАМК-ергических препаратов, анализируем современные данные о механизмах их взаимодействия и обсуждаем новые гипотезы, объясняющие множественные эффекты этих соединений.

Актуальность данной темы обусловлена не только фундаментальным научным интересом, но и практическими потребностями клинической анестезиологии. Понимание истинных молекулярных механизмов действия анестетиков необходимо для разработки более безопасных и селективных препаратов с минимальными побочными эффектами, а также для оптимизации существующих протоколов анестезии с учётом индивидуальных особенностей пациентов [35, 36].

Архитектура ГАМК-А рецепторов. ГАМК-А рецепторы представляют собой пентамерные лиганд-управляемые ионные каналы, принадлежащие к семейству Cys-loop рецепторов [3, 36]. В настоящее время идентифицировано 19 субъединиц ГАМК-рецепторов у млекопитающих: α1-6, β1-3, γ1-3, δ, ε, θ, π и ρ1-3 [25, 36]. Наиболее распространённой комбинацией в головном мозге является пентамер α1β2γ2, составляющий основу быстрой синаптической ингибиторной нейротрансмиссии [3, 36].

Субъединичный состав рецептора определяет не только его физиологические свойства (кинетику, проводимость, чувствительность к ГАМК), но и фармакологический профиль. Места связывания эндогенного ГАМК располагаются на границах β^+/α^- субъединиц, тогда как бензодиазепиновый сайт находится на границе α^+/γ^- [25, 36]. Барбитураты и этомидат связываются с преимущественно различными сайтами: для барбитуратов идентифицированы участки на границах α^+/β^- и γ^+/β^-, тогда как для этомидата — β^+/α^- интерфейс [3, 36].

Субъединичная гетерогенность как основа селективности. Именно разнообразие субъединичных комбинаций долгое время рассматривалось как основа для разработки селективных препаратов. Гипотеза о том, что различные подтипы ГАМК-рецепторов могут быть избирательно модулированы для достижения специфических терапевтических эффектов, стимулировала поиск субъединично-селективных агентов [25, 36].

В экспериментальных исследованиях было показано, что: α1-содержащие рецепторы опосредуют седативный, но не анксиолитический эффект бензодиазепинов [3, 36]; α2-содержащие рецепторы лимбической системы вовлечены в анксиолитическое действие [3, 36]; α3-содержащие рецепторы могут участвовать в миорелаксации [36]; α5-содержащие рецепторы, преимущественно локализованные в гиппокампе, стали мишенью для разработки когнитивных энхансеров [7, 36].

Однако клинический опыт показал, что достижение истинной

субъединичной селективности сопряжено со значительными трудностями. Разработка соединений, селективных по сродству к α5-содержащим рецепторам, была прекращена из-за нежелательных побочных эффектов или токсичности метаболитов [7]. Это подчёркивает, что взаимосвязь между субъединичным составом, фармакологическим профилем и клиническими эффектами значительно сложнее, чем предполагалось изначально [25, 36].

Важным аспектом, влияющим на функциональные свойства ГАМК-рецепторов, являются посттрансляционные модификации. Фосфорилирование и SUMO-илирование могут существенно модулировать активность рецепторов и их взаимодействие с анкерными белками [24]. Например, SUMO-илирование молчащих гетеродимерных TASK-каналов, содержащих субъединицы K2P1, играет критическую роль в регуляции их активности в нейронах мозжечка [24]. Это открывает дополнительные уровни регуляции, которые необходимо учитывать при интерпретации фармакологических эффектов.

Исторический контекст. Исторически исследование механизмов действия анестетиков развивалось от поиска единой универсальной мишени к признанию множественности сайтов действия. Ранние работы Franks и Lieb [1] продемонстрировали возможность конкурентного связывания анестетиков со специфическими белками, что стимулировало поиск конкретных рецепторов-мишеней. Однако уже в середине 1990-х годов стало очевидно, что ни один рецептор не может полностью объяснить все компоненты анестезиологического эффекта [3].

Cohen [30] одним из первых обратил внимание на проблему множественных сайтов действия ингаляционных анестетиков, указав, что их эффекты не могут быть объяснены взаимодействием с единственной мишенью. Hemmings и соавторы [31, 32] систематизировали накапливающиеся данные о множественных молекулярных мишенях анестетиков, предложив концепцию, согласно которой разные компоненты анестезии (гипноз, неподвижность, амнезия) опосредуются различными рецепторными системами [31, 32].

Данные генетических моделей. Современные исследования с использованием генетически модифицированных животных подтвердили сложность и множественность механизмов действия анестетиков. Работы с нокаутом отдельных субъединиц ГАМК-рецепторов [26, 27, 28, 29] показали, что даже в пределах одного рецепторного семейства вклад различных субъединичных комбинаций в анестезиологический эффект существенно различается.

Ключевые результаты: Мыши ГАМК-А рецепторами, нечувствительными к изофлурану, демонстрировали лишь частичную потерю чувствительности к этому анестетику [26], что указывает на вовлечение других молекулярных мишеней. Нокаут NMDA-рецепторных субъединиц изменял чувствительность к анестетикам, но не отменял их эффект полностью [29]. Генетическая делеция HCN1-каналов приводила к 47% увеличению ED50 пропофола для гипноза [17, 48].

Эти данные убедительно демонстрируют, что анестезия является результатом суммарного воздействия на множество мишеней, а не изолированного эффекта на один рецептор.

ЭЭГ-корреляты и системные эффекты. Исследования ЭЭГ-паттернов при анестезии показывают, что различные классы препаратов могут индуцировать характерные изменения, отражающие их молекулярные механизмы действия [4, 43]. Это

открывает возможности для мониторинга глубины анестезии и понимания системных эффектов препаратов [4, 35].

Например, пропофол и севофлуран, несмотря на сходные ГАМК-ергические механизмы, вызывают различные изменения фронтальной ЭЭГ-мощности и когерентности [43]. Это указывает на то, что даже в рамках одного рецепторного класса существуют важные различия в нейрональных сетях, вовлекаемых в действие различных препаратов.

Систематический анализ данных. Одним из наиболее значимых открытий последних лет является осознание того, что так называемые «ГАМК-ергические» препараты взаимодействуют с широким спектром молекулярных мишеней, часто с сопоставимой или даже более высокой эффективностью. Систематический анализ результатов более чем 300 исследований in vitro, проведённый Kale, Goldstein и Pandit [6], убедительно демонстрирует этот феномен.

Ключевые выводы для различных препаратов. Пропофол, часто рассматриваемый как эталонный ГАМК-ергический агент, проявляет более высокую эффективность в отношении никотиновых рецепторов (α4β2 nAChR, IC50 3.13 μM) и HCN1-каналов (IC50 4.19 μM), чем в отношении ГАМК-рецепторов (EC50 8.3–16.9 μM) [6]. Эффективность пропофола на HCN1-каналах (Emax 96.6%) сопоставима с его эффективностью на ГАМК-рецепторах (Emax 91.9%).

Более того, исследования на мышах по HCN1 подтвердили, что эти каналы вносят существенный вклад в гипнотический эффект пропофола: потеря HCN1 приводит к 47% увеличению ED50 для гипноза [17, 48]. Это указывает на то, что HCN1-каналы могут быть даже более значимой мишенью для пропофола, чем ГАМК-рецепторы, по крайней мере в отношении гипнотического компонента.

Этомидат демонстрирует относительно большую селективность в отношении ГАМК-рецепторов (EC50 1.08 μM) по сравнению с другими мишенями [6]. Его эффективность на ГАМК-рецепторах (Emax 89.9%) значительно превышает эффекты на другие мишени. Это может объяснять его более предсказуемый клинический профиль и меньшую «промискуитетность» [6, 9]. Однако даже этомидат не является абсолютно специфичным и может взаимодействовать с другими рецепторами в высоких концентрациях [6].

Барбитураты (пентобарбитал) проявляют сравнимую активность в отношении мышечных никотиновых рецепторов (IC50 25.1 μM) и ГАМК-рецепторов (EC50 27.9 μM), при этом в клинических концентрациях наиболее выраженное действие наблюдается на нейрональные α4β2 nAChR (IC50 0.6–2.4 μM) [6]. Это ставит под сомнение традиционную классификацию барбитуратов как преимущественно ГАМК-ергических агентов.

Ингаляционные анестетики (галотан, изофлуран, севофлуран) демонстрируют наивысшую эффективность на нейрональных никотиновых рецепторах и калиевых каналах K2P [6, 44, 45]. Галотан и изофлуран показывают максимальное ингибирование α4β2 nAChR (81% и 73% соответственно) при клинических концентрациях [6]. Это указывает на то, что никотиновые рецепторы могут играть более важную роль в механизмах действия ингаляционных анестетиков, чем ГАМК-рецепторы.

Кетамин, традиционно классифицируемый как NMDA-ергический агент, также взаимодействует с никотиновыми рецепторами (IC50 0.144 μM для α4β4 nAChR) с эффективностью, сравнимой с NMDA-рецепторами (IC50 0.338 μM) [6, 16]. Исследования на мышах по HCN1 показывают, что и эти каналы могут

вносить вклад в анестезиологический эффект кетамина [17, 48].

Значение для клинической практики. Данные о молекулярной промискуитетности имеют прямое клиническое значение. Они объясняют: почему различные препараты могут вызывать сходный клинический феномен анестезии, несмотря на разные профили связывания; почему отдельные препараты имеют характерные побочные эффекты (например, тошнота и рвота после кетамина могут быть связаны с его действием на 5-НТЗ-рецепторы [11, 12]); почему комбинации анестетиков с различными рецепторными профилями могут проявлять синергетический эффект [14, 46, 47]; почему разработка истинно селективных анестетиков представляет значительную сложность.

Организация синаптических комплексов. Помимо промискуитетности самих препаратов, важным аспектом является гетерогенность ГАМК-ергических синапсов. Современные исследования показывают, что ГАМК-синапсы содержат сложный организационный белковый аппарат, регулирующий свойства синаптической передачи [4, 36]. Особенно примечательно, что многие из этих организаторных белков функционируют только в определённых подтипах ГАМК-синапсов, создавая разнообразие организаторных комплексов [4].

Терапевтические перспективы. Эта гетерогенность открывает новые возможности для разработки более селективных терапевтических стратегий. Вместо воздействия на все ГАМК-рецепторы в головном мозге (что приводит к неизбежным побочным эффектам, таким как седация, когнитивные нарушения, толерантность и зависимость), можно пытаться модулировать специфические синаптические подтипы [4, 36].

Однако, как справедливо отмечают авторы, для перевода этих фундаментальных знаний в клинические приложения потребуются значительные дополнительные исследования [4]. В частности, необходимо понять, как различные организаторные комплексы влияют на фармакологический профиль рецепторов и как можно селективно воздействовать на них.

Данные криоэлектронной микроскопии. Недавние исследования с использованием криоэлектронной микроскопии [18] позволили разрешить структуры нативных ГАМК-рецепторов из человеческого мозга. Эти работы открывают новые возможности для понимания того, как анестетики взаимодействуют с рецепторами в их нативном окружении, с учётом всех посттрансляционных модификаций и белковых взаимодействий, присутствующих в реальных нейронах.

Гипотеза множественных независимых мишеней. Согласно этой модели, анестезия возникает как результат одновременного воздействия препарата на множество независимых молекулярных мишеней, каждая из которых вносит свой вклад в общий эффект [7, 34, 36]. Эта концепция объясняет: почему нокаут отдельных рецепторов приводит лишь к частичному ослаблению эффекта анестетиков; почему различные анестетики с разными «предпочтительными» мишенями могут вызывать сходный клинический феномен; почему существует значительная вариабельность в индивидуальной чувствительности к анестетикам.

Важным аспектом является то, что спектр мишеней, вовлекаемых в действие конкретного препарата, может быть уникальным [6, 9]. Это объясняет различия в клинических профилях препаратов, даже если все они в конечном итоге вызывают состояние общей анестезии.

Синергетическая модель.

Исследования взаимодействия анестетиков показывают, что их

эффекты могут быть как аддитивными, так и синергетическими [46, 47]. Например, ко-администрация закиси азота усиливает эффект изофлурана на ГАМК-ергическую передачу за счёт увеличения блокады открытых каналов [14]. Это указывает на то, что множественные мишени могут взаимодействовать не только независимо, но и синергетически, усиливая общий эффект.

Shafer и соавторы [47] предложили теоретический анализ аддитивности и синергии, показав, что различные анестетики могут взаимодействовать как на одних и тех же, так и на разных мишенях, создавая сложные паттерны синергии. Это имеет важные клинические последствия для комбинированной анестезии.

Модель системной нейробиологии. Перспективным направлением является рассмотрение действия анестетиков не на уровне отдельных рецепторов, а на уровне нейрональных сетей и систем мозга [5, 33, 35]. Согласно этой модели, анестетики модулируют активность специфических нейрональных контуров, ответственных за поддержание сознания, двигательной активности и обработки сенсорной информации [5, 33].

Это объясняет: почему препараты с различными рецепторными профилями могут вызывать сходные изменения электроэнцефалографических паттернов [4, 43]; почему анестезия может быть описана как «алгоритмическое» состояние, нарушающее нормальные информационные потоки в мозге [35]; почему различные компоненты анестезии (гипноз, амнезия, неподвижность) могут быть диссоциированы при определённых условиях.

Mashour [33] предлагает рассматривать анестезию как нарушение глобальной нейрональной синхронизации и информационной интеграции, что соответствует современным теориям сознания.

Роль не-ГАМК-ергических мишеней.

Анализ данных показывает, что многие эффекты, традиционно приписываемые ГАМК-рецепторам, на самом деле могут опосредоваться через другие молекулярные системы: HCN1-каналы вовлечены в действие пропофола и кетамина, модулируя их гипнотические эффекты [17, 48, 49]. Эти каналы, участвующие в генерации таламических осцилляций, являются критическими мишенями для анестетиков, модулирующих ритмы ЭЭГ.

Тандем-поровые калиевые каналы (K2P/TASK) участвуют в иммобилизирующих эффектах ингаляционных анестетиков [22, 44, 45]. Они обеспечивают фоновую калиевую проводимость, модуляция которой влияет на возбудимость нейронов.

Никотиновые рецепторы являются мишенями для многих анестетиков с эффективностью, сравнимой с ГАМК-рецепторами [6]. Особенно важна роль α4β2-субтипа, который широко представлен в ЦНС.

Митохондриальный комплекс I может быть вовлечён в действие изофлурана, нарушающего динамику возбуждающих нейротрансмиттеров [42]. Это указывает на потенциальную роль метаболических путей в механизмах анестезии.

5-HT3-рецепторы могут опосредовать некоторые побочные эффекты анестетиков, включая тошноту и рвоту [11, 12].

Значение концентраций и клинической релевантности. Одной из критических проблем в исследованиях механизмов действия анестетиков является вопрос о релевантности концентраций, используемых invitro [19]. Многие эксперименты проводятся с концентрациями, значительно превышающими клинически значимые, что может приводить к артефактам и неправильной интерпретации данных.

Eckenhoff и Johansson [19] подчёркивают, что результаты экспериментов с высокими концентрациями анестетиков могут не отражать их реальные механизмы действия в клинической практике. Это особенно важно при интерпретации данных о молекулярной промискуитетности: взаимодействие с определённой мишенью может быть фармакологически значимым только в том случае, если происходит при концентрациях, достигаемых в клинической практике [6, 19].

Рекомендации для будущих исследований: Использование клинически релевантных концентраций в экспериментах in vitro; Учёт фракции несвязанного препарата в тканях [20]; Калибровка концентраций с учётом температуры и состава буфера.

Нейрохимические корреляты анестезии. Müller и соавторы [21] провели комплексный анализ invivoнейрохимии мозга во время общей анестезии. Они показали, что различные анестетики вызывают характерные изменения в уровнях нейротрансмиттеров, включая: Повышение уровня ГАМК и глицина; Снижение уровня глутамата и аспартата; Модуляцию уровня дофамина, норадреналина и серотонина.

Эти изменения зависят от конкретного препарата и области мозга, что подчёркивает сложность системных эффектов анестезии.

Роль фармакокинетики. Важным аспектом, часто недооцениваемым в исследованиях механизмов действия, является фармакокинетика анестетиков. Dutta и соавторы [20] показали, что равновесные коэффициенты распределения пропофола между мозгом и кровью существенно различаются в зависимости от времени и концентрации.

Побочные эффекты и их молекулярные основы. Понимание молекулярной промискуитетности анестетиков помогает объяснить спектр их побочных эффектов: Тошнота и рвота после пропофола могут быть связаны с его действием на 5-НТЗ-рецепторы [11, 12]; Галлюцинации и диссоциативные эффекты кетамина связаны с модуляцией дофаминовой системы [50] и NMDA-рецепторов [16]; Адренокортикальная супрессия этомидатом обусловлена ингибированием 11β-гидроксилазы, независимым от ГАМК-рецепторов [6]; Когнитивные нарушения после бензодиазепинов могут быть связаны с действием на α5-содержащие рецепторы [7, 36].

Клинические случаи и исключения. Клиническая практика предоставляет уникальные данные, подтверждающие множественность механизмов действия анестетиков. Например: Случаи аутоиммунной эпилепсии, связанной с антителами к ГАМК-рецепторам [40], демонстрируют, что дисфункция ГАМК-системы может иметь драматические клинические последствия; Применение кетамина при рефрактерном эпилептическом статусе, ассоциированном с анти-NMDA-рецепторными антителами [41], показывает, что модуляция NMDA-рецепторов может быть эффективна даже при отсутствии прямого ГАМК-ергического действия.

Концепция мягкой фармакологии. Понимание молекулярной гетерогенности и промискуитетности анестетиков открывает новые перспективы для разработки более селективных агентов с улучшенным профилем безопасности и эффективности.

Концепция «мягкой фармакологии» (softpharmacology) предполагает разработку препаратов, которые быстро метаболизируются в неактивные метаболиты после достижения терапевтического эффекта [3, 36]. Это позволяет более точно контролировать глубину анестезии и избегать избыточной седации.

Примерами таких препаратов являются: Ремимазолам — модифици-

рованный мидазолам с ультракоротким действием; МОС-этомидат — ультракороткодействующий аналог этомидата [3, 36]; Фоспропофол — пролекарство пропофола с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Субъединично-селективные модуляторы. Другим направлением является разработка субъединично-селективных модуляторов ГАМК-рецепторов, способных обеспечивать специфические эффекты без нежелательных побочных действий [25, 36].

Потенциальные терапевтические стратегии: Селективные модуляторы α2- и α3-содержащих рецепторов рассматриваются как потенциальные анксиолитики без седативных и миорелаксирующих эффектов [7, 25, 36]; Ингибиторы α5-содержащих рецепторов — как возможные когнитивные энхансеры для лечения когнитивных нарушений [7, 36]; Селективные активаторы β3-содержащих рецепторов могут быть перспективны для лечения бессонницы с минимальным влиянием на когнитивные функции.

Новые подходы к дизайну анестетиков. Современные подходы к дизайну новых анестетиков включают:

- структурно-ориентированный дизайн с использованием данных крио-ЭМ [18] и рентгеноструктурного анализа;
- виртуальный скрининг больших библиотек соединений на предмет взаимодействия с конкретными сайтами связывания;
- использование вычислительных методов для предсказания фармакокинетических и фармакодинамических свойств;
- применение генетических моделей для валидации мишеней [26, 37].

Индивидуализированная анестезия. Понимание вариабельности в структуре и функции ГАМК-рецепторов у разных пациентов открывает перспективы индивидуализированного подхода к анестезии. Генетические полиморфизмы, влияющие на структуру рецепторов или метаболизм препаратов, могут объяснять различия в чувствительности к анестетикам [37].

Потенциальные направления: Генотипирование пациентов для предсказания индивидуальной чувствительности; Разработка дозировок с учётом генетических профилей; Использование биомаркеров (например, ЭЭГ-паттернов) для мониторинга глубины анестезии [4, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия понимание механизмов действия ГАМК-ергических препаратов претерпело существенную эволюцию. От гипотезы единой рецепторной мишени мы пришли к осознанию сложной картины множественных взаимодействий, в которых участвуют эти соединения. Феномен молекулярной промискуитетности, убедительно продемонстрированный в систематических исследованиях [6, 9], ставит под сомнение обоснованность терминов «ГАМК-ергический» или «NMDA-ергический» для описания механизмов действия анестетиков.

Вместо упрощённой классификации по единственному рецептору современная наука предлагает более тонкий подход, учитывающий: полный спектр молекулярных мишеней препарата и их относительную эффективность при клинических концентрациях [6]; системные эффекты на уровне нейрональных сетей и интегративных функций мозга [5, 33]; гетерогенность ГАМК-синапсов и их организаторных комплексов [4]; индивидуальные генетические и фармакокинетические факторы [37].

Это не отрицает важной роли ГАМК-рецепторов в механизмах анестезии, но указывает на необходимость интеграции

данных о множественных сайтах действия.

Будущие исследования должны быть направлены на: Дальнейшее уточнение спектра молекулярных мишеней для различных анестетиков с использованием новых методов [18, 4, 36]; Изучение взаимодействия анестетиков в рамках системной нейробиологии, с акцентом на специфические нейрональные контуры и сети [33, 35]; Разработку новых подходов к целенаправленному дизайну препаратов с использованием принципов мягкой фармакологии и субъединичной селективности [3, 36]; Интеграцию клинических наблюдений с молекулярными и системными данными для создания более точных моделей действия анестетиков [32, 35].

Понимание истинной сложности молекулярных механизмов действия ГАМК-ергических препаратов не только углубляет наши фундаментальные знания о нейрофармакологии, но и открывает новые горизонты для разработки более безопасных и эффективных анестезиологических средств будущего. Переход от парадигмы «один препарат — одна мишень» к концепции множественных взаимодействий и системных эффектов представляет собой важнейший шаг в развитии анестезиологии как науки и клинической специальности.

Список литературы доступен по QR-коду:

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сухина Оксана Юрьевна
– ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, г. Донецк
– ординатор первого года по специальности «Анестезиология-реаниматология» кафедры Анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
– Телефон: +7(949)–363–55–13
– E–mail: ksyuluxion@gmail.com

Гладкая Дарья Васильевна
– ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
– студентка 4 курса, 1 Лечебного факультета
– Телефон: +79493096542
– E–mail: gladkdari@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Franks, N. P., Lieb, W. R. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? // Nature. — 1984. — Vol. 310, No. 5978. — P. 599–601. — DOI: 10.1038/310599a0.

2. Анестезиология. Персонализированный подход : руководство для врачей / под ред. А. Н. Колесникова, В. Д. Слепушкина. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 320 с. : ил. — DOI: 10.33029/9704-7815-8-APP-2024-1-320.

3. Наркоз: стресс, дистресс или адаптация (руководство для врачей) / Под ред. Колесникова А.Н., Слепушкина В.Д. / DOI: 10.55359/w6027-1142-2111-y. Назрань: ООО "КЕП", 2022.- 632 с.

4. Ueda, I. Effects of diethyl ether and halothane on firefly luciferin bioluminescence // Anesthesiology. — 1965. — Vol. 26. — P. 603–606.

5. Franks, N. P., Lieb, W. R. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia // Nature. — 1994. — Vol. 367. — P. 607–614. — DOI: 10.1038/367607a0.

6. Purdon, P. L., Sampson, A., Pavone, K. J., Brown, E. N. Clinical electroencephalography for anesthesiologists. Part I: Background and basic signatures // Anesthesiology. — 2015. — Vol. 123. — P. 937–960. — DOI: 10.1097/ALN.0000000000000841.

7. Brown, E. N., Purdon, P. L., Van Dort, C. J. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis // Annu Rev Neurosci. — 2011. — Vol. 34. — P. 601–628. — DOI: 10.1146/annurev-neuro-060909-153200.

8. Kale, K. M., Goldstein, P. A., Pandit, J. J. Are «GABAergic» agents really so selective for GABA? Implications for single- versus multi-site hypotheses from promiscuous behavior of anesthetics and their molecular targets in vitro // Anesth Analg. — 2026. — Vol. 142. — P. 1039–1049. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000007210.

9. Eckenhoff, R. Promiscuous ligands and attractive cavities: how do the inhaled anesthetics work? // Mol Interv. — 2001. — Vol. 1. — P. 258–268. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993363.

10. Gropper, M. A., Eriksson, L. I., Fleisher, L. A., Cohen, N. H., Leslie, K., Johnson-Akeju, O. (eds.). Miller's Anesthesia. 10th ed. — Elsevier, 2024. — URL: https://www.elsevier.com/books/millers-anesthesia/gropper/978-0-323-93674-6.

11. Nathan, N. Molecular promiscuity of anesthetic drugs: a paradigm shift // Anesth Analg. — 2026. — Vol. 142. — P. 1038. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000007211.

12. Reves, J. G., Fragen, R. J., Vinik, H. R., Greenblatt, D. J. Midazolam: pharmacology and uses // Anesthesiology. — 1985. — Vol. 62. — P. 310–324. — DOI: 10.1097/00000542-198503000-00017.

13. Adrien, J., Tissier, M. H., Lanfumey, L., et al. Central action of 5-HT3 receptor ligands in the regulation of sleep-wakefulness and raphe neuronal activity in the rat // Neuropharmacology. — 1992. — Vol. 31. — P. 519–529. — DOI: 10.1016/0028-3908(92)90218-W.

14. Rüsch, D., Braun, H. A., Wulf, H., Schuster, A., Raines, D. E. Inhibition of human 5-HT3A and 5-HT3AB receptors by etomidate, propofol and pentobarbital // Eur J Pharmacol. — 2007. — Vol. 573. — P. 60–64. — DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.07.020.

15. Pandit, J. J. Movements during intended general anesthesia and psychologically traumatic accidental awareness: explanatory role of the «efference copy network» // Anesth Analg. — 2025. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000007722.

16. Hapfelmeier, G., Haseneder, R., Kochs, E., Beyerle, M., Zieglgänsberger, W. Coadministered nitrous oxide enhances the effect of isoflurane on GABAergic transmission by an increase in open-channel block // J Pharmacol Exp Ther. — 2001. — Vol. 298. — P. 201–208. — URL:

https://jpet.aspetjournals.org/content/298/1/201.long.

17. De Sousa, S. L. M., Dickinson, R., Lieb, W. R., Franks, N. P. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon // Anesthesiology. — 2000. — Vol. 92. — P. 1055–1066. — DOI: 10.1097/00000542-200004000-00024.

18. Solt, K., Eger, E. I., Raines, D. E. Differential modulation of human N-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics // Anesth Analg. — 2006. — Vol. 102. — P. 1407–1411. — DOI: 10.1213/01.ane.0000208030.72450.62.

19. Chen, X., Shu, S., Bayliss, D. A. HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine // J Neurosci. — 2009. — Vol. 29. — P. 600–609. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3481-08.2009.

20. Zhou, J., Noviello, C. M., Teng, J., Moore, H., Lega, B., Hibbs, R. E. Resolving native GABAA receptor structures from the human brain // Nature. — 2025. — Vol. 638. — P. 562–568. — DOI: 10.1038/s41586-024-08467-0.

21. Eckenhoff, R. G., Johansson, J. S. On the relevance of «clinically relevant concentrations» of inhaled anesthetics in in vitro experiments // Anesthesiology. — 1999. — Vol. 91. — P. 856–860. — DOI: 10.1097/00000542-199909000-00042.

22. Dutta, S., Muramatsu, A., Matsumoto, M., et al. Steady-state propofol brain:plasma and brain:blood partition coefficients and the effect-site equilibration paradox // Br J Anaesth. — 1998. — Vol. 81. — P. 422–424. — DOI: 10.1093/bja/81.3.422.

23. Müller, C. P., Pum, M. E., Amato, D., Schüttler, J., Huston, J. P., De Souza Silva, M. A. The in vivo neurochemistry of the brain during general anesthesia // J Neurochem. — 2011. — Vol. 119. — P. 419–446. — DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07454.x.

24. Lin, A. Y., Turnbull, C. D., Pandit, J. J. The «TASK» of breathing: anesthetic relevance of background two-pore domain potassium channels as therapeutic targets for respiratory control // Anesth Analg. — 2025. — Vol. 140. — P. 1414–1425. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000006800.

25. Czirják, G., Enyedi, P. Formation of functional heterodimers between the TASK-1 and TASK-3 two-pore domain potassium channel subunits // J Biol Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 5426–5432. — DOI: 10.1074/jbc.M107147200.

26. Plant, L. D., Zuniga, L., Araki, D., Marks, J. D., Goldstein, S. A. N. SUMOylation silences heterodimeric TASK potassium channels containing K2P1 subunits in cerebellar granule neurons // Sci Signal. — 2012. — Vol. 5. — P. ra84. — DOI: 10.1126/scisignal.2003396.

27. Sigel, E., Ernst, M. The benzodiazepine binding sites of GABAA receptors // Trends Pharmacol Sci. — 2018. — Vol. 39. — P. 659–671. — DOI: 10.1016/j.tips.2018.03.006.

28. Sonner, J. M., Werner, D. F., Elsen, F. P., et al. Effect of isoflurane and other potent inhaled anesthetics on minimum alveolar concentration, learning, and the righting reflex in mice engineered to express α1 γ-aminobutyric acid type A receptors unresponsive to isoflurane // Anesthesiology. — 2007. — Vol. 106. — P. 107–113. — DOI: 10.1097/00000542-200701000-00019.

29. Krasowski, M. D., O'Shea, S. M., Rick, C. E. M., et al. α subunit isoform influences GABAA receptor modulation by propofol // Neuropharmacology. — 1997. — Vol. 36. — P. 941–949. — DOI: 10.1016/S0028-3908(97)00082-9.

30. Sincoff, R., Tanguy, J., Hamilton, B., Carter, D., Brunner, E. A., Yeh, J. Z. Halothane acts as a partial agonist of the α6β2γ2S GABAA receptor // FASEB J. — 1996. — Vol. 10. — P. 1539–1545. — DOI: 10.1096/fasebj.10.13.8940293.

31. Sato, Y., Kobayashi, E., Murayama, T., Mishina, M., Seo, N. Effect of N-methyl-D-aspartate receptor ε1 subunit gene disruption of the action of general anesthetic drugs in mice // Anesthesiology.

— 2005. — Vol. 102. — P. 557–561. — DOI: 10.1097/00000542-200503000-00013.

32. Cohen, P. J. Single versus multiple sites and mechanisms of inhaled anesthetics // Anesth Analg. — 1996. — Vol. 83. — P. 205. — DOI: 10.1097/00000539-199607000-00044.

33. Hemmings, H. C., Akabas, M. H., Goldstein, P. A., Trudell, J. R., Orser, B. A., Harrison, N. L. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action // Trends Pharmacol Sci. — 2005. — Vol. 26. — P. 503–510. — DOI: 10.1016/j.tips.2005.08.006.

34. Hemmings, H. C., Riegelhaupt, P. M., Kelz, M. B., et al. Towards a comprehensive understanding of anesthetic mechanisms of action: a decade of discovery // Trends Pharmacol Sci. — 2019. — Vol. 40. — P. 464–481. — DOI: 10.1016/j.tips.2019.05.001.

35. Mashour, G. A. Anesthesia and the neurobiology of consciousness // Neuron. — 2024. — Vol. 112. — P. 1553–1567. — DOI: 10.1016/j.neuron.2024.02.019.

36. Solt, K., Forman, S. A. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics // Curr Opin Anaesthesiol. — 2007. — Vol. 20. — P. 300–306. — DOI: 10.1097/ACO.0b013e3281e6aec7.

37. Pandit, J. J. Monitoring (un)consciousness: the implications of a new definition of «anaesthesia» // Anaesthesia. — 2014. — Vol. 69. — P. 801–807. — DOI: 10.1111/anae.12685.

38. Hansen, S. B. Mechanisms of general anesthesia // Annu Rev Biochem. — 2025. — Vol. 94. — P. 503–530. — DOI: 10.1146/annurev-biochem-061424-035740.

39. Drexler, B., Antkowiak, B., Engin, E., Rudolph, U. Identification and characterization of anesthetic targets by mouse molecular genetics approaches // Can J Anaesth. — 2011. — Vol. 58. — P. 178–190. — DOI: 10.1007/s12630-010-9425-3.

40. Makin, J., Suarez-Rebling, D., Suarez, S., Leone, A., Burke, T. F. Operations supported by ketamine anesthesia in resource-limited settings: surgeons' perceptions and recommendations — qualitative study // Int J Surg Open. — 2021. — Vol. 29. — P. 1–8. — DOI: 10.1016/j.ijso.2020.12.002.

41. Ratuszny, D., Skripuletz, T., Stuber, T., et al. Anti-GABA-A receptor antibody-mediated epilepsia partialis continua after treatment with alemtuzumab: a case report // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. — 2023. — Vol. 10. — P. e200123. — DOI: 10.1212/NXI.0000000000200123.

42. Santoro, J. D., Filippakis, A., Chitnis, T. Ketamine use in refractory status epilepticus associated with anti-NMDA receptor antibody encephalitis // Epilepsy Behav Rep. — 2019. — Vol. 12. — P. 100326. — DOI: 10.1016/j.ebr.2019.100326.

43. Zimin, P. I., Woods, C. B., Kayser, E. B., Ramirez, J. M., Morgan, P. G., Sedensky, M. M. Isoflurane disrupts excitatory neurotransmitter dynamics via inhibition of mitochondrial complex I // Br J Anaesth. — 2018. — Vol. 120. — P. 1019–1032. — DOI: 10.1016/j.bja.2018.01.036.

44. Akeju, O., Westover, M. B., Pavone, K. J., et al. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence // Anesthesiology. — 2014. — Vol. 121. — P. 990–998. — DOI: 10.1097/ALN.0000000000000436.

45. Pandit, J. J., Huskens, N., O'Donohoe, P. B., Turner, P. J., Buckler, K. J. Competitive interactions between halothane and isoflurane at the carotid body and TASK channels // Anesthesiology. — 2020. — Vol. 133. — P. 1046–1059.

46. Lazarenko, R. M., Willcox, S. C., Shu, S., et al. Motoneuronal TASK channels contribute to immobilizing effects of inhalational general anesthetics // J Neurosci. — 2010. — Vol. 30. — P. 7691–7704. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1655-10.2010.

47. Hendrickx, J. F. A., Eger, E. I., Sonner, J. M., Shafer, S. L. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions

producing hypnosis and immobility // Anesth Analg. — 2008. — Vol. 107. — P. 494–506. — DOI: 10.1213/ane.0b013e31817b859f.

48. Shafer, S. L., Hendrickx, J. F. A., Flood, P., Sonner, J., Eger, E. I. Additivity versus synergy: a theoretical analysis of implications for anesthetic mechanisms // Anesth Analg. — 2008. — Vol. 107. — P. 507–524. — DOI: 10.1213/ane.0b013e31817b885e.

49. Goldstein, P. A. HCN1 channels as targets for volatile anesthetics: coming to the fore // Anesth Analg. — 2015. — Vol. 121. — P. 594–596. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000000853.

50. Bojak, I., Day, H. C., Liley, D. T. Ketamine, propofol, and the EEG: a neural field analysis of HCN1-mediated interactions // Front Comput Neurosci. — 2013. — Vol. 7. — P. 1–14. — DOI: 10.3389/fncom.2013.00001.

REFERENCES

1. Franks, N. P., Lieb, W. R. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? // Nature. — 1984. — Vol. 310, No. 5978. — P. 599–601. — DOI: 10.1038/310599a0.

2. Anesteziologiia. Personalizirovannyi podkhod [Anesthesiology. Personalized Approach] : rukovodstvo dlia vrachei / pod red. A. N. Kolesnikova, V. D. Slepushkina. — Moskva : GEOTAR-Media, 2024. — 320 s. : il. — DOI: 10.33029/9704-7815-8-APP-2024-1-320 (in Russian).

3. Narkoz: stress, distress ili adaptatsiia [Anesthesia: stress, distress or adaptation] (rukovodstvo dlia vrachei) / Pod red. Kolesnikova A. N., Slepushkina V. D. — Nazran': OOO «KEP», 2022. — 632 s. — DOI: 10.55359/w6027-1142-2111-u (in Russian).

4. Ueda, I. Effects of diethyl ether and halothane on firefly luciferin bioluminescence // Anesthesiology. — 1965. — Vol. 26. — P. 603–606.

5. Franks, N. P., Lieb, W. R. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia // Nature. — 1994. — Vol. 367. — P. 607–614. — DOI: 10.1038/367607a0.

6. Purdon, P. L., Sampson, A., Pavone, K. J., Brown, E. N. Clinical electroencephalography for anesthesiologists. Part I: Background and basic signatures // Anesthesiology. — 2015. — Vol. 123. — P. 937–960. — DOI: 10.1097/ALN. 0000000000000841.

7. Brown, E. N., Purdon, P. L., Van Dort, C. J. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis // Annu Rev Neurosci. — 2011. — Vol. 34. — P. 601–628. — DOI: 10.1146/annurev-neuro-060909-153200.

8. Kale, K. M., Goldstein, P. A., Pandit, J. J. Are «GABAergic» agents really so selective for GABA? Implications for single versus multi-site hypotheses from promiscuous behavior of anesthetics and their molecular targets in vitro // Anesth Analg. — 2026. — Vol. 142. — P. 1039–1049. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000007210.

9. Eckenhoff, R. Promiscuous ligands and attractive cavities: how do the inhaled anesthetics work? // Mol Interv. — 2001. — Vol. 1. — P. 258–268. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993363.

10. Gropper, M. A., Eriksson, L. I., Fleisher, L. A., Cohen, N. H., Leslie, K., Johnson-Akeju, O. (eds.). Miller's Anesthesia. 10th ed. — Elsevier, 2024. — URL: https://www.elsevier.com/books/millers-anesthesia/gropper/978-0-323-93674-6.

11. Nathan, N. Molecular promiscuity of anesthetic drugs: a paradigm shift // Anesth Analg. — 2026. — Vol. 142. — P. 1038. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000007211.

12. Reves, J. G., Fragen, R. J., Vinik, H. R., Greenblatt, D. J. Midazolam: pharmacology and uses // Anesthesiology. — 1985. — Vol. 62. — P. 310–324. — DOI: 10.1097/00000542-198503000-00017.

13. Adrien, J., Tissier, M. H., Lanfumey, L., et al. Central action of 5-HT3 receptor ligands in the regulation of

sleep-wakefulness and raphe neuronal activity in the rat // Neuropharmacology. — 1992. — Vol. 31. — P. 519–529. — DOI: 10.1016/0028-3908(92)90218-W.

14. Rüsch, D., Braun, H. A., Wulf, H., Schuster, A., Raines, D. E. Inhibition of human 5-HT3A and 5-HT3AB receptors by etomidate, propofol and pentobarbital // Eur J Pharmacol. — 2007. — Vol. 573. — P. 60–64. — DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.07.020.

15. Pandit, J. J. Movements during intended general anesthesia and psychologically traumatic accidental awareness: explanatory role of the «efference copy network» // Anesth Analg. — 2025. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000007722.

16. Hapfelmeier, G., Haseneder, R., Kochs, E., Beyerle, M., Zieglgänsberger, W. Coadministered nitrous oxide enhances the effect of isoflurane on GABAergic transmission by an increase in open-channel block // J Pharmacol Exp Ther. — 2001. — Vol. 298. — P. 201–208. — URL: https://jpet.aspetjournals.org/content/298/1/201.long.

17. De Sousa, S. L. M., Dickinson, R., Lieb, W. R., Franks, N. P. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon // Anesthesiology. — 2000. — Vol. 92. — P. 1055–1066. — DOI: 10.1097/00000542-200004000-00024.

18. Solt, K., Eger, E. I., Raines, D. E. Differential modulation of human N-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics // Anesth Analg. — 2006. — Vol. 102. — P. 1407–1411. — DOI: 10.1213/01.ane.0000208030.72450.62.

19. Chen, X., Shu, S., Bayliss, D. A. HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine // J Neurosci. — 2009. — Vol. 29. — P. 600–609. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3481-08.2009.

20. Zhou, J., Noviello, C. M., Teng, J., Moore, H., Lega, B., Hibbs, R. E. Resolving native GABAA receptor structures from the human brain // Nature. — 2025. — Vol. 638. — P. 562–568. — DOI: 10.1038/s41586-024-08467-0.

21. Eckenhoff, R. G., Johansson, J. S. On the relevance of «clinically relevant concentrations» of inhaled anesthetics in in vitro experiments // Anesthesiology. — 1999. — Vol. 91. — P. 856–860. — DOI: 10.1097/00000542-199909000-00042.

22. Dutta, S., Muramatsu, A., Matsumoto, M., et al. Steady-state propofol brain:plasma and brain:blood partition coefficients and the effect-site equilibration paradox // Br J Anaesth. — 1998. — Vol. 81. — P. 422–424. — DOI: 10.1093/bja/81.3.422.

23. Müller, C. P., Pum, M. E., Amato, D., Schüttler, J., Huston, J. P., De Souza Silva, M. A. The in vivo neurochemistry of the brain during general anesthesia // J Neurochem. — 2011. — Vol. 119. — P. 419–446. — DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07454.x.

24. Lin, A. Y., Turnbull, C. D., Pandit, J. J. The «TASK» of breathing: anesthetic relevance of background two-pore domain potassium channels as therapeutic targets for respiratory control // Anesth Analg. — 2025. — Vol. 140. — P. 1414–1425. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000006800.

25. Czirják, G., Enyedi, P. Formation of functional heterodimers between the TASK-1 and TASK-3 two-pore domain potassium channel subunits // J Biol Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 5426–5432. — DOI: 10.1074/jbc.M107147200.

26. Plant, L. D., Zuniga, L., Araki, D., Marks, J. D., Goldstein, S. A. N. SUMOylation silences heterodimeric TASK potassium channels containing K2P1 subunits in cerebellar granule neurons // Sci Signal. — 2012. — Vol. 5. — P. ra84. — DOI: 10.1126/scisignal.2003396.

27. Sigel, E., Ernst, M. The benzodiazepine binding sites of GABAA receptors // Trends Pharmacol Sci. — 2018. — Vol. 39. — P. 659–671. — DOI: 10.1016/j.tips.2018.03.006.

28. Sonner, J. M., Werner, D. F., Elsen, F. P., et al. Effect of isoflurane and other

potent inhaled anesthetics on minimum alveolar concentration, learning, and the righting reflex in mice engineered to express α1 γ-aminobutyric acid type A receptors unresponsive to isoflurane // Anesthesiology. — 2007. — Vol. 106. — P. 107–113. — DOI: 10.1097/00000542-200701000-00019.

29. Krasowski, M. D., O'Shea, S. M., Rick, C. E. M., et al. α subunit isoform influences GABAA receptor modulation by propofol // Neuropharmacology. — 1997. — Vol. 36. — P. 941–949. — DOI: 10.1016/S0028-3908(97)00082-9.

30. Sincoff, R., Tanguy, J., Hamilton, B., Carter, D., Brunner, E. A., Yeh, J. Z. Halothane acts as a partial agonist of the α6β2γ2S GABAA receptor // FASEB J. — 1996. — Vol. 10. — P. 1539–1545. — DOI: 10.1096/fasebj.10.13.8940293.

31. Sato, Y., Kobayashi, E., Murayama, T., Mishina, M., Seo, N. Effect of N-methyl-D-aspartate receptor ε1 subunit gene disruption of the action of general anesthetic drugs in mice // Anesthesiology. — 2005. — Vol. 102. — P. 557–561. — DOI: 10.1097/00000542-200503000-00013.

32. Cohen, P. J. Single versus multiple sites and mechanisms of inhaled anesthetics // Anesth Analg. — 1996. — Vol. 83. — P. 205. — DOI: 10.1097/00000539-199607000-00044.

33. Hemmings, H. C., Akabas, M. H., Goldstein, P. A., Trudell, J. R., Orser, B. A., Harrison, N. L. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action // Trends Pharmacol Sci. — 2005. — Vol. 26. — P. 503–510. — DOI: 10.1016/j.tips.2005.08.006.

34. Hemmings, H. C., Riegelhaupt, P. M., Kelz, M. B., et al. Towards a comprehensive understanding of anesthetic mechanisms of action: a decade of discovery // Trends Pharmacol Sci. — 2019. — Vol. 40. — P. 464–481. — DOI: 10.1016/j.tips.2019.05.001.

35. Mashour, G. A. Anesthesia and the neurobiology of consciousness // Neuron. — 2024. — Vol. 112. — P. 1553–1567. — DOI: 10.1016/j.neuron.2024.02.019.

36. Solt, K., Forman, S. A. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics // Curr Opin Anaesthesiol. — 2007. — Vol. 20. — P. 300–306. — DOI: 10.1097/ACO.0b013e3281e6aec7.

37. Pandit, J. J. Monitoring (un)consciousness: the implications of a new definition of «anaesthesia» // Anaesthesia. — 2014. — Vol. 69. — P. 801–807. — DOI: 10.1111/anae.12685.

38. Hansen, S. B. Mechanisms of general anesthesia // Annu Rev Biochem. — 2025. — Vol. 94. — P. 503–530. — DOI: 10.1146/annurev-biochem-061424-035740.

39. Drexler, B., Antkowiak, B., Engin, E., Rudolph, U. Identification and characterization of anesthetic targets by mouse molecular genetics approaches // Can J Anaesth. — 2011. — Vol. 58. — P. 178–190. — DOI: 10.1007/s12630-010-9425-3.

40. Makin, J., Suarez-Rebling, D., Suarez, S., Leone, A., Burke, T. F. Operations supported by ketamine anesthesia in resource-limited settings: surgeons' perceptions and recommendations — qualitative study // Int J Surg Open. — 2021. — Vol. 29. — P. 1–8. — DOI: 10.1016/j.ijso.2020.12.002.

41. Ratuszny, D., Skripuletz, T., Stuber, T., et al. Anti-GABA-A receptor antibody-mediated epilepsia partialis continua after treatment with alemtuzumab: a case report // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. — 2023. — Vol. 10. — P. e200123. — DOI: 10.1212/NXI.0000000000200123.

42. Santoro, J. D., Filippakis, A., Chitnis, T. Ketamine use in refractory status epilepticus associated with anti-NMDA receptor antibody encephalitis // Epilepsy Behav Rep. — 2019. — Vol. 12. — P. 100326. — DOI: 10.1016/j.ebr.2019.100326.

43. Zimin, P. I., Woods, C. B., Kayser, E. B., Ramirez, J. M., Morgan, P. G., Sedensky, M. M. Isoflurane disrupts excitatory neurotransmitter dynamics via

inhibition of mitochondrial complex I // Br J Anaesth. — 2018. — Vol. 120. — P. 1019–1032. — DOI: 10.1016/j.bja.2018.01.036.

44. Akeju, O., Westover, M. B., Pavone, K. J., et al. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence // Anesthesiology. — 2014. — Vol. 121. — P. 990–998. — DOI: 10.1097/ALN.0000000000000436.

45. Pandit, J. J., Huskens, N., O'Donohoe, P. B., Turner, P. J., Buckler, K. J. Competitive interactions between halothane and isoflurane at the carotid body and TASK channels // Anesthesiology. — 2020. — Vol. 133. — P. 1046–1059.

46. Lazarenko, R. M., Willcox, S. C., Shu, S., et al. Motoneuronal TASK channels contribute to immobilizing effects of inhalational general anesthetics // J Neurosci. — 2010. — Vol. 30. — P. 7691–7704. — DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1655-10.2010.

47. Hendrickx, J. F. A., Eger, E. I., Sonner, J. M., Shafer, S. L. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility // Anesth Analg. — 2008. — Vol. 107. — P. 494–506. — DOI: 10.1213/ane.0b013e31817b859f.

48. Shafer, S. L., Hendrickx, J. F. A., Flood, P., Sonner, J., Eger, E. I. Additivity versus synergy: a theoretical analysis of implications for anesthetic mechanisms // Anesth Analg. — 2008. — Vol. 107. — P. 507–524. — DOI: 10.1213/ane.0b013e31817b885e.

49. Goldstein, P. A. HCN1 channels as targets for volatile anesthetics: coming to the fore // Anesth Analg. — 2015. — Vol. 121. — P. 594–596. — DOI: 10.1213/ANE.0000000000000853.

50. Bojak, I., Day, H. C., Liley, D. T. Ketamine, propofol, and the EEG: a neural field analysis of HCN1-mediated interactions // Front Comput Neurosci. — 2013. — Vol. 7. — P. 1–14. — DOI: 10.3389/fncom.2013.00001.