

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ



УДК 616–001.17–06–052–071:547.466

ЦИТОКІНИ ЯК БІОМАРКЕРИ ТЯЖКОСТІ СТАНУ ХВОРИХ І ПРОГНОЗУВАННЯ ПРИ ОПІКАХ: НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРЕОСМИСЛЕННЯ ІСНУЮЧИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПІДХОДІВ.

Частина 2

О. М. Коваленко, Д. В. Мальцев, В. Є. Казмірчук, Г. П. Козинець

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

CYTOKINES AS BIOMARKERS OF THE PATIENTS STATE SEVERITY AND PROGNOSTICATION IN BURNS: NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF EXISTING APPROACHES IN TREATMENT.

Part 2

O. M. Kovalenko, D. V. Mabltssev, V. E. Kazmirchuk, G. P. Kozinets

Терапевтичні можливості впливу на SIRS. Останні дослідження патогенезу опікової хвороби (ОХ) відкривають шляхи для впровадження в клінічну практику нових лікувальних стратегій. Виділяють 3 основні інноваційні напрямки терапії пацієнтів з опіками: застосування моноклональних антитіл до цитокінів та їх рецепторів з метою антимедіаторної нейтралізуючої дії, елімінацію циркулюючих медіаторів шляхом гемофільтрації та призначення імуно-тропних препаратів цитокінового ряду для підвищення функціональної активності імунокомпетентних клітин і впливу на вираженість синдрому системної запальної відповіді (Systemic Inflammatory Responsive Syndrome – SIRS) [1]. Хоча наведені дані не характеризують вичерпно сучасні терапевтичні можливості, застосування яких обґрунтоване останніми здобутками імунології, в цілому вони відображають основну консервативну лікувальну стратегію щодо важкого опікового ураження.

Оскільки з'ясовано, що при опіках саме некротизовані тканини є важливими індукторами запальної реакції, яка визначає тяжкість стану пацієнтів і перебігу хвороби, їх раннє висічення сприятиме зменшенню вираженості реактивного запалення і ризику SIRS. В експерименті на моделі у тварин показано, що раннє видалення некротичних мас і пересадження шкіри сприяють зменшенню аномально підвищеної концентрації інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактору не-

крозу пухлин- α (ФНП- α) у сироватці крові та інсулінорезистентності, яку відзначають за такої ситуації [2]. Встановлене суттєве зниження рівня прозапальних цитокінів, що характеризують стан макрофагальної гіперактивації, та зменшення вираженості пов'язаної з цим імуносупресії за умови раннього видалення некротичних мас з зони опіків у дослідних тварин [3]. Ці експериментальні роботи відкрили шлях для проведення аналогічних досліджень за участю потерпілих від опіків. Зокрема, відзначено доцільність здійснення ранньої некректомії та трансплантації для попередження або зменшення вираженості проявів SIRS і гіперкатаболізму у пацієнтів з тяжкими опіками [4, 5]. Доведено ефективність висічення некротичних мас і пересадження шкіри у строки до 24 год після опікової травми щодо зменшення інтенсивності "цитокінового шторму" і зниження ризику виникнення пов'язаних з ним ускладнень, а також усунення гіперкатаболізму у дітей за ОХ [6]. Спостерігають короточасне підвищення концентрації у сироватці деяких прозапальних молекул, зокрема, ФНП- α та ІЛ-6, а також експресії β_2 -інтегрину одразу після здійснення некректомії, що свідчить про посилення запальної реакції. Це можна розглядати як прояв реактивності організму на хірургічну травму [7]. Тому вважають за доцільне визначення концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові для встановлення доцільності проведення ран-

ньої протизапальної терапії пацієнтам перед виконанням невідкладного оперативного втручання. Це здійснюють для попередження гіперреактивних змін, що можуть бути спровоковані хірургічною травмою, за підвищеної концентрації у сироватці прозапальних цитокінів під час операції.

Застосування неонатальної шкіри свиней для усунення ранових дефектів за тяжких опіків не тільки забезпечує відновлення поверхневого захисного бар'єру, а й пригнічує локальну запальну реакцію на термічне пошкодження і некректомію, що, ймовірно, зумовлене прямим впливом клітин трансплантата [8]. Це свідчить про переваги застосування природного матеріалу для трансплантації за ОХ.

Інфузійна терапія не тільки забезпечує підтримку об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і сприяє попередженню гіповолемічного шоку у пацієнтів за ОХ, а й сприяє зниженню концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові за незмінного їх рівня в цьому біологічному середовищі. Терапевтична ефективність інфузійної терапії при лікуванні і профілактиці SIRS і синдрому поліорганної недостатності (Multiple Organ Dysfunction Syndrome — MODS) обмежена ємністю судинного русла, а також можливістю утворення набряків внутрішніх органів і головного мозку, особливо в умовах синдрому підвищеної проникності капілярів (Capillaries Leak Syndrome — CLS). При введенні гіпертонічного (7,5%) сольового розчину натрію хлориду з декстраном (6%) достовірно зменшується концентрація прозапальних цитокінів у тканині серця у потерпілих з опіками, тобто, він справляє кардіопротекторний ефект, попереджаючи формування серцевої недостатності як компоненту MODS при ОХ [9].

Доведено ефективність селективної деконтамінації травного каналу з використанням комплексу антибіотиків (поліміксину Е, тобраміцину, флуцитозину) щодо попередження інфекційних ускладнень і септичного шоку у потерпілих з опіками. Дійсно, дисфункція кишечника з синдромом мальабсорбції є важливим компонентом MODS при ОХ, що визначає витривалість пацієнтів, а пов'язаний з нею синдром транслокації бактерій і токсинів крізь стінку кишки спричиняє ендотоксемію і сепсис, які є частою причиною смерті потерпілих при ОХ [10]. За даними подвійного сліпого рандомізованого плацебо—контрольованого дослідження, застосування дієти, збагаченої аргініном, сприяло покращанню мітогенстимульованої проліферації лімфоцитів, отже, такий терапевтичний підхід може бути ефективним у профілактиці післяопікової імуносупресії у пацієнтів за тяжких опіків [11]. З іншого боку, доведено ефективність внутрішньовенного введення L—аргініну в дозі 200 мг/кг маси тіла для зниження рівня цитокінів T—хелперів 1 типу і підвищення — T—хелперів 2 типу, що

забезпечує нормалізацію порушеного балансу цитокінів і покращення імунної опсонізації під час інфекційної фази у пацієнтів за ОХ [12].

Відзначено доцільність застосування тривалої ниркової замісної терапії (continuous renal replacement therapy — CRRT) у потерпілих з опіками, оскільки гемофільтрація сприяє видаленню надлишку прозапальних цитокінів, ендотоксинів та інших токсичних молекул, а також мікроорганізмів з крові постраждалих при термічній травмі. Недоліками такого терапевтичного підходу є технічна складність, що зумовлює недоступність застосування методу у деяких пацієнтів, а також можливість виникнення тяжкої дізелектролітемії та зараження крові при порушенні правил асептики [13].

Оскільки в основі SIRS і MODS лежить гіперзапалення, цілком обґрунтованим при ОХ вважають проведення протизапальної терапії. Зокрема, на моделі опікової травми у тварин встановлено зниження чутливості макрофагів до PGE_2 , асоційоване з гіперпродукцією ФНП— α , і доведено ефективність використання індометацину для попередження "цитокінового шторму" [14]. Проте, в іншому дослідженні на тваринах відзначено неефективність індометацину щодо зменшення концентрації ФНП— α і PGE_2 при опіках [15]. Суперечливі результати досліджень, присвячених вивченню ефективності нестероїдних протизапальних засобів при ОХ, пов'язані, ймовірно, з механізмом дії інгібіторів циклооксигенази, що пригнічують обмін простагландинів і мало впливають на продукцію прозапальних цитокінів — індукторів синтезу ейкозаноїдів при опіках.

Доцільність проведення короткочасної терапії з використанням глюкокортикоїдів у низьких дозах на тлі антибактеріальної терапії в умовах "цитокінового шторму" у дітей з ОХ обґрунтована відновленням порушеного фізіологічного механізму, що контролює продукцію цитокінів, до складу якого входить вісь гіпоталамус—гіпофіз—кора надниркових залоз [16]. Проте, імуносупресивний ефект стероїдів посилює післяопікову імунну дисфункцію у пацієнтів при термічній травмі, що підвищує чутливість до інфекцій, а застосування антибіотиків з профілактичною метою не завжди забезпечує бажаний ефект. Крім того, глюкокортикоїди справляють негативний вплив на репаративні процеси, пригнічуючи загоєння ран, що також вкрай несприятливо у потерпілих з тяжкими опіками.

Естрогени, жіночі статеві гормони, що мають протизапальні властивості, сприяють зменшенню концентрації прозапальних цитокінів — ФНП— α , IL—1 β , IL—6 в тканині головного мозку і зниженню ризику виникнення MODS у дослідних тварин з опіками [17]. В іншому дослідженні встановлено, що введення knock—out гену ароматази, есенціального ферменту,

який опосередковує синтез естрогенів, зумовлює зменшення концентрації у сироватці прозапальних цитокінів при опіках, що знижує ризик виникнення SIRS [18]. Суперечливі клінічні ефекти препаратів статевих гормонів, за даними експериментів на моделях тварин, а також потенційний фемінізуючий вплив цих препаратів у чоловіків перешкоджають проведенню доказових досліджень цієї лікувальної стратегії у клініці.

Сьогодні синтезовані препарати моноклональних антитіл до цитокінів та їх рецепторів (етанерцепт, інфліксимаб, адалимумаб та ін.), які мають селективну точкову дію на компоненти каскаду цитокінів і характеризуються кращим профілем безпечності, ніж класичні імуносупресанти [19]. Доведено ефективність цих препаратів при сепсисі, саркоїдозі, ревматоїдному артриті, хворобі Крона, в патогенезі яких ключову роль відіграє запальна реакція, тому апробація терапевтичної антицитокінової стратегії є важливим напрямком подальших наукових досліджень щодо їх використання у пацієнтів з ОХ, у яких виявляють ознаки SIRS.

Встановлено ефективність улінастатину (інгібітору трипсину людини) для зменшення вираженості MODS при ОХ, що обґрунтовує доцільність застосування антипротеазної терапії за умови гіперцитокінемії і пов'язаного з нею аномального протеолізу, особливо — для попередження синдрому поліорганної недостатності [20].

За даними дослідження на моделі тварин відзначено ефективність субстанції Q-VD-OPh (інгібітору каспаз, що є компонентами каскаду апоптозу) щодо покращення функції серцевого м'яза при ОХ, це узгоджується з результатами робіт з вивчення індукованого локальним запаленням апоптозу кардіоміоцитів як провідного процесу формування серцевої недостатності в контексті MODS при опіковій травмі [21].

Проведення внутрішньовенної аналгезії з використанням кетаміну у низькій дозі у поєднанні з фентанілом при больовому шоку, індукованому термічним пошкодженням, покращує показники балансу цитокінів, пригнічує системне запалення, тому адекватне знеболювання можна розглядати як важливий компонент протизапальної терапії у потерпілих з опіками [22].

Одним з ефективних і перспективних немедикаментозних підходів до протизапальної терапії при ОХ є стимуляція блукаючих нервів, що іннервують серце, кишечник і легені — саме ті органи, недостатність яких становить основу клінічних ознак MODS при ОХ. Ці черепні нерви є важливою ланкою фізіологічного холінергічного антифлогенного рефлексу, вперше описаного К. J. Tracey у 2002 р. [23]. Стимуляція блукаючих нервів захищає від індукованої опіками дисфункції кишечника, зменшує про-

никність гастроінтестинального бар'єру шляхом активації гліальних клітин [24]. В іншому дослідженні встановлено, що при стимуляції блукаючих нервів поліпшується функція серцевого м'яза при ОХ, причому, в основі цього ефекту також лежить локальна протизапальна дія внаслідок парасимпатичної стимуляції кардіоміоцитів [25]. Сьогодні з'явилася можливість застосування неінвазивних методів стимуляції блукаючих нервів, що значно підвищує безпечність і комплаєнс такої терапії, знижує її вартість.

Обґрунтовано доцільність використання антиоксидантної терапії з застосуванням аскорбінової кислоти, глутатіону, N-ацетил-L-цистеїну, ретинолу і токоферолу при ОХ з огляду на посилення продукції вільних радикалів і активацію процесів перекисного окиснення ліпідів, що індукуються каскадом цитокінів. Проте, під час проведення антиоксидантної терапії, як і при введенні інших протизапальних засобів, послаблюється імунорезистентність організму, підвищується чутливість до інфекцій, тому вкрай важливим є раціональне дозування і визначення тривалості такого лікування [26].

Пацієнтам, у яких відзначають гіпергічну відповідь, що характеризується аномально низькою продукцією прозапальних цитокінів або інтенсивним синтезом протизапальних середників, проведення антизапальної терапії, про яку йшлося, категорично протипоказане. Навпаки, доцільне застосування препаратів, що модулюють запальну відповідь. В експериментах на моделі у тварин доведено, що під впливом пропранололу збільшується кількість моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів при опіковій травмі, а також активується продукція прозапальних цитокінів, що може виявитися корисним для усунення гіперсимпатикотонії та лікування серцевих аритмій за умови гіпореактивної відповіді з метою попередження інфекційних ускладнень [27]. При застосуванні бензодіазепінового транквілізатору мідазоламу в анксиолітичній дозі для усунення психомоторного збудження і тривоги у потерпілих з опіками спостерігали збільшення продукції прозапальних цитокінів і зменшення вираженості макрофагальної недостатності, що також можна використати для лікування хворих за гіпергічної відповіді на термічне пошкодження [28]. Препарати цитокінів, зокрема, ронколейкін (рекомбінантний ІЛ-2) та суперлімф (нативні ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-2 тощо) застосовують для активації захисної запальної реакції у пацієнтів за гіпореактивної відповіді на опікову травму, а також усунення післяопікової імуносупресії, тому проведення досліджень з вивчення ефективності цих засобів є перспективним напрямком наукового пошуку. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну в дозі 600 мг/кг виявилось ефективним при бактеріальному сепсисі, застосування цього імунотерапевтич-

ного підходу перспективне при лікуванні септикопемії у пацієнтів з опіками, особливо за умови порушення імунітету, за значно зниженої резистентності до інфекційних чинників при гіпоімунглобулінемії [29].

Препарати факторів росту і гормонів, які мають подібні властивості, останнім часом привертають увагу дослідників з огляду на поєднання протизапального ефекту з потенціюючим впливом на репаративні процеси [30]. Зокрема, встановлено, що інсулін підвищує резистентність опікових ран до інфекційних агентів і знижує ризик виникнення сепсису у мишей з опіками [31]. Відзначено клінічну ефективність інсуліноподібного фактору росту у поєднанні з специфічним зв'язуючим білком в дозі від 1 до 4 мг/кг для пригнічення гострої фази запальної реакції і попередження MODS у дітей за тяжких опіків [32]. Встановлено доцільність використання рекомбінантного гормону росту в дозі 0,6 IU/кг маси тіла для зменшення концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові, попередження SIRS і MODS у потерпілих з опіками [33]. Оскільки бактеріальні ліпополісахариди та індуковані ними ФНП- α і ІЛ-1 β сприяють зниженню чутливості клітин до ендogenous гормону росту, це свідчить про підвищену потребу у такій субстанції пацієнтів з тяжкими опіками [34].

Трансформація парадигми, технічні труднощі та напрямки подальших досліджень. Очевидно, що результати лікування потерпілих при ОХ залежать не тільки від поширення і глибини опіків, а й від того, наскільки адекватна реактивна відповідь організму на термічне пошкодження. Запалення, яке донедавна вважали патологічним процесом, що потребує обов'язкового усунення, сьогодні розцінюють як прояв плейотропної адаптаційної реакції у відповідь на опікову травму. Тому сучасна терапевтична стратегія має бути спрямована не на пригнічення або, навпаки, посилення запалення, а на адекватну корекцію інтенсивності запальної відповіді для підтримання її на рівні, що забезпечує реалізацію належних адаптаційних змін, проте, не спричиняє SIRS чи інших потенційно небезпечних ускладнень. У зв'язку з цим необхідне опрацювання чітких лабораторних критеріїв, які б дозволяли достовірно розрізняти типи реактивності організму за тяжких опіків. Результати останніх досліджень переконливо свідчать, що такими критеріями можуть бути концентрація у сироватці про- і протизапальних цитокінів. Розробка діагностичної бази для адекватної оцінки інтенсивності локальної та системної запальної відповіді за вмістом цитокінів все ще є недосяжною метою. Справа в тому, що автори використовували різні методи визначення концентрації цитокінів та реактиви різних виробників, що ускладнювало коректне порівняння результатів, отриманих в численних науково-дослідних

працях, а також формулювання адекватних узагальнюючих висновків.

Тільки уніфікація підходів і стандартизація лабораторних тестів, а також проведення достатніх за статистичною потужністю додаткових досліджень дозволять визначити критерії гіпо-, нормо- і гіперергічної запальної відповіді відповідно до тяжкості опіків, наявності ураження дихальних шляхів, віку і статі пацієнтів, а також деяких інших чинників, здатних впливати на тяжкість перебігу і наслідки ОХ. Розробка належної діагностичної бази важлива не тільки для правильної оцінки тяжкості стану потерпілого і прогнозування подальшого перебігу ОХ, а й для вибору оптимальної терапевтичної стратегії, потрібної конкретному пацієнту у різні строки від моменту травми. Крім того, діагностичні критерії, основані на визначенні концентрації у сироватці цитокінів, можна використовувати для оцінки апробовуваного лікування в контрольованих дослідженнях, що сприяло б розширенню доказової бази інноваційної терапевтичної стратегії в комбустіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лазанович В. А. Динамика цитокінов как один из факторов патогенеза хирургического сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности / В. А. Лазанович, Г. А. Смирнов, В. Н. Ищенко // Тихоокеан. мед. журн. — 2005. — № 4. — С. 50 — 51.
2. Effects of early excision and grafting on cytokines and insulin resistance in burned rats / X. L. Chen, Z. F. Xia, D. F. Ben, W. Duo // Burns. — 2010. — Vol. 36, N 7. — P. 1122 — 1128.
3. Schwacha M. G. Does burn wound excision after thermal injury attenuate subsequent macrophage hyperactivity and immunosuppression? / M. G. Schwacha, M. W. Knoferl, I. H. Chaudry // Shock. — 2000. — Vol. 14, N 6. — P. 623 — 628.
4. Effect of extensive excision of burn wound with invasive infection on hypermetabolism in burn patients with sepsis / J. Chai, Z. Sheng, L. Diao [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 2000. — Vol. 38, N 6. — P. 405 — 408.
5. Successful treatment of invasive burn wound infection with sepsis in patients with major burns / J. Chai, Z. Sheng, H. Yang [et al.] // Chin. Med. J. (Engl. ed.). — 2000. — Vol. 113, N 12. — P. 1142 — 1146.
6. Barret J. P. Modulation of inflammatory and catabolic responses in severely burned children by early burn wound excision in the first 24 hours / J. P. Barret, D. N. Herndon // Arch. Surg. — 2003. — Vol. 138, N 2. — P. 127 — 132.
7. Plasma concentrations of tumour necrosis factor- α and interleukin-6 during burn wound surgery or dressing / R. P. Papini, A. P. Wilson, J. A. Steer [et al.] // Br. J. Plast. Surg. — 1997. — Vol. 50, N 5. — P. 354 — 361.
8. Chiarini A. In vitro and in vivo characteristics of frozen/thawed neonatal pig split-skin strips: a novel biologically active dressing for areas of severe, acute or chronic skin loss / A. Chiarini, I. Dal Pra, U. Armato // Int. J. Mol. Med. — 2007. — Vol. 19, N 2. — P. 245 — 255.
9. Hypertonic saline-dextran suppresses burn-related cytokine secretion by cardiomyocytes / J. W. Horton, D. L. Maass, J. White, B. Sanders // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2001. — Vol. 280, N 4. — P. 591 — 601.
10. Reducing susceptibility to bacteremia after experimental burn injury: a role for selective decontamination of the digestive tract / J. W. Horton, D. L. Maass, J. White, J. P. Minei // J. Appl. Physiol. — 2007. — Vol. 102, N 6. — P. 2207 — 2216.
11. Controlled study of enteral arginine supplementation in burned children: impact on immunologic and metabolic status / V. B. Marin, L. Rodriguez-Osias, L. Schlessinger [et al.] // Nutrition. — 2006. — Vol. 22, N 7-8. — P. 705 — 712.

12. Effects of different doses of L-arginine on the serum levels of helper T lymphocyte 1 (Th1)/Th2 cytokines in severely burned patients / H. Yan, X. Peng, P. Wang [et al.] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* — 2009. — Vol. 25, N 5. — P. 331 — 334.
13. Li H. B. The influence of continuous renal replacement therapy on the plasma levels of endotoxin and cytokines in severely burned patients with sepsis / H. B. Li, Y. Z. Peng // *Ibid.* — 2003. — Vol. 19, N 2. — P. 67 — 70.
14. Mechanism of increased tumor necrosis factor production after thermal injury. Altered sensitivity to PGE2 and immunomodulation with indomethacin / R. G. Molloy, M. O'Riordain, R. Holzheimer [et al.] // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 151, N 4. — P. 2142 — 2149.
15. Zapata-Sirvent R. L. Effect of indomethacin and impact liquid diet administration on inflammatory mediator production by murine splenocytes after burn injury / R. L. Zapata-Sirvent, J. F. Hansbrough // *J. Burn Care Rehabil.* — 1992. — Vol. 13, N 5. — P. 538 — 545.
16. Severe inflammatory disease in children. Rationale for corticosteroid immunomodulating therapy: pathogenic therapy / C. Moggi, G. Memmini, M. Turini, L. Ciulli // *Pediatr. Med. Chir.* — 1996. — Vol. 18, N 4. — P. 395 — 401.
17. Estrogen treatment following severe burn injury reduces brain inflammation and apoptotic signaling / J. W. Gatson, D. L. Maass, J. W. Simpkins [et al.] // *J. Neuroinflammation.* — 2009. — Vol. 6. — P. 30.
18. Lack of aromatase improves cell-mediated immune response after burn / T. P. Plackett, O. K. Oz, E. R. Simpson, E. J. Kovacs // *Burns.* — 2006. — Vol. 32, N 5. — P. 577 — 582.
19. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience / J. I. Fortea-Ormaechea, Y. Gonzalez-Lama, B. Casis [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 34, N 7. — P. 443 — 448.
20. Protective effects of ulinastatin against multiple organic damage after severe burn injury: experimental and clinic studies / X. H. Hu, H. Y. Zhang, Y. L. Ge [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2005. — Vol. 85, N 41. — P. 2889 — 2894.
21. Caspase inhibition reduces cardiac myocyte dyshomeostasis and improves cardiac contractile function after major burn injury / D. L. Carlson, D. L. Maass, J. White [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — Vol. 103, N 1. — P. 323 — 330.
22. Effect of intravenous patient-controlled intravenous analgesia with small dose of ketamine during shock stage on cytokine balance in patients with severe burn / J. G. Xia, J. Peng, H. Xiao [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* — 2006. — Vol. 18, N 1. — P. 32 — 35.
23. Tracey K. J. The inflammatory reflex / K. J. Tracey // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 853 — 859.
24. Vagal nerve stimulation protects against burn-induced intestinal injury through activation of enteric glia cells / T. W. Constantini, V. Bansal, M. Krzyzaniak [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 299, N 6. — P. 1308 — 1318.
25. Burn-induced organ dysfunction: vagus nerve stimulation improves cardiac function / D. Andreas, M. D. Niederbichler, S. Papst [et al.] // *Eplasty.* — 2010. — Vol. 10. — P. 45.
26. Myocardial inflammatory responses to sepsis complicated by previous burn injury / J. W. Horton, D. L. Maass, J. White, B. Sanders // *Surg. Infect. (Larchmt).* — 2003. — Vol. 4, N 4. — P. 363 — 377.
27. Propranolol restores the tumor necrosis factor-alpha response of circulating inflammatory monocytes and granulocytes after burn injury and sepsis / K. Muthu, L.K. He, A. Szilagyi [et al.] // *J. Burn Care Res.* — 2009. — Vol. 30, N 1. — P. 8 — 18.
28. The burn wound inflammatory response is influenced by midazolam / G. F. Babcock, L. Hernandez, E. Yadav [et al.] // *Inflammation.* — 2011. — Vol. 34, N 2. — P. 147 — 159.
29. Tarnow-Mordi W. Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis / W. Tarnow-Mordi, D. Isaacs, S. Dutta // *Clin. Perinatol.* — 2010. — Vol. 37, N 2. — P. 481 — 499.
30. Deng H. P. The effects and mechanisms of insulin on systemic inflammatory response and immune cells in severe trauma, burn injury, and sepsis / H. P. Deng, J. K. Chai // *Int. Immunopharmacol.* — 2009. — Vol. 9, N 11. — P. 1251 — 1259.
31. Insulin increases resistance to burn wound infection-associated sepsis / G. G. Gauglitz, T. E. Toliver-Kinsky, F. N. Williams [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38, N 1. — P. 202 — 208.
32. Jeschke M. G. Insulinlike growth factor I plus insulinlike growth factor binding protein 3 attenuates the proinflammatory acute phase response in severely burned children / M. G. Jeschke, R. E. Barrow, D. N. Herndon // *Ann. Surg.* — 2000. — Vol. 231, N 2. — P. 246 — 252.
33. The effects of recombinant human growth hormone (rhGH) on the serum levels of cytokines in severely burned patients / Z. Liang, X. Liu, J. Li [et al.] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* — 2002. — Vol. 18, N 1. — P. 49 — 51.
34. The role of endotoxin, TNF-alpha, and IL-6 in inducing the state of growth hormone insensitivity / P. Wang, N. Li, J. S. Li, W. Q. Li // *World J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 8, N 3. — P. 531 — 536.

