

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ ТЕРМИНАЛЬНЫХ И ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫХ СОСТОЯНИЙ (экспериментальные исследования)

Ю. В. Заржецкий, А. В. Волков

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

Some Problems of the Pathogenesis and Therapy of Terminal and Postresuscitation Conditions (Experimental Studies)

Yu. V. Zarzhetsky, A. V. Volkov

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

В обзоре рассматриваются вопросы патогенеза терминальных и постреанимационных состояний, связанные с патонейрофизиологическими механизмами постреанимационных энцефалопатий, реакции организма на экстремальное воздействие в зависимости от индивидуально-типологических особенностей и половых различий. Представлены новые данные о влиянии ишемии на структуру воды, мембрану эритроцитов, клеточный геном. Дано экспериментальное обоснование к лечению постреанимационной болезни с позиций системного синтеза и интеграции организма, обеспечивающим его активное участие в собственном восстановлении. **Ключевые слова:** терминальные и постреанимационные состояния, энцефалопатия.

The review considers the pathogenesis of terminal and postresuscitation conditions associated with the pathoneurophysiological mechanisms of postresuscitation encephalopathies, the body's reaction to extreme exposures in relation to individual and typological features, and sex differences. It gives new evidence for the impact of ischemia on the water structure, red blood cell membrane, and cell genome. There is an experimental rationale for the treatment of postresuscitation disease in the context of the systemic synthesis and integration of the body, which ensures the latter's active participation in its own recovery. **Key words:** terminal and postresuscitation states, encephalopathy.

I. Патогенез терминальных и постреанимационных состояний

К настоящему времени в литературе накопилось множество работ, посвященных изучению нарушений при развитии терминальных и постреанимационных состояний от молекулярного до организменного уровня. При этом в подавляющем большинстве исследований не учитываются генетически обусловленные индивидуальные реакции на экстремальное воздействие, а также реакции организма в зависимости от пола. Вместе с тем указанные особенности организма имеют большое значение при разработке подходов к лечению терминальных и постреанимационных состояний. В свою очередь экспериментальная терапия таких состояний помогает раскрытию новых сторон их патогенеза. Весьма малочисленны работы, посвященные активному участию пострадавшего от ишемии мозга в развитии постреанимационных энцефалопатий и соматической патологии. Именно поэтому в последние полтора десятилетия акцент в экспери-

ментальных исследованиях НИИ общей реаниматологии РАМН был сделан на перечисленных выше фундаментальных проблемах реаниматологии.

Патонейрофизиологические механизмы постреанимационных энцефалопатий. Одна из основных задач реаниматологии заключается в возвращении больного, перенесшего терминальное состояние, к социально активной жизни. Решение этой задачи подразумевает восстановление полноценного функционирования всех органов и систем организма, среди которых восстановление мозга является одним из определяющих [1–3]. Это связано, с одной стороны, с чрезвычайно высокой чувствительностью мозга к повреждающему действию гипоксии [1, 4, 5], а с другой — с его важнейшей ролью в регуляции жизнедеятельности, ведущим значением во взаимоотношении организма с окружающим миром.

Положение о развитии в постреанимационном периоде не только компенсаторно-восстановительных, но и патологических процессов явилось узловым в создании концепции постреанимационной болезни [6], которая включает в себя формирование энцефалопатий, обусловленных образованием патологических систем в ходе функционального восстановления ЦНС. Под постреанимационной энцефалопатией понимают любые виды психических и неврологических нарушений, наблюдаемых на всех этапах постреанимационной болезни.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Заржецкий Юрий Витальевич (Zarzhetsky Yu. V.)
E-mail: journa_or@mail.ru

Ранее проведенные в НИИ общей реаниматологии РАМН экспериментальные исследования показали, что формирование патологических систем в мозге происходит на самых ранних этапах восстановления. Так, при определенной тяжести гипоксического повреждения мозга после восстановления самостоятельного дыхания во время вдоха наблюдается одновременное сокращение как инспираторных, так и экспираторных мышц [6, 7]. В ряде случаев восстановление суммарной электрической активности мозга начинается с появлением на ЭЭГ генерализованной активности на частоте α -ритма как у экспериментальных животных, так и у больных, находящихся в коматозном состоянии (альфа-кома) [8, 9]. В обоих случаях образование функциональных патологических систем обусловлено повышенной способностью к распространению возбуждения по мозгу вследствие нарушений реципрокных отношений между его образованиями из-за неодинакового по степени гипоксического повреждения разных отделов мозга.

Эти и другие данные позволили А. М. Гурвичу [3] выдвинуть положение о важной роли нейрофизиологических механизмов в реанимационных патологических и приспособительных процессах, которое нашло подтверждение в дальнейших экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях.

Так, собственные экспериментальные исследования целенаправленной поведенческой деятельности дали следующие результаты. Изучение ориентировочно-исследовательской реакции у крыс через 7–10 суток после перенесенной временной остановки кровообращения в организме показало, что выраженность этой реакции зависит от тяжести ишемического поражения. У крыс с быстрым неврологическим восстановлением (3–5 сутки после реанимации) поведенческая активность выше, чем у интактных животных. С удлинением времени неврологического восстановления до 6–9-и суток поведенческая активность крыс прогрессивно снижалась [10]. Таким образом, в исследуемый период наблюдения у крыс с быстрым неврологическим восстановлением преобладают процессы возбуждения. Напротив, в случае задержанного неврологического ведущими становятся процессы, направленные на изоляцию мозга от внешних раздражителей [11, 12]. Было также установлено, что после реанимации у крыс с задержанным неврологическим восстановлением в рассматриваемый период снижена чувствительность внутриклеточной сигнальной системы к биологически активным веществам, выраженность которой прямо коррелирует с тяжестью неврологических нарушений [13]. Развитие этих процессов ведет к десенситизации и снижению возбудимости нервной ткани, способствуя изоляции мозга от раздражителей.

Полученные результаты во многом согласуются с концепцией Н. К. Хитрова [14] о том, что изоляция от нервных влияний является механизмом приспособления биологических систем при патологии. Следовательно, наблюдаемое у реанимированных крыс стремление минимизировать поведенческую реакцию на

внешнее воздействие не только отражает тяжесть ишемического поражения, но и представляет собой защитную реакцию от чрезмерных раздражителей.

В то же время, выявленная у крыс повышенная возбудимость ЦНС связана не с высокой мощностью процессов возбуждения, а со слабостью процессов торможения. О слабости основных нервных процессов в первые 20 суток после оживления свидетельствуют результаты работы по изучению действия гиазепамы (препарата бензодиазепинового ряда) на поведение крыс [15]. Введение этого препарата приводило к более существенному снижению поведенческой активности реанимированных животных во время реализации ориентировочно-исследовательской реакции, чем у крыс, не подвергшихся остановке кровообращения.

Хорошо известно, что постреанимационные изменения в сердечно-сосудистой, гормональной и других системах организма имеют динамический характер [2]. Это положение в полной мере относится и к постреанимационным функциональным изменениям в ЦНС. Так, у крыс с задержанным неврологическим восстановлением низкая поведенческая реакция на новизну обстановки в первые 10 суток после реанимации позднее сменяется на высокую через 14 суток после оживления [16]. Эти результаты свидетельствуют о периодичности изменений постреанимационного функционального состояния мозга, связанного с динамическими изменениями баланса между процессами, направленными на повышение возбудимости, и процессами, направленными на изоляцию ЦНС от дополнительных воздействий.

Изучение реакции животных на новизну обстановки позволило раскрыть некоторые механизмы постреанимационных нарушений поведения. Оказалось, что многократное тестирование реанимированных крыс в одной и той же экспериментальной обстановке привело к образованию у них, в отличие от интактных животных, самоподдерживающейся функциональной системы с образованием в мозге связи между поведенческими актами, направленными на удовлетворение противоположных биологических потребностей, что указывает на патологическую направленность этой системы [17].

Приведенные данные свидетельствовали о повышенной способности реанимированных крыс к образованию межсистемных связей. Установление после повторных тестирований прямой связи между поведенческими актами, направленными на удовлетворение различных биологических потребностей, скорее всего, обусловлено пластическими изменениями в мозге: высокой интенсивностью процессов перестройки и образования синапсов, увеличением дендритной сети у крыс в первые 2 месяца после реанимации [18].

Результаты собственных исследований и данные литературы позволили прийти к заключению, что другим нейрофизиологическим механизмом повышенной способности к образованию межсистемных связей в постреанимационном периоде является длительное сохранение возбужденного состояния нервной ткани после прекращения действия раздражителя. Так, полученные

нами результаты показали более высокую способность к выработке условного рефлекса активного избегания с 5-секундной задержкой между подачей условного и безусловного стимулов у реанимированных крыс по сравнению с контрольными [15]. Г. Д. Кузнецова и соавт. [19] исследовали у крыс, перенесших остановку кровообращения, функциональное состояние коры мозга с помощью волны распространяющейся депрессии, прохождение которой по коре связано со значительными энергетическими затратами и сопровождается выходом медиаторов и изменениями внутри- и внеклеточной концентрации ионов. Результаты работы показали изменение формы и увеличение продолжительности волны распространяющейся депрессии в течение 2,5 мес после реанимации. Во все сроки наблюдения период абсолютной рефрактерности, определяемый по минимальному времени ее возникновения при повторной инъекции KCl, был увеличен в 2–3 раза. Результаты указывали не только на длительное сохранение измененного состояния ткани мозга после используемого воздействия, но и на связь этих изменений с энергетической недостаточностью мозга. О длительном сохранении нарушений энергетического метаболизма в митохондриях нейронов мозга собак свидетельствуют данные о снижении в них общей активности окислительно-восстановительных ферментов цикла Кребса в течение 1–3 мес после оживления [18]. Следует отметить, что постреанимационные изменения, ведущие к возрастанию величины и продолжительности реакции на раздражение, происходят также и в сердечно-сосудистой системе. Так, у реанимированных крыс спустя 1,5 мес после оживления прессорные ответы на электрическую стимуляцию гипоталамуса отличались от контроля большей длительностью, а максимальный подъем перфузионного давления в ответ на симпатическую стимуляцию в 2,1 раза превышал таковой для контроля [20].

Выдвинутое нами положение о повышенной способности реанимированных крыс к образованию межсистемных связей подтверждается и при изучении их условнорефлекторной деятельности. У реанимированных крыс быстрее, чем в контроле, происходит выработка условных рефлексов на положительное и отрицательное подкрепление, причем за счет более быстрого завершения только последнего этапа обучения [16, 21, 22], после накопления определенной информации о цели поведения. Возможно, такое положение вещей связано с уменьшением объема одновременно усваиваемой информации. Для проверки этого предположения была проведена специальная серия экспериментов с обучением крыс дифференцировать одновременно предъявляемые различные изображения, увеличив, тем самым, объем одновременно предъявляемой информации, необходимой для достижения цели. Оказалось, что для решения этой задачи реанимированным животным, в среднем, потребовалось 116 попыток, в то время как контрольным — только 92 ($p \leq 0,02$). Результаты подтвердили высказанное предположение об ограничении объема одновременно усваиваемой информации в постреанима-

ционном периоде, что препятствовало ускорению обучения на начальных этапах выработки условных рефлексов из-за высокой неопределенности среды обитания.

Для выяснения механизмов развития отсроченных энцефалопатий важными оказались данные морфологического исследования мозга реанимированных крыс с разным результатом выработки условного пищеводобывательного рефлекса в многоальтернативном лабиринте со свободой выбора стратегии поведения. Оказалось, что в гиппокампе — отделе мозга, связанном с процессами обучения и памяти, у обучившихся животных число патологически измененных нейронов в поле CA1 было на 34,5% больше, чем у необучившихся [23]. Существенно, что во время выработки рефлекса обучившиеся реанимированные крысы отличались от необучившихся более высокой поведенческой активностью, начиная с первых сеансов [16]. Эти результаты позволили прийти к заключению о том, что у реанимированных обучившихся крыс высокая функциональная активность, требующая значительных энергетических и субстратных затрат, оказалась чрезмерной и препятствовала структурному восстановлению мозга.

Данные о высокой реакции ЦНС на стимул явились основанием для предположения о том, что условия жизни оказывают большое влияние на постреанимационный процесс. Действительно, у крыс, содержавшихся в течение двух месяцев после реанимации совместно в стандартных клетках, относительная масса надпочечников оказалась на 22% выше, чем у интактных животных. Кроме этого, у реанимированных крыс, при их совместном содержании в клетке, относительная масса тимуса была на 44% ниже, чем у реанимированных животных, содержащихся в обстановке, позволяющей избегать конфликтные ситуации с сородичами, а также по желанию проявлять двигательную и исследовательскую активность. Результаты свидетельствовали о развитии стрессорного напряжения у реанимированных крыс, содержавшихся в стандартных условиях вивария [24].

Совокупный анализ собственных результатов позволяет представить механизмы развития отсроченного стрессорного напряжения у реанимированных крыс следующим образом. Повышенная возбудимость определяет высокую реакцию ЦНС на раздражитель, имеющий негативную эмоциональную окраску. В условиях периодического действия такого раздражителя длительное сохранение возбужденного состояния ЦНС во взаимодействии с высокой способностью к образованию межсистемных связей способствуют формированию самоподдерживающейся системы в виде «застойного эмоционального возбуждения», которое, по представлениям К. В. Судакова [25], связано с длительной циркуляцией возбуждения по замкнутым кругам в гипоталамо-лимбико-ретикулярных структурах и выступает в качестве морфофункциональной основы развития эмоционального стресса.

Таким образом, полученные данные об изменениях врожденных и приобретенных форм поведения позволили сделать вывод о том, что особенностью постреа-

нимационных состояний является участие одних и тех же нейрофизиологических механизмов как в ускорении приобретения полезного навыка, так и в формировании патологических функциональных систем, ведущих к развитию отсроченных энцефалопатий.

Существенное и длительное воздействие на развитие постреанимационного процесса могут оказывать фармакологические препараты, вводимые в раннем восстановительном периоде. Длительные, в течение 5 месяцев, различия в поведении между реанимированными крысами без введения и с введением пептида дельта-сна в первый час после сердечно-легочной реанимации описаны в работе И. В. Назаренко и соавт. [26]. Трудно представить, чтобы столь продолжительное влияние препаратов на поведенческие реакции осуществлялось без участия соответствующих структурных перестроек. По всей вероятности, влияние препаратов на ход постреанимационных процессов на начальных этапах восстановления сопровождается соответствующими изменениями морфологической организации нейронов, что приводит к длительному сохранению структурно-функционального следа памяти мозга.

Итак, нейрофизиологическими механизмами постреанимационных нарушений интегративной деятельности мозга являются: а) длительно сохраняющаяся повышенная возбудимость ЦНС; б) регуляторная изоляция мозга от сигналов разной модальности; в) высокая способность к образованию межцентральных связей, обусловленная совместным действием продолжительного сохранения возбужденного состояния нейронов после прекращения действия раздражителя и компенсаторным процессом реорганизации и восстановления синаптического пула и дендритной сети; г) снижение информационной емкости мозга; д) высокая реактивность ЦНС к острым и хроническим эмоционально-негативным воздействиям; е) длительные изменения в мозге, связанные с эффектами препаратов, вводимых в раннем постреанимационном периоде. На этапе восстановления интегративной деятельности мозга особенность его функционирования заключается во взаимосвязанном участии перечисленных нейрофизиологических механизмов как при достижении полезного приспособительного результата, так и при формировании отсроченных энцефалопатий [27].

Итак, основываясь на описанных выше данных, динамика постреанимационных процессов в мозге представляется следующим образом. Процесс идет от глубокого угнетения функции с полной изоляцией от управляющих сигналов к генерализованной реакции на возмущающее воздействие с последующим развитием периода регуляторной изоляции от дополнительных сигналов на фоне гиперфункции систем. Процесс завершается восстановлением обычных регуляторных связей и деятельности систем, либо развитием новых патологических изменений, вызванных неадекватными воздействиями на организм в предыдущие периоды постреанимационного состояния. В этих условиях регуляторная изоляция ЦНС от внешних сигналов име-

ет особенно важное адаптивное значение, предупреждая энергетическое истощение и гибель клеток мозга.

Индивидуально-типологические особенности постреанимационных нарушений. Экспериментальные работы и клинические наблюдения однозначно свидетельствуют о влиянии на постреанимационные процессы генетически обусловленных физиолого-биохимических особенностей организма [1]. Результаты собственных исследований позволили установить взаимосвязь между исходным типом поведенческой активности животных и особенностями постреанимационных функциональных изменений в мозге. До моделирования клинической смерти животные по результатам тестирования в «приподнятом крестообразном лабиринте» были разделены по уровню ориентировочно-исследовательской активности на активных (низкотревожных) и пассивных (высокотревожных). Было установлено, что у активных крыс, перенесших клиническую смерть, наблюдалось более быстрое восстановление внешнего неврологического статуса и общего состояния по сравнению с пассивными [28]. Более того, пассивные животные по сравнению с активными оказались менее устойчивы к геморрагическому шоку, вызываемому 60 минутной гиповолемической гипотензией [29]. Как показали результаты совместной работы в Институте ВНД и НФ РАН, один из возможных механизмов неодинаковой устойчивости к ишемии крыс с разным типом поведения связан с различной способностью к радикалообразованию в структурах мозга [30, 31].

Анализ результатов выработки условных рефлексов показал, что на интегративную деятельность мозга реанимированных крыс оказывают влияние следующие факторы: 1) сохранение исходных особенностей ВНД, связанных с типом поведения; 2) общие закономерности развития постреанимационного процесса; 3) особенности постреанимационных изменений в мозге крыс с разным типом поведения.

Вследствие сохранения особенностей ВНД у крыс, перенесших клиническую смерть, так же как и в контроле, доля животных, выработавших условный пищевой рефлекс, оказалась выше в группе активных крыс, чем у пассивных животных.

Влияние общих закономерностей развития постреанимационного процесса на условнорефлекторную деятельность крыс проявилось в виде усиления поведенческой активности животных всех выделенных типов поведения. Это обстоятельство привело к ускорению выработки условного рефлекса на положительный стимул во всех группах реанимированных животных.

Особенности постреанимационных изменений в мозге крыс с разным типом поведения заключались в преимущественном влиянии постреанимационных изменений в мозге на различные механизмы выработки условного рефлекса активного избегания.

В целом, полученные результаты показали, что типологические особенности поведения крыс после перенесенной клинической смерти сохраняются, но, вместе с тем, постреанимационные изменения в мозге оказывают на них специфическое влияние [32].

Один из возможных механизмов типологических особенностей поведения животных в постреанимационном периоде связан с изменениями в рецепторном аппарате. Так, было установлено, что изменение параметров связывания мускариновых рецепторов в постреанимационном периоде зависит от исходного типа поведения крыс. Мускариновые холинорецепторы мозга у пассивных животных, перенесших 1-часовую гипотензию (АД ср. 40–45 мм рт. ст.), по сравнению с активными обладают более низкой аффинностью, что ухудшает эффективность нейрональной передачи [33]. Более подробное изучение роли рецепторной и ферментативной патологии в механизме формирования ранних и отсроченных постреанимационных энцефалопатий у пассивных крыс, перенесших 2-х часовую гипотензию показало, что изменения свойств м-холинорецепторов (м-ХР) и их плотности в динамике постреанимационного периода носят циклический характер: уменьшение синаптической активности в 1-е сутки и увеличение работы синапсов на 7-е и 40-е сутки после реанимации. Выявлены патогенетические механизмы нарушения синаптической передачи. В 1-е сутки это связано с блокадой м-ХР, на 7-е сутки — с компенсаторным (на фоне резкого снижения плотности рецепторов) повышением активности синапсов, главным образом за счет значительного увеличения аффинности м-ХР. На 40-е сутки — за счет увеличения плотности рецепторов и их аффинности на фоне снижения каталитических свойств антихолинэстеразы — фермента, гидролизующего ацетилхолин в синаптической щели [34, 35].

Влияние половых различий на постреанимационные процессы. В результате исследования полового диморфизма постреанимационных функционально-структурных изменений мозга у крыс, перенесших клиническую смерть, впервые установлены половые различия в результатах реанимации, функциональных и структурных изменениях мозга, биохимических показателях, а также в содержании половых стероидных гормонов в плазме крови: у самцов в виде транзиторного увеличения уровня прогестерона, эстрадиола, эстриола и уменьшение уровня андростендиола, дигидротестостерона и тестостерона, в то время как у самок — увеличения уровня прогестерона, 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростерона, эстрогена и андрогенов. Таким образом, генетически обусловленные половые различия результатов постреанимационного восстановления частично сопряжены с особенностями профиля эндогенных репродуктивных стероидов в организме [36–39].

Исследования реакций иммунной системы в постреанимационном периоде у крыс после клинической смерти позволили установить различия между самцами и самками в выраженности и динамике ее реакции на ишемию [40, 41].

Изменения на молекулярном и клеточном уровнях при терминальном состоянии и в постреанимационном периоде. Важными и интересными оказались результаты работ по изучению водного матрикса, мембраны эритроцитов и генома у крыс после геморрагического шока.

Функционирование биополимеров и молекулярных структур в биологических объектах в значительной мере определяется содержанием и состоянием в них воды. В условиях нормального функционирования биосистем деятельность ее гомеостатических механизмов направлена на поддержание и сохранение определенной организации водного матрикса. При воздействии различных патофизиологических факторов, приводящих к изменению биоструктур, нарушению клеточного метаболизма и развитию патологического процесса в ткани, изменяется и структура водного матрикса. В связи с этими данными были проведены исследования по оценке влияния острой кровопотери на изменения баланса различных фракций воды (общей, свободной, и гидратной) в тканях миокарда и печени. Результаты показали, что через 30 минут после восполнения кровопотери в сердечной мышце и печени наблюдается резкое увеличение количества связанной воды. Изменения в соотношении свободной и связанной воды в тканях отражает степень дезадаптации организма к кровопотери [42].

Впервые для исследования мембран эритроцитов после кровопотери был применен атомно-силовой микроскоп (АСМ). Исследования с помощью АСМ позволило получить изображение целых эритроцитов и фрагментов мембран в трехмерном измерении, выявить ранние стадии трансформации эритроцитов, измерить их морфологические параметры в процессе кровопотери и в постреперфузионном периоде, исследовать наноструктуру поверхности мембран эритроцитов. Было установлено, что в процессе кровопотери и после реинфузии крови изменяются размеры эритроцитов, их форма и рельеф поверхности мембран. На поверхности мембран появляются выступы и многочисленные дефекты в виде пор и даже разрывов. Установлено, что основным патогенетическим фактором дезорганизации структуры мембран эритроцитов является постреперфузионный синдром, характеризующийся активацией свободных радикалов [43].

Результаты, полученные с помощью микроядерного теста, показали, что острая массивная кровопотеря приводит к нарушениям в организме на цитогенетическом уровне, вызывая дестабилизацию клеточного генома. Последующая реанимация усиливает этот эффект. Это связано с резким усилением свободнорадикальных процессов в клетке, т.к. введение антиоксиданта непосредственно перед реинфузией крови оказывает выраженный протекторный эффект на состояние генома, снижая количество микроядер практически до уровня контрольных животных [44].

II. Экспериментальная терапия

В современной реаниматологии — междисциплинарной науке об общепатологических реакциях и обеспечении жизни при критических, терминальных и постреанимационных состояниях широко используются технологии восстановления, поддержания и замещения жизненно важных функций органов и систем и методы

коррекции тяжелых нарушений гомеостаза на основе системного анализа механизмов патологии [45, 46]. Вместе с тем, проблемам системного синтеза и интеграции организма, обеспечивающим его активное участие в собственном восстановлении, уделяется пока недостаточное внимание.

Некоторые общесистемные закономерности.

Как известно [47, 48], организм представляет собой ультрасложную (1010–1030 элементов), открытую, нелинейную, динамическую, синергетическую систему, способную на основе внутрисистемных взаимосвязей и взаимодействий между ее элементами и со средой к саморегуляции, структурно-функциональной самоорганизации, саморазвитию и сложным формам поведения. Общеорганизменные качества и свойства — надежность, эффективность, устойчивость, приспособляемость, живучесть и другие возникают на основе комплекса общесистемных закономерностей [49]: целостности, интегративности, коммуникативности, иерархичности, эквифинальности, историчности, необходимого разнообразия, осуществимости и потенциальной эффективности, целеобразования.

Для реализации этих закономерностей в организме существует генетически детерминированная система программной интеграции и управления — нейроиммунноэндокринная система [50].

Воздействие экстремального фактора на организм и развитие терминального состояния связано с угрожающими для жизни нарушениями функций сердечно-сосудистой, дыхательной систем и других витальных функций, с гипоксическими нарушениями внутренней среды и метаболизма, которые без проведения интенсивной терапии и реанимации не могут быть преодолены и компенсированы за счет внутренних резервов организма. Экстремальное воздействие на уровне организма индуцирует патологическое хаотическое состояние и возможности патологической самоорганизации из-за потери целостности, иерархичности, упорядоченности и информированности внутри и между системами (изоляция или генерализация), что приводит к неэффективности управления, потере полезной многовариантности, эффективности, адаптивной самоорганизации. Согласно представлениям Г. Н. Крыжановского, общая патология при критических, терминальных состояниях формируется в результате комбинированного действия патогенных факторов [51]. Следствием чего является дезинтеграция, дезорганизация, деафферентация, дизрегуляция, нарушения внутрисистемных и межсистемных взаимоотношений, гетерогенная полиорганная дисфункция и недостаточность, генерализация местных и общих реакций, несостоятельность афферентного и эфферентного синтеза для управления приспособительными реакциями в конкретных патологических условиях. Очевидно, что в условиях постреанимационного патологического хаоса крайне необходима системная адаптивная интеграция организма, активное использование для целей восстановления межсистемных и общеорганизменных

свойств и потенциальных возможностей с учетом имеющихся резервов и ресурсов. Для реализации внутри- и межсистемных целей постреанимационного восстановления требуется комплексное вмешательство, направленное на:

- коррекцию базисных механизмов ишемической и реперфузионной патологии, нарушений гомеостаза, патологических симптомов и синдромов;
- поддержание и временное замещение функций жизненно важных органов и систем с переводом из декомпенсации в субкомпенсацию и более полную компенсацию;
- вмешательство в информационные процессы программно-целевого управления для обеспечения приспособительной и профилактики патологической самоорганизации организма;
- ресурсное обеспечение потребностей тканей и систем (субстратное, энергетическое, информационное, временное);
- мониторинг состояния организма.

Экспериментальная терапия критических, терминальных и постреанимационных состояний как метод выявления их патологии. В связи с вышеизложенным возникает естественный вопрос — можно ли с помощью компонентов нейроиммунноэндокринной управляющей системы повлиять на процессы межсистемной адаптивно-компенсаторной интеграции и интенсифицировать участие организма и составляющих его частей в постреанимационном восстановлении? Частично ответ на этот вопрос был получен при исследовании влияния иммуномодуляторов (панавир, деринат), а также экзогенных половых стероидов (гинодиан-депо) на процессы постишемического восстановления у крыс обоего пола, перенесших клиническую смерть. Оказалось, что введение иммуномодуляторов в раннем постреанимационном периоде приводит к ускорению функционального восстановления ЦНС, уменьшению структурных повреждений мозга, изменению реакции половых гормонов (гормонального статуса) [52]. Введение на 30-й минуте после оживления указанного выше гормонального препарата ускоряло внешнее неврологическое восстановление у самцов и самок, уменьшало постреанимационные структурные изменения в мозге у самцов, изменяло профиль репродуктивных гормонов в плазме крови реанимированных у крыс обоего пола при сохранении половых различий в окончательных результатах реанимации [39, 53]. Исследование состояния липидного спектра показало, что введение гинодиана реанимированным животным приводит к активации рецепторного транспорта полиненасыщенных жирных кислот в клетки и обратного оттока холестерина с клеточных мембран [54]. Приведенные выше результаты свидетельствовали о способности иммуноактивных препаратов и половых гормонов оказывать влияние на взаимоотношения между компонентами нейроиммунноэндокринной системы управления организмом в критических состояниях.

Влияние репродуктивных нейропептидов и гормонов на постреанимационное восстановление. Теоре-

тически возможность объединения усилий организма как целого для преодоления последствий терминального состояния и для восстановления в чистом виде предоставляет использование нейротропных препаратов и особенно регуляторных пептидов (РП) и других химических регуляторов для прямого и опосредованного инициирования общеорганизменных генетически закрепленных эндогенных регуляторных программ адаптивной интеграции и самоорганизации. В настоящее время сформулировано представление о пептидергических системах и о регуляторном пептидном континууме мозга и организма в целом, о полифункциональности различных классов РП, включая и геропротекторное действие [55]. Здесь можно представить экспериментальное обоснование ряда инновационных подходов для системной интеграции организма как дополнение к «жадной» технологии терапии реанимационного процесса.

Независимо от пола ранняя индукция адаптивного компонента генетически закрепленных репродуктивных программ с помощью окситоцина (ОКТ) и/или эстрадиола обладала длительным благотворным действием — достоверно ускоряла темпы исчезновения неврологического дефицита, улучшала структуру результатов реанимации, ослабляла выраженность изменений состава нейронных популяций и нейродегенеративных процессов за счет увеличения количества нейронов с сателлитной макроглией в популяциях. Известно, что синтез стероидных гормонов идет в направлении прегненолон/прогестерон-тестостерон-эстрадиол, а последний стимулирует выброс эндогенного ОКТ. Яркий и воспроизводимый эффект однократного системного применения ОКТ или эстрадиола на выживаемость и неврологическое восстановление после длительной клинической смерти следует рассматривать скорее как информационный повод для адаптивно-компенсаторной самоорганизации организма в постреанимационных состояниях.

Как известно [55], ОКТ секретируется при стрессе, определяет материнское и половое поведение, уровень бодрствования и настроение, процессы обучения и запоминания, обладает анксиолитическим и амнестическим действием, уменьшает потребность в пище, стимулирует сердечно-сосудистую систему, влияет на термогенез. При системном введении ОКТ индуцирует эндогенную секрецию пролактина, гормона роста, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), предсердного натрийуретического фактора, угнетает секрецию АКТГ. Существенно, что ВИП как «всеобщий активатор», в свою очередь, индуцирует секрецию большинства из известных нейропептидов, что в дальнейшем обеспечивает свободу широкого выбора необходимой и достаточной регуляторной целостности — специфического нейропептидного континуума. Положительное влияние только системного введения более 1010 молекул ОКТ указывает на реализацию в организме распределенного способа управления, т.е. огромное количество чувствительных к ОКТ клеток (в том числе, клеток иммунной системы, так называемый «жидкий мозг»)

получают информацию о наличии ОКТ и запускают специфические общецелевые для целостного организма генетические программы. Остальные клетки, нечувствительные к ОКТ, начинают подражать и дополнять функции первых и возникает соответствующая афферентация, обеспечивающая формирование специфической адаптивной доминанты в мозге (септальная, таламоцигулярная и амигдаларная система) с индукцией ею соответствующей эфферентации и круг замыкается. По-видимому, так под действием эстрадиола и ОКТ формируется в раннем постреанимационном периоде адаптивно-компенсаторная функциональная система, направленная на восстановление.

Усиление специфического компонента репродуктивной программы с помощью дополнительного к ОКТ введения при реанимации люлиберина, прогестерона или тестостерона полностью или частично устраняло, а эстрадиола сохраняло положительное действие ОКТ после оживления. Напротив, усиление неспецифического компонента системного эффекта ОКТ веществом Р (медиатор и модулятор сенсорных импульсов, индуктор нейрогенного воспаления, гипотензивный и противострессорный фактор) в малых дозах резко потенцировало положительное действие ОКТ на структуру результатов реанимации после длительной клинической смерти. В норме системное введение фактора боли и воспаления — вещества Р индуцирует эндогенную секрецию соматостатина (ССТ), пролактина, β -эндорфина, ОКТ, вазопрессина, инсулина, глюкагона и может угнетать секрецию люлиберина, ЛГ и АКТГ. Только особенностями фармакодинамики указанных нейропептидов нельзя полностью объяснить достоверный и длительный положительный эффект на процессы мозговой реанимации и выживаемость, если только не связать его с интеграцией систем организма, обусловленной регуляторными программами пострепродуктивного восстановления. Влияние ОКТ на информационные процессы в организме доказывают и наши данные о потенцировании положительных эффектов ОКТ на постреанимационное восстановление интегративной деятельности мозга после одновременного дополнительного системного введения при реанимации мексидола — антиоксиданта и мембранопротектора с ноотропной и метаболической активностью [56, 57].

Влияние пептидов зимоспящих животных на постреанимационное восстановление. Идея использования гипобии для продления клинической смерти была сформулирована академиком РАМН В. А. Неговским и реализована в экспериментах с применением глубокой гипотермии во время 2-часовой клинической смерти (ректальная температура $+10^{\circ}\text{C}$). Эндогенная умеренная гипотермия ($33\text{--}36^{\circ}\text{C}$) во время клинической смерти — единственный защитный фактор, смягчающий ишемическую и реперфузионную патологию.

Продолжением этих исследований явилось использование для целей реанимации РП, выделенных

у зимоспящих животных — неокиоторфина и киоторфина [20, 58].

Регуляторная нейрохимия этого сложного поведенческого акта все еще мало изучена. Можно лишь отметить, что вход в состояние зимней спячки и выход из него определяется достаточно кратковременными информационными нейрохимическими изменениями, специфически реорганизующими структурно-функциональное состояние организма. Оказалось, что неокиоторфин способствует сердечно-легочной реанимации (СЛР), уменьшает смертность и ускоряет восстановление внешнего неврологического статуса после 12-минутной остановки сердца у крыс. Аналогичным положительным эффектом и прежде всего на структурно-функциональное восстановление ЦНС после клинической смерти обладает дипептид киоторфин (1012 молекул) при однократном системном или интраназальном введении после эффективной СЛР. Существенно, что киоторфин при реанимации обладает длительным последствием (более 3 мес.), способствуя нормализации постреанимационных нарушений врожденных форм поведения и защиты нейронных популяций высокочувствительных к гипоксии образований мозга [58].

Интересно, что у интактных крыс киоторфин вызывал изменения поведения, характерные для постреанимационных состояний. Однократное введение киоторфина при реанимации кардинально оптимизирует весь ход постреанимационного процесса на функциональном и структурном уровне. Пептида давно нет, а эффекты сохраняются и саморазвиваются [58]. Действие киоторфина на постреанимационное восстановление можно объяснить его влиянием на «установочную точку» уровня кальция в клетке для ее нормального функционирования в условиях нарушенного гипоксией ионного гомеостаза, а также на серотонин- и энкефалинергическую системы мозга, причем наибольшее содержание киоторфина отмечается в коре головного мозга.

Влияние соматостатина (ССТ) на постреанимационное восстановление. ССТ считается «всеобщим ингибитором» и, соответственно, цитопротектором [55, 59]. Он угнетает эндогенную секрецию подавляющего большинства нейропептидов и гормонов, стимулирует лишь секрецию вазопрессина и, по-видимому, ОКТ. В дальнейшем компенсаторно усиливается продукция «всеобщего активатора» секреции нейропептидов ВИ-Па, что может служить регуляторной основой адаптивной интеграции организма. ССТ и ВИП в организме реализуют принцип экстремумов и играют важную роль в формировании и последующем выборе для поведения эндогенного нейропептидного континуума и каскадных нейро-гуморально-гормональных реакций, т. е. в информационных процессах интеграции и самоорганизации организма. Системное введение ССТ-14 или его синтетического аналога сандостатина после реанимации животных достоверно улучшает структуру ее результатов, частично корригирует постреанимационные нарушения врожденных и приобретенных форм поведения и оказывает нейропротекторный эффект [60].

По-видимому, в условиях реанимационного хаоса ССТ как бы «обнуляет» регуляционное состояние организма, устраняет «гуморальный шум» и предшествующие регуляторные реакции, что способствует лучшей оценке ситуации и принятию оптимальных решений системами управления, а в целом — адаптивно-компенсаторной самоорганизации. Важным компонентом действия ССТ является опосредованная ОКТ индукция эндогенной секреции ВИПа, который создает множественность регуляторных функциональных посылок и возможность выбора среди них необходимых для адаптации по критерию чувствительности эффекторных систем, так что последовательное применение ССТ и ВИП представляется весьма перспективным методом системной интеграции в постреанимационных состояниях. С указанных позиций ССТ-14 следует шире использовать в реаниматологии и, в частности, для раннего предупреждения генерализации местных реакций, формирования порочных кругов и патологических систем.

Влияние иммуноактивных пептидов на постреанимационное восстановление. Одним из грозных осложнений постреанимационных состояний является генерализованная самоподдерживающаяся системная воспалительная реакция, еще более усиливающаяся при септических состояниях. С ней связывают углубление полиорганной дисфункции и отрицательный прогноз. Вместе с тем, иммунная система активно участвует в процессах адаптации и восстановления, т. е. изменения этой регуляторной системы имеют двойственное и патологическое, и адаптивное значение в реаниматологии. Все решает мера реакций.

В наших экспериментах на крысах, переносивших 15-минутную остановку сердца, однократное системное введение вещества *P* в малых дозах (3–10 мкг/кг) после успешной СЛР сопровождалось тенденцией к ускорению исчезновения неврологического дефицита в постреанимационном периоде при стойком выживании 81% животных против 75% в контроле. Увеличение дозы РП до 0,2 мг/кг (доза, обладающая длительной антистрессорной активностью при однократном введении интактным крысам) приводило к гибели всех животных в постреанимационном периоде при явлениях выраженной легочной патологии.

Аналогичное системное введение тафцина — стимулятора клеточного компонента иммунной системы достоверно улучшало структуру результатов реанимации. Частично действие тафцина могло быть связано с индукцией эндогенной секреции тиролиберина, его антистрессорной активностью и влиянием на эмоциональный статус. Внутривенное применение после успешной СЛР вещества *P* (0,1–0,3 мкг) или тафцина (6–12 мкг) достоверно не влияло на структуру результатов реанимации. Как уже указывалось, малые дозы вещества *P* резко потенцировали положительные эффекты ОКТ, который должен угнетать иммунную систему (например, при беременности). Действие вещества *P* и тафцина на постреанимационный процесс можно предположить объяснить их модулирующим влиянием на

нейроиммунноэндокринную управляющую систему и профилактикой генерализованной воспалительной реакции за счет эндогенной активизации ее антисистемы (принцип терапии подобного подобным) [61].

Цитопротекторные эффекты перфторана. Введение перфторана в/в или в/б при реанимации после 12-минутной остановки сердца у крыс не влияло на темпы восстановления жизненных функций и результаты реанимации, видоизменяло постреанимационные нарушения поведения, оказывало достоверное нейропротекторное и цитопротекторное действие в периферических тканях [62]. Перфторан, введенный в системный кровоток перед реинфузией, способствует сохранности росткового слоя, более раннему и полному восстановлению структур слизистой тонкой кишки крыс, подвергшихся сегментарной или глобальной интестинальной ишемии [63]. Исследование действия перфторана на морфологические параметры эритроцитов показало, что предварительное введение перфторана защищает мембрану эритроцитов от ишемического воздействия во время гипотензии и увеличивает количество менее трансформированных форм эритроцитов после реинфузии крови. Подобные результаты были получены после введения перфторана через 10 мин после восполнения кровопотери. Введение этого препарата через 1 час после реинфузии крови, помимо вышеуказанных эффектов, способствует снижению стоматоцитов в последних стадиях трансформации [64, 65].

Влияние ноотропных препаратов на постреанимационное восстановление. Фундаментальными свойствами живых систем являются активность, отражательная способность в отношении изменений внутренней и внешней среды, реактивность и формирование опережающих реакции на предвестники воздействий, а в целом — на деятельность и поведение, в которых особую роль играет ЦНС. Для постреанимационной патологии характерны дисбаланс и слабость процессов возбуждения и торможения в ЦНС, феномены растормаживания и дефицита торможения. Последний может замещаться функциональной изоляцией мозга от избыточной информации. Очевидно, что для индукции адаптивной самоорганизации ЦНС в постреанимационных состояниях требуется активизация определенных, необходимых для адаптации в конкретных условиях структур мозга и одновременное угнетение других структур, мешающих формированию адаптивной детерминанты и доминанты. Поскольку в настоящее время трудно конкретизировать, как и какие структуры мозга следует активизировать, а какие угнетать в условиях постреанимационной патологии и в связи с индивидуальными особенностями, то остается испытанный метод проб и ошибок для оценки эффектов различных ноотропных препаратов [66]. Ряд испытанных препаратов (семакс, ГВС-111, мексидол) могли ускорять темпы исчезновения неврологического дефицита, частично корректировать постреанимационные нарушения врожденных и при-

обретенных форм поведения (функциональный эффект), но не защищали от изменений нейронные популяции исследованных образований мозга. Вместе с тем классический ноотропный препарат пираретам не влиял на временные показатели восстановления внешнего неврологического статуса, усиливал изменения врожденных и приобретенных форм поведения, ухудшал состояние нейронных популяций гиппокампа и мозжечка [20, 58, 67].

В отличие от действия ноотропов как активаторов ЦНС, пептид дельта-сна, как индуктор тормозных процессов в мозге, достоверно ускорял восстановление внешнего неврологического статуса у осенне-зимних животных, но не влиял на этот показатель у весенне-летних крыс (повышенная и пониженная секреция тиреоидных гормонов и общей активности, соответственно). Однако в обоих случаях постреанимационные изменения поведения свидетельствовали о выраженной антистрессорной активности как положительном эффекте пептида. Соединение пептида дельта-сна с мексидолом у осенне-зимних крыс при реанимации сопровождалось потенцированием их положительных эффектов на структуру результатов реанимации и более полной коррекцией постреанимационных нарушений интегративной деятельности мозга по сравнению с действием этих препаратов по отдельности [20].

Учитывая эти данные, для однократного применения после СЛР был использован синтетический ноотропный пептид ТГС-33 (амид пироглутамин-аспарагина в виде смеси стереоизомеров L-L и L-D в соотношении 2:3), обладающий двойственной функциональной посылкой [68]. Стереоизомер L-L как истинный ноотроп активизирует, а L-D угнетает ЦНС. Показано, что однократное введение ТГС-33 после СЛР на начальных этапах достоверно ускоряет исчезновение НД и уменьшает летальность. В дальнейшем он способствует коррекции постреанимационных нарушений поведения и смягчает изменения состояния нейронных популяций гиппокампа и мозжечка. Наличие двойственной функциональной посылки (активация-торможение ЦНС) и возможность различных образований мозга использовать ту или другую из них оптимизирует структурно-функциональное восстановление мозга.

Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на постреанимационное восстановление. Действие ишемии приводит к неспецифическим изменениям на информационно-молекулярном уровне во всех органах и тканях. Поэтому представляется целесообразным использовать лазерное облучение, терапевтическая эффективность которого основана на многофакторном воздействии излучения на все уровни организации живой материи. На молекулярном уровне лазерное облучение стабилизирует структуру полимеров, стимулирует активность ферментов дыхательной цепи и антиоксидантную активность. Лазерное излучение оказывает адаптогенное действие на структуру воды при

компенсированном геморрагическом шоке и повреждающее — при декомпенсированном [42]. На клеточном уровне — увеличивает синтез АТФ и нормализует энергетический метаболизм, способствует восстановлению формы эритроцита, его размера и рельефа поверхности мембран [69]. На тканевом уровне улучшается микроциркуляция и снабжение тканей кислородом. На органном уровне происходит восстановление функции, ее стимуляция, увеличивается сократительная способность миокарда. На уровне всего организма эффект достигается при помощи интегрирующих систем: нервной, кровеносной, иммунной. Повышается адаптационная устойчивость к кровопотере [70]. Исследование поведения крыс, перенесших кровопотерю, показало, что при кажущемся полном восстановлении неврологического статуса животных, их эмоциональная сфера остается крайне лабильной. Эмоциональные нагрузки на ранних этапах восстановительного периода приводят к возникновению депрессивноподобных состояний, сохраняющихся длительное время (30 суток). Применение лазерного облучения крыс до эмоционального воздействия повышало устойчивость животных к эмоциональным нагрузкам и предупреждало развитие постреанимационных энцефалопатий в отдаленные сроки после реанимации. Курсовое лазерное облучение крыс (4 сеанса) после длительных эмоциональных нагрузок повышало устойчивость крыс к стрессирующим факторам [71]. Результаты проведенных исследований указывают на перспективность использования лазерной терапии для предупреждения и лечения тревожных состояний, развивающихся в отдаленные сроки после реанимации.

Фармакологическое прекондиционирование. В последние годы появились работы о защите мозга от гипоксии во время оперативных вмешательств с помощью анестетического прекондиционирования [72, 73]. Собственные предварительные экспериментальные исследования показали, что анестезия крыс севофлураном перед моделированием клинической смерти оказывает положительное влияние на постреанимационное внешнее неврологическое восстановление и общее состояние животных [74].

О значении трофических факторов в постреанимационном восстановлении. В настоящее время сформулировано представление о существовании единой трофической системы организма, включающей и другие интегративные системы — нервную, эндокринную, иммунную, соединительнотканную [51]. Практически все клетки организма могут в той или иной степени синтезировать трофогены для себя, соседей и других тканей (ауто-, пара- и эндокринная генетически детерминированная функция). Трофическая система обеспечивает структурную целостность, регулирует метаболизм, репарацию, регенерацию и другие клеточные процессы. Несомненно большое значение этой системы для постреанимационного восстановления. Необходима индукция общих и местных регуляторных трофических программ для обновления и восстановления структурно-функциональных элементов клетки, для со-

хранения больных и восполнения утраченных клеток. При этом должна возникнуть проблема конкуренции за энергию и ресурсы для функционального и структурного обеспечения деятельности клетки. С общесистемных позиций для постреанимационных состояний наверняка можно говорить о единой нейро-иммунно-эндокринно-трофической интегративной системе организма, что для реаниматологов сразу бы обозначило четыре направления терапии.

Заключение

Исходя из изложенного, адаптивно-компенсаторная интеграция организма при критических и постреанимационных состояниях является источником восстановления.

Так или иначе, в постреанимационных состояниях эндогенно формируются процессы как адаптивной, так и патологической системной интеграции организма. Положительное действие при реанимации раннего применения разных по специфике фармакодинамики, но общих по существу конечного эффекта информационных молекул химических регуляторов, а также коррекции базисных механизмов ишемической-реперфузионной патологии и нарушений висцеральных функций доказывает, что модуляция — влияние одного процесса на другой, является универсальным механизмом системной адаптивной интеграции организма в условиях патологии. В целом же, ранняя системная интеграция в постреанимационных состояниях является стратегическим направлением терапии, обеспечивающим малой ценой потерю системой патологической непрерывности, актуализацию и сосредоточение функций для адаптивно-компенсаторной самоорганизации организма. В условиях уже сложившегося устойчивого патологического состояния требуется его предварительная дестабилизация для последующего навязывания адаптивной самоорганизации.

Итак, в настоящее время достигнуты большие успехи в разработке и применении эффективных реанимационных технологий для терапии патологии критических и терминальных состояний на клеточном, органном, системном, биохимическом и функциональном уровнях. Вместе с тем целенаправленное использование межсистемных и общесистемных потенциальных свойств и возможностей организма, его способности к самоорганизации, саморазвитию и преобразованиям открывают новые возможности и подходы к терапии постреанимационного процесса. Врач-реаниматолог должен выступать в качестве системного интегратора, для чего необходим системный синтез и понимание процессов и явлений, выделение небольшого числа параметров, определяющих их течение, механизмы и взаимосвязи, выбор стратегии, шагов и мер в конкретных условиях патологии, а в целом — обеспечение наблюдаемости и управления ходом процесса. Умение управлять — это искусство, знание и мастерство.

Литература

- Неговский В. А. Очерки по реаниматологии. М.: Медицина; 1986: 252.
- Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1987: 480.
- Гурвич А. М. Значение нейрофизиологических механизмов в пост-реанимационной патологии и постреанимационном восстановлении функций ЦНС. В кн.: Неговский В. А. (ред.). Экспериментальные, клинические и организационные проблемы реаниматологии. М.; 1996: 11–22.
- Мороз В. В. Постреанимационная болезнь как дизрегуляторная патология. В кн.: Крыжановский Г. Н. (ред.). Дизрегуляторная патология. М.: Медицина; 2002: 233–259.
- Safar P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: Research initiatives and future directions. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22 (2 Pt 2): 324–349.
- Толова С. В. Угасание и восстановление функций внешнего дыхания. В кн.: Неговский В. А. (ред.). Основы реаниматологии. М.: Медицина; 1975: 58–68.
- Толова С. В. Активность дыхательных нейронов продолговатого мозга в процессе угасания и восстановления ритмической деятельности дыхательного центра. В кн.: Тез. докл. 12 съезда Всесоюз. физиол. общества им. И. П. Павлова. Тбилиси, 29 сентября – 4 октября 1975 г. Л.: Наука; 1975: 128.
- Гурвич А. М. Электрическая активность умирающего и оживленного мозга. М.: Медицина; 1966.
- Binnie C. D., Prior P. F., Lloyd D. S., Scott D. F., Margerison J. H. Electroencephalographic prediction of fatal anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest. *Brit. Med. J.* 1970; 4 (5730): 265–268.
- Заржецкий Ю. В., Мутускина Е. А., Трубина И. Е. Поведенческие реакции у крыс в раннем постреанимационном периоде в зависимости от длительности системной остановки кровообращения. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2002; 133 (1): 30–33.
- Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Хитров Н. К., Мороз В. В. Механизмы приспособлений к нагрузочным реакциям у крыс, перенесших системную остановку кровообращения. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2003; 135 (3): 261–264.
- Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Саморукова И. В., Хитров Н. К., Мороз В. В. Использование активной и пассивной стратегий поведения животных в условиях постреанимационного состояния организма. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2004; 137 (2): 148–152.
- Пылова С. И. Механизмы трансдукции сигнала в нейронной ткани при формировании постишемических энцефалопатий. В кн.: Неговский В. А. (ред.). Экспериментальные, клинические и организационные проблемы общей реаниматологии. М.; 1996: 58–72.
- Хитров Н. К. Изоляция от нервных влияний как механизм приспособления биологических систем в патологии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1998; 125 (6): 604–611.
- Мутускина Е. А., Гарибова Т. Л., Заржецкий Ю. В., Маула М., Воронина Т. А., Гурвич А. М. Влияние транквилизатора гиазепам на поведенческие реакции крыс в первые недели после реанимации. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 1994; 3: 10–12.
- Заржецкий Ю. В., Мутускина Е. А., Трубина И. Е. Особенности обучения реанимированных крыс в зависимости от длительности остановки кровообращения и этапа постреанимационного периода. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2000. Приложение 2: 21–24.
- Заржецкий Ю. В., Волков А. В., Хитров Н. К., Мороз В. В. Механизмы влияния постреанимационных изменений в мозге на динамику угасания ориентировочно-исследовательской реакции у крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2004; 138 (12): 608–611.
- Семченко В. В., Степанов С. С., Алексеева Г. В. Постаноксическая энцефалопатия. Омск; 1999.
- Кузнецова Г. Д., Незлина Н. И., Мутускина Е. А., Подолец А., Гурвич А. М. Изменение волны распространяющейся депрессии у крыс в постреанимационном периоде. *Физиол. журн. СССР* 1989; 75 (8): 1032–1037.
- Харченко И. Б. Отставленные изменения регуляции артериального давления и реактивности сосудов у крыс после перенесенной остановки кровообращения: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1996. 20.
- Заржецкий Ю. В., Мутускина Е. А., Трубина И. Е., Аврущенко М. Ш., Никольская К. А., Гурвич А. М. Парадокс высокой способности к обучению у крыс, перенесших остановку кровообращения. *Вестник РАМН.* 1997; 10: 32–36.
- Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Мутускина Е. А., Трубина И. Е. Функциональная и структурная характеристика обучения на положительный и отрицательный стимул у реанимированных крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2000; Приложение 2: 9–11.
- Саморукова И. В., Аврущенко М. Ш., Заржецкий Ю. В., Горенкова Н. А., Волков А. В. Взаимосвязь тяжести постреанимационных нарушений структуры мозга с поведенческой активностью. Тез. докл. X Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». 7–11 апреля 2003 г., Москва. Тез. докл. М.; 2003: 656.
- Мутускина Е. А., Багдасарова Л. А., Трубина И. Е., Заржецкий Ю. В. Некоторые показатели стресс-реакции организма на разных этапах постреанимационного периода. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2002; 133 (1): 38–41.
- Судаков К. В. Новые акценты классической концепции стресса. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1997; 123 (2): 124–130.
- Назаренко И. В., Михалева И. И., Волков А. В. Влияние пептида дельта-сна на постреанимационное восстановление функций ЦНС. В кн.: Мороз В. В., Кожура В. Л., Чурляев Ю. А. (ред.). Фундаментальные проблемы реаниматологии. Труды НИИ общей реаниматологии. т. 1. Новокузнецк; 2000: 240–250.
- Заржецкий Ю. В. Нейрофизиологические механизмы интегративной деятельности мозга крыс в постреанимационном состоянии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук М., 2004. 34.
- Волков А. В., Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Горенкова Н. А., Саморукова И. В., Кирсанова А. К. Постреанимационные структурно-функциональные изменения мозга, сопряженные с исходным типом поведения. *Анестезиология и реаниматология.* 2004; 6: 51–53.
- Бастрикова Н. А. Влияние геморрагического шока на процессы обучения и поведения крыс в постреанимационном периоде: автореф. дис. ... канд. биол. наук М., 1997. 23.
- Онуфриев М. В., Степанов М. Ю., Лазарева Н. А., Пуляева Н. В., Заржецкий Ю. В., Волков А. В. Постреанимационные изменения активности синтазы окиси азота и радикалообразования в отделах мозга крыс. *Анестезиология и реаниматология.* 1996; 5: 58–61.
- Пуляева Н. В., Степанов М. Ю., Онуфриев М. В., Лазарева Н. А., Мухоморова О. С., Моисеева Ю. В., Заржецкий Ю. В., Волков А. В., Гурвич А. М. Постреанимационные изменения свободнорадикальных процессов в мозге крыс: связь с типом поведения: Тез. докл. конф. по функциональной нейробиологии, посвящ. 85-летию со дня рождения Н. Н. Демина, Пушкино. 18–20 сентября 1996 г. *Нейрохимия.* 1996; 3: 222–223.
- Заржецкий Ю. В., Волков А. В., Горенкова Н. А., Кирсанова А. К. Условнорефлекторная деятельность у реанимированных крыс с исходно разным типом поведения. *Журн. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова.* 2005; 5: 693–701.
- Бастрикова Н. А., Малыгин В. В., Серебрякова О. Г., Журавлева Л. В., Махаева Г. Ф., Кожура В. Л. Отличия в отсроченном ответе холинэргической системы мозга на геморрагический шок у крыс с разным исходным уровнем тревожности. Тез. докл. 2-го Рос. конгресса по патофизиологии. 9–12 октября 2000 г. Москва. 2000: 286.
- Кожура В. Л., Малыгин В. В., Махаева Г. Ф., Серебрякова О. Г., Новодержкина И. С., Кирсанова А. К. Изучение роли рецепторной и ферментативной патологии в механизме формирования ранних и отсроченных постреанимационных энцефалопатий. *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* 2006; 1–2: 86–89.
- Кожура В. Л., Малыгин В. В., Махаева Г. Ф., Серебрякова О. Г., Новодержкина И. С., Кирсанова А. К. Отсроченная реакция холинэргической нейромедиаторной системы при острой массивной кровопотере. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (4): 31–33.
- Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Бараник А. П., Зиганшин Р. Х., Горенкова Н. А., Заржецкий Ю. В. Половой диморфизм структурно-функциональных изменений мозга в раннем постреанимационном периоде после остановки сердца. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (2): 9–13.
- 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.
- 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; 2 (5–6): 97–102.
- Волков А. В., Мороз В. В., Ежова К. Н., Заржецкий Ю. В. Роль половых стероидов в восстановительном периоде после клинической смерти. *Общая реаниматология.* 2008; 4 (1): 18–20.
- Волков А. В., Заржецкий Ю. В. Влияние иммуномодуляторов на постреанимационные изменения в организме (экспериментальное исследование). Тез. докл. 12-го съезда федерации анестезиологов и реаниматологов 19–22 сентября 2010 г. Москва. М.; 2010: 97–98.
- 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.
- Кожура В. Л., Николаева С. С., Рощина А. А., Кирсанова А. К., Яковлева Л. В., Быков В. А., Новодержкина И. С., Ребров Л. Б., Паршина Е. Ю. Влияние лазерной коррекции на гидратную оболочку биоструктур клеток миокарда и печени при массивной кровопотере. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (2): 41–47.
- Мороз В. В., Черныш А. М., Козлова Е. К., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С., Александрин В. В., Борщевская П. Ю., Ближнюк У. А., Рысаева Р. М. Атомная силовая микроскопия структуры мембран

- эритроцитов при острой кровопотере и реинфузии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (5): 5–9.
44. Кожура В. Л., Кондакова Н. В., Заичкина С. И., Розанова О. М. Дестабилизация генома при действии ионизирующей радиации и острой кровопотери. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (1): 5–11.
 45. Мороз В. В. Реаниматология — новый этап в медицине. *Вестник РАМН*. 1997; 10: 6–10.
 46. Мороз В. В. Проблемы реаниматологии и постреанимационная болезнь. Тез. докл. 8-го Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов. 11–25 сентября 2002 г., Омск. 2002: 9.
 47. Сетров М. И. Организация биосистем. Л.: Наука; 1971.
 48. Хакен Г. Тайны природы. Синергетика — наука о взаимодействиях. Ижевск: Мир; 2002.
 49. Острейковский В. А. Теория систем. М.: Высшая школа; 1997.
 50. Акмаев И. Г. Нейроиммуноэндокринология — новая интегральная медико-биологическая дисциплина. В кн.: Мороз В. В. (ред.). Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции и обзоры). Труды НИИ общей реаниматологии. т. 3. М.; 2005: 14–28.
 51. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология. В кн.: Крыжановский Г. Н. (ред.). Дизрегуляторная патология. М.: Медицина; 2002: 18–96.
 52. 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.
 53. Острова И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Заржецкий Ю. В. Половые различия структурных изменений головного мозга в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 60–65.
 54. Щербакова Л. Н., Волков А. В., Заржецкий Ю. В. Липопротеиды крови в постреанимационном периоде при действии экзогенных половых стероидов. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (1): 36–41.
 55. Ашмарин И. П., Стукалов П. В. Нейрохимия. М.: Медицина; 1996.
 56. Горенкова Н. А. Постреанимационные изменения интегративной деятельности мозга и возможности их коррекции с помощью комбинированной терапии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2003. 24.
 57. Волков А. В., Мишарина Г. В., Горенкова Н. А., Назаренко И. В. Значение половых гормонов для постреанимационного восстановления организма. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2000; Приложение 2: 25–29.
 58. Назаренко И. В. Постреанимационные изменения поведения белых крыс, перенесших 12-минутную клиническую смерть, и их коррекция с помощью некоторых регуляторных пептидов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1997.
 59. Гомазков О. А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. — М.: Информационно-аналитическое издание; 2003.
 60. Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Саморукова И. В., Аврущенко М. Ш., Антонова Л. А., Волков А. В. Влияние соматостатина-14 и его аналога сандостатина на постреанимационное восстановление мозга. Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты). Тез. докл. 2-го Рос. конгр. по патофизиологии. 9–12 октября 2000 г. Москва. 2000: 289.
 61. Волков А. В. Проблемы системной интеграции организма в постреанимационных состояниях. В кн.: Мороз В. В. (ред.). Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции и обзоры). Труды НИИ общей реаниматологии. т. 4. М.; 2005: 31–71.
 62. Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Заржецкий Ю. В., Назаренко И. В., Мутускина Е. А., Трубина И. Е., Саморукова И. В. Влияние перфторана на постреанимационное восстановление центральной нервной системы. *Анестезиология и реаниматология*. 2001; 6: 19–21.
 63. Басараб Д. А. Реперфузионные нарушения при критической ишемии тонкой кишки и их коррекция перфтораном: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
 64. Мороз В. В., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С., Александрин В. В., Назарова Г. А. Мембранопропекторное действие перфторана на эритроциты при острой кровопотере. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (1): 5–9.
 65. Мороз В. В., Черныш А. М., Козлова Е. К., Сергунова В. А., Гудкова О. Е., Федорова М. С., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С. Нарушения наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 5–9.
 66. Воронина Т. А. Перспективы применения препаратов с ноотропным, нейропротективным действием. В кн.: Мороз В. В. (ред.). Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции и обзоры). Труды НИИ общей реаниматологии. т. 4. М.; 2005: 84–113.
 67. Волков А. В., Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш., Горенкова Н. А., Саморукова И. В. Сравнительный анализ влияния различных ноотропных препаратов на постреанимационное восстановление после клинической смерти. Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты). Тез. докл. 2-го Рос. конгр. по патофизиологии. 9–12 октября 2000 г. Москва. 2000: 288.
 68. Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Гудашева Т. А., Каменский А. А. Эффекты синтетического пептида с ноотропной активностью в постреанимационном периоде после клинической смерти. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2000; Приложение 2: 51–56.
 69. Мороз В. В., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С., Козлова Е. К., Борщевская П. Ю., Ближнюк У. А., Александрин В. В., Черныш А. М. Изменения ультраструктуры поверхности мембран эритроцитов после кровопотери и их коррекция лазерным облучением. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 5–9.
 70. Кожура В. Л., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С. Патофизиологические механизмы лазерной коррекции при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5–6): 171–179.
 71. Мороз В. В., Кирсанова А. К., Александрин В. В., Новодержкина И. С., Назарова Г. А. Влияние лазерного облучения на устойчивость мозга к эмоциональным нагрузкам в постреанимационном периоде (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 61–65.
 72. Лихванцев В. В., Мороз В. В., Гребенчиков О. А., Гороховатский Ю. И., Заржецкий Ю. В., Тимошин С. С., Левиков Д. И., Шайбакова В. Л. Ишемическое и фармакологическое прекодиционирование. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 54–58.
 73. Лихванцев В. В., Мороз В. В., Гребенчиков О. А., Гороховатский Ю. И., Заржецкий Ю. В., Тимошин С. С., Левиков Д. И., Шайбакова В. Л. Ишемическое и фармакологическое прекодиционирование (часть 2). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 61–66.
 74. Заржецкий Ю. В., Борисов К. Ю., Гребенчиков О. А., Шайбакова В. Л., Левиков Д. И., Лихванцев В. В. Влияние севдофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 15–19.

References

1. Negovsky V.A. Essays on reanimatology. Moscow: Meditsina Publishers; 1986: 252. [In Russ.].
2. Negovsky V.A., Gurvich A.M., Zolotokrylina E.S. Postresuscitation disease. Moscow: Meditsina Publishers; 1987: 480. [In Russ.].
3. Gurvich A.M. Significance of neurophysiological mechanisms in postresuscitation pathology and postresuscitation recovery of CNS functions. — In: V.A. Negovsky (ed.). Experimental, clinical, and organizational problems of reanimatology. Moscow; 1996: 11–22. [In Russ.].
4. Moroz V.V. Postresuscitation disease as dysregulatory pathology. — In: G.N. Kryzhanovsky (ed.). Dysregulatory pathology. Moscow: Meditsina Publishers; 2002: 233–259. [In Russ.].
5. Safar P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: Research initiatives and future directions. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22 (2 Pt 2): 324–349.
6. Tolova S.V. Extinction and recovery of external respiratory functions. — In: V.A. Negovsky (ed.). Fundamentals of reanimatology. Moscow: Meditsina Publishers; 1975: 58–68. [In Russ.].
7. Tolova S.V. Activity of medullary respiratory neurons during extinction and recovery of rhythmic activity of the respiratory center. — In: Proceedings of the 12th Congress of the I.P. Pavlov All-Union Physiological Society. Tbilisi, 29 Sept. — 4 Oct. 1975. Leningrad: Nauka Publishers; 1975: 128. [In Russ.].
8. Gurvich A.M. Electrical activity of the dying and reviving brain. Moscow: Meditsina Publishers; 1966. [In Russ.].
9. Binnie C.D., Prior P.F., Lloyd D.S., Scott D.F., Margerison J.H. Electroencephalographic prediction of fatal anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest. *Brit. Med. J.* 1970; 4 (5730): 265–268.
10. Zarzhetsky Yu.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E. Behavioral reactions in rats in the early postresuscitation period in relation to the duration of systemic circulatory arrest. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2002; 133 (1): 30–33. [In Russ.].
11. Zarzhetsky Yu.V., Avrushchenko M.Sh., Khitrov N.K., Moroz V.V. Mechanisms of adaptations to exercise reactions in rats after systemic circulatory arrest. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2003; 135 (3): 261–264. [In Russ.].
12. Zarzhetsky Yu.V., Avrushchenko M.Sh., Samorukova I.V., Khitrov N.K., Moroz V.V. Use of active and passive behavioral strategies of animals in their postresuscitation state. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2004; 137 (2): 148–152. [In Russ.].
13. Pylova S.I. Mechanisms of neuronal tissue signal transduction in the development of posts ischemic encephalopathies. — In: V.A. Negovsky (ed.). Experimental, clinical, and organizational problems of general reanimatology. M.; 1996: 58–72. [In Russ.].
14. Khitrov N.K. Isolation from nerve influences as an adaptation mechanism of biological systems in disease. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 1998; 125 (6): 604–611. [In Russ.].

15. Mutuskina E.A., Garibova T.L., Zarzhetsky Yu.V., Maula M., Voronina T.A., Gurvich A.M. Effect of the tranquilizer gidazepam on rat behavioral reactions in the first weeks after resuscitation. *Patol. Fiziologiya i Eksperim. Terapiya*. 1994; 3: 10–12. [In Russ.].
16. Zarzhetsky Yu.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E. Specific features of learning in revived rats in relation on the duration of systemic circulatory arrest and the stage of a postresuscitation period. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2000. Supplement 2: 21–24. [In Russ.].
17. Zarzhetsky Yu.V., Volkov A.V., Khitrov N.K., Moroz V.V. Mechanisms of influence of postresuscitation changes in the brain on the dynamics of extinction of an orientative-exploratory response in rats. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2004; 138 (12): 608–611. [In Russ.].
18. Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseyeva G.V. Postanoxic encephalopathy. Omsk; 1999. [In Russ.].
19. Kuznetsova G.D., Nezlina N.I., Mutuskina E.A., Podolets A., Gurvich A.M. Change in the spreading depression wave in rats in the postresuscitation period. *Fiziol. Zhurn. SSSR* 1989; 75 (8): 1032–1037. [In Russ.].
20. Kharchenko I.B. Delayed changes in the regulation of blood pressure and vascular reactivity in rats after prior circulatory arrest: Abstract of Cand. Biol. Sci. Dissertation. Moscow, 1996. 20. [In Russ.].
21. Zarzhetsky Yu.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E., Avrushchenko M.Sh., Nikolskaya K.A., Gurvich A.M. The high learning ability paradox in rats after circulatory arrest. *Vestnik RAMN*. 1997; 10: 32–36. [In Russ.].
22. Zarzhetsky Yu.V., Avrushchenko M.Sh., Mutuskina E.A., Trubina I.E. The functional and structural characteristics of learning to positive and negative stimuli in revived rats. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2000; Supplement 2: 9–11. [In Russ.].
23. Samorukova I.V., Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V., Gorenkova N.A., Volkov A.V. Relationship of the severity of postresuscitation brain structural disorders to behavioral activity. 10th Russian National Congress on Man and Drug. 7–11 Apr. 2003, Moscow. Abstracts. Moscow; 2003: 656. [In Russ.].
24. Mutuskina E.A., Bagdasarova L.A., Trubina I.E., Zarzhetsky Yu.V. Some indicators of the body's stress response at different stages of a postresuscitation period. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2002; 133 (1): 38–41. [In Russ.].
25. Sudakov K.V. New accents of the classical concept of stress. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 1997; 123 (2): 124–130. [In Russ.].
26. Nazarenko I.V., Mikhaleva L.I., Volkov A.V. Effect of delta-sleep-inducing peptide on the postresuscitation recovery of CNS functions. - In: V.V. Moroz, V.L. Kozhura, Yu.A. Churlyayev (eds.). Fundamental problems of reanimatology. V.1. Novokuznetsk; 2000: 240–250. [In Russ.].
27. Zarzhetsky Yu.V. Neurophysiological mechanisms of integrative brain activity in rats in a postresuscitation state: Abstract of Doct. Biol. Sci. Dissertation. Moscow, 2004. 34. [In Russ.].
28. Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V., Avrushchenko M.Sh., Gorenkova N.A., Samorukova I.V., Kirsanova A.K. Postresuscitation brain structural and functional changes associated with the initial type of behavior. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2004; 6: 51–53. [In Russ.].
29. Bastrikova N.A. Effect of hemorrhagic shock on learning and behavior processes in rats in the postresuscitation period: Abstract of Cand. Biol. Sci. Dissertation. Moscow, 1997. 23. [In Russ.].
30. Onufriyev M.V., Stepanichev M.Yu., Lazareva N.A., Gulyaeva N.V., Zarzhetsky Yu.V., Volkov A.V. Postresuscitation changes in nitric oxide activity and radical formation in the rat brain regions. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1996; 5: 58–61. [In Russ.].
31. Gulyaeva N.V., Stepanichev M.Yu., Onufriyev M.V., Lazareva N.A., Mitrokhina O.S., Moiseyeva Yu.V., Zarzhetsky Yu.V., Volkov A.V., Gurvich A.M. Postresuscitation changes in rat brain free radical processes: association with the type of behavior: Abstracts of the Conference on Functional Neurochemistry, dedicated to the 85th anniversary of N.N. Demin's birth. Pushchino. 18–20 Sept. 1996. Neirokhimiya. 1996; 3: 222–223. [In Russ.].
32. Zarzhetsky Yu.V., Volkov A.V., Gorenkova N.A., Kirsanova A.K. Conditioned reflex activity in revived rats with the initially different type of behavior. *Zhurn. Vysshei Nervnoi Deyatelnosti im. I. P. Pavlova*. 2005; 5: 693–701. [In Russ.].
33. Bastrikova N.A., Malygin V.V., Serebryakova O.G., Zhuravleva L.V., Makhayeva G.F., Kozhura V.L. Differences in a delayed response of the brain cholinergic system to hemorrhagic shock in rats with different initial level of anxiety. Abstracts of the 2nd Russian Congress on Pathophysiology. October 9–12, 2000. Moscow; 2000; 286. [In Russ.].
34. Kozhura V.L., Malygin V.V., Makhayeva G.F., Serebryakova O.G., Novoderzhkina I.S., Kirsanova A.K. Study of the role of receptor and enzymatic abnormalities in the mechanism for the development of early and late postresuscitation encephalopathies. *Neironauki: teoretichni ta klinichni aspekti*. 2006; 1–2: 86–89. [In Russ.].
35. Kozhura V.L., Malygin V.V., Makhayeva G.F., Serebryakova O.G., Novoderzhkina I.S., Kirsanova A.K. A delayed response of the cholinergic neuromediator system in acute massive blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (4): 31–33. [In Russ.].
36. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Barannik A.P., Ziganshin R.Kh., Gorenkova N.A., Zarzhetsky Yu.V. Sexual dimorphism of brain structural and functional changes in the early postresuscitation period after cardiac arrest. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (2): 9–13. [In Russ.].
37. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Gorenkova N.A., Zarzhetsky Yu.V. Significance of sexual dimorphism and reproductive hormones in the pathogenesis and outcome of postresuscitation disease. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (5–6): 72–80. [In Russ.].
38. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Gorenkova N.A., Shcherbakova L.N., Zarzhetsky Yu.V. Sexual differences in delayed postresuscitation brain changes (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 2 (5–6): 97–102. [In Russ.].
39. Volkov A.V., Moroz V.V., Ezhova K.N., Zarzhetsky Yu.V. Role of sexual steroids in the restorative period after clinical death. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2008; 4 (1): 18–20. [In Russ.].
40. Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V. Effect of immunomodulators on the body's postresuscitation changes (an experimental study). Abstracts of the 12th Congress of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitation Specialists. September 19–22, 2010. Moscow; 2010. 97–98. [In Russ.].
41. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V., Afanasyev A.V., Volkov A.V. Gender differences in postresuscitation brain damage and in the efficacy of the immunomodulator panavir. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (6): 25–28. [In Russ.].
42. Kozhura V.L., Nikolayeva S.S., Roshchina A.A., Kirsanova A.K., Yakovleva L.V., Bykov V.A., Novoderzhkina I.S., Rebrov L.B., Parshina E.Yu. Impact of laser correction on the hydrate membrane of the cell biostructures of the myocardium and liver in massive blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (2): 41–47. [In Russ.].
43. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S., Aleksandrin V.V., Borshchegovskaya P.Yu., Bliznyuk U.A., Rysayeva R.M. Atomic force microscopy of the red blood cell structure in acute blood loss and reinfusion. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (5): 5–9. [In Russ.].
44. Kozhura V.L., Kondakova N.V., Zaichkina S.I., Rozanova O.M. Genome destabilization upon exposure to ionizing radiation and during acute blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (1): 5–11. [In Russ.].
45. Moroz V.V. Reanimatology is a new stage in medicine. *Vestnik RAMN*. 1997; 10: 6–10. [In Russ.].
46. Moroz V.V. Reanimatology problems and postresuscitation disease. Abstracts of the 8th All-Russian Congress of Anesthesiologists and Resuscitation Specialists, 11–25 Sept. 2002, Omsk. 2002: 9. [In Russ.].
47. Setrov M.I. The organization of biosystems. Leningrad: Nauka; 1971. [In Russ.].
48. Haken H. The mysteries of nature. Synergetics is a science of interaction. Izhevsk: Mir; 2002. [In Russ.].
49. Ostreikovsky V.A. The theory of systems. Moscow: Vysshaya Shkola; 1997. [In Russ.].
50. Akmaev I.G. Neuroimmunoendocrinology is a new integral biomedical discipline. - In: V.V. Moroz (ed.). Fundamental problems of reanimatology (selected lectures and reviews). Transaction of the Research Institute of General Reanimatology. V. 3. Moscow; 2005: 14–28. [In Russ.].
51. Kryzhanovskiy G.N. Dysregulatory pathology. - In: G.N. Kryzhanovskiy (ed.). Dysregulatory pathology. Moscow: Meditsina Publishers; 2002: 18–96. [In Russ.].
52. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V., Afanasyev A.V., Volkov A.V. Gender differences in postresuscitation brain damage and in the efficacy of the immunomodulator panavir. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (6): 25–28. [In Russ.].
53. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V. Sex differences in brain structural changes in the postresuscitation period. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 60–65. [In Russ.].
54. Shcherbakova L.N., Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V. Blood lipoproteins in the postresuscitation period upon exposure to exogenous sex steroids. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (1): 36–41. [In Russ.].
55. Ashmarin I.P., Stukalov P.V. Neurochemistry. Moscow: Meditsina Publishers; 1996. [In Russ.].
56. Gorenkova N.A. Postresuscitative changes in the integrative activity of the brain and possibilities of their correction by combination therapy: Abstract of Cand. Biol. Sci. Dissertation. Moscow, 2003. 24. [In Russ.].
57. Volkov A.V., Misharina G.V., Gorenkova N.A., Nazarenko I.V. Significance of sex hormones for postresuscitation of the body's recovery. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2000; Supplement 2: 25–29. [In Russ.].
58. Nazarenko I.V. Postresuscitation behavioral changes in albino rats after 12-minute clinical death and their correction with some regulatory peptides: Abstract of Cand. Biol. Sci. Dissertation. Moscow 1997. [In Russ.].
59. Gomazkov O.A. Neurochemistry of brain ischemic and age-related abnormalities. - Moscow: Informatsionno-analiticheskoye izdaniye; 2003. [In Russ.].
60. Gorenkova N.A., Nazarenko I.V., Samorukova I.V., Avrushchenko M.Sh., Antonova L.A., Volkov A.V. Effect of somatostatin-14 and its analogue sandostatin on postresuscitation brain recovery. The pathophysiology of

- organs and systems. Typical pathological processes (experimental and clinical aspects). Abstracts of the 2nd Congress on Pathophysiology, Moscow, 9–12 Oct. 2000. Moscow; 2000: 289. [In Russ.].
61. Volkov A.V. Problems of the body's systemic integration in postresuscitation states. — In: V.V. Moroz (ed.). Fundamental problems of reanimatology (selected lectures and reviews). Transaction of the Research Institute of General Reanimatology. V. 4. M.; 2005: 31–71. [In Russ.].
 62. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V., Nazarenko I.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E., Samorukova I.V. Effect of perfluorane on postresuscitation recovery of the central nervous system. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2001; 6: 19–21. [In Russ.].
 63. Basarab D.A. Reperfusion disorders in critical ischemia of the small bowel and their correction with perfluorane: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2004. [In Russ.].
 64. Moroz V.V., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S., Aleksandrin V.V., Nazarova G.A. Membrane-protective effect of perfluorane on red blood cells in acute blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (1): 5–9. [In Russ.].
 65. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Fedorova M.S., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S. Impairments in the nanostructure of red blood cell membranes in acute blood loss and their correction with perfluorocarbon emulsion. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (2): 5–9. [In Russ.].
 66. Voronina T.A. Prospects for using drugs with nootropic, neuroprotective effects. — In: V.V. Moroz (ed.). Fundamental problems of reanimatology (selected lectures and reviews). Transaction of the Research Institute of General Reanimatology. V. 4. M.; 2005: 84–113. [In Russ.].
 67. Volkov A.V., Nazarenko I.V., Avrushchenko M.Sh., Gorenkova N.A., Samorukova I.V. Comparative analysis of the effect of different nootropic drugs on postresuscitation recovery after clinical death. The pathophysiology of organs and systems. Typical pathological processes (experimental and clinical aspects). Abstracts of the 2nd Congress on Pathophysiology, Moscow, 9–12 Oct. 2000. Moscow; 2000: 288. [In Russ.].
 68. Nazarenko I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V., Gudasheva T.A., Kamensky A.A. Effects of a synthetic peptide with nootropic activity in the postresuscitative period after clinical death. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2000; Supplement 2: 51–56. [In Russ.].
 69. Moroz V.V., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S., Kozlova E.K., Borshchegovskaya P.Yu., Bliznyuk U.A., Aleksandrin V.V., Chernysh A.M. Changes in the ultrastructure of the surface of red blood cell membranes after blood loss and their correction with laser irradiation. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (2): 5–9. [In Russ.].
 70. Kozhura V.L., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S. Pathophysiological mechanisms of laser correction in critical conditions. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (5-6): 171–179. [In Russ.].
 71. Moroz V.V., Kirsanova A.K., Aleksandrin V.V., Novoderzhkina I.S., Nazarova G.A. Impact of laser irradiation on brain resistance to emotional stresses in the postresuscitation period (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (1): 61–65. [In Russ.].
 72. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (6): 54–58. [In Russ.].
 73. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ischemic and pharmacological preconditioning (Part 2). *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (1): 61–66. [In Russ.].
 74. Zarzhetsky Yu.V., Borisov K.Yu., Grebenchikov O.A., Shaibakova V.L., Levikov D.I., Likhvantsev V.V. Effect of sevoflurane on functional recovery in animals sustaining systemic circulatory arrest. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (2): 15–19. [In Russ.].

Поступила 20.04.12