

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Гречко, Ю.Ю. Кирычков, М.В. Петрова

Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва

Обзор литературы посвящен анализу роли автономной нервной системы (АНС) как главного регулятора гомеостаза организма при мультикаузальных (аноксия, черепно-мозговая травма, нарушение мозгового кровообращения) повреждениях головного мозга. В первую очередь рассмотрены клинические, патофизиологические дефиниции и методы фармакологической коррекции проявлений симпатической и парасимпатической гиперактивности (paroxysmal sympathetic hyperactivity — PSH; paroxysmal parasympathetic hyperactivity — PPH). Важным аспектом обзора является оценка публикаций, посвященных предотвращению и терапии системной воспалительной реакции и вторичного нейровоспаления исходя из функциональных адаптационных реакций автономной нервной системы. Подробно изложены аспекты влияния нормы и патологии автономной нервной системы на метаболизм и энергетический баланс организма. Оценены перспективы нормализации нутритивного статуса путем лечебных воздействий на структуры автономной нервной системы, расположенные в гипоталамических зонах головного мозга, изменения регуляторных влияний парасимпатических и симпатических нервов, иннервирующих печень, кишечник, панкреас. Рассмотрены взаимодействия периферических структур автономной нервной системы и микробиоты. Показана взаимосвязь и обсуждены возможные механизмы нарушения функционального статуса симпатической или парасимпатической нервной системы при мышечной дистонии, респираторной недостаточности.

- **Ключевые слова:** симпатическая и парасимпатическая гиперактивность, регуляция энергетического гомеостаза, холинергический противовоспалительный путь, хеморецепторная чувствительность

Для корреспонденции: Кирычков Юрий Юрьевич — д-р мед. наук, руководитель отдела хирургических и анестезиолого-реанимационных технологий ФНКЦ РР; e-mail: kirychyu@yandex.ru

Для цитирования: Гречко А.В., Кирычков Ю.Ю., Петрова М.В. Современные аспекты взаимосвязи функционального состояния автономной нервной системы и клинико-лабораторных показателей гомеостаза организма при повреждениях головного мозга. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;2:79–86.

MODERN ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE FUNCTIONAL STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND CLINICAL AND LABORATORY INDICES OF THE BODY'S HOMEOSTASIS IN BRAIN INJURIES

A.V. Grechko, Yu.Yu. Kiryachkov, M.V. Petrova

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow

A review of the literature is devoted to the analysis of the role of the autonomic nervous system as the main regulator of the body's homeostasis in heterotopic (anoxia, craniocerebral trauma, cerebral circulation disorder) brain damage. First of all, clinical, pathophysiological definitions and methods of pharmacological correction of manifestations of sympathetic and parasympathetic hyperactivity (paroxysmal sympathetic hyperactivity — PSH, paroxysmal parasympathetic hyperactivity — PPH) are considered first. An important aspect of the review is the evaluation of publications devoted to the prevention and therapy of systemic inflammatory response and secondary neuroinflammation based on functional adaptive responses of the autonomic nervous system. The mechanisms of the so-called cholinergic anti-inflammatory pathway to systemic and local inflammatory reactions are discussed. The aspects of the influence of the norm and pathology of the autonomic nervous system on the metabolism and energy balance of the organism are described in detail. The prospects of normalizing the nutritional status through therapeutic effects on the structures of the autonomic nervous system located in the hypothalamic zones of the brain, changes in the regulatory influences of parasympathetic and sympathetic nerves, the innervating liver, intestine, and pancreas are estimated. The interactions of peripheral structures of the autonomic nervous system and microbiota are considered separately. The relationship is shown in detail and possible mechanisms of the functional status of the sympathetic or parasympathetic nervous system in muscular dystonia, respiratory insufficiency and veining are discussed from the point of view of evaluation and correction of the most important constant of autonomic instability in the form of peripheral chemoreceptor insufficiency.

- **Keywords:** sympathetic and parasympathetic hyperactivity; regulation of energy homeostasis, cholinergic anti-inflammatory pathway, chemoreceptor sensitivity

For correspondence: Yuri Yu. Kiryachkov — MD, head of the department of surgical and anesthesia-resuscitation technologies Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; e-mail: kirychyu@yandex.ru

For citation: Grechko AV, Kiryachkov YuYu, Petrova MV. Modern aspects of the relationship between the functional state of the autonomic nervous system and clinical and laboratory indices of the body's homeostasis in brain injuries. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;2:79–86.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-79-86



Пароксизмальная симпатическая и парасимпатическая гиперактивность. Известно, что 90 % пациентов после травмы головного мозга имеют признаки автономной дисфункции, регистрируемые уже в первую неделю после травмы, и около 30 % из них имеют признаки prolonged дисавтономии, которая приводит к коморбидности, обуславливая системную гипертензию, кардиоваскулярную гиперактивность, эндотелиальную дисфункцию, нарушение перфузии жизненно важных органов [1–4]. Основные центры автономной нервной системы (АНС) находятся в гипоталамусе, гиппокампе, *nucleus tractus solitarius*, гипофизе и в первую очередь повреждаются при развитии различных патологических состояний этого анатомического региона [5]. Пароксизмальная симпатическая гиперактивность (PSH) характеризуется ажитацией, гипергидрозом, температурой, увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), гипертензией, мидриазом. Пароксизмальная парасимпатическая гиперактивность (PPH), в свою очередь, характеризуется понижением ЧСС, ЧД, снижением артериального давления (АД), снижением температуры тела, миозом, икотой, лакримацией (синдром крокодиловых слез) [6–12]. Более частым видом клинических проявлений дисфункций АНС при патологии головного мозга является развитие пароксизмальной симпатической гиперактивности (paroxysmal sympathetic hyperactivity — PSH). Впервые о симптомах симпатической гиперактивности сообщили в 1954 г. Penfield и Jasper, а термин предложен в 2014 г. Baguley et al. [13]. Meier K., Lee K. (2017) показали, что наиболее часто этот феномен встречается при неврологической патологии (как последствие острого нарушения мозгового кровообращения), субарахноидальном кровоизлиянии, черепно-мозговой травме, аноксии головного мозга [14]. Raithel D.S. et al. (2015) заключили, что пароксизмальная (эпизодическая) симпатическая гиперактивность (PSH) характеризуется гипердренергическим статусом и насчитывает до 30 определений: автономный шторм; пароксизмальная автономная нестабильность с дистонией (paroxysmal autonomic instability with dystonia — PAID); гиперсимпатикотония, дизэнцефальная эпилепсия и т. д. [15]. Godo S. et al. (2017) сообщили о консенсусе по оценке пароксизмальной симпатической гиперактивности по шкале PSH-Assessment Measure (PSH-AM) [16]. Шкала основана на исследовании 521 пациента. PSH-AM шкала содержит 2 компонента оценки вероятности наличия пароксизмальной симпатической гиперактивности: 1-й компонент — тяжесть клинических

проявлений — Clinical feature scale (CFS) с 6 симптомами: частота сердечных сокращений, частота дыхания, систолическое артериальное давление (АД), температура тела, гипергидроз, изменение мышечного тонуса; 2-й компонент — 11 вероятностных диагностических характеристик — Diagnostic Likelihood tool (DLT). Meyfroidt G. et al. (2017) постулировали, что эндокринные нарушения и автономная дисфункция — одни из главных парадигм патологических процессов при симпатической гиперактивности, что приводит к нарушению вазопрессорного ответа, энергетическому имбалансу, проявлениям нейропатии [17]. Termsarasab P., Frucht S.J. (2017) показали, что клинические проявления PSH опасны прогрессированием симптомов с развитием бульбарных расстройств в виде дизартрии, дисфагии и респираторной недостаточности [18]. Перспективным методом в оценке автономного имбаланса следует признать клиническую оценку и электрофизиологические неинвазивные измерения вариабельности ритма сердца (BPC) [19–23]. В исследовании Hoarau X. et al. (2012) проведено сравнение клинических исходов у 53 пациентов с острыми травмами головного мозга и аноксическими повреждениями с признаками и без признаков дисавтономии [24]. Изучена динамика шкалы комы Глазго, шкалы мышечного тонуса Ашворта, частоты эпизодов артериальной гипертензии, гипергидроза. В среднем пациенты наблюдались 9,6 года, умерли за это время 13 пациентов (24,5 %). У выживших пациентов отмечено отсутствие или быстрое разрешение симптомов автономной нестабильности, что является прогностически благоприятным параметром. Fernandez-Ortega J.F. et al. (2012) провели оценку роли интракраниального давления как триггера пароксизмальной симпатической гиперактивности [25]. К концу 1-го года после черепно-мозговой травмы 20 % пациентов имели симптомы автономной дисфункции в виде PSH. Пациенты группы PSH более длительно находились в отделении интенсивной терапии и процент инфекционных осложнений у них был выше [26, 27]. В исследовании Esterov D., Greenwald B.D. (2017) достоверно показано, что симптомы автономной дисфункции при травме головного мозга вызывают нарушение функции комплекса внутренних органов и увеличивают летальность [28]. Hilz M.J. et al. (2017) подтвердили, что после повреждения головного мозга центральная автономная дисфункция может увеличивать частоту неблагоприятных исходов [29]. Авторы оценили корреляцию параметров автономной нервной системы и уровень шкалы комы Глазго (Spearman test; $p < 0,05$). Шкала комы Глазго

коррелировала позитивно с LF ВРС-спектра, соотношением LF/HF и негативно с HF ВРС-спектра. Hinson H.E. et al. (2017) провели наблюдательное исследование среди пациентов с последствиями ЧМТ в попытке найти наиболее важный предиктор среди основных клинических симптомов PSH [30]. PSH определено как наличие трех или более признаков из следующих клинических симптомов: 1) тахикардия; 2) тахипноэ; 3) гипертензия; 4) лихорадка; 5) дистония, ригидность мышц или децеребрационное положение; 6) потоотделение, не связанное с другими причинами (абстинентный синдром, сепсис). Из 167 пациентов 11 % имели указанные критерии PSH. В работе Mathew M.J. et al. (2016) проведена эпидемиологическая клиническая оценка распространенности PSH как в целом после травмы головного мозга, так и по отдельным симптомам — сравнивались исходы у пациентов с пароксизмальной симпатической гиперактивностью и без нее [31]. Всего проявлений PSH в остром периоде ЧМТ зарегистрировано у 8 % пациентов (у 29 из 343). Среди этой когорты тахикардия, гипертензия, гипергидроз наблюдались у всех пациентов. Тахипноэ — 24 (82,8 %), гипертермия — 28 (96,6 %), изменение мышечного тонуса — 44 (44,8 %). 13 пациентов (44,8 %) имели все 6 симптомов PSH. Спустя 6 месяцев 14 (60,9 %) пациентов умерли, 7 (30,4 %) были серьезно инвалидизированы. Пациенты с симптомами пароксизмальной симпатической гиперактивности имеют больше баллов по шкале DRS (Disability Rating Scale — шкала инвалидности, показывающая клинический статус пациента от комы и вегетативного статуса — 29 баллов к социальной реинтеграции — 0 баллов), 19,9–25,3 балла, $p < 0,001$, что указывает на тяжелую инвалидность пациентов; выше летальность к 6-му месяцу наблюдения — 60,9 % [32]. Многообещающим исследованием следует признать работу Sykora M. et al. (2016), в которой предложена оценка АНС путем анализа ВРС как метода постоянного неинвазивного прикроватного нейромониторинга [33]. Постоянное измерение ВРС (300-секундные периоды) и чувствительности барорефлекса как параметров дисфункции АНС сопоставлено с динамикой интракраниального давления, шкалой комы Глазго и анализом шести клинических исходов. ВРС изучен в 300-секундный период, барорефлекс — путем кросс-секционного анализа. В исследование включены 236 пациентов в возрасте 36 лет. Средний уровень шкалы Глазго был равен 6, смертность после 6 месяцев — 23 %. Параметры высокочастотного спектра ВРС (HF) индивидуально изменчивы и прогнозируют тяжесть состояния пациентов и летальность точнее и достовернее в сравнении с обычными критериями. Rincon F. et al. (2014) провели эпидемиологическое мультицентровое когортное исследование в 94 отделениях интенсивной терапии в США у 13 587 пациентов старше 17 лет в период 2003–2008 г. с тяжелым нарушением терморегуляции с лихорадкой и гипотермией после черепно-мозговой травмы, субарахноидального кровоизлияния, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [34]. Явления дистермии ассоциировались с высоким риском смерти (ОШ 3,1; 95 % ДИ 2,5–3,7). Feng Y. et al. (2015) постулировали, что PSH пролонгирует

госпитализацию и приводит к вторичным повреждениям головного мозга [35].

Фармакологическая поддержка функции АНС при патологии головного мозга травматического и нетравматического генеза. Samuel S. et al. (2016) представили обширный перечень используемых фармакологических средств интенсивной терапии симптомов дисфункции АНС при гиперсимпатикотонии [36]. В спектр применяемых препаратов входят морфин, бензодиазепины короткого и длительного действия, неселективные β -блокаторы, α_2 -агонисты, опиоиды и агонисты ГАМК. May C.C. et al. (2015) успешно купировали приступы PSH путем ректального введения пропранолола по 40 мг каждые 6 ч в виде специальных суппозиториях [37]. Allen N.M. et al. (2014) при явлениях статуса дистонии (PSH) и неуспешности отмены седативных препаратов и анестетиков рекомендовали применение глубокой стимуляции мозга и интратекальное использование баклофена [38]. Peng Y. et al. (2017) представили перспективные результаты при использовании 72-часовой инфузии дексмететомидина [39]. Оценен лечебный эффект дексмететомидина при PSH в ретроспективном исследовании 72 пациентов после нейрохирургических операций. Результаты показали, что дексдор был эффективнее пропофола в лечении PSH. Jiang L. et al. (2017) показали, что в сравнении с плацебо дексмететомидин снижает фактор некроза опухоли альфа, ФНО- α [SMD = -2,34; 95 % ДИ (-3,25; -1,44)], ИЛ-6 [SMD = -2,44; 95 % ДИ (-3,40; -1,47)], S100- β [SMD = -2,73; 95 % ДИ (-3,65; -1,82)], NSE [SMD = -1,69; 95 % ДИ (-2,77; -0,61)], кортизол [SMD = -2,48; 95 % ДИ (-3,38; -1,58)] и глюкозу [SMD = -1,44; 95 % ДИ (-1,85; -1,04)] [40]. Chen Y. et al. (2017) показали, что дексмететомидин предотвращает апоптоз нейронов, ингибирует воспаление и уменьшает уровень S100 β , NSE, ИЛ-6 в плазме крови и веществе головного мозга [41]. Xu K.L. et al. (2018) представили экспериментальную работу, где показано, что дексмететомидин на основании иммуногистохимического анализа снижает экспрессию альфа-7 никотинового ацетилхолинового рецептора (α_7 -nicotinic acetylcholine receptor, α_7 nAChR) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ФНО- α , S-100 β и мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor — BDNF), т. е. активирует противовоспалительный холинергический механизм [42]. Дексмететомидин за счет данных механизмов оказывает мощное превентивное действие при развитии когнитивного дефицита [43, 44]. Механизмы, с помощью которых эти агенты улучшают симптомы PSH, остаются до сих пор спекулятивными. Сочетание лекарств из разных классов представляется наиболее эффективным подходом к устранению симптомов PSH.

Воспаление и АНС при патологии головного мозга. Дисфункция автономной нервной системы играет в воспалительных процессах одну из ключевых ролей [45, 46]. Мозг — мишень для медиаторов системной воспалительной реакции (СВР) и активных форм кислорода [47, 48]. Клетки микроглии являются макрофагами костномозгово-

го кроветворения, и астроглия синтезирует активные формы кислорода и ФНО. Микроглия вызывает каскад реакций, приводящих к вторичному поражению центральной нервной системы. Ацетилхолин (ACh) понижает продукцию ФНО- α макрофагами человека, и этот противовоспалительный эффект реализуется через α_7 -субъединицу никотинового холинорецептора ($\alpha 7nAChR$). Холинергический противовоспалительный путь (holinergic anti-inflammatory pathway) контролируется через автономную нервную систему (вагус) и предупреждает повреждения клеток и тканей при гиперпродукции цитокинов. Gaddam S.S. et al. (2015) постулировали, что повреждения и дисфункция головного мозга после ЧМТ вызывают умеренные или выраженные органические нарушения в других анатомических областях или системную инфекцию [49, 50]. Изучение интерлейкина-1, -6, фактора некроза опухолей (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) таргетировано задачей оценки развития так называемого противовоспалительного синдрома (anti-inflammatory response syndrome — CARS), что препятствует развитию SIRS (системный воспалительный ответ организма). Удержание сбалансированного ответа АНС в этих условиях — основа формирования компенсаторного противовоспалительного синдрома. Lu J. et al. (2009) также указывают на важность как можно более раннего распознавания начала синдрома системного воспаления (SIRS) при повреждении головного мозга и дисфункции нейроэндокринной реакции [51, 52]. Dash P.K., Zhao J. et al. (2016) полагают, что одним из тяжелых последствий ЧМТ является нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера, включая инфильтрацию макрофагов и гранулоцитов тканей головного мозга [53]. Frasch M.G. et al. (2016) в эксперименте нашли корреляцию некоторых параметров variability ритма сердца с уровнями провоспалительных цитокинов при активации микроглии эмбрионального мозга в условиях гипоксии. RMSSD (среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов $R-R$ кардиоинтервалов в мс, параметр variability ритма сердца) коррелирует с уровнем в плазме ИЛ-1 β (коэффициент корреляции положительный, $r = 0,57$; $p = 0,02$; $n = 17$), с белками HMGB1 (nuclear high mobility group box 1 proteins) и с уровнем микроглиальных $\alpha 7nAChR$ (холинорецепторы макрофагов) белого вещества головного мозга (коэффициент корреляции положительный, $r = 0,83$; $p = 0,04$) [54]. В работе Nicholls A.J. et al. (2018) показано, что норадреналин — главный нейротрансмиттер симпатической нервной системы — может повреждать функциональную активность нейтрофилов через соединение с адренорецепторами [55]. Пролонгированная инфузия норадреналина вызывала супрессию продукции интерферона (interferon- γ) и ИЛ-10, снижала активацию нейтрофилов и фагоцитоз.

Функция АНС и спастичность. Hung C.Y et al. (2014) показали, что мышечная дистония (спастичность) связана с автономной дисфункцией [57]. У 21 пациента с последствиями нарушения мозгового кровообращения и явлениями мышечного гипертонуса в области коленного сустава проведен анализ ВРС. Высокий парасим-

патический тон и низкий симпатический тон ассоциируются с более высокой степенью спастичности по шкале Ашворта. Garrison M.K., Schmit B.D. (2009) представили анализ влияния дисфункции АНС на мышечный тонус при повреждениях спинного мозга [58]. В исследовании оценен флексорный рефлекс у пациентов с повреждением спинного мозга при индукции эпизодов усиления симпатической активности. Авторы показали, что в момент усиления симпатической активности происходило снижение сгибания лодыжки и тазобедренного сустава ($p < 0,05$). Снижение мышечной активности сопровождалось одновременным снижением сосудистой проводимости, измеряемой с использованием венозной плетизмографии. Результаты этого исследования показывают возможное взаимодействие моторных и симпатических рефлексов, что может иметь перспективы в поисках методов воздействия на процессы регуляции мышечного тонуса при травмах головного и спинного мозга. Bickelhaupt B., Richard M., Trbovich M. (2017) показали взаимосвязь автономной дисрефлексии (autonomic dysreflexia, AD) при травме спинного мозга выше Th₆ с рядом патологических состояний в виде камней почек и мочевого пузыря, остеоартрита тазобедренных суставов, динамической кишечной непроходимости [59]. Canon S., Shera A. et al. (2015) представили данные, что автономная дисрефлексия (AD) приводит к повышению артериального давления, нарушению вазомоторного тона и мышечного тонуса ниже уровня повреждения спинного мозга [60].

Функция АНС и энергетический гомеостаз. Некоторые области мозга, например гипоталамус, получают интегративные сигналы с периферии организма, что приводит к изменению метаболизма [61–64]. Rothberg L.J. et al. (2016) обнаружили достоверную взаимосвязь между параметрами ВРС (активность АНС) и уровнем глюкозы крови у пациентов с симптомами нарушения углеводного обмена [65]. Соотношение LF/HF (соотношение спектра низких и высоких частот — параметр ВРС) позитивно коррелировало с уровнем глюкозы. Croizier S. et al. (2016) полагают, что АНС играет ключевую роль в метаболизме глюкозы, но механизмы влияния АНС на панкреас и печень остаются недостаточно понятными [66–68]. Процессы регуляции метаболизма головным мозгом достаточно сложны, но можно резюмировать следующие постулаты.

1. Медиобазальные отделы гипоталамуса, зоны среднего мозга вокруг 3-го желудочка, гипоталамическая дуга (hypothalamic ARC) — области мозга с относительно слабым гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Это позволяет данной зоне обмениваться с циркулирующими в крови нутриентами и гормонами. Это **нутриент-чувствительная зона гипоталамуса**. Активаторами парасимпатического звена АНС в этом анатомическом сегменте являются: нейропептид Y (NPY) и пептид AgRP (agouti-related peptide). Оба пептида понижают метаболизм и расход энергии, вызывают гиперфагию и рост веса (орексигенные пептиды). В противоположном направлении действуют активаторы симпатического звена АНС: нейроны паравен-

трикулярной области (PVN) и латеральных областей гипоталамуса (LH), которые экспрессируют POMC (proopiomelanocortin) и α -меланоцитстимулирующий гормон (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) — анорексигенные пептиды (активируют катаболические реакции, уменьшают потребление нутриентов, повышают расход энергии). POMC-нейроны активируются при повышении уровня глюкозы, а при понижении глюкозы активируются NPY/AgRP-нейроны. Лептин и инсулин активируют POMC-нейроны и ингибируют NPY/AgRP-нейроны (усиливают активность симпатической нервной системы и понижают активность парасимпатической нервной системы). Циркулирующие длинноцепочечные жирные кислоты (Circulating long-chain fatty acids — LCFAs) ингибируют потребление нутриентов и понижают активность гипоталамических AgRP и предъядвления NPY (усиливают активность симпатического и понижают активность парасимпатического звена АНС) [69–71].

- АНС регулирует нутритивный и энергетический баланс через ряд гормонов. Селективное применение ТЗ непосредственно в ядра гипоталамуса, паравентрикулярные ядра (paraventricular nucleus — PVN), вентромедиальные ядра (ventromedial nucleus — VMH), дугообразное ядро гипоталамуса (arcuate nucleus — Arc), область переднего гипоталамуса (anterior hypothalamic area — АНА) оказывает мощный эффект на продукцию глюкозы и чувствительность к инсулину, расход энергии, кардиоваскулярную функцию и поведенческие реакции [72, 73]. Из зоны PVN выделен глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1, холецистокинин), наряду с глюкозой мощный активатор секреции инсулина [74, 75]. Метаболические реакции от гормонов кишечника передаются в гипоталамическую область и одиночное солитарное ядро ствола мозга через вагус. Холецистокинин (Cholecystokinin, GLP-1) и пептид YY (peptide YY) освобождаются в кишечнике из эндокринных клеток при приеме пищи и взаимодействуют с терминальными вагусными окончаниями, обеспечивая афферентную импульсацию в высшие центры NTS и АНС. Грелин (Ghrelin) — гормон, секреторный слизистой желудка, активирует орексигенные нейроны, и медиаторами выступают NPY/AgRP-нейроны ARC [76]. Поджелудочная железа, секреторная инсулин и глюкагон, находится под нервным контролем как парасимпатической нервной системы (вагус), так и симпатических нервов [77].
- Потребление и расход энергии тесно связаны с термогенезом. Термогенез поддерживает температуру тела. Симпатическая нервная система иннервирует белую жировую ткань (white adipose tissue — WAT) и так называемую бурую жировую ткань (brown adipose tissue — BAT) [78]. Бурые жировые адипоциты находятся в надключичной, лопаточной области, надпочечной, перикардиальной и парааортальной областях и вокруг поджелудочной железы, почек и трахеи. Термогенез — ключевой компонент расхода энергии. Центральная регуляция BAT термогенеза зависит от терминалов

симпатической нервной системы, которые взаимодействуют с β_3 -адренорецепторами, расположенными на жировых клетках в BAT. Активация адренергических рецепторов триггерит циклический аденозинмонофосфат (АМФ), который, в свою очередь, активирует митохондриальный протеин-1 (UCP-1) и усиливает продукцию температуры. Преоптическая зона гипоталамуса (POA) и структуры бледного шара среднего мозга содержат нейроны симпатической нервной системы, которые напрямую иннервируют BAT. Симпатическая денервация BAT вызывает снижение симпатического тона и снижение липолиза. Активация BAT происходит на фоне усиления симпатической гиперактивности и обуславливает термогенез и снижение веса [79].

- Взаимодействие АНС и микробиоты кишечника также достоверно влияет на процессы метаболизма и нутритивного статуса. Vaughn A.C. et al. (2017) показали, что энергоемкая диета вызывает изменения микробиоты кишечника и посредством парасимпатической афферентной импульсации нарушает взаимодействие мозга и кишечника, приводя к накоплению жира [80]. Изменения в микробиоте являются предикторами тяжести состояния организма после ЧМТ, развития инфекции, анемии, метаболического синдрома, посттравматической коморбидности [81–85]. Таким образом, дальнейший прогресс в коррекции нутритивного статуса связан с поиском лечебных мероприятий, нормализующих регуляторные процессы поддержания энергетического гомеостаза и метаболизма.

Функция АНС и вейнинг. Роль хеморецепторной чувствительности. Проведение пролонгированной респираторной поддержки является тяжелым инвалидизирующим фактором с высокими экономическими издержками. Последствием черепно-мозговой травмы, патологии головного сосудистого генеза является симпатическая гиперактивность, которая вызывает прогрессирование заболевания и увеличивает смертность. Изменение периферического и центрального драйва хеморефлекторной активности — также маркеры данного состояния [86–90]. Дисфункция хеморецепторной чувствительности определяется в двух основных вариантах: активация хеморефлекса с тахипноэ, развитием поверхностного дыхания в сочетании с симпатической гиперактивностью; снижение активности и чувствительности без развития должного вентиляторного ответа на патологическое развитие гипоксии и гиперкапнии. В ряде исследований показана взаимосвязь автономной дисфункции и хеморецепции. Усиление периферической хеморецепторной активности при системной гипоксии приводит к гипервентиляции, гипертензии и тахикардии. Однако контрибуция (вклад) хеморецепторных областей в этот процесс неизвестна [91–94]. Miller A.J. et al. (2017) доказали взаимосвязь хеморефлекторной активности (взаимосвязь вентиляционного ответа к кислородной десатурации) с частотой сердечных сокращений, уровнем артериального давления, мышечной симпатической нервной активностью [95]. Gerales V.

et al. (2016) постулировали, что АНС — гомеостатический контроллер при различных патологических состояниях, но патофизиологические механизмы симпатической гиперактивности барорефлекса и хеморефлекса до конца не раскрыты и требуют дальнейшего изучения [96]. Trembach N. и Zabolotskikh I. (2016) провели оценку чувствительности периферического хеморефлекса с тестом задержки дыхания (breath-holding duration — BHD) и показали наличие двух типов периферической хеморецепторной чувствительности [97]. Группа Н имела высокую чувствительность хеморефлекса (BHD = 38 секунд или меньше, $n = 49$); группа М имела среднюю чувствительность хеморефлекса (BHD >38 секунд, $n = 66$). Полученные данные разной чувствительности периферического хеморефлекса могут быть предикторами успешности ликвидации зависимости пациентов от ИВЛ. Mirizzi G. et al. (2016) оценили периферическую и центральную хеморецепторную активность к гипоксическому и гиперкапническому стимулу при применении теста возвратного дыхания (rebreathing technique) [98]. У всех пациентов оценены клинические и нейрогуморальные показатели: ЭКГ, кардиопульмональный нагрузочный тест, параметры дыхания. Регистрировались ВРС и соотношение между вентиляцией и продукцией углекислого газа (VE/VCO_2) во время нагрузки. Изучение данных параметров указывает на активацию хеморецепторного рефлекса к гипоксии и гиперкапнии, что ухудшает прогноз и течение основного заболевания.

Заключение. Исследование дисбаланса АНС при гетеротопных повреждениях головного мозга (аноксия, травма, острые нарушения мозгового кровообращения, периоперационные нейрохирургические осложнения) является актуальным направлением современных научных исследований. Изучение взаимосвязи нарушения функционального статуса симпатической или парасимпатической нервной системы при церебральной недостаточности, нарушении нутритивного гомеостаза, мышечной дистонии, респираторной недостаточности, баро- и хеморецепторной недостаточности — важнейшие направления научного поиска, позволяющие перспективно оценивать возможности современной нейрореабилитации и интенсивной терапии пациентов при церебральных катастрофах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Гречко А.В. — постановка цели написания литературного обзора, работа с литературными источниками по рубрике «Функция АНС и энергетический гомеостаз»; Кирячков Ю.Ю. — работа с литературными источниками, их перевод на русский язык, систематизация материала; Петрова М.В. — оптимизация подачи материала, определение наиболее значимых рубрик литературного обзора.

Источник финансирования. Бюджет ФНКЦ РР.

ORCID авторов

Гречко А.В. — 0000-0003-3318-796X

Кирячков Ю.Ю. — 0000-0001-5113-199X

Петрова М.В. — 0000-0003-4272-0957

Литература/References

- Osteraas N.D., Lee V.H. Neurocardiology. Handb. Clin. Neurol. 2017; 140: 49–65.
- Mirow S., Wilson S.H., Weaver L.K., et al. Linear analysis of heart rate variability in post-convulsive syndrome. Undersea Hyperb. Med. 2016; 43(5): 531–547.
- Laranjo S., Geraldes V., Oliveira M., et al. Insights into the background of autonomic medicine. Rev. Port. Cardiol. 2017; 36(10): 757–771.
- Pozzi M., Locatelli F., Galbiati S., et al. Re: "Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: A New Era for Diagnosis and Treatment". J. Head Trauma Rehabil. 2015; 30(5): 366–367.
- Barha C.K., Nagamatsu L.S. Basics of neuroanatomy and neurophysiology. Handb. Clin. Neurol. 2016; 138: 53–68.
- Abou E. Fadl M.H., O'Phelan K.H. Management of traumatic brain injury: An Update. Neurol. Clin. 2017; 35(4): 641–653.
- Godoy D.A., Panhke P., Guerrero Suarez P.D., et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: An entity to keep in mind. Med. Intensiva. 2017; pii: S0210-5691(17)30308-X.
- Letzkus L., Keim-Malpass J., Kennedy C. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: Autonomic instability and muscle over-activity following severe brain injury. Brain Inj. 2016; 30(10): 1181–1185.
- Shukla D. Over-diagnosis of paroxysmal sympathetic hyperactivity. Neurol. India. 2017; 65(3): 683.
- Martin-Gallego A., Andrade-Andrade I., Dawid-Milner M.S., et al. Autonomic dysfunction elicited by a medulla oblongata injury after fourth ventricle tumor surgery in a pediatric patient. Auton. Neurosci. 2016; 194: 52–57.
- Kern J., Bodek D., Niazi O.T., Maher J. Refractory Case of Paroxysmal Autonomic Instability With Dystonia Syndrome Secondary to Hypoxia. Chest. 2016; 149(2): e39–40.
- Ofte H.K., Hanno T., Alstadhaug K.B. Reduced cranial parasympathetic tone during the remission phase of cluster headache. Cephalalgia. 2015; 35(6): 469–477.
- Baguley I.J., Perkes I.E., Fernandez-Ortega J.F., et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria. J. Neurotrauma. 2014; 31(17): 1515–1520.
- Meier K., Lee K. Neurogenic Fever. J. Intensive Care Med. 2017; 32(2): 124–129.
- Raithel D.S., Ohler K.H., Porto I., et al. Morphine: An Effective Abortive Therapy for Pediatric Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Hypoxic Brain Injury. J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 2015; 20(4): 335–340.
- Godó S., Irino S., Nakagawa A., et al. Diagnosis and Management of Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity following Acute Brain Injuries Using a Consensus-Based Diagnostic Tool: A Single Institutional Case Series. Tohoku J. Exp. Med. 2017; 243(1): 11–18.
- Meyfroidt G., Baguley I.J., Menon D.K. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. Lancet Neurol. 2017; 16(9): 721–729.
- Termsarasab P., Frucht S.J. Dystonic storm: a practical clinical and video review. J. Clin. Mov. Disord. 2017; 4: 10.
- Vistisen S.T., Hansen T.K., Jensen J., et al. Heart rate variability in neurorehabilitation patients with severe acquired brain injury. Brain Inj. 2014; 28(2): 196–202.
- Berger M.J., Kimpinski K., Currie K.D., et al. Multi-Domain Assessment of Autonomic Function in Spinal Cord Injury Using a Modified Autonomic Reflex Screen. J. Neurotrauma. 2017; 34(18): 2624–2633.
- Malik M., Huikuri H., Lombardi F., et al. The purpose of heart rate variability measurements. Clin. Auton. Res. 2017; 27(3): 139–140.
- Manogue M., Hirsh D.S., Lloyd M. Cardiac electrophysiology of patients with spinal cord injury. Heart Rhythm. 2017; 14(6): 920–927.
- Vähätalo L.H., Ruohonen S.T., Mäkelä S., et al. Neuropeptide Y in the noradrenergic neurones induces obesity and inhibits

- sympathetic tone in mice. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2015; 213(4): 902–919.
24. Hoarau X., Richer E., Dehail P., Cuny E. Comparison of long-term outcomes of patients with severe traumatic or hypoxic brain injuries treated with intrathecal baclofen therapy for dysautonomia. *Brain Inj*. 2012; 26(12): 1451–1463.
 25. Fernandez-Ortega J.F., Prieto-Palomino M.A., Garcia-Caballero M., et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: clinical and prognostic implications. *J. Neurotrauma*. 2012; 29(7): 1364–1370.
 26. Bartolo M., Bargellesi S., Castioni C.A., et al. Mobilization in early rehabilitation in intensive care unit patients with severe acquired brain injury: An observational study. *J. Rehabil. Med*. 2017; 49(9): 715–722.
 27. Riganello F., Cortese M.D., Arcuri F., et al. Autonomic Nervous System and Outcome after Neuro-Rehabilitation in Disorders of Consciousness. *J. Neurotrauma*. 2016; 33(4): 423–424.
 28. Esterov D., Greenwald B.D. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci*. 2017; 7(8): pii: E100.
 29. Hilz M.J., Wang R., Markus J., et al. Severity of traumatic brain injury correlates with long-term cardiovascular autonomic dysfunction. *J. Neurol*. 2017; 264(9): 1956–1967.
 30. Hinson H.E., Schreiber M.A., Laurie A.L., et al. Early fever as a predictor of paroxysmal sympathetic hyperactivity in traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil*. 2017; 32(5): E50–E54.
 31. Mathew M., Deepika A., Shukla D., et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016; 158(11): 2047–2052.
 32. Formisano R., Contrada M., Aloisi M., et al. Improvement rate of patients with severe brain injury during post-acute intensive rehabilitation. *Neurol. Sci*. 2018; 39(4): 753–755.
 33. Sykora M., Czosnyka M., Liu X., et al. Autonomic Impairment in Severe Traumatic Brain Injury: A Multimodal Neuromonitoring Study. *Crit. Care Med*. 2016; 44(6): 1173–1181.
 34. Rincon F., Hunter K., Schorr C., et al. The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study. *J. Neurosurg*. 2014; 121(4): 950–960.
 35. Feng Y., Zheng X., Fang Z. Treatment Progress of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity after Acquired Brain Injury. *Pediatr. Neurosurg*. 2015; 50(6): 301–309.
 36. Samuel S., Allison T.A., Lee K., Choi H.A. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *J. Neurosci. Nurs*. 2016; 48(2): 82–89.
 37. May C.C., Oyler D.R., Parli S.E., Talley C.L. Rectal propranolol controls paroxysmal sympathetic hyperactivity: a case report. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(4): e27–31.
 38. Allen N.M., Lin J.P., Lynch T., King M.D. Status dystonicus: a practice guide. *Dev. Med. Child Neurol*. 2014; 56(2): 105–112.
 39. Peng Y., Haifeng Z., Haodong C., et al. Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Oncotarget*. 2017; 8(40): 69012–69019.
 40. Jiang L., Hu M., Lu Y., et al. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J. Clin. Anesth*. 2017; 40: 25–32.
 41. Chen Y., Zhang X., Zhang B., et al. Dexmedetomidine reduces the neuronal apoptosis related to cardiopulmonary bypass by inhibiting activation of the JAK2-STAT3 pathway. *Drug Des. Devel. Ther*. 2017; 11:2787–2799.
 42. Xu K.L., Liu X.Q., Yao Y.L., et al. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem. Biophys Res. Commun*. 2018; 495(1): 421–426.
 43. Yamanaka D., Kawano T., Nishigaki A., et al. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J. Anesth*. 2017; 31(1): 25–35.
 44. Hu J., Vacas S., Feng X., et al. Dexmedetomidine Prevents Cognitive Decline by Enhancing Resolution of High Mobility Group Box 1 Protein-induced Inflammation through a Vagomimetic Action in Mice. *Anesthesiology*. 2018; 128(5): 921–931.
 45. Carod-Artal F.J. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin. Auton. Res*. 2018; 28(1): 67–81.
 46. Godbolt A.K., Stenberg M., Jakobsson J., et al. Complications during recovery from severe traumatic brain injury: frequency and associations with outcome. *BMJ Open*. 2015; 5(4): e007208.
 47. Quek A.M., Britton J.W., McKeon A., et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch. Neurol*. 2012; 69(5): 582–593.
 48. Bauer J., Becker A.J., Elyaman W., et al. Innate and adaptive immunity in human epilepsies. *Epilepsia*. 2017; 58(Suppl. 3): 57–68.
 49. Gaddam S.S., Buell T., Robertson C.S. Systemic manifestations of traumatic brain injury. *Handb. Clin. Neurol*. 2015; 127: 205–218.
 50. Shin S.S., Dixon C.E. Alterations in Cholinergic Pathways and Therapeutic Strategies Targeting Cholinergic System after Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma*. 2015; 32(19): 1429–1440.
 51. Lu J., Goh S.J., Tng P.Y., et al. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2009; 14: 3795–3813.
 52. Toklu H.Z., Tümer N. Oxidative Stress, Brain Edema, Blood–Brain Barrier Permeability, and Autonomic Dysfunction from Traumatic Brain Injury. In: *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015.
 53. Dash P.K., Zhao J., Kobori N., et al. Activation of Alpha 7 Cholinergic Nicotinic Receptors Reduce Blood-Brain Barrier Permeability following Experimental Traumatic Brain Injury. *J. Neurosci*. 2016; 36(9): 2809–2818.
 54. Frasca M.G., Szykaruk M., Prout A.P., et al. Decreased neuroinflammation correlates to higher vagus nerve activity fluctuations in near-term ovine fetuses: a case for the afferent cholinergic anti-inflammatory pathway? *J. Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 103.
 55. Nicholls A.J., Wen S.W., Hall P., et al. Activation of the sympathetic nervous system modulates neutrophil function. *J. Leukoc. Biol*. 2018; 103(2): 295–309.
 56. Han C., Rice M.W., Cai D. Neuroinflammatory and autonomic mechanisms in diabetes and hypertension. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2016; 311(1): 32–41.
 57. Hung C.Y., Tseng S.H., Chen S.C., et al. Cardiac autonomic status is associate with spasticity in post-stroke patients. *Neurorehabilitation*. 2014; 34(2): 227–233.
 58. Garrison M.K., Schmit B.D. Flexor reflex decreases during sympathetic stimulation in chronic human spinal cord injury. *Exp. Neurol*. 2009; 219(2): 507–515.
 59. Bickelhaupt B., Richard M., Trbovich M. Advanced Hip Osteoarthritis Causing Autonomic Dysreflexia and Severe Spasticity in a Patient With Spinal Cord Injury: *PMR*. 2017; 9(10): 1047–1050.
 60. Canon S., Shera A., Phan N.M., et al. Autonomic dysreflexia during urodynamics in children and adolescents with spinal cord injury or severe neurologic disease. *J. Pediatr. Urol*. 2015; 11(1): 32.e1–4.
 61. Marina N., Turovsky E., Christie I.N., et al. Brain metabolic sensing and metabolic signaling at the level of an astrocyte. *Glia*. 2017; 66(6): 1185–1199.
 62. Maldonado-Ruiz R., Fuentes-Mera L., Camacho A. Central Modulation of Neuroinflammation by Neuropeptides and Energy-Sensing Hormones during Obesity. *Biomed. Res. Int*. 2017; 2017: 7949582.
 63. Costa J., Moreira A., Moreira P., et al. Effects of weight changes in the autonomic nervous system: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr*. 2018; pii: S0261-5614(18)30006-2.
 64. Wang Y.Y., Lin S.Y., Chuang Y.H., et al. Endocrinology. Activation of hepatic inflammatory pathways by catecholamines is associated with hepatic insulin resistance in male ischemic stroke rats. 2014; 155(4): 1235–1246.

65. Rothberg L.J., Lees T., Clifton-Bligh R., Lal S. Association Between Heart Rate Variability Measures and Blood Glucose Levels: Implication for Noninvasive Glucose Monitoring for Diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2016; 18(6): 366–376.
66. Croizier S., Prevot V., Bouret S.G. Leptin Controls Parasympathetic Wiring of the Pancreas during Embryonic Life. *Cell Rep.* 2016; 15(1): 36–44.
67. Meyer M.L., Gotman N.M., Soliman E.Z., et al. Association of glucose homeostasis measures with heart rate variability among Hispanic/Latino adults without diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15: 45.
68. Yahagi N. Hepatic Control of Energy Metabolism via the Autonomic Nervous System. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017; 24(1): 14–18.
69. Flak J.N., Arble D., Pan W., et al. A leptin-regulated circuit controls glucose mobilization during noxious stimuli. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(8): 3103–3113.
70. Hill J.W., Faulkner L.D. The Role of the Melanocortin System in Metabolic Disease: New Developments and Advances. *Neuroendocrinology.* 2017; 104(4): 330–346.
71. Gavini C.K., Jones W.C., Novak C.M. Ventromedial hypothalamic melanocortin receptor activation: regulation of activity energy expenditure and skeletal muscle thermogenesis. *J. Physiol.* 2016; 594(18): 5285–5301.
72. Zhang Z., Boelen A., Bisschop P.H., et al. Hypothalamic effects of thyroid hormone. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 458: 143–148.
73. Gao H., Molinas A.J., Miyata K., et al. Overactivity of Liver-Related Neurons in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus: Electrophysiological Findings in db/db Mice. *J. Neurosci.* 2017; 37(46): 11140–11150.
74. Isaacs D., Prasad-Reddy L., Srivastava S.B. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2016; 73(19): 1493–1507.
75. Khound R., Taher J., Baker C., et al. GLP-1 Elicits an Intrinsic Gut-Liver Metabolic Signal to Ameliorate Diet-Induced VLDL Overproduction and Insulin Resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37(12): 2252–2259.
76. Poher A.L., Tschöp M.H., Müller T.D. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides.* 2018; 100: 236–242.
77. Prates K.V., de Oliveira J.C., Malta A., et al. Sympathetic innervation is essential for metabolic homeostasis and pancreatic beta cell function in adult rats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; pii: S0303-7207(17)30516-6.
78. Wang W., Meng X., Yang C., et al. Brown adipose tissue activation in a rat model of Parkinson's disease. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2017; 313(6): E731–E736.
79. Almundarij T.I., Gavini C.K., Novak C.M. Suppressed sympathetic outflow to skeletal muscle, muscle thermogenesis, and activity energy expenditure with calorie restriction. *Physiol. Rep.* 2017; 5(4): pii: e13171.
80. Vaughn A.C., Cooper E.M., DiLorenzo P.M., et al. Energy-dense diet triggers changes in gut microbiota, reorganization of gut brain vagal communication and increases body fat accumulation. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2017; 77(1): 18–30.
81. Brzozowski B., Mazur-Bialy A., Pajdo R., et al. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Curr. Neuropharmacol.* 2016; 14(8): 892–900.
82. Halmos T., Suba I. Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. *Orv. Hetil.* 2016; 157(1): 13–22.
83. Houlden A., Goldrick M., Brough D., et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav. Immun.* 2016; 57: 10–20.
84. Sen T., Cawthon C.R., Ihde B.T., et al. Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiol. Behav.* 2017; 173:305–317.
85. Kigerl K.A., Mostacada K., Popovich P.G. Gut Microbiota Are Disease-Modifying Factors After Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(1): 60–67.
86. Toledo C., Andrade D.C., Lucero C., et al. Contribution of peripheral and central chemoreceptors to sympatho-excitation in heart failure. *J. Physiol.* 2017; 595(1): 43–51.
87. Moreira T.S., Takakura A.C., Czeisler C., Otero J.J. Respiratory and autonomic dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *J. Neurophysiol.* 2016; 116(2): 742–752.
88. Iturriaga R. Translating carotid body function into clinical medicine. *J. Physiol.* 2017.
89. Prabhakar N.R., Peng Y.J. Oxygen Sensing by the Carotid Body: Past and Present. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 977: 3–8.
90. Kouakam C., Stephan-Blanchard E., Léké A., et al. The hypoxic test in preterm neonates reinvestigated. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(4): 483–491.
91. Tubek S., Niewinski P., Reczuch K., et al. Effects of selective carotid body stimulation with adenosine in conscious humans. *J. Physiol.* 2016; 594(21): 6225–6240.
92. Niewinski P., Janczak D., Rucinski A., et al. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19(3): 391–400.
93. Mansukhani M.P., Wang S., Somers V.K. Chemoreflex physiology and implications for sleep apnoea: insights from studies in humans. *Exp. Physiol.* 2015; 100(2): 130–135.
94. Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Role of the Carotid Body Chemoreflex in the Pathophysiology of Heart Failure: A Perspective from Animal Studies. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 860: 167–185.
95. Miller A.J., Sauder C.L., Cauffman A.E., et al. Endurance training attenuates the increase in peripheral chemoreflex sensitivity with intermittent hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 312(2):R223–R228.
96. Geraldés V., Carvalho M., Goncalves-Rosa N., et al. Lead toxicity promotes autonomic dysfunction with increased chemoreceptor sensitivity. *Neurotoxicology.* 2016; 54: 170–177.
97. Trembach N., Zabolotskikh I. Recruitment Maneuver in Elderly Patients with Different Peripheral Chemoreflex Sensitivity during Major Abdominal Surgery. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 2974852.
98. Mirizzi G., Giannoni A., Ripoli A., et al. Prediction of the Chemoreflex Gain by Common Clinical Variables in Heart Failure. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153510.

Поступила 22.05.2018