

11. Панкова, Н. Б. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы здорового человека [Текст] / Н. Б. Панкова. – Lambert Academic Publishing. 2013. – 152 с.

#### References

1. Cottin, F., Medigue, C., Papelier, Y. (2008). Effect of heavy exercise on spectral baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in well-trained humans. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 295 (3), 1150–1155. doi: 10.1152/ajpheart.00003.2008

2. Luijckx, T., Cramer, M. J., Prakken, N. H. J., Buckens, C. F., Mosterd, A., Rienks, R. et. al. (2012). Sport category is an important determinant of cardiac adaptation: an MRI study. *British Journal of Sports Medicine*, 46 (16), 1119–1124. doi: 10.1136/bjsports-2011-090520

3. Moreno, I. L., Pastre, C. M., Ferreira, C., de Abreu, L. C., Valenti, E. V., Vanderlei, L. C. (2013). Effects of an isotonic beverage on autonomic regulation during and after exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 10 (1), 1–2. doi: 10.1186/1550-2783-10-2

4. Bravi, A., Longtin, A., Seely, A. J. (2011). Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. *BioMedical Engineering OnLine*, 10 (1), 90. doi: 10.1186/1475-925X-10-90

5. Huikuri, H. V., Perkiömäki, Ju. S., Maestri, R., Pinna, G. D. (2009). Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367 (1892), 1223–1238. doi: 10.1098/rsta.2008.0294

6. Romanchuk, A. P., Pizaruk, V. V. (2013). Zminy pokaznykiv centralnoi' gemodynamiky kvalifikovanykh sportsme-

niv pry testuvanni z vykorystanyam kerovanogo dyhanya ta i'h otsinka [Change of central hemodynamics of qualified athletes for testing the use of controlled breathing and evaluation]. *Pedagogika, psykholgiya ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vyhovanya i sportu*, 11, 77–84. doi: 10.6084/m9.figshare.817930

7. Romanchuk, A. P. (2013). The Complex Approach to a Multipurpose Estimation of a Sportsmen Condition, In: *Polysystemic Approach to School, Sport and Environment Medicine*, M.Karganov ed., – OMICS Group eBooks, 54–86. doi: 10.4172/978-1-63278-000-3-001

8. Pankova, N. B., Bogdanova, E. V., Karganov, M. Y., Eygel, M. Y., Kuznetsov, P. P., Simakov, O. V. (2013). Poslenagruzochnaya dynamika pokazately serdechno-sosudistoy sistemy u yunykhn sportsmenov (rezultaty spiroarteriokardioritmografii) [After-load Dynamics of Cardiovascular System Parameters in Young Athletes (results obtained by method of Spiroarteriocardiorhythmography)] *Valeology*, 3, 54–60.

9. Romanchuk, A. P., Guziy, O. V., Petrov, E. P., Braslavsky, I. A., Perevoshchikov, Y. A. (2015). Changing the parameters of variability of the cardiorespiratory system under the influence of the training load. *Book of Abstracts of the 20th Annual Congress of the European College of Sport Science*. Malmö – Sweden, 604–605. doi: 10.13140/RG.2.1.3223.0566

10. Pivovarov, V. V. (2006). Spiroarteriocardiorhythmograf. *Med. Tekh*, 1, 38–41.

11. Pankova, N. B. (2013). Otsenka sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy zdorovogo cheloveka [The assessment of the cardiovascular system state in healthy people]. Lambert Academic Publishing, 152.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Романчук О. П.  
Дата надходження рукопису 10.11.2015*

**Гузій Оксана Володимирівна**, кандидат наук з фізичного виховання і спорту, доцент, кафедра здоров'я людини, Львівський державний університет фізичної культури, вул. Костюшко, 11, м. Львів, Україна, 79007  
E-mail: o.guzij@gmail.com

УДК: 616-092.19:57.053

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57080

## РІВЕНЬ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ (TLR-4) В ПЛАЗМІ – МАРКЕР ГІПЕРАЛГЕЗІЇ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

© Д. В. Дмитрієв, Ю. Ю. Кобеляцький

*Відомо, що при активації TLR4 моноцитів/макрофагів, окрім прозапальних цитокінів, виникає вихід опіоїдних пептидів з останніх. В статті показано що у 24 дітей прооперованих с приводу пухлин черевної порожнини використання високих доз фентанілу для знеболення в ранньому післяопераційному періоді може призводити до гіпералгезії. Гіпералгезія в ранньому післяопераційному періоді репрезентувалася підвищенням TLR4*  
**Ключові слова:** гіпералгезія, toll-подібні рецептори, післяопераційний період, діти

*It is well-known that at activation of TLR4 monocytes/macrophages takes place an escape of opioid peptides from inflammatory cytokines that is one of the more important mechanisms of antinociceptive system.*

**Materials and method.** In 24 children who underwent operations of abdominal cavity tumors were done 20 measurements of the mechanical pain threshold using the set of 10 von Frey monofilaments (VFM). The pain threshold was measured on the surface around postsurgical wound. The content of toll-like receptors TLR-4 in the blood serum was detected by immunoenzyme method using "Human TLR4 ELISA Kit" (NeoBiolab, USA) set.

**Results.** The use of big doses of fentanyl (2800–6200 mcg/day) for anesthesia in early postoperative period in children may lead to hyperalgesia. Hyperalgesia in an early postoperative period is characterized with an increase of TLR4 in blood (at 3 day the level of TLR4 was  $14,2 \pm 2,4$ , ng/ml, at 5 day –  $12,1 \pm 1,6$ , ng/ml that is significantly higher than preoperative its level –  $5,2 \pm 1,4$ , ng/ml).

**Conclusions.** The big doses of fentanyl were associated with lowered pain threshold and development of hyperalgesia that was represented with an increase of TLR4 level in blood of children who underwent operations of abdominal cavity tumors. An analysis of graphic dependency of distribution of outgoing remains from prognosticated values and its diagram reproduction testified that it have chaotic character of disposition on the plane and there was not observed any regularity in its behavior that testifies an absence of correlations between it

**Keywords:** hyperalgesia, toll-like receptors, postoperative period, children

## 1. Вступ

Більшість клітин ЦНС, серед яких мікроглія, нейрони, астроцити, ендотеліальні клітини судин мозку, експресують TLR. Клітини мікроглії – мієлоїдні клітини ЦНС, експресують всі види TLR, в астроцитах експресується їх обмежена кількість. Є також дані щодо диференційованого впливу TLR на функції мікроглії [1]. Під дією патогенів активована мікроглія секретує біологічно активні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-18, що в свою чергу, викликає синтез вторинних прозапальних цитокінів як в клітинах мікроглії, так і в астроцитах. Наприклад, ІЛ-1 $\beta$  може викликати експресію ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6, тоді як ІЛ-18 стимулює продукцію ІЛ-17 [2]. Прозапальні цитокіни пригнічують функції гематоенцефалічного бар'єру, опосередковують залучення гематогенних лейкоцитів у мозок та є причиною виникнення болю запального генезу [3–6].

## 2. Обґрунтування дослідження

Гіпералгезія – це стан підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції або може бути індукований опіоїдними анальгетиками [7]. Гіпералгезія реалізується переважно на рівні спинного мозку та асоціюється зі збільшенням інтенсивності болю, та, відповідно, розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів та потребою у підвищенні доз [8]. Для діагностики гіпералгезії стандартно виконують визначення болювого порогу за допомогою монофіламентів вон Фрея в зоні післяопераційної рани, використовуючи монофіламенти у зростаючому порядку до найменшої сили тиску, що сприймається досліджуваним як болюве відчуття [9, 10]. В терапії раннього післяопераційного синдрому у дітей використання постійної інфузії фентанілу є необхідним для забезпечення адекватного рівня знеболення, зменшення післяопераційного стресу та адаптації до штучної вентиляції легень (ШВЛ). Переважно у всіх випадках в ранньому після операційному періоді застосовується фентаніл (або інший опіатний анальгетик) у вигляді постійної інфузії з постійною швидкістю. Відомо, що TLR4, що експресується клітинами мікроглії ЦНС, відіграє важливу роль у генезі патологічного болю, особливо причиною якого є пошкодження нервів, кісток, запалення тканин. Linda Watkins та її колеги із Колорадського університету в Боулдері в досліджах на тваринах показали, що експериментальний блокатор

рецепторів TLR4 гліальних клітин спинного мозку послаблює невропатичний біль, зумовлений пошкодженням сідничного нерва. При активації TLR4 ЛПС пригнічується ГАМК-ергічна система, секретується у великій кількості ІЛ-1 $\beta$ , що пригнічує діяльність ГАМК-рецепторів за допомогою активації протеїнази С у нейронах та сприяє підтриманню болювого синдрому та розвитку гіпералгезії. Активація TLR-4 спричинює синаптичну пластичність, підтримує нейрозалпалення, викликає аномальну нейронну діяльність [1–4]. Локально впливати на біль, зокрема запального характеру, здатні клітини моноцитарно-макрофагальної системи завдяки наявності в них опіоїдних пептидів. При активації TLR4 моноцитів/макрофагів, окрім прозапальних цитокінів, виникає вихід опіоїдних пептидів з останніх, що є одним із важливих механізмів антиноцицептивної системи [5]. Саме тому доцільно вивчити експресію TLR4 в плазмі як маркеру розвитку гіпералгезії в післяопераційному періоді.

## 3. Мета дослідження

Вивчити рівень Toll-подібних рецепторів в ранньому післяопераційному періоді у дітей з гіпералгезією.

## 4. Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі курсу анестезіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова та відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. У 24 дітей вперше прооперованих с приводу пухлин черевної порожнини (середня тривалість оперативного втручання складала  $3,2 \pm 0,4$  години), всім хворим застосовувалась наступна схема анестезіологічного забезпечення: індукція в наркоз пропофол в дозі 3,5 мг/кг, підтримка анестезії пропофол по step-down схемі – перші 10 хвилин 10 мг/кг/годину, наступні 10 хвилин 8 мг/кг/годину і потім до кінця оперативного втручання 6 мг/кг/годину, міоплегія – аркурон 0,08 мг/кг, (середній вік  $14,6 \pm 2,4$  років) які знаходились в ранньому післяопераційному періоді було виконано 20 вимірювань механічного болювого порогу. Перед визначенням порогу болю інфузію фентанілу припиняли на 60 хвилин, що цілком достатньо для закінчення дії препарату. Для визначення механічного порогу болю використовували набір з 10 монофіла-

ментів вон Фрея (VFMs), каліброваних здійснювати тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4 г (39.216 mN) до 300 г (2941.176 mN) (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, USA). Монофіламент притискали до поверхні шкіри під кутом 90°, доки останній не зігнеться, на 1–1,5 с. Монофіламенти використовували у зростаючому порядку. Між дослідженнями витримували інтервал в 10 с. Механічний больовий поріг визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію пацієнта (4 балів або більше за поведінковою шкалою оцінки болю Behavioral Pain Scale (BPS)). Больовий поріг вимірювали на поверхні навколо післяопераційної рани. Вміст тол-подібних рецепторів TLR-4 в сироватці крові, визначали імуноферментним методом за набором “Human TLR4 ELISA Kit” (NeoBiolab, США) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Всі проби сироватки крові зберігались при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  у мікропробірках Еппендорф і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Гемолізовані, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки зі згортками не досліджувались. Дослідження біологічного матеріалу проводилось на кафедрі біологічної та загальної хімії, НДКДЛ ВНМУ ім. М. І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №049/15 від 02.03.2015 р.).

Для визначення способів математично-статистичної обробки отриманих даних спочатку необхідно оцінити характер їх розподілу за всіма параметрами. Для параметрів, що мають нормальний або близький до нормального розподілу, було використано метод параметричної статистики Т-критеріальний аналіз. Перевага даного методу полягає у можливості статистичного опису сукупності емпіричних даних, оцінювання генеральної сукупності за вибіркою, для стандартного нормування тестових балів і переведення їх у шкальні оцінки. Для перевірки достовірності нормального розподілу отриманих даних застосовуємо метод залишкового аналізу, що полягає в оцінці залишкових значень на нормальній площині ймовірності, який показав достатньо близьке їх розташування до прямої, що відповідає нормальному закону розподілу. Тому, гіпотезу про нормальний розподіл помилок вважаємо адекватною (математичний аналіз отриманих даних, тобто зв'язок рівня Toll рецепторів та дози фентанілу). Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Для оцінки наявності та сили зв'язку між ознаками застосовували рангову кореляцію Спірмена (аналог регресійного аналізу). Статистично значимою різницю між показниками вважали при ймовірності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ( $p < 0,05$ ).

### 5. Результати дослідження

Всі пацієнти, включені до дослідження, були прооперовані з приводу пухлин черевної порожни-

ни, заочеревинного простору (14 дітей, 58,3 %) та пухлин яєчника (10 дітей, 41,7 %) та знаходились на лікуванні в відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні і знаходились в ранньому післяопераційному періоді. Всім хворим проводилась респіраторна підтримка апаратом “Hamillton C2” – режим ASV за параметрами ( $\text{FiO}_2$ , 40 %, PEEP 2 см  $\text{H}_2\text{O}$ , PIP 15–20 см  $\text{H}_2\text{O}$ ), на момент дослідження гемодинаміка була стабільною. Всім хворим в післяопераційному періоді проводили знеболення шляхом постійної інфузії фентанілу. Доза фентанілу коливалась від 3 до 40 мкг/кг/год, і в середньому за добу складала  $14,4 \pm 3,2$  мкг/кг/год (відповідає добовій дозі 600–7200 мкг/добу). У 8 пацієнтів реакція на подразнення виникала лише при застосуванні сили тиску 100 та 180 г, у 6 пацієнтів була потрібна сила тиску 26 або 60 грам. Це були пацієнти, що отримували дози фентанілу в діапазоні від 600–2400 мкг/добу, та не перевищували із перерахунку 10–15 мкг/кг/добу. У 6 пацієнтів рухова реакція була вже на подразнення з силою та оцінка по шкалі Behavioral Pain Scale (BPS) складала більше 4 балів ( $4,6 \pm 0,4$ , балів), що відповідало тиску 8 або 10 г, що свідчило про знижений больовий поріг, у хворих що отримували дози фентанілу в діапазоні від 2800–6200 мкг/добу, та не перевищували із перерахунку 30 мкг/кг/добу.

Дослідження динаміки рівня Toll-подібних рецепторів (TLR-4) в крові у пацієнтів на різних етапах післяопераційного знеболення груп дещо відрізнялася в залежності від терміну розвитку гіпералгезії: виявлено вірогідне підвищення середніх значень TLR-4 в крові в 2,7 рази (на 3-й день розвитку гіпералгезії –  $14,2 \pm 2,4$ , нг/мл), в 2,34 рази в (на 5-й день розвитку гіпералгезії –  $12,1 \pm 1,6$ , нг/мл), в порівнянні з до операційним рівнем ( $5,2 \pm 1,4$ , нг/мл) ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

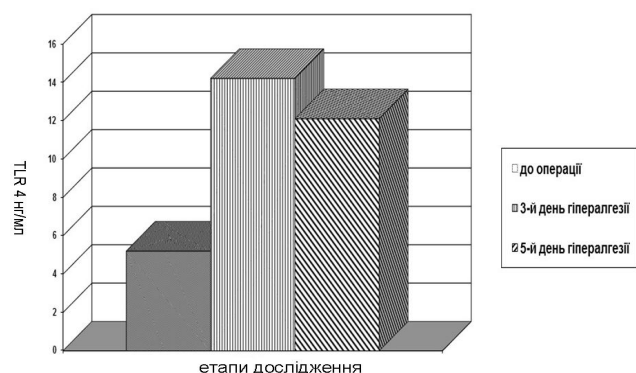


Рис. 1. Динаміка рівня TLR-4 в крові у пацієнтів в залежності від терміну розвитку гіпералгезії

При оцінці кореляційного зв'язку з використанням коефіцієнту Спірмена було виявлено сильний зворотній зв'язок між добовою дозою фентанілу та силою тиску, що викликала подразнення ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,05$ ). Аналіз графічної залежності (рис. 2) розподілу вихідних залишків від прогнозованих значень та їх діаграмне відтворення



засвідчив, що вони мають хаотичний характер розташування на площині і в їх поведінці не спостерігається будь-якої закономірності. Грuntuючись на згаданих спостереженнях, можна зробити висновок, що залишки не мають кореляційних зв'язків між собою, тобто достатньою мірою отримані значення описують взаємозв'язок експериментальних величин та є адекватними.

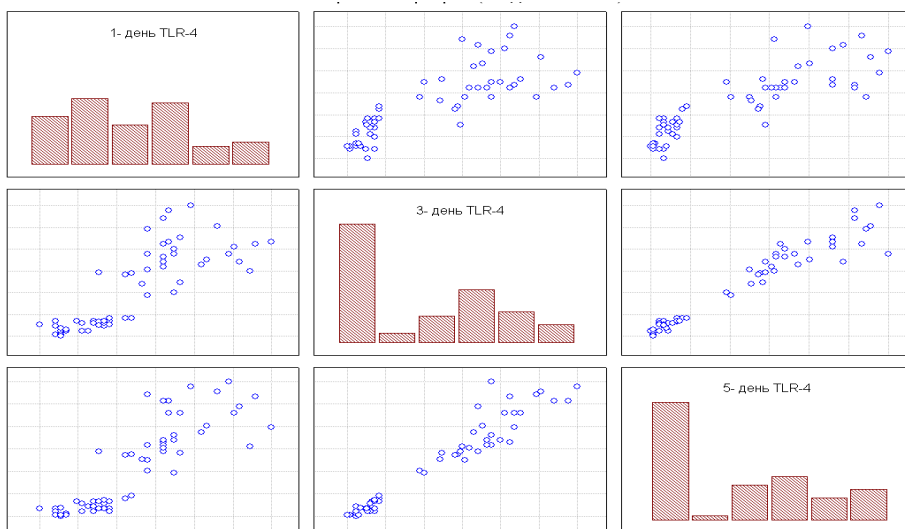


Рис. 2. Аналіз розподілу вихідних залишків від прогнозованих значень

### 6. Обговорення результатів дослідження

Дослідження показало, що використання постійної інфузії фентанілу є необхідним для забезпечення адекватного рівня знеболення для зменшення післяопераційного стресу у дітей з онкологічною патологією, але неадекватне або збільшення дози опіатного анальгетика може індукувати розвиток стану підвищеної чутливості до болю, який виникає внаслідок інтенсивної ноцицептивної стимуляції з подальшим збільшенням інтенсивності болю та розвитком стрес-відповіді на біль, підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів та потребою у підвищенні доз [9, 10]. Для вивчення розвитку гіпералгезії доцільно використовувати рівень толл-подібних рецепторів (TLR4) в сироватці крові. Вони продукуються клітинами мікроглії центральної нервової системи та мають важливу роль в генезі патологічного болю і, можливо, гіпералгезії, особливо, як що причиною цього є пошкодження нервів, запалення тканин, що характерно для раннього післяопераційного періоду. Активіація TLR-4 спричинює синаптичну пластичність, підтримує нейрозапалення, викликає аномальну нейронну діяльність, що є характерним для такого патологічного стану як гіпералгезія [1, 2, 5, 7].

Таким чином, на нашу думку результати дослідження показали, що високі дози фентанілу асоціювалися зі зниженим больовим порогом, що, ймовірно, пов'язано з розвитком центральної гіпералгезії, яка репрезентувалася підвищенням TLR4 в крові дітей прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини, що експресується клітинами мікроглії ЦНС,

відіграє важливу роль у генезі патологічного болю та гіпералгезії.

### 7. Висновки

1. Гіпералгезія в ранньому післяопераційному періоді репрезентувалася підвищенням TLR4 в крові дітей прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини. Наприклад, на 3-й день розвитку гіпералгезії рівень TLR4 склав  $14,2 \pm 2,4$ , нг/мл, на 5-й день розвитку гіпералгезії –  $12,1 \pm 1,6$ , нг/мл, що значно вище доопераційного рівня –  $5,2 \pm 1,4$ , нг/мл.

2. Аналіз графічної залежності розподілу вихідних залишків від прогнозованих значень та їх діаграмне відтворення засвідчив, що вони мають хаотичний характер розташування на площині і в їх поведінці не спостерігається будь-якої закономірності, що свідчить про відсутність кореляційних зв'язків між собою, тобто достатньою мірою отримані значення описують взаємозв'язок отриманих величин та є адекватними і статистично доводять, що рівень TLR4 в крові дітей прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини залежить від дози фентанілу та розвитку гіпералгезії.

### Література

1. Абатуров, А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 4. Внутриклеточные сигнальные пути TLR [Текст] / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2012. – № 8 (43). – С. 163–167.
2. Абатуров А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR [Текст] / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2012. – № 5 (40). – С. 116–121.
3. Абатуров А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 2. Лиганды TLR [Текст] / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2012. – № 6 (41). – С. 213–219.
4. Абатуров А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3. Рекогниция лигандов TLR [Текст] / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2012. – № 7 (42). – С. 157–164.
5. Reine-Solange, S. Toll like receptor (TLR)-4 as a regulator of peripheral endogenous opioid-mediated analgesia

in inflammation [Text] / R.-S. Sauer, D. Hackel, L. Morschel, H. Sahlbach, Y. Wang, S. A. Mousa et. al. // *Molecular Pain*. – 2014. – Vol. 10, Issue 10. – P. 1–15. doi: 10.1186/1744-8069-10-10

6. Liu, T. Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch [Text] / T. Liu, Y. Gao, R. Ji. // *Neuroscience Bulletin*. – 2012. – Vol. 28, Issue 2. – P. 131–144. doi: 10.1007/s12264-012-1219-5

7. Кучин, Ю. Л. Опіоїд-індукована гіпералгезія під час анальгоседації у пацієнтів з черепно-мозковою травмою [Текст] / Ю. Л. Кучин., Ф. С. Глумчер, К. Ю. Белка // *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*. – 2012. – № 1Д. – С. 254–257.

8. Кучин, Ю. Л. Стрес-індукована гіпералгезія у пацієнтів з множинною травмою [Текст] / Ю. Л. Кучин // *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія*. – 2013. – № 2 (Д). – С. 262–266.

9. Angst, M. S. Opioid-induced hyperalgesia [Text] / M. S. Angst, J. D. Clark // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104, Issue 3. – P. 570–587. doi: 10.1097/00000542-200603000-00025

10. Celerier, E. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase [Text] / E. Celerier., J. Gonzalez, R. Maldonado et. al. // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104, Issue 3. – P. 546–555. doi: 10.1097/00000542-200603000-00023

#### References

1. Abaturov, A. E., Volosovets, A. P., Yulish, E. I. (2012). The role of Toll-like receptors in recognize pathogen-associated molecular patterns of infectious pathogens and the development of inflammations. Part 4: The intracellular signaling pathways TLR. *Child Health*, 8 (43), 163–167.

2. Abaturov, A. E., Volosovets, A. P., Yulish, E. I. (2012). The role of Toll-like receptors in recognize pathogen-associated molecular patterns of infectious pathogens and

the development of inflammations. Part 1: Family TLR. *Child Health*, 5 (40), 116–121.

3. Abaturov, A. E., Volosovets, A. P., Yulish, E. I. (2012). The role of Toll-like receptors in recognize pathogen-associated molecular patterns of infectious pathogens and the development of inflammations. Part 2. Ligands TLR. *Child Health*, 6 (41), 213–219.

4. Abaturov, A. E., Volosovets, A. P., Yulish, E. I. (2012). The role of Toll-like receptors in r recognize pathogen-associated molecular patterns of infectious pathogens and the development of inflammations. Part 3 Rekognitsiya ligands TLR. *Child Health*, 7 (42), 157–164.

5. Sauer, R.-S., Hackel, D., Morschel, L., Sahlbach, H., Wang, Y., Mousa, S. A. et. al. (2014). Toll like receptor (TLR)-4 as a regulator of peripheral endogenous opioid-mediated analgesia in inflammation. *Mol Pain*, 10 (10), 1–15. doi: 10.1186/1744-8069-10-10

6. Liu, T., Gao, Y.-J., Ji, R.-R. (2012). Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch. *Neuroscience Bulletin*, 28 (2), 131–144. doi: 10.1007/s12264-012-1219-5

7. Kuchin, Y. L., Glumcher, F. S., Belka, K. Y. (2012). Opioid-induced hypealgesia during analgosedation in patients with cerebral injure. *Bil, znebolyuvannya that intensivna terapiya*, 1D, 254–257.

8. Kuchin, Y. L. (2013). Stress-induced hyperalgesia in patiens with cerebral injure. *Bil, znebolyuvannya that intensivna terapiya*, 2 (D), 262–266.

9. Angst, M. S., Clark, J. D. (2006). Opioid-induced Hyperalgesia. *Anesthesiology*, 104 (3), 570–587. doi: 10.1097/00000542-200603000-00025

10. Celerier, E., Gonzalez, J. R., Maldonado, R. et. al. (2006). Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology*, 104 (3), 546–555. doi: 10.1097/00000542-200603000-00023

*Дата надходження рукопису 16.11.2015*

**Дмитрієв Дмитро Валерійович**, кандидат медичних наук, доцент кафедра хірургії № 1 з курсом анестезіології та реаніматології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018  
E-mail: respiratory@inbox.ru

**Кобеляцький Юрій Юрійович**, доктор медичних наук, професор, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпропетровська державна медична академія, вул. Жовтнева площа, 14, м. Дніпропетровськ, Україна, 49600  
E-mail: kobetskiy@ukr.net