



Кирычков Ю.Ю.¹✉, Якубцевич Р.Э.¹, Муслимов Б.Г.², Лысенко И.Н.², Данилец В.В.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского, Зеленоград, Россия

Многокомпонентный тест оценки эффективности дексмететомидина как средства подавления симпатической гиперактивности при интенсивной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кирычков Ю.Ю. – разработка цели, метода исследования; Якубцевич Р.Э. – формирование раздела «Обсуждение»; Муслимов Б.Г. – работа с литературными источниками, систематизация материала, координация лабораторных исследований; Лысенко И.Н. – лабораторный мониторинг биохимических параметров; Данилец В.В. – выборка пациентов для проведения исследования, работа с клинической и электронной базой результатов.

Подана: 28.03.2023

Принята: 12.09.2023

Контакты: kirychyu@yandex.ru

Резюме

Цель. Разработка клинической фармакодинамической оценки эффективности дексмететомидина на основе мониторинга функциональных параметров автономной нервной, гормональной и иммунологической реактивности организма пациентов при проведении интенсивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 16 пациентов, поступивших в лечебно-профилактическое учреждение в периоде более 21 суток после состоявшегося острого нарушения мозгового кровообращения либо травмы головного мозга (мужчин – 13, женщин – 3, средний возраст – $49,25 \pm 5,02$ года). Фармакодинамический тест выполнен на 21–30-е сутки развития повреждения головного мозга с внутривенным применением дексмететомидина при начальной скорости инфузии 0,66–1,11 мкг/кг/ч в течение 180 минут (суммарно 200 мкг, 0,01% – 2,0 мл). Затем внутривенная инфузия дексмететомидина проводилась со скоростью введения 0,14–0,28 мкг/кг/ч в течение 24 часов (суммарно 400 мкг, 0,01% – 4,0 мл). При фармакодинамическом тесте регистрировали функциональную активность автономной нервной системы по параметрам variability ритма сердца исходно, через 90, 180 минут и спустя 24 часа от начала применения препарата. Критерием начала инфузии препарата дексмететомидина (фирма Orion Pharma, Финляндия) служили электрофизиологические показатели variability ритма сердца, характерные для симпатической гиперреактивности (использовались 5-минутные записи кардиоинтервалов). Симпатическая гиперактивность принималась в пределах значений для SDNN <4,54 мс, для RMSSD <2,25 мс, для pNN50% <0,109%, для SI >900 н. е. (нормализованные ед.), для TP <200 мс². Исходно и спустя 24 часа от начала применения препарата определяли содержание в сыворотке крови TNF-α, IL-6, кортизола, свободного миоглобина, С-реактивного белка, прокальцитонина, подклассов Т-лимфоцитов CD(3)(+) – зрелые лимфоциты, CD(4)(+) – Т-хелперы, CD(8)(+) – Т-лимфоциты, CD(4)(+)/CD(8)(+); CD(16)(+) киллеры.



Результаты. Дексмететомидин устраняет симпатическую гиперактивность (параметры: SDNN, RMSSD, pNN50%, SI, TP), снижает уровень провоспалительных цитокинов крови (TNF- α , IL-6), маркеров системного воспаления (прокальцитонин, С-реактивный белок), уменьшает концентрацию стресс-гормона коры надпочечников (кортизол), тканевую гипоксию (свободный миоглобин) и снижает избыточную цитотоксическую функцию лимфоцитов.

Заключение. Разработанная схема достаточна для объективной оценки и раскрытия свойств дексмететомидина по поддержанию гомеостаза организма.

Ключевые слова: фармакодинамический тест, вариабельность ритма сердца, дексмететомидин, миоглобин, кортизол, прокальцитонин

Yuri Y. Kiryachkov¹✉, Ruslan E. Yakubtsevich¹, Bagautdin G. Muslimov², Inna N. Lysenko², Violetta V. Danilets²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² City Clinical Hospital named after M.P. Konchalovsky, Zelenograd, Russia

A Multicomponent Test to Evaluate the Effectiveness of Dexmedetomidine as a Means of Suppressing Sympathetic Hyperactivity in Intensive Care

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yuri Y. Kiryachkov – development of the purpose, research method; Ruslan E. Yakubtsevich – formation of the "Discussion" section; Bagautdin G. Muslimov – work with the references, systematization of the material, coordination of laboratory research; Inna N. Lysenko – laboratory monitoring of biochemical parameters; Violetta V. Danilets – selection of patients for the study, work with the clinical and electronic database of results.

Submitted: 28.03.2023

Accepted: 12.09.2023

Contacts: kirychyu@yandex.ru

Abstract

Purpose. Development of clinical pharmacodynamic evaluation of dexmedetomidine efficacy based on monitoring of functional parameters of autonomic nervous, hormonal and immunological reactivity of patients during intensive therapy.

Materials and methods. The study included 16 patients (men – 13, women – 3, average age – 49.25 ± 5.02), over 21 days with the consequences brain damage. A single pharmacodynamic test was performed on the 20–30th day of the development of head injury, after the end of the acute period of development of cerebrovascular pathology with the intravenous use of dexmedetomidine with an initial IV infusion rate of 0.66–1.11 $\mu\text{g/kg/h}$ for 180 minutes (total 200 μg , 0.01% – 2.0 ml). Then the intravenous infusion of dexmedetomidine was carried out at a rate of 0.14–0.28 $\mu\text{g/kg/h}$ for 24 hours (total 400 μg , 0.01% – 4.0 ml). The dosages of the pharmacodynamic test correspond to the dosages of the State Register of Medicines. The pharmacodynamic test recorded the functional activity of the autonomic nervous system (ANS) according to the parameters of the heart rate variability (HRV) initially, after 90, 180 minutes and after 24 hours from the start of the drug use. Patients with a permanent form of atrial fibrillation were excluded from

the study. The criterion for starting the infusion of dexmedetomidine (Orion Pharma, Finland) was the electrophysiological indicators of HRV characteristic of sympathetic hyperactivity (5-minute recordings of RR intervals were used). HRV parameters were recorded initially, at the 90th and 180th minutes of application, and 24 hours after the start of the drug infusion. Sympathetic hyperactivity was taken within the values for SDNN <4.54 ms; for RMSSD <2.25 ms; for pNN50% <0.109%; for TP <200 ms². To verify sympathetic hyperactivity, norm or parasympathetic hyperactivity, at least 3 out of 4 HRV parameters must be within the specified limits. Blood serum parameters were recorded at baseline and 24 hours after the start of the drug administration TNF- α , IL-6, cortisol, free myoglobin, C-reactive protein, procalcitonin, subclasses of T-lymphocytes CD (3) (+) – mature lymphocytes, CD (4) (+) – T-helpers, CD (8) (+) – T-lymphocytes, CD (4) (+) / CD (8) (+); CD (16) (+) killers.

Results. Dexmedetomidine shows the elimination of sympathetic hyperactivity (HRV parameters: SDNN, RMSSD, pNN50%, TP), reduces the level of pro-inflammatory blood cytokines (TNF- α , IL-6), markers of systemic inflammation (procalcitonin, C-reactive protein), reduces the concentration of stress hormone of the adrenal cortex (cortisol) and tissue hypoxia (free myoglobin). Dexmedetomidine simulates T and B cell immunity by decreasing the excessive cytotoxic function of lymphocytes.

Conclusion. Dexmedetomidine in a clinical pharmacodynamic test normalizes the neuroendocrine response and homeostasis of the body.

Keywords: pharmacodynamic test, heart rate variability, dexmedetomidine, myoglobin, cortisol, procalcitonin

■ ВВЕДЕНИЕ

Поддержание гомеостаза при остром и хроническом критическом состоянии обеспечивается взаимодействием автономной нервной, гормональной и иммунной систем [1, 2]. Адаптационный ответ организма проявляется балансом возникающих клинических синдромов, важнейшими из которых являются синдром системного воспалительного ответа – ССВО (SIRS – systemic inflammatory response syndrome), компенсаторный противовоспалительный ответный синдром (CARS – the compensatory anti-inflammatory response syndrome), синдром высвобождения цитокинов (CRS – cytokine release syndrome), активация холинергического противовоспалительного пути (cholinergic anti-inflammatory pathway – CAP), синдром стойкого воспаления-иммуносупрессии и катаболизма (persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome – PICS) [3, 4]. Каскад возникающих при данных синдромах реакций приводит (либо не приводит) к появлению изолированной (single-organ respiratory failure – acute respiratory distress syndrome, ARDS) или множественной органной недостаточности (мультисистемная недостаточность органов – multiple organ failure (MOF)). Очевидно, что необходимым элементом оценки эффективности интенсивной терапии является фармакодинамическое тестирование того или иного метода лекарственной терапии исходя из анализа параметров, составляющих стресс-ответ организма [5–8].



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка метода фармакодинамической оценки эффективности дексмететомидина на основе одновременного мониторинга функциональных параметров автономной нервной, гормональной и иммунологической реактивности у пациентов при интенсивной терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 16 пациентов (мужчин – 13, женщин – 3, средний возраст – $49,25 \pm 5,02$ года) в период более 21 суток с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ($n=2$), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($n=11$), аноксического повреждения головного мозга ($n=1$), субарахноидального кровоизлияния ($n=2$). В исследование включены пациенты с показателями симпатической гиперактивности по данным анализа вариабельности ритма сердца; возраст от 18 лет. Критериями исключения являлись: острый период повреждения головного мозга, кардиогенный шок, постоянная форма фибрилляции предсердий.

Фармакодинамический тест внутривенного введения дексмететомидина выполнен на 21–30-е сутки интенсивной терапии и развития повреждения головного мозга. Начальная скорость в/в инфузии лекарственного препарата составила $0,66\text{--}1,11$ мкг/кг/ч в течение 180 минут (суммарно 200 мкг, $0,01\%$ – 2,0 мл). Затем в/в инфузия дексмететомидина проводилась со скоростью введения $0,14\text{--}0,28$ мкг/кг/ч в течение 24 часов (суммарно 400 мкг, $0,01\%$ – 4,0 мл). Дозировки фармакодинамического теста соответствуют дозам Государственного реестра лекарственных средств. Электрофизиологические и лабораторные показатели крови фиксировались исходно, через 90 минут, 180 минут и 24 часа от момента начала инфузии препарата. При фармакодинамическом тесте регистрировали:

- 1) функциональную активность АНС по параметрам вариабельности ритма сердца (BPC), для чего использовались 5-минутные записи кардиоинтервалов (прибор Полиспектр-8 EX, фирма «Нейрософт», Россия). Регистрировали следующие показатели BPC: SI – стресс-индекс Баевского (индекс напряжения) в нормализованных единицах (н. е.); SDNN – среднеквадратичное отклонение R-R кардиоинтервалов в мс; rMSSD – среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов в мс; pNN50% – доля R-R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; TP – общая мощность спектра частот в мс^2 .

Критерием начала инфузии препарата дексмететомидина (фирма Orion Pharma, Финляндия) служили электрофизиологические показатели BPC, характерные для симпатической гиперреактивности.

О симпатической гиперактивности судили по значениям для SDNN $<4,54$ мс, для RMSSD $<2,25$ мс, для pNN50% $<0,109\%$, для SI >900 н. е. (нормализованные ед.), для TP <200 мс^2 . Норма параметров BPC принималась в пределах значений для SDNN [13,31–41,4 мс], для RMSSD [5,78–42,3 мс], для pNN50% [0,110–8,1%], для SI [80–900 н. е.], для TP [200–2000 мс^2]. Парасимпатическая гиперактивность принималась в пределах значений для SDNN $>41,5$ мс, для RMSSD $>42,4$ мс, для pNN50% $>8,1\%$, для SI <80 н. е., для TP >2000 мс^2 . Для верификации симпатической гиперактивности, нормы или парасимпатической гиперактивности в указанных пределах должны быть как минимум 3 из 5 параметров BPC;

- 2) показатели провоспалительной цитокиновой активности сыворотки крови (TNF- α , IL-6) – с использованием иммунохимической системы IMMULITE 2000XPI (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия);
- 3) концентрацию в сыворотке крови кортизола, прокальцитонина, миоглобина – на автоматическом иммунофлуоресцентном анализаторе Vidas (bioMérieux SA, Био-Мерье, Франция);
- 4) оценка субпопуляционного спектра (дисбаланса) лимфоцитов включала в себя определение исходно и через 24 часа применения препарата содержания подклассов Т-лимфоцитов: CD(3)(+) – зрелые лимфоциты, CD(4)(+)– Т-хелперы, CD(8)(+) – Т-лимфоциты, обладающие супрессорно-цитотоксическими свойствами, CD(4)(+)/CD(8)(+), CD(16)(+) киллеры – на проточном цитофлуориметре CyFlow Space (Partec, Германия);
- 5) концентрацию С-реактивного белка в сыворотке крови определяли исходно и через 24 часа применения препарата на биохимическом анализаторе Advia 1800 (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавались различия при $p \leq 0,05$. «Нулевая» гипотеза оценивалась с применением анализа дисперсий выборок (Anova-analysis of variance). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием t-критерия Стьюдента, регрессионно-корреляционного анализа.

Исследование выполнено согласно Хельсинкской декларации и основам законодательства Республики Беларусь и Российской Федерации об охране здоровья граждан; одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии Центральной городской больницы имени М.П. Кончаловского.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, включенные в проведение фармакодинамического теста по данным электрофизиологического мониторинга ВРС, имели показатели, характерные для симпатической гиперактивности. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в табл. 1–3. Очевидно, что дексмететомидин вызывает снижение симпатической активности: отмечены рост $rNN50\%$, $SDNN$, $rMSSD$, TP и снижение SI . Эффекты симпатической ингибции, вызываемой дексмететомидином, носят возрастающий по времени характер, максимальные изменения (уменьшение) активности симпатического звена АНС наблюдались через 24 часа после начала инфузии препарата. Симпатолитическая терапия дексмететомидина изменяет показатели маркеров воспаления в сыворотке крови – С-реактивного белка, прокальцитонина, IL-6, TNF- α , значение которого было достоверно снижено относительно исходного при 24-часовой постоянной инфузии дексмететомидина (табл. 2). Кроме того, достоверно ниже от исходных при 24-часовой постоянной внутривенной инфузии дексмететомидина концентрации в крови гормона коры надпочечников кортизола и уровень свободного миоглобина (табл. 2). С-реактивный белок крови – реактивный белок – относится к белкам острой фазы воспаления, и его снижение является благоприятным прогностическим фактором в оценке воспаления [9]. Уровень прокальцитонина (ПКТ) увеличивается при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе вследствие возрастания синтеза ПКТ не только в щитовидной железе, но и вне данного



анатомического органа: снижение концентрации его служит маркером улучшения исхода заболевания [10]. TNF – цитокин, избыточная продукция которого вызывает расстройства гемодинамики (снижает сократимость миокарда, минутный объем крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров) [11]. Уменьшение концентрации IL-6 указывает на снижение индукции белков острой фазы воспаления [12]. Снижение

Таблица 1

Динамика показателей временного и спектрального анализа международных единиц вариабельности ритма сердца при проведении фармакодинамического теста с внутривенной постоянной инфузией дексмететомидина ($X \pm Sx$)

Table 1

Dynamics of indicators of temporal and spectral analysis of international units of heart rate variability during a pharmacodynamic test with intravenous continuous infusion of dexmedetomidine ($X \pm Sx$)

Параметры ВРС	Период применения дексмететомидина			
	Исходно	90 минут	180 минут	24 часа
SDNN, ms	7,63 $\pm$ 1,4	16,6 $\pm$ 3,2*	23 $\pm$ 4,64*	28,2 $\pm$ 5,72*
RMSSD, ms	4,63 $\pm$ 0,7	17,8 $\pm$ 5,62*	12,2 $\pm$ 3,6*	10,1 $\pm$ 1,56**
pNN50%	0,02 $\pm$ 0,01	0,3 $\pm$ 0,13	2,27 $\pm$ 1,6	6,47 $\pm$ 0,16
SI (стресс-индекс), норм. ед.	2313 $\pm$ 617	1233 $\pm$ 561	596,7 $\pm$ 157,1*	381,7 $\pm$ 66,1**
TP, ms ²	84,7 $\pm$ 19,3	343,9 $\pm$ 89,8*	886 $\pm$ 65,7***	1349,8 $\pm$ 530,6*

Примечания: SDNN – среднеквадратичное отклонение R-R кардиоинтервалов в мс; rMSSD – среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R-R кардиоинтервалов в мс; pNN50% – доля R-R кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; SI – стрессовый индекс Баевского в норм. единицах; TP – общая мощность спектра частот (total power spectrum – TP), мс²; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; отличие параметра от исходного уровня (до начала применения дексмететомидина) по t-тесту или дисперсионному анализу.

Таблица 2

Некоторые гематологические и биохимические данные лабораторного исследования крови пациентов с проведением фармакодинамического теста с внутривенной постоянной инфузией дексмететомидина ($X \pm Sx$)

Table 2

Some hematological, biochemical data in a group of patients with a pharmacodynamic test with intravenous continuous infusion of dexmedetomidine ($X \pm Sx$)

Показатель	Период применения дексмететомидина	
	Исходно	24 часа
C-реактивный белок крови (СРБ), мг/л	224,64 $\pm$ 40,2 [40; 393]	140,54 $\pm$ 27,5* [27; 205]
Прокальцитонин, мкг/л	1,62 $\pm$ 0,42 [0,11; 1,01]	1,25 $\pm$ 0,31* [0,13; 0,83]
Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), нг/л	13,7 $\pm$ 1,91 [8,9; 13,3]	6,9 $\pm$ 0,61** [6,9; 9,7]
Интерлейкин 6, нг/л	126,1 $\pm$ 30,4 [24,49; 111,6]	44,7 $\pm$ 8,1* [18,64; 70,78]
Кортизол, нмоль/л	728,1 $\pm$ 32,1 [619,03; 837,29]	563,7 $\pm$ 22,7*** [501; 626,535]
Миоглобин, мкг/л	687,7 $\pm$ 13,5 [300,4; 313,6]	541,5 $\pm$ 31,6*** [132,1; 568,1]

Примечания: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 отличие параметра от исходного уровня (до начала применения дексмететомидина) по t-тесту или дисперсионному анализу. В скобках – квартили показателей (Q1; Q3).

секреции кортизола указывает на уменьшение действия стрессовых факторов (инфекция, травма, мультиорганная недостаточность и т. д.) [13, 14]. Снижение уровня свободного миоглобина – кислородсвязывающего белка скелетных мышц – указывает на уменьшение степени кислородного долга и гиперпродукции цитокинов [15–17]. При 24-часовой инфузии дексмететомидина достоверно ниже от исходных значений абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), Т-хелперов (CD3+CD4+), абсолютное содержание Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+), В-лимфоцитов (CD-CD19+), NK-клеток общих (CD3-CD16+CD56+) (табл. 3). Динамика подклассов лимфоцитов указывает на снижение избыточной иммунной активации под действием внутривенного введения дексмететомидина.

Применение дексмететомидина под контролем чувствительного индикатора функционального состояния АНС в виде электрофизиологической оценки ВРС имеет высокие перспективы точной навигации и оптимальной стратегии выбора дозы данного лекарственного препарата в интенсивной терапии [18–21]. Нейроэндокринная и иммунная дисрегуляция может приводить к цитокиновому шторму и способствовать развитию синдрома токсического шока [22–25]. Возникающая при этом полиорганная недостаточность остается главным фактором критического состояния,

Таблица 3
Иммунологические данные в группе пациентов с проведением фармакодинамического теста с внутривенной постоянной инфузией дексмететомидина (X±Sx)
Table 3
Immunological data in a group of patients with a pharmacodynamic test with intravenous continuous infusion of dexmedetomidine (X±Sx)

Показатель	Период применения дексмететомидина	
	Исходно	24 часа
Т-лимфоциты (CD3+CD19-), %	81,5±1,36 [79; 84]	76,7±1,79* [72; 81]
Т-лимфоциты (CD3+CD19-), 10 ⁹ /л	2,41±0,24 [2,04; 2,89]	1,16±0,11** [1,01; 1,363]
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	48,9±1,94 [43; 52]	40,07±2,56* [32; 46]
Т-хелперы (CD3+CD4+), 10 ⁹ /л	1,46±0,21 [1,07; 1,48]	0,58±0,05** [0,35; 0,74]
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+), %	31,8±3,12 [19; 41]	33,8±4,28 [18; 46]
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+), 10 ⁹ /л	0,92±0,1 [0,92; 1,04]	0,55±0,09* [0,307; 0,673]
Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/Т-цитотоксические) (CD3+CD4+/CD3+CD8+)	1,81±0,26 [1,07; 2,73]	1,63±0,32 [0,696; 2,556]
В-лимфоциты (CD-CD19+), %	10±1,52 [5; 12]	12,6±1,96 [5; 18]
В-лимфоциты (CD-CD19+), 10 ⁹ /л	0,28±0,05 [0,138; 0,285]	0,17±0,03* [0,116; 0,212]
NK-клетки общие (CD3-CD16+CD56+), %	8,1±0,61 [6; 11]	9,3±0,41 [8; 11]
NK-клетки общие (CD3-CD16+CD56+), 10 ⁹ /л	0,228±0,02 [0,138; 0,293]	0,159±0,02* [0,09; 0,212]

Примечания: * p<0,05; ** p<0,001 отличие параметра от исходного уровня (до начала применения дексмететомидина) по t-тесту или дисперсионному анализу. В скобках – квартили показателей (Q1; Q3).



определяет летальность и ресурсоемкость для здравоохранения [26–28]. Оценка изменений параметров, одновременно отражающих изменения нейроэндокринной регуляции, иммунных показателей, концентрации цитокинов, белков воспаления на фоне инфузии лекарственного препарата, позволяет получать таргетированный подход к использованию того или иного метода медикаментозного воздействия при интенсивной терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентный анализ компьютерного анализа вариабельности сердечного ритма, динамики концентрации кортизола, уровня провоспалительных цитокинов, маркеров системного воспаления, клеточного иммунитета сыворотки крови при фармакодинамическом исследовании позволяет оценить эффективность дексметомидина с позиций адаптационного ответа организма. Лекарственный препарат устраняет симпатическую гиперактивность, снижает уровень провоспалительных цитокинов крови, маркеров системного воспаления, выброс стресс-гормонов коры надпочечников, тканевую гипоксию и избыточную цитотоксическую функцию лимфоцитов. Навигационными параметрами для пролонгированного внутривенного применения дексметомидина являются цифровые параметры вариабельности ритма сердца, концентрация в крови TNF- α , IL-6, кортизола, свободного миоглобина, С-реактивного белка, прокальцитонина, подклассов лимфоцитов. Разработанный диапазон электрофизиологической и лабораторной оценки лекарственного препарата позволяет выделять пациентов для таргетированного применения дексметомидина, подбирать дозу препарата и контролировать важнейшие гомеостатические показатели у пациентов с повреждениями головного мозга различной этиологии и при интенсивной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim M.H., Lee K.Y., Bae S.J. Intraoperative dexmedetomidine attenuates stress responses in patients undergoing major spine surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(5):468–477. doi: 10.23736/50375-9393.18.12992-0
2. Sladek C.D., Michelini L.C., Stachenfeld N.S. Endocrine-Autonomic Linkages. *Compr Physiol.* 2015;5(3):1281–1323. doi: 10.1002/cphy.c140028
3. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. Post injury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2017;33(1):167–191. doi: 10.1016/j.ccc.2016.08.006
4. Hawkins R.B., Raymond S.L., Stortz J.A. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:1511. doi: 10.3389/fimmu.2018.01511
5. Ray A., Gulati K., Rai N. Stress, Anxiety, and Immunomodulation: A Pharmacological Analysis. *Vitam Horm.* 2017;103:1–25. doi: 10.1016/bs.vh.2016.09.007
6. Wehrwein E.A., Orer H.S., Barman S.M. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol.* 2016;6(3):1239–1278. doi: 10.1002/cphy.c150037
7. Paton J.F. Autonomic and neuroendocrine dysfunction in chronic disease. *J Physiol.* 2016;594(6):1579–1580. doi: 10.1113/JP271868
8. Tonhajzerova I., Mestanik M. New perspectives in the model of stress response. *Physiol Res.* 2017;66(Suppl 2):S173–S185. doi: 10.33549/physiolres.933674
9. Saeed K., Wilson D.C., Bloos F. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study [published correction appears in Crit Care. 2019 Jul 15;23(1):255]. *Crit Care.* 2019;23(1):40. doi: 10.1186/s13054-019-2329-5
10. Choi J.J., McCarthy M.W. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(1):27–34. doi: 10.1080/14737159.2018.1407244
11. Roy U. Structural modeling of tumor necrosis factor: A protein of immunological importance. *Biotechnol Appl Biochem.* 2017;64(4):454–463. doi: 10.1002/bab.1523
12. Shimazui T., Matsumura Y., Nakada T.A., Oda S. Serum levels of interleukin-6 may predict organ dysfunction earlier than SOFA score. *Acute Med Surg.* 2017;4(3):255–261. doi: 10.1002/ams2.263
13. Khoo B., Boshier P.R., Freethy A. Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):451–458. doi: 10.1111/cen.13439

14. Palme R. Non-invasive measurement of glucocorticoids: Advances and problems. *Physiol Behav.* 2019;199:229–243. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.11.021
15. Traa W.A., Strijkers G.J., Bader D.L., Oomens C.W. Myoglobin and troponin concentrations are increased in early stage deep tissue injury. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019;92:50–57. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.12.026
16. Postnikova G.B., Shekhovtsova E.A. Myoglobin: Oxygen Depot or Oxygen Transporter to Mitochondria? A Novel Mechanism of Myoglobin Deoxygenation in Cells (review). *Biochemistry (Mosc).* 2018;83(2):168–183. doi: 10.1134/S0006297918020098
17. Yanagisawa O., Fukutani A. Effects of low-load resistance exercise with blood flow restriction on intramuscular hemodynamics, oxygenation level and water content. *J Sports Med Phys Fitness.* 2018;58(6):793–801. doi: 10.23736/S0022-4707.17.07463-1
18. Dardalas I., Stamoula E., Rigopoulos P. Dexmedetomidine effects in different experimental sepsis in vivo models. *Eur J Pharmacol.* 2019;856:172401. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.05.030
19. Raue J.F., Tarvainen M.P., Kästner S.B. Experimental study on the effects of isoflurane with and without remifentanyl or dexmedetomidine on heart rate variability before and after nociceptive stimulation at different MAC multiples in cats. *BMC Vet Res.* 2019;15(1):258. doi: 10.1186/s12917-019-2004-8
20. Cho J.S., Kim S.H., Shin S. Effects of Dexmedetomidine on Changes in Heart Rate Variability and Hemodynamics During Tracheal Intubation. *Am J Ther.* 2016;23(2):e369–76. doi: 10.1097/MJT.0000000000000074
21. Ye L., Dai B., Wu Z., Hu Y. Dynamics of heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus during spinal anesthesia using dexmedetomidine. *Am J Transl Res.* 2021;15(5):5395–5403.
22. Cavaillon J.M. Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines. *Toxicon.* 2018;149:45–53. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.10.016
23. Masuda K., Kishimoto T. A Potential Therapeutic Target RNA-binding Protein, Arid5a for the Treatment of Inflammatory Disease Associated with Aberrant Cytokine Expression. *Curr Pharm Des.* 2018;24(16):1766–1771. doi: 10.2174/1381612824666180426103753
24. Gupta K.K., Khan M.A., Singh S.K. Constitutive Inflammatory Cytokine Storm: A Major Threat to Human Health. *J Interferon Cytokine Res.* 2020;40(1):19–23. doi: 10.1089/jir.2019.0085
25. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–528. doi: 10.1007/s00281-017-0639-88
26. Hesselink L., Hoepelman R.J., Spijkerman R. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) after Polytrauma: A Rare Syndrome with Major Consequences. *J Clin Med.* 2020;9(1):191. doi: 10.3390/jcm9010191
27. Osuchowski M.F., Thiernemann C., Remick D.G. Sepsis-3 on the Block: What Does It Mean for Preclinical Sepsis Modeling? *Shock.* 2017;47(5):658–660. doi: 10.1097/SHK.0000000000000775
28. Assinger A., Schrottmaier W.C., Salzmann M., Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Front Immunol.* 2019;10:1687. doi: 10.3389/fimmu.2019.01687