

## ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА НА УРОВНЕ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ

М. Ш. Аврущенко, В. В. Мороз, И. В. Острова

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

### Postresuscitation Changes in the Brain at the Level of Neuronal Populations: Patterns and Mechanisms

M. Sh. Avrushchenko, V. V. Moroz, I. V. Ostrova

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

Представлены результаты комплексного исследования постреанимационных изменений мозга на уровне нейрональных популяций. Выявлены общие закономерности, индивидуально-типологические и половые особенности изменений нейрональных популяций. Установлена взаимосвязь восстановления неврологического статуса с морфофункциональными изменениями нейрональных популяций. Выявлены факторы, влияющие на устойчивость нейронов к ишемии-реперфузии. Показано значение постреанимационных изменений мозга на уровне нейрональных популяций в патогенезе постгипоксических энцефалопатий. *Ключевые слова:* постреанимационный период, нейрональные популяции, общие закономерности морфофункциональных изменений нейронов, индивидуально-типологические и половые особенности.

The paper presents the results of a comprehensive study of postresuscitation brain changes at the level of neuronal populations. The study has revealed the general patterns and individual, typological, and sex features of changes in the neuronal populations and determined the association of neurological recovery with morphological changes of these populations. The factors influencing the resistance of neurons to ischemia/reperfusion have been found. The postresuscitation brain changes at the level of neuronal populations have been shown to be of concern in the pathogenesis of posthypoxic encephalopathies. *Key words:* postresuscitation period; neuronal populations; general patterns of neuronal morphological changes; individual, typological, and sex features.

Полноценное восстановление функций центральной нервной системы после тяжелой ишемии является одной из важнейших задач фундаментальной медицины [1]. В связи с этим большое значение приобретают исследования взаимосвязи между изменениями функции мозга и нарушениями его структуры, изучение природы постреанимационных неврологических нарушений, поиск возможностей их профилактики и коррекции. Решение этих проблем требует разработки новых методологических подходов, позволяющих оценить морфологические изменения не только в отдельных нервных клетках, но и в нейрональных популяциях в целом. Это обусловило целесообразность создания нового направления в изучении постреанимационной патологии ЦНС, связанного с исследованием механизмов и закономерностей изменения мозга на уровне нейрональных популяций.

Для количественной оценки глубины и выраженности изменений различных нейрональных популяций нами был разработан метод дифференцированного морфометрического анализа [2]. Универсальным свойством нервной ткани является ее гетерогенность, морфологически проявляющаяся в существовании двух типов нор-

мальных (морфологически неизменных) клеток — светлых и темных — в одной нейрональной популяции. Изучение состояния разных типов нейронов, анализ особенностей их реакции на воздействие одной и той же этиологии и длительности, исследование их внутриклеточных изменений является патогенетически обоснованным и информативным при анализе механизмов постишемической патологии мозга [2]. Такой подход позволил установить динамику и определить этапы перестроек нейрональных популяций в постреанимационном периоде, выявить неодинаковую реактивность различных элементов гетерогенных нейрональных популяций, обнаружить взаимосвязь плотности распределения и состава популяций с темпами восстановления неврологического статуса оживленных животных, выявить отличия в чувствительности к ишемии разных популяций даже в пределах одного отдела мозга, а также определить эффективность различных лечебных мероприятий.

#### Общие закономерности постреанимационных изменений нейрональных популяций

Исследование состояния различных нейрональных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца разной длительности позволило установить, что дистрофические и деструктивные измене-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Аврущенко Мария Шапсаевна (Avrushchenko M. Sh.)  
E-mail: maria\_avr@mail.ru

ния нервных клеток обнаруживаются не сразу после оживления, а возникают и длительно развиваются в ходе постреанимационного процесса [2–4]. Длительное фазное развитие постреанимационных изменений нейрональных популяций показано и при ультраструктурных исследованиях [5]. Эти факты свидетельствуют о том, что обнаруженные нарушения могут быть основой для развития скрытых и отсроченных постгипоксических энцефалопатий.

Морфометрические исследования позволили выявить динамику и определить этапы перестроек нейрональных популяций в постреанимационном периоде. Установлено, что сначала происходит только нарушение состава нейрональных популяций, затрагивающее в первую очередь светлые нейроны, которые переходят в морфологически измененное состояние [2, 3]. Затем развивается процесс выпадения нейронов, которому светлые клетки подвергаются также первыми. Дистрофические изменения и/или выпадение (гибель) темных нейронов обнаруживается позднее или может вообще не развиваться. Следовательно, светлые клетки более реактивны, чем темные, и менее устойчивы к переходу в морфологически измененное состояние и/или выпадению. Светлые клетки оказались более лабильными и при постреанимационных изменениях размеров их ядра, цитоплазмы, сухой массы [6], а также транскрипционной активности хроматина и интенсивности синтеза белка [2, 7]. Приведенные факты свидетельствуют о важной роли процесса синтеза белка в феномене различной реактивности светлых и темных нейронов.

Одним из существенных факторов, обуславливающих устойчивость нейронов к постреанимационным морфологическим изменениям, является наличие сателлитной макроглии. Нами было установлено, что в ходе постреанимационного процесса нарушается соотношение свободных и имеющих глию нейронов, что связано с преимущественным выпадением свободных клеток, а также с изменением числа самих сателлитных глиальных элементов [2, 3]. В раннем постишемическом периоде выявлены сдвиги состава нейрональных популяций, свидетельствующие об увеличении числа сателлитных глиальных элементов нервной ткани, что способствует предупреждению выпадения и/или морфологического изменения нейронов на этом этапе постреанимационного процесса. Это положение подтверждают и результаты, полученные нами при исследовании мозга реанимированных животных, леченных гормонами [2, 8]. Установлено, что применение окситоцина или окситоцина с эстрадиолом способствует увеличению числа сателлитных глиальных элементов нервной ткани, что приводит к уменьшению числа морфологически измененных нейронов и предотвращению их гибели даже после длительной ишемии.

Значение феномена увеличения числа сателлитных глиальных клеток состоит, очевидно, в метаболическом обеспечении и предохранении нейронов, функционирующих в постишемических условиях. Это соответствует классическим представлениям о функ-

ционально-метаболическом единстве нейрона и глии [9]. Итак, сателлитная глия способствует поддержанию гомеостаза нейрональных популяций, препятствует дистрофическим изменениям и гибели нейронов. Вместе с тем исследование астроцитов серого и белого вещества мозга свидетельствует о существенном значении изменения состояния самих глиальных элементов нервной ткани в развитии постреанимационного процесса. Согласно данным иммуноцитохимического анализа [2, 10], в постреанимационном периоде происходит резкое увеличение иммунореактивности к маркеру реактивных астроцитов — кислому глиальному фибриллярному белку — фиброзных астроцитов белого вещества мозга, и появляются иммунореактивные астроциты в сером веществе. В целом исследование глиальных элементов нервной ткани свидетельствует о важной роли макроглии в формировании постреанимационных изменений мозга: активно реагируя на ишемическое воздействие, глия способствует поддержанию гомеостаза нейрональных популяций, а изменения ее состояния вносят существенный вклад в развитие постреанимационного процесса.

Исходя из сформулированных положений о том, что светлые клетки характеризуются повышенной ранимостью в сравнении с темными, а нейроны с сателлитной глией более устойчивы к дистрофическим изменениям и гибели, чем свободные нейроны, можно проследить взаимосвязь изменений нейрональных популяций с длительностью ишемии, проводить сравнения разных нейрональных популяций по их ранимости в постреанимационном периоде, оценивать эффективность различных лечебных воздействий.

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют о том, что после ишемии разной длительности у животных с отсутствием внешних неврологических нарушений в постреанимационном периоде развиваются однотипные и однонаправленные сдвиги плотности и состава нейрональных популяций. Однако существуют особенности реакции на более продолжительную ишемию, которые заключаются не в более раннем проявлении изменений, как полагали ранее [11–13], а в глубине обнаруживаемых сдвигов, в степени вовлечения разных элементов нейрональных популяций в постреанимационный процесс. Так, согласно результатам проведенных нами исследований [2, 3], после 15-минутной остановки сердца в сравнении с 10-минутной во всех исследованных нейрональных популяциях процессы выпадения и морфологического изменения нейронов выражены сильнее, при этом выпадению подвергаются не только светлые, но и темные клетки. Аналогичные данные были получены и при изучении популяций пирамидных клеток гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка в постреанимационном периоде после 10- или 12-минутной остановки системного кровообращения [4, 14, 15].

Количественная оценка выраженности дистрофических и деструктивных изменений нейронов с помощью морфометрического анализа позволила выявить еще один важный факт: между разными нейрональными

популяциями даже в пределах одного отдела мозга существуют отличия в их реакции на ишемию-реперфузию. Так, установлено [2, 3], что у крыс, перенесших 10- или 15-минутную остановку сердца, наиболее устойчивой оказалась популяция клеток Пуркинье медиальной области мозжечка, а наиболее уязвимой — популяция клеток Пуркинье латеральной области мозжечка. Популяция нейронов V слоя коры по своей чувствительности к ишемии заняла промежуточное положение. Интересные данные были получены и при сравнительном исследовании состояния пирамидных нейронов гиппокампа и клеток Пуркинье латеральной области мозжечка у одних и тех же крыс в постреанимационном периоде после 10 или 12-минутной остановки сердца [4, 14, 15]: независимо от длительности ишемии обе исследованные нейрональные популяции гиппокампа были менее ранимы, чем клетки Пуркинье латеральной области мозжечка. Следует отметить, что аналогично тому, как это было показано для двух разных областей мозжечка — медиальной и латеральной, в гиппокампе также выявлены различия в ранимости пирамидных клеток двух его отделов: в секторе СА4 постреанимационные изменения были более глубокими и выраженными, чем в секторе СА1 [14, 15]. Эти данные не совпадают с результатами, полученными на различных моделях изолированной ишемии мозга, свидетельствующими о селективной ранимости пирамидных клеток сектора СА1 гиппокампа [16–18]. Приведенные факты подтверждают концепцию постреанимационной болезни [19] о существенном отличии клинической смерти от изолированной ишемии мозга по своим последствиям для организма.

Итак, с помощью морфометрического анализа выявлены различия в повреждаемости высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяций, в том числе даже в пределах одного отдела мозга. Исследование интенсивности синтеза белка в ткани, нейронах и глие этих отделов мозга [2, 7] свидетельствует о взаимосвязи селективной чувствительности нейрональных популяций к ишемии, вызванной остановкой сердца, с особенностями реализации репаративных изменений в виде увеличения синтеза белка на определенном этапе постреанимационного процесса.

Полученные данные о различиях в ранимости разных нейрональных популяций представляются существенными для прогнозирования и профилактики возникающих в постишемическом периоде неврологических нарушений, поскольку существует тесная взаимосвязь состояния мозга на уровне нейрональных популяций с неврологическим восстановлением животных. В пользу этого положения свидетельствуют и данные об отличиях в состоянии нейрональных популяций в зависимости от темпов неврологического восстановления животных. Установлено [2, 20], что после ишемии одной и той же длительности нарушения плотности и состава нейрональных популяций всегда выражены сильнее у животных с задержанным восстановлением. Ранее нами было показано [2, 21], что имеется взаимосвязь степени и темпов неврологического восстановления животных с

уровнем синтеза белка в их мозге. При этом установлено, что для полноценного восстановления неврологического статуса необходим подъем уровня синтеза белка на определенном этапе постреанимационного процесса. Выяснение особенностей развития постреанимационных изменений мозга у животных с различной устойчивостью к гипоксии представляется существенным для разработки подходов к терапии и коррекции постгипоксических энцефалопатий с учетом индивидуальных особенностей организма.

Итак, состояние нейрональных популяций в постреанимационном периоде зависит не только от длительности ишемии, но и коррелирует с темпами неврологического восстановления. Полученные факты свидетельствуют о тесной взаимосвязи функционального восстановления мозга с состоянием нейрональных популяций. Подтверждением этого положения являются и многочисленные данные о том, что улучшение состояния нейрональных популяций в постреанимационном периоде сопровождается ускорением неврологического восстановления и коррекцией нарушений высшей нервной деятельности. Показана возможность предотвратить и/или уменьшить выраженность процессов дистрофического изменения и гибели клеток в постреанимационном периоде при применении перфторана [22], мексидола [23], янтарной кислоты [24], а также путем чисто нейрофизиологического воздействия (активизация поведения при помещении животных в многоальтернативный лабиринт) [25, 15]. Установлено, что однократное применение сразу после успешной сердечно-легочной реанимации ряда нейропептидов и гормонов (окситоцин, окситоцин с эстрадиолом, соматостатин, кинторфин, сандостатин, синтетический пептид ТГС-33) позволяет не только улучшить состояние нейрональных популяций, но и ускорить темпы неврологического восстановления, снизить постреанимационную летальность и нормализовать эмоциональную реактивность животных [2, 8, 15, 23, 26–28].

Приведенные выше данные подтверждают развиваемые нами представления о том, что функциональное восстановление мозга после клинической смерти взаимосвязано с состоянием нейрональных популяций. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения механизмов развития дистрофического изменения и гибели нервных клеток в постреанимационном периоде, поиска факторов, влияющих на устойчивость нервных клеток к ишемии — реперфузии.

Проведенные нами автордиографические, цитохимические, биохимические и морфометрические исследования нервных клеток позволили выявить, что в развитии постреанимационных перестроек нейрональных популяций, а также в восстановлении функции мозга после клинической смерти важнейшую роль играет процесс синтеза белка [2, 7]. Обнаружены существенные изменения процесса синтеза белка в нервных клетках как на уровне трансляции, так и на уровне транскрипции; установлен их фазный характер. Выявлена прямая взаимосвязь темпов и полноты неврологического восстановления с интенсивностью синтеза бел-

ка в ткани коры больших полушарий, гиппокампа и мозжечка. Показано, что различная чувствительность нервных клеток к ишемии-реперфузии связана с реактивностью их белоксинтезирующей системы. Обнаружено, что для полноценного восстановления неврологического статуса необходим подъем уровня синтеза белка в мозге на определенном этапе постреанимационного процесса. Установлено, что в постреанимационном периоде активация синтеза белка обеспечивает сохранение плотности и состава нейрональных популяций, а развитие процессов выпадения и дистрофического изменения нейронов происходит на фоне снижения интенсивности синтеза белка.

Дальнейшие исследования позволили обнаружить, что устойчивость нервных клеток к ишемии-реперфузии обусловлена не только уровнем синтеза белка в целом, но также и уровнем экспрессии конкретных белков. Проведенные нами иммуноцитохимические исследования позволили установить значение белков теплового шока семейства HSP70 в развитии постреанимационного процесса [20, 15, 10, 29, 30]. Выявлена взаимосвязь иммунореактивности различных нейрональных популяций к белку HSP70 с выраженностью морфологических изменений нейронов в постреанимационном периоде, впервые показано значение исходного уровня иммунореактивности нейрональных популяций к HSP70 в их устойчивости к ишемии-реперфузии. Установлено, что высокое содержание в нейрональной популяции клеток, экспрессирующих конститутивную форму HSP70, является важным фактором обеспечения ее устойчивости к последующей ишемии-реперфузии.

Сопоставление динамики развития гистологических постреанимационных изменений в нейрональных популяциях с данными иммуногистохимического анализа показало, что увеличение доли морфологически измененных клеток в популяции сопровождается повышением числа иммунореактивных к HSP70 нейронов [15, 20, 10, 29, 30]. Следовательно, повышение иммунореактивности нейрональной популяции к HSP70 является, очевидно, индикатором уровня дистрофических изменений в нейрональной популяции. Вместе с тем углубление патологических сдвигов сопровождается уменьшением доли HSP70-иммунореактивных нейронов в популяции, что свидетельствует в пользу представлений о нейропротективных свойствах белков теплового шока. Значение HSP70 как нейропротектора было показано и при исследованиях на различных моделях изолированной ишемии мозга [31, 32]. Нейропротективное действие HSP70 связывают с его участием в утилизации и репарации поврежденных белков [33], в противовоспалительном ответе [34], а также в блокировании процессов клеточной гибели [35]. В настоящее время разрабатываются экспериментальные подходы к использованию HSP70 в терапии постишемических и нейродегенеративных заболеваний [35–37]. Итак, установлены новые факты, свидетельствующие о значении исходной иммунореактивности нейрональных популяций к белкам теплового шока семейства HSP70 и взаи-

мосвязи ее постреанимационных изменений с развитием дистрофических повреждений нейронов.

Проведенные нами в последнее время исследования связаны с изучением другого белка семейства теплового шока — глюкозо-регулируемого белка GRP78. Этот белок в норме участвует в сворачивании вновь синтезированных белков, а при избыточном накоплении мутантных белков связывается с ними и переправляет их к ретранслокационному каналу в мембране эндоплазматического ретикулума для экспорта в цитозоль с последующей убиквитинацией и деградацией в протеосомах [38]. Уровень экспрессии белка GRP78 является одним из молекулярных маркеров так называемого «unfolded protein response (UPR)», активирующегося в клетке при дисфункции эндоплазматического ретикулума, вызванной ишемией [39]. UPR способствует восстановлению нормальной работы клетки путем остановки трансляции белка и активации сигнальных путей, направленных на повышение продукции молекулярных шаперонов, участвующих в сворачивании белка или же активирует процесс апоптоза, если первая цель все же не достигнута [40, 41].

Имеются сведения о нейропротективных свойствах белка GRP78 [42], а также о его способности блокировать активацию связанных с эндоплазматическим ретикулумом проапоптотических факторов [43] и предупреждать дисфункцию митохондрий [44]. Однако значение GRP78 в развитии постреанимационных изменений состояния высокочувствительных к гипоксии нейрональных популяций головного мозга оставалось неясным. В связи с вышесказанным, представляло интерес выявить, существует ли взаимосвязь развития дистрофических изменений и/или гибели нейронов в постреанимационном периоде с уровнем экспрессии белка GRP78. Комплексный анализ результатов гистологических и иммуноцитохимических исследований показал [45–47], что в постреанимационном периоде происходят существенные изменения иммунореактивности к белку GRP78. При этом выявлены различия в динамике и направлении постреанимационных сдвигов иммунореактивности к белку GRP78 в разных нейрональных популяциях. Так, в популяции клеток Пуркинье иммунореактивность к белку GRP78 возрастает. Эти сдвиги выявляются уже на ранних сроках постреанимационного периода (1-е сутки) и происходят за счет увеличения числа клеток, ранее неэкспрессирующих этот белок. На этом этапе гибели нейронов не происходит. Достигнутый уровень повышения иммунореактивности популяции не обеспечивает предотвращения выпадения нейронов. Уже к 4-м суткам постреанимационного периода общая плотность популяции снижается, однако гибели подвергаются только иммуноотрицательные (т.е. неэкспрессирующие GRP78) клетки. В противоположность популяции клеток Пуркинье, в обоих исследованных отделах гиппокампа иммунореактивность популяции к белку GRP78 снижается. Эти сдвиги выявляются уже на ранних сроках постреанимационного периода (1-е сут.) и происходят за счет уменьшения числа элементов попу-

ляции, ранее экспрессирующих этот белок. При этом в секторе CA1 гиппокампа выпадение нейронов, причем только наиболее ранимых — светлых клеток — происходит только к 7-м суткам постреанимационного периода (на фоне сниженной иммунореактивности популяции к белку GRP78), и после нормализации иммунореактивности (14-е сут.) процесс гибели нейронов не прогрессирует. В секторе CA4 выявлены более ранние и глубокие морфологические изменения пирамидных нейронов, чем в секторе CA1. Здесь выпадение нейронов выявлялось уже к 1-м суткам постреанимационного периода. При этом гибели подвергались не только светлые, но и более стабильные — темные клетки. Существенно, что гибель клеток происходила на фоне сниженной иммунореактивности, которая — в отличие от сектора CA1 — не нормализовалась.

Полученные данные свидетельствуют о том, что процесс гибели нейронов в постреанимационном периоде тесно взаимосвязан с изменениями иммунореактивности нейрональных популяций к белку GRP78. Выпадение нервных клеток всегда происходит на фоне сниженной иммунореактивности популяции, и при этом гибели подвергаются иммуноотрицательные нейроны. Следовательно, наличие иммунореактивности к GRP78 является одним из важных факторов, обеспечивающих устойчивость нервных клеток к гибели после ишемии-реперфузии. Существенно, что постреанимационные сдвиги иммунореактивности к белку GRP78 в разных нейрональных популяциях отличаются по направлению и динамике развития.

### **Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений нейрональных популяций**

Как было отмечено выше, у животных, перенесших остановку сердца одинаковой длительности, выявляются различия в степени и темпах неврологического восстановления, а также в выраженности постреанимационных изменений мозга. Это обуславливает необходимость изучения закономерностей и механизмов формирования индивидуально-типологических особенностей организма для разработки подходов к специфической терапии и коррекции постгипоксических энцефалопатий. Согласно результатам клинических наблюдений, больные, перенесшие терминальное состояние, различаются по реактивности нервной системы, что оказывает существенное влияние на течение постреанимационного процесса [48]. Экспериментальные исследования также свидетельствуют о том, что после клинической смерти летальность, темпы неврологического восстановления, способность к воспроизведению памятного следа коррелируют с поведенческой активностью животных [49–52]. Согласно приведенным нами выше результатам комплексного исследования, восстановление функции мозга после реанимации тесно связано с глубиной и выраженностью перестроек нейрональных популяций, в развитии которых важную роль играют изменения белкового метаболизма

нейронов [2, 3]. Эти факты дают основание полагать, что животные с различной поведенческой активностью должны характеризоваться особенностями структурно-функциональной организации ЦНС, что может быть основой для формирования неодинаковой устойчивости к ишемии-реперфузии.

Проведенные нами исследования позволили установить, что животные, различающиеся по поведенческой активности в крестообразном лабиринте, — «активные» и «пассивные» — характеризуются неодинаковым повреждением мозга [50, 51]. При этом после остановки сердца одинаковой длительности у «активных» животных морфологические повреждения мозга всегда выражены сильнее, чем у «пассивных». Аналогичные отличия выявлены и у животных с различной способностью к обучению [50, 53, 15, 54]. Морфометрические и цитохимические исследования показали, что обнаруженные у крыс с различной способностью к обучению отличия в устойчивости нейронов к ишемии связаны с особенностями их белкового метаболизма, характерными для интактных животных и сохраняющимися в постреанимационном периоде. Интерферометрические исследования показали [53, 15], что в норме у необучившихся животных содержание белка в нейронах больше, чем у обучившихся. После реанимации «преимущество» необучившихся животных по содержанию белка сохраняется. Следовательно, у животных с различной способностью к обучению нейроны характеризуются отличиями в уровне белкового метаболизма, что является важным фактором формирования неодинаковой устойчивости к ишемии нервных клеток. Как было отмечено выше, одной из ведущих причин развития постишемической патологии мозга является резкое снижение уровня синтеза белка [2]. При этом процессы гибели и дистрофического изменения нейронов в постреанимационном периоде происходят на фоне снижения интенсивности синтеза белка. Полученные данные дают основание полагать, что большая устойчивость к ишемии-реперфузии нейронов необучившихся крыс в сравнении с обучившимися может быть связана с наличием «запаса прочности» в виде повышенного содержания белка у интактных животных, благодаря чему даже в случае развивающегося в постреанимационном периоде уменьшения содержания белка их «преимущество» сохраняется.

Итак, проведенные нами исследования позволили установить, что в реализации индивидуально-типологических особенностей организма важную роль играет уровень белкового метаболизма нейронов. Интересно, что в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма по-разному реализуются и нейропротективные свойства белков семейства HSP70. Нами проведено сравнительное морфометрическое и иммуногистохимическое исследование состояния различных нейрональных популяций (клетки Пуркинье мозжечка, пирамидные нейроны секторов CA1 и CA4 гиппокампа, пирамидные нейроны слоя V сенсомоторной коры головного мозга) у крыс, перенесших 12-минутную клиническую смерть, и различающихся по результатам выработки условного рефлекса ак-

тивного избегания (УРАИ) [54]. Установлено, что интактные животные с разной способностью к выработке УРАИ характеризуются отличиями по составу нейрональных популяций сектора СА4 гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка. Выраженные постреанимационные повреждения нейронов обнаружены только у обучившихся крыс. Выявлено, что у интактных животных иммунореактивность к HSP70 в популяциях пирамидных клеток секторов СА1 и СА4 гиппокампа больше у обучившихся крыс по сравнению с необучившимися. В постреанимационном периоде увеличение иммунореактивности к HSP70 нейрональных популяций секторов СА1 и СА4 гиппокампа выявлено только у необучившихся животных.

Итак, между животными с различной способностью к обучению существуют отличия в иммунореактивности нейрональных популяций к HSP70 как в норме, так и в постреанимационном периоде. Полученные данные дают основание полагать, что наряду с отмеченным выше уровнем белкового метаболизма одним из важных факторов формирования различий в устойчивости мозга к постреанимационным повреждениям в зависимости от индивидуально-типологических свойств организма являются особенности реализации нейропротективных свойств белков теплового шока семейства HSP70.

### **Половые различия постреанимационных изменений нейрональных популяций**

В последнее время большой интерес исследователей вызывает проблема полового диморфизма развития, течения и исхода критических состояний [55–57]. В основе этого феномена, очевидно, лежат гендерные отличия в психофизиологическом статусе, поведении, строении головного мозга и организации его нейрохимических механизмов, что связывают с разным уровнем активности половых гормонов в норме и при экстремальных воздействиях [57–61]. Однако вопрос о гендерных различиях в выраженности морфологических изменений нейронов головного мозга в постреанимационном периоде оставался открытым.

Проведенное нами морфометрическое исследование различных нейрональных популяций (слой V сенсомоторной коры, пирамидные клетки секторов СА1 и СА4 гиппокампа, клетки Пуркинье латеральной области мозжечка) позволило установить, что половые отличия в морфологии головного мозга существуют в норме и выявляются в постреанимационном периоде [62–66, 45–47]. При этом обнаружены связанные с полом различия как в выраженности, так и в топографии постреанимационного повреждения мозга. Это дало основание полагать, что половая принадлежность должна, вероятно, влиять и на эффективность терапии, направленной на предупреждение и/или смягчение повреждений мозга после ишемии — реперфузии. Это предположение нашло подтверждение в ряде экспериментальных исследований [67–69]. Тем не менее в клинической практике при подборе схемы лечения или доз препаратов половой

диморфизм не учитывается, что связано с недостаточной изученностью природы половых различий [58].

Проведенные нами исследования позволили установить, что некоторые фармакологические воздействия способствуют предупреждению постреанимационной гибели нейронов, однако их эффективность различна в зависимости от половой принадлежности [65, 66]. Так, показано, что применение в постреанимационном периоде препарата «Гинодиан Депо» (фирма Шеринг, Германия), представляющего собой смесь эстрадиола с дегидроэпиандростероном, предотвращает гибель нервных клеток в постреанимационном периоде после 10-минутной остановки сердца только у самцов [65]. Половые различия выявлены и в эффективности использования у реанимированных животных отечественного иммуномодулятора панавира [66]. Установлено, что у реанимированных самцов панавир предупреждал развитие постреанимационных изменений нейронов в гиппокампе (и в секторе СА1, и в секторе СА4), но не в популяции клеток Пуркинье мозжечка. В то же время у реанимированных самок применение панавира предотвращало гибель клеток Пуркинье, но было неэффективным для нейронов сектора в СА1 гиппокампа.

Для выяснения механизмов формирования связанных с полом различий постреанимационных изменений мозга нами были проведены исследования взаимосвязи состояния нейрональных популяций с их иммунореактивностью к белку GRP78 у животных разного пола. Морфометрический анализ результатов гистологических и иммуногистохимических исследований позволил выявить отличия в динамике и направлении постреанимационных сдвигов иммунореактивности к белку GRP78 у животных разного пола [45–47]. Наряду с этим обнаружены половые различия в топографии, выраженности и динамике постреанимационных изменений нейронов, что подтверждает развиваемые нами представления о наличии половых особенностей постреанимационных изменений мозга на уровне нейрональных популяций. Так, установлено, что у крыс обоего пола в постреанимационном периоде развиваются процессы дистрофического изменения и гибели клеток Пуркинье. Однако у самок эти нарушения проявляются позже, но выражены глубже, чем у самцов (гибели подвергаются не только светлые, но и более стабильные — темные нейроны). У животных обоего пола в популяции клеток Пуркинье иммунореактивность к белку GRP78 возрастает уже на ранних сроках постреанимационного периода (1-е сут.) за счет увеличения числа элементов популяции, ранее неэкспрессирующих этот белок. Существенно, что на этом этапе у животных обоего пола гибели нейронов не происходит. У самцов достигнутый уровень иммунореактивности популяции не обеспечивает предотвращения выпадения нейронов, которое происходит на 4-е сут. после оживления. У самок выпадение клеток Пуркинье начинается позднее — только к 7-м суткам, когда происходит снижение иммунореактивности популяции к белку GRP78. При этом у самцов гибели подвергаются только иммуноотрица-

тельные нейроны, а у самок — и иммуноотрицательные, и слабоиммунореактивные.

В секторе СА1 гиппокампа у крыс обоего пола иммунореактивность популяции пирамидных клеток к белку GRP78 снижается уже на ранних сроках постреанимационного периода (1-е сут.) за счет уменьшения числа элементов популяции, ранее экспрессирующих этот белок. При этом у самцов выпадение нейронов происходит к 7-м суткам постреанимационного периода на фоне сниженной иммунореактивности популяции к белку GRP78. Позднее (14-е сут.) иммунореактивность популяции к белку GRP78 нормализуется, и процесс гибели нейронов не прогрессирует. В отличие от самцов, у самок иммунореактивность популяции к GRP78 остается сниженной в течение всего исследованного периода, а гибель нейронов происходит позднее, чем у самцов (к 14-м сут.), т. е. на фоне сниженной иммунореактивности популяции. Существенно, что выпадению подвергаются только иммуноотрицательные клетки.

В секторе СА4 гиппокампа у реанимированных крыс разного пола выявлены разнонаправленные сдвиги иммунореактивности популяции пирамидных клеток к белку GRP78. Так, у самцов иммунореактивность популяции к GRP78 уже к 1-м суткам постреанимационного периода уменьшается и впоследствии не нормализуется. Выпадение нейронов происходит к 1-м суткам постреанимационного периода на фоне сниженной иммунореактивности. У самок, в противоположность самцам, иммунореактивность популяции пирамидных клеток к GRP78 возрастает (уже к 1-м суткам после оживления) и впоследствии быстро нормализуется (7-е сут.). При этом у реанимированных самок, в отличие от самцов, общая плотность и состав популяции пирамидных клеток сектора СА4 гиппокампа на всех этапах исследования не отличались от контроля. Следовательно, у самок увеличение иммунореактивности популяции к GRP78 соответствует уровню, необходимому для предупреждения развития процессов дистрофического изменения и гибели нейронов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что как у самцов, так и у самок процесс гибели нейронов в постреанимационном периоде тесно взаимосвязан с изменениями иммунореактивности нейрональных популяций к белку GRP78. Выпадение нервных клеток всегда происходит на фоне сниженной иммунореактивности нейрональных популяций к белку GRP78, причем гибели подвергаются иммуноотрицательные клетки. Следовательно, способность экспрессировать GRP78, проявляющаяся в наличии иммунореактивности к этому белку, является одним из важных факторов устойчивости нервных клеток к гибели после ишемии-реперфузии. Анализ половых различий постре-

анимационных сдвигов иммунореактивности нейрональных популяций к GRP78 позволил установить, что реализация нейропротективных свойств этого белка зависит не только от специфики нейрональных популяций, но и связана с половыми особенностями организма.

Полученные факты свидетельствуют о наличии гендерных различий в динамике, выраженности и локализации постреанимационных повреждений мозга на уровне нейрональных популяций. Существенно, что связанные с полом особенности проявляются и при реализации нейропротективных механизмов организма, возникающих в ответ на ишемию-реперфузию, а также при лечебных воздействиях, направленных на защиту мозга.

В целом проведенные нами комплексные исследования свидетельствуют о существенном значении постреанимационных изменений мозга на уровне нейрональных популяций в патогенезе постгипоксических энцефалопатий. Показано, что существует прямая взаимосвязь изменений мозга на уровне нейрональных популяций с восстановлением его функции. Выявлены общие закономерности морфофункциональных изменений нейрональных популяций после клинической смерти: установлена динамика и определены этапы развития дистрофических и деструктивных изменений нервных клеток, показана неодинаковая устойчивость к постреанимационным изменениям различных элементов гетерогенных нейрональных популяций, а также разных нейрональных популяций даже в пределах одного отдела мозга; установлена важная роль макроглии в развитии постреанимационного процесса; выявлены сдвиги транскрипционной активности хроматина и интенсивности синтеза белка; показано значение уровня синтеза белка в развитии постреанимационных изменений мозга; выявлены факторы, влияющие на устойчивость нервных клеток к постишемическим повреждениям. Установлена возможность улучшить неврологическое восстановление организма при предотвращении или смягчении постреанимационных изменений мозга на уровне нейрональных популяций. Выявлено наличие индивидуально-типологических и половых особенностей развития постреанимационного процесса. Показано, что формирование постреанимационных изменений нервных клеток, а также реализация действия нейропротективных факторов и эффективность применения фармакологических воздействий зависят от индивидуально-типологических и половых особенностей организма. Полученные результаты представляются существенными для анализа механизмов развития постгипоксических энцефалопатий, а также для разработки подходов к их профилактике и коррекции с учетом общих закономерностей, а также индивидуально-типологических и половых особенностей организма.

#### Литература

1. Неговский В. А., Мороз В. В. Актуальные проблемы реаниматологии на рубеже XXI века. В сб.: Тез. докл. 2-го Рос. конгр. по патофизиологии, 9–12 октября 2000 г. М.: Медицина; 2000: 302.
2. Аврущенко М. Ш. Изменения состояния нейрональных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1996. 38.

3. Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Механизмы формирования скрытых и отсроченных постреанимационных энцефалопатий на уровне нейрональных популяций. *Вестник РАМН*. 1997; 10: 26–32.
4. Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Назаренко И. В., Саморукова И. В. Постреанимационная болезнь на уровне нейрональных популяций: закономерности, механизмы, взаимосвязь с восстановлением функции мозга. В кн.: Мороз В. В., Кожура В. Л., Чурляев Ю. А. (ред.). *Фундаментальные проблемы реаниматологии. Труды НИИ общей реаниматологии*. т. 1. М.; 2000: 119–138.

5. Саморукова И. В., Захарова О. В., Туманов В. П., Аврущенко М. Ш. Динамика изменения клеток Пуркинье мозжечка в постреанимационном периоде: морфометрический и ультраструктурный анализ. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2000; 129 (1): 103–108.
6. Аврущенко М. Ш., Маршак Т. Л. Темные и светлые клетки Пуркинье мозжечка в постреанимационном периоде. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1983; 95 (3): 105–108.
7. Аврущенко М. Ш., Маршак Т. Л. Синтез белка в нейронах и сателлитных глиальных клетках после глобальной ишемии мозга, вызванной остановкой сердца у крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1997; 123 (3): 257–260.
8. Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Действие нейропептидов на состояние нейрональных популяций в постреанимационном периоде: структурно-функциональные корреляции. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1999; 2: 7–11.
9. Поитбак А. И. Глия и ее роль в нервной деятельности. СПб.: Наука; 1993.
10. Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Заржецкий Ю. В., Острова И. В. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5–6): 85–97.
11. Ito U., Yamaguchi T., Tomita H., Tone O., Shishido T., Hayashi H., Yoshida M. Maturation of ischemic injuries observed in Mongolian gerbils: introductory remarks. In: Ito U., Kirino T., Kuroiwa T., Klatzo I. (eds.). Maturation phenomenon in cerebral ischemia. Berlin: Springer-Verlag; 1992: 1–14.
12. Radovsky A., Katz L., Ebmeyer U., Safar P. Ischemic neurons in rat brains after 6, 8, or 10 minutes of transient hypoxic ischemia. *Toxicol. Pathol.* 1997; 25 (5): 500–505.
13. Vaagenes P., Ginsberg M., Ebmeyer U., Ernster L., Fischer M., Giscold S. E., Gurvitch A., Hossmann K. A., Nemoto E. M., Radovsky A., Severinghaus J. W., Safar P., Schlichtig R., Storz F., Tonnessen T., White R. J., Xiao F., Zhou Y. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiological mechanisms. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (2 Suppl): S57–S68.
14. Аврущенко М. Ш., Саморукова И. В., Мороз В. В., Волков А. В., Назаренко И. В., Горенкова Н. А. Развитие постреанимационных морфологических изменений нейронов гиппокампа и мозжечка: общие закономерности и особенности. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2003; 2: 27–30.
15. Саморукова И. В. Постреанимационные изменения пирамидных нейронов гиппокампа: цитохимический и морфометрический анализ: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2003. 20.
16. Kirino T., Tamura A., Sano K. Chronic maintenance of presynaptic terminals in gliotic hippocampus following ischemia. *Brain Res.* 1990; 510 (1): 17–25.
17. Onodera H., Aoki H., Yae T., Kogure K. Post-ischemic synaptic plasticity in the rat hippocampus after long-term survival: histochemical and autoradiographic study. *Neuroscience*. 1990; 38 (1): 125–136.
18. Larsson E., Lindvall O., Kokaia Z. Stereological assessment of vulnerability of immunocytochemically identified striatal and hippocampal neurons after global cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2001; 913 (2): 117–132.
19. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1987.
20. Аврущенко М. Ш. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: значение в формировании постгипоксических энцефалопатий (обзор). *Нурохия Мед. J.* 2003; 4: 34–52.
21. Аврущенко М. Ш., Маршак Т. Л., Фатеева В. И., Дунгунова Р. Е., Волков А. В., Бродский В. Я. Интенсивность синтеза белка в различных областях мозга крыс, перенесших остановку системного кровообращения. *Анестезиология и реаниматология*. 1993; 2: 43–46.
22. 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.
23. Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Саморукова И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Коррекция постреанимационных нарушений поведенческих реакций мексидолом и кноторфином. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 63–66.
24. Мутускина Е. А., Заржецкий Ю. В., Трубина И. Е., Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Пылова С. И., Цюбилладзе М. В., Лазарева Н. А., Степановичев М. Ю., Онуфриев М. В., Гуляева Н. В., Гурвич А. М. Влияние янтарной кислоты на постреанимационную патологию ЦНС и организма в целом. *Анестезиология и реаниматология*. 1996; 5: 61–63.
25. Гурвич А. М., Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Мутускина Е. А., Трубина И. Е., Пылова С. И. Влияние активизации поведения в постреанимационном периоде на функциональные и морфологические характеристики мозга. *Анестезиология и реаниматология*. 1999; 1: 37–40.
26. Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Каменский А. А., Зиганшин Р. Х. Функционально-морфологическая оценка влияния регуляторного пептида кноторфина на состояние ЦНС в постреанимационном периоде. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1999; 2: 31–33.
27. Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Гудашева Т. А., Каменский А. В. Эффекты синтетического пептида с ноотропной активностью в постреанимационном периоде после клинической смерти. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2000; Приложение 2: 51–56.
28. Волков А. В., Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Аврущенко М. Ш. Влияние сандостатина на функционально-структурное восстановление центральной нервной системы после клинической смерти. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 6: 55–57.
29. Острова И. В., Мороз В. В., Аврущенко М. Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 91–96.
30. Аврущенко М. Ш., Мороз В. В., Острова И. В. Значение нейроморфологических исследований в изучении постреанимационной патологии организма: развитие взглядов академика В. А. Неговского. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 14–20.
31. Fredduzzi S., Mariucci G., Tantucci M., Ambrosini M. V. Generalized induction of 72-kDa heat-shock protein after transient focal ischemia in rat brain. *Exp. Brain Res.* 2001; 136 (1): 19–24.
32. Lee J. E., Yenari M. A., Sun G. H., Xu L., Emond M. R., Cheng D., Steinberg G. K., Giffard R. G. Differential neuroprotection from human heat shock protein 70 overexpression in *in vitro* models of ischemia and ischemia-like conditions. *Exp. Neurol.* 2001; 170 (1): 129–139.
33. Christians E. S., Yan L. J., Benjamin I. J. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: critical partners in protection against acute cell injury. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (1 Suppl): S43–S50.
34. Yenari M. A., Liu J., Zheng Z., Vexler Z. S., Lee J. E., Giffard R. G. Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1053: 74–83.
35. Giffard R. G., Xu L., Zhao H., Carrico W., Ouyang Y., Qiao Y., Sapolsky R., Steinberg G., Hu B., Yenari M. A. Chaperones, protein aggregation, and brain protection from hypoxic/ischemic injury. *J. Exp. Biol.* 2004; 207 (Pt 18): 3213–3220.
36. Franklin T. B., Krueger-Naug A. M., Clarke D. B., Arrigo A. P., Currie R. W. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *Int. J. Hyperthermia*. 2005; 21 (5): 379–392.
37. Klettner A. The induction of heat shock proteins as a potential strategy to treat neurodegenerative disorders. *Drug News Perspect.* 2004; 17 (5): 299–306.
38. Ni M., Lee A. S. ER chaperones in mammalian development and human diseases. *FEBS Lett.* 2007; 581 (19): 3641–3651.
39. Nakka V. P., Gusain A., Raghbir R. Endoplasmic reticulum stress plays critical role in brain damage after cerebral ischemia/reperfusion in rats. *Neurotox. Res.* 2010; 17 (2): 189–202.
40. Duan S. R., Wang J. X., Wang J., Xu R., Zhao J. K., Wang D. S. Ischemia induces endoplasmic reticulum stress and cell apoptosis in human brain. *Neurosci. Lett.* 2010; 475 (3): 132–135.
41. Foufelle F., Ferré P. Unfolded protein response: its role in physiology and pathophysiology. *Med. Sci. (Paris)* 2007; 23 (3): 291–296.
42. Aoki M., Tamatani M., Taniguchi M., Yamaguchi A., Bando Y., Kasai K., Miyoshi Y., Nakamura Y., Vitek M. P., Tohyama M., Tanaka H., Sugimoto H. Hypothermic treatment restores glucose regulated protein 78 (GRP78) expression in ischemic brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001; 95 (1–2): 117–128.
43. Wang M., Ye R., Barron E., Baumeister P., Mao C., Luo S., Fu Y., Luo B., Dubeau L., Hinton D. R., Lee A. S. Essential role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in protection from neuronal apoptosis. *Cell Death Differ.* 2010; 17 (3): 488–498.
44. Ouyang Y. B., Xu L. J., Emery J. F., Lee A. S., Giffard R. G. Overexpressing GRP78 influences Ca<sup>2+</sup> handling and function of mitochondria in astrocytes after ischemia-like stress. *Mitochondrion*. 2011; 11 (2): 279–286.
45. Аврущенко М. Ш., Острова И. В., Афанасьев А. В. Постреанимационные изменения популяции клеток Пуркинье: взаимосвязь с иммунореактивностью к белку GRP78. Тез. докл. XIII Всерос. конф. «Жизнеобеспечение при критических состояниях». 28–30 марта 2011 г. Москва. 2011: 12.
46. Аврущенко М. Ш., Острова И. В., Волков А. В. Изменения нейрональных популяций после остановки сердца у крыс разного пола: взаимосвязь с иммунореактивностью к белку GRP78. VI Росс. конф. с международным участием «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция» 11–13 октября 2011 г. *Патогенез*. 2011; 9 (3): 15.
47. Острова И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью постшемического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28–33.
48. Алексеева Г. В. Особенности клинического течения постгипоксических энцефалопатий. *Анестезиология и реаниматология*. 2000; 6: 15–20.
49. Гурвич А. М., Заржецкий Ю. В., Мутускина Е. А., Трубина И. Е., Аврущенко М. Ш., Пылова С. И. Влияние поведенческой активности на восстановительные процессы у реанимированных крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1998; 125 (1): 104–106.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Аврущенко М. Ш., Герштейн Л. М., Саморукова И. В., Заржецкий Ю. В. Постреанимационные изменения нейрональных популяций гиппокампа у крыс с различной способностью к обучению. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2001; 132 (10): 382–386.
54. Аврущенко М. Ш., Острова И. В., Заржецкий Ю. В., Волков А. В. Индивидуально-типологические особенности постреанимационных изменений мозга: роль белков теплового шока HSP70. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (6): 34–39.
55. 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.
56. Yager J. Y., Wright S., Armstrong E. A., Jahraus C. M., Saucier D. M. A new model for determining the influence of age and sex on functional recovery following hypoxic-ischemic brain damage. *Dev. Neurosci.* 2005; 27 (2–4): 112–120.
57. Lang J. T., McCullough L. D. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? *J. Transl. Med.* 2008; 6: 33.
58. Арушанян Э. Б. Половые различия в чувствительности к психотропным веществам. *Эксперим. и клинич. фармакология*. 2007; 70 (1): 63–71.
59. Carne R. P., Vogrin S., Litzewka L., Cook M. J. Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex. *J. Clin. Neurosci.* 2006; 13 (1): 60–72.
60. Goldstein J. M., Jerram M., Poldrack R., Anagnoson R., Breiter H. C., Makris N., Goodman J. M., Tsuang M. T., Seidman L. J. Sex differences in prefrontal cortical brain activity during fMRI of auditory verbal working memory. *Neuropsychology*. 2005; 19 (4): 509–519.
61. Piefke M., Weiss P. H., Markowitsch H. J., Fink G. R. Gender differences in the functional neuroanatomy of emotional episodic autobiographical memory. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 24 (4): 313–324.
62. 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.
63. 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): 70–78.
64. Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Горенкова Н. А., Щербакова Л. Н., Заржецкий Ю. В. Половые различия отсроченных постреанимационных изменений головного мозга (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 97–102.
65. 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.
66. 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.
67. Du L., Bajir H., Lai Y., Zhang X., Kochanek P. M., Watkins S. C., Graham S. H., Clark R. S. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (37): 38563–38570.
68. Pereira L. O., Strapasson A. C., Nabinger P. M., Achaval M., Netto C. A. Early enriched housing results in partial recovery of memory deficits in female, but not in male, rats after neonatal hypoxia-ischemia. *Brain Res.* 2008; 1218: 257–266.
69. Li J., McCullough L. D. Sex differences in minocycline-induced neuroprotection after experimental stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009; 29 (4): 670–674.
4. Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V., Nazarenko I.V., Samorukova I.V. Postresuscitation disease at the level of neuronal populations: patterns, mechanisms, its association with recovery of brain function. In: V.V. Moroz, V.L. Kozhura, Yu.A. Churlyayev (eds). *Fundamental Problems of Reanimatology*. V.1. Moscow, 2000. 119–138. [In Russ.].
5. Samorukova I.V., Zakharova O.V., Tumanov V.P., Avrushchenko M.Sh. Time course of postresuscitation changes in the cerebellar Purkinje cells: Morphometric and ultrastructural analysis. *Byul. Eksp. Biol. Med.* 2000; 129 (1): 103–108. [In Russ.].
6. Avrushchenko M.Sh., Marshak T.L. Dark and clear cerebellar Purkinje cells in the postresuscitation period. *Byul. Eksp. Biol. Med.* 1983; 95 (3): 105–108. [In Russ.].
7. Avrushchenko M.Sh., Marshak T.L. Protein synthesis in the neurons and satellite glial cells after global brain ischemia caused by cardiac arrest in rats. *Byul. Eksp. Biol. Med.* 1997; 123 (3): 257–260. [In Russ.].
8. Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V. Effect of neuropeptides on the state of neuronal populations in the postresuscitation period: Structural and functional correlations. *Patol. Fiziologiya i Eksp. Terapiya*. 1999; 2: 7–11. [In Russ.].
9. Roitbak A.I. Neuroglia and its role in nervous activity. Saint Petersburg: Nauka Publishers; 1993. [In Russ.].
10. Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V., Ostrova I.V. Postresuscitation changes in the morphofunctional state of nerve cells: implication in the pathogenesis of encephalopathies. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (5–6): 85–97. [In Russ.].
11. Ito U., Yamaguchi T., Tomita H., Tone O., Shishido T., Hayashi H., Yoshida M. Maturation of ischemic injuries observed in Mongolian gerbils: introductory remarks. In: Ito U., Kirino T., Kuroiwa T., Klatzo I. (eds.). *Maturation phenomenon in cerebral ischemia*. Berlin: Springer-Verlag; 1992: 1–14.
12. Radovsky A., Katz L., Ebmeyer U., Safar P. Ischemic neurons in rat brains after 6, 8, or 10 minutes of transient hypoxic ischemia. *Toxicol. Pathol.* 1997; 25 (5): 500–505.
13. Vaagens P., Ginsberg M., Ebmeyer U., Ernster L., Fischer M., Gisvold S. E., Gurvitch A., Hossmann K. A., Nemoto E. M., Radovsky A., Severinghaus J. W., Safar P., Schlichtig R., Sterz F., Tonnessen T., White R. J., Xiao F., Zhou Y. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiological mechanisms. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (2 Suppl): S57–S68.
14. Avrushchenko M.Sh., Samorukova I.V., Moroz V.V., Volkov A.V., Nazarenko I.V., Gorenkova N.A. Development of postresuscitation morphological changes in the hippocampal and cerebellar neurons: General patterns and features. *Patol. Fiziologiya i Eksp. Terapiya*. 2003; 2: 27–30. [In Russ.].
15. Samorukova I.V. Postresuscitation changes in the hippocampal pyramidal neurons: Cytochemical and morphometrical analysis: Abstract of Cand. Biol. Sci. Dissertation. Moscow, 2003. 20. [In Russ.].
16. Kirino T., Tamura A., Sano K. Chronic maintenance of presynaptic terminals in gliotic hippocampus following ischemia. *Brain Res.* 1990; 510 (1): 17–25.
17. Onodera H., Aoki H., Yae T., Kogure K. Post-ischemic synaptic plasticity in the rat hippocampus after long-term survival: histochemical and autoradiographic study. *Neuroscience*. 1990; 38 (1): 125–136.
18. Larsson E., Lindvall O., Kokaia Z. Stereological assessment of vulnerability of immunocytochemically identified striatal and hippocampal neurons after global cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2001; 913 (2): 117–132.
19. Negovsky V.A., Gurvich A.M., Zolotokrylina E.C. Postresuscitation disease. Moscow: Meditsina Publishers; 1987. [In Russ.].
20. Avrushchenko M.Sh. Postresuscitation cerebral changes at the level of neuronal populations: significance in the development of posthypoxic encephalopathies (a review). *Hypoxia Med. J.* 2003; 4: 34–52. [In Russ.].
21. Avrushchenko M.Sh., Marshak T.L., Fateyeva V.I., Dungenova R.E., Volkov A.V., Brodsky V.Ya. Rate of protein synthesis in different brain regions in rats after systemic circulatory arrest. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1993; 2: 43–46. [In Russ.].
22. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V., Nazarenko I.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E., Samorukova I.V. Effect of perflorane on postresuscitation recovery of the central nervous system. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2001; 6: 19–21. [In Russ.].
23. Gorenkova N.A., Nazarenko I.V., Samorukova I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V. Correction of impaired postresuscitation behavioral reactions with mexidole and kyotorphin. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2002; 6: 63–66. [In Russ.].
24. Mutuskina E.A., Zarzhetsky Yu.V., Trubina I.E., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V., Pyllova S.I., Tsnobiladze M.V., Lazareva N.A., Stepanichev M.Yu., Onufriyev M.V., Gulyaeva N.V., Gurvich A.M. Effect of succinic acid on postresuscitation pathology of the CNS and organism as a whole. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1996; 5: 61–63. [In Russ.].
25. Gurvich A.M., Zarzhetsky Yu.V., Avrushchenko M.Sh., Mutuskina E.A., Trubina I.E., Pyllova S.I. Effect of postresuscitation behavior activation

References

- on cerebral functional and morphological characteristics. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1999; 1: 37–40. [In Russ.].
26. Nazarenko I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V., Kamensky A.A., Ziganshin R.Kh. The functional and morphological evaluation of the effect of the regulatory peptide kytorphin on the CNS in the postresuscitation period. *Patol. Fiziologiya i Eksperim. Terapiya*. 1999; 2: 31–33. [In Russ.].
  27. Nazarenko I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V., Gudasheva T.A., Kamensky A.V. Effects of a synthetic peptide with nootropic activity in the postresuscitation period after clinical death. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2000; Supplement 2: 51–56. [In Russ.].
  28. Volkov A.V., Gorenkova N.A., Nazarenko I.V., Avrushchenko M.Sh. Effect of sandostatin of the functional and structural recovery of the central nervous system after clinical death. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2003; 6: 55–57. [In Russ.].
  29. Ostrova I.V., Moroz V.V., Avrushchenko M.Sh. Significance of immunohistochemical studies of HSP70 in the examination of postresuscitation changes in the brain. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (5–6): 91–96. [In Russ.].
  30. Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V. Significance of neuromorphological studies in the examination of postresuscitation pathology of the body: Development of Academician V.A. Negovsky's views. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (1): 14–20. [In Russ.].
  31. Fredduzzi S., Mariucci G., Tantucci M., Ambrosini M. V. Generalized induction of 72-kDa heat-shock protein after transient focal ischemia in rat brain. *Exp. Brain Res*. 2001; 136 (1): 19–24.
  32. Lee J. E., Yenari M. A., Sun G. H., Xu L., Emond M. R., Cheng D., Steinberg G. K., Giffard R. G. Differential neuroprotection from human heat shock protein 70 overexpression in vitro in vivo models of ischemia and ischemia-like conditions. *Exp. Neurol*. 2001; 170 (1): 129–139.
  33. Christians E. S., Yan L. J., Benjamin I. J. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: critical partners in protection against acute cell injury. *Crit. Care Med*. 2002; 30 (1 Suppl): S43–S50.
  34. Yenari M. A., Liu J., Zheng Z., Vexler Z. S., Lee J. E., Giffard R. G. Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2005; 1053: 74–83.
  35. Giffard R. G., Xu L., Zhao H., Carrico W., Ouyang Y., Qiao Y., Sapolsky R., Steinberg G., Hu B., Yenari M. A. Chaperones, protein aggregation, and brain protection from hypoxic/ischemic injury. *J. Exp. Biol*. 2004; 207 (Pt 18): 3213–3220.
  36. Franklin T. B., Krueger-Naug A. M., Clarke D. B., Arrigo A. P., Currie R. W. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *Int. J. Hyperthermia*. 2005; 21 (5): 379–392.
  37. Klettner A. The induction of heat shock proteins as a potential strategy to treat neurodegenerative disorders. *Drug News Perspect*. 2004; 17 (5): 299–306.
  38. Ni M., Lee A. S. ER chaperones in mammalian development and human diseases. *FEBS Lett*. 2007; 581 (19): 3641–3651.
  39. Nakka V. P., Gusain A., Raghuraj R. Endoplasmic reticulum stress plays critical role in brain damage after cerebral ischemia/reperfusion in rats. *Neurotox. Res*. 2010; 17 (2): 189–202.
  40. Duan S. R., Wang J. X., Wang J., Xu R., Zhao J. K., Wang D. S. Ischemia induces endoplasmic reticulum stress and cell apoptosis in human brain. *Neurosci. Lett*. 2010; 475 (3): 132–135.
  41. Foufelle F., Ferré P. Unfolded protein response: its role in physiology and physiopathology. *Med. Sci. (Paris)* 2007; 23 (3): 291–296.
  42. Aoki M., Tamatani M., Taniguchi M., Yamaguchi A., Bando Y., Kasai K., Miyoshi Y., Nakamura Y., Vitek M. P., Tohyama M., Tanaka H., Sugimoto H. Hypothermic treatment restores glucose regulated protein 78 (GRP78) expression in ischemic brain. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 2001; 95 (1–2): 117–128.
  43. Wang M., Ye R., Barron E., Baumeister P., Mao C., Luo S., Fu Y., Luo B., Dubeau L., Hinton D. R., Lee A. S. Essential role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in protection from neuronal apoptosis. *Cell Death Differ*. 2010; 17 (3): 488–498.
  44. Ouyang Y. B., Xu L. J., Emery J. F., Lee A. S., Giffard R. G. Overexpressing GRP78 influences Ca<sup>2+</sup> handling and function of mitochondria in astrocytes after ischemia-like stress. *Mitochondrion*. 2011; 11 (2): 279–286.
  45. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Afanasyev A.V. Postresuscitation changes in the cerebellar Purkinje cell populations: an association with protein GRP78 immunoreactivity. 13th All-Russian Conference on Life Support in Critical Conditions. March 28–30, 2011, Moscow. Abstracts. Moscow; 2011. 12. [In Russ.].
  46. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Volkov A.V. Changes in neuronal populations after cardiac arrest in rats of different sex: an association with protein GRP78 immunoreactivity. 6th Russian Conference on Hypoxia: mechanisms, adaptation, correction with international participation. October 11–13, 2011. Patogenez. 2011; 9 (3): 15. [In Russ.].
  47. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V. Association of protein GRP78 expression with the degree of postischemic hippocampal damage in rats of different sex. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (6): 28–33. [In Russ.].
  48. Alekseyeva G.V. Clinical features of posthypoxic encephalopathies. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2000; 6: 15–20. [In Russ.].
  49. Gurvich A.M., Zarzhetsky Yu.V., Mutuskina E.A., Trubina I.E., Avrushchenko M.Sh., Pylova S.I. Impact of behavioral activity on reparative processes in revived rats. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 1998; 125 (1): 104–106. [In Russ.].
  50. Zarzhetsky Yu.V., Avrushchenko M.Sh., Mutuskina E.A., Trubina I.E. Functional and structural characteristics of learning in response to positive and negative stimuli in revived rats. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2000; Supplement 2: 9–11. [In Russ.].
  51. 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.].
  52. Volkov A.V., Zarzhetsky Yu.V., Avrushchenko M.Sh., Gorenkova N.A., Samorukova I.V., Kirsanova A.K. Postresuscitation cerebral structural and functional changes associated with the initial type of behavior. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2004; 6: 51–53. [In Russ.].
  53. Avrushchenko M.Sh., Gershtein L.M., Samorukova I.V., Zarzhetsky Yu.V. Postresuscitation changes in the hippocampal neuronal populations of rats with different learning abilities. *Byul. Eksperim. Biologii i Meditsiny*. 2001; 132 (10): 382–386. [In Russ.].
  54. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Zarzhetsky Yu.V., Volkov A.V. Individual typological features of postresuscitation changes in the brain: role of heat shock proteins HSP70. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2008; 4 (6): 34–39. [In Russ.].
  55. 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.
  56. Yager J. Y., Wright S., Armstrong E. A., Jahraus C. M., Saucier D. M. A new model for determining the influence of age and sex on functional recovery following hypoxic-ischemic brain damage. *Dev. Neurosci*. 2005; 27 (2–4): 112–120.
  57. Lang J. T., McCullough L. D. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? *J. Transl. Med*. 2008; 6: 33.
  58. Arushanyan E.B. Sex differences in susceptibility to psychotropic substances. *Eksperim. i Klinich. Farmakologiya*. 2007; 70 (1): 63–71. [In Russ.].
  59. Carne R. P., Vogrin S., Litwaka L., Cook M. J. Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex. *J. Clin. Neurosci*. 2006; 13 (1): 60–72.
  60. Goldstein J. M., Jerram M., Poldrack R., Anagnoson R., Breiter H. C., Makris N., Goodman J. M., Tsuang M. T., Seidman L. J. Sex differences in prefrontal cortical brain activity during fMRI of auditory verbal working memory. *Neuropsychology*. 2005; 19 (4): 509–519.
  61. Piefke M., Weiss P. H., Markowitsch H. J., Fink G. R. Gender differences in the functional neuroanatomy of emotional episodic autobiographical memory. *Hum. Brain Mapp*. 2005; 24 (4): 313–324.
  62. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Barannik A.P., Ziganshin R.Kh., Gorenkova N.A., Zarzhetsky Yu.V. Sexual dimorphism of cerebral structural and functional changes in the early postresuscitation period after cardiac arrest. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (2): 9–13. [In Russ.].
  63. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Gorenkova N.A., Zarzhetsky Yu.V. Implication of sexual dimorphism and reproductive hormones in the pathogenesis and outcome of postresuscitation disease. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (5–6): 70–78. [In Russ.].
  64. Volkov A.V., Avrushchenko M.Sh., Gorenkova N.A., Shcherbakova L.N., Zarzhetsky Yu.V. Sex differences in delayed postresuscitation changes in the brain (an experimental study). *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (5–6): 97–102. [In Russ.].
  65. 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.].
  66. 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.].
  67. Du L., Bayir H., Lai Y., Zhang X., Kochanek P. M., Watkins S. C., Graham S. H., Clark R. S. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J. Biol. Chem*. 2004; 279 (37): 38563–38570.
  68. Pereira L. O., Strapasson A. C., Nabinger P. M., Achaval M., Netto C. A. Early enriched housing results in partial recovery of memory deficits in female, but not in male, rats after neonatal hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 2008; 1218: 257–266.
  69. Li J., McCullough L. D. Sex differences in minocycline-induced neuroprotection after experimental stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2009; 29 (4): 670–674.

Поступила 20.04.12