

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ АНЕСТЕЗИЯ С УЧЕТОМ ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

П.А. Волков^{1,2} , В.А. Гурьянов¹ 

¹ Кафедра анестезиологии-реаниматологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² ЗАО МРЦ «Клиника К+31», Москва, Россия

Актуальность. Адекватность неспецифических периоперационных приспособительных реакций адаптационного синдрома в первую очередь зависит от исходного состояния и взаимодействия отделов автономной нервной системы. Удовлетворительное состояние регуляции физиологических систем, основанное на принципах функционального синергизма и относительного антагонизма ее симпатического и парасимпатического компонентов, может легко нарушаться из-за несбалансированного фармакологического воздействия во время анестезии. В результате вегетативной дисфункции независимо от причины ее развития, исходной или ятрогенной, может произойти срыв адаптации с развитием гемодинамических сдвигов и послеоперационных осложнений.

За последнее время существенно возросло количество публикаций отечественных и зарубежных авторов, демонстрирующих преимущества интраоперационного использования нового селективного α_2 -адреностимулирующего препарата — дексмететомидина. Тем не менее назначение препарата, имеющего столь выраженное влияние на автономную нервную систему, без учета исходного вегетативного статуса может привести к катастрофическим последствиям.

Материал и методы. Нами был проведен сравнительный анализ взаимосвязи изменений гемодинамических показателей и вегетативного статуса во время сбалансированной анестезии, где в качестве одной из составляющих компонента анальгезии использован дексмететомидин.

Результаты. Было показано, что холинолитическая премедикация и уменьшение скорости введения дексмететомидина у пациентов с парасимпатикотонией не только позволяют избежать снижения сердечного индекса во время операции, но и сопровождаются физиологически более выгодным перераспределением детерминант кровообращения.

Заключение. Кроме того, результаты работы свидетельствуют о неизменном качестве анальгезии в случае уменьшения дозы дексмететомидина у парасимпатотоников.

- **Ключевые слова:** автономная нервная система, дексмететомидин, мультимодальная анальгезия

Для корреспонденции: Волков Павел Александрович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ЗАО МРЦ «Клиника К+31», Москва, Россия; e-mail: volkovpavel@yandex.com

Для цитирования: Волков П.А., Гурьянов В.А. Дифференцированная анестезия с учетом вегетативного тонуса при лапароскопических операциях. Вестник интенсивной терапии. 2017;2:26–30. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-2-26-30

Поступила: 15.01.2017

VARIED ANESTHESIA DEPENDING ON AUTONOMIC TONE DURING LAPAROSCOPIC SURGERY

P.A. Volkov^{1,2} , V.A. Guryanov¹ 

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Clinic K+31, Moscow, Russia

Introduction. Adequacy of nonspecific perioperative adaptive reactions of the adaptation syndrome, in the first place, depends on the initial state and interaction of the autonomic nervous system. The satisfactory state of the regulation of physiological system, based on the principles of functional synergy and the relative antagonism of its sympathetic and parasympathetic components, can easily be disrupted by unbalanced pharmacological effects during anesthesia. As a result of autonomic dysfunction, regardless of the cause of its development, the initial or iatrogenic, adaptation failure may occur with the development of hemodynamic changes and postoperative complications. Recently, the number of publications by domestic and foreign authors that demonstrate the advantages of intraoperative use of a new selective α_2 -adrenoagonist drug, dexmedetomidine, has significantly increased. Nevertheless, the appointment of a drug with such pronounced effect on the autonomic nervous system, without regard to the initial vegetative status, can lead to catastrophic consequences. *Material and Methods.* We conducted a comparative analysis of the relationship between changes in hemodynamic parameters and vegetative status during balanced anesthesia, where dexmedetomidine was used as part of the analgesia component. *Results.* It has been shown that cholinolytic premedication and a decrease in the rate of dexmedetomidine administration in patients with parasympatonia not only allow to avoid a decrease in the cardiac index during the operation, but also are accompanied by a physiologically more beneficial redistribution of blood circulation determinants. *Conclusion.* In addition, the results of the work indicate an unchanged quality of analgesia in the case of a decrease in the dose of dexmedetomidine in patients with parasympatonia.

- **Keywords:** autonomic nervous system, dexmedetomidine, multimodal analgesia

For correspondence: Pavel A. Volkov — anesthesiologist-resuscitator of Department of anesthesiology and reanimatology, JSC Inter Regional Center «Klinka K+31», Moscow, Russia; e-mail: volkovpavel@yml.com

For citation: Volkov PA, Guryanov VA. Varied Anesthesia Depending on Autonomic Tone During Laparoscopic Surgery. Intensive Care Herald. 2017;2:26–30. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-2-26-30

Received: 15.01.2017



Введение. Одним из важных упущений современной медицины, и анестезиологии в частности, является негласный запрет парадигмы адаптации, отвергнутой идеологией европейской медицины [1]. Любые рассуждения об интраоперационной динамике состояния автономной нервной системы (АНС), важнейшего механизма приспособления организма человека, вызывают у большинства практикующих анестезиологов только скепсис или иронию.

Эндоскопические операции, несмотря на свою «малоинвазивность», представляют собой серьезнейшую нагрузку на сердечно-сосудистую систему [2]. Резкие колебания давления в брюшной полости, приводящие к значимым изменениям показателей пред- и постнагрузки, должны неизбежно сопровождаться формированием адекватной приспособительной реакции. С этой позиции предварительная оценка, равно как и динамический анализ состояния АНС, представляется первостепенной задачей, особенно у пожилых пациентов [3].

Не так давно в качестве составляющей анальгетического компонента общей анестезии, появилась возможность использовать новый селективный α_2 -адреностимулирующий препарат — дексмететомидин. Уникальным отличительным свойством препаратов этой группы является их способность контролировать нейровегетативный компонент интегративной болевой реакции [4]. Однако, в подтверждение наших предварительных рассуждений, это положительное качество рассматривается в отрыве от целого организма. Выбор дозы дексмететомидина совершенно не учитывает исходное состояние вегетативного статуса.

Выдвигаемая нами гипотеза заключается в том, что, принимая во внимание исходное состояние АНС, мы сможем не только развить преимущества сбалансированного мультимодального подхода, но и предотвратить развитие основных негативных эффектов дексмететомидина.

Материалы и методы. Исследование проведено у 100 пациентов, проходивших стационарное лечение в клинике «K+31» в период с 2013 по 2015 г. Критерием включения являлось наличие показаний к общей анестезии для обеспечения мало- и среднетравматичных хирургических вмешательств, выполненных лапароскопическим доступом. Критериями исключения из исследования служили наличие тяжелой сопутствующей патологии (ASA IV–V), экстренный характер операции, исходная брадикардия [частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 45 в минуту], нарушение ритма сердца по типу мерцательной аритмии. Дополнительными причинами исключения пациентов

во время исследования были переход на лапаротомию, кровопотеря объемом более 300 мл, необходимость применения норадреналина. Среди отобранных пациентов мужчин было 27 (27 %) и женщин — 73 (73 %). Средний возраст составлял $46,3 \pm 11,48$ лет (от 18 до 62).

Всем пациентам проводили общую комбинированную анестезию на основе севофлурана. Анальгетический компонент анестезии был представлен сочетанием опиоидного (фентанил) и адренергического (дексмететомидин) подкомпонентов. При этом темп введения фентанила был исходно снижен у всех пациентов. Поводом к принятию такого решения послужил ряд исследований отечественных и зарубежных авторов, а также наш собственный опыт [3, 5]. Введение фентанила осуществляли в дозе $0,04–0,08$ мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ на этапах доступа и мобилизации с последующим снижением до $0,01–0,03$ мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. Необходимость коррекции скорости введения фентанила косвенно оценивали на основе анализа показателей гемодинамики. Инфузию фентанила прекращали одновременно с отключением дексмететомидина при десуфляции газа из брюшной полости. Функциональные параметры сердечно-сосудистой и дыхательной систем — ЧСС, артериальное давление (АД), SpO₂, а также показатели центральной гемодинамики [ударный индекс (УИ) и сердечный индекс (СИ)] регистрировали с помощью мониторов «Life Scope» фирмы Nihon Kohden (Япония) на следующих этапах: I — исходно, II — после болюса дексмететомидина, III — после вводной анестезии, IV — после интубации трахеи, V — после нагнетания газа в брюшную полость, VI — после изменения положения операционного стола, VII — середина операции, VIII — конец операции, IX — перед экстубацией, X — после экстубации.

Было сформировано две группы пациентов. В 1-й группе ($n = 50$) анестезиологическую тактику строили с учетом информации об исходном состоянии АНС. У пациентов 2-й группы ($n = 50$) вегетативную активность не учитывали.

Для получения информации о доминирующем состоянии вегетативного тонуса использовали опросник «Вегетативный скрининг» [6]. Метод предполагает субъективную оценку пациентом интегративных показателей различных функциональных систем в состоянии «относительного покоя». Анкета выдавалась во время предоперационного осмотра анестезиологом и заполнялась пациентом в домашних условиях накануне операции. Для оценки динамики состояния вегетативной активности, а точнее, ее влияния на сердечно-сосудистую систему, использовали вегетативный индекс Кердо (ИК): $ИК = (1 - АДди-$

аст / ЧСС) × 100. За состояние вегетативного равновесия (эйтония) были приняты значения ИК в пределах 0 ± 10 . Смещение индекса в сторону положительных значений (более +10) расценивали как преобладание симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, в сторону отрицательных значений (менее -10) — преобладание парасимпатических влияний [7].

Через 2–3 мин после поступления в операционную рассчитывали ИК, делали премедикацию атропином (по показаниям) и начинали введение нагрузочной дозы дексмететомидина. Пациентам в группе 2 атропин в дозе $0,01 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ назначали только в случаях брадикардии с ЧСС менее 50 в минуту. Пациентам 1-й группы атропин вводили при наличии исходной парасимпатикотонии. У всех пациентов, за исключением части пациентов 1-й группы, с исходной парасимпатикотонией, нагрузочная доза дексмететомидина составляла $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ должной массы тела, поддерживающая доза — $0,4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Пациентам 1-й группы с парасимпатикотонией нагрузочную дозу назначали из расчета $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ должной массы тела, а поддерживающую дозу — $0,2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$.

После завершения операции, выхода из анестезии и экстубации трахеи пациенты поступали в палату постнаркозного восстановления для краткосрочного наблюдения. Интенсивность боли [визуально-аналоговая шкала (ВАШ) от 0 до 10 баллов] и степень остаточной седации (шкала Ramsey) оценивали сразу при поступлении в палату пробуждения, через 60, 120 мин и перед переводом в профильное отделение.

Основными позициями оценки результатов исследования были интраоперационный гемодинамический профиль, динамика вегетативного тонуса, течение раннего послеоперационного периода, наличие интра- и послеоперационных осложнений.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программы Statistica 8.0 (Stat Soft, США). Для сравнения групп использовали параметрические (с помощью t-критерия Стьюдента) и непараметрические (с помощью критерия Манна—Уитни—Вилкоксона) методы статистической обработки. Достоверность признавалась при вероятности ошибки $p \leq 0,05$.

Результаты. По основным признакам (пол, возраст, характер сопутствующих заболеваний, объем оперативного вмешательства, продолжительность операции и анестезии) группы были сопоставимы. Предоперационная оценка тонуса АНС дала следующие результаты: 70 % ($n = 70$) пациентов были парасимпатотониками, 8 % ($n = 8$) — нормотониками и 22 % ($n = 22$) — симпатотониками. Причем данные, полученные при расчете ИК в операционной, практически полностью совпадали с результатами анализа по системе «Вегетативный скрининг» в предоперационном периоде.

В контрольной группе необходимости в премедикации атропином не было ни у одного пациента (исходная ЧСС > 50 в минуту у всех пациентов). Введение нагрузочной дозы дексмететомидина у пациентов контрольной группы привело к увеличению числа пациентов с парасимпатикотонией с 74 ($n = 37$) до 92 % ($n = 46$) и статистически значимому снижению ИК с -13 (-25; 3) до -31 (-41; -18) ($p < 0,01$, U-критерий Манна—Уитни). Дифференцированная премедикация и выбор нагрузочной дозы дексмететомидина у пациентов 1-й группы сопровождались рациональной коррекцией исходной дисфункции АНС: число парасимпатотоников и симпатотоников снизилось соответственно с 72 ($n = 36$) до 42 % ($n = 21$) и с 18 ($n = 9$) до 12 % ($n = 6$), а количество нормотоников возросло с 6 ($n = 3$) до 46 % ($n = 23$) ($p < 0,05$ во всех случаях, T-критерий Уилкоксона). У этих пациентов, кроме того, ИК перед индукцией анестезии оказался выше как по сравнению с исходным — 2 (-4; 4) и -17 (-25; -4) ($p < 0,01$, U-критерий Манна—Уитни), так и по сравнению с пациентами 2-й группы — 2 (-4; 4) и -31 (-41; -18) ($p < 0,01$, U-критерий Манна—Уитни).

Динамика показателей системы кровообращения приведена в табл. 1. Введение нагрузочной дозы дексмететомидина сопровождается снижением СИ у всех пациентов. Тем не менее снижение разовой производительности сердца по отношению к исходной достигло границ статистической значимости только у пациентов 2-й группы ($p = 0,027$, t-критерий Стьюдента для независимых выборок). Границы статистической значимости на момент окончания введения нагрузочной дозы достигли также различия в величине СИ между сравниваемыми группами ($p < 0,001$, t-критерий Стьюдента для независимых выборок).

Таблица 1

Изменение гемодинамических показателей в ответ на введение нагрузочной дозы дексмететомидина ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа 1			Группа 2		
	Исх.	П/инд.	Δ	Исх.	П/инд.	Δ
ЧСС, уд/мин	$74 \pm 12,5$	$66 \pm 7,6$	-11 %	$76 \pm 12,7$	$60 \pm 7,4$	-21 %
АДсист, мм рт. ст.	$141 \pm 19,4$	$127 \pm 15,0$	-10 %	$140 \pm 16,8$	$128 \pm 14,0$	-9 %
УИ, мл/м ²	$47 \pm 5,8$	$47 \pm 6,9$	0	$48 \pm 6,2$	$45 \pm 7,1^*$	-6 %
СИ, л/(мин·м ²)	$3,6 \pm 0,66$	$3,1 \pm 0,48^*$	-14 %	$3,7 \pm 0,69$	$2,7 \pm 0,48^{*,\Delta}$	-27 %

Исх. — исходный показатель; П/инд. — перед индукцией анестезии.

* $p < 0,05$ между исходным показателем и перед индукцией анестезии.

Δ $p < 0,05$ между группами после введения нагрузочной дозы.

Таблица 2

Интраоперационные изменения гемодинамических показателей ($M \pm \sigma$)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
ЧСС, уд./мин	1-я гр.	74 ± 12,5	66 ± 7,6	59 ± 6,6	60 ± 7,2	61 ± 6,8	61 ± 6,8	60 ± 5,7	59 ± 5,3	57 ± 5,3	67 ± 7,4
	2-я гр.	76 ± 12,7	60 ± 7,4*	55 ± 3,8*	56 ± 5,0*	57 ± 4,9*	56 ± 5,3*	56 ± 4,6*	54 ± 4,2*	52 ± 3,9*	61 ± 5,9*
УИ, мл/м ²	1-я гр.	47 ± 5,8	47 ± 6,9	45 ± 6,6	46 ± 6,8	45 ± 7,1	45 ± 7,2	45 ± 7,0	46 ± 6,9	46 ± 7,1	48 ± 6,8
	2-я гр.	48 ± 6,2	45 ± 7,1	43 ± 7,0	43 ± 6,5*	42 ± 6,9*	41 ± 6,5*	41 ± 6,4*	41 ± 6,4*	41 ± 6,9*	44 ± 7,1*
СИ, л/(мин·м ²)	1-я гр.	3,6 ± 0,66	3,1 ± 0,48	2,7 ± 0,46	2,7 ± 0,49	2,7 ± 0,53	2,7 ± 0,46	2,7 ± 0,40	2,7 ± 0,40	2,6 ± 0,43	3,2 ± 0,44
	2-я гр.	3,7 ± 0,69	2,7 ± 0,48*	2,4 ± 0,36*	2,4 ± 0,39*	2,4 ± 0,39*	2,3 ± 0,31*	2,3 ± 0,33*	2,2 ± 0,30*	2,1 ± 0,34*	2,7 ± 0,38*

I–X — этапы регистрации показателей.

* $p < 0,05$ между группами.

Таблица 3

Частота неблагоприятных эффектов дексмететомидина

Гемодинамические инциденты	1-я группа	2-я группа	p
Брадикардия (дополнительное назначение атропина)	8 % ($n = 4$)	36 % ($n = 18$)	< 0,001
Исключены из исследования (назначение норадrenalина)	6 % ($n = 3$)	8 % ($n = 4$)	0,784
Гипокинетический тип кровообращения [СИ < 2,5 л/(мин·м ²)]	6 % ($n = 3$)	42 % ($n = 21$)	< 0,001

Интраоперационный период. Интраоперационная динамика изменений основных детерминант кровообращения представлена в табл. 2. В группе пациентов, у которых назначение дексмететомидина проводили без учета состояния АНС, величина СИ на всех этапах операции была достоверно ниже. Назначение стандартной дозы дексмететомидина у парасимпатотоников сопровождалось снижением УИ. Как следствие однонаправленных изменений УИ и ЧСС, среди пациентов 2-й группы было максимальное число тех, у кого значения СИ во время операции опускались ниже 2,5 л/(мин·м²).

Различия в частоте неблагоприятных последствий назначения дексмететомидина наглядно подтверждают нашу гипотезу о необходимости коррекции дозы в зависимости от состояния АНС (табл. 3).

Интересно, что по остальным сравниваемым критериям группы были статистически абсолютно однородны. Мы не получили достоверных различий ни в цифрах интраоперационного расхода фентанила, ни в концентрации ингаляционного анестетика, ни в субъективной оценке выраженности болевых ощущений после операции, ни в показателях скорости послеоперационного восстановления.

Обсуждение. Необходимость дифференцированной премедикации, учитывающей состояние АНС, уже неоднократно была показана многими авторами [3, 6]. Наиболее важным результатом нашей работы стала демонстрация порогового значения исходного состояния АНС в вы-

боре соответствующей дозы дексмететомидина во время операции. Сочетанное использование холинолитической премедикации и уменьшения дозы дексмететомидина у пациентов 1-й группы с парасимпатикотонией если даже не приводило к восстановлению вегетативного равновесия, то по крайней мере не усугубляло дисфункцию, как это происходило в контрольной группе.

Анализ гемодинамических показателей на фоне коррекции дозы дексмететомидина в зависимости от вегетативного тонуса обнаружил благоприятное для состояния сердечно-сосудистой системы перераспределение основных детерминант кровообращения. Тактика анестезии, учитывающая состояние АНС, позволяет выгодно избежать снижения СИ и развития состояния гипоперфузии у пациентов с исходной парасимпатикотонией. Достижение необходимых значений СИ на фоне снижения ЧСС в этих случаях происходит за счет снижения сосудистого тонуса и увеличения УИ.

Результаты работы свидетельствуют о неизменном качестве анальгезии в случае уменьшения дозы дексмететомидина у парасимпатотоников. На наш взгляд, рациональным объяснением этому факту может стать двухуровневое действие дексмететомидина. В результате взаимодействия с α_{2A} -адренорецепторами ствола головного мозга подавляется нейровегетативный компонент стресс-реакции организма на болевой раздражитель [8]. В то же время при активации тех же рецепторов в области заднего рога спинного мозга напрямую подавляется проведение воз-

буждения по терминалям чувствительных афферентов [9]. Учитывая, что у пациентов с парасимпатикотонией, имеющих функциональную недостаточность гомеостатической активности симпатического отдела АНС в рамках стресс-реакции маловероятно, единственной целью назначения α_2 -адреноагониста является модуляция проведения ноцицептивных стимулов в задних рогах спинного мозга. А как подсказывает опыт использования других анальгетических адъювантов (например, клонидина или кетамина), реализация антиноцицептивных эффектов возможна при более низких дозировках [3, 10].

Выводы

1. Около 70 % пациентов, направляемых на плановые мало- и среднетравматичные лапароскопические операции, имеют преобладание парасимпатического тонуса.
2. Назначение премедикации атропином и уменьшение в 2 раза интраоперационной дозы дексмететомидина у пациентов с парасимпатикотонией предотвращает развитие брадикардии и критическое снижение СИ.
3. Обоснованное снижение интраоперационной дозы дексмететомидина в зависимости от состояния АНС не оказывает отрицательного влияния ни на качество обезболивания, ни на скорость послеоперационного восстановления, при этом сопровождается физиологически более выгодным перераспределением детерминант кровообращения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Авторы производили дооперационную оценку физического статуса пациентов, принимали непосредственное участие в анестезиологическом обеспечении всех операций вместе с сотрудниками клиники. Авторы непосредственно принимали участие в разработке дизайна и протоколов исследования. Производили обработку протоколов исследования, систематизацию полученных данных, формирование групп исследования, статистическую обработку полученных данных и анализ полученных результатов.

ORCID авторов

Волков П.А. — 0000-0003-0437-9655

Гурьянов В.А. — 0000-0003-1790-9432

Литература/References

1. Носырев С.П., Коваленко А.Н. Основания анестезиологии и реаниматологии. М.: Ключ-С, 2014. [Nosyrev S.P., Kovalenko A.N. Osnovaniya anesteziologii i reanimatologii. Moscow: Kluch-S Publ.; 2014. (In Russ)]
2. Оболенский С.В., Лебединский К.М., Шавель А.Г. и др. Анестезиологическое обеспечение эндовидеохирургических операций. В кн.: Видеозендоскопические вмешательства на органах живота, груди и забрюшинного пространства: Под ред. А.Е. Борисова. СПб.: ЭФА, 2002: 25–47. [Obolenskii S.V., Lebedinskii K.M., Shavel' A.G. et al. Anesteziologicheskoe obeshpechenie endovideohirurgicheskikh operatsii. In: Borisov A.E. Videojendoskopicheskie vmeshatel'stva na organah zhivota, grudi i zabrjushinnogo prostranstva. St.-Petersburg: EFA; 2002: 25–47. (In Russ)]
3. Гурьянов В.А. Современная многокомпонентная сбалансированная анестезия: оптимизация оценки операционно-анестезиологического риска, предоперационной подготовки и компонента анальгезии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. [Gur'janov V.A. Sovremennaja mnogokomponentnaja sbalansirovannaja anesteziya: optimizatsiya ocenki operacionno-anesteziologicheskogo riska, predoperacionnoj podgotovki i komponenta analgezii [dissertation]. Moscow, 2003. (In Russ)]
4. Piao G., Wu J. Systematic assessment of dexmedetomidine as an anesthetic agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch. Med. Sci. 2014; 10(1): 19–24. doi: 10.5114/aoms.2014.40730.
5. Blaudszun G., Lysakowski C., Elia N., Tramer M.R. Effect of perioperative systemic α_2 -agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. 2012; 116(6): 312–322. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825681cb.
6. Микаелян К.П. Дифференцированная премедикация и вводная анестезия с учетом вегетативного статуса при операциях на позвоночнике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Mikaeljan K.P. Differencirovannaja premedikatsiya i vvodnaja anesteziya s uchetom vegetativnogo statusa pri operacijah na pozvonochnike [dissertation]. Moscow, 2013. (In Russ)]
7. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. Ageing Res. Rev. 2006; 5: 33–51. doi: 10.1016/j.arr.2005.07.001.
8. MacDonald E., Kobilka B.K., Scheinin M. Gene targeting — homing in on alpha2-adrenoceptor-subtype function. Trends Pharmacol. Sci. 1997; 18(6): 211–219.
9. Overland A.C., Kitto K.F., Chabot-Dore A.J. et al. Protein kinase C mediates the synergistic interaction between agonists acting at alpha2-adrenergic and delta-opioid receptors in spinal cord. J. Neurosci. 2009; 29(42): 13264–13273. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1907-09.2009.
10. Карелов А.Е., Лебединский К.М. Анальгетические адъюванты или альтернативные анальгетики? Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2013; 6: 72–80. [Karelov A.E., Lebedinskii K.M. Anal'geticheskie ad'juvanty ili alternativnye anal'getiki? Vestn. anesteziol. i reanimatol. 2013; 6: 72–80. (In Russ)]