

## ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ОТСРОЧЕННЫХ ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (экспериментальное исследование)

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

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

### Sexual Differences in Delayed Postresuscitative Brain Changes (Experimental Study)

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

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

**Цель исследования** – изучить связанные с полом различия постреанимационных изменений функции и структуры мозга. **Материалы и методы.** У 100 взрослых белых крыс обоего пола в контроле и после перенесенной 12-ти минутной остановки сердца изучали врожденные и приобретенные формы поведения в течение 3-х месяцев (6 тестов), проводили нейроморфологические количественные исследования состояния высокочувствительных к ишемии образований мозга, определяли биохимические показатели плазмы крови. **Результаты.** В норме установлены половые различия интегративной деятельности мозга, состояния нейрональных популяций разных отделов гиппокампа и мозжечка, а так же биохимических показателей плазмы крови. В постреанимационном периоде выявлены общие и связанные с полом функционально-структурные изменения мозга и сдвиги биохимических показателей плазмы крови. **Заключение.** Для разработки специфических методов профилактики и терапии постреанимационной болезни необходимы дальнейшие исследования механизмов ее развития, обусловленных полом. **Ключевые слова:** клиническая смерть, эмоциональная реактивность, ориентировочно-исследовательская реакция, обучение, нейрональные популяции, морфометрический анализ, биохимия крови.

**Objective:** to examine gender-related differences in the postresuscitative brain functional and structural changes. **Materials and methods.** Congenital and acquired behaviors were studied in 100 adult albino rats of both sexes in the control and after experienced 12-min cardiac arrest during 3 months (6 tests); the conditions of highly sensitive to ischemia of cerebral formations were subject to neuromorphological quantitative studies, and biochemical plasma parameters were determined. **Results.** Sexual differences in the integrative activity of the brain, in the state of neuronal populations in different regions of the hippocampus and cerebellum, and in plasma biochemical parameters were established in normalcy. Common and gender-related functional and structural changes of the brain and changes in plasma biochemical parameters were revealed in the postresuscitative period. **Conclusion.** The prevention and therapy for disease. **Key words:** clinical death, emotional reactivity, orientative-exploratory reaction, learning, neuronal populations, morphometric analysis, blood biochemistry.

Ранее нами впервые были выявлены половые отличия в темпах неврологического восстановления после клинической смерти, а также в выраженности структурных изменений мозга в раннем постреанимационном периоде [1].

Целью настоящей работы было комплексное исследование связанных с полом различий врожденных и приобретенных форм поведения, состояния мозга на уровне нейрональных популяций, биохимических показателей плазмы крови в норме и в отдаленном постреанимационном периоде.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены в зимний период на 100 белых крысах обоего пола массой 200–250 г. Остановку кровообращения длительностью 12 мин у крыс, наркотизированных эфиром, вызывали интраторакальным пережатием сосудистого

пучка сердца [2]. Оживление животных проводили с помощью искусственной вентиляции легких воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом УИДЖ-1 и наружного массажа сердца с интратрахеальным введением адреналина в дозе 0,1 мг/кг. Во время сердечно-легочной реанимации регистрировали время возобновления жизненных функций. Далее ежедневно оценивали общее состояние и неврологический статус животных [3]. Исследование поведения животных начинали через 2 недели после реанимации и проводили в течение 3-х месяцев. Параллельно аналогичные исследования проводили и у интактных животных (контроль).

Комплексную оценку тревожно-фобического статуса крыс в безальтернативных условиях проводили по методу В. И. Родиной и соавторов [4], а также в условиях свободного выбора стратегии поведения в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» [5]. Ориентировочно-исследовательскую реакцию животных исследовали в стрессогенных условиях в тесте «Открытое поле». «Открытое поле» представляло собой круглую арену диаметром 80 см с деревянным полом, расчерченным восемью диаметрами и двумя концентрическими окружностями, находящимися на

Таблица 1

Показатели поведения животных в стрессогенных условиях теста «Открытое поле» ( $M \pm \sigma$ )

Группа (n)	Горизонтальная активность					Вертикальная активность					Отходы от стенки арены					Выходы в центр арены				
	1-я мин	2-я мин	3-я мин	4-я мин	5-я мин	1-я мин	2-я мин	3-я мин	4-я мин	5-я мин	3-я мин	4-я мин	5-я мин	3-я мин	4-я мин	5-я мин	3-я мин	4-я мин	5-я мин	
Контроль – самки (20)	11,3±4,8	8,1±5,1*	6,4±6,5*	10,2±5,8	6,4±5,0	2,9±2,0	2,8±2,0	2,6±1,7*	4,2±2,1	2,2±1,7	1,6±1,8	1,2±1,2	0,6±0,6	0,2±0,4	0,3±0,5	0,2±0,3*				
Контроль – самцы (20)	10,5±4,5	4,4±3,4	2,4±3,1	9,8±5,6	4,4±3,5	2,4±1,7	2,1±1,9	0,8±1,2*	3,2±2,2	1,8±1,4	1,3±1,3	1,2±1,4	0,3±0,6	0,2±0,4	0,4±0,8	0				
Реанимированные самки (19)	16,7±4,4**	12,7±4,4**	10,5±5,9**	15,2±5,6**	10,0±4,0**	4,2±2,1**	5,0±2,3**	4,4±3,3**	7,2±2,3**	4,1±2,3**	5,3±2,8**	3,4±1,8*	1,6±1,5*	2,3±1,6**	1,5±1,3*	0,5±0,7				
Реанимированные самцы (18)	11,1±5,3	7,4±5,0#	6,2±4,1#	18,6±15,3	6,7±3,7#	2,8±1,7	2,6±2,1	2,2±2,0#	3,9±2,8	2,4±2,1	3,2±2,6#	2,6±1,4#	0,9±1,1#	0,8±1,2#	1,1±1,1#	0,3±0,6#				

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–4: \* –  $p \leq 0,05$  между животными разного пола соответствующей группы; # –  $p \leq 0,05$  – между контрольными и реанимированными животными одного пола.

равном расстоянии друг от друга. Арена окружена стенкой высотой 40 см. При тестировании животное помещали в центр арены и визуально оценивали горизонтальную и вертикальную двигательную активность, количество отходов от стенки и выходов в центр арены, груминг (число дефекаций). Тестирование проводили в течение 5 мин, причем через 3 мин после помещения животного в поле вместо обычной лампы накаливания (150 Вт) на одну минуту включали красную лампу (15 Вт), после чего восстанавливали исходный уровень освещенности.

Выработку условной пищевой реакции на место в стандартном Т-образном лабиринте и выработку условного рефлекса активного избегания (УРАИ) осуществляли по методу Буреш и соавт. [5]. Оценку статической физической выносливости животных проводили с помощью теста «вертикальная сетка». При этом животное помещали на проволочную сетку (площадью 30×60 см с ячейками 1,5×1,5 мм) и регистрировали время до его падения. Измерения проводили три раза подряд, для анализа использовали максимальное время удержания.

По окончании изучения поведения (через 3,5 месяца после перенесенной клинической смерти) животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом для проведения нейроморфологических и биохимических исследований.

С помощью метода дифференцированного морфометрического анализа [6] исследовали высокочувствительные к ишемии популяции пирамидных клеток секторов CA1 и CA4 гиппокампа, а также клеток

Пуркинье латеральной области мозжечка у 5 контрольных и 5 реанимированных животных каждого пола. Клетки подсчитывали под микроскопом при увеличении ×400 на срезах, окрашенных крезоловым фиолетовым по Нисслю. С помощью специально разработанной компьютерной программы в каждой нейрональной популяции определяли ее общую плотность (общее число клеток на 1 мм длины слоя), а также число нейронов разных типов. При этом идентифицировали нормальные (светлые и темные) и морфологически измененные (патологические) клетки. Отдельно подсчитывали свободные нейроны и нейроны с сателлитной глией. Поскольку ранее нами было установлено [6], что нейроны разных типов характеризуются неодинаковой устойчивостью к ишемии (светлые клетки более реактивны, чем темные, а свободные нейроны повреждаются сильнее, чем нейроны с сателлитной макроглией), используемый подход позволяет количественно оценить глубину повреждения мозга по степени вовлечения в процесс различных элементов гетерогенных нейрональных популяций.

На биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus Roche в плазме крови определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, глюкозы, общего белка, кальция и железа у 12-и контрольных и 12-и реанимированных животных.

При обработке результатов вычисляли средние и стандартные отклонения массивов данных. При сравнении характеристик массивов использовали как параметрические (Стьюдента), так и непараметрические (Манна-Уитни, Фишера, Колмогорова-Смирнова) критерии различий между выборками.

## Результаты и обсуждение

В норме (у контрольных животных) обнаружены существенные половые различия интегративной деятельности мозга. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» у самок в сравнении с самцами выявлено достоверно более длительное пребывание в светлом отсеке (на 22%), большее число стоек и свешиваний (на 41 и 11%), меньшее количество дефекаций (на 133%,  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об их более высокой ориентировочно-исследовательской активности и более низкой пассивно-оборонительной мотивации в условиях свободного выбора стратегии поведения. Аналогичные данные получены и при изучении тревожно-фобического статуса в безальтернативных условиях: индекс тревожности у самок оказался на 66% ниже, чем у самцов ( $p < 0,05$ ).

В стрессогенных условиях теста «открытое поле» контрольные самки по сравнению с самцами характеризовались более высокой горизонтальной активностью на 2-й и 3-й минутах тестирования, большим числом вертикальных стоек на 3-й минуте наблюдения и выходов в центр арены на 5-й минуте сеанса (табл. 1). Результаты свидетельствовали о преобладании ориентировочно-исследовательской реакции и более слабом ее угашении у самок по сравнению с самцами.

Различия между контрольными животными обнаружены и при исследовании физической выносливости: в тесте «вертикальная сетка» у самок она была выше, чем у самцов –  $68,7 \pm 12,4$  с и  $22,6 \pm 3,8$  с, соответственно ( $M \pm m$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Результаты обучения контрольных и реанимированных крыс обоего пола в Т-образном лабиринте (латентный период — ЛП и время реакции — ВР в сек, число выполненных реакций — ЧВР —  $M \pm \sigma$ )

Группа (n)	1-й сеанс			2-й сеанс			3-й сеанс			4-й сеанс			Воспроизведение через 1 месяц		
	ЛП	ВР	ЧВР	ЛП	ВР	ЧВР	ЛП	ВР	ЧВР	ЛП	ВР	ЧВР	ЛП	ВР	ЧВР
Контроль — самцы (20)	18,6±17,9	42,0±25,6	3,8±1,3*	19,1±18,8*	31,0±22,7	3,9±1,6	24,4±30,7*	30,4±35,1*	3,8±1,7*	18,4±19,9*	27,4±26,0*	3,8±1,7*	29,8±24,4*	44,4±28,9*	2,6±1,9*
Контроль — самки (20)	13,6±15,8	33,9±24,3	4,6±0,8	10,4±11,2	26,2±22,7	4,4±1,4	7,1±8,1	15,1±14,7	4,9±0,4	8,3±15,3	13,0±21,5	4,9±0,4	10,3±11,3	25,1±16,9	4,5±1,1
Реанимированные самцы (18)	16,6±14,8	36,8±22,3#	4,4±1,3	9,9±9,9#	24,2±19,3	4,7±0,8#	8,9±9,3#	16,3±13,6	4,7±0,8#	6,8±6,7#	11,7±9,5#	4,8±0,4#	30,6±32,2	51,2±33,5	4,0±1,8#
Реанимированные самки (19)	5,2±2,6**	23,5±13,1*	5,0±0**	4,9±3,8**	11,3±8,5#	5,0±0	2,3±1,7**	5,7±4,3**	5,0±0*	2,4±2,0**	5,3±3,7*	5,0±0	4,1±3,4**	16,2±12,4**	4,9±0,2**

Таблица 3

Результаты обучения контрольных и реанимированных крыс обоего пола условному рефлекту активного избегания (коротколатентные реакции — КЛР, количество выполненных реакций — КВР, межсигнальные реакции — МСР —  $M \pm \sigma$ )

Группа (n)	1-й сеанс			2-й сеанс			3-й сеанс			4-й сеанс			5-й сеанс			Воспроизведение через 1 месяц		
	КЛР	КВР	МСР	КЛР	КВР	МСР	КЛР	КВР	МСР	КЛР	КВР	МСР	КЛР	КВР	МСР	КЛР	КВР	МСР
Контроль — самки (20)	4,1±2,8*	0,6±0,9	0,6±0,9	3,8±2,3*	1,0±1,7*	0,2±0,4*	4,4±2,5*	2,2±3,6*	0,6±1,2*	4,1±2,8*	4,6±4,4*	1,4±1,6*	1,2±1,9*	6,3±5,2*	2,2±3,3*	2,2±2,5	8,4±4,0*	3,7±3,2*
Контроль — самцы (18)	1,8±2,4	0,2±0,7	0,2±0,5	1,4±2,0	0	0	1,7±1,5	0,1±0,2	0,1±0,2	2,0±2,4	0,2±0,4	0,1±0,3	0,2±0,9	0	0,2±0,9	2,2±2,6	0,5±1,3	0,1±0,3
Реанимированные самки (19)	2,7±2,4	0,5±0,9	1,6±1,6#	3,4±2,1	0,5±1,2	0,3±0,6	3,4±2,3	2,8±3,6	0,4±0,8	4,2±2,4	2,5±3,2#	0,7±1,6	2,2±2,5	4,1±4,8	1,2±2,4	2,6±2,4	6,6±5,2	2,1±3,3
Реанимированные самцы (17)	3,2±3,0	0,6±1,4	0,9±1,2#	3,2±1,8#	0,7±1,8	0,6±1,4#	4,8±2,7*#	0,9±1,5**	0,5±1,5	3,7±3,1#	2,5±3,4#	0,8±1,6#	1,2±2,2	3,3±4,9#	0,7±1,5	2,9±2,5	2,7±4,3*#	1,7±2,7#

Обучение животных пищедобывательному рефлексу на место в «Т-образном лабиринте» выявило у контрольных самок по сравнению с самцами достоверно более высокую способность к обучению и лучшие показатели воспроизведения навыка через месяц после обучения (табл. 2). Аналогичная картина отмечалась и при выработке УРАИ (табл. 3).

Половые различия у контрольных животных были обнаружены и при нейроморфологических исследованиях. Так, оказалось, что в популяции клеток Пуркинье при одинаковой общей плотности нейронов между животными разного пола имеются различия по ее составу: у самок в сравнении с самцами доля морфологически измененных нейронов больше, а нормальных светлых нейронов — меньше (на 29,8 и 9,2%, соответственно;  $0,05 < p < 0,1$ ). Проведенный анализ показал, что эти различия были связаны с большей долей свободных морфологически измененных клеток и меньшей долей свободных светлых клеток у самок в сравнении с самцами (на 49,1% и 26,5%, соответственно;  $p < 0,05$ ).

В популяции пирамидных клеток сектора СА1 гиппокампа у самок в сравнении с самцами обнаружена меньшая общая плотность популяции (на 4,7%,  $p < 0,05$ ) за счет меньшего числа нормальных темных нейронов (на 11,7%,  $p < 0,05$ ). В популяции пирамидных нейронов сектора СА4 гиппокампа не обнаружено достоверных отличий по ее общей плотности и составу между контрольными животными разного пола.

При исследовании биохимических показателей плазмы крови у контрольных животных также были выявлены половые различия: у самок в сравнении с самцами уровень ЛПВП и активность АЛТ были выше, в то время как содержание билирубина, ЛПНП и коэффициент атерогенности — ниже (табл. 4).

Существенные половые различия по исследуемым показателям выявлены не только у контрольных, но и у реанимированных животных. Так, самки по сравнению с самцами характеризовались более быстрым восстановлением внешнего неврологического статуса при одинаковой постреанимационной летальности (табл. 5 и 6). Кроме того обнаружено, что у реанимированных самок потеря массы тела была выражена меньше, чем у самцов (снижение массы на  $8,5 \pm 1,3$  г и  $13,2 \pm 1,9$  г, соответственно;  $p < 0,05$ ). Установлено, что выявленные у контрольных животных

Таблица 4

Показатели поведения животных в стрессогенных условиях теста «Открытое поле» ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Значения показателей в группах			
	Контрольные животные		Реанимированные животные	
	Самцы (n=6)	Самки (n=6)	Самцы (n=6)	Самки (n=6)
АЛТ МЕ/л	7±2	16±1*	10±1	11±1#
АСТ МЕ/л	118±9	121±5	132±18	122±17
ГГТ МЕ/л	1,0±0,2	1,0±0,4	1,5±0,3	1,0±0,2
ЩФ МЕ/л	77±8	70±7	83±9	69±15
Креатинин мкмоль/л	42,8±3,1	48,7±1,9	44,0±2,2	44,7±1,8#
Мочевина ммоль/л	5,6±0,5	5,0±0,1	5,6±0,7	4,4±0,2#
Мочевая к-та ммоль/л	58,5±5,5	70,6±10,3	50,2±8,3	74,3±13,1
Билирубин мкмоль/л	54,8±1,0	27,6±13,1*	53,3±1,0	70,0±20,9#
Глюкоза ммоль/л	6,8±0,5	7,0±0,2	6,9±0,4	6,2±0,2#
Кальций ммоль/л	1,65±0,24	1,95±0,08	1,84±0,13	1,67±0,07#
Холестерин ммоль/л	0,98±0,13	1,12±0,06	1,01±0,05	1,10±0,11
ЛПВП ммоль/л	0,19±0,04	0,31±0,02*	0,19±0,03	0,23±0,02#
ЛПНП ммоль/л	0,35±0,01	0,26±0,01*	0,48±0,02#	0,32±0,02**
ЛПОНП ммоль/л	0,44±0,06	0,55±0,01	0,34±0,03	0,55±0,07*
Коэффициент атерогенности	4,2±0,7	2,6±0,2*	4,3±0,6	3,6±0,2#
Триглицериды ммоль/л	0,97±0,14	1,19±0,08	0,74±0,06	1,20±0,13*

Таблица 5

Восстановление жизненных функций после 12 минут остановки сердца у крыс самцов и самок ( $M \pm m$ )

Группа	Сроки восстановления в минутах			Неврологический дефицит в баллах			
	Сердца	Дыхания	Роговичных рефлексов	1 сутки	3 сутки	ΣНД	Убыль НД в сут <sup>-1</sup>
Самцы (n=25)	1,3±0,2	7,0±0,3	31,6±1,7	15,3±0,5	6,2±0,3	34,8±2,2	0,346±0,009 (n=19)
Самки (n=23)	1,1±0,1	8,2±0,8	28,0±2,2	12,7±0,7*	4,4±0,4*	24,6±1,9*	0,404±0,013* (n=19)

Примечание. Здесь и в табл. 6: \*, # —  $p < 0,05$ .

Таблица 6

Восстановление жизненных функций после 12 минут остановки сердца у крыс самцов и самок ( $M \pm m$ )

Группа	% животных с восстановлением неврологического статуса				Летальность %
	4 сутки	5 сутки	6 сутки	7 сутки	
Самцы (n=25)	4,0	28,0	32,0	12,0	24,0
Самки (n=23)	43,5*	30,4	4,4*	4,3	17,4#

различия по «индексу тревожности» в безальтернативных условиях у реанимированных животных усиливаются: на 3-й неделе постреанимационного периода этот показатель у самок был уже на 120% ниже, чем у самцов, против 66% в контроле ( $p < 0,05$ ).

В постреанимационном периоде у животных обоего пола при тестировании в стрессогенных условиях «Открытого поля» выявлено увеличение уровня горизонтальной и вертикальной компонент двигательной активности по сравнению с соответствующим контролем за время тестирования на ярком свете (табл. 1). Кроме того, обнаружено увеличение числа отходов от стенки и выходов в центр арены, снижение количества дефекаций, а также достоверное увеличение горизонтальной и вертикальной двигательной активности на 4-й мин при смене освещенности по сравнению с первыми 3-мя минутами тестирования. Описанные изменения свидетельствовали об усилении ориентировочно-исследовательской и двигательной активности у животных обоего пола, перенесших остановку сердца. При этом у

реанимированных животных увеличивались половые различия, обнаруженные в контроле.

Результаты выработки условной пищевой реакции на место в «Т-образном лабиринте» свидетельствовали об ускорении процесса обучения у реанимированных животных обоего пола по сравнению с контролем: обнаружено увеличение количества выполненных реакций, снижение латентного периода выхода из стартовой камеры и уменьшение времени реакции (табл. 2). Выявленные постреанимационные изменения были более выраженными у самцов, и показатели обучения у реанимированных самцов становились такими же, как у контрольных самок. Результаты повторного тестирования животных через один месяц указывали на одинаковую степень сохранения ранее выработанного навыка у контрольных и реанимированных крыс обоего пола.

При выработке УРАИ и последующем его воспроизведении у реанимированных животных (табл. 3) обнаружено увеличение способности к обучению, более выраженное у самцов, что приводило к уменьшению по-

ловых различий в показателях обучения, выявленных в контроле.

Статическая физическая выносливость животных обоего пола на 6-й неделе после реанимации достоверно не изменялась по сравнению с соответствующим контролем ( $56,1 \pm 12,6$  с и  $30,1 \pm 8,2$  с у самок и самцов, соответственно;  $M \pm m$ ,  $p=0,09$ ).

Нейроморфологические исследования позволили выявить существенные постреанимационные изменения состояния исследованных нейрональных популяций и установить выраженные половые различия обнаруженных сдвигов. Так, в популяции клеток Пуркиньи латеральной области мозжечка у реанимированных самок в сравнении с контролем обнаружена тенденция к снижению общей плотности популяции на 6,3% ( $0,05 < p < 0,1$ ) при уменьшении числа морфологически измененных клеток (на 29,6%,  $p < 0,05$ ) за счет свободных (не имеющих сателлитной глии) нейронов (уменьшение их числа на 37,0%,  $p < 0,05$ ). У реанимированных самцов в сравнении с контролем выявлено более выраженное снижение общей плотности популяции (на 9,8%,  $p < 0,05$ ) при этом уменьшалось число нормальных темных клеток (на 25,9%,  $p < 0,05$ ) за счет свободных темных нейронов (уменьшение их числа на 15,7%,  $p < 0,05$ ).

В популяции пирамидных нейронов сектора СА1 гиппокампа у реанимированных самок в сравнении с контрольными не выявлено достоверных отличий по плотности и составу популяции. У реанимированных самцов обнаружено выраженное снижение общей плотности популяции на 14,3% ( $p < 0,025$ ) за счет уменьшения числа нормальных темных клеток (на 20,8%,  $p < 0,05$ ), причем не только свободных, но и самых стабильных элементов нейрональной популяции — темных клеток с сателлитной глией. В целом в популяции уменьшалось общее число и свободных, и имеющих сателлитную глию нейронов (на 14,1 и 14,8%, соответственно;  $p < 0,05$ ).

В популяции пирамидных нейронов сектора СА4 гиппокампа у реанимированных самок выявлена тенденция к снижению общей плотности популяции на 8,1% за счет уменьшения числа светлых нормальных нейронов (на 13,5%,  $p < 0,025$ ), в частности, свободных от сателлитной глии (на 17,5%,  $p < 0,05$ ). У реанимированных самцов в сравнении с контрольными более выражено снижение общей плотности популяции (на 17,5%,  $p < 0,05$ ). При этом уменьшалось число темных нейронов (на 34,7%,  $p < 0,01$ ), причем не только свободных, но и имеющих сателлитную глию. Оказалось также, что при отсутствии изменений общего числа морфологически измененных нейронов, у реанимированных самцов в сравнении с контролем увеличивалось число свободных, морфологически измененных нейронов на 17,0% ( $p < 0,025$ ), что приводило к снижению общего числа нейронов с сателлитной глией в популяции.

Согласно результатам морфометрического анализа, во всех исследованных нейрональных популяциях у самцов, в сравнении с самками, процессы выпадения нейронов были более выраженными, причем гибели

подвергались даже наиболее устойчивые нормальные темные нейроны, в то время как у самок — только патологически измененные клетки или наиболее реактивные элементы нервной ткани — свободные светлые нейроны.

Исследование 16 биохимических показателей плазмы через 3,5 месяца после реанимации в сравнении с соответствующим контролем выявило наибольшие изменения у реанимированных самок (табл. 4). Из них следует отметить повышение содержания билирубина, увеличение коэффициента атерогенности, уменьшение ЛПВП и общего кальция в плазме. После реанимации половые различия в исследованных биохимических показателях уменьшались.

В норме обнаружены существенные половые отличия интегративной деятельности мозга. Самки по сравнению с самцами характеризовались более высокой ориентировочно-исследовательской реакцией, двигательной активностью, способностью к обучению, физической выносливостью и пониженной пассивно-оборонительной мотивацией и тревожностью. Выявленные особенности были сопряжены с половыми различиями нейроморфологических и биохимических показателей плазмы. В целом полученные результаты согласуются с данными литературы [7–11] о половом диморфизме на разных уровнях структурно-функциональной организации организма. В их основе лежат генетические, нейроморфологические, нейрохимические, нейроэндокринные особенности, связанные с полом, и обусловленные ими соматические и биохимические отличия [8, 10–12]. Все отмеченное определяет половые различия реактивности, резистентности и адаптации в норме и при критических состояниях. Действительно, в ряде экспериментальных и клинических исследований выявлен половой диморфизм развития, течения и исхода критических, терминальных и постреанимационных состояний [12–17]. При этом обращает на себя внимание неоднозначное влияние пола на исход критических состояний разной этиологии.

Результаты проведенных нами исследований не выявили различий между самцами и самками при проведении сердечно-легочной реанимации. Однако в постреанимационном периоде у самок наблюдалось более быстрое внешнее восстановление неврологического статуса и меньшая потеря массы тела при одинаковой с самцами постреанимационной летальности. В постреанимационном периоде развивались общие для животных обоего пола изменения исследованных показателей врожденных и приобретенных форм поведения, ранее описанные нами у реанимированных самцов [18]. При этом половые различия по «индексу тревожности», ориентировочно-исследовательской и двигательной активности, выявленные у контрольных животных, после реанимации усиливались, в то время как показатели выработки условных рефлексов у реанимированных самцов в целом становились такими же, как у контрольных самок, что приводило к уменьшению половых различий.

Результаты нейроморфологического исследования через 3,5 месяца после реанимации у животных с

внешним восстановлением неврологического статуса обнаружили выраженные изменения плотности и состава нейрональных популяций мозжечка и гиппокампа. При этом у реанимированных самцов нейродистрофические и нейродегенеративные изменения были более выраженными, чем у реанимированных самок. Ранее нами были получены данные [1] о существенном изменении состояния исследованных нейрональных популяций на 7-е сутки после реанимации только у самок. Однако в дальнейшем они не прогрессируют, а, по видимому, нивелируются. Выявленные у самцов постреанимационные сдвиги хотя и возникают позднее, чем у самок, носят более выраженный и глубокий характер. При этом в патологический процесс вовлекаются наиболее стабильные элементы нервной ткани — темные нейроны (не только свободные, но и имеющие сателлитную макроглию) — которые подвергаются гибели.

При обсуждении полученных результатов нельзя не учитывать также возможность существования половых различий в процессах возрастных изменений нейронов. Кроме того нельзя исключить, что в зависимости от пола структурные последствия длительного тестирования поведения в норме, и особенно в постреанимационном периоде могут быть различными.

Постреанимационные изменения биохимических показателей плазмы характеризовались уменьшением

половых различий с выявлением дислипидемии, увеличением индекса атерогенности у самок до уровня, наблюдаемого у контрольных самцов.

Итак, проведенное комплексное исследование позволило выявить, что в норме существуют половые различия в интегративной деятельности мозга, состоянии мозга на уровне нейрональных популяций и биохимических показателях плазмы крови. В отдаленном постреанимационном периоде после 12-мин остановки сердца установлены как общие закономерности, так и половые особенности функционально-структурных нарушений мозга и биохимических показателей плазмы, отражающих изменения функций и метаболизма внутренних органов. Это свидетельствует о необходимости специфических подходов к защите мозга в зависимости от пола и этиологии критического состояния. В клинических исследованиях [13–15] также обнаружено наличие половых особенностей, которые носят неоднозначный характер: девушки легче переносили черепно-мозговую травму и тяжелее — инсульт, чем юноши. В целом полученные результаты свидетельствуют о необходимости выяснения зависимых от пола механизмов развития постреанимационной болезни для разработки специфических методов ее профилактики и терапии.

#### Литература

1. Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Баранник А. П. и др. Половой диморфизм структурно-функциональных изменений мозга в раннем постреанимационном периоде после остановки сердца. *Общая реаниматология* 2006; 2 (2): 9–13.
2. Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 1982; 3: 78–80.
3. Лысенков С. П., Корпачев В. Г., Тель Л. З. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть. В кн: *Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний*. Новосибирск; 1982. 8–13.
4. Родина В. И., Крутина Н. А., Крыжановский Г. Н., Окнина Н. Б. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова* 1993; 43 (5): 1006–1011.
5. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991.
6. Аврущенко М. Ш. Изменение гетерогенных нейронных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс. *Анестезиология и реаниматология* 1994; 5: 41–44.
7. Бианки В. Л., Филиппова Е. Б. Влияние половых стероидных гормонов на межполушарную асимметрию у крыс. *Биол. науки* 1992; 5: 115–134.
8. Сапронов Н. С., Федорова Ю. О., Гончаров Н. П. Половые гормоны и поведенческие реакции. *Вестн. РАМН* 2001; 12: 29–34.
9. Решетяк В. К., Кукушкин М. Л. Различия восприятия боли в зависимости от возраста и пола. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 2: 67–69.
10. Kudielka B. M., Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol. Psychol.* 2005; 69 (1): 113–132.
11. Shors T. J. Stressful experience and learning across the lifespan. *Ann. Rev. Psychol.* 2006; 57: 55–85.
12. Du L., Bayir H., Lai Y. et al. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cells death pathway. *J. Biol. chem.* 2004; 279 (37): 1–28.
13. Roof R. L., Hall E. D. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J. Neurotrauma* 2000; 17 (5): 367–388.
14. Mostafa G., Huynh T., Sing R. F. et al. Gender — related outcomes in trauma. *J. Trauma* 2002; 53 (3): 430–435.
15. Wohltmann C. D., Franklin G. A., Boaz P. W. A multicenter evaluation of whether gender dimorphism affects survival after trauma. *Am. J. Surg.* 2001; 181: 297–300.
16. Wigginton J. G., Pepe P. E., Bedolla J. P. et al. Sex — related differences in presentation and outcome of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: A multiyear, prospective, population-based study. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (4): 5131–5136.
17. Valentin A., Jordan B., Lang T. et al. Gender — related differences in intensive care: A multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcomt in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (7): 1901–1907.
18. Горенкова Н. А., Назаренко И. В., Волков А. В. и др. Постреанимационные нарушения интегративной деятельности мозга как проявление энцефалопатии. *Общая реаниматология* 2005; 1 (2): 12–19.

Поступила 26.03.06