

# РОЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ (экспериментальное исследование)

А. В. Волков, В. В. Мороз, К. Н. Ежова, Ю. В. Заржецкий

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

## Role of Sex Steroids in Rehabilitation after Clinical Death (Experimental Study)

A. V. Volkov, V. V. Moroz, K. N. Yezhova, Yu. V. Zarzhetsky

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

**Цель исследования.** Изучение содержания ряда стероидных гормонов в плазме и темпов восстановления неврологического статуса в раннем постреанимационном периоде после 10-минутной остановки сердца у белых крыс самцов и самок в контроле и после введения эстрадиола с дегидроэпиандростероном. **Материал и методы.** Обследовано 48 животных обоего пола, перенесших под эфирным наркозом 10-минутную остановку сердца вследствие внутригрудного пережатия сосудистого пучка сердца. После стандартной сердечно-легочной реанимации 31-му животному вводили внутримышечно плацебо, а 17 — эстрадиол с дегидроэпиандростероном в дозе 0,1 мг и 5 мг/100 г — препарат гинодиан депо (Шеринг, Германия), используемый для длительной коррекции посткастрационного синдрома у женщин. Далее оценивали общее состояние и неврологический статус животных. С помощью ИФА определяли содержание 7-и половых стероидов в плазме в норме (18 интактных животных), в контрольных опытах ( $n=31$ ) без лечения гормонами на 2-е и 16-е сутки после оживления, а при лечении ( $n=17$ ) — только на 16-е сутки. **Результаты.** Процессы умирания и сердечно-легочной реанимации достоверно не различались в группах самцов и самок. В последующие сутки наблюдалось более быстрое восстановление неврологического статуса у самок по сравнению с самцами крыс как в контроле, так и при лечении гормонами, где независимо от пола отмечалось ускорение внешнего восстановления животных. Обнаружены существенные половые различия гормонального профиля плазмы в норме и в постреанимационном периоде в контроле, которые нивелировались после лечения. **Заключение.** Половые различия результатов постреанимационного восстановления сопряжены с особенностями профиля эндогенных репродуктивных стероидов в организме. Функциональное восстановление после клинической смерти может быть ускорено с помощью экзогенных половых стероидов. **Ключевые слова:** половые различия, клиническая смерть, репродуктивные стероиды, неврологический дефицит.

**Objective:** to study the plasma levels of steroid hormones and the rates of neurological recovery in the early postresuscitative period after 10-min cardiac arrest in albino male and female rats in the control group and in the study group receiving estradiol + dehydroepiandrosterone. **Materials and methods.** Forty-eight animals of both sexes that had experienced under ether anesthesia a 10-min cardiac arrest due to intrathoracic ligation of its vascular fascicle were examined. After standard cardiopulmonary resuscitation, placebo was intramuscularly injected in 31 animals and 17 animals received estradiol and dehydroepiandrosterone in a dose of 0.1 mg and 5 mg per 100 g of ginodian depot (Shering, Germany) used for prolonged correction of the postcastration syndrome in women. Then the general and neurological statuses were evaluated in the animals. Enzyme immunoassay was used to determine the plasma concentration of 7 sex steroids in normalcy (18 intact animals), in the control animals in the untreated animals ( $n=31$ ) on days 2 and 16 following resuscitation and in the hormone-treated ( $n=17$ ) animals only on day 16. **Results.** The processes of dying and cardiovascular resuscitation did not differ significantly in the male and female groups. During the days which followed, there was a more rapid neurological recovery in female rats as compared with male rats in both the control group and the hormonal treatment group with the accelerated external recovery in the latter. There were significant gender differences in the plasma hormonal profile in normalcy and in the postresuscitative period in the controls, which were leveled after treatment. **Conclusion.** The gender differences in the results of postresuscitative recovery are associated with the specific features of the profile of endogenous reproductive steroids in the organism. Functional recovery following clinical death may be accelerated by exogenous sex steroids. **Key words:** gender differences, clinical death, reproductive steroids, neurological deficit.

В настоящее время не ясны определяемые полом типовые изменения содержания репродуктивных стероидных гормонов в организме при критических, терминальных и постреанимационных состояниях. Вместе с тем, в экспериментальных исследованиях показано постреанимационное защитное действие прогестерона (П), тестостерона (Т), эстрадиола (Э) и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) при критических состояниях разного генеза [1–6].

Цель настоящей работы — изучить роль репродуктивных стероидных гормонов в восстановлении после

клинической смерти путем исследования динамики их содержания в крови и результатов терапии постреанимационного процесса Э совместно с ДГЭА у самцов и самок белых крыс.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены в зимний период на 66 взрослых белых крысах обоего пола массой 200–250 г. Остановку кровообращения длительностью 10 мин у животных, наркотизированных эфиром, вызывали внутриторакальным пережатием сосудистого

Таблица 1

Результаты реанимации самцов и самок белых крыс после клинической смерти в контроле (К) и при лечении (Л)

Группа опытов (n)	Суммарный НД	Убыль НД в сутки	% животных с восстановлением неврологического статуса после оживания			
			на 2-е	на 3-и	на 4-е	на 5-е сут
Самцы						
К (9)	28,7±1,8	0,41±0,01	0	0	44,4	55,6
Л (8)	22,5±2,0*	0,50±0,03*	0	37,5	62,5	0**
Самки						
К (9)	14,7±2,2#	0,52±0,03#	11,2	44,4	4,4	0**
Л (9)	8,2±1,3**	0,60±0,02**	44,4*	55,6	0	0**

Примечание. \* —  $p, \varphi \leq 0,05$ , в подгруппах одного пола; # — в одинаковых подгруппах разного пола; \*\* —  $p \lambda = 0,05$ , всей структуры результатов реанимации в подгруппах одного пола и в одинаковых подгруппах разного пола.

пучка сердца [7]. Оживление крыс проводили с помощью искусственной вентиляции легких воздухом с помощью аппарата УИДЖ-1 (СССР) и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением 0,1 мг/кг адреналина. На 30-й мин после оживания внутримышечно вводили плацебо 31-му животному или масляный раствор Э с ДГЭА в дозе 0,1 мг и 5 мг/100 г соответственно 17 животным. Для лечения использовали препарат гинодиан депо фирмы Шеринг (Германия), применяемый в клинике для длительной гормональной коррекции посткастрационного синдрома у женщин. Ежедневно в течение двух недель после перенесенной клинической смерти оценивали общее состояние и неврологический статус животных. Рассчитывали суммарный неврологический дефицит (НД) в баллах, скорость его исчезновения и структуру окончательных результатов реанимации [8, 9].

Содержание П, 17-ОН-П, ДГЭА-сульфата, андростендиона (А), Т, Э и свободного эстриола в плазме определяли с помощью тест-наборов фирмы BSL (США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 фирмы Awareness Technology Inc. (США). Исследование проводили в следующих группах животных: у 18 интактных крыс (норма — по 9 животных каждого пола), у 31 животного контрольной группы без лечения гормонами на 2-е сутки (у 7-ми самцов и 6-ми самок) и на 16-е сутки после реанимации (у 9-ми самцов и 9-ми самок), а так же у 17 животных основной группы с лечением гормонами на 16-е сутки после реанимации (у 8-ми самцов и 9-ми самок).

Результаты исследования обработаны статистически. При сравнении характеристик массивов данных использовали как параметрические, так и непараметрические критерии.

### Результаты и обсуждение

По суммарным данным процессы умирания и сердечно-легочной реанимации во всех группах опытов достоверно не различались у самцов и самок крыс ( $M \pm m$ ,  $n$  — по 24 каждого пола). Прекращение дыхательных движений после остановки сердца происходило у самцов через 1,7±0,1 мин, а у самок через 1,9±0,1 мин. Возобновление эффективной сердечной деятельности, самостоятельного дыхания и роговичных рефлексов при оживлении наблюдалось у самцов через 1,3±0,1 мин, 5,2±0,2 мин и 30,2±1,0 мин, а у самок — через 1,1±0,1 мин, 5,1±0,2 мин и 28,6±1,3 мин, соответственно. В контрольных опытах без лечения гормонами у самцов потеря массы тела отмечалась в течение 2-х суток после оживания на 15,6±2,1 г и 14,6±3,5 г ( $p < 0,05$ ), тогда как у самок — только на 1-е сутки после реанимации на 5,7±1,5 г ( $p < 0,05$ ). Подобная картина наблюдалась и при лечении гормонами.

В дальнейшем у контрольных самок по сравнению с самцами наблюдалась меньшая величина суммарного неврологического дефицита, более высокая скорость его убыли и лучшая структура результатов восстановления (табл. 1).

Определяемые полом особенности гормонального профиля плазмы на этапах опыта представлены в таблице 2. В норме у самок по сравнению с самцами содержание в плазме П, 17-ОН-П и ДГЭА-С было выше, содержание А и Т — ниже, а содержание Э и эстриола — одинаково. У самцов уровень ДГЭА-С в плазме в норме и после оживания в контроле был существенно ниже чувствительности используемого метода определения. Аналогичная картина наблюдалась в отношении Т у самок крыс (у 7-и из 9-и животных в норме и у 2-х из 15-и после оживания). В контрольных опытах на 2-е сутки после оживания у самцов отмечено транзиторное увеличение уровня П, Э, эстриола и уменьшение уровня А, Т, тогда как уровни 17-ОН-П и ДГЭА-С не изменялись. В это же время у самок имело место увеличение уровня П, 17-ОН-П, А, ДГЭА-С, Т, тогда как уровни Э и эстриола не изменялись. К 16-м суткам после реанимации у самок содержание исследованных гормонов нормализовалось, а у самцов уровни Т и эстриола были понижены, а уровень Э — повышен по сравнению с нормой. Особый интерес вызывает увеличение концентрации П, 17-ОН-П, А, ДГЭА-С и Т в плазме у самок, а у самцов — очень низкие (неопределяемые) уровни ДГЭА-С, существенное уменьшение концентрации А и Т при небольшом увеличении концентрации П, Э и эстриола в плазме на 2-е сутки после оживания, что свидетельствует о специфическом, зависимом от пола изменении соотношения прогестиннов, андрогенов и эстрогенов в организме на ранних этапах после реанимации. В обзоре литературы [2] приведены данные о формировании при критических состояниях у мужчин гипогонадотропного гипогонадизма с гипотестостеронемией и об увеличении прогестерона в плазме, а у женщин — нарушении менструального цикла.

Лечение Э с ДГЭА ускоряло неврологическое восстановление животных обоего пола после перенесенной клинической смерти при сохранении половых различий (табл. 1). При этом показатели восстановления неврологического статуса у самцов

**Содержание гормонов в плазме ( $M \pm m$ )  
у белых крыс самцов и самок на этапах опыта**

Гормон Чувствительность метода определения	Пол Количество самцов/самок	Норма n – 9/9	Значения показателей на этапах после оживления		
			2-е сутки	16-е сутки	16-е сутки при лечении
			n – 7/6	n – 9/9	n – 8/9
Прогестерон 0,13 нг/мл	самцы	7,2±1,2	16,1±2,8 *	12,0±2,9	24,2±4,5**
	самки	62,3±7,9#	108,6±11,7*#	54,3±8,6**	95,0±9,3**
17ОН-прогестерон 0,035 нг/мл	самцы	0,50±0,10	0,48±0,07	0,58±0,10	0,76±0,07**
	самки	8,31±1,72#	15,75±2,74*#	4,88±0,62*#	10,25±1,85**
Андростендион 0,03 нг/мл	самцы	1,08±0,17	0,22±0,09*	0,72±0,18*	0,85±0,18
	самки	0,34±0,11#	1,48±0,56*#	0,54±0,12#	1,10±0,21*+
ДГЭА-С 9,0 нг/мл	самцы	не определялся (НО)	НО	НО (8) 22,2 (1)	75,4±24,8*+
	самки	19,8±4,4 (6) НО (3)#	142,0±29,9*#	18,4±2,9 (5) НО (4)*	131,7±20,8**
Тестостерон 0,04 нг/мл	самцы	2,17±0,21	0,66±0,23*	1,33±0,21*+	0,18±0,06**
	самки	НО (7) 0,10 (2)#	0,43±0,26 (5) НО (1)*	0,06±0,01 (8) НО (1)#	0,12±0,04+
Эстрадиол 16 пг/мл	самцы	49,5±2,7	58,5±2,7*	58,2±0,10+	200,8±49,6**
	самки	53,3±4,0	52,3±6,6	59,8±3,9	250,5±67,0**
Эстриол 0,04 нг/мл	самцы	0,19±0,01	0,22±0,01*	0,16±0,01*+	0,19±0,02
	самки	0,18±0,02	0,17±0,02#	0,20±0,01#	0,18±0,01

**Примечание.** \* –  $p, u \leq 0,05$ , с предыдущим этапом опыта; + – с нормой; # – между самцами и самками на одном этапе опыта.

становились такими же, как у нелеченых самок. Гормональный профиль плазмы на 16-е сутки после оживления при лечении характеризовался повышенными уровнями Э и ДГЭА-С и у самцов, и у самок. Одновременно у самцов по сравнению с нормой отмечалось увеличение уровня П, 17-ОН-П и уменьшение уровня Т в плазме, а у самок – увеличение уровня П, А и Т. Половые различия при лечении проявлялись в более высоком уровне П, 17-ОН-П и ДГЭА-С у самок по сравнению с самцами. Как в контроле, так и при лечении повышенному содержанию П и ДГЭА-С в плазме после оживления сопутствовало более быстрое неврологическое восстановление животных.

#### Литература

1. Волков А. В. Влияние гормонов на процессы восстановления после клинической смерти в эксперименте. Патол. физиология и эксперим. терапия 1987; 3: 27–30.
2. 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.
3. 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.
4. Garcia-Segura L. M., Azcoitia L., DonCarlos L. L. Neuroprotection by estradiol. Progress in Neurobiology 2001; 63 (1): 29–60.
5. Oberbeck R., Dahlweid M., Koch R. et al. Dehydroepiandrosterone decreases mortality rate and improves cellular immune function during polymicrobial sepsis. Crit. Care Med. 2001; 29 (2): 380–384.

#### Заключение

Существенные различия постреанимационного неврологического восстановления у самцов и самок сопряжены с половыми особенностями профиля репродуктивных стероидов в плазме в норме и раннем постреанимационном периоде после клинической смерти. Важно, что воздействие на гормональный профиль путем введения Э с ДГЭА при оживлении специфически изменяет результаты постреанимационного восстановления.

**Коллектив авторов выражает благодарность за  
помощь в работе Т. Н. Васильевой и С. В. Малаховой.**

6. Stein D. G. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? Trends Neurosci. 2001; 24 (7): 386–391.
7. 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.
8. 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.
9. Волков А. В., Заржецкий Ю. В., Постнов А. Ю. и др. Результаты применения регуляторных пептидов при реанимации после остановки сердца в эксперименте. В кн.: Тр. ин-та общей реаниматологии РАМН. Терминальные состояния и постреанимационная патология организма: патофизиология, клиника, профилактика и лечение. М.; 1992. 69–76.

Поступила 28.05.07