

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА И РЕПРОДУКТИВНЫХ ГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ИСХОДЕ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

А. В. Волков, М. Ш. Аврущенко, Н. А. Горенкова, Ю. В. Заржецкий

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Implication of Sexual Dimorphism and Reproductive Hormones in the Pathogenesis and Outcome of Postresuscitative Disease

A. V. Volkov, M. Sh. Avrushchenko, N. A. Gorenkova, Yu. V. Zarzhetsky

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В работе обобщены результаты собственных экспериментально-клинических исследований и данные литературы о значении нейроэндокринной системы, полового диморфизма и репродуктивных гормонов в патогенезе и исходе постреанимационной болезни. Обоснована важная роль всеобщего гормонального баланса организма и особенно эндогенных и экзогенных половых гормонов в процессах постреанимационного восстановления. *Ключевые слова:* нейроэндокринная система, гормоны, критические, терминальные и постреанимационные состояния, нейропротекция эстрадиолом и окситоцином.

The paper summarizes the results of the authors' own experimental studies and the data available in the literature on the implication of the neuroendocrine system, sexual dimorphism and reproductive hormones in the pathogenesis and outcome of postresuscitative disease. There is evidence for the important role of systemic hormonal balance and particularly endogenous and exogenous sex hormones in postresuscitative rehabilitative processes. *Key words:* neuroendocrine system, hormones, critical, terminal, and postresuscitative conditions, neuroprotection with estradiol and oxytocin.

Достижения современной реаниматологии свидетельствуют о возникновении нового направления — значение полового диморфизма, эндогенных и экзогенных репродуктивных гормонов в патогенезе критических, терминальных и постреанимационных состояний. Выяснение связанных с полом закономерностей и механизмов адаптивных и патологических процессов при терминальных состояниях позволит разработать новые подходы и технологии для профилактики и терапии постреанимационной болезни. Возрастающий интерес к указанной проблеме подтверждается данными: о наличии генетически детерминированного полового диморфизма на всех уровнях структурно-функциональной организации организма; о неоднозначных половых различиях в эпидемиологии, течении и исходе критических, терминальных и постреанимационных состояний разной этиологии; об отличиях эффективности монотерапии одной и той же патологии в зависимости от пола; о влиянии эндогенных и экзогенных репродуктивных гормонов на постреанимационные патологические и адаптивно-компенсаторные процессы [1–10]. В связи с отмеченным, представлялось важным обобщить результаты собственных экспериментально-клинических исследований ряда аспектов этой про-

блемы с позиций постреанимационной нейроэндокринной интеграции организма.

Вклад ишемического и реперфузионного повреждения компонентов нейроэндокринной функциональной системы в постреанимационную патологию был оценен по результатам реанимации в группах после 20-минутного прекращения кровообращения (в мозге, периферических органах и тканях и во всем организме) [11]. Для этого в опытах на наркотизированных собаках обоего пола моделировали 20-минутную изолированную тотальную компрессионную ишемию ЦНС нагнетанием физиологического раствора в большую цистерну мозга до давления 400 мм рт. ст. на фоне ИВЛ и сохранения спонтанного кровообращения в остальных частях организма (табл. 1). Ее сочетали с одновременным пережатием брюшной аорты, или сосудов печени, или сосудов периферических эндокринных желез (кроме надпочечников), или же с остановкой сердца вследствие фибрилляции его желудочков, вызванной электротравмой. Оказалось, что гибель всех животных в постреанимационном периоде после 20-минутной остановки сердца на 28% определялась ишемией ЦНС (включая гипоталамус и гипофиз), на 20% — наличием крови в сосудах мозга во время остановки сердца, на 15% — гипоксией периферических эн-

Таблица 1

Результаты реанимации собак обоего пола после 20 минут изолированной ишемии ЦНС и внутренних органов

Группа (n)	Ишемия органов	Результаты реанимации (%)		
		Погибло	Выжило с восстановлением ЦНС	
			полным	неполным
1 (n=18)	ЦНС	28	39	33
2 (n=8)	ЦНС+печень	38	37	25
3 (n=9)	ЦНС+эндокринные железы	43	28	29
4 (n=10)	ЦНС+окклюзия брюшной аорты	60	10	30
5 (n=10)	ЦНС+остановка сердца	80	—	20
6 (n=7)	Остановка сердца (кровь в сосудах мозга)	100	—	—
7 (n=3)	Печень	0	100	—
8 (n=2)	Периферические эндокринные железы кроме надпочечников	0	100	—
9 (n=5)	Окклюзия брюшной аорты	20	80	—

Примечание. $\chi^2_{1-6} = 14,9; p < 0,05$.

докринных желез, на 10% — гипоксией печени и на 27% — гипоксией остальных органов и тканей (в сумме 100%). В подобных опытах [12] после 17-минутной остановки сердца гибель животных в постреанимационном периоде на 50% была связана с ишемией ЦНС (включая гипоталамус и гипофиз), на 25% — с наличием крови в сосудах мозга во время прекращения кровообращения и на 25% — с гипоксией внутренних органов (включая эндокринные железы). Большое значение в патогенезе полисистемной дисфункции имела суммация гетерогенной гипоксической патологии всех органов и систем организма, в том числе и системы «кровь — сосуды».

Следующим этапом исследований была попытка постреанимационной интеграции организма путем коррекции нарушений центральной гемодинамики и периферического кровообращения и моделирования адаптивного гормонального баланса после оживления. Комплексная терапия 20-минутной остановки сердца, вызванной электротравмой, включала после успешной сердечно-легочной реанимации разгрузку правого сердца путем снижения ОЦК в объеме 10–15 мл/кг, инфузию дофамина в течение 3–6-и часов со скоростью 10 мкг/кг в минуту (в общей дозе 1,1 мг/кг) под контролем показателей центральной гемодинамики, постепенную реинфузию выпущенной крови и дополнительное вливание полиглюкина в дозе 10–20 мл/кг. Такая терапия обеспечивала сохранение на нормальном уровне центральной гемодинамики, периферического кровообращения, транспорта и потребления кислорода, а также компенсацию метаболического ацидоза, однако не сопровождалась стойким выживанием животных. На 1–2-е сутки после опыта погибло 18 из 19 животных (95%). Существенно, что после 17-минутной остановки сердца стойкое выживание большинства животных обеспечивалось различными способами коррекции постреанимационного синдрома низкого сердечного выброса [13]. В наших экспериментах с 20-минутной остановкой сердца дополнение этой тера-

пии глюкокортикоидами (в дозе эквивалентной 120 мг/кг гидрокортизона — в сотни раз превышающей его суточную секрецию у собак в норме), инсулином (в дозе 20 ЕД/кг — в десятки раз превышающей его суточную секрецию) с хлористым калием (50 мг/кг) без глюкозы и трийодтиронином (в дозе 5 мкг/кг — в несколько раз превышающей его суточную секрецию), достоверно уменьшало постреанимационную летальность до 35,7% и способствовало стойкому выживанию с внешним полным и неполным неврологическим восстановлением 28,6 и 35,7% животных, соответственно. Интересно, что введение больших количеств инсулина без глюкозы не приводило к гипогликемии. Уровень глюкозы в крови в течение трех часов после оживления составлял $2,52 \pm 0,17$ г/л против $4,08 \pm 0,33$ г/л в контрольной группе без введения гормонов ($p < 0,01$). Другие варианты введения гормонов после реанимации (по отдельности, или в меньших дозах, или в другом соотношении) не оказывали положительного действия.

Таким образом, коррекция несостоятельности нейроэндокринной системы после реанимации путем нормализации гемодинамики и искусственного создания специфического гормонального баланса в организме — адаптивно-компенсаторной регуляционной целостности в условиях нарушения возникновения, восприятия и реализации гормонального сигнала — обеспечивало переживание организмом 20-минутной остановки сердца.

При специальном исследовании постреанимационного глюкокортикоидного статуса организма (определение динамики содержания кортизола в плазме, скорости его секреции и метаболического клиренса) в опытах на собаках обоего пола, перенесших различную по генезу и длительности клиническую смерть, выявлены его типовые изменения [14]. Типы постреанимационных изменений глюкокортикоидного статуса тесно коррелировали с индивидуальной реактивностью системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, с генезом и тяжестью перенесен-

Таблица 2

Результаты реанимации собак обоего пола при терапии гормонами после 15-минутной остановки сердца

Характер опыта (n)	Выжили с неврологическим восстановлением, %		Погибли, %	
	с полным быстрым	неполным задержанным		
Контроль (n=32)	9	13	19	59
Кортизол 20мг/кг + Т ₃ 5–8 мкг/кг (n=7)	0	0	29	71 [#]
Т ₃ + инсулин 0,5–2 ЕД/кг с глюкозой 1–8 г/кг (n=8)	0	0	12	88 [#]
Эстрадиол 1 мг/кг + инсулин С глюкозой (n=7)	14	0	14	72
АКТГ 2 ЕД/кг + кортизол 2 мг/кг + инсулин 0,5 ЕД/кг с глюкозой 1 г/кг (n=8)	25	50*	0	25 [#]
Тестостерон 5–10 мг/кг (n=15)	13	27	33	27 [#]
Эстрадиол 1 мг/кг (n=15)	47*	13	13	27 [#]
Прогестерон				
1–5 мг/кг (n=13)	23	31	38	8 [#]
3–5 мг/кг (n=4)	0	25	75	0
6–10 мг/кг (n=5)	0	0	0	100 [#]

Примечание. Здесь и в табл. 3. [#] – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, [#] – критерий Колмогорова-Смирнова, * – метод углового преобразования Фишера.

ного терминального состояния, с функцией щитовидной и поджелудочной желез, с процессами восстановления жизненных функций и окончательными результатами реанимации. В целом, благоприятному течению и исходу постреанимационной болезни способствовало формирование в первые сутки после оживления преобладания в организме глюкокортикоидов над инсулином и над тиреоидными гормонами. Этот эндокринный синдром соединял гиперкортизолемию с инсулиннезависимым сахарным диабетом и субклиническим гипотиреозом. Его моделирование после клинической смерти с достоверным улучшением результатов реанимации обеспечивалось введением АКТГ, гидрокортизона и инсулина с глюкозой в соответствующем соотношении (табл. 2). Другие варианты терапии указанными гормонами при реанимации были неэффективны или вредны.

В клиническом исследовании гормонального профиля плазмы при тяжелой травме и кровопотере у пациентов обоего пола [15–17] были выявлены увеличение содержания кортизола, альдостерона, глюкагона, соматотропного гормона и пролактина, формирование синдромов инсулиннезависимого сахарного диабета с нормальными, умеренно или резко повышенными уровнями инсулина в плазме, а также низкого содержания тироксина и/или трийодтиронина, низкого содержания тестостерона у мужчин.

Содержание эстрадиола в плазме у женщин было в пределах нормальных колебаний или незначительно повышено. Умеренная степень выраженности этих изменений гормонального профиля плазмы на 1–3-и сутки после травмы и последующая тенденция к нормализации уровня гормонов на 5–7-е сутки были сопряжены с благоприятным исходом критического состояния. Выраженные изменения уровня гормонов в плазме в виде увеличения альдостерона, инсулина, глюкагона и уменьшения тиреоидных гормонов и

тестостерона сопутствовали осложнениям и гибели пациентов в раннем посттравматическом периоде. Близкие по характеру и функциональному значению изменения содержания отдельных гормонов в сыворотке описаны в клинических исследованиях при различных критических состояниях, в том числе и после клинической смерти [18–21]. При этом на основе результатов нагрузочных тестов оценки реактивности гипоталамо-гипофизарной системы установлена дисфункция нейроэндокринной системы, в том числе и развитие относительной недостаточности коры надпочечников при увеличении уровня кортизола в плазме менее, чем на 100 мкг/л в тесте с нагрузкой АКТГ. Избыток гормонов в организме, так же как относительный или абсолютный недостаток тех же или других гормонов свидетельствует о тяжести состояния, несвоевременности и неэффективности проводимой терапии и о развитии вторичной эндокринной патологии, так как решающее значение в процессах адаптации и дисрегуляции имеют мера эндокринной реакции, межгормональные соотношения, специфические динамические ансамбли гормонов в организме.

Основная цель нейроэндокринных реакций — коррекция гипоксической патологии на клеточном, органном и системном уровне и индукция каскадных процессов компенсаторно-адаптивной самоорганизации, направленной на структурно-функциональное обеспечение переживания критического состояния и последующего восстановления. При оценке функционального значения гормонального профиля плазмы необходимо учитывать, что содержание гормона в циркуляции является частным от деления скорости секреции гормона на скорость его метаболического клиренса (инактивации и выведения гормона — угашения гормонального сигнала). Сила действия гормона в организме зависит от многих факторов, прежде всего — от количества специфических ре-

цепторов и состояния пострецепторных механизмов. Она положительно коррелирует со скоростью метаболического клиренса гормона в организме. Следовательно, недостаточное действие гормона может наблюдаться как при повышенном уровне гормона в плазме в условиях уменьшения скорости его метаболического клиренса из-за печеночно-почечной дисфункции, так и при пониженном уровне гормона из-за уменьшения скорости его секреции. Оба варианта сопровождаются длительным, устойчивым изменением уровня гормона в циркуляции.

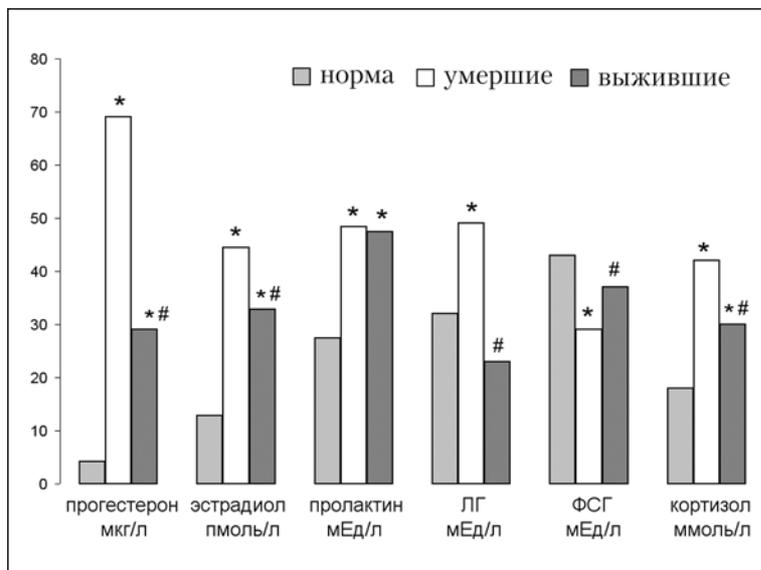
Среди описанных эндокринных синдромов при критических, терминальных и постреанимационных состояниях необходимо указать на угнетение репродуктивных функций, формирование транзиторного гипогонадотропного гипогонадизма и, в частности, синдрома низкого содержания тестостерона у мужчин [15, 17, 22–26]. Вместе с тем, содержание ряда других репродуктивных гормонов (пролактин, прогестерон, дегидроэпиандростерон, эстрогены и т.д.) может увеличиваться. Отмечено выше свидетельствует об участии половых гормонов в адаптивно-компенсаторных и патологических процессах. В частности, особенностью тяжелого сепсиса и септического шока у мужчин является увеличение уровней кортизола, прогестерона, 17-ОН — прогестерона, эстрогена и эстрадиола в сыворотке на 1-е сутки заболевания при сохранении нормального содержания лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и уменьшении тестостерона. У погибавших в дальнейшем пациентов отмечены более высокие уровни кортизола, эстрадиола и, особенно, эстрогена [24].

По нашим данным [17, 27], при длительной коме у мужчин, вызванной черепно-мозговой

травмой без кровоизлияний в мозг или остановкой сердца (глубина комы 3–7 баллов по шкале Глазго), наблюдалось увеличение содержания прогестерона, эстрадиола, кортизола, пролактина и уменьшение содержания свободных тироксина и трийодтиронина в плазме, наиболее выраженное у погибавших лиц (рисунок) [25]. Аналогично этому изменялась и степень выраженности синдрома низкого тестостерона.

Приведенные выше данные указывают на важную роль всей нейроэндокринной системы и, прежде всего, гормонального профиля плазмы и динамических ансамблей гормонов в развитии, течении и исходе критических, терминальных и постреанимационных состояний. Оказалось, что характер эндокринных сдвигов зависит от особенностей исходного эндокринного статуса и его реакции на экстремальное воздействие, от первоначальных повреждений в организме и их терапии и одновременно выступает как причина вариантов резистентности организма, течения и исхода патологического процесса. Последнее подтверждается наличием тесной корреляции характера и степени выраженности изменений гормонального профиля плазмы с показателями развития, течения и результатами терапии терминального состояния. При этом решающее значение имеет мера эндокринных реакций, проявляющаяся в характере и степени выраженности динамических изменений гормонального ансамбля. В основе постреанимационной эндокринопатии лежат нарушения межгормональных взаимоотношений и патологическая суммация неоднородного повреждения всех звеньев нейроэндокринной функциональной системы, обеспечивающих возникновение, передачу, реализацию, затухание и устранение гормонального сигнала.

Очевидно, что процессы адаптации и компенсации функций при патологических воздействиях обеспечиваются генетически закрепленными и выработанными в процессе жизнедеятельности специфическими нейроиммуноэндокринными программами. В их иерархии репродуктивные программы занимают ведущее положение в связи с необходимостью интеграции всех систем организма для выполнения общих целей — самосохранения, саморазвития, репродукции и обеспечения социального статуса. Для выяснения роли репродуктивных гормонов в патогенезе и исходе терминального состояния проведено экспериментальное исследование половых различий восстановления животных после длительной клинической смерти, а также влияния экзогенных половых гормонов на постреанимационное восстановление.



Содержание гормонов плазмы у мужчин во время длительного (2–4 недели) коматозного состояния.

* — достоверные отличия от нормы у мужчин; # — достоверные отличия между умершими и выжившими больными.

По суммарным результатам экспериментов, выполненных на собаках в течение нескольких лет и в разное время года, была обнаружена тенденция к спонтанному формированию лучших результатов реанимации после 15-минутной остановки сердца у самок по сравнению с самцами. Существенно, что через месяц после кастрации указанная тенденция менялась на противоположную [11, 14]. Для выявления половых различий результатов реанимации были проведены специальные опыты на белых крысах обоего пола из одного завоза, переносивших в осенне-зимний период 12-минутную остановку сердца вследствие внутригрудного пережатия его сосудистого пучка с последующей стандартной сердечно-легочной реанимацией. Оказалось, что при отсутствии различий в процессах умирания, возобновления жизненных функций и в постреанимационной летальности у самок в сравнении с самцами выявлено более быстрое восстановление неврологического статуса и общего состояния. Вместе с тем, у самок раньше, чем у самцов формировались нейродистрофические и нейродегенеративные изменения нервных клеток в гиппокампе и мозжечке. При исследовании у этих животных хроматографического профиля низкомолекулярной фракции пептидов ткани мозга до 5 кДа с помощью эксклюзионной и обращеннофазной высокоэффективной хроматографии обнаружены как зависимые, так и независимые от пола изменения [28]. Сложность и динамичность постреанимационного процесса обуславливает необходимость дальнейших исследований половых различий структурно-функциональных изменений ЦНС на отдаленных этапах постреанимационной болезни. В частности, у крыс-самцов на фоне внешнего восстановления неврологического статуса после 12-минутной остановки сердца в отдаленном постреанимационном периоде обнаружены существенные изменения высшей нервной деятельности в виде снижения уровня тревожности, усиления ориентировочно-исследовательской активности, ускорения выработки простых условных рефлексов разной модальности, ухудшения воспроизведения выработанного навыка, снижения болевой чувствительности и физической выносливости. Длительные нарушения интегративной деятельности мозга были тесно связаны с исходными индивидуально-типологическими особенностями поведения, а также с постреанимационными нейрохимическими, нейроморфологическими и биохимическими изменениями в организме [29]. В литературе имеются единичные данные о генетически обусловленном половом диморфизме метаболизма и чувствительности нейронов к различным нейротоксическим факторам в норме и при ишемии — реперфузии мозга, что может определять особенности течения и исхода постреанимационной болезни [30].

Влияние репродуктивных гормонов на постреанимационное восстановление было оценено в опытах на собаках и крысах обоего пола с однократным введением гормона при успешной сердечно-легочной реанимации после длительной клинической смерти [31, 32]. Результаты терапии представлены в табл. 2. Внутримышечное введение масляных растворов половых стероидов в избранных дозах собакам обоего пола после 15-минутной остановки сердца достоверно изменяло структуру результатов реанимации и, прежде всего, уменьшало постреанимационную летальность. Только при лечении 17β -эстрадиолом увеличивалось количество животных с быстрым внешним восстановлением неврологического статуса. Отмечалась тенденция к более выраженному действию эстрадиола у самцов и тестостерона у самок. Совместное применение инсулина с глюкозой и эстрадиола устраняло положительный эффект каждого из гормонов. Для прогестерона выявлено дозозависимое действие, что свидетельствует о значении меры регуляторной реакции в реализации желаемого эффекта. Так, при дозе прогестерона 3–5 мг/кг у большинства животных наблюдалось неполное восстановление неврологического статуса при низкой постреанимационной летальности, а при увеличении его дозы до 6–10 мг/кг — удлинение постгипоксической комы и гибель всех животных в раннем постреанимационном периоде. Приведенные результаты помогают понять функциональное значение чрезмерного (более чем в 17 раз) увеличения уровня эндогенного прогестерона при длительной коме у мужчин, а также свидетельствуют об активном участии эндогенных половых стероидов в постреанимационных патологических и адаптивно-компенсаторных процессах. При этом необходимо учитывать, что прегненолон/прогестерон — предшественники биосинтеза глюко- и минералокортикоидов, а также андрогенов, в том числе и тестостерона, который, в свою очередь, является предшественником образования эстрадиола в надпочечниках, половых железах, мозге и в некоторых периферических тканях. В обзорах [33–35] представлен анализ экспериментальных данных о механизмах положительного действия прогестерона и особенно эстрадиола при многих критических состояниях. Так, в частности, дозозависимый нейропротекторный эффект эстрадиола при его раннем применении только в течение первых суток после изолированной аноксии и ишемии мозга, аксотомии и нейротоксичности проявляется в уменьшении гибели нейронов, увеличении пластичности мозга и нейрогенеза, улучшении нейротрансмиссии и когнитивных функций, предупреждении аффективных расстройств в результате антиоксидантной и мембранопротекторной активности гормона, защиты эндотелия сосудов и микроцир-

Эффект нейропептидов после 10 минут остановки сердца у крыс обоего пола

Группа (n)	Распределение результатов реанимации в %			Погибли
	Выжили с внешним восстановлением			
	1–3-е сутки	4–7-е сутки	8–14-е сутки	
Контроль (n=28)	15	43	12	30
Вазопрессин (n=10)	30	40	0	30
Вазотоцин (n=10)	0	30	0	70*
Окситоцин (n=9) п/к по 0,6 мг/кг	89*	0	11	0*#
Контроль (n=20)	19	67	14	0
Окситоцин п/к 5 ЕД/кг				
через 0,25 ч (n=8)	88*	12	0	0#
через 24 ч (n=11)	73*	27	0	0#

куляции, экспрессии нейротрофических факторов, их рецепторов и антиапоптотических молекул, уменьшения продукции цитокинов и в ряде других эффектов. Исчезновение нейропротекторного эффекта с увеличением дозы эстрадиола частично связано с нарастанием патологического действия 2-метоксиэстрадиола — эндогенного метаболита гормона в мозге.

Очевидно, что эстрадиол является программным гормоном, обеспечивающим сопряжение компонентов нейроиммуоэндокринной управляющей и всех исполнительных систем организма в репродуктивных процессах. Как оказалось, это свойство эстрадиола можно использовать и для адаптивно-компенсаторной интеграции организма в постреанимационных состояниях. Одним из специфических эндокринных последствий системного введения эстрадиола является транзиторный выброс эндогенного окситоцина (ОКТ). Усиление секреции ОКТ обнаружено при различных репродуктивных состояниях, а также при стрессе [36–38]. В свою очередь, ОКТ специфически изменяет поведение животных, а также состояние нейротрансмиттерных и пептидергических систем мозга и организма в целом.

В связи с отмеченным, был проведен сравнительный анализ постреанимационных эффектов однократного системного введения ОКТ, вазопрессина и вазотоцина после 10-минутной остановки сердца у крыс обоего пола [11, 32, 39]. Оказалось (табл. 3), что вазопрессин не влияет на окончательные результаты реанимации, вазотоцин задерживает выход из постгипоксической комы и увеличивает постреанимационную летальность, а ОКТ улучшает результаты неврологического восстановления, как при раннем, так и при отсроченном на сутки однократном применении. Существенно, что ОКТ отличается от вазопрессина и вазотоцина, соответственно, двумя или одной аминокислотой в 3-м и 8-м положении. Небольшие изменения регуляторной молекулы существенно меняют и постреанимационные последствия. Приведенные данные свидетельствуют об участии ОКТ в механизмах

нейропротекторного действия эстрадиола. Воспроизводимость полученных результатов, необходимые условия и некоторые механизмы нейропротекторного действия ОКТ исследовали в 8-ми сериях опытов после 15-минутной остановки сердца у крыс самцов (табл. 4). Внутрицистернальное введение ОКТ после реанимации не оказывало воздействия, а при увеличении его дозы приводило к гибели животных в постреанимационном периоде, что указывало на дозозависимое действие пептида. При системном введении ОКТ в избранных дозах или эквивалентной дозы его аминокислотной последовательности 7–9, являющейся меланоцитстимулирующий гормон — ингибирующим фактором (МИФ), положительный постреанимационный эффект сохранялся.

Блокада рецепторов ОКТ прогестероном при их совместном применении после оживления устраняла положительное действие каждого из гормонов по отдельности. Аналогичная картина наблюдалась при совместном введении ОКТ с семаксом (АКТГ4-7-ПП) или с люлиберинном (ЛГ — релизинг гормоном). Особенностью совместного действия ОКТ и тестостерона после оживления было отсутствие животных, выживших с задержанным восстановлением неврологического статуса — они частично переходили в подгруппу с быстрым восстановлением и частично — в подгруппу погибших животных. Напротив, при введении эстрадиола с ОКТ после оживления нейропротекторный эффект сохранялся.

Особый интерес представляют результаты совместного введения при реанимации ОКТ с малыми дозами субстанции П — фактором боли и воспаления, усиливающим сенсорную импульсацию в организме (частичное моделирование гормонально-гуморального статуса после родов). При этом наблюдалось выраженное потенцирование эффектов ОКТ в виде существенного уменьшения постреанимационной летальности, ускорения внешнего восстановления неврологического статуса и оптимизации состояния адренорецепторов мембранной фракции ряда образований мозга на 10–14-е сутки после оживления. Монотерапия

Таблица 4

Влияние гормонов на процессы восстановления после 15-минутной остановки сердца у белых крыс-самцов

Серия опытов	Группа (n)	Виды и дозы гормона	Сроки восстановления		Неврологический дефицит в баллах в конце:		% животных с восстановлением неврологических функций			Летальность (%)	
			(мин)		в конце:		полным неполным				
			дыхания	роговичных рефлексов	1-х суток	3-х суток	1-3-е сутки	4-7-е сутки	8-14-е сутки		
I	1 (n=11)	контроль	10,9±0,4	42,3±2,4	21,6±8,6	4,6±1,2 (10)	9	46	27	9	9
	2 (n=11)	ОКТ 0,05 мг/кг	11,1±0,4	47,1±1,7	12,7±2,1	2,0±0,7 (8)	45*	36	0	0	19
	3 (n=13)	МИФ 0,015 мг/кг	11,4±0,5	46,0±2,5	11,2±2,0	0,7±0,2* (9)	46*	31	0	0	23
II	4 (n=21)	Контроль	11,7±0,7	51,2±1,8	19,1±1,0 (13)	10,7±1,0	0	19	24	5	52
	5 (n=10)	МИФ 0,5 мг/кг	10,7±0,3	43,1±3,1*	15,4±1,1* (7)	3,0±1,5* (4)	10	30	0	0	60
	6 (n=10)	ЛГ-РГ 0,1 мг/кг	10,7±0,7	38,8±2,8*	21,7±2,0 (6)	11,7±2,6	0	20	10	0	70
	7 (n=7)	ЛГ-РГ+ОКТ	10,7±0,7	40,3±2,8*	22,4±5,8 (4)	11,3±0,7	0	43	0	0	57
III	8 (n=12)	Контроль	10,7±0,8	42,1±3,1	19,0±1,0	7,8±1,3	0	25	50	17	8
	9 (n=15)	АКТГ ₄₋₇ ППП 30 мкг/кг	11,2±0,9	49,1±2,2	16,0±2,0	6,6±1,0	7	33	53	7	0
	10 (n=5)	АКТГ ₄₋₇ ППП+ОКГ	11,5±1,0	46,5±0,7	24,0±4,0	12,0±3,0	0	0	40	20	40
IV	8 (n=18)	контроль	15,7±2,4	60,4±7,5	17,1±2,0 (9)	12,6±3,3 (7)	0	16	17	6	61
	9 (n=8)	Пролактин 50 ЕД/кг	16,6±3,1	77,0±10,0	21,3±3,9 (6)	10,0±5,0 (5)	0	25	25	12	38
	10 (n=9)	ОКТ 10 ЕД/кг	16,0±2,7	42,3±3,5*	14,6±2,2 (7)	2,9±1,1*	34*	22*	11	11	22*△
	11 (n=6)	ОКТ в/ц 0,005 ЕД	16,3±2,2	90,5±22,6	22,0±2,7 (5)	8,0±2,1 (3)	0	16	17	17	50
V	12 (n=18)	Контроль	14,4±0,4	49,8±2,1	18,4±1,9 (15)	8,0±1,2 (12)	0	28	16	0	56
	13 (n=13)	ОКТ 10 ЕД/кг+ прогестерон 3мг/кг	12,6±0,4	47,2±4,4	18,9±1,1 (9)	6,0±1,2 (8)	8	30	16	0	46
	14 (n=10)	ОКТ+ тестостерон 10мг/кг	13,1±0,6	44,9±2,1	12,0±2,9 (6)	3,2±2,3* (5)	30	0	0	0	70
VI	15 (n=14)	Контроль	14,0±1,3	52,9±2,7	34,3±6,8	8,4±2,0 (9)	7	14	14	36	29
	16 (n=10)	ОКТ 10 ЕД/кг+ эстрадиол 2 мг/кг	13,3±1,6	58,3±5,6	19,6±0,8*	6,7±1,6 (9)	10	40	30*	10	10△
	17 (n=12)	Контроль	11,9±1,2	44,0±3,9	55,0±8,2	11,0±2,9 (6)	9	8	25	8	50
	18 (n=11)	ОКТ 10 ЕД/кг+ вещество П 3-10 мкг/кг	11,8±1,7	39,0±1,9	15,0±2,5*	2,4±0,8*	64*	18	9	0	9*△
VIII	19 (n=12)	Контроль	10,4±0,8	51,8±8,7	21,0±2,0	5,3±2,7	33	25	0	17	25
	20 (n=10)	вещество П	9,2±0,5	36,8±5,2	9,0±1,0	2,0±1,0	62	0	6	13	19

Примечание. * — $p < 0,05$; △ — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем.

малыми дозами субстанции П не влияла на результаты реанимации (отмечалась лишь слабо выраженная тенденция к их улучшению), тогда как применение больших антистрессорных доз субстанции П увеличивало постреанимационную летальность, обусловленную легочной патологией.

При изучении возможных механизмов нейропротекторного действия однократного системного введения ОКТ при реанимации обнаружено ослабление нейродистрофических и нейродегенеративных изменений нервных клеток высокочувствительных к гипоксии образований мозга (сенсомоторной коры, гиппокампа и мозжечка) через 2 месяца после лечения ОКТ, его фрагментом 7—9 (МИФ) или ОКТ с эстрадиолом по сравнению с нелеченым контролем. Выявлено, что применение этих регуляторных пептидов приводит к увеличению количества сателлитной (перинейрональ-

ной) глии, что имеет большое значение для поддержания гомеостаза нейронов, препятствуя их патологическим изменениям и/или гибели.

Изучение отдаленных постреанимационных эффектов ОКТ [40] обнаружило лучшее восстановление интегративной деятельности мозга как проявление высшей формы адаптации организма к изменениям окружающей среды в 4-месячном исследовании комплекса врожденных и приобретенных форм поведения после совместного введения при реанимации ОКТ с мексидолом — антиоксидантом и мембранопротектором с метаболической и ноотропной активностью для обеспечения рецепторного действия гормона (табл. 5).

В табл. 6 обобщены экспериментальные результаты монотерапии и сочетанного применения репродуктивных гормонов при реанимации после длительной клинической смерти. В част-

Таблица 5

Постреанимационные изменения поведения при терапии 12-минутной остановки сердца у крыс самцов окситоцином с мексидолом

Группа опытов	Исчезновение неврологического дефицита	Спонтанное поведение			Обучение			
		Стресс			РОДЭО	Т-лабиринт	Стресс	
		индекс тревожности	открытое поле	УРАИ			8-лучевой лабиринт	Стресс 8-лучевой лабиринт с отсрочкой
Реанимированные		снижен	гиперактивация ОИР, ДА, ЭР + снижение ПО	активация ОИР, ДА	ускорение ↑	ухудшение ↓	ухудшение (↓)	ухудшение ↓
Мексидол (50 мг/кг)	(↑)	—	N (ОИР, ДА)	N (ОИР, ДА)	↑↑	—	—	↓
ОКТ (10 МЕ/кг)	↑	—	N (ОИР, ПО)	N (ОИР)	—	—	—	(↑)
Мексидол + ОКТ	Σ↑	N [#]	ΣN (ОИР, ПО)	N (ОИР)	—	↑ [#]	↑	↑↑

Примечание. ОИР — ориентировочно-исследовательская реакция, ДА — двигательная активность, ЭР — эмоциональная реактивность, ПО — пассивно-оборонительная мотивация, N — нормализация; (—) — отсутствие эффекта, # — появление нового эффекта; ↑ — ускорение реакции, ↓ — замедление реакции; (↓)/(↑) — тенденция к ускорению или замедлению реакции. РОДЭО — регистратор оценки движения электронно-оптический; УРАИ — условный рефлекс активного избегания.

Таблица 6

Эффект репродуктивных гормонов после длительной клинической смерти

Однократное системное введение	Исчезновение неврологического дефицита	Выживаемость
Прогестерон	+—	+—
Тестостерон	0	+
17β-эстрадиол	+	+
Эстрадиол с инсулином и глюкозой	0	0—*
Вазопрессин	0+*	0
Вазотоцин	—	—
ОКТ	+	0+
ОКТ-7-9 (МИФ)	+	0
ОКТ с веществом П	++	++
Пролактин	0	+*
ЛГ-РГ	0	—*
ОКТ с прогестероном	0	0
ОКТ с тестостероном	+	—
ОКТ с эстрадиолом	+	+
ОКТ с ЛГ-РГ	0	0
ОКТ с семаксом (АКТГ4-7 ПП)	0	0—*
ОКТ с мексидолом	++	0
ОКТ с тиролиберинном, лишенным гормональной активности	—	—

Примечание. + улучшение эффекта, — ухудшение эффекта, 0 — отсутствие эффекта. * — тенденция к изменению, ОКТ — окситоцин.

ности, установлена важная роль половых гормонов, и, прежде всего, эстрадиола и ОКТ в патогенезе и исходе постреанимационных состояний, что, по-видимому, связано с индукцией этими гормонами в постгипоксических состояниях генетически закрепленных репродуктивных регуляторных программ интеграции всех систем организма, направленных на пострепродуктивное самосохранение и восстановление. Обращает на себя внимание возможность потенцирования, видоизменения и устранения положительного действия эстрадиола и ОКТ другими гормонами и регуляторными пептидами.

Итак, значение полового диморфизма, эндогенных и экзогенных репродуктивных гормонов в механизмах патологии, адаптации, компенсации и восстановления при критических, терминальных и постреанимационных состояниях является актуальным в теоретическом и практическом отношении направлением исследований в современ-

ной реаниматологии. Для решения этой проблемы можно рекомендовать следующие методологические подходы:

— использование данных современной научной литературы о физиологии и механизмах полового диморфизма на всех уровнях структурно-функциональной организации организма;

— изучение особенностей и механизмов половых и индивидуально-типологических различий в патогенезе развития, течения, исхода и лечения критических, терминальных и постреанимационных состояний;

— исследование особенностей реакций эндогенных репродуктивных гормонов и их функционального значения при критических, терминальных и постреанимационных состояниях;

— экспериментальная оценка последствий лишения организма половых желез и введения репродуктивных гормонов для течения и исхода терминального и постреанимационного состояния;

— разработка и испытание на основе полученных данных новых технологий защиты и терапии различных систем организма в постреанима-

ционных состояниях в зависимости от пола и с использованием репродуктивных гормонов как адаптогенов.

Литература

- Hurn P. D., Macrae I. M. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* 2000; 20 (4): 631–652.
- Kahlke V., Angele M. K., Ayale A. et al. Immune dysfunction following trauma-haemorrhage: influence of gender and age. *Cytokine* 2000; 12 (1): 69–77.
- Diodato M. D., Knoferl M. W., Schwacha M. G. et al. Gender differences in inflammatory response and survival following haemorrhage and subsequent sepsis. *Cytokine* 2001; 14 (3): 162–169.
- Wohlmann C. D., Franklin G. A., Boaz P. W. A multicenter evaluation of whether gender dimorphism affects survival after trauma. *Am. J. Surg.* 2001; 181: 297–300.
- Mostafa G., Huynh T., Sing R. F. et al. Gender — related outcomes in trauma. *J. Trauma* 2002; 53 (3): 430–435.
- Wigginton J. G., Pepe P. E., Bedolla J. P. et al. Sex — related differences in presentation and outcome of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: A multiyear, prospective, population-based study. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (4): 5131–5136.
- Valentin A., Jordan B., Lang T. et al. Gender-related differences in intensive care: A multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcomes in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (7): 1901–1907.
- Vukmir R. B. Prehospital cardiac arrest and the adverse effect of male, gender, but not age, on outcome. *J. Womens Health (Larchmt)* 2003; 12 (7): 667–673.
- Theres H., Maier B., Matteucci G. R. et al. Influence of gender on treatment and short-term mortality of patients with acute myocardial infarction in Berlin. *Kardiology* 2004; 93 (12): 954–963.
- Chen C. H., Toung T. J., Hurn P. D. et al. Ischemic neuroprotection with selective kappa-opioid receptor agonist is gender specific. *Stroke* 2005; 36 (7): 1557–1561.
- Волков А. В. Проблемы системной интеграции организма в постреанимационных состояниях. В кн.: Мороз В. В. (ред.) *Фундаментальные проблемы реаниматологии: Тр. НИИ общей реаниматологии РАМН. М.; 2005; 4: 31–71.*
- Неговский В. А., Турвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. Изд. 2. М.: Медицина; 1987.
- Неговский В. А., Волков А. В., Толова С. В. и др. Некоторые методы профилактики постреанимационных нарушений функций мозга. *Анестезиология и реаниматология* 1979; 5: 39–42.
- Волков А. В. Глюкокортикоидный статус организма в раннем постреанимационном периоде после различных по генезу и тяжести терминальных состояний. В кн.: Мороз В. В. (ред.) *Фундаментальные проблемы реаниматологии: Тр. НИИ общей реаниматологии РАМН. М.; 2005; 4: 72–83.*
- Волков А. В., Мишарина Г. В., Алексеева Г. В., Муравьев О. Б. Эндокринные синдромы при критических состояниях. *Вестн. РАМН* 1997; 10: 13–17.
- Волков А. В., Муравьев О. Б. Особенности и значение синдрома низкого содержания трийодтиронина и/или тироксина при тяжелой травме с массивной кровопотерей и при клинической смерти. В кн.: Мороз В. В., Кожура В. Л., Чурляев Ю. А. (ред.) *Фундаментальные проблемы реаниматологии: Тр. НИИ общей реаниматологии РАМН. М.; 2001; 2: 74–96.*
- Волков А. В. Эндокринные последствия терминальных состояний и их функциональное значение. В кн.: Мороз В. В. (ред.) *Фундаментальные проблемы реаниматологии: Тр. НИИ общей реаниматологии РАМН. М.; 2003; 3: 84–102.*
- Woolf P. D. Hormonal responses to trauma. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (2): 216–226.
- Schultz C. H., Rivers E. P., Feldkamp C. S. et al. A characterization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during and after human cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 1993; 21 (9): 1339–1347.
- Chiolero R., Berger M. Endocrine response to brain injury. *New Horizons* 1994; 2 (4): 432–442.
- Van den Berghe G. Neuroendocrine axis in critical illness. *Cur. Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2001; 8: 47–54.
- Woolf P. D., Hamill R. W., McDonald J. V. et al. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60 (3): 444–450.
- Lindholm J., Eldrup E., Winkel P. Variability in plasma oestrogen concentrations in men with a myocardial infarction. *Dan. Med. Bul.* 1990; 37 (6): 552–556.
- Christeff N., Carli A., Benassayag C. et al. Relationship between changes in serum estrone levels and outcome in human males with septic shock. *Circulatory Shock* 1992; 36: 249–255.
- Jeppesen L. L., Jorgensen H. S., Nakayama H. et al. Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16 (6): 749–754.
- Nierman D. M., Mechanick J. I. Hypotestosteronemia in chronically critically ill men. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (11): 2418–2421.
- Волков А. В., Мишарина Г. В., Алексеева Г. В. Особенности гормонального статуса при длительной коме у мужчин. *Анестезиология и реаниматология* 2001; 6: 56–58.
- Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Баранник А. П. и др. Половой диморфизм структурно-функциональных изменений мозга в раннем постреанимационном периоде после остановки сердца. *Общая реаниматология* 2006; 2 (2): 9–13.
- Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Волков А. В. и др. Постреанимационные нарушения интегративной деятельности мозга как проявление энцефалопатии. *Общая реаниматология* 2005; 1 (2): 12–19.
- Du L., Bayir H., Lai Y. et al. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (37): 1–28.
- Волков А. В. Влияние гормонов на процессы восстановления после клинической смерти в эксперименте. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 1987; 3: 27–30.
- Волков А. В., Мишарина Г. В., Аврущенко М. Ш. и др. Влияние репродуктивных гормонов на процессы восстановления после 15-минутной остановки сердца. В кн.: Неговский В. А. (ред.) *Экспериментальные, клинические и организационные проблемы общей реаниматологии: Сб. тр. к 60-летию НИИ общей реаниматологии РАМН. М.; 1996. 119–130.*
- Garcia-Segura L. M., Azcoitia I., Don Carlos L. L. Neuroprotection by estradiol. *Progress in Neurobiology* 2001. 63 (1): 29–60.
- Stein D. G. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? *Trends Neurosci.* 2001; 24 (7): 386–391.
- McCullough L. D., Hurn P. D. Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14 (5): 228–235.
- Йена С. С. К. и Джаффе Р. Б. (ред.) *Репродуктивная эндокринология / Пер. с англ. 1. М.: Медицина; 1998.*
- Kovacs G. L. Oxytocin and behavior. *Neuroendocrin.* 1986; 6: 91–120.
- Ашмарин И. П., Стукалов П. В. (ред.) *Нейрохимия. М.; 1996.*
- Волков А. В., Муравьев О. Б., Мишарина Г. В. Возможности терапии постреанимационного процесса с помощью регуляторных пептидов после 10 и 15 минут остановки сердца. *Анестезиология и реаниматология* 1996; 5: 67–70.
- Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Волков А. В. Особенности постреанимационного восстановления функций ЦНС крыс при комплексном введении мексидола с нейропептидами — пептидом дельта-сна и окситоцином. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 2003; 10: 394–398.

Поступила 12.05.06