

ВЛИЯНИЯ ИММУНОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ МОЗГА И СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Ю. В. Заржецкий, В. В. Мороз, А. В. Волков

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Цель работы — оценка воздействия панавира и дерината, обладающих иммуностимулирующими свойствами, на постреанимационный процесс у животных разного пола. **Материал и методы.** Работа выполнялась в зимний период на белых крысах обоего пола массой 200–250 г. Остановку кровообращения длительностью 10 мин. у крыс, наркотизированных эфиром, вызывали внутриторакальным пережатием сосудистого пучка сердца. В постреанимационном периоде оценивали функциональное восстановление ЦНС, изменения половых стероидных гормонов. В работе использовали два иммуноактивных препарата: панавир и деринат. Тот или другой препарат вводили внутримышечно: 1-й раз на 30 минуте после оживления, а второй — на следующие сутки. Деринат — в дозе 150 мкг на кг массы тела, а панавир — в дозе 0,02 мг на кг. **Результаты.** Установлено положительное влияние вводимых препаратов на функциональное восстановление мозга. Показано, что их применение изменяет профиль половых стероидных гормонов в раннем постреанимационном периоде как у самцов, так и у самок. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о способности иммуноактивных препаратов оказывать влияние на нервную и эндокринную системы в критических состояниях. **Ключевые слова:** ишемия, ЦНС, иммуноактивные препараты, стероидные гормоны, половые различия.

Изучение роли ЦНС в патогенезе критических состояний является актуальной проблемой анестезиологии-реаниматологии [1–4]. Временное прекращение кровообращения в организме и последующие успешные реанимационные мероприятия являются триггером для развития системной реакции, обусловленной микроциркуляторной дисфункцией, повреждением эндотелиальных клеток. Патологические механизмы этой реакции также связаны с иммунологической и эндотелиальной дисфункциями [5–7]. Известны данные о половых различиях этой реакции у человека и животных, перенесших терминальное состояние [8–13]. Учитывая известные в литературе факты о влиянии стероидных половых гормонов на постреанимационное восстановление ЦНС [14–16], а также на иммунный ответ организма, находящегося в критическом состоянии [9, 10], цель настоящего исследования заключалась в оценке воздействия панавира и дерината, обладающих иммуностимулирующими свойствами, на постреанимационный процесс у животных разного пола.

Материал и методы

Работа выполнена на 235 белых крысах обоего пола в зимний период. Использовали модель временной остановки кровообращения в организме путем пережатия сосудистого пучка сердца [17]. Срок остановки кровообращения составлял 10 минут. Оживление крыс проводили с помощью искусственной вентиляции легких воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом УИДЖ-1 и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением адреналина в дозе 0,1 мг/кг.

Для решения поставленных задач были выбраны два различных по природе препарата: панавир и деринат.

Панавир — очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*, основным действующим веществом которого является гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот. Является противовирусным средством. Повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям и способствует индукции интерферона. Обладает антипаркинсонической активностью [18].

Деринат — натриевая соль нативной низкомолекулярной ДНК. Препарат активизирует процессы клеточного и гуморального иммунитета. Обладает высоким репаративным и регенераторным действием. Обладает кардио- и нейропротекторной активностью. Способствует активации апоптоза поврежденных клеток, одновременно усиливая процессы восстановления неповрежденных клеток иммунной системы. Эффект дерината проявляется в антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойствах. Наиболее вероятный механизм действия дерината — неспецифическая общебиологическая стимуляция органов и тканей [19].

Тот или другой препарат вводили внутримышечно: 1-й раз на 30 минуте после оживления, а второй — через 24 часа после реанимации. Деринат — в дозе 150 мкг на кг массы тела, а панавир — в дозе 0,02 мг на кг.

Реанимированные животные были разделены по половому признаку на следующие группы: контрольная группа (отдельно для самцов и самок) с введением физиологического раствора; группа (самцы или самки) с введением панавира и аналогичные группы с введением дерината.

Содержание в крови половых стероидных гормонов: прогестерона (нг/мл), прогестерона (нг/мл), 17ОН-прогестерона (нг/мл), андростенедиона (нг/мл), тестостерона (нг/мл), дигидротестостерона (нг/мл), эстрадиола (пг/мл) и эстрогена (пг/мл) определяли с помощью иммуноферментного анализа (тест-наборы для крыс фирмы BSL (США)) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 (США).

Функциональное состояние реанимированных животных оценивали по величине и показателю скорости убывания неврологического дефицита (НД) в баллах, а также значению суммарного НД, определяемому как сумма баллов ежедневной оценки НД до полного внешнего неврологического восстановления [17, 20].

При обработке результатов вычислялись средние, ошибки средней и стандартные отклонения. При сравнении характеристик массивов использовались как параметрические (Стьюдента), так и непараметрические (Манна-Уитни, Фишера, Кол-

Адрес для корреспонденции:

Заржецкий Юрий Витальевич
E-mail: zarzhetskyur@yandex.ru

Величина неврологического дефицита (НД), суммарный НД и скорость снижения НД (баллы/сутки) у контрольных и леченых крыс обоего пола [Me, (25%; 75%)]

Группы	Величина неврологического дефицита (баллы) на этапах исследования сутки					Суммарный НД (баллы)	Скорость убыли НД
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е		
Самцы, контроль, $n=20$	12 (10; 16)	8 (7; 10)	6 (4; 7)	3 (2; 4)	1 (0; 2)	30 (25; 38)	0,33 (0,30; 0,39)
Самцы, панавир, $n=13$	12 (10; 14)	8 (6; 10)	4 (2; 6)*	2 (0; 2)*	0 (0; 0)*	26 (16; 32)*	0,40 (0,36; 0,50)*
Самцы, деринат, $n=16$	10 (8; 11)*	4 (4; 6)*	2 (2; 4)*	0 (0; 2)*	0 (0; 0)*	16 (14; 25)*	0,44 (0,40; 0,48)*
Самки, контроль, $n=21$	10 (8; 12)	6 (6; 8)#	4 (2; 4)	2 (0; 2)#	0 (0; 0)#	20 (18; 28)#	0,40 (0,36; 0,53)#
Самки, панавир, $n=16$	10 (8; 12)	6 (4; 6)	2 (2; 4)	0 (0; 2)	0 (0; 0)	18 (14; 25)	0,46±0,01*
Самки, деринат, $n=13$	8 (8; 10)	4 (4; 6)	2 (2; 4)	0 (0; 2)	0 (0; 0)	15 (14; 21)	0,47±0,02*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой крыс того же пола; # — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой крыс-самцов.

могорова-Смирнова) критерии различий между выборками. Различие между долями оценивалось по непараметрическому критерию с использованием «точного метода Фишера», пригодного для малых выборок.

Результаты и обсуждение

Для изучения вопроса о влиянии панавира и дерината на нервную систему и общее состояние животных, перенесших системную остановку кровообращения, ежедневно определяли величину НД. Оказалось, что у самцов с введением дерината по сравнению с соответствующим контролем отмечались более низкие величины НД в течение первых 5 суток после реанимации и значение суммарного НД, а скорость убыли НД была выше (табл. 1). У самцов с применением панавира также наблюдались более низкие значения НД с 3-х по 5-е сутки после реанимации и величина суммарного НД, а скорость убыли НД была выше, чем у самцов контрольной группы. По перечисленным выше показателям, характеризующим восстановление неврологического статуса и его динамику, группы самцов с введением панавира и дерината не различались (табл. 1).

Между всеми группами самок не наблюдались различия по величине НД и суммарному значению этого показателя. Однако скорость убыли НД в группах с введением исследуемых препаратов была выше, чем в контроле. Следует отметить, что у самцов контрольной группы по сравнению с соответствующей группой самок отмечались более высокие величины НД на 2-е, 4-е и 5-е сутки после реанимации, а также значение суммарного НД при более низкой скорости убыли этого показателя (табл. 1). Таким образом, панавир, также как и деринат, ускорил восстановление неврологического статуса животных обоего пола. Полученные результаты показали, что исследуемые препараты, обладающие иммуноактивными свойствами, оказывают влияние на восстановление функций нервной системы.

Исследование половых стероидных гормонов через сутки после реанимации показало, что у сам-

цов и самок контрольной группы по сравнению с соответствующей группой интактных крыс наблюдалось увеличение содержания в крови прогестерона и прогестерона, у самок — 17ОН-прогестерона и эстрогена, а у самцов — эстрадиола. Изменения мужских половых стероидов у самцов и самок имели разнонаправленный характер: у самцов наблюдалось снижение в крови концентрации андростенедиона, тестостерона и дигидротестостерона, в то время как у самок отмечалось увеличение уровня этих гормонов за исключением тестостерона (табл. 2). В этот же период наблюдения у крыс с введением панавира и дерината профиль половых стероидных гормонов существенным образом отличался от профиля половых стероидных гормонов крыс контрольных групп. Так, в группах с введением препаратов, в отличие от контроля, на уровне интактных животных у самцов оставалась концентрация в крови прогестерона, 17ОН-прогестерона, андростенедиона, тестостерона, а у самок — прогестерона, 17ОН-прогестерона, андростенедиона и эстрогена. Вместе с тем в группах самцов и самок с введением панавира и дерината по сравнению с контролем и интактными животными отмечались более низкие значения содержания в крови эстрадиола (табл. 2). Следует отметить, что у крыс обоего пола в группах с введением препаратов, в отличие от контроля, содержание в крови стероидных половых гормонов либо оставалось на уровне интактных животных, либо снижалось ниже нормы (табл. 2). Приведенные выше результаты свидетельствовали о том, что исследуемые иммуностимулирующие вещества оказали влияние на профиль половых стероидных гормонов у крыс в раннем постреанимационном периоде.

В литературе есть экспериментальные данные о том, что после травмы в сочетании с кровопотерей, гипоксемии либо гипотензии, вызванной кровопусканием, в период реперфузии у мышей-самцов происходит угнетение функций иммунной системы, в то время как у самок активность иммунной системы остается на вы-

Таблица 2

Содержание гормонов в плазме крови у интактных, контрольных и леченых крыс обоего пола ($M \pm m$)				
Гормон, порог чувствительности	Пол	Интактные	Содержание гормонов в первые сутки после реанимации в группах	
			контроль	Панавир+деринат
Прегненолон, 0,054 нг/мл	самцы	0,96±0,18 (13)	1,26±0,15 (8)	1,76±0,26 (15)
	самки	3,10±0,35 (16)**	3,69±0,28 (9)**	2,59±0,24 (11)
Прогестерон, 0,13 нг/мл	самцы	3,86±0,73 (17)	9,70±1,77 (12)#	2,53±1,73 (14)*
	самки	32,3±4,45 (19)**	61,1±6,36 (12)#,**	4,40±1,34 (10)*
17ОН-прогестерон, 0,035 нг/мл	самцы	0,38±0,06 (17)	0,39±0,05 (10)	0,69±0,54 (15)
	самки	5,24±1,04 (17)**	15,50±2,52 (11)#,**	3,85±0,80 (10)*,**
Андростенедион, 0,03 нг/мл	самцы	0,60±0,10 (17)	0,15±0,06 (11)#	0,067±0,008 (14)*
	самки	0,22±0,06 (19)**	1,0±0,33 (11)#,**	0,15±0,02 (11)*,**
Тестостерон, 0,04 нг/мл	самцы	2,81±0,37 (17)	0,57±0,16 (11)#	1,35±1,09 (13)
	самки	0,05±0,03 (19)**	0,20±0,13 (11)	НО (10)
Дигидротестостерон, 0,006 нг/мл	самцы	0,5±0,06 (15)	0,14±0,02 (8)#	0,19±0,16 (15)
	самки	0,06±0,01 (16)**	0,19±0,02 (9)#,**	0,05±0,008 (11)*
Эстрадиол, 16 пг/мл	самцы	26,35±1,63 (17)	37,23±1,85 (11)#	3,91±2,34 (15)*,#
	самки	32,95±3,04 (18)	33,22±4,22 (10)	11,25±4,88 (10)*,#
Эстрон, 10 пг/мл	самцы	17,88±4,07 (14)	24,08±8,71 (7)	7,10±2,40 (14)
	самки	23,60±2,44 (15)	77,42±12,13 (8)#,**	22,56±4,73 (9)*,**

Примечание. * — $p \leq 0,05$ при сравнении с контролем; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении с интактными животными того же пола; # — $p \leq 0,05$ при сравнении между самцами и самками в той же группе опытов. В скобках — число животных; НО — ниже порога чувствительности.

Таблица 3

Содержание в плазме крови кортикостерона у интактных и реанимированных крыс на следующие сутки после оживления [Ме (25%; 75%)]

Группы	Кортикостерон (пмоль/л)
Самцы, интактные	343,4 (206,4; 387,7)
Самцы, реанимация, контроль	315,5 (266,5; 340,0)
Самцы, реанимация, панавир	400,2 (354,9; 406,4)
Самцы, реанимация, деринат	395,0* (347,5; 439,2)
Самки, интактные	366,6 (327,1; 388,3)
Самки реанимация, контроль	329,7 (294,3; 410,3)
Самки, реанимация, панавир	346,9 (325,3; 411,2)
Самки, реанимация, деринат	429,4* (402,0; 440,0)

Примечание. * — $p \leq 0,05$ при сравнении с контрольной группой реанимированных крыс того же пола.

соком уровне. Изучение вопроса о связи пола с реакцией иммунной системы на ишемию привело исследователей к заключению об угнетающем действии на иммунную систему мужских стероидных гормонов и активирующего влияния женских половых гормонов или их соотношения [10–13].

Полученные результаты не связаны с влиянием исследуемых препаратов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, т. к. при их введении небольшое повышение кортикостерона по сравнению с группами контрольных реанимированных крыс наблюдалось лишь при использовании дерината. Вместе с тем, все группы реанимированных крыс по этому показателю не отличались от интактных (табл. 3).

Таким образом, в пределах первых 2-х суток после оживления влияние исследуемых препаратов на содержание в крови половых стероидных гормонов не связано с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Заключение

Панавир и деринат приводят к снижению женских половых гормонов у самцов и самок по сравнению с соответствующим контролем. Ранее было установлено, что в ряде случаев введение лекарственных препаратов оказывает положительное влияние на структурные изменения в мозге [21, 22]. При исследовании описываемых в данной статье препаратов также было показано, что введение панавира уменьшает структурные изменения, которые связаны с половыми особенностями животных: применение панавира у самцов способствовало предупреждению гибели нейронов с секторе СА1 гиппокампа, а у самок — клеток Пуркинье мозжечка [23].

В целом, полученные результаты показали, что воздействие данных иммуностимулирующих препаратов в раннем постреанимационном периоде оказывает влияние на нервную и эндокринную системы, что свидетельствует о взаимовлиянии нервной, эндокринной и иммунной систем управления организмом в критических состояниях.

Литература

1. Голубев А.М., Сундуков Д.В., Баширова А.Р., Голубев М.А. Морфологические изменения головного мозга при комбинированных отравлениях азалапентином в сочетании с этиловым алкоголем. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 31–36.
2. Заржецкий Ю.В., Волков А.В. Некоторые вопросы патогенеза и терапии терминальных и постреанимационных состояний (экспериментальные исследования). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 55–68.
3. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошиков А.А., Черпаков Р.А., Шмелёва Е.В. Механизмы фармакологического прекодиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтазы-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 37–42.
4. Шенелок А.Н., Клыта Т.В., Никифоров Ю.В. Факторы риска послеоперационных энцефалопатий в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 47–55.
5. Adrie C., Adib-Conquy M., Laurent I., Monchi M., Vinsonneau C., Fitting C., Fraise F., Dinh-Xuan A.T., Carli P., Spaulding C., Dhainaut J.F., Cavaillon J.M. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a «sepsis-like» syndrome. *Circulation*. 2002; 106 (5): 562–568. PMID: 12147537
6. Adrie C., Laurent I., Monchi M., Cariou A., Dhainaut J.F., Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2004; 10 (3): 208–212. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccx.0000126090.06275.fe>. PMID: 15166838
7. Geppert A., Zorn G., Karth G.D., Haumer M., Gwechenberger M., Koller-Strametz J., Heinz G., Huber K., Siostzonek P. Soluble selectins and systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit. Care Med*. 2000; 28 (7): 2360–2365. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200007000-00030>. PMID: 10921565
8. Knöferl M.W., Jarrar D., Schwacha M.G., Angele M.K., Cioffi W.G., Bland K.I., Chaudry I.H. Severe hypoxemia in the absence of blood loss causes a gender dimorphic immune response. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2000; 279 (6): C2004–C2010. PMID: 11078717
9. Angele M.K., Schwacha M.G., Ayala A., Chaudry I.H. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock*. 2000; 14 (2): 81–90. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-200014020-00001>. PMID: 10947147
10. Angele M.K., Frantz M.C., Chaudry I.H. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006; 61 (5): 479–488. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322006000500017>. PMID: 17072448
11. Choudhry M.A., Bland K.I., Chaudry I.H. Trauma and immune response – effect of gender differences. *Injury*. 2007; 38 (12): 1382–1391. <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2007.09.027>. PMID: 18048037
12. Diodato M.D., Knöferl M.W., Schwacha M.G., Bland K.I., Chaudry I.H. Gender differences in inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis. *Cytokine*. 2001; 14 (3): 162–169. <http://dx.doi.org/10.1006/cyto.2001.0861>. PMID: 11396994
13. Chen C., Hu L.X., Dong T., Wang G.Q., Wang L.H., Zhou X.P., Jiang Y., Muao K., Lu S.Q., Chen J.V., Zhang G.X. Apoptosis and autophagy contribute to gender difference in cardiac ischemia-reperfusion induced injury in rats. *Life Sci*. 2013; 93 (7): 265–270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ifs.2013.06.019>. PMID: 23827240
14. Волков А.В., Аврущенко М.Ш., Горенкова Н.А., Заржецкий Ю.В. Значение полового диморфизма и репродуктивных гормонов в патогенезе и исходе постреанимационной болезни. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5–6): 72–80.
15. Волков А.В., Аврущенко М.Ш., Горенкова Н.А., Щербакова Л.Н., Заржецкий Ю.В. Половые различия отсроченных постреанимационных изменений головного мозга (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 97–102.
16. Raju R., Chaudry I.H. Sex steroids/receptor antagonist: their use as adjuncts after trauma-hemorrhage for improving immune/cardiovascular responses and for decreasing mortality from subsequent sepsis. *Anesth. Analg*. 2008; 107 (1): 159–166. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e318163213d>. PMID: 18635483
17. Корначев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1982; 3: 78–80. PMID: 7122145
18. Калинина Т.С., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Стовбун С.В., Литвин А.А., Сергиенко В.И. Исследование антипаркинсонической активности панавира на модели паркинсонического синдрома, вызванного системным введением МФТП у аутобредных крыс и мышей линии С57В1/6. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2005; 140 (7): 65–67. PMID: 16254620
19. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат природный иммуномодулятор для детей и взрослых. М.: Научная книга; 2007: 241.
20. Волков А.В., Заржецкий Ю.В., Постнов А.Ю., Болякина Г.К., Муравьев О.Б., Мишарина Г.В., Геренко А.Н. Результаты применения регуляторных пептидов при реанимации после остановки сердца в эксперименте. В кн.: Терминальные состояния и постреанимационная патология организма: патофизиология, клиника, профилактика и лечение. Сб. трудов Института общей реаниматологии РАМН. М.; 1992: 69–76.
21. Аврущенко М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 69–78.
22. Аврущенко М.Ш., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Острова И.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на структурно-функциональное состояние мозга в раннем постреанимационном периоде (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 19–23.
23. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Заржецкий Ю.В., Афанасьев А.В., Волков А.В. Гендерные различия в постреанимационном повреждении мозга и в эффективности иммуномодулятора Панавира. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (6): 25–28.

Поступила 22.01.2013

Effect of Immunoactive Drugs on Postresuscitation Processes in the Brain and Steroid Hormones

Yu. V. Zarzhetsky, V. V. Moroz, A. V. Volkov

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to evaluate the effects of the immunostimulants panavir and derinate on a postresuscitation process in animals of different sexes. **Material and methods.** The investigation was made on 200–250-g albino rats of both sexes in winter. Circulation was stopped by intrathoracic ligation of the cardiac vascular bundle in ether-anesthetized rats for 10 min. Functional recovery of the central nervous system and changes in sex steroid hormones were assessed in the postresuscitation period. The investigation used two immunoactive drugs: panavir 0.02 mg/kg and derinate 150 µg/kg. Either agent was intramuscularly injected twice: at 30 minutes after resuscitation and on the following day. **Results.** The injected drugs were ascertained to have a positive effect on functional recovery of the brain. Their use was shown to modify the sex steroid hormone profiles in both males and females in the early postresuscitation period. **Conclusion.** The findings suggest that the immunoactive agents are able to affect the nervous and endocrine systems in critical conditions. **Key words:** ischemia, central nervous system, immunoactive drugs, steroid hormones, sex differences.

Correspondence to:

Zarzhetsky Yuriy Vitalievich
E-mail: zarzhetsky.yur@yandex.ru