

УДК 616-001-002.3-06:616.432+616.45

А.И. Фабер, А.Д. Есаулов, С.Е. Золотухин, Л.П. Линчевская, Т.И. Марченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Несмотря на достигнутые успехи при лечении пострадавших в начальном периоде травматической болезни (при шоке), летальность в постшоковом ее периоде остается по-прежнему высокой [3, 10-12]. Такой уровень летальности обусловлен развитием полиорганной недостаточности, а также различными гнойно-воспалительными осложнениями, в первую очередь, легких, поврежденных внутренних органов и покровных тканей [1, 2, 12]. Показано, что при легком течении ТБ различные осложнения возникают примерно у 50–60% пострадавших, при течении средней тяжести – у 80%, а при тяжелом – практически у всех [12].

В механизмах, направленных на восстановление целостности организма при тяжелой механической травме большое значение играет гипоталамо-гипофизарно – надпочечниковая система (ГНС) [4-6]. В настоящее время нарушение функционирования этой системы при развитии гнойно-воспалительных осложнений в постшоковом периоде травматической болезни изучено недостаточно, что сдерживает разработку новых средств и методов их профилактики и лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление механизмов расстройств функционирования ГНС при развитии гнойно-воспалительных осложнений с шоковым несмертельным и нешоковым типом посттравматической реакции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 66 белых беспородных крысах обоего пола половозрелого возраста весом 220-240 г. Все животные содержались на стандартном рационе и свободном доступе к пище и воде в условиях вивария. Тяжелую механическую травму моделировали путем дозированного воздействия на два бедра крысы электромагнитным ударником силой 250 Н/см² в количестве 50 ударов [6]. Индивидуальную реак-

тивность организма в динамике посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного С.Е. Золотухиным метода измерения кожно-гальванического рефлекса [6]. На основании значений электропроводности кожи в динамике 4-х часов дифференцировали 3 типа посттравматической реакции.

Первый тип – «шоковый смертельный». У крыс с этим типом развивался травматический шок, подтверждаемый данными величины АД, ЧСС и частоты дыхания. Продолжительность жизни животных не превышала суток (18,2±3,1 ч). Шоковый смертельный тип обычно регистрировали с частотой 40%.

Второй тип посттравматической реакции – «шоковый несмертельный». Травматический шок у крыс с таким типом развивался, но его тяжесть была меньше по сравнению группой животных, в которой имел место первый тип реакции. Продолжительность жизни животных с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции была в пределах 2-3 суток (60,0±5,4 ч). Крысы погибали от развития «шокового легкого» и пневмонии. Частота регистрации животных с указанным типом реагирования составляла 30%.

Третий тип реагирования животных на тяжелый механический фактор – «нешоковый», т.к. шок у животных этой группы не развивался. Продолжительность жизни у травмированных крыс находилась в пределах 4-5 суток (106,0±10,2 ч). Их гибель была связана с развитием гнойно-септических осложнений, вследствие инфицирования травмированных тканей. Частота развития нешокового типа у животных с моделируемой патологией была равна 30%.

Выполнено 7 серий опытов по 8 крыс в каждой. В этих сериях моделировали тяжелую механическую травму. 10 крыс было использовано

в качестве контроля. В исследовании после моделирования травмы и типирования ее течения отбирали только крыс, у которых развивался нешоковый и шоковый несмертельный тип посттравматической реакции.

Животных с шоковым несмертельным типом этой реакции забивали методом декапитации через 6 часов (1-я серия), 24 часа (2-я серия) и 48 часов (3-я серия) после травмы. Крыс с нешоковым типом посттравматической реакции забивали соответственно в срок 6 (4-я серия), 24 (5-я серия), 48 (6-я серия) и 72 часа (7-я серия) после травмы.

Функциональное состояние ГНС определяли по следующим методикам: кортикотропин-реализующий фактор (КРФ) – путем биологического тестирования по методу Agimura в модификации Ельского В.Н. и соавт. [4]; АКТГ – радиоиммунным, 11-ОКС в надпочечниках по de Моогe в модификации Панкова Ю.В. [7]; биосинтез и содержание кортикостероидов в тканях осуществляли методом тонкослойной хроматографии [6].

Животных выводили из эксперимента путем декапитации. В соответствии с положениями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), каждое животное перед декапитацией наркотизировали эфиром. Декапитацию вы-

полняли с помощью стандартного гильотинного устройства.

При статистической обработке результатов оценивали характер распределения признака, рассчитывали среднюю арифметическую, стандартную ошибку. Для оценки различий средних величин при нормальном распределении выборочных совокупностей использовали t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели функции ГНС у крыс групп контроля, шокового несмертельного и нешокового типов посттравматической реакции представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из полученных данных, функциональная активность ГНС в центральном и периферическом ее звеньях повышалась, достигая максимальных значений к 6 часам, а затем снижались. У крыс с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции максимальное угнетение активности этой системы наступало к 48 часам, а у крыс с нешоковым типом – к 72 часам.

Содержание КРФ в гипоталамусе было повышенным на 41% ($p < 0,05$) к 6 часу травматического процесса у крыс с нешоковым типом посттравматической реакции и не изменялось при шоковом несмертельном. Однако, раннее снижение КРФ в гипоталамусе было сильнее, наоборот, при шоковом несмертельном типе.

Таблица 1.

Показатели функции ГНС в контроле и в динамике шокового несмертельного и нешокового типов посттравматической реакции ($M \pm m$)

Показатели, ед	Контроль	Тип посттравматической реакции						
		шоковый несмертельный			нешоковый			
		время после травмы, час			время после травмы, час			
		6	24	48	6	24	48	72
КРФ в гипоталамусе, у.е.	2293,0 ±28,4	2537,0 ±22,8	1634,0 ±23,7 [#]	898,8 ±17,4 ^Δ	2396,0 ±29,7 ^Δ	1872,0 ±16,8 ^Δ	934,0 ±18,4 ^{Δ&§}	639,0 ±15,1 [∞]
АКТГ плазмы крови, пмоль/л	42,2 ±1,9	81,5 ±3,9 [*]	74,6 ±2,7 [*]	64,3 ±2,8 [#]	67,3 ±2,2 [#]	62,3 ±2,4 ^Δ	54,4 ±1,9 ^{Δ&∞}	32,4 ±1,6 ^{Δ&∞}
Кортикостерон плазмы крови, пмоль/л	329,8 ±26,3	1617,0 ±73,8 [*]	1034,0 ±41,7 [#]	834,0 ±22,2 ^Δ	1219,0 ±71,7 ^Δ	1428,0 ±68,5 ^Δ	733,0 ±24,6 ^{Δ&§}	524,0 ±23,3 [∞]
Альдостерон плазмы крови, пмоль/л	0,84 ±0,06	2,73 ±0,21 [*]	2,62 ±0,18 [*]	1,59 ±0,14 ^Δ	1,58 ±0,13 ^Δ	2,43 ±0,21 ^{Δ&}	2,01 ±0,09 ^Δ	0,92 ±0,02 ^{#∞}

Примечание: * – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); # – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 6 часов шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); Δ – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 24 часа шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); Δ – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 48 часов шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); & – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 6 часов нешокового типа ($p < 0,05$); § – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 24 часа нешокового типа ($p < 0,05$); ∞ – обозначена достоверность различий показателей функции ГНС по сравнению со значением 48 часов нешокового типа ($p < 0,05$).

Концентрация АКТГ в плазме крови также имела максимальные значения при обоих типах посттравматической реакции в начале травмы, причем выраженность этой концентрации была больше у животных с шоковым несмертельным типом. На 6-ом, 24-ом и 48-ом часе ее значения превышали контроль на 93%, 77% и 52% соответственно. Обращало на себя внимание то, что у крыс с нешоковым типом посттравматической реакции через 72 часа после нанесения травмы величина АКТГ снижалась и была на 23% меньше, чем в контроле ($p < 0,05$).

Кортикостерон и альдостерон, характеризующие глюкокортикоидную и минералокорти-

коидную функцию надпочечников, были повышенными в плазме крови на этапах 6-и, 24-х и 48-и часов, причем величина указанных гормонов превышала соответствующие значения контроля в 2-5 раз. Величина суммарных глюкокортикоидов (11-ОКС) в надпочечниках была на высоком уровне на всем протяжении этапов наблюдения. Биосинтез глюко- и минералокортикоидов в тканях надпочечников оставался высоким при разных типах посттравматической реакции только на этапе 6-и и 24-х часов. Дальше он снижался. Обращало на себя внимание то, что минералокортикоидная функция надпочечников истощалась раньше, чем глюкокортикоидная. К

Таблица 2.

Изменение содержания и биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках, содержания кортикостероидов в тканях печени и почек в контроле и в динамике шокового несмертельного и нешокового типов посттравматической реакции ($M \pm m$)

Иммунологические показатели, ед	Контроль	Тип посттравматической реакции						
		шоковый несмертельный			нешоковый			
		время после травмы, час			время после травмы, час			
		6	24	48	6	24	48	72
Содержание 11-ОКС в надпочечниках, мкг/г	2115,0 ±19,8	7217,0* ±29,2*	5394,0# ±44,1#	3927,0 ^Δ ±36,7 ^Δ	5634,0 ^Δ ±23,8 ^Δ	5231,0 ^Δ ±33,7 ^Δ	4113,0 ^{Δ&§} ±30,4 ^{Δ&§}	2629,0 ^{Δ&∞} ±81,5 ^{Δ&∞}
Биосинтез кортикостерона в надпочечниках, мкг/100мг/час	2,62 ±0,17	8,21* ±0,57*	5,04# ±0,33#	1,51 ^Δ ±0,09 ^Δ	7,25 ^Δ ±0,39 ^Δ	5,33 ^{Δ&} ±0,38 ^{Δ&}	2,86 ^{Δ&§} ±0,26 ^{Δ&§}	0,94 ^{Δ&∞} ±0,06 ^{Δ&∞}
Биосинтез альдостерона в надпочечниках, мкг/100мг/час	0,93 ±0,06	1,59* ±0,08*	0,91# ±0,07#	0,43 ^Δ ±0,07 ^Δ	1,18 ^Δ ±0,07 ^Δ	1,03 ^Δ ±0,04 ^Δ	0,533 ^Δ ±0,04 ^Δ	0,31 ^Δ ±0,02 ^Δ
Содержание кортикостерона в митохондриях печени, мкг/г ткани	0,038 ±0,004	0,031 ±0,005	0,025* ±0,002*	0,021# ±0,002#	0,034 ^Δ ±0,003 ^Δ	0,028 ±0,004	0,021 ^{Δ&} ±0,002 ^{Δ&}	0,018 ^{Δ&§} ±0,003 ^{Δ&§}
Содержание альдостерона в митохондриях печени, мкг/г ткани	0,025 ±0,003	0,030 ±0,004	0,024 ±0,003	0,021 ±0,003	0,033 ^Δ ±0,004 ^Δ	0,029 ±0,003	0,022 ^{Δ&} ±0,006 ^{Δ&}	0,017 ^{Δ&§} ±0,005 ^{Δ&§}
Содержание кортикостерона в митохондриях почек, мкг/г ткани	0,070 ±0,008	0,066 ±0,008	0,031* ±0,004*	0,009 ^Δ ±0,0007 ^Δ	0,060 ^Δ ±0,005 ^Δ	0,034 ^{Δ&} ±0,004 ^{Δ&}	0,027 ^{Δ&§} ±0,003 ^{Δ&§}	0,008 ^{Δ&∞} ±0,0009 ^{Δ&∞}
Содержание альдостерона в митохондриях почек, мкг/г ткани	0,050 ±0,009	0,030 ±0,008*	0,010* ±0,007*	0,008# ±0,0005#	0,043 ^Δ ±0,006 ^Δ	0,035 ^Δ ±0,004 ^Δ	0,021 ^{Δ&§} ±0,003 ^{Δ&§}	0,009 ^{Δ&∞} ±0,0002 ^{Δ&∞}

Примечание: * – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); # – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 6 часов шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); Δ – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 24 часа шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); Δ – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 48 часов шокового несмертельного типа ($p < 0,05$); & – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 6 часов нешокового типа ($p < 0,05$); § – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 24 часа нешокового типа ($p < 0,05$); ∞ – обозначена достоверность различий показателей функции ГГНС по сравнению со значением 48 часов нешокового типа ($p < 0,05$).

24-м часам уровень альдостерона достигал значения контрольных величин, а далее был сниженным при развитии обеих типов посттравматической реакции на 45% ($p < 0,05$).

Указанные изменения в звеньях ГНС свидетельствовали о том, что при тяжелой механической травме гипоталамус, гипофиз и надпочечники синтезировали в максимальном объеме КРФ, АКТГ, глюко- и минералокортикоиды. Интенсивность синтеза была выше у крыс с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции. Однако, у крыс с этим типом раньше происходило и истощение синтеза этих гормонов. Биосинтез минералокортикоидов в надпочечниках у крыс с обеими типами посттравматической реакции нарушался раньше, чем глюкокортикоидов. Явное истощение гормонов центрального звена ГНС проявлялось только у крыс с нешоковым типом посттравматической реакции к 72-у часу процесса.

Исследование содержания кортикостерона и альдостерона, проведенные в тканях печени и почек, характеризовали степень использования этих гормонов соответствующими тканями. К 6-и часам после травмы уровень кортикостерона и альдостерона у крыс с двумя типами посттравматической реакции не отличался от уровня контроля. С 24-х часов происходило постепенное снижение утилизации этих гормонов. В наибольшей степени утилизация гормонов была у крыс с нешоковым типом посттравматической реакции на последнем этапе исследования гормонов. В тканях печени использование кортикостерона уменьшалось на 53% ($p < 0,05$), а альдостерона на 40% ($p < 0,05$). В тканях почек нарушение использования глюко- и минералокортикоидов было выражено еще сильнее: на 89% ($p < 0,05$) и 82% ($p < 0,05$) соответственно типу гормонов. Нарушение утилизации гормонов периферическими тканями говорило о наличии в них глубоких метаболических расстройств, особенно в энергетической сфере, за которую отвечают митохондрии. Более выраженные нарушения, приходящиеся на ткани почек, свидетельствовали, видимо, о сохраняющемся перераспреде-

лении кровотока в пользу жизненно более важных органов – сердца, легких, печени – в ущерб тканей почек, кишечника, мышц и кожи. Печень раньше переставала метаболизировать глюкокортикоиды, чем минералокортикоиды. Ткани почек – в равной степени прекращали метаболизировать, и кортикостерон и альдостерон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При развитии гнойно-воспалительных осложнений у крыс с разными типами посттравматической реакции (шоковым несмертельным и нешоковым) функция ГНС изменялась поэтапно. Сначала наблюдалось усиление ее активности, а потом ослабление, которое продолжалось до смерти животных (фаза истощения по Г. Селье). У крыс с шоковым несмертельным типом реакции фаза усиления была более выражена, чем у крыс с нешоковым типом реакции, и они умирали раньше. Второй тип реакции, который характеризовался более длительным сроком жизни, был более энергоэффективным для животных.

Нарушения в работе ГНС затрагивали как центральное звено – гипоталамус и гипофиз, так и периферическое звено – надпочечники. Первыми проявлялись изменения на уровне гипоталамуса и синтеза минералокортикоидов, а потом на уровне синтеза глюкокортикоидов в надпочечниках. Концентрация кортикостерона и альдостерона в крови оставалась высокой как из-за повышенной активности центрального звена ГНС, так и из-за снижения утилизации стероидных гормонов тканями периферии. Степень утилизации глюко- и минералокортикоидов этими тканями различалась. Скорее всего, наибольшее нарушение утилизации гормонов происходило при сильной централизации кровообращения в этих органах. Основным фактором нарушения регуляции функций ГНС было исчерпание синтеза КРФ и АКТГ в центральном звене ГНС. Можно предположить, что стимуляция центральных частей ГНС с помощью фармакологических препаратов будет способствовать продлению жизни травмированных животных.

А.И. Фабер, А.Д. Есаулов, С.Е. Золотухин, Л.П. Линчевская, Т.И. Марченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Исследования выполнены с целью установления механизмов расстройств функционирования ГНС при развитии гнойно-воспалительных осложнений у

крыс с шоковым несмертельным и нешоковым типом посттравматической реакции. Установлено, что нарушение функционирования ГНС проявляется как в

центрального звена – на уровне гипоталамуса и гипофиза, так и на уровне периферии – в надпочечниках. Раньше всего изменения обнаруживаются на уровне гипоталамуса и биосинтеза минералокортикоидов, а затем глюкокортикоидов в надпочечниках. Уровень кортикостерона и альдостерона в плазме крови сохраняется на высоком уровне как за счет высокой активности центрального звена ГГНС, так и в результате нарушения утилизации стероидных гормонов тка-

нями периферии. Степень утилизации глюко- и минералокортикоидов этими тканями различна. Следует ожидать, что активация центральных отделов ГГНС с помощью фармакологических средств будет способствовать увеличению продолжительности жизни травмированных животных.

Ключевые слова: травма, осложнения, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

A.I. Faber, A.D. Esaulov, S.E. Zolotukhin, L.P. Linchevskay, T.I. Marchenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

FUNCTIONING OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM IN THE PROCESS OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF TRAUMATIC DISEASE

Researches are executed with the purpose of establishment of mechanisms of disorders of functioning of the hypothalamohypophysial suprarenal system at development of pyoinflammatory complications for rats with the shock survivable and unshock type of posttraumatic reaction. The violation of functioning of hypothalamohypophysial suprarenal system developed in a central link – at the level of hypothalamus and hypophysis and at the level of periphery – in adrenals. Before all change revealed at the level of hypothalamus and biosynthesis of mineralocorticoids, and then glycocorticoids in adrenals. The level of corticosterone and aldosterone in plasma of

blood is saved like high level because of the high activity of central link of hypothalamohypophysial suprarenal system and as a result of violation of utilization of steroid hormones by the tissues of periphery. The degree of utilization of glycocorticoids and mineralocorticoids is different these tissues. It is necessary to expect that activating of central parts of hypothalamohypophysial suprarenal system with the pharmacological facilities will assist the increase of life-span of trauma animals.

Key words: trauma, complications, hypothalamohypophysial suprarenal system.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева Е.В., Степанов А.В., Смирнова О.В. Определение концентрации молекул средней молекулярной массы плазмы крови методом гель-хроматографии: методические рекомендации. СПб.; 2017. 28.
2. Новицкий В.В., Костюченко Е.А., Васильев А.В., Горбачевский С.В. Патопфизиология черепно-мозговой травмы. Патопфизиология. 2011; 8 (1): 3-12.
3. Королева И.А., Петриков А.В., Лебедева Е.В. Современные подходы к диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Вестник интенсивной терапии. 2019; 1: 5-14
4. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Т. 2. Минск; 2002. 360.
5. Ельский В.Н., Золотухин С.Е., Крюк Ю.Я., Уманский С.В., Баешко А.А. Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на этапе формирования полиорганной недостаточности при травматической болезни. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2002; 6 (2): 164-167.
6. Золотухін С.Є. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу (особливості патогенезу та обґрунтування ефективної терапії): автореф. дис. ... доктора мед. наук. Одеса; 2000. 36.
7. Красс П.М., Самсоненко Р.А., Шорин Ю.П. Секреция кортикостероидов. В кн.: Кортикостероидная регуляция водно-солевого гомеостаза. Новосибирск; 1967: 111-128.
8. Панков Ю.А., Усватова М.Я. Флуометрический метод определения 11-ОКС в плазме периферической крови. В кн.: Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. М.; 1969: 37-40.
9. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. Mt. Sinai J. Med. 2009; 76 (2): 97-104.

REFERENCES

1. Zaitseva E.V., Stepanov E.V., Smirnova O.V. Determination of the concentration of molecules of the average molecular weight of blood plasma by gel chromatography: methodological recommendations. St. Petersburg; 2017. 28 (in Russian).
2. Novitsky V.V., Kostyuchenko E.A., Vasiliev A.V., Gorbachevsky S.V. Pathophysiology of traumatic brain injury. Pathophysiology. 2011; 8 (1): 3-12 (in Russian).
3. Koroleva I.A., Petrikov A.V., Lebedeva E.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Bulletin of intensive care. 2019; 1: 5-14 (in Russian).
4. Kalashnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Vol. 2. Minsk; 2002. 360 (in Russian).
5. Yelsky V.N., Zolotukhin S.E., Hook YU., Umansky S.V., Baeshko A.A. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system at the stage of formation of multiple organ failure in traumatic disease. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. 2002; 6 (2): 164-167 (in Russian).
6. Zolotukhin S.E. Travmatichna hovoroba u shahtariv glibokih vugil'nih shaht Donbasu (osoblivosti patogenezu ta obruntuvannya efektyvnoi terapii): avtoref. dis. ... doktora med. nauk. Odesa; 2000. 36 (in Ukrainian).
7. Krass P.M., Samsonenko R.A., Shorin Yu.P. Sekreциja kortikosteroidov [Corticosteroid secretion]. V kn.: Kortikosteroidnaya regulyaciya vodno-solevogo gomeostaza. Novosibirsk; 1967. 111-128 (in Russian).
8. Pankov Yu.A., Usvatova M.Ya. Fluometricheskij metod opredeleniya 11-OKS v plazme perifericheskoj krvi. [The fluometric method for determining 11-ACS in peripheral blood plasma]. V kn.: Meto-dy klinicheskoy biokhimii gormonov i mediatorov. M.; 1969. 37-40 (in Russian).
9. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain

10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01: 96. 15. URL: https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/10/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf
11. Adams Jennifer K. (Eds.) CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29 th Edition. Wayne, PA; 2019. 14.
12. Ghnewa Y.G., Fish M., Jennings A., Carter M.J., Shankar-Hari M. Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. 2020; 115: 10-14.
- injury. Mt. Sinai J. Med. 2009; 76 (2): 97-104.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01: 96. 15. URL: https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2019/10/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf
11. Adams Jennifer K. (Eds.) CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th Edition. Wayne, PA; 2019. 14.
12. Ghnewa Y.G., Fish M., Jennings A., Carter M.J., Shankar-Hari M. Goodbye SIRS? Innate, trained and adaptive immunity and pathogenesis of organ dysfunction. Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. 2020; 115: 10-14.