

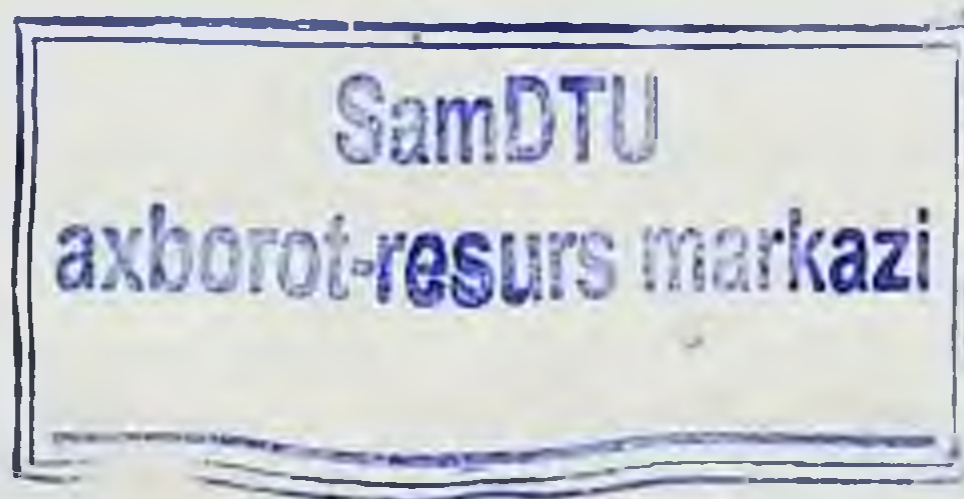
А.Г. КАРАБАЕВ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-
ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ
В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**



А.Г. КАРАБАЕВ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-
ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ В
ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**



**Издательство "Fan bulog'i"
Самарканд – 2022**

ББК: 53.4

УДК: 616-036.886

К 21

А.Г.Карабаев

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЯ
ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ
В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**
Монография

Самарканд: «Fan bulog'i» – 2022. 104 стр.

В монографии приводятся Патомеханизмы морфофункциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе в процессе умирания и в пост-реанимационном периоде после моделирования 5, 10 минутную клиническую смерть. При этом раскрываются морфофункциональные механизмы нарушения в ПОЯ, АРЯ, состояние срединного возвышения гипоталамуса, вета и дельта базофильных клетках аденогипофизе при моделировании 5 и 10 минутную клиническую смерть, а также I-II-III-IV-V стадии и отдаленные периоды (через 1-3 месяца) постреанимационной болезни.

Рецензенты:

Ф.М.Хамидова – Заведующий кафедрой патологической анатомии Самаркандского государственного медицинского института к.м.н., доцент.

Ш.Х. Хамракулов – Заведующий кафедрой патологической физиологии Андижанского государственного медицинского института д.м.н., профессор.

Учебно-методическое пособие обсуждалось на заседании ЦНПК СамМИ 25.04.2022 год. Протокол № 4.

Учебно-методическое пособие обсуждалось на заседании Ученого совета СамМИ 27.04.2022 год. Протокол № 9.

ISBN - 978-9943- 8720-0-4

**© А.Г. Карабаев, 2022.
© Издательство «Fan bulog'i», 2022.**

СОКРАЩЕНИЯ, УПОТРЕБЛЯЕМЫЕ В ТЕКСТЕ ДИССЕРТАЦИИ

АДГ	-	Антидиуретический гормон
АРЯ	-	Аркуатное ядро
ВМЯ	-	Вентромедиальное ядро
ВНС	-	Вегетативная нервная система
ГГНС	-	Гипоталамо-гипофизарно-нейросекреторная система
ГГТ	-	Гипоталамо-гипофизарный тракт
ГПГ	-	Гомори положительные гранулы
ГЗЧНГ	-	Главная задняя часть нейрогипофиза
ДМЯ	-	Дорсомедиальное ядро
ЗДГ	-	Задняя доля гипофиза
КП	-	Клетки Пуркинье
МДА	-	Малоновый диальдегид
НГ	-	Нейрогипофиз
НС	-	Нейросекрет
НСМ	-	Нейросекреторный материал
НСВ	-	Нейросекреторное вещество
НСК	-	Нейросекреторные клетки
17 ОКС	-	17-оксикортикостероид
ОЦК	-	Объем циркулирующей крови
ПАФ	-	Паральдегид фуксин
ПВЯ	-	Паравентрикулярное ядро
ПСНС	-	Парасимпатическая нервная система
ПОЛ	-	Перекисное окисление липидов
ПОЯ	-	Преоптическое ядро
САС	-	Симптоадреналовая система
СВ	-	Срединное возвышение
СНС	-	Симпатическая нервная система
СОЯ	-	Супраоптическое ядро

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение.....	6
Морфофункциональная характеристика гипоталамо-аденогипофизарной системы.....	10
Морфофункциональные изменения в ЦНС и нейроэндокринной системе в процессе умирания и период постреанимационной болезни	17
Реактивность вегетативной нервной системы обмена веществ, пол и антиоксидантной системы в процессе умирания и постреанимационном периоде.....	32
Реактивность гипоталамо-гипофизарной ситемы у интактных животных.....	40
Патогенетические основы нарушения гипоталамо-гипофизарной системы при 5 и 10 минутной клинической смерти.....	44
Патогенетические основы нарушения гипоталамо-гипофизарной системы в постреанимационном периоде после 5 минутной клинической смерти.....	51
Патогенетические основы нарушения гипоталамо-гипофизарной системы в постреанимационном периоде после 10 минутной клинической смерти.....	61
Список литературы.....	75

Кислородное голодание головного мозга и подкорковых образований приводит, в конечном счете, к окончательной биологической смерти мозга, а вместе с ней – к смерти человека. Скоро можно будет возвращать людей к жизни через 12 или даже через 24 часа после прекращения дыхания и остановки сердца.

С. Парниа

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время механизмы раскрытия развития постреанимационной болезни связанной нарушением деятельности подкорковых образований остается важнейшей проблемой современной медицины.

Клиническая смерть, являясь сильнейшим стрессорным фактором, на фоне активацией симпатoadреналовой системы, затрагивая системную структуру организма вызывает в них глубокий дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами. При этом, развитие перегрузочной гипоксии клеточном уровне организма способствуя, активации ветта окисления липидов, снижением антиоксидантой системы и развития дистрофические изменения в клеточном уровне. Последние затрагивая все интегративные системы организма, то есть центральной нервной системы, эндокринной системы, системы кровообращения и дыхательной системы и др., вызывает в них качественные и количественные изменения. Сочетание этих факторов играют главную роль в возникновении тяжелейшие нарушения нервной регуляции деятельности эндокринной системы, из-за гипоксического поражения головного мозга. Совокупность всех перечисленных состояний создает определенные предпосылки для глубоких нарушений деятельности нейроэндокринной системы в процессе умирания и в постреанимационном периоде.

За последнее 20-лет доскональное изучение закономерностей развития после ишемической патологии головного мозга [93; 43; 110; 167]. Выявлены основные механизмы повреждения его клеток при аноксии (гипоксии) и в постаноксическом периоде [5]. Изучены основные пути активации и генетические механизмы, обеспечивающие реализацию компенсаторно-восстановительных процессов [41].

Во время умирания и в период постреанимационной болезни все эндокринные железы, как и другие системы организма, испытывают тяжелые стрессорные воздействия. Они реализуются своеобразной фиксацией нормального адренергического эффекта. При этом детерминированное возбуждение высших симпатических центров и нейроэндокринных систем, увеличение концентрации катехоламинов, приводит к реализации двух связанных между собой явлений: активации аденилатциклазной системы, то есть процессов преобразования энергии, и последовательной активации основных процессов обновления липидного бислоя мембран, т. е. перекисного окисления липидов (ПОЛ) [54; 87; 4; 5; 59; 166]. При этом возникающее кислородное голодание, даже кратковременное, отражается на функциональных свойствах желез внутренней секреции. Это проявляется

активацией гипоталамо - гипофизарной системы [38], поджелудочной железы, щитовидной железы, надпочечников (катехоламинов и глюкокортикоидов) [120;26].

В ряде экспериментальных исследований указывается влияние первичной эндокринной патологии на резистентность организма к гипоксии, после клинической смерти. Назначение гидрокортизона низкой концентрации усиливает нейротоксический эффект, а при высокой концентрации увеличивает резистентность нейронов к гипоксии [149]. Указывается, что у умерших от скрытой формы атеросклероза, наблюдается активация β - и d - базофильных аденоцитов аденогипофиза в виде гипертрофии и гиперплазии, а также вакуолизация цитоплазмы. У старых животных после иммобилизационного стресса и кровопускания, концентрация гонадотропных гормонов повышается в меньшей степени, что свидетельствует о недостаточных адаптационных перестройках [223; 224]. В том числе, значительное ограничение возможности успешной реанимации в условиях гипофизэктомии, надпочечниковой недостаточности, у больных с сахарным диабетом, тиреотоксикозом и после кастрации, напротив гипотиреоза, или введение глюкокортикоидных гормонов [17]. Показано, что применение в постреанимационном периоде препарата, представляющего собой смесь дегидроэпиандростерона с эстра-диолом, а также иммуномодулятор панавир, препятствуют гибели нервных клеток у крыс мужского пола [86]. С другой стороны клиническая смерть в свою очередь, в постреанимационном периоде отразится на трофических и функциональных свойствах клеток систем организма.

Актуальными для клиники ситуациями такого рода является клиническая смерть и реанимация. При этом неизбежно сочетается стресс, гипоксия и реоксигенация, а также гемолитическая анемия. В этом случае повреждаются клетки с железосодержащими продуктами распада эритроцитов, а также отрицательным действием гипоксии, при снижении антиоксидантной активности клеток и активацией ПОЛ. Соответственно происходят изменения в мембране эритроцитов [71;73;72;74;82].

Полноценное восстановление функций центральной нервной системы, после тяжелой ишемии является одной из важнейших задач фундаментальной медицины [99; 2]. 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 разработок 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.

Анализ литературы свидетельствует о том, что исследованию постреанимационных эндокринных дисфункций посвящены лишь единичные исследования. Так на фоне катаболических процессов в процессе умирания и в постреанимационном периоде, продуктивные состояния клеток остаются в не выгодном положении.

В наших предыдущих исследованиях выявлено, что в постреанимационном периоде в НСК, СОЯ и ПВЯ гипоталамуса соответственно, продолжительность клинической смерти и постреанимационного периода, отмечаются нехватка пептидных гормонов и увеличение деструктивно-измененных НСК. По мере удлинения постреанимационного периода, эти процессы усугубляются. Механизмы развития таких патологических изменений при этом остаются недостаточно изученными.

Известно, что разрушение гипоталамических структур вызывает атрофию клеток периферических эндокринных желез и снижение их функциональной активности и неспецифической реактивности организма. Гипофизэктомия у взрослых животных вызывает нарушение синтеза и секреции тестостерона. Выключение медиобазальной области гипоталамуса приводит к снижению общих гонадотропинов в гипофизе самцов крыс и уменьшению содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ). Разрушение срединного возвышения (СВ) нарушает кровоснабжение аденогипофиза и препятствует любому эффекту гипоталамуса и приводит к торможению синтеза гонадотропного гормона, с последующим нарушением синтеза и секреции главного анаболического гормона – тестостерона, отвечающего за продуктивное состояние клеток систем организма, [66; 80; 79; 219] играя большую роль в постреанимационном периоде при клинической смерти.

Таким образом, анализ состояния гипоталамических структур при изменении нейрональной активности специфических его областей и их чувствительности к половым гормонам гипофиза - по степени выраженности синтеза, секреции ЛГ, а также половых желез - по скорости синтеза и секреции тестостерона дает нам возможность утверждать, что определяющей структурой гипоталамуса в регуляции гонадотропной функции гипофиза самцов крыс, является аркуатная область с незначительным участием в этом процессе преоптической области гипоталамуса.

Вместе с тем, изучение литературы показывает, что работы, посвященные исследованию морфофункциональных сдвигов в преоптическом ядре (ПОЯ) и аркуатном ядре (АРЯ) гипоталамуса, во внутреннем и наружном слоях срединного возвышения, а также аденогипофизе, реактивности вегетативной нервной системы (ВНС), в том числе состояний перекисного окисления (ПОЛ) и антиоксидантной системы в процессе умирания и в постреанимационном периоде остается не достаточно изученным и является актуальной проблемой постреанимационной болезни.

В Республике Узбекистан за последние годы осуществляется кардинальное реформирование системы здравоохранения. В настоящее время, согласно стратегии развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы¹, важно повысить качество оказания специализированной медицинской помощи. Первостепенными задачами, ожидающими своего решения, являются предупреждения, профилактика развития клинической смерти и постреанимационной болезни и оказание высококвалифицированной, патогенетической, качественной медицинской помощи. Важными задачами являются совершенствование методов профилактики раскрытие механизмов и лечения постреанимационной болезни. За счёт расширения применения современных технологий, что позволяет уменьшить постреанимационное осложнения и увеличить продолжительность жизни. Данное монография в определённой степени способствует решению задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документов, принятых в данной отрасли.

¹Узбекистон Республикаси Президентининг «Узбекистон Республикасини янада ривожлантириш
Харакатлар стратегияси тугрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

КРАТКАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОТАЛАМО - АДЕНОГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Роль гипоталамуса, осуществляющего регуляцию функции эндокринной системы, привлекала пристальное внимание исследователей к его роли в участии развития компенсаторно-приспособительных реакций при экстремальных состояниях [35; 54]. Так как гипоталамус, являясь уникальным образованием мозга, осуществляет связь между нервной и эндокринной системами организма. Субстратом этого объединения являются нейросекреторные клетки, которые характеризуются способностью синтезировать, накапливать и секретировать пептидные нейрогормоны для регуляции всех эндокринных функций и непосредственную взаимосвязь между гипофизом и ЦНС. [66; 21; 79].

Изучение функциональной морфологии гипоталамуса привело к необходимости систематизации его ядер. Среди многочисленных классификаций наиболее оптимальная классификация, выделяющая передний, средний и задний отделы гипоталамуса и учитывающая не только топографию групп ядер, но и их функциональные различия, а также данные о сроках закладки и формирования отдельных ядер, при этом различаются еще латеральная и медиальная области [202].

Согласно классификации Я. Сентогатаи в гипоталамусе выделяются:

Преоптическая область - перивентрикулярное, медиальное и латеральное преоптическое ядра;

Передняя группа - супраоптическое, супрахиазматическое, супраоптическое и паравентрикулярное ядра;

Средняя группа - вентромедиальное и дорсомедиальное ядра, а также аркуатное ядро;

Наружная группа - латеральное гипоталамическое ядро и ядро серого бугра;

Задняя группа - заднее гипоталамическое ядро, премамилярное, супрамамилярное, медиальное и латеральное мамилярные ядра.

В гипофизе, в свою очередь в зависимости от морфофункциональных состояний и в зависимости от синтеза ряда гормонов, выделяют следующие части:

Передняя часть (клетки белковой природы, синтезирующие гормон роста, пролактин и адренокортикотропный гормон. Клетки гликопротеидной природы, синтезирующие фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, а также тиреотропный гормон.

Средняя часть (клетки, синтезирующие меланотропный гормон).

Задняя часть (накапливание и секреция нейрогормона гипоталамуса - антидиуретический гормон и окситоцин) [21; 65; 192; 202; 221].

Поскольку в работе проводятся данные в основном об изменениях в преоптическом, аркуатном ядре и СВ, а также базофильных клетках аденогипофиза, на морфофункциональных характеристиках остальных ядер не будем останавливаться.

Мы знаем что, репродуктивная система организма находится под непосредственным влиянием гипоталамо-гипофизарной системы, где синтезируется и секретруется гонадотропин-рилизинг гормон (рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона, гонадолиберин). Своевременное начало пубертата зависит от импульсной секреции гонадолиберина, стимулирующий выброс из аденогипофиза гонадотропных гормонов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), контролирующих функцию гонад [45].

При этом пульсовой ритм секреции гонадолиберина обеспечиваются под влиянием нейромодуляторов и нейротрансмиттеров. Стимулирующим влиянием на секрецию гонадолиберина обладают, стимулирующие аминокислоты (глутамат), окситоцин, вазопрессин, эндотелин, галанин, норэпинефрин, нейропептид Y, и гипофизарная аденилциклаза, активирующий пептид.

Препубертатное нарастание гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибируется опиоидными пептидами и гамма-аминомасляной кислотой, через механизмы центральной нервной системы и низкой концентрацией половых стероидов. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) блокирует выброс гонадолиберина в половозрелом возрасте, но стимулирует перинатальный и препубертатный выброс гонадотропин - рилизинг гормона [28; 185; 197].

В настоящее время общепринято, что гонадотропная функция (синтез и секреции ЛГ и ФСГ) у самок млекопитающих имеет двойной нервной контроль [11; 45].

Первый уровень такого контроля является, центр стимуляции продукции ФСГ и ЛГ [217]. Их секреции расположены на базальном уровне гипоталамуса – так называемый тонический центр, который локализован в области аркуатных ядер гипоталамуса, то есть в медиобазальном уровне аркуатного ядра [21; 173; 183; 184; 156].

Второй уровень, отвечающий за контроль синтеза и секрецию гонадотропной функции аденогипофиза, определяющий состояние тонического центра, так называемый «циклический центр», который включает структуры мозга, расположенные в преоптической области и переднем гипоталамусе. За счет нейроэндокринных механизмов, локализованных в этой области, происходит выделение ЛГ из d- базофильных клеток аденогипофиза в таких количествах, которые обеспечивают секрецию в кровь тестостерона у самцов и овуляцию у самок в половозрелом периоде [21; 32].

Рецепторная реакция ПОЯ и АРЯ к андрогенным изменениям доказана во многих экспериментальных работах [21; 227].

В возрастном аспекте концентрация рецепторов в этих ядрах начинает снижаться [228]. Так как катехоламины, вырабатываемые надпочечниками: адреналин и норадреналин, дофамин, нейропептид Y, глутамат, окситоцин, вазопрессин, галанин и гипофизарный аденилциклаза-активирующий пептид,

стимулируют секрецию гонадолиберина. А серотонин, нервное перенапряжение, постоянное недосыпание, опиоидные пептиды и гамма-аминомасляная кислота, тормозит секрецию в ПОЯ и АРЯ нейропептида, отвечающие за синтез и секрецию гонадотропного гормона (ФСГ и ЛГ) аденогипофиза из бета и дельта базофильных клеток аденогипофиза [21; 197].

Аксоны НСК, ПОЯ и АРЯ проходя СВ, заканчиваются во внутреннем и наружном слое СВ вокруг капилляров и охватывая их, так как передняя и средняя область гипоталамуса, являются высоко васкулизированными [91]. Кровоснабжение этих ядер происходит более чем по одной ветви. Это рассматривают как приспособительный признак, возможного нарушения очагового кровообращения в этих ядрах. Артериальные капилляры, которые окружают и сопровождают скопления НСК и аксонов, используют пульсацию артериальных сосудов в качестве стимуляции аксонального транспорта НСВ. Капилляры гипоталамуса и аденогипофиза характеризуются высокой проницаемостью для крупномолекулярных белков и гликопротеидов, а клеточные структуры обладают высокой чувствительностью к изменению кровяного и осмотического давления, к действиям дофаминэргических, серотонинэргических и адренергических, холинэргических отделов нервной системы, а также концентрации гормонов [21;199].

Синтез и нейросекреция представляет собой сложный процесс. Нейросекрецию А.Л. Поленов (1980) характеризуют следующим образом: « Под нейросекрецией » пишет он, « мы понимаем способность особых высоко- специализированных элементов нервной ткани нейросекреторных (нейрожелезистых) клеток продуцировать биологически активные вещества нейрого르몬ы - рилизинг гормоны, которые в отличие от медиаторов выделяемых нейронами в области синапсов, оказывают кратковременные и локальные действия, поступают в гуморальные среды организма (кровь и спинномозговую жидкость), осуществляя, дистантное с широким диапазоном

и длительным временем действия, регулирующее влияние» [91]. Считают, что регуляторами инкреции нейросекрета или релизинг-факторов и поступления их в кровь, являются моноамины (дофамин, норадреналин, серотонин), расположенные в медиобазальной части гипоталамуса [91; 133; 21].

Механизм действия релизинг - гормонов на клетки аденогипофиза связан с деполимеризацией клеточных мембран и повышением их проницаемости: выходу иона калия и входу иона натрия [191; 226; 201].

Гипоталамус связан с корой головного мозга, ретикулярной формацией, подкорковыми образованиями, зрительными буграми, стволом мозга, СНС и ПСНС [21; 182; 200]. Наличие нервных моносинаптических связей между дорсальным ядром вагуса и дорсомедиальной областью гипоталамуса, играет большую роль в интеграции ВНС с нейроэндокринной системой.

Преобладание реактивности ВНС адренэргической или холинэргической реактивности приводит к активации гипофизарно-адренэргических или гипофизарно - холинэргических систем [121].

Срединное возвышение (СВ) находится в вентральной области гипоталамуса, располагающееся между оптической хиазмой и стеблем гипофиза: ретрокаудальном, латеромедиальном и вентродорсальном направлении [91; 21]. В СВ из ядер гипоталамуса и вне гипоталамических отделов проецируются многочисленные нервные волокна, которые проходят транзитно через гипоталамо-гипофизарный тракт в заднюю долю гипофиза, или оканчиваются в наружном слое СВ на портальном сплетении капилляров и во внутреннем слое. Нервные волокна и их терминал в СВ составляют 55%-60 %, остальные части приходятся на глиальные и эпендимные клетки. Глиальные клетки при этом имеют нейротропический эффект [21].

Нейросекрет от преоптических и медиобазальных ядер гипоталамуса, через портальные сосуды наружного слоя срединного возвышения, поступает в аденогипофиз, через внутренний слой в спинномозговую жидкость. С этими сосудами тесно связаны и контактируют секреторные нейроны гипоталамуса. Высшей формой этого контакта являются эндоцеллюлярные

капилляры, т.е. капилляры, охваченные выростами нейроплазмы. Кроме этого, в этих сосудах имеется контакт с нервными терминалами [91; 213].

Нейросекрет, выделяемый в кровь через наружный слой СВ оказывает трансгипофизарное, а через внутренний слой СВ выделение НСВ в спинномозговую жидкость, способствует парагипофизарное (минуя гипофиз) влияния на организм, для регуляции обмена веществ в организме [91].

Таким образом, СВ является циркумвентрикулярным органом, в котором проецируются многочисленные пептид и моноаминергические, серотонинэргические и дофаминэргические аксоны, как гипоталамического, так и вне гипоталамического происхождения. Эти аксоны оканчиваются на первичном портальном сплетении капилляров и в инфундибулярной бухте III-го желудочка, в комплексе глиальных клеток гипоталамуса, обеспечивая, таким образом поступление нейрогормонов, соответственно в гипофизарный портальный кровоток и в спинномозговую жидкость.

Базофильные клетки, имеющиеся в аденогипофизе, в свою очередь подразделяются на β – и d- базофильные клетки, в которых синтезируются фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, отвечающие за синтез главного гормона репродуктивного состояния организма-тестостерона и его секреции в кровь [91; 21].

Механизмы синтеза и освобождения ФСГ из β - базофильных аденоцитов и ЛГ из d- базофильных клеток аденогипофиза под влиянием релизинг гормонов, на уровне мембран клетки базофильных клеток аденогипофиза и активации аденилатциклазной системы, которые приводят к накоплению в клетке цАМФ, увеличивая проницаемость мембран и активации генетического аппарата для синтеза ФСГ и ЛГ и секреции последнего, при нарушении клеточных структур в этих ядрах; обеспечиваются нехватки гонадных гормонов с развитием гипогонадизма [91; 21; 178].

Так как, главный анаболический гормон, синтезируемый в клетках Лейдига яичка, основную роль играет в репродуктивных состояниях

организма в целом и на клеточном уровне. При этом тестостерон циркулируя в крови в виде устойчивого комплекса с белками плазмы, проникает во все клетки организма и подвергается интенсивному метаболизму, где образующиеся 5α - дигидротестостерон образует андроген-рецепторный комплекс, который посредством тонкого изменения в третичной или четвертичной структуре рецепторного белка соединяется с ядерными акцепторными местами и активированный андроген-рецепторный комплекс переносится в ядро и держится долго, стимулируя много биохимических событий в структуре молекулы ДНК, которые способствуют продуктивному состоянию клеток организма (первоначально – активации рРНК и фосфорилировании белков, ранние сроки – активации мРНК фосфолипид мембраны, основная масса белков, позднее – изменение в уровне молекулы ДНК и активации продуктивных состояний клеток организма [21]).

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о том, что гипоталамо-гипофизарная система по своей структуре и функции представляет собой высоко организованный отдел нервной системы, выполняющий довольно сложную нейроэндокринную функцию между отдельными частями, в которых имеется тесная взаимосвязь и взаимообусловленность, что необходимо учитывать при проведении тех или других исследований. Так как смерть, являясь очень сильным стрессорным фактором, протекает с активацией симпато - адреналовой системы и активацией выделения катехоламинов из надпочечника и других катаболических гормонов в кровь, способствует активации катаболических процессов через аденилатциклазную систему и дефосфорилирование гликогена, белка и активации ПОЛ; а анаболические процессы в постреанимационном периоде остаются в невыгодном положении. Изучение гипоталамо - гипофизарной системы (ПОЯ, АРЯ СВ, β - и d- базофильные клетки) является актуальной темой, для раскрытия механизма постреанимационной болезни, после моделирования клинической смерти 5 и 10 минутной продолжительности.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЦНС И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЕ В ПРОЦЕССЕ УМИРАНИЯ И ПЕРИОД ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

К настоящему времени накоплен довольно большой фактический материал, посвященный реакции ЦНС и нейроэндокринной системы на клиническую смерть. Морфологические и морфофункциональные изменения в ЦНС в процессе умирания и постреанимационном периоде достаточно и полно описаны в работах [81; 24; 8; 110]. Механизм постреанимационных нарушений ЦНС представлен разными факторами в возникновении и развитии неврологических нарушений, и трудно поддается определению [1-8; 102; 103; 105; 41; 70].

Нейроэндокринная система (НЭС) проявляет фазность и выраженность протекания реакций адаптиогенеза [41]. Нарушения нейрогуморальной регуляции, появление скрытой и развитие явной вторичной эндокринопатии после перенесенной остановки кровообращения, является физическим фактором чрезвычайной силы, обуславливающей изменения на одном или нескольких этапах реализации гормонального управляющего воздействия. Чаще всего, они связаны с расстройством центральной нервной системой и вегетативной регуляции эндокринных функций, нарушениями синтеза, накопления и инкреции гормонов, их транспорта, а также изменением потребления, депонирования, метаболизма, инактивации, выведения гормонов и состояния специфических тканевых рецепторов [131; 154].

Проблема механизмов нарушений нейрогуморальной регуляции висцеральных функций при экстремальных состояниях достаточно полностью не раскрыто, лишь приближается к своему разрешению.

Полученные результаты при этом неполны и противоречивы, что связано с отсутствием конкретного представления о механизмах развития церебральной недостаточности, которая затрудняет адекватную нейрогенную и гуморальную регуляцию гомеостаза организма [28; 43].

В первую очередь, это касается гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему (ГГГС), играющей важную роль в функционировании организма в восстановительном периоде, после клинической смерти [23; 24; 179].

Тем не менее многие вопросы постреанимационных повреждений мозга, особенно гипоталамо-гипофизарной системы, отвечающий за репродуктивные состояния и динамики морфофункциональных изменений в процессе умирания и в период постреанимационной болезни (I-II-III-IV-V-стадии и отдаленные периоды постреанимационной болезни) их развитие остается в настоящее время недостаточно изученными.

Как известно, клиническая смерть характеризуется остановкой сердечной деятельности, прекращением кровообращения и дыхания [134;135].

Во время гипоксии ЦНС в организме подключаются экстренные и долговременные компенсаторные реакции [58]. Если гипоксические изменения в клетках происходит без участия активации генома, то смена окислительного фосфорилирования обеспечивается на неокислительное, которое способствует дефициту молекул АТФ. Нехватка энергии ведет к падению концентрации макроэргических соединений [111]. При этом в организме наблюдается расширение артериол и венул с последующим их парезом и параличем, а также набухание прекапиллярной глии, которая приводит к вторичному ацидозу [76; 110]. При этом накопление высокотоксичных продуктов, в конечном итоге сопровождается необратимыми изменениями элементов мозговой ткани, а также отеком мозга [93; 43]. После эндогенной интоксикации [142] увеличение гематокритного показателя, дезинтеграция капиллярной сети с последующим нарушением кровотока, переваскулярный отек, [43] проявляется быстрой гибелью нервных клеток [100;194; 195].

Гибель нервных клеток, способствует нарушениям интегративной деятельности ЦНС с развитием энцефалопатии [132]. Так как, при этом механизм постреанимационных нарушений ЦНС представлен разными

факторами, в возникновении и развитии неврологических нарушений, трудно поддается определению [175;177;233].

В основе постреанимационной энцефалопатии лежат изменения в нейроваскулярной единице (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, глиальные клетки) то есть целостности гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), защищающий нервной клетки и нейрональные популяции, иммунореактивность к белку, снижение синтеза белка, снижение плотности нервных клеток в коре головного мозга [45; 230; 189]. При этом в основе нарушения проницаемости (ГЭБ) при ишемии мозга, являются выделения протеолитических ферментов и развития воспаления на фоне гипоперфузии ткани мозга [203].Соответственно увеличение продукции эндотелиоцитами ИЛ-1 и PGE2 обеспечивает распространение воспалительного сигнала на астроциты, микроглию, перициты и периваскулярные макрофаги, усугубляя воспалительные процессы. При этом увеличиваются глиальные маркеры белков S-100, основной белок миелина (МВР), глиальный кислый фибриллярный белок (ГФКБ) [144;222].

Увеличение мозгового кровотока на фоне постгипоксического нарушения, регуляции деятельности сосудов на увеличение объемного кровотока, способствует избыточному кровенаполнению. При этом увеличение внутрикапиллярного гидростатического давления, увеличивает фильтрационную поверхность проницаемости гемато-энцефалического барьера для сывороточных белков и развитию гипопроотеинемии. Следствием, указанных изменений, происходит транссудация жидкости с нарушением ликвородинамики и развитием отека мозга. Последний и является одним из ранних и опасных осложнений, после перенесенного терминального состояния, вследствие чего нарастает внутричерепная гипертензия, вклинение мозга вызывая сосудистые и окклюзионные осложнения. При этом усугубление нарушения ликвородинамики усиливают первоначальное гипоксическое повреждение нервных клеток в ЦНС [105;129].

При оживлении недостаток реперфузионного притока кислорода к головному мозгу, поддерживает постишемический дефицит АТФ, вследствие которого усугубляются нарушение функций энергозависимых ионных каналов с деполяризацией клеточных мембран, способствуя избыточному поступлению Na^+ и Ca^{++} в клетки [171]. Дефицит АТФ препятствует восстановлению гидро-ионного гомеостаза, способствуя внутриклеточной гипергидратации, отеку и набуханию астроглии; прогрессируют протеолиз, деструктивные повреждения мембран, нарушается восстановление функционально необходимого взаимодействия регуляторных нейромедиаторов, обеспечивающих трофику нейронов и нейротрансмиссию [63; 161].

Полученные на экспериментальном и секционном материале данные свидетельствуют о том, что гибель большого числа нейронов в коре наступает через 3-5 минут после временного полного прекращения кровообращения в мозге. При этом одним из наиболее ранних изменений при гипоксическом состоянии является реакция тучных клеток, способствующих развитию отека и кровоизлиянию в «нервной» и других тканях ЦНС [181; 220]. При этом в гиппокампе ускоряется повышение экспрессии Cu , Zn -СОД, набухание митохондрий, изменение в нейронах и в глии в виде конденсации хроматина в ядрах и ядрышках, активации глиальных клеток, а также апоптоза [125;81;127]. Гипоксические и ишемические процессы изменяют физиологические связи между лейкоцитами, иммунными клетками головного мозга, микроглией и нейроваскулярной единицей (НВЕ) - «осью микроглия-лейкоциты»- и способствует острому и длительному повреждению головного мозга [212].

В I - стадии постреанимационной болезни в ближайшие 20-30 минут у животных, перенесших 5 - минутную клиническую смерть (от острой кровопотери), изменения в головном мозге обнаруживаются лишь в отдельных нервных клетках и сосудах, в виде активации и расширения диаметра капилляров, а также электрической активности нервных клеток

коры головного мозга [2]. Через час после оживления в клетках эндотелия сосудов определяется плазматическое пропитывание и гибель клеток. К 3-часу они становятся более распространенными и резкими: острое набухание тел многих нейронов [87]. К 5-6- часу постреанимационной болезни, отмечается умеренная гипергидратация в коре головного мозга на фоне гипоксии, осложненная гиперкапнией в крови [75].

В этот период постреанимационной болезни за счет компенсаторной деятельности сосудов мозга, объемный кровоток нормализуется в пределах 30-40 %, а затем падает значительно ниже нормы, достигая (III стадии к 24 часам) 50-30 % от исходного [55].

На III стадии постреанимационной болезни (к 24 – часу постреанимационной болезни) наблюдается тотальный тигролиз и гиперхроматоз ядер в клетках Пуркинье мозжечка, а также мелкоочаговые выпадения нейронов и уменьшение их количеств на 25% реже на 50 %. Эти факты свидетельствуют о развитии скрытых и отсроченных постгипоксических энцефалопатий [132; 209].

К 48 часу постреанимационной болезни в картине были выявлены с одной стороны признаки восстановления клеток, с другой - продолжалось нарастание патологического процесса. При этом в последующие несколько дней вакуолизация цитоплазмы достигала резких степеней; в этот период изменения ультраструктуры нейронов коры, достигают максимума (на 3-4 сутки). Вакуоли были настолько большими, что иногда деформировали тела и отростки нейронов [165].

В постреанимационном периоде после 5 минутной - клинической смерти и терминального состояния, развившегося вследствие длительной гипотензии, наблюдаются иные локализации поврежденных нейронов и темп развития патологических изменений. В этом случае нейроны поражаются преимущественно в зонах смежного кровообращения коры мозга и мозжечка, главным образом, в области границ бассейнов передней и средней мозговых артерий [41].

В раннем постреанимационном периоде, в начале II - стадии постреанимационной болезни в области гиппокампа отмечено: просветление ядер и увеличение двух ядрышковых нервных клеток. В популяции пирамидных клеток сектора СА4 гиппокампа у пассивных животных светлые нейроны были больше [5]. После 20 минутной окклюзии сонной артерии в соматосенсорной коре (ССК), гиппокампа и миндалевидного комплекса (МК), на фоне выраженного отека-набухания нервной ткани (1 и 3 сут) отмечается значительное уменьшение общей численной плотности синаптических контактов на 55,2%, где дефицит функционально зрелых контактов составил 46,0%, а мелких незрелых – 84,2%. При этом устойчивыми к гипоксии являлись крупные синаптические контакты. Через 1 и 3 сутки после ишемии на всех уровнях дендритного дерева нейронов увеличилось количество набухших митохондрий на фоне с разрушенными кристами, вакуолями и апоптотическими изменениями [125;163; 232]. При этом митохондриальные механизмы разрушения играют большую роль в развитии патологии мозга, после ишемии и реперфузии [196; 214]. Начиная с 7 суток, далее 14, 21 и 30 суток после ишемии и реперфузии в ССК, гиппокампа и МК отмечались восстановление межнейронных связей. При этом на фоне исчезновения признаков отека-набухания нервной ткани, образовались пресинапсы, то есть незрелые мелкие синапсы, за счет реорганизации функционально зрелых синапсов [125].

На V- стадии постреанимационной болезни (10 день после оживления) ишемические изменения становятся менее распространенными, размеры вакуолей в нейронах уменьшаются, но в коре мозга и мозжечка появляются множественные очаги выпадения нейронов.

К 21- му дню постреанимационной болезни коры головного мозга обнаружены лишь отдельные признаки восстановления структур нейронов в виде гипертрофии митохондрий, их гиперплазии, повышения активности сукцинатдегидрогеназы [23].

Результаты нейроморфологического исследования через 3,5 месяца после реанимации у животных с внешним восстановлением неврологического статуса, обнаружили выраженные изменения плотности и состава нервных клеток мозжечка, а также гиппокампа [41].

При этом у реанимированных самцов нейродистрофические и нейродегенеративные изменения были более выраженными, чем у реанимированных самок [23], где также наблюдались набухание тел и отростков нервных и глиальных клеток, появления мелких вакуолей в их цитоплазме, гиперхроматичность, гомогенизирующее поражение КП мозжечка [138] по данным Аврущенко М. Ш., Мороз В. В., Острова И. В. (2012).

Длительное развитие постреанимационных изменений ЦНС показано и при ультраструктурных исследованиях. Эти факты свидетельствуют о развитии скрытых и отсроченных постгипоксических энцефалопатий. При этом морфометрические исследования показывают что, происходит перестройка 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, после чего развивается процесс выпадения нейронов, которому светлые клетки подвергаются также первыми. Дистрофические изменения и выпадение темно окрашенных нейронов обнаруживаются позднее. Выявлено что в постреанимационном периоде светлые клетки более реактивны, чем темные и менее устойчивы дистрофическим изменениям и выпадению. Светлые клетки оказались более лабильными, в изменениях размеров их ядра, цитоплазмы, сухой массы, а также транскрипционной активности хроматина и интенсивности синтеза белка.

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. 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. При этом изменяются цитоскелет, рецепторно-барьернотранспортные системы в мембране клеток, синаптические контакты, системы синтеза биополимеров в цитоплазме, системы внутриклеточного гомеостаза. Полученные эти экспериментальные исследования позволяют утверждать, что человеческие нейроны не могут регенерировать [18], где нейропластичность может реализовываться на различных уровнях ЦНС, то есть молекулярном, синаптическом, нейрональном уровне, а также и в структуре локальной нейрональной сети отдела мозга или в целом ЦНС в виде функциональной активности синапсов, их количества, протяженности активных зон, числа отростков дендритов и синапсов, образование новых синапсов, на уровне дендритов и аксонов, восстановления эффективности синаптической передачи, изменение порога возбудимости мембраны нервных клеток, а также компенсаторные возможности метаболизма клеток на мембранном и молекулярном уровне [30; 19; 20; 117; 115; 116; 172].

При этом 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. При этом значение феномена увеличения числа сателлитных глиальных клеток состоит очевидно, в метаболическом обеспечении и предохранении нейронов, функционирующих в постишемических условиях. Это соответствует классическим представлениям о функционально-метаболическом единстве нейрона и глиальных клеток организма.

По данным Волков А.В и соавт. (2008) На V - стадии постреанимационной болезни (14-день) отмечается, понижение на 30 % концентрации суммарных белков в ядрах нейронов в слое III - V, где отмечается отчетливое повышение на 36% белков в цитоплазме нервных клеток. В этот срок постреанимационной болезни в мозжечке отмечается КП повышение концентрации РНК, также обнаруживается гибель нейронов, затем изменение нейронов постепенно регрессирует, но вновь усиливается между 14 и 21 ми сутками. При этом на всех этапах, как в нейронах, так и в глиальных клетках - сателлитов в большей степени поражаются структуры, обладающие белоксинтезирующей функцией (ядерный хроматин, зернистая эндоплазматическая сеть, полисомы). При этом добавление анаболических гормонов обеспечивает благополучное восстановление деятельности нервных клеток в постреанимационном периоде.

В этот период очаги выпадения нейронов (1-3 в поле зрения) особенно часты в слое III-моторной зоне коры головного мозга и в гиппокампе. Во всех слоях коры встречаются свободные макрофаги. В хвостатом ядре выявлено разрежение мелких по размерам нейронов. Встречаются "клетки - тени", гипертрофия всех видов глии с образованием астроцитов, тип II- глии Альцгеймера. Клетки с очень большими "раздутыми" ядрами, тонким ободком цитоплазмы, представляет собой дистрофические формы астроцитов и набухание, стертость их контуров [41].

По данным Аврущенко М. Ш. и соавторов, (2012) в постреанимационном периоде для восстановления неврологического статуса большую роль играет подъем уровня синтеза белка. При этом он выявил прямая взаимосвязь темпов и полноты неврологического восстановления с интенсивностью синтеза белка в ткани коры больших полушарий, гиппокампа и мозжечка. Он доказал, что различная чувствительность нервных клеток к ишемии реперфузии связана с реактивностью их белоксинтезирующей системы, где активация синтеза белка в постреанимационном периоде обеспечивает сохранение плотности и состава

нейрональных популяций или наоборот выпадения и дистрофического изменения нейронов. Устойчивость нервных клеток к ишемии реперфузии обусловлена не только уровнем синтеза белка в целом, но также и уровнем экспрессии конкретных белков.

С помощью иммуноцитохимических исследований выявлены взаимосвязь иммунореактивности различных нейрональных популяций к белку HSP70, с выраженностью морфологических изменений нейронов в постреанимационном периоде [85]. Автором установлено, что высокое содержание в нейрональной популяции клеток, экспрессирующих конститутивную форму HSP70, является важным фактором обеспечения ее устойчивости к последующей ишемии реперфузии. Увеличение числа иммунореактивных к HSP70 нейронов и является индикатором уровня дистрофических изменений в нейрональной популяции [157; 204]. При этом нейропротективное действие HSP70 связывают с его участием в утилизации и репарации поврежденных белков в противовоспалительном ответе, и увеличивает устойчивость нейронов, а также защищает клетки от апоптоза в постреанимационном периоде. [225; 159; 224]. Кроме этого, HSP70 влияет на обмен иона Ca^{++} , и функции митохондрий астроцитов [208]. Повреждение нервных клеток при этом больше у активных животных, чем у пассивных [1]. Кроме этого, стабилизация тучных клеток ограничивает гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга [180].

В постреанимационном периоде выявлен сдвиг иммунореактивности к белку (глюкозорегулируемого белка) GRP78 в разных нейрональных популяциях. При этом 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 не экспрессирующих этот белок. На этом этапе гибели нейронов не происходит. Достигнутый уровень повышения иммунореактивности популяции не обеспечивает предотвращения выпадения нейронов. Выявлено что к 4-м суткам постреанимационного периода гибели

подвергаются только иммуноотрицательные (т.е. не экспрессирующие GRP78) нервные клетки [3].

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 (1е сут.) и происходят за счет уменьшения числа элементов популяции, ранее экспрессирующих этот белок. При этом в секторе СА1 гиппокампа выпадение нейронов в светлых клетках к 7м суткам постреанимационного периода (на фоне сниженной иммунореактивности популяции к белку GRP78), 14 – сутки после нормализации иммунореактивности, процесс гибели нейронов не прогрессирует.

В секторе СА4 выявлены более ранние и глубокие морфологические изменения пирамидных нейронов, чем в секторе СА1. Здесь выпадение нейронов выявлялось уже к 1м суткам постреанимационного периода. При этом гибели подвергались не только светлые, но и более стабильные — темные клетки [88].

Проведенное морфометрическое исследование различных нейрональных популяций в V слое сенсо-моторной 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 [4;160;207;206;205;204]. При этом обнаружены связанные с полом различия, как в выраженности, так и в топографии постреанимационного повреждения мозга. Это дало основание полагать, что половая принадлежность вероятно должна влиять и на эффективность терапии, направленной на предупреждение или смягчение повреждений мозга после ишемии — реперфузии. Это предположение нашло подтверждение в ряде экспериментальных исследований [231;193; 210]. Так установлено, что у крыс обоего пола в постреанимационном периоде развиваются процессы дистрофического изменения и гибель клеток Пуркинье. Однако у самок эти

нарушения проявляются позже, но выражены глубже, чем у самцов, где гибели подвергаются не только светлые, но и более стабильные — темные нейроны. При этом у самцов выпадение нейронов происходит к 7-м суткам постреанимационного периода на фоне сниженной иммунореактивности популяции к белку GRP78. На 14-е сутки 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 14-сутки, чем у самцов, т.е. на фоне сниженной иммунореактивности популяции [5]. У реанимированных самцов панавир предупреждал развитие постреанимационных изменений нейронов в секторе CA1, и в секторе CA4 в гиппокампе, но не клеток Пуркинье мозжечка. При этом у самок применение панавира предотвращало гибель клеток Пуркинье; для нейронов сектора в CA1 гиппокампа было не эффективным [87; 88; 25; 23]. Нарушения активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) усиливает гибель нейронов в этом секторе -CA1 гиппокампа [112].

В постреанимационном периоде при применении препарата ГК-2 через 30 минут и через 48 часов, способствовало снижению количества деструктивно измененных клеток в центральной нервной системе [7;29;6;94; 119;14;118]. Таким эффектом и обладает NGF при введении, после фокальной ишемии головного мозга [229]. В постреанимационном периоде восстановление памяти отмечано у самок, а у самцов восстановление памяти не выявлено [210]. После применения ингибитора глутаматкарбоксипептидазы D-2MPPA ,через 24 ч после гипоксии наблюдалось увеличение активации микроглии в ипсилатеральном гиппокампе, что было наиболее заметно в группе СОД+ГИ(гипоксия-ишемия) который в последнюю очередь способствует снижению повреждения в головном мозге [155; 218].

В постреанимационном периоде в ЦНС развиваются не только патологические, но и компенсаторные процессы; в нервных клетках происходит увеличение размеров ядра, ядрышек, цитоплазмы, возрастание сухого вещества и увеличение ДНК [41].

Среди систем организма, принимающих активное участие, как в процессе умирания, так и в постреанимационных процессах, нейроэндокринной системе принадлежит важное место. При умирании развиваются гипоксические состояния, выражающиеся в поражении не только нервной системы, но и нейроэндокринных и других систем организма, снижении секреции тропных гормонов аденогипофиза в постреанимационном периоде [5; 154].

Происходит возрастание моноаминов в коре надпочечников, каротидных параганглиях и эндокринных клетках легких, и ренин ангиотензиновой системы, в том числе и повышенное освобождение АДГ и глюкагона, торможение секреции щитовидной, половых желез, СТГ и инсулина, усиление секреции галокрина в эпифизе, на фоне адаптационных процессов в надпочечниках, поджелудочной железе, аденогипофизе, наблюдается развитие соединительной ткани [44; 41;39;211]. Такие изменения и способствуют развитию постреанимационной болезни.

В результате исследования полового диморфизма развития постреанимационных морфофункциональных и биохимических исследований в структуре изменений ЦНС и содержания половых гормонов в крови у крыс, перенесших клиническую смерть, различной продолжительности у самцов в виде транзиторного увеличения уровня прогестерона, эстрадиола, эстриола при уменьшения в крови уровня андростендиола, дигидротестостерона и тестостерона, а у самок в это время определено увеличение уровня прогестерона, 17 ОН прогестерона, дегидроэпиандростерона, эстрогена и андрогенов [224;223]. При этом изменения концентрации гормонов в крови соответственно вызвало ответную реакцию в клеточной структуре ЦНС.

С помощью иммунологической реакции в постреанимационном периоде у крыс после перенесения клинической смерти различной продолжительности, позволили установить различия между самцами и самками в устойчивости нервных клеток к ишемии [25;87].

В I- стадии постреанимационной болезни (через 20-30 минут после восстановления сердечной деятельности) значительно активируются симпато-адреналовая и гипофизарно-надпочечниковая системы. Как правило, в этом периоде наблюдается повышение примерно в 2 раза суммарной концентрации катехоламинов, также отмечается увеличение трийодтиронина и глюкагона в 1,5-2,9 раза, значительно уменьшается содержание ангиотензина и альдостерона. При этом экспрессия минералокортикоидных рецепторов уменьшает гибель нервных клеток [72;148].

В процессе умирания и постреанимационном периоде резистентность клеток и восстановительные процессы в клетках ЦНС отличаются в зависимости от пола организма [190]. В основе такого изменения в постреанимационном периоде, лежат половые отличия, в психофизиологическом статусе, поведении, строении головного мозга и организации его нейрхимических механизмов, который связывают с разным уровнем активности половых гормонов в норме и при экстремальных воздействиях [123].

Процессы умирания и постреанимационный период различались, были незначимыми в группах самцов и самок. В последующие дни постреанимационной болезни наблюдалось более быстрое восстановление неврологического статуса крыс у самок, по сравнению с самцами. Так и при лечении гормонами, независимо от пола отмечалось ускорение внешнего восстановления животных [24].

В постреанимационном периоде однократное применение сразу после реанимации нейропептидов и гормонов - окситоцин, окситоцин с эстрадиолом, соматостатин, кинторфин, сандостатин, синтетический пептид ТГС 33, позволяет улучшить состояние нейрональных популяций и ускорить

темпы неврологического восстановления, снизить постреанимационную летальность и нормализовать эмоциональную реактивность животных [41].

В то же время морфофункциональные изменения в гипоталамо-гипофизарной системе (ПОЯ, АРЯ, СВ, β - и d- базофильных клетках аденогипофиза), отвечающие за репродуктивные состояния организма, то есть отвечающие за анаболические процессы организма, изучены не в достаточной мере; поэтому представляется актуальной в изучении этой важнейшей системы в различных стадиях постреанимационной болезни, для раскрытия патогенеза морфофункциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы в постреанимационном периоде, после моделирования клинической смерти 5 и 10 минутной продолжительности.

СОСТОЯНИЕ РЕАКТИВНОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ПОЛ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ УМИРАНИЯ И ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Процесс умирания в зависимости от реактивности организма и от вида патологии, имеют общие закономерности. Умирание представляет собой процесс прогрессирующего угнетения жизненных функций организма и распада систем, обеспечивающих гомеостаз организма. При этом патофизиологическим фактором, определяющим развитие умирания, независимо от причины последнего, является гипоксический процесс. Последний в ранние или поздние сроки поражает все системы, органы и ткани организма, в сложных последних комплексах патологических и компенсаторно-приспособительных изменениях.

В начальных стадиях умирания преобладают компенсаторно-приспособительные реакции на фоне активации симпатoadреналовой системы, надпочечников, щитовидной железы, увеличением активности антиоксидантной системы, являющейся главной системой защиты клеточных мембран, снижается активность перекисного окисления липидов в мембранах клеток. Эти изменения в свою очередь приводят к уменьшению проницаемости клеточных мембран и улучшению продуктивных систем клеток. При надпочечниковой недостаточности происходит активация синтеза инсулина в бета клетках поджелудочной железы, которая при этом обеспечивает адаптационный процесс в организме [38;39; 97;77]. По мере углубления, преобладает патологический процесс развития глубокого шока - стадия торможения [135].

В постреанимационном периоде в результате увеличенного поступления кислорода к тканям, поддерживается высокий уровень прооксидантной активности, и недостаточность антиоксидантной защиты клеток. В результате накопления продуктов ПОЛ, усиливаются процессы

постишемического и постгипоксического структурно-функционального повреждения нейрональных мембран, ионных насосов, приводящих к гибели нейронов; где применение антиоксидантов преотвращает гибель нейронов [108;187;188;186;198].

Так как любое умирание протекает с сильнейшим стрессом и активацией симпатоадреналовой системы, регулирующих гомеостаз организма, а также глубокими нарушениями кислотного – щелочного равновесия, этот процесс проходит через две фазы:

Первая из них (период умирания и начало оживления) носит специфический характер.

Вторая – неспецифическая, начиная после восстановления, у оживающих животных кровообращения и дыхания, обеспечение реоксигенации и продолжается длительное время (3 часа и более). Сочетание этих факторов играют главную роль в возникновении постреанимационной болезни на фоне нарушения деятельности клеток (апоптического характера) головного мозга [42].

Во время умирания, в особенности в период остановки кровообращения и постреанимационном периоде все эндокринные железы, как и другие органы, переживают тяжелые стрессорные воздействия, которые даже и сравнительно кратковременно, не могут не отразиться на функциональных свойствах желез внутренней секреции [37;129]. При этом детерминированное возбуждение высших симпатических центров и нейроэндокринных систем, увеличение концентрации катехоламинов, которые реализуются путем чрезмерного усиления и глюкокортикоидов приводит к реализации двух связанных между собой явлений, активации аденилатциклазной системы – то есть процессов преобразования энергии, а также последовательной активации основных процессов обновления липидного бислоя мембран, т. е. прямо и опосредованно влияют на активность липаз, фосфолипаз, интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и возрастание активности антиоксидантной системы, защищая клетки организма от

повреждений, вызванных нарушениями оксида азотного цикла и супероксидного анион-радикала. [36;57;51;52;152;170; 151].

Антиоксидантная активность гормона мелатонина при этом нейтрализуется свободными радикалами. Эффективность мелатонина превосходит эффективность антиоксидантных свойств аскорбата, витамина Е.

Мелатонин при этом через активацию ферментов усиливает образование глутатиона, стимулирует супероксиддисмутазу и каталазу, обеспечивая баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами, превалируя антиоксидантной активностью организма [15].

Уменьшение активности симпато-адреналовой системы, то есть снижение активности ВНС и уменьшение концентрации адреналина и норадреналина, способствуют нарушению циклов супероксидного анион-радикала и оксида азота, образование NO₂, обладающих антиоксидантной и антирадикальной активностью, являющимися основными звеньями цепи, обеспечивающие развитие патологических процессов в организме [50].

Антиоксиданты и другие стабилизаторы мембран в той или иной мере могут защитить клетки ЦНС, гипоталамо-гипофизарно-нейросекреторную системы и периферическую эндокринную систему от стрессорного, гипоксического и реоксигенационного повреждения [50;53]. Это важно не только для развития методов терапии и профилактики ишемической болезни, но и для изучения распространенных патологических состояний [145;105;106]. Ситуациями такого рода являются клиническая смерть и реоксигенация. Тяжесть ишемического повреждения в постреанимационном периоде увеличивается при повышении температуры тела более 37 °С. Гипотермия снижает повреждение нервных клеток головном мозге на 50% [215]. При этом скорость образования свободных радикалов и реализация глутаматного каскада прямо пропорциональна уровню температуры в зоне ишемии.

Гипертермия активирует NMDA-рецепторы, которые увеличивают уровень внутриклеточного Ca^{2+} , эффект свободно радикального повреждения при индуцировании активации арахидоновой кислоты [162], повышение уровня цитозольного Ca^{2+} , приводящее к активации Ca^{2+} -зависимых ферментов, включая НАДФН-оксидазу, цитозольную фосфолипазу A₂, ксантинооксидазу и нейрональную синтазу оксида азота (NOS). Эти ферменты продуцируют активные формы кислорода и азота (АФК/РНС), которые окислительно модифицируют нуклеиновые кислоты, липиды, сахара и белки, что приводит к повреждению ядра, митохондриальному повреждению, и стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР) [216].

Начальное нейрональное повреждение после ишемии и реперфузии является причиной воспалительной реакции, с активацией симпатoadреналовой и каликрин-кининовой системы, реализуемой клетками микроглии, которая вызывает снижения резистентности нейронов к гипоксии, соответственно прогрессируя нейродегенерацию [84].

Так как при гипоксическом состоянии, в клетках образуется оксигеназный путь ПОЛ-то есть образуется атомарный кислород, гидроперекись и перекись водорода, а цитохромоксидазный путь выходит из строя [57;126;82;150;164].

Под влиянием ионов переменной валентности, особенно Fe^{2+} , из этих соединений образуются вторичные радикалы, радикалы липидов и гидроксильный радикал, оказывающие разрушающее действие на клеточные мембраны [101;82]. При этом гидроксильный радикал, действуя на SH-группы, гистидиновые и другие аминокислотные остатки белков, вызывает их денатурацию и инактивирует ферменты, а в нуклеиновых кислотах кардиомиоцитов, гидроксильный радикал разрушает углеводные мостики между нуклеотидами и разрывает цепи ДНК и РНК, после чего происходят мутации и гибель клеток. При этом процесс усугубляется при получении повторного стресса, способствуя активации симпатoadреналовой системы

[104;140;141;107]. Применение антиоксиданта при этом предотвращает нарушения деятельности нервных клеток [166].

При исследовании активности СОД у пассивных животных после реанимации увеличилась до 46%, активность каталазы до 20% по сравнению с интактными крысами. В то время как в группе активных животных после реанимации обнаружено фермента СОД до 38%, а каталаза находилась в пределах интактных животных. Однако, несмотря на это, резистентность мембранных структур сердца к эндогенным повреждающим факторам у пассивных животных ниже, чем у активных животных [83]. Такие изменения наблюдались и при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), где отмечаются увеличение прооксидантной системы-супероксиддисмутазы в среднем на 10% и снижении антоксидантной системы- каталазы на 25% [90].

Первые 10 - минут после реанимации в миокарде в НАДФН - зависимых и аскорбот-зависимых системах уровень МДА снизилась до 57,7 %. Такая реакция и наблюдалась через 15 минут. Возникающая при этом тяжелая гипоксия организма, ингибирует дыхательную цепь митохондрий, что закономерно приводит к восстановлению НАД и НАДН, высвобождению ферритина и Fe^{2+} из мембран и попаданию их в цитозоль, которая способствует неполному восстановлению растворенного в липидном матриксе мембран кардиомиоцитов молекулярного кислорода, что сопряжено с образованием активных форм кислорода: перекиси водорода и гидроксильных радикалов, супероксидных анион радикалов, а также оксида азота. Эти продукты действуя на центральную и периферическую эндокринную системы организма, последовательно вызывают повреждение эндотелия и гиперэкспрессию эндотелиальной нитроксидсинтазы; при этом имеет неодинаковую выраженность и убывает в ряду: надпочечник, гонады > инсулярный аппарат поджелудочной железы > гипофиз > щитовидная железа. При этом основные внутриклеточные изменения в эндокриноцитах при хроническом эндотоксикозе зависят от степени вовлеченности конкретного органа в патологический процесс и его функционального

статуса. Для эндокринных железистых клеток, находящихся в состоянии повышенной функциональной активности характерны признаки усиления синтетических процессов, в виде расширения цистерн эндоплазматической сети, увеличения числа секреторных везикул, просветления митохондриального матрикса. [56;146;60]. Для тироцитов характерно уменьшение количества лизосом, что свидетельствует о нарушении цикла интернализации тиреоглобулина. Для спонгиоцитов пучковой зоны коркового вещества надпочечников, фолликулярных клеток яичников и ринсулоцитов характерны как внутриклеточные признаки истощения - уменьшение численности секреторных везикул, уменьшение размеров и повышение электронной плотности митохондрий, так и ультрамикроскопические признаки гиперфункции небольшой части эндокриноцитов, сохранившихся неповрежденными.

В зависимости от активации ПОЛ выходит из строя микроциркуляторное русло, вызывая гиперемию и преваскулярный отек действующий на клетки эндокринной системы, вызывая в них деструктивные изменения в виде кариорексиса, вакуолизации цитоплазмы, пикнотического изменения ядра и апоптозные тельца. [64;174;169].

Соответственно от продолжительности клинической смерти в головном мозге наблюдаются компенсаторное расширение артериол и венул с последующим их парезом и параличом, а также набухание перикапиллярной глии, которая приводит к вторичному ацидозу и развитию окислительного стресса [68]. В постреанимационном периоде через 24 часа накопление высокотоксичных продуктов, протеина S-100 более 0,7 мкг/л является плохим неврологическим исходом для элементов мозговой ткани [168].

При эндогенной интоксикации увеличения МДА, снижением антиоксидантной системы на фоне активации симпатoadреналовой системы ведет к изменению концентрации регулирующих факторов, которые вызывают нарушение функции и гибель нервных клеток [122;87;61]. При снижении концентрации гормонов щитовидной железы возникает дисбаланс

в системе прооксидантной и антиоксидантной системы организма, то есть увеличивается окислительный процесс. При этом, в крови наблюдаемых пациентов установлено снижение активности каталазы в 2-2,5 раза, активности супероксид-дисмутазы (СОД) на 18-19%, [33;13]. У этих больных с патологией легких определяются, на фоне снижения антиоксидантной-каталазы системы дальнейшее увеличение СОД [89;69;153]. При сахарном диабете показатели супероксиддисмутазы возрастали на 29 %, каталазы – на 65 %, глутатионредуктазы – в 2,4 раза, а активность глутатионпероксидазы снижалась в 3,3 раза соответственно и снижается резистентность нейронов к гипоксии [12]. На фоне эффективности парасимпатической нервной системы в гипоталамо-гипофизарно - нейросекреторной системе в паравентрикулярном ядре наблюдается нарушение синтеза кортиколиберина и вазопрессина, уменьшение активности нейрональных карбоксипептидаз [49].

Таким образом, гипоталамо - гипофизарная система является одним из наиболее важных уровней нейроэндокринной регуляторной системы. Основными компонентами этой системы являются крупно- и мелкоклеточные нейросекреторные ядра гипоталамуса (ПОЯ, АРЯ, СОЯ, ПВЯ, ВМЯ, ВЛЯ, и др), срединное возвышение (СВ), аденогипофиз и главная задняя часть нейрогипофиза. Выше, нами было отмечено, что гипоталамус, как центр вегетативной интеграции организма вместе с гипофизом и надпочечниками играет исключительно важную роль в формировании и становлении неспецифической резистентности организма. Многочисленные работы свидетельствуют о том, что нейрогормоны гипоталамуса опосредственно через аденогипофиз имеют отношение к регуляции защитно - приспособительных реакций организма. При этом гипоталамус, играет также важную роль в поддержании гомеостаза в организме, участвуя в интеграции и регуляции вегетативных, обменных, эндокринных, трофических и продуктивных функций, иммунологической реактивности, смене сна и бодрствования, мышечного тонуса, чувства голода, жажды,

эмоциональных и поведенческих реакциях. Поэтому исключительно важны подробные исследования взаимоотношений изменений со стороны гипоталамо - гипофизарной системы (ПОЯ, АРЯ, СВ, β - и d- базофильных клеток гипофиза), реактивности вегетативной нервной системы, антиоксидантной системы и состояний продукта ПОЛ, происходящие в процессе умирания организма и в постреанимационном периоде. Однако анализ доступных нам литературных данных показывает, что в процессе умирания и в постреанимационном периоде больше внимания обращалось на исследование коры головного мозга, ствола мозга, ретикулярной формации, мозжечка и др. отделов ЦНС, а также отдельных эндокринных желез, реактивности ВНС, антиоксидантной системы и состояний ПОЛ в период экстремальных состояний. Совершенно недостаточно изучены в этом плане взаимоотношения изменений в гипоталамо - гипофизарной системе, в частности морфологические и морфофункциональные сдвиги в нейросекреторных ядрах, переднего гипоталамуса (ПОЯ и АРЯ) и во внутренних и наружных слоях СВ, и β - и d- базофильных клеток аденогипофиза, реактивности ВНС, антиоксидантной системы и активности продукта ПОЛ в комплексе. В связи с этим в настоящей работе исследуется взаимоотношение морфофункциональных состояний гипоталамо-гипофизарной системы, реактивности ВНС, антиоксидантной системы и активности продукта, ПОЛ в процессе умирания и в разные стадии постреанимационной болезни, после моделирования 5 и 10 минутной клинической смерти.

РЕАКТИВНОСТЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ У ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ

В норме у интактных животных на фоне смещанной реактивности вегетативной нервной системы, сбалансированном состоянии активности ПОЛ и антиоксидантной системы морфофункциональные состояния в гипоталамо – гипофизарной системы, имеет умеренной функциональной активности.

Периоптическое ядро (ПОЯ). У интактных крыс НСК в ПОЯ расположено плотно. Где НСК находятся на различных этапах секреторного цикла. В ПОЯ в основном, преобладают НСК умеренной функциональной активности их количество определяется в пределах $67,4 \pm 0,7\%$. НСВ в них расположено диффузно по всей цитоплазме, по ходу аксонов и в крупных расширениях. Количество активно – функционирующих клеток равно $12,2 \pm 0,1\%$, НСВ в них расположено в области прекариона и в области отхождения аксонов, а количество НСК низкой функциональной активности составляет $14,8 \pm 0,6\%$. НСВ в них расположено диффузно и плотно по всей цитоплазме и по ходу аксонов, содержание НСВ в них определяется в пределах $196,9 \pm 2,3$ у. ед.

Ядра НСК чаще эллипсоидной формы с небольшим содержанием хроматина, который в них располагается диффузно в виде отдельных глыбок различной величины, ядрышко расположено в основном в центре ядра. Ядра у активно - функционирующих НСК менее хроматичны, в них ядрышко расположено эксцентрично. Объем их при этом составляет $323,6 \pm 2,2$ мкм³, а ядрышек $2,2 \pm 0,04$ мкм³. Величина ядерно–цитоплазматического соотношения при этом определяется в пределах $0,227 \pm 0,0009$.

Между НСК определяются и глиальные клетки - сателлиты, где НСК и клетки - сателлиты в 25000 мкм² определяются в пределах $5,0 \pm 0,09$ и $2,6 \pm 0,07$. Величина соотношения НСК и клеток - сателлитов при этом равно $1,9 \pm 0,04$.

Ядра глиальных клеток - сателлитов хроматичны, ядрышко расположено в центре ядра. Площадь ядер глиальных клеток - сателлитов колеблется в пределах $13,8 \pm 0,2\%$ у. ед.

В гистологических срезах в небольшом количестве определяются пикноморфно измененные гиперхромные НСК в пределах $5,6 \pm 0,3\%$.

Капилляры, в области ПОЯ, хорошо выражены, слегка гиперемированы, умеренно заполнены форменными элементами крови, большинство их находится в полуспавшемся состоянии, диаметр капилляров в среднем составляет $5,9 \pm 0,1$ мкм.

Аркуатное ядро (АРЯ). АРЯ, являясь важнейшим ядром этой области гипоталамуса, локализуясь в сером бугре, дугообразно охватывает гипофизарную ножку. НСК в них разбросаны диффузно, формы НСК как и в ПОЯ имеют овальную и округлую форму. Объем цитоплазмы НСК при этом равен $1433,5 \pm 11,9$ мкм³. Среди НСК АРЯ преобладают НСК умеренной функциональной активности и равен $68,0 \pm 0,5$ %. Количество НСК высокой функциональной активности при этом равно $11,8 \pm 0,7$ %, а НСК низкой функциональной активности составляет $15,0 \pm 0,5$ %. НСВ в активно функционирующих клетках расположено, как и в НСК ПОЯ в области перикариона и в области отхождения аксонов, а в НСК умеренной функциональной активности НСВ расположено диффузно и рыхло по всей цитоплазме и в аксонах. В НСК низкой функциональной активности НСВ расположено диффузно и плотно по всей цитоплазме и в области аксонов.

Содержания НСВ в НСК АРЯ при этом определяется в пределах $195,0 \pm 4,1$ у.д. Ядра НСК ярко выражены, различной величины и формы, но чаще они имеют овальную форму с диффузным расположением хроматина, объем ядер НСК равен $325,8 \pm 1,9$ мкм³, ядрышка в основном определяется в центре ядра, объем его равен $2,32 \pm 0,04$ мкм³.

При сопоставлении объема ядер и цитоплазмы, то есть величина ядерно-цитоплазматического соотношения при этом была равна $0,227 \pm 0,0005$.

Между НСК встречаются и клетки - сателлиты и количество их в 25000 мкм² определяется в пределах $4,9 \pm 1,2$ и $2,7 \pm 0,08$. Величина индекса соотношения НСК и клеток - сателлитов при этом равняется $1,8 \pm 0,1$

Ядра глиальных клеток - сателлитов в области ПОЯ, имеют различные формы и размеры, а в области активно - функционирующих НСК они имеют овальную, удлиненную форму, в области умеренно функционирующих НСК они имеют округлую форму, площадь их в среднем составляет $14,2 \pm 0,2$ % у. ед.

Сосуды, то есть капилляры в области АРЯ слегка гиперемированы, заполнены форменными элементами крови, большинство капилляров в них находятся в полуспавшемся состоянии. Диаметр их колеблется в пределах $5,8 \pm 0,05$ мкм. Во внутренних и наружных слоях срединного возвышения сосуды также слегка гиперемированы, заполнены форменными элементами крови, в крупных расширениях аксонов НСК НСВ расположены диффузно и плотно, содержание в них определяется в пределах $175,3 \pm 3,2$ у. ед.

В аденогипофизе большие и мелкие базофильные клетки, то есть β- и d-клетки разбросаны по всему аденогипофизу. Они в основном определяются вокруг сосудов. β- базофильные аденоциты имеют меньший размер по сравнению с d- базофильными аденоцитами, в обоих базофильных

аденоцитах гликопротеид расположен диффузно, в зависимости от функциональной активности. Объем цитоплазмы в β - базофильных аденоцитах равен $592,1 \pm 17,9$ мкм³, Объем цитоплазмы d-базофильных аденоцитов больше чем, β - базофильных аденоцитов, которые находятся в пределах $812,0 \pm 31,3$ мкм³.

При определении функциональной активности β - и d- базофильных аденоцитов, клетки находятся в стадии различной функциональной активности. При этом в β - и d- клетках, количество высокоактивных клеток составляет $10,6 \pm 0,4$ % и $10,8 \pm 0,4$ % . Гликопротеид в них расположен в основном в области перикариона. В препарате в основном преобладают клетки умеренной функциональной активности, гликопротеид в них разбросан по всей цитоплазме, диффузно и рыхло, их количество равно $70,6 \pm 0,4$ % и $70,4 \pm 0,6$ %, а количество клеток низкой функциональной активности, то есть с плотно расположенным гликопротеидом в цитоплазме определяется в пределах $18,8 \pm 0,4$ % и $18,8 \pm 0,4$ %. Содержание гликопротеида определяется в пределах $155,8 \pm 3,3$ у.ед. и $156,0 \pm 3,1$ у.ед. Ядра в β - и d- базофильных аденоцитах хроматичны, хроматин в них расположен диффузно по всему ядру, объем ядер равен $127,2 \pm 3,5$ мкм³ и $126,9 \pm 3,5$ мкм³, ядрышки в них в основном расположены в центре ядра, объем их в среднем равен $0,88 \pm 0,02$ мкм³ и $0,87 \pm 0,02$ мкм³.

Величина ядерно - цитоплазматического соотношения в β -базофильных аденоцитах равно $0,215 \pm 0,0009$, а в d- базофильных аденоцитах величина ядерно – цитоплазматического соотношения при этом меньше, по сравнению с β - базофильными аденоцитами и равно $0,156 \pm 0,001$.

Капилляры в аденогипофизе имеют различную величину, они слегка гиперемированы. Диаметр их находится в пределах $5,9 \pm 0,05$ мкм.

Состояние ВНС, антиоксидантной системы и продукта ПОЛ. При исследовании состояний вегетативной нервной системы у интактных животных, реактивность ВНС находится в смешанном типе функционирования, частота дыхания составляет $106,0 \pm 2,5$ раз в минуту, а число сердечных сокращений составляет $578,0 \pm 13,5$ раз в минуту. Коэффициент Хильдебранта при этом составляет $5,4 \pm 0,4$

Состояние продукта ПОЛ - МДА крови при этом равен $31,4 \pm 2,6$ нмоль/мл, антиоксидантная система - каталаза составляет $7,1 \pm 1,2$ ммоль. мин. л., а пероксидаза $52,3 \pm 3,6$ мкмоль мл/ мин.

Таким образом, на фоне преобладания смешанного типа реактивности в ВНС, функциональная активность НСК в гипоталамусе среди ПОЯ и АРЯ более выражена в АРЯ. В ПОЯ и АРЯ, а также аденогипофизе среди β - и d- клеток преобладающими в секреторном отношении являлись клетки

умеренной функциональной активности на фоне слабого гиперемирования сосудов. При нормальном функционировании продукта ПОЛ и антиоксидантной системы, по данным Поленова А.Л.(1971) Меерсона Ф.З. (1983), а также Вейна А.М. (1991) говорит о относительно «спокойном» функционировании гипоталамо - гипофизарной системы у интактных крыс.

На основании полученных данных установлено, что динамика морфофункциональных и морфометрических изменений в НСК ПОЯ,АРЯ,СВ, а также β - и d- базофильных клетках аденогипофиза при моделировании 5 - 10 минутной клинической смерти неодинакова в зависимости от продолжительности клинической смерти. В зависимости от продолжительности клинической смерти функциональная активность НСК более выражена в ПОЯ, чем в АРЯ, так же более в d- базофильных клетках аденогипофиза, чем в β - базофильных клетках аденогипофиза, при снижении содержания НСВ и гликопротеида.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ УМИРАНИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ 5 И 10 МИНУТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ

При клинической смерти продолжительностью 5 - минут, то есть после остановки сердца и дыхания на фоне ваготонии со стороны гипоталамо-гипофизарной системы (в ПОЯ, АРЯ, СВ, а также в β - и d- базофильных клетках аденогипофиза) на фоне гиперемии и незначительной активации количества МДА и каталазы при снижении количества глутатионпероксидазы, происходило определенное повышение функциональной активности, в виде увеличения количества активно-функционирующих НСК, с возрастанием объема цитоплазмы, ядер и ядрышек, при уменьшении количества НСК с низкой функциональной активностью и некоторого снижения количества НСВ и гликопротеида. При этом, морфо-функциональная активность НСК и базофильных клеток аденогипофиза более выражена в НСК АРЯ, чем ПОЯ. В d- базофильных клетках, чем в β -базофильных клетках аденогипофиза по сравнению с интактными животными.

При 10 - минутной клинической смерти функциональная активность гипоталамо-гипофизарной системы оказалась более выраженной, по сравнению с интактными животными и животными, перенесшими 5 - минутную клиническую смерть. В этот период отмечается увеличение количества НСК высокой функциональной активности (170,5 %) в АРЯ, а также в d-базофильных клетках аденогипофиза -196,3 %. Это сопровождается незначительным увеличением их объема ядер и ядрышек, а также площади ядер глиальных клеток – сателлитов и гиперемированности капилляров с периваскулярным отеком, на фоне незначительного повышения уровня МДА, при уменьшении и ядерно-цитоплазматического индекса, а также каталазы, глутатионпероксидазы, в том числе и количества клеток низкой функциональной активности в базофильных клетках - 87 % и в НСК АРЯ - 200 %. Количество НСВ незначительно более в НСК АРЯ, чем в НСК ПОЯ

во внутреннем и наружном слое СВ, а гликопротеида больше в d- базофильных клетках до 96,5 %, чем в β - базофильных клетках аденогипофиза.

Если судить об соотношении морфофункциональной активности НСК и базофильных клеток аденогипофиза при 10- минутной клинической смерти, то в отличие от 5- минутной клинической смерти, отмечается выраженная активация НСК АРЯ, чем НСК ПОЯ и в d- базофильных клетках аденогипофиза, чем в β - базофильных клетках аденогипофиза. Кроме, этого анализ морфофункциональных сдвигов во внутреннем и наружном слое СВ показал, что при моделировании 10 - минутной клинической смерти содержание НСВ было мало, оно определялось в области крупных расширений аксонов и в тельцах Герринга. Вместе с тем в НСК ПОЯ и АРЯ, а также в СВ, в β - и d- базофильных клетках попрежнему содержится много НСВ и гликопротеида, но количество их незначительно меньше, чем у интактных животных. Следовательно, при 10-минутной клинической смерти признаки активации гипоталамо-гипофизарной системы значительно нарастают, где функциональная активность была более выражена в НСК АРЯ и d- базофильных клетках аденогипофиза, при уменьшении количества НСВ более в НСК АРЯ и в СВ, а также гликопротеида в d- базофильных клетках.

Такой характер увеличения количества НСК высокой функциональной активности, при уменьшении НСК умеренной и низкой функциональной активности, и незначительное уменьшение количества НСВ в НСК АРЯ и в β - базофильных клетках аденогипофиза. Снижение содержания НСВ во внутреннем и наружном слое СВ и гликопротеида в d- базофильных клетках гипофиза с уменьшением ядерно-цитоплазматического индекса, на фоне незначительного увеличения объема ядер и ядрышка, а также площади ядер глиальных клеток – сателлитов, по данным Ф. З. Меерсона (1993), А.Л.Поленов (1980) говорит о том, что морфо-функциональная активность гипоталамо - гипофизарной системы способствует синтезу и секреции

тестостерона и адаптации к действующему стрессорному фактору, каким и является 10-минутная клиническая смерть.

Таким образом, анализ полученных морфофункциональных и морфометрических данных показывает, что изменения со стороны гипоталамо-гипофизарной системы при моделировании клинической смерти различной продолжительностью, разнообразны по характеру своего проявления, где признаки активации гипоталамо – гипофизарной системы нарастают по мере удлинения продолжительности клинической смерти. При этом следует отметить, что моделирование клинической смерти - это стресс, причем чрезвычайно сильный, кроме того, это и острая гипоксия, в том числе с последующей гипероксигенацией органов и тканей, на что раньше всего реагирует ВНС, гипоталамо - гипофизарная система, ПОЛ и антиоксидантная система организма, как тончайший регулятор и интегратор обмена веществ в целом организме.

Моделирование клинической смерти различной продолжительности можно отнести к действию на организм чрезвычайно сильных и кратковременных воздействий, которые по мнению А. Л. Поленова (1980) могут привести к смерти животных. При этом автор различает две стадии стресс - реакции: тревоги и глубокого угнетения, вместо трех по Г. Селье (1960) : тревоги, резистентности, истощения со стороны П. Д. Горизонтова и соавт (1983). Различают пять эффектов, через которые реализуется процесс стресс – реакция, в формировании адаптации на уровне органов и клеток организма:

1. Мобилизация энергетических и структурных ресурсов.
2. Направленная передача мобилизованных ресурсов из неактивных систем в функциональную систему, осуществляющую адаптационную реакцию.
3. Активация ПОЛ под действием стрессорных гормонов (катехоламинов и глюкокортикоидов).
4. Активация аденилатциклазы под действием катехоламинов для энергообеспечения (гликолиз и распад гликогена).

5. Подключение анаболического процесса для обеспечения генерализированной активации синтеза белка для долговременной адаптации.

В стадии тревоги наблюдается, как отмечают Ф.З. Меерсон (1993), А.Л. Поленов (1980), П. Д. Горизонтова и соавт (1983) кратковременная (моментальная) активация ВНС с преобладанием ее симпатического компонента и выбросом небольшой "свободной" порции НСВ через СВ и заднюю долю гипофиза, тропных гормонов аденогипофиза и катехоламинов, глюкокортикоидов в кровь. Либо этот процесс может быть сведен до минимума. Затем в обоих случаях наблюдается полная блокада, выведения нейrogормонов на фоне продолжающегося синтеза НСВ в перикарионах. Это приводит к накоплению огромных масс Гомори положительной субстанции, во всех сильно гиперемированных отделах гипоталамо – гипофизарной системы и подключение оксидазного пути ПОЛ.

Если исходить из этого представления, то наши данные можно интерпретировать следующим образом: при клинической смерти различной продолжительности сначала отмечается уменьшение содержания НСВ в НСК АРЯ, и во внутреннем и наружном слое СВ гипоталамуса, гликопротеида в d- базофильных клетках аденогипофиза. Увеличение количества НСК высокой функциональной активности, при уменьшении НСК умеренной и низкой функциональной активности в АРЯ и уменьшение ядерно-цитоплазматического индекса, а также незначительное увеличение объема цитоплазмы, ядер, ядрышек и площади ядер глиальных клеток – сателлитов и активности ПОЛ при снижении активности антиоксидантной системы. Это может говорить об активации выброса НСВ и гликопротеида в кровь. Особенностью стадии тревоги, и стресс - реакции является преобладание активации АРЯ гипоталамуса и d- базофильных клеток аденогипофиза.

Затем, видимо наступает вторая стадия - глубокий шок, то есть глубокое угнетение этих процессов. Отмечается дальнейшая активация НСК ПОЯ и АРЯ, и на фоне выраженного периваскулярного отека уменьшается ядерно – цитоплазматический индекс в d- базофильных клетках аденогипофиза.

Наряду с этим имеется большое содержание НСВ в НСК ПОЯ, чем в НСК АРЯ и гликопротеида в β - базофильных аденоцитах, чем в d - базофильных клетках аденогипофиза, в том числе НСВ в СВ, на фоне ваготонии развитие клинической смерти. Это может быть доказательством блокады выведения НСВ и гликопротеида в кровь.

Полученные нами данные согласуются с литературными сведениями о том, что у мужчин, погибших насильственной смертью при наличии латентного атеросклероза обнаруживается: гипертрофия базофильных клеток аденогипофиза в виде увеличения размеров объема цитоплазмы и клеточных ядер, при сохранении ядерно - цитоплазматического индекса, а также отмечалась вакуолизация цитоплазмы, то есть отмечался усиленный выброс гликопротеида в кровь О. К. Хмельницкий (2000). Наши результаты дополняют данные автора, что при клинической смерти выражена активность d - базофильных клетках аденогипофиза. Это характеризуется увеличением количества базофильных клеток высокой функциональной активности и уменьшением количества гликопротеида и ядерно - цитоплазматического индекса, то есть отмечается усиленный выброс гликопротеида, для стимуляции секреции главного анаболического гормона - тестостерона. Схожие результаты получены Волковым А. В. и др., (2008) и Жуковым Д. А. (2007) при исследовании постреанимационной болезни - усиливается ПОЛ, при снижении активности супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы. При острой потере крови у наркотизированных собак в течение 5 минут (В. Л. Кожура, 2002), также отмечается учащение частоты дыхания, снижение количества каталазы, увеличение количества продуктов ПОЛ по сравнению с исходным состоянием.

Таким образом, суммируя полученные нами данные и сопоставляя их с литературными данными можно представить вовлечение гипоталамо - гипофизарной системы в процесс умирания при моделировании клинической смерти различной продолжительности в виде следующих этапов (Схема-1).

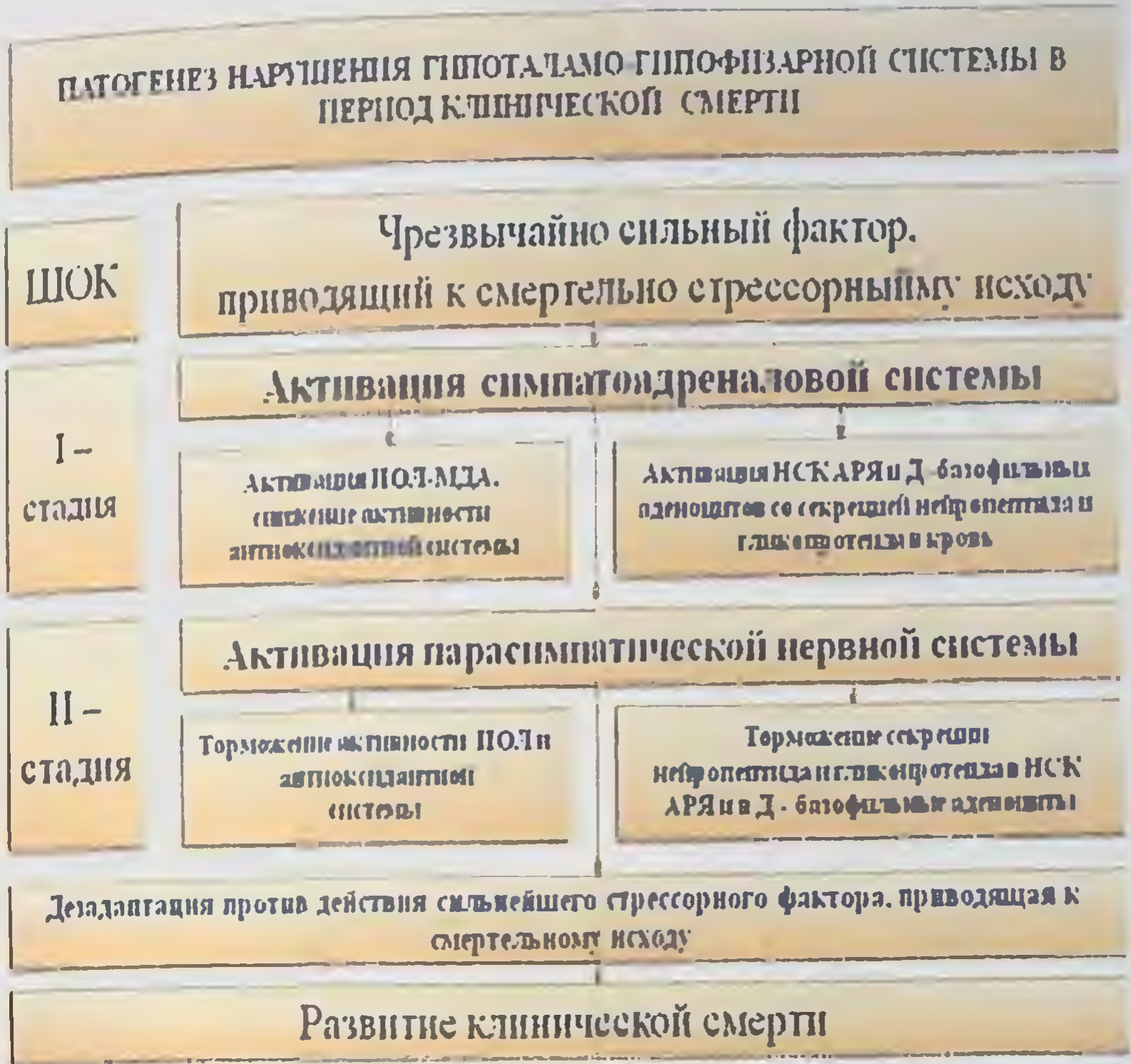


Схема №1. Патогенез нарушения гипоталамо-гипофизарной системы в период клинической смерти.

- 1. умирание как чрезвычайный стресс - фактор вызывает активацию симпатoadреналовой системы и развитие глубокой гипоксии, что приводит первоначально к повышению активности гипоталамо - гипофизарной системы.*
- 2 - последующее развитие глубокого шока и блокада выведения НСВ и гликопротеида в кровь.*

При этом причиной гибели животных при воздействии кратковременных, но чрезвычайно сильных стрессорных стимулов по мнению А.Л. Поленова (1980) является нехватка нейропептидных гормонов.

На основании наших данных можно сказать, что стадии глубокого угнетения при клинической смерти предшествует состояние функционального напряжения, то есть увеличение продукта ПОЛ- МДА при снижении количества каталазы и глутатионпероксидазы антиоксидантной системы, а также неравномерное содержание НСВ и гликопротеида в

компонентах гипоталамо - гипофизарной системы на фоне ваготонии при 10-минутной клинической смерти.

Следовательно, можно сказать, что при моделировании продолжительной клинической смерти, за стадией активации симпатoadреналовой и гипоталамо - гипофизарной системы, ПОЛ при снижении функции антиоксидантной системы, наблюдается кратковременное максимальное напряжение желез внутренней секреции и ВНС, а также внутренних органов. После чего переходит в стадию глубокого торможения шока, и заканчивается смертельным исходом.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ 5 МИНУТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ.

При изучении морфофункционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы, реактивности ВНС, в том числе антиоксидантной системы и состояний ПОЛ на I-II-III- IV -V стадии и в отдаленных периодах 1-3 месяца постреанимационной болезни при моделировании 5 минутной клинической смерти, отмечались следующие морфофункциональные изменения (Рис.4.1; 4.2):

При I-стадии постреанимационной болезни у животных, перенесших 5 - минутную клиническую смерть, отмечается значительное увеличение количество НСК высокой функциональной активности в ПОЯ - 221,3% и в АРЯ - 235,6%. Это характеризуется, увеличением объема цитоплазмы, ядер и ядрышек, и незначительно площади ядер глиальных клеток - сателлитов с гиперемией сосудов. При выраженном уменьшении НСК умеренной функциональной активности в ПОЯ- 87,5 % и АРЯ-86,8%, в том числе низкой функциональной активности (ПОЯ- 39,2 % ,АРЯ- 52%),то есть отмечается переход от низкой к высокой функциональной активности НСК, на фоне уменьшения ядерно-цитоплазматического индекса - $0,225 \pm 0,0003$ ($P < 0,001$), и содержания НСВ в НСК ПОЯ - 97,4 %, в том числе и содержание НСВ во внутреннем и наружном слое СВ на 88,1% по сравнению с интактными, по - видимому, это может быть проявлением функционального напряжения ПОЯ и АРЯ. На этом этапе постреанимационной болезни, возможно, идет интенсивный выброс нейросекрета в кровь и спинномозговую жидкость. Морфофункциональная активность в этом периоде постреанимационной болезни наблюдается также и в аденогипофизе, где отмечается, увеличение количества в β - базофильных клетках на 143,4 % клеток высокой функциональной активности, и в δ - базофильных клетках на 137,0% клеток высокой функциональной активности, с незначительным увеличением объема цитоплазмы, ядер и

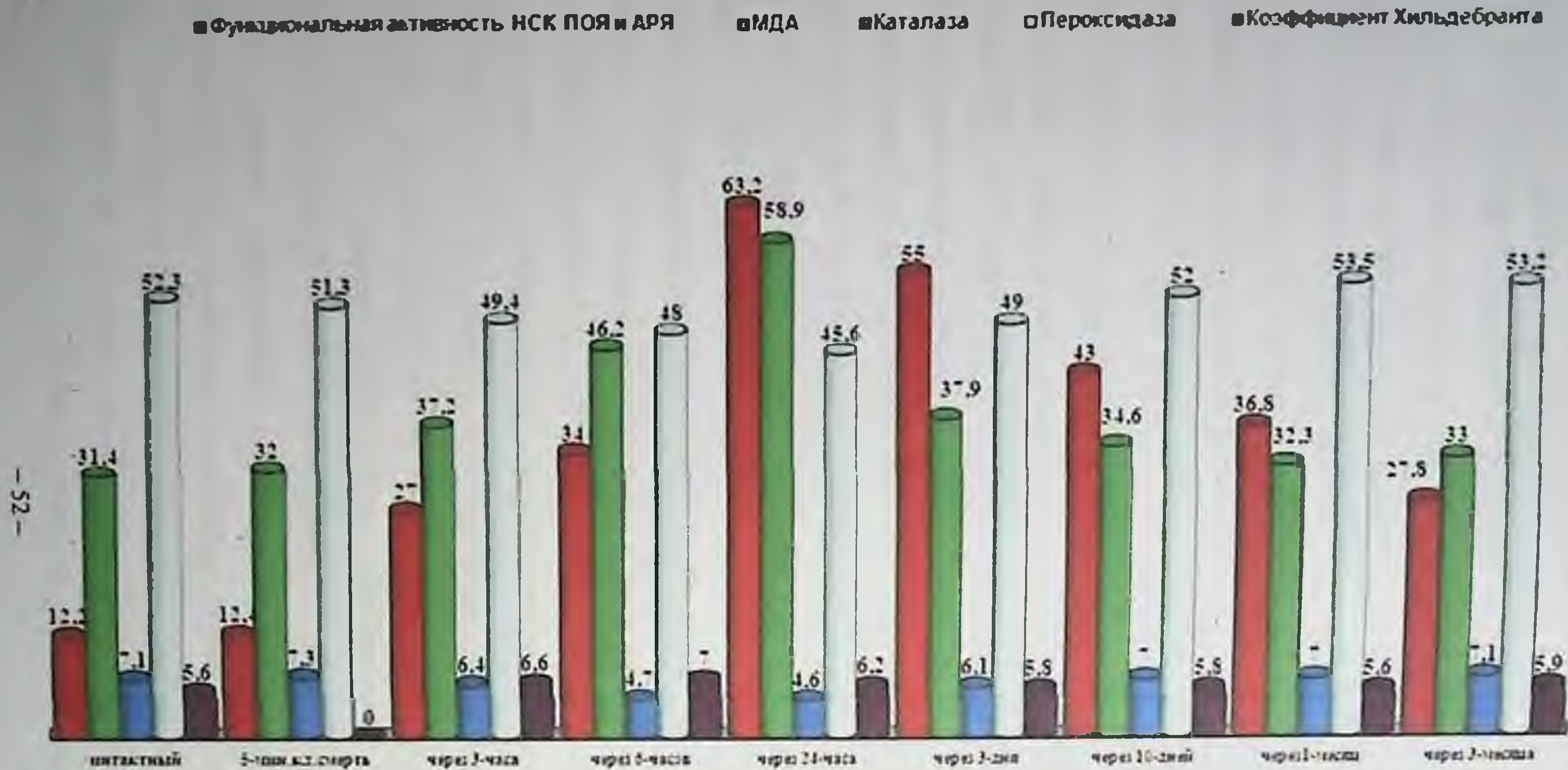


Рис. 4.2. Динамика функциональной активности НСК ПОЯ, АРЯ, реактивности ВНС, активности ПО.1 и антиоксидантной системы в период постреанимационной болезни при моделировании 5-минутной клинической смерти.

ядрышка, и соответственным уменьшением содержания базофильных клеток умеренной функциональной активности в β - аденоцитах на 96,3%, в d- аденоцитах на 96% и низкой функциональной активности в β - аденоцитах на 89,4%, в d- аденоцитах на 93,6%, при уменьшении ядерно-цитоплазматического индекса в β - базофильных аденоцитах до $0,212 \pm 0,0001$ ($P < 0,001$) – и d- базофильных аденоцитах до $0,152 \pm 0,0004$ ($P < 0,001$)

В реактивности ВНС преобладает тонус СНС – коэффициент Хильдебранта $-6,6 \pm 0,2$ ($P < 0,001$), значительно увеличивается продукт ПОЛ – МДА $-118,5\%$, с незначительным снижением количества каталазы и глутатионпероксидазы антиоксидантной системы.

Во II-стадии постреанимационной болезни, в ПОЯ и АРЯ, а также в β - и d- базофильных клетках аденогипофиза, продолжает увеличиваться количество активно-функционирующих НСК и гормонно-продуцирующих базофильных аденоцитов, объем цитоплазмы увеличивается больше, чем у их ядер, то есть уменьшение ядерно-цитоплазматического индекса до $0,225 \pm 0,0003$ ($P < 0,001$), увеличение объема ядрышек в НСК ПОЯ на 106,6% и в НСК АРЯ на 104,3%, в β - и d- базофильных аденоцитах на 105,7%, площади ядер глиальных клеток – сателлитов до $14,4 \pm 0,1$ ($P < 0,001$), гиперемиированности капилляров на фоне периваскулярного отека, то есть отмечается переход НСК и базофильных клеток к более высокой функциональной активности с выделением НСВ через внутренний слой СВ в спинномозговую жидкость и через наружный слой в кровь, а также гликопротеида через гипофизарные капилляры в кровь на фоне увеличения количества деструктивно измененных НСК в ПОЯ до 110,7 % и в АРЯ до 119,2% (в виде кариолизиса) с уменьшением их количеств в НСК ПОЯ и АРЯ, а также гликопротеида в базофильных клетках аденогипофиза до 94,2%. Такая высокая функциональная активность более выражена в АРЯ по сравнению с ПОЯ и незначительно в β - базофильных клетках, по сравнению с d- базофильными клетками аденогипофиза, где активность гипоталамо-гипофизарной системы более выражена, чем у животных предыдущей стадии постреанимационной болезни. На

ядрышка, и соответственным уменьшением содержания базофильных клеток умеренной функциональной активности в β - аденоцитах на 96,3%, в d- аденоцитах на 96% и низкой функциональной активности в β - аденоцитах на 89,4%, в d- аденоцитах на 93,6%, при уменьшении ядерно-цитоплазматического индекса в β - базофильных аденоцитах до $0,212 \pm 0,0001$ ($P < 0,001$) – и d- базофильных аденоцитах до $0,152 \pm 0,0004$ ($P < 0,001$)

В реактивности ВНС преобладает тонус СНС - коэффициент Хильдебранта $-6,6 \pm 0,2$ ($P < 0,001$), значительно увеличивается продукт ПОЛ – МДА $-118,5\%$, с незначительным снижением количества каталазы и глутатионпероксидазы антиоксидантной системы.

Во II-стадии постреанимационной болезни, в ПОЯ и АРЯ, а также в β - и d- базофильных клетках аденогипофиза, продолжает увеличиваться количество активно-функционирующих НСК и гормоно-продуцирующих базофильных аденоцитов, объем цитоплазмы увеличивается больше, чем у их ядер, то есть уменьшение ядерно-цитоплазматического индекса до $0,225 \pm 0,0003$ ($P < 0,001$), увеличение объема ядрышек в НСК ПОЯ на 106,6% и в НСК АРЯ на 104,3%, в β - и d- базофильных аденоцитах на 105,7%, площади ядер глиальных клеток – сателлитов до $14,4 \pm 0,1$ ($P < 0,001$), гиперемии-рованности капилляров на фоне периваскулярного отека, то есть отмечается переход НСК и базофильных клеток к более высокой функциональной активности с выделением НСВ через внутренний слой СВ в спинномозговую жидкость и через наружный слой в кровь, а также гликопротеида через гипифизарные капилляры в кровь на фоне увеличения количества деструктивно измененных НСК в ПОЯ до 110,7 % и в АРЯ до 119,2% (в виде кариолизиса) с уменьшением их количеств в НСК ПОЯ и АРЯ, а также гликопротеида в базофильных клетках аденогипофиза до 94,2%. Такая высокая функциональная активность более выражена в АРЯ по сравнению с ПОЯ и незначительно в β - базофильных клетках, по сравнению с d- базофильными клетками аденогипофиза, где активность гипоталамо-гипофизарной системы более выражена, чем у животных предыдущей стадии постреанимационной болезни. На

этом этапе после реанимации синтез нейросекрета, видимо, отстает от его инкреции.

В этом периоде постреанимационной болезни остается выраженной реактивность ВНС с преобладанием тонуса СНС -коэффициент Хильдебранта - $6,9 \pm 0,2$ ($P < 0,001$), и дальнейшее увеличение содержания продукта ПОЛ – МДА до 147,1% при снижении активности антиоксидантной системы (каталаза на 66,2% и глутатионпероксидаза на 91,8%)

Обнаруженное в I - II - стадиях постреанимационной болезни на фоне преобладания реактивности СНС, продукта ПОЛ при снижении антиоксидантной системы, с одновременным повышением функциональной активности НСК в АРЯ, в сравнении с ПОЯ, в β - базофильных аденоцитах чем, в d- базофильных клеток аденогипофиза и снижения количества НСВ в НСК более в ПОЯ, чем в АРЯ, во внутреннем и наружном слое СВ и гликопротеида в β - базофильных аденоцитах чем, в d- базофильных клетках аденогипофиза. Это можно трактовать как подключение одного из дополнительных механизмов компенсаторных процессов [94; 70; 37], для усиления синтеза и секреции главного анаболического гормона – тестостерона, так как в постреанимационном периоде определяется уменьшение главного анаболического гормона – тестостерона, введение тестостерона в организм увеличивает постреанимационное восстановление организма [41; 46].

При III – стадии постреанимационной болезни (при уменьшении коэффициента Хильдебранта до $6,2 \pm 0,06$ ($P < 0,001$)), сохраняется тонус СНС в реактивности ВНС, НСК в ПОЯ и в АРЯ, а также β - и d- базофильные клетки аденогипофиза находятся в максимальной функциональной активности. Активность АРЯ более выражена по сравнению ПОЯ, активность β - базофильных клеток аденогипофиза незначительно больше, чем d- базофильных клеток. Это выражается в АРЯ увеличением НСК высокой функциональной активности до 518,0 %, а в β - базофильных аденоцитов клеток высокой функциональной активности до 545,3% и объема цитоплазмы, объема ядер, соответственно и ядерно–цитоплазматического индекса в НСК ПОЯ и АРЯ

до $0,228 \pm 0,0003$ ($P < 0,001$), а также в β - базофильных аденоцитах он возрастает до $0,213 \pm 0,0005$ ($P < 0,001$), и в d -базофильных клетках до $0,155 \pm 0,0007$ ($P < 0,001$), где увеличивается объем ядрышка, на фоне максимального уменьшения количества НСВ в НСК АРЯ на 72,2 % и СВ до 64,5%, а также гликопротеида в β -базофильных клетках аденогипофиза до 85,5%. Соответственно увеличиваются деструктивно измененные НСК в ПОЯ на 132,1% и в АРЯ на 142,3%, с уменьшением индекса соотношения НСК и глиальных клеток – сателлитов в ПОЯ на 112,0% и в АРЯ на 161,1%, с выраженным периваскулярным отеком. Такое состояние НСК ПОЯ, АРЯ и базофильных клеток аденогипофиза свидетельствует о подключении синтеза НСВ и гликопротеида. При этом функциональная активность продукта ПОЛ - МДА увеличена на 187,5 %, в антиоксидантной системе она уменьшена - каталаза на 64,8 %, а глутатионпероксидаза на 87,2%.

В IV-стадии постреанимационной болезни (коэффициент Хильдебранта - $5,8 \pm 0,009$ ($P > 0,05$)), то есть на фоне преобладания в реактивности ВНС смешанного типа функционирования, в ПОЯ и в АРЯ наблюдаются сдвиги в сторону восстановления морфофункционального состояния – то есть отмечается преобладание синтеза НСВ над ее секрецией; этот процесс преобладает в ПОЯ. Это характеризуется уменьшением НСК высокой функциональной активности в ПОЯ до 87,0%, объема цитоплазмы, ядер и ядрышек до 94,0%, и незначительным сужением диаметра капилляров, явлений периваскулярного отека. Соответственно с увеличением количества НСВ в цитоплазме НСК ПОЯ и АРЯ до 108,2% и в СВ до 116,6 %, НСК умеренной функциональной активности до 122,4 %, на фоне продолжающегося увеличения индекса ядерно-цитоплазматического соотношения до $0,229 \pm 0,0003$ ($P < 0,001$) и площади ядер глиальных клеток – сателлитов до $16,7 \pm 0,1$ ($P < 0,05$), и количество деструктивно измененных НСК (с пикнотическими ядрами) в ПОЯ до 157,1% и в АРЯ до 176,9%, при снижении индекса соотношение количества НСК и глиальных клеток- сателлитов в ПОЯ на 84,2 % и в АРЯ на 88,9%. В β - и d - базофильных аденоцитах отмечается

уменьшение объема цитоплазмы, ядер и ядрышек, снижение клеток высокой функциональной активности и увеличение индекса ядерно-цитоплазматического соотношения, количество базофильных аденоцитов умеренной и низкой функциональной активности на фоне увеличения более в d- базофильных аденоцитах содержания гликопротеида до 107,7% - то есть происходит преобладание синтеза гликопротеида над его секрецией. Количество продукта ПОЛ - МДА еще находится на высоком уровне, по сравнению с интактными животными на 120,7%, а антиоксидантная система – каталаза и глутатионпероксидаза приблизились к показателям интактных животных, хотя еще находятся на незначительно низком уровне.

Следовательно, можно сказать, что в этом периоде постреанимационной болезни в гипоталамо-гипофизарной системе на фоне в реактивности ВНС преобладания смешанного типа функционирования и при высоком уровне сохранения активности продукта ПОЛ – МДА при низком уровне сохранения активности антиоксидантной системы – каталазы и глутатионпероксидазы, отмечаются восстановительные процессы. Восстановительный процесс выражен в НСК ПОЯ чем, НСК АРЯ и в d- базофильных аденоцитах, чем β -базофильных клетках аденогипофиза.

В V-стадии постреанимационной болезни при сохранении смешанного типа функционирования ВНС (коэффициент Хильдебранта равен $5,8 \pm 0,04$ ($P > 0,05$), НСК ПОЯ и АРЯ, еще находятся в стадии высокой функциональной активности на фоне викарной компенсации. Отмечаются дальнейшие увеличения количества деструктивно измененных клеток в ПОЯ до 171,4% и в АРЯ до 184,6%, а также количеств НСК умеренной и низкой функциональной активности, в том числе двух ядрышковых НСК, двух ядрышковых глиальных клеток - сателлитов и их площадь, где и ядерно – цитоплазматического индекса, содержания НСВ в НСК ПОЯ до 132,8% и в АРЯ до 132,7% в том числе и содержания НСВ в них до 167,6%. Соответственно наблюдается уменьшения объема цитоплазмы, объема ядер и ядрышек, гиперемии-рованности капилляров более в ПОЯ, чем АРЯ.

В аденогипофизе отмечается дальнейшее уменьшение количества клеток высокой функциональной активности, объема цитоплазмы, ядер и ядрышек, увеличения двух ядрышковых базофильных клеток и гликопротеида, которые незначительно больше выражены в d- базофильных клетках. Индекс ядерно-цитоплазматического соотношения на высоком уровне - $156,0 \pm 0,0002$ ($P < 0,001$) – отмечается более высокий уровень сохранения объема ядер, по сравнению с объемом цитоплазмы. При этом показатели состояния продукта ПОЛ – МДА и антиоксидантной системы - каталаза и глутатионпероксидаза находятся на уровне интактной группы животных.

В этом периоде постреанимационной болезни на фоне преобладания в реактивности ВНС смешанного типа функционирования - показатели МДА и каталазы и глутатионпероксидазы находятся в пределах интактных животных, отмечается продолжение восстановительного периода с усиленным синтезом и секреции НСВ, больше в НСК ПОЯ, чем в АРЯ, а также гликопротеида в β - аденоцитах, чем d- аденоцитах гипофиза.

В конце первого месяца постреанимационной болезни (коэффициент Хильдебранта - $5,6 \pm 0,06$ ($P > 0,05$)), то есть при смешанном типе реактивности ВНС, при нормальном уровне сохранения содержания продукта ПОЛ – МДА и антиоксидантной системы- каталазы и незначительного увеличения количества глутатионпероксидазы до 102,3% отмечается продолжение восстановления морфофункциональной активности более в НСК ПОЯ, чем в АРЯ, а также в d- аденоцитах, чем в β - базофильных клеток аденогипофиза. Имеется дальнейшее уменьшение количества НСК и базофильных клеток высокой функциональной активности в ПОЯ и в АРЯ, в базофильных аденоцитах, объема их цитоплазмы, ядер и ядрышек, диаметра капилляров, индекса соотношения количества НСК и глиальных клеток – сателлитов в ПОЯ до 78,9% и в АРЯ 77,8 %. Соответственно этому увеличению количества НСК в ПОЯ и в АРЯ, и в β - d- базофильных клеток умеренной и низкой функциональной активности, индекса ядерно-цитоплазматического соотношения, НСВ в НСК ПОЯ и АРЯ, в том числе во внутреннем и

наружном слое СВ и гликопротеида в базофильных клетках, и двух ядрышковых НСК и β - и d - базофильных клеток. Количество глиальных клеток – сателлитов в ПОЯ и в АРЯ увеличено до 119,2%, и их площади в ПОЯ до 130,6% и в АРЯ до 126,8 %, а также количество деструктивно измененных НСК на фоне викарной компенсации в ПОЯ до 178,6% и в АРЯ до 203,8%.

В конце 3-месяца постреанимационной болезни (коэффициент Хильдебранта увеличен до $5,9 \pm 0,05$ ($P < 0,01$)), отмечается преобладание тонуса СНС в реактивности ВНС при незначительном увеличении продукта ПОЛ – МДА до 106,1% и активности глутатионпероксидазы до 101,7 %, при сохранении активности каталазы в пределах интактных животных. Процесс нормализации морфологических и морфо-функциональных показателей, при этом усугублялся, однако, показатели не доходили до величин у интактных животных. В этом отношении особо следует подчеркнуть, что увеличиваются показатели содержания НСВ в ПОЯ и в АРЯ, во внутреннем и наружном слоях СВ гипоталамуса, а также гликопротеида в β - и d - базофильных клетках аденогипофиза. Возрастает количество НСК умеренной функциональной активности в ПОЯ - 77,6% и в АРЯ - 56,8%, низкой функциональной активности в ПОЯ 71,8% и в АРЯ 68,0%, а также в β - базофильных аденоцитах клеток умеренной функциональной активности на 86,4% и низкой функциональной активности 80,9%, в d - базофильных аденоцитах, клеток умеренной функциональной активности на 86,6% и низкой функциональной активности на 85,6%. Количество НСК и базофильных аденоцитов высокой функциональной активности продолжает уменьшаться, но остается на более высоком уровне, по сравнению с интактными животными в ПОЯ - 227,9% и в АРЯ - 247,5%, в β - базофильных аденоцитах - 224,5%, а в d - базофильных аденоцитах - 213,0 %. Также отмечается увеличение количества деструктивно измененных НСК в ПОЯ - 200% и в АРЯ - 226,9% и количества глиальных клеток – сателлитов в ПОЯ - 120,8% и в АРЯ - 114,8%, при уменьшении количества НСК в ПОЯ - 88% и в АРЯ - 89,8%. На этом этапе постреанимационной болезни наблюдается медленная

нормализация морфофункциональных изменений в АРЯ, чем в ПОЯ, а в β - базофильных аденоцитах, по сравнению с d- базофильными клетками аденогипофиза.

Таким образом, у животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть (Схема-2), в раннем постреанимационном периоде (I-II-III стадии болезни) отмечается подключение компенсаторно- приспособительных реакций.

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ, ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ 5-МИНУТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ.

Клиническая смерть продолжительностью 5 минут + реанимация

Активация Симпатической нервной системы

Активация секреции нейропептида, гликопротеида с уменьшением их в НСК ПОЯ и АРЯ, Д- и В-базофильных аденоцитах - стимуляция тестостерона

Активация продукта ПОЛ-МДА, снижение активности антиоксидантной системы-каталазы и пероксидазы

Развитие компенсаторно-приспособительных реакции в I-II-III стадиях болезни

Переход ВНС на смешанный тип реактивности в IV-V-стадиях болезни

Относительная нормализация продукта ПОЛ-МДА, увеличение активности антиоксидантной системы-каталазы и пероксидазы

Относительное увеличение в НСК ПОЯ и АРЯ, β - и d-базофильных аденоцитах нейропептида и гликопротеида (при низком уровне содержания).

Развитие эндокринной компенсации на фоне нехватки нейропептида - увеличение количества деструктивных клеток в НСК ПОЯ и АРЯ, а также низкий уровень содержания гликопротеида в β - и d- базофильных аденоцитах

Активация продукта ПОЛ-МДА, незначительное увеличение активности антиоксидантной системы

Усугубление морфофункциональных показателей гипоталамо-гипофизарной системы со сдвигом в сторону истощения

Схема №2. Патогенез нарушения гипоталамо-гипофизарной системы в постреанимационном периоде, при моделировании 5 минутной клинической смерти

Начиная с IV-стадии болезни и до 3 месяца, наблюдается процесс нормализации функционального состояния реактивности ВНС, продукта ПОЛ – МДА, антиоксидантой системы и гипоталамо–гипофизарной системы, однако он не достигает величин интактных животных. В отдаленном периоде постреанимационной болезни (3-месяц) усугубляются морфофункциональные показатели гипоталамо–гипофизарной системы, реактивности ВНС, антиоксидантной системы и активности продукта ПОЛ, так как в гипоталамо-гипофизарной системе доминируют деструктивные изменения и увеличивается количество глиальных клеток – сателлитов и их площадь.

Подключается викарная компенсация на фоне преобладания в реактивности ВНС тонуса СНС, и некоторого увеличения продукта ПОЛ—МДА и глутатионпероксидазы. Удлинение периода постреанимационной болезни приводит к затягиванию восстановительного процесса.

Наши данные согласуются с данными Аврущенко М. Ш. (2011) для полноценного восстановления неврологического статуса необходим подъем уровня синтеза белка на определенном этапе постреанимационного процесса.

При этом выявлена прямая взаимосвязь темпов и полноты неврологического восстановления с интенсивностью синтеза белка в ткани коры больших полушарий, гиппокампа и мозжечка. Показано, что различная чувствительность нервных клеток к ишемии реперфузии связана с реактивностью их белоксинтезирующей системы, где активация синтеза белка в постреанимационном периоде обеспечивает сохранение плотности и состава нейрональных популяций, а развитие процессов выпадения и дистрофического изменения нейронов происходит на фоне снижения интенсивности синтеза белка. И дополняет данные Аврущенко М. Ш., так как при этом в основе снижения синтеза белка в нервных клетках коры больших полушарий, гиппокампа и мозжечка лежит нехватка гормонов репродуктивной системы организма, то есть снижение синтеза и секреция гликопротеидов в β - и d - базофильных клеток аденогипофиза.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ 10 МИНУТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ

При изучении морфофункционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы, реактивности ВНС, в том числе антиоксидантной системы и состояний ПОЛ на I-II-III- IV -V стадии и в отдаленных периодах 1-3 месяца пострестимуляционной болезни при моделировании 5 минутной клинической смерти, отмечались следующие морфофункциональные изменения

В I-стадии пострестимуляционной болезни, у животных перенесших 10 - минутную клиническую смерть, в реактивности ВНС продолжает преобладать тонус ПСНС по сравнению с таким же сроком пострестимуляционной болезни у животных перенесших 5 - минутную клиническую смерть. В этом периоде животные остаются в стадии глубокого шока (коэффициент Хильдебранта определялся в пределах $5,2 \pm 0,05$ ($P < 0,001$)). По отношению к интактным животным функциональная активность, на фоне выраженного периваскулярного отека преобладает в НСК АРЯ, в сопоставлении с НСК ПОЯ, а также d- базофильных клетках чем, β - базофильных клетках аденогипофиза. Это характеризуется увеличением достоверных величин количества НСК высокой функциональной активности в АРЯ до 255,9%, объема цитоплазмы до 103,6% , объема их ядер до 102,7% и ядрышка до 106,1% и диаметра капилляров до 108,8%, при уменьшении количества НСК умеренной функциональной активности на 82,6% и низкой до 52%, индекса ядерно-цитоплазматического соотношения до $0,225 \pm 0,0004$ ($P < 0,001$), а также количества НСВ в НСК до 94,8%, во внутреннем и наружном слоях СВ до 87,3%, в том числе гликопротеида больше в d- базофильных клетках аденогипофиза - 94,4%, на фоне значительного увеличения продукта ПОЛ – МДА - 120,7% и некоторое снижение антиоксидантной системы – каталазы на 89,3% и глутатионпероксидазы до 93,6%,

Во II- стадии постреанимационной болезни (коэффициент Хильдебранта определяется в пределах $6,2 \pm 0,05$ ($P < 0,001$)), в реактивности ВНС преобладает ПСНС. В этот период по сравнению с животными, перенесшими 5-минутную клиническую смерть, продолжает увеличиваться активность продукта ПОЛ-МДА - 108,2%, а антиоксидантная система уменьшается - каталаза до 91,4% и глутатионпероксидаза, на 95,8%. Увеличиваются НСК с пикнотическими ядрами в ПОЯ - 109,7% и в АРЯ - 103,2%. Увеличиваются НСК высокой функциональной активности в АРЯ - 105,6%, а в δ - базофильных аденоцитах клеток высокой функциональной активности - 96%, на фоне увеличения объема цитоплазмы, ядер и ядрышка, и площади ядер глиальных клеток - сателлитов и гиперемированности капилляров с явлениями периваскулярного отека, при уменьшении количества НСК умеренной и низкой функциональной активности и индекса ядерно-цитоплазматического соотношения до $0,224 \pm 0,0002$ ($P < 0,001$) и содержания НСВ в НСК АРЯ до 99,5% и гликопротеида в δ - базофильных клетках аденогипофиза до 89,7%, и незначительным снижением НСВ во внутреннем и наружном слое СВ.

В III-стадии постреанимационной болезни при моделировании 10 - минутной клинической смерти, в реактивности ВНС преобладает тонус СНС, коэффициент Хильдебранта увеличился до $6,3 \pm 0,1$ ($P < 0,05$) по сравнению с интактными животными. По отношению к животным, перенесших 5-минутную клиническую смерть, эта реактивность гораздо более выражена. Гипоталамо - гипофизарная система, то есть НСК в ПОЯ и в АРЯ, а также β - и δ - базофильные клетки находятся в стадии максимальной функциональной активности. Особенностью этого периода является резкое отставание синтеза НСВ и гликопротеида над их секрецией. Это характеризуется максимальным увеличением НСК высокой функциональной активности в АРЯ и в β - базофильных аденоцитах, чем НСК в ПОЯ и в δ - базофильных клетках аденогипофиза. Количество активно-функционирующих НСК увеличено по сравнению с интактными животными в АРЯ до 559,3%, а в β -базофильных

аденоцитах до 588,7%. В этот же период у животных, перенесших 5 - минутную клиническую смерть, НСК в АРЯ- 103,2%, и в β - базофильных аденоцитах - 108,0% на фоне увеличения объема цитоплазмы, объема ядер и ядрышек, индекса ядерно-цитоплазматического соотношения, количества и площади ядер глиальных клеток - сателлитов, диаметра капилляров. Соответственно, при уменьшении индекса соотношения количества НСК и глиальных клеток-сателлитов до $1,5 \pm 0,02$ ($P < 0,01$), количество НСК умеренной функциональной активности в АРЯ по сравнению с интактными животными - 30,0% и животными перенесшими 5- минутную клиническую смерть- 90,3%, низкой функциональной активности соответственно - 36% и 90,0%, в том числе и в β -базофильных клетках аденогипофиза клеток умеренной функциональной активности соответственно- 30,0% и 94,5 %, и клеток низкой функциональной активности соответственно - 36% и 70,8%, содержания НСВ в НСК АРЯ соответственно- 69,3% и 96,1%, СВ соответственно- 63,7% и 98,7%, в том числе и гликопротеида в β - базофильных клетках аденогипофиза соответственно - 81,9% и 95,4%, на фоне увеличения продукта ПОЛ – МДА соответственно - 202,2 % и 107,0% , при уменьшении активности антиоксидантной системы – каталазы соответственно - 52,1% и 80%, глутатионпероксидазы соответственно- 28,4% и 32,6%.

В IV-стадии постреанимационной болезни при моделировании 10 - минутной клинической смерти на фоне преобладания тонуса СНС в реактивности ВНС (коэффициент Хильдебранта - $6,5 \pm 0,07$ ($P < 0,001$)), в гипоталамо-гипофизарной системе наблюдается отставание восстановления морфофункциональных изменений от показателей IV-стадии постреанимационной болезни у животных перенесших 5 - минутную клиническую смерть. Этот процесс преобладает в НСК ПОЯ, и в δ - базофильных клетках аденогипофиза. В это время выявляется большое содержание НСК высокой функциональной активности в ПОЯ - 473%, увеличение объема цитоплазмы - 112,1%, объема ядер - 112,9%, ядрышка-

140,9%. Индекс ядерно- цитоплазматического соотношения варьирует в пределах $0,229 \pm 0,0003$ ($P < 0,0001$). На высоком уровне в d-аденоцитах количество клеток высокой функциональной активности - 533,3% в том числе количество глиальных клеток сателлитов в ПОЯ - 115,4 %, площади ядер глиальных клеток – сателлитов в ПОЯ - 132,6% на фоне гиперемии капилляров и выраженного периваскулярного отека. Соответственно при низком уровне сохранения содержания количества НСК умеренной функциональной активности в ПОЯ на 38,2% НСВ в НСК ПОЯ на 75,6%, а также в СВ на 74,6%, гликопротеида в d- базофильных аденоцитах - 89,1%, на фоне высокого уровня сохранения функциональной активности продукта ПОЛ – МДА - 147,1%, при низком уровне активности антиоксидантной системы – каталазы - 74,6% и глутатионпероксидазы - 85,1%, по сравнению с интактными животными.

В V-стадии постреанимационной болезни у животных, перенесших 10-минутную клиническую смерть на фоне преобладания реактивности СНС в ВНС (коэффициент Хильдебранта $-6,3 \pm 0,08$ ($P < 0,001$)) отмечается высокий уровень сохранения продукта ПОЛ – МДА при нормализации функциональной активности антиоксидантной системы, дальнейшее восстановление функции НСК в ПОЯ и в АРЯ, а также в базофильных клетках аденогипофиза. Восстановительный процесс выражен в ПОЯ чем, в АРЯ, и в d- базофильных клетках по сравнению с β - базофильными клетками аденогипофиза, но отстает, по сравнению с V - стадией постреанимационной болезнью у животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть, при увеличении количества деструктивно-измененных НСК в ПОЯ - 114,6% и АРЯ и - 120,8%. Количество НСК умеренной функциональной активности отстает за счет восстановления в ПОЯ на 75,2%, в АРЯ на 72,0%, в β - базофильных аденоцитах клеток умеренной функциональной активности на 88,0% и d- базофильных клетках, на 90,1%, с сохранением высокого уровня ядерно–цитоплазматического индекса в НСК ПОЯ и АРЯ - $0,229 \pm 0,0003$ ($P < 0,001$), в том числе и в β - базофильных аденоцитах - $0,215 \pm 0,0001$

($P < 0,001$) и d- базофильных аденоцитах - $0,156 \pm 0,0001$ ($P < 0,001$). Количество НСВ в НСК ПОЯ меньше на 93,9% и в АРЯ на 94,7%, в том числе во внутреннем и наружном слое СВ на 78,0%; гликопротеида в β - базофильных аденоцитах на 98,0% и в d- базофильных клетках аденогипофиза на 98,1%. Площадь ядер глиальных клеток – сателлитов (с опустошенными секретами и удлинненными ядрами) стала больше на 101,1%. Соответственно увеличению перечисленных показателей, отмечается уменьшение НСК высокой функциональной активности в ПОЯ на 120% и в АРЯ на 118,9%, в том числе и в β - базофильных аденоцитах на 110,5% и в d- базофильных аденоцитах на 108,9%, в том числе и объема цитоплазмы, ядер и ядрышка, при низком уровне сохранения индекса соотношения количества НСК и глиальных клеток- сателлитов на 92,1%, на фоне гиперемированности капилляров, при сохранении периваскулярного отека.

Через месяц после оживления при моделировании 10-минутной клинической смерти в реактивности ВНС преобладает тонус СНС, - коэффициент Хильдебранта уменьшился до $5,9 \pm 0,01$ ($P < 0,005$). Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы почти сравниваются с интактными животными. Происходит дальнейшее восстановление морфофункционального состояния НСК в ПОЯ, чем НСК в АРЯ, а также в d- базофильных клетках по сравнению с β - базофильными клетками аденогипофиза. В виде уменьшения количества активно функционирующих НСК в ПОЯ - 63% и в d- базофильных клетках - 55,4%, , в том числе и объема цитоплазмы, объема ядер и ядрышка, индекса соотношения НСК и количества глиальных клеток - сателлитов, при сохранении ядерно-цитоплазматического индекса в границах - $0,229 \pm 0,0003$ ($P < 0,001$) на фоне гиперемированности капилляров. Соответственно, этому отмечается увеличение количества НСК умеренной функциональной активности в АРЯ - 197,1% и низкой функциональной активности - 111,1%, НСВ в НСК - 130,3%, а также количество деструктивно измененных НСК - 148,8%, в том числе содержание глиальных клеток – сателлитов в области НСК высокой

функциональной активности и в области деструктивно измененных НСК - 106,7%, со снижением хроматина в ядре по сравнению с 24-часовой постреанимационной болезнью у животных перенесших 10-минутную клиническую смерть.

На 3- месяце постреанимационной болезни у животных, перенесших 10-минутную клиническую смерть в реактивности ВНС также преобладает тонус СНС - коэффициент Хильдебранта $6,0 \pm 0,1$ ($P < 0,01$) и незначительное увеличение активности продукта ПОЛ - МДА, в антиоксидантной системе глутатионпероксидазы по сравнению с интактными животными, в гипоталамо-гипофизарной системе продолжается восстановительный процесс. Количество НСК высокой функциональной активности остается на высоком уровне в ПОЯ - 233,6% и в АРЯ - 242,3%, в β - базофильных аденоцитах - 335,8% и в α - базофильных клетках - 327,8%, Индекс ядерно-цитоплазматического соотношения в НСК в ПОЯ, и в АРЯ колеблется в пределах $0,228 \pm 0,0002$ ($P < 0,001$) и в β - базофильных клетках аденогипофиза - $0,214 \pm 0,0002$ ($P < 0,001$) и α - базофильных клетках аденогипофиза - $0,156 \pm 0,0002$ ($P < 0,001$). Остается на низком уровне содержание НСВ в НСК ПОЯ - 96,8% и в АРЯ - 96,9%, во внутреннем и наружном слоях С β - 91,8%, гликопротеида в β - и α - базофильных аденоцитах - 96,4%, количество НСК умеренной функциональной активности в ПОЯ - 72,7% и в АРЯ - 68,2%, НСК низкой функциональной активности в ПОЯ - 52,7% и в АРЯ - 43,3% , на фоне гиперемии капилляров, по сравнению с интактными животными. Остальные показатели, то есть объем ядрышка, диаметр капилляров приближаются к интактным животным. Параллельно с этим отмечается уменьшение соотношения индекса количества НСК и глиальных клеток - сателлитов в ПОЯ - $1,3 \pm 0,01$ ($P < 0,001$) и в АРЯ - $1,2 \pm 0,01$ ($P < 0,005$), при увеличении количества деструктивно измененных НСК в ПОЯ - $14,4 \pm 0,5$ % и в АРЯ - $15,2 \pm 0,5$ %, возрастает количество глиальных клеток - сателлитов в ПОЯ - 130% и в АРЯ - 125,9% и площади их ядер - 132,1% и 128,8% с опустошенной цитоплазмой. Следовательно, можно сказать, что в этом

периоде постреанимационной болезни происходит усиленная секреция НСВ и гликопротеида в кровь. Восстановительный процесс выражен в НСК ПОЯ, НСК АРЯ, и в δ - базофильных аденоцитах по отношению к β -базофильным клеткам аденогипофиза.

Таким образом, подводя итоги проведенных исследований, при моделировании постреанимационной болезни у животных, перенесших 5-10 минутную клиническую смерть, мы выявили в гипоталамо-гипофизарной, вегетативной и антиоксидантной системах, а также в состоянии ПОЛ следующие морфофункциональные изменения (Рис. 4.3; 4.4; 4.5): в раннем постреанимационном периоде (в течении I-II-III стадии болезни) отмечается подключение компенсаторно-приспособительных реакций в виде увеличения функциональной активности НСК в ПОЯ и в АРЯ, а также β - и δ -базофильных клеток аденогипофиза, активация СНС и увеличение продукта ПОЛ при снижении антиоксидантной системы, увеличение деструктивных изменений в них, является проявлением «полома» и «повреждения» этой реакции по выражению И. П. Павлова. По мере удлинения продолжительности клинической смерти происходит увеличение функциональной активности ПОЯ и АРЯ, в том числе активности β - и δ -базофильных аденоцитов, продукта ПОЛ, количества деструктивных изменений и снижение антиоксидантной системы; они становятся доминирующими. При этом функциональная активность НСК и базофильных клеток аденогипофиза выражены в АРЯ и β - базофильных клетках аденогипофиза в постреанимационной болезни у животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть. Во II-стадии постреанимационной болезни у животных, перенесших 10- минутную клиническую смерть преобладает морфофункциональная активность δ - базофильных клеток аденогипофиза, к III-стадии болезни преобладающими становятся β - базофильные аденоциты.

В поздних сроках постреанимационной болезни при 5-минутной клинической смерти, на фоне смешанного типа реактивности ВНС происходит нормализация активности ПОЛ и антиоксидантной системы. В

- Функциональная активность НСК ПОЯ в АРЯ перевешших 5-мин.кл.смерть
- Функциональная активность НСК ПОЯ в АРЯ перевешших 10-мин.кл.смерть
- Коэффициент Хильдебранта у животных перевешших 5-мин.кл.смерть
- Коэффициент Хильдебранта у животных перевешших 10-мин.кл.смерть

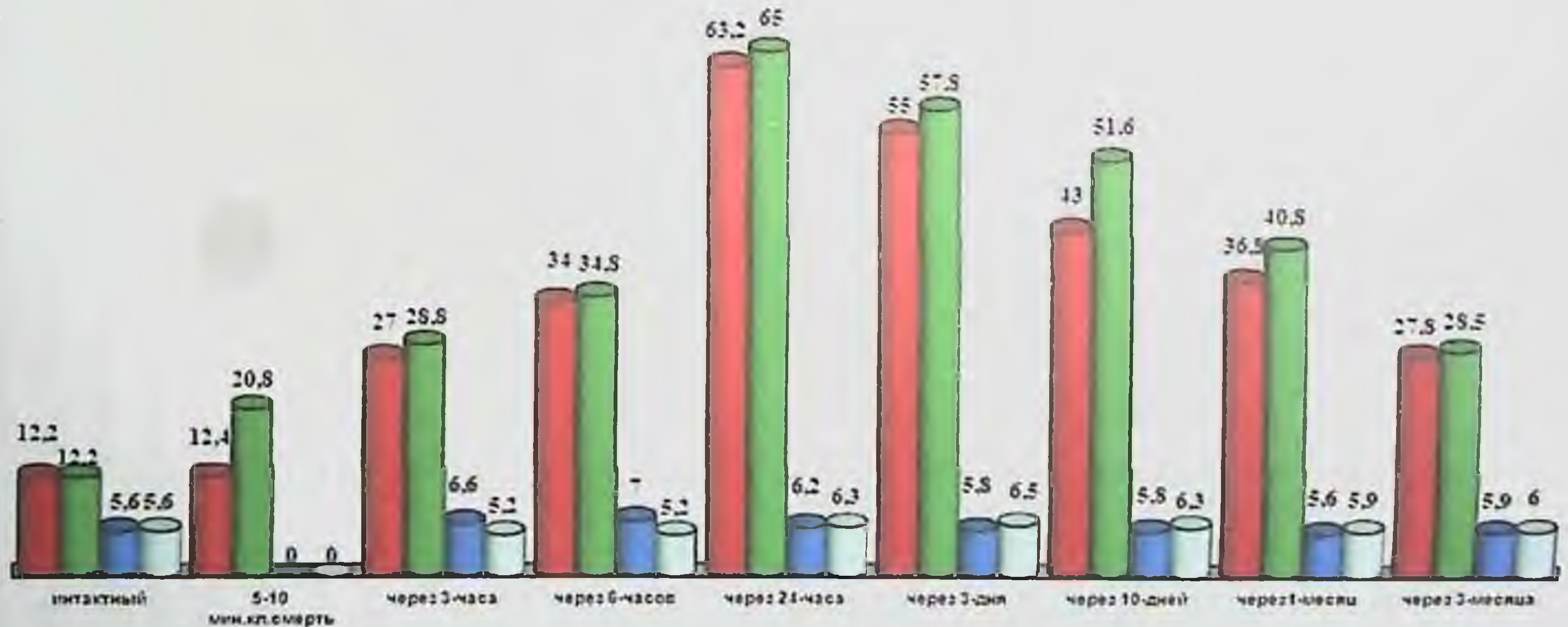


Рис. 4.3. Взаимосвязь функциональной активности НСК ПОЯ, АРЯ и ВНС в период постреанимационной болезни при моделировании 5-, 10- минутной клинической смерти.

- Коэффициент Хольдбрента у животных перенесших 5-мин.кл.смерть
- Коэффициент Хольдбрента у животных перенесших 10-мин.кл.смерть
- Функциональная активность b-базофильных аденопитов перенесших 5-мин.кл.смерть
- Функциональная активность d-базофильных аденопитов перенесших 5-мин.кл.смерть
- Функциональная активность b-базофильных аденопитов перенесших 10-мин.кл.смерть
- Функциональная активность d-базофильных аденопитов перенесших 10-мин.кл.смерть

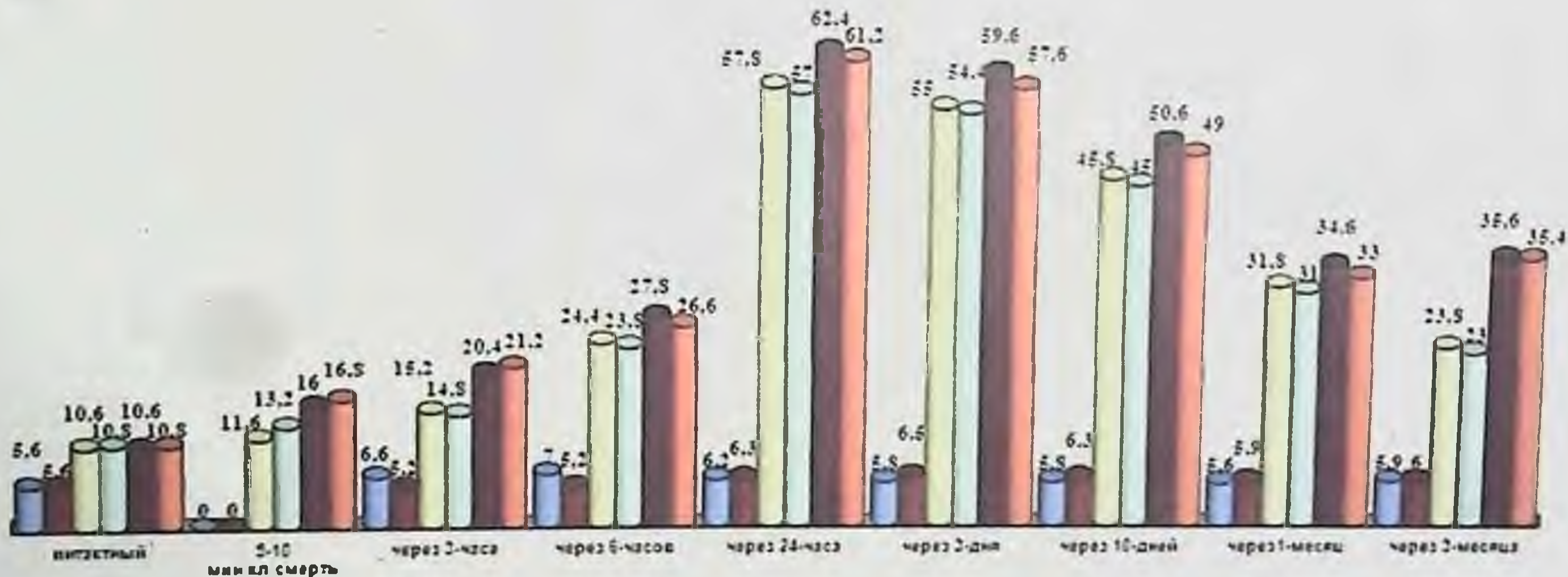


Рис. 4.4. Взаимосвязь функциональной активности В - Д - базофильных клеток аденогипофиза и ВНС в период постреанимационной болезни при моделировании 5-, 10- минутной клинической смерти.

■ Функциональная активность НСК ПОЯ в АРЯ при моделировании 5-мин.кл.смерти
 □ МЦА у животных переживших 5-мин.кл.смерть
 ■ Каталаза у животных переживших 5-мин.кл.смерть
 □ Пероксидаза у животных переживших 5-мин.кл.смерть

■ Функциональная активность НСК ПОЯ в АРЯ при моделировании 10-мин.кл.смерти
 □ МЦА у животных переживших 10-мин.кл.смерть
 ■ Каталаза у животных переживших 10-мин.кл.смерть
 □ Пероксидаза у животных переживших 10-мин.кл.смерть

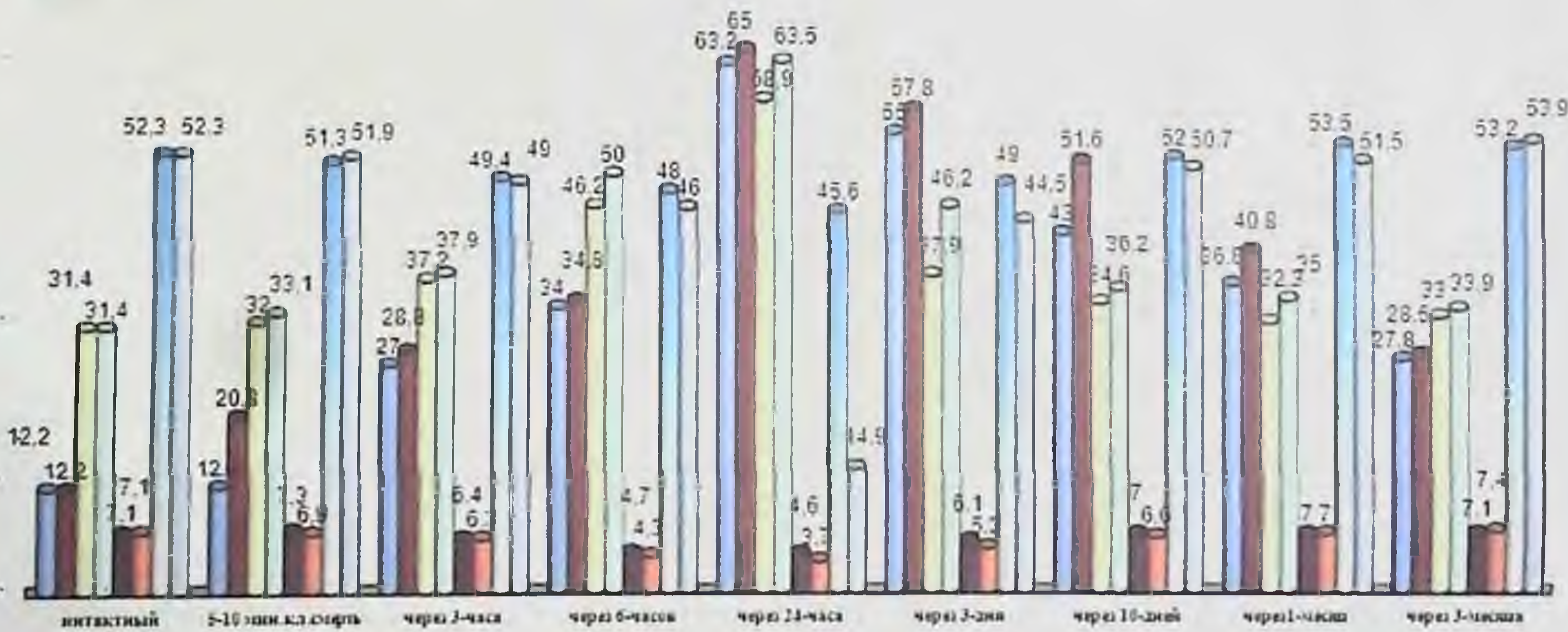


Рис. 4.5. Взаимосвязь функциональной активности НСК ПОЯ, АРЯ, ПО.Т и антиоксидантной системы в период постреанимационной болезни при моделировании 5 и 10 - минутной клинической смерти

постреанимационной болезни при 10 - минутной клинической смерти до 3-дней при преобладании реактивности СНС отмечен низкий уровень антиоксидантной системы, с сохранением активности ПОЛ до 10-дня, одновременно с этим идет восстановление морфофункционального состояния НСК в ПОЯ и в АРЯ, в том числе в β - и d- базофильных клеток аденогипофиза.

Эти процессы выражены в НСК ПОЯ и в d-базофильных аденоцитах аденогипофиза, а также у животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть. В поздних сроках постреанимационной болезни при 10-минутной клинической смерти в ПОЯ и в АРЯ увеличено количество деструктивно измененных НСК, то есть появление двух ядрышковых НСК и НСК с विकарной компенсацией, в том числе и увеличение количества глиальных клеток - сателлитов в виде гипертрофии и с двумя ядрышками. Это необходимо иметь в виду, по-видимому в практике клинической реаниматологии и интенсивной терапии.

Известно, что НСК ПОЯ и АРЯ в том числе β - и d- базофильные клетки аденогипофиза, непосредственно участвуют в регуляции синтеза и секреции главного анаболического гормона тестостерона [4]. Усиление активности НСК ПОЯ и АРЯ, в том числе β - и d- базофильных клеток аденогипофиза на фоне преобладания тонуса СНС и ПОЛ, и снижение антиоксидантной системы при моделировании клинической смерти могут влиять, как показали исследования последних лет, на ход постреанимационной болезни в стадии восстановления - то есть на продуктивные изменения в организме в постреанимационном периоде [40].

Как отмечают В.В. Семченко (2016), деструкция и гибель нейронов в позднем реанимационном периоде идет двумя путями: через колликвацию (нейрофагия, осуществляемая лизосомами глиальных клеток сателлитов) и через коагуляцию (денатурация белков). Следовательно, гипертрофированные глиальные клетки – сателлиты (олигодендроглии) выполняют в указанных сроках постреанимационной болезни, при наличии деструктивных изменений в НСК видимо, не только трофическую, но и фагоцитарную роль [21].

Преобладание активности в реактивности ВНС тонуса СНС и активация ПОЛ, направлено для адаптации к стрессорному фактору в виде активации сердечных сокращений, централизации кровообращения и увеличения тонуса сосудов, в том числе и липотропный эффект направлен на быстрые адаптационные изменения активности основных липидозависимых мембранных белков, т. е. жизненно важных ферментов, рецепторов и каналов ионного транспорта, локализованных в клеточных мембранах [59; 54; 50].

В раннем постреанимационном периоде уменьшение индекса ядерно-цитоплазматического отношения особенно у животных, перенесших 10-минутную клиническую смерть, по данным Ташкэ К., (1980) может говорить, о гипергидратации цитоплазмы при пассивной фазе функциональной активности ядер.

Что касается обнаруженного нами в III-IV-V - стадиях постреанимационной болезни, увеличения НСК в ПОЯ, в АРЯ и в базофильных клетках аденогипофиза, индекса ядерно-цитоплазматического соотношения, увеличения количества двух ядрышковых клеток в более поздних сроках реанимации, и хроматина, то это можно трактовать как один из дополнительных механизмов компенсаторных процессов. Поскольку последний является показателем активации в них генетического аппарата [130].

Следовательно, в постреанимационном периоде у животных, перенесших 10 -минутную клиническую смерть, отмечаются определенные патогенетические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы (Схема -3).

В I-II стадиях постреанимационной болезни на фоне преобладания реактивности ПСНС, относительно низкой активности продукта ПОЛ – МДА, снижения активности антиоксидантной системы - каталазы и глутатионпероксидазы, и появления НСК в ПОЯ и в АРЯ с кариолизисом и плазмолизом, отмечается увеличение морфофункциональной активности НСК в АРЯ и d- базофильных клетках аденогипофиза. Приходя к III-стадии постреанимационной болезни на фоне преобладания реактивности СНС, максимального увеличения активности продукта ПОЛ-МДА, при максималь-

ном снижении антиоксидантной системы-каталазы и глутатионпероксидазы, в гипоталамо-гипофизарной системе (НСК ПОЯ и АРЯ, b- и d- базофильных клетках аденогипофиза) отмечается активация секреции нейропептида, гликопротеида, с гипергидратацией ядер НСК ПОЯ и АРЯ, b- и d- базофильных аденоцитов со сдвигом в сторону истощения, с резким уменьшением количества нейропептида и гликопротеида на фоне дальнейшего увеличения количества НСК с проявлением кариолизиса и плазмолиза.

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ 10-МИНУТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СМЕРТИ



Схема №3. Патогенез нарушения гипоталамо-гипофизарной системы в постреанимационном периоде, при моделировании 10 минутной клинической смерти

Начиная с IV стадии и в отдаленные периоды постреанимационной болезни, на фоне сохранения реактивности СНС, незначительно высокого уровня активности ПОЛ-МДА, дальнейшего увеличения количества НСК пикнотического характера в НСК ПОЯ и АРЯ и низкого уровня, сохранения количества нейропептида и гликопротеида в НСК ПОЯ и АРЯ, b- и d- базофильных аденоцитах, отмечается подключение викарной компенсации в НСК ПОЯ и АРЯ со сдвигом в сторону истощения.

Таким образом, суммируя полученные данные можно отметить, что в постреанимационном периоде при моделировании клинической смерти различной продолжительности изменения со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, и реактивности ВНС, и антиоксидантной системы, в том числе со стороны ПОЛ возникающие на фоне деструктивных процессов можно оценить как компенсаторно-приспособительные, степень выраженности, которых может предопределить исход постреанимационной болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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).-С. 34—39.
2. 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. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009.-С.1-14>.
3. 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.- С.12.
4. 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).-С.15.
5. Аврущенко М. Ш., Мороз В. В., Острова И. В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. // *Журнал общая реаниматология*, 2012, 4(VIII).- С.69-78.
6. Аврущенко М.Ш., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Острова И.В., Гудашева Т.А. Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на структурно-функциональное состояние мозга в раннем постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2012; 8(5).-С. 19-23.

7. Аврущенко М.Ш., Острова И.В., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на постреанимационную экспрессию нейротрофических факторов. //Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2015.Т59 -№2.-С.12-18
8. Аврущенко М.Ш., Острова И.В. Постреанимационные изменения экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF): взаимосвязь с процессом гибели нейронов//. Общая реаниматология. 2017;13(4).-С.6-21.
9. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководств. М.: Медицина,1990.-384 с.
10. Агроскин Л.С.,Папаян Г.В. Цитофотометрия // Издательство «Наука» Ленинград, 1977.- 295 с.
11. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса. М.: Медицина, 2003. - 168 с.
12. Алексеенко Е.А., Быков И.М., Луконин И.А. Нарушения окислительного метаболизма у больных с сахарным диабетом 2-го типа и заболеваниями органов дыхания.//Журнал. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; №1.-С. 7-11.
13. Аметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И., Басов А.А. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты. Проблемы Эндокринологии.2007;53(2) .-С.49-54. <https://doi.org/10.14341/probl200753249-54>
14. Антипова Т.А, Гудашева Т.А, Середенин С.Б. Исследование *in vitro* нейропротективных свойств нового оригинального миметика фактора роста нервов ГК-2. Бюлл exper. биол. и мед. 2010; 150(11) .-С. 537-40.

15. Арушанян Э.Б. Протективные возможности эпифизарного гормона мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения. //Журнал медицинский вестник Северного Кавказа, 2009 № 3.-С.76-81
16. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола //Издательство «наука», Москва,1981.- 221с.
17. Баранова Т.Ю. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром инфаркте миокарда: автореф. дис. канд. мед. наук. М. – 2008. - 22 с.
18. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии // Международный неврологический журнал. - Москва: изд-во РГМУ, 2010. - №8 (38) .-С. 54-57
19. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии. Журн неврол и психиат 2010; 110: 8.-С.72—75.
20. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии. Международный неврол журн (International Neurological Journal) 2010; 8: 58.-С. 69—72.
21. Боголюбова И., Скопичев В. Физиология репродуктивной системы млекопитающих.М. 2017,- 278с.
22. Вейна А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. изд. Москва, Медицина, 1991, - 616 с.
23. 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) .-С. 97—102.
24. Волков А.В., Мороз В.В., Ежова К.Н., Заржецкий Ю.В. Роль половых стероидов в восстановительном периоде после клинической смерти (экспериментальное исследование). Общая реаниматология. 2008;4(1):-С.1-18
25. Волков А. В., Заржецкий Ю. В. Влияние иммуномодуляторов на постреанимационные изменения в организме (экспериментальное

- исследование). Тез. докл. 12 го съезда федерации анестезиологов и реаниматологов 19—22 сентября 2010 г. Москва. М.; 2010.-С. 97—98.
26. Волошин Н.А., Зябрева А.А., Стародуб А.С. Морфологическая характеристика гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях воздействия экстремальных факторов // Украинский морфол. альманах. - 2012. Т. 10, № 4. - С. 136-137.
 27. Горизонтов П.Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М.И. Федотова. -М.: Медицина, АМН СССР, 1983.-240 с.
 28. Гриффин Д., Охед С. Физиология эндокринной системы. — М.: Бином, 2008. - 496 с.
 29. Гудашева Т. А., Антипова Т. А., Константинопольский М. А., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. Оригинальный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 избирательно активирует пострецепторные пути TgkA, не вызывая побочных действий полноразмерного нейротрофина. Доклады Академии наук. 2014; 456(2) .-С. 231-5.
 30. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга. // журнал неврологии и психиатрии, 2015. №3.-С.4-8
 31. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. - 136 с.
 32. Дробленков А. В., Прошина Л. Г., Юхлина Ю. Н., Байрамов А. А., Шабанов П. Д., Никитина И. Л. Тестостерон-зависимые изменения нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании мужского гипогонадизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 61. № 4.- С. 21-30.
 33. Дыдышко Е.И., Охременко О.С., Левичкин В.Д. Динамика показателей иммуноантиоксидантного статуса у пациентов с гипотиреозом на фоне ТЭС-терапии. Кубанский научный медицинский

- вестник. 2014;(4).-С.50-54. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2014-4-50-54>
34. Егоров А.М., Осипов А.П.,и др. Определение активности глутатионпероксидазы // Теория и практика иммуноферментного анализа, Москва, Выш. шк., 1991. - с.71.
35. Ежова К.Н., Волков А.В., Мороз В.В. Изменения содержания половых гормонов в плазме при тяжелой сочетанной травме у женщин. // Общая реаниматология. 2010; 6 (4):5. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-4-5>
36. Журавлев А.И, Зубкова, С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология.- М.: 2008. - 272 с.
37. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Строев Ю.И. Понятие о метаболическом синдроме // Патофизиология. Т. II. Патохимия. Патофизиология эндокринной системы и метаболизма. 3-е изд. СПб. - 2007.-№5.- С. 63-74.
38. Заречнова Н.Н., Слынько Т.Н. Влияние горной гипоксии на органы эндокринной системы при недостаточности гормонов надпочечника и поджелудочной железы //Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. 2018.№ 4.-С.230-234.
39. Заречнова Н.Н., Слынько Т.Н. Влияние горной гипоксии на органы эндокринной системы при недостаточности гормонов надпочечника и поджелудочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4 .-С.3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-10.pdf> (дата обращения: 11.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16127.
40. Заречнова Н.Н., Слынько Т.Н. Морфофункциональная перестройка некоторых органов у животных в процессе горной адаптации и деадаптации. В кн. Научно-инновационная деятельность КРСУ. Бишкек, 2011. -С. 59–67.

41. Заржецкий Ю.В., Волков А.В. Некоторые вопросы патогенеза и терапии терминальных и постреанимационных состояний (экспериментальные исследования). // Общая реаниматология. 2012. №8 (4).- С.55-68.
42. Зарубина И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции.//Журнал. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии Том 9.2011.3.-С. 31-48.
43. Индиаминов С.И., Блинова С.А. Участие структур головного мозга в патогенезе при кровопотере и геморрагическом шоке. // Проблемы экспертизы в медицине 2012, № 3 (4748). Том 12.-С.12-14.
44. Карабаев А.Г. Морфофункциональные изменения ГНС в процессе умирания и оживления организма. Диссерт. на соиск. учен. степени канд. мед. наук., Ташкент, 1999.
45. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица, как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов. // Журнал неврология и психиатрия 2012; 112: 10.-С. 103—108.
46. Корневский А.В., Милютина Ю.П., Степанов М.Г. и др. О взаимосвязи циркадианных и овариальных циклов в гипоталамической регуляции репродукции // Журн, акушерства и женских болезней. 2007. - Т. 56, N 4 . - С. 2430.
47. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы.//Лабораторное дело.–1988.–№ 8. – С. 16–19.
48. Корпачев В.Г., Лосенков С.П., Тель А.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс // Пат физиология, 1982. N3.-С..78-80
49. Кривова Ю.С., Барабанов В.М., Савельев С.В. Иммуногистохимическое исследование развития нервной и эндокринной ткани в поджелудочной железе человека // Материалы III съезда

- Российского общества патологоанатомов. Самара, 2009. - Т.2. - С. 265-266.
50. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Дьяконова В.Е., Реутов В.П. Влияние ингибиторов индуцибельной и нейрональной NO-синтазы на развитие аудиогенных стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150. № 7. -С. 38–41.
51. Кузенков В.С., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др. Оксид азота вносит положительный вклад в протекторное действие кратковременной адаптации к гипоксии на развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского -Молодкиной // Вестник Московского университета. Биология. 2010. Т. 16. №1. -С. 3–7.
52. Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Реутов В.П. Влияние нитрата натрия на развитие неврологического дефицита у крыс при неполной глобальной ишемии мозга // Вестн. Моск. Ун-та. Биология. 2011. Т.16. № 1.- С. 3–6.
53. Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Реутов В.П. Влияние нитрата калия на неврологические нарушения при экспериментальной ишемии мозга // Вестн. Моск. Ун-та. Биология. 2012. Т. 16. № 4. -С. 3–6.
54. Кузнецов С.Д., Капитонова М.Ю., Дегтярь Ю.В., Загребин В.Л. Стресс и нейроэндокринная система: современные морфо-функциональные аспекты // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. 2008. - N 2 . - С. 10-16.
55. Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Состояние мозговой гемодинамики при долговременной адаптации к гиперкапнической гипоксии. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2008. – №2. – С. 191-197.

56. Куроптева З.В., Реутов В.П., Байдер Л.М. и др. Влияние гипоксии на образование оксида азота в тканях сердца животных // Докл. РАН. 2011. Т.441. №3.- С.406-410.
57. Лаптева И.А. Соотношение между прооксидантной и антиоксидантной системами в эритроцитах при иммобилизационном стрессе у крыс //Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Нижний Новгород – 2009. 24с.
58. Литвицкий П. Ф. Гипоксия. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (1): 45–58. doi: 10.15690/ vsp.v15i1.1499)
59. Ловать М. Л., Аврущенко М. Ш., Аверина О. А. и др. Действие антиоксиданта SKQ1 на структурно-функциональное состояние мозга в постреанимационном периоде // Общая реаниматология. - 2016. - Т. 12, № 2. - С. 6–19.
60. Лукьянова Л. Д. Сигнальная функция митохондрий при гипоксии и адаптации / Л. Д. Лукьянова // Патогенез. -2008. - Т. 6, № 3. - С. 4-12.
61. Луцкий М.А., Тонких Р.В., Анибал А.П. и др. Окислительный стресс в патогенезе инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 21. - С. 37-42.
62. Малыгин В.В., Махаева Г.Ф., Новодержкина И.С., Кирсанова А.К., Кожура В.Л., Серебрякова О.Г. Отсроченная реакция холинергической нейромедиаторной системы при острой массивной кровопотере. // Общая реаниматология 2007.-№ 4.- С.31-33.
63. Мальцева Л.Д., Болотских В.И., Крюков В.М., Тумановский Ю.М., Мальцев И.Ф. Динамика калий-натриевого обмена и сопряженных с ним реакций в различных структурах головного мозга при его острой ишемии. // Вестник новых медицинских технологий – 2012 – Т. XIX, № 2. – С. 178-180.
64. Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И. и др. Окислительный стресс у больных с мозговым инсультом // Consilium medicum. Неврология. — 2010. — № 2. — С. 14-17.

65. Матвиенко М. Г., Пустовалов А.С., Бузинська Н.А., Держинський М.Е., “Морфофункціональні зміни в пубертатному періоді під дією кінспептина на блокади інактивации альфа-адренорецепторів при введенні мелатоніна”, Весн. Луган. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка, 1, №17, 2012.-С.101-109.
66. Матвиенко М.Г., Пустовалов А.С., Бузинская Н.А., Держинский Н. Э. “Изменение активности тестикул неполовозрелых крыс при введении кінспептина на фоне блокады и активации альфа-адренорецепторів и после инъекций мелатоніном”, в кн.: Сборник тезисов 16-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых “Биология – наука XXI века” (Пущино, 16–21 апреля 2012 г.)”, ч.1, Пущино- 2012. -С. 429-430.
67. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Нурохіа Medical LDT, 1993. - 331 с.
68. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
69. Мишина Н.А. Оксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при хронической обструктивной болезни лёгких.// Вестник Российского университета дружбы народов. 2010; 4.-С.354-357
70. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Кирсанова А.К., Александрии В.В., Назарова Г.А. Влияние лазерного облучения на устойчивость мозга к эмоциональным нагрузкам в постреанимационном периоде (Экпериментальное исследование) // Общая реаниматология 2009.- № 1.-С.61-65.
71. Мороз В. В., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С., Козлова Е. К., Бор-щеговская П. Ю., Близнюк У. А., Александрин В. В., Черныш А. М. Изменения ультраструктуры поверхности мембран эритроцитов после кровопотери и их коррекция лазерным облучением. Общая реаниматология. 2010; 6 (2) .-С.5—9.

72. Мороз В. В., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С., Александрин В. В., Назарова Г. А. Мембранопротекторное действие перфторана на эритроциты при острой кровопотере. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (1) .-С.5—9.
73. Мороз В. В., Черныш А. М., Козлова Е. К., Сергунова В. А., Гудкова О. Е., Федорова М. С., Кирсанова А. К., Новодержкина И. С. Нарушения наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2) .-С.5—9.
74. Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В, Кузовлев А.Н., Сергунова ВА, Гудкова О.Е, Черныш А.М. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1) .-С. 52—60.
75. Мороз В.В., Новодержкина И.С., Антошина Е.М., Афанасьев А.В., Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В. Коррекция пойкилоцитоза и биохимических показателей крови при острой кровопотере // *Общая реаниматология*: 2015.-№ 3.-С.6-15
76. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция: обзор. Ч. I // *Общая реаниматол.* – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 66–89. doi: 10.15360/1813-9779-2016-2-56-65.
77. Надольник Л.И., Валептюксвич О.И. Особенности антиоксидантного статуса щитовидной железы // *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2007. - Т. 144, N 10.- С. 410-412.
78. Неговский В.А., Мороз В.В. Теоретические и клинические проблемы реаниматологии // *Журн.анестезиология и реаниматология*, 2000, №6.-С..4 - 6.
79. Никитина И.Л., Ходулева Ю.Н., Масель А.С., Байрамов А.А., Шабанов П.Д., Система kiss-kiss1г: периферический сигналинг в андрогензависимых тканях в модели мужского гипогонадиз-

- ма, Патологическая физиология и экспериментальная терапия: Том 60 № 4 (2016).- С.25-33
80. Никитина И.Л., Кудряшова Е.К., Масель А.С., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Изменения уровня моноаминовых нейромедиаторов в ЦНС и кинспептина в крови у потомства гиперандрогенизированных самок крыс в эксперименте, Патологическая физиология и экспериментальная терапия: Том 61 № 1 (2017). -С.4-12
81. Новодержкина И. С., Молчанова Л. В., Порошенко Г. Г. Вклад профессора в. Л. Кожуры в развитие реаниматологии. // Журнал общая реаниматология, 2009, V; 3.-С.92-94.
82. Орлов Ю.П., Долгих В.Т. Метаболизм железа в биологических системах [биохимические, патофизические и клинические аспекты]. Биомедицинская химия, 2007.,т.53, №.1. - С.29.
83. Орлов Ю.П. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия при критических состояниях. //Вестник интенсивной терапии 2008; №1.-С 73-77
84. Оробей М.В., Куликов В.П., Шатилло Ю.Г. Кининообразование в плазме крови и мозговой кровотоков при ишемии/реперфузии головного мозга у крыс на фоне модулирования активности кининовой системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2008. – Т. 146, № 7. – С. 30-32.
85. Острова И. В., Мороз В. В., Аврущенко М. Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. Общая реаниматология. 2007; 3 (5—6). - С.91—96.
86. 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) - С. 60—65

87. 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).-С. 25-28
88. Острова И. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью постишемического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6):-С. 28-33.
89. Павлюченко И. И., Дыдышко Е. И., Охременко О. С. Сравнительный анализ показателей системы антиоксидантной защиты у пациентов с гипотиреозом и ХОБЛ.// *Журнал. Кубанский научный медицинский вестник* 2017; 24 (5).-С59-62.
90. Панасенкова Ю. С., Павлюченко И. И., Коков Е. А., Охременко О. С. Показатели окислительного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких различной степени тяжести в стадии обострения. // *Кубанский научный медицинский вестник* № 4 (153) 2015.-С 106-109.
91. Парийская Е.Н., Ерофеев Н. П. Физиология эндокринной системы// Санкт-Петербург 2013.- 80 с.
92. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии М: Медицина, 2017. - 186 с.
93. Пиголкин Ю.И., Должанский О.В. Судебно-медицинская оценка острой кровопотери по морфофункциональным изменениям внутренних органов// *Суд.-мед. эксперт*. - 2011. - Т.54, №5.- С. 4-7.
94. Поварнина П.Ю., Гудашева Т.А, Воронцова О.Н., Бондаренко Н.А., Середенин С.Б. Антипаркинсонические свойства дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 в экспериментах *in vivo*. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2011; 151(6) .-С. 634-7.
95. Поленов А.Л. Гипоталамическая нейросекреция // изд. "Наука" 1971.-

96. Поленов А.Л. Общие принципы гипоталамической нейроэндокринной регуляции в защитно-приспособительных реакциях // В кн. Эндокринная система организма и токсические факторы внешней среды, Л., 1980.-С.272-285.
97. Полякова Т.И. Репаративная регенерация поджелудочной железы в условиях дисбаланса глюкокортикоидных гормонов // Здоровье – основа человеческого потенциала. 2013.- С. 504–506.
98. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Моррисон В.В. и др. Типовые патологические процессы, как основа патогенеза болезней различной этиологии. Под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. — Монография. — Саратов: Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, 2017. — 540 с. — ISBN 978-5-7213-0671-6.
99. Путинцев В. А., Богомолов Д. В., Сундуков Д. В. Морфологические признаки различных темпов наступления смерти. Общая реаниматология. 2018; 14 (4). -С.35-43
100. Ракитский В.Н., Пашин С.С. Нейропротекторное действие ноопепта на модели фокального ишемического повреждения спинного мозга.// Токсикологический вестник., 2016; 137 (2).- С.37-40.
101. Ребров Т.Ю., Кондратьева Д.С., Афанасьев- С. А., Барзах Е.И. Активность перекисного окисления липидов и функциональное состояние миокарда при ремоделировании сердца крыс после экспериментального инфаркта // Кардиология. — 2007. №6. - С.41-45.
102. Реутов В.П. Симпатическая нервная система и антирадикальная защита клеток // В сборнике: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции: Весенняя сессия. Под ред. Е.Л. Глориозова 2015.- С.144-159.

103. Реутов В.П. К общей теории физиологических и патологических процессов. Новая концепция // В сб.: «Новые информационные технологии в медицине, биологии и экологии. Труды межд. конф. IT+M&Ec 2016» (Гурзуф 02.06.- 12.06.2016) под ред. проф. Е.Л. Глориозова. 2016. -С.113-126.
104. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Может ли низкий уровень метаболизма и энергетических процессов в нейронах защищать их при гипоксических состояниях мозга и токсическом воздействии глутамата // Евразийское научное объединение. 2016. №4(16).- С.82-91.
105. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Проблема оксида азота в биологических системах: от NO-синтазных и нитритредуктазных систем в организме млекопитающих к циклу оксида азота, принципу цикличности и механизмам, лежащих в основе многочисленных заболеваний // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1.№1(13).- С.49-55.
106. Реутов В.П., Черток В.М. Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. №2.- С. 10-20.
107. Ройберг Г.Е. Метаболический синдром / М.: «МЕДпресс-информ» 2007 - 224 с.
108. Румянцева С.А. и др. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте // Актуальные вопросы неврологии. — 2009. -№ 3. — С. 8-12.
109. Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В., Новодержкина И.С. Влияние перфторана на регуляцию кожного кровотока при острой кровопотере (Экспериментальное исследование)//Общая реаниматология 2015 № 6.-С.19-27.
110. Рыжков И.А., Заржецкий Ю.В., Новодержкина И.С. Сравнительные аспекты регуляции кожной и мозговой микроциркуляции при острой кровопотере// Журн. Общая реаниматология. 2017.-N 6.- С.18-27.

111. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // Рос. физиол. ж. им. И.М.Сеченова. -2012. -Т. 98. № 1, -С. 108-126.
112. Самойлов М.О., Чурилова А.В., Глущенко Т.С., Рыбникова Е.А. Влияние различных режимов гипобарической гипоксии на экспрессию кортикостероидных рецепторов в гиппокампе крыс //Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.- 2012, -т. 98, № 11. - С.1380-1395.
113. Саркисов Д.С., Аруин Л.И., Туманов В.П. Морфология компенсаторно-приспособительных процессов // М.: ВИНТИ,1983.- 135с.
114. Селье. Г.Об общем адаптационном синдроме. Москва 1960,-239с.
115. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты) (2-е издание). – Москва: 2014. -408 с.
116. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). //Журнал: Журнал неврологии и психиатрии 2015;115(6) .- С. 115-115
117. Семченко В. В. Структурно-функциональное восстановление нервной ткани головного мозга в постишемическом периоде с позиций представления о провизорности в репаративном гистогенезе / В. В. Семченко, С. С. Степанов, С. И. Ерениев // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2016. - № 2. - С. 98–102.
118. Середенин С.Б., Романова Г.А., Гудашева Т.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В. и др. Нейропротективное и антиамнестическое действие дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга. Бюлл. exper. биол. и мед. 2010; 150(10) .-С. 406-409.

119. Середенин С.Б., Силачев Д.Н., Гудашева Т.А., Пирогов Ю.А., Исаев Н.К. Исследование нейропротекторного действия дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 при индуцированной экспериментальной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии. Бюлл. exper. биол. и мед. 2011; 151(5) .-С. 518-21.
120. Скударнова И. М., Соболева Н. В., Мычка Н. В. Гормоны щитовидной железы: пособие для врачей. Кольцово, 2010. - 32 с.
121. Смирнов А. П. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты - М. : ГЭОТАР-Медиа. 2009. - 368 с.
122. Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты. Пульмонология. 2015; 6.-С.736-742.
123. Сороко С.И. Индивидуальные стратегии адаптации человека в экстремальных условиях // Физиология человека. 2012. Т. 38, № 6.- С. 78-86.
124. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Определение МДА. // современные методы в биохимии. Москва, 1977.- С. 66-68.
125. Степанов А. С. Сравнительная характеристика синаптоархитектоники неокортекса, гиппокампа и миндалевидного комплекса белых крыс в норме и после острой ишемии. // Журнал анатомии и гистопатологии - 2017 Т. 6, № 4.- С.47-54.
126. Строев С.А., Самойлов М.О.//Эндогенные антиоксиданты и гипоксическая толерантность мозга. СПб.: Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, -2007.- 145с.
127. Строев С. А., Тюлькова Е. И., Самойлов М. О., Пелто-Хьюкко М. Т. Сравнение эффектов однократной и трехкратной умеренной гипобарической гипоксии на экспрессию Си, Zn-супероксиддисмутазы в гиппокампе крыс//Нейрохимия, -2012, -том 29, № 3.- С.1— 6.

128. Стропус Р.А., Тамашаускас К.А., Якубаускас Б.В. Применение точечного метода для изучения нервных структур // Общее закономерности морфогенеза и регенерации. Каунас, 1976. -С.68
129. Стулин И.Д., Хубутя А.Ш., Готье С.В., Синкин М.В., Мусин Р.С., Солонский Д.С., Мнушкин А.О., Кашеев А.В., Савин Л.А., Знайко Г.Г. Диагностика смерти мозга: современное состояние проблемы. // Журнал неврологии и психиатрии, 2012. №3.-С. 4-12.
130. Ташкэ К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию. Издательство Румыния 1980, 210 с.
131. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы // 18-е изд.- М. : МЕД пресс-информ, 2014. – 264 с.
132. Трушниковая Т.Н., Медведева Е.Л., Байдина Т.В., Данилова М.А. Мозговой и цилиарный нейротрофические факторы у больных рассеянным склерозом. Ж. неврологии и психиатрии. 2014; 2: -С. 33-36.
133. Угрюмов М.В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе (структурно-функциональные основы). Москва, "Наука", 1989.- 247с.
134. Усенко Л.В., Царев А.В. Сердечно-легочная и церебральная реанимация. // Практическое руководство. — 2-е изд., испр. и доп. — Днепропетровск, 2008. — 47 с.
135. Усенко Л.В., Царев А.В., Кобеляцкий Ю.Ю. Сердечно-легочная и церебральная реанимация: новые рекомендации Европейского совета по реанимации. // Журнал «Медицина неотложных состояний» №3(34) 2011.-С. 1-15.
136. Устинкина Т.И. Общие вопросы эндокринологии мужской половой системы: структурно-функциональная организация, этиопатогенез недостаточности и основные формы нарушений половых желез. Проблемы Эндокринологии. 2007;53(6):34-40.
<https://doi.org/10.14341/probl200753634-40>

137. Хмельницкий О. К., Ступина А. С. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. // Издательство Медицина. 2000.-247с.
138. Хохлов В. Судебная медицина. Руководство 2018. 3 т. Том 14-е изд. - С. 254.
139. Царенко С В. Нейрореаниматология в начале нового тысячелетия // Российский медицинский журнал. Медицина неотложных состояний 2007 - №2(9).- С. 16-22.
140. Цейликман В.Э. Чувствительность к адреномиметикам и содержание окислительно модифицированных белков во внутренних органах со сниженной устойчивостью к гипоксии/ В.Э. Цейликман, А.И. Сеницкий, И.А. Лаптева, А.Б. Горностаева, Л.И. Крупицкая // «Актуальные вопросы современной биохимии», Материалы Всероссийской научнопрактической конференции. – Киров, 2007.-С.167-168.
141. Цейликман В.Э. Влияние повторных стрессорных воздействий с повышенной чувствительностью к гипоксии на окисление белков и липопероксидацию у крыс / Цейликман, И.А. Лаптева, Л.И. Крупицкая, А.И. Сеницкий, Е.А. Лавин, А.Б. Горностаева // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. - 2008. - т. 94, №12. -С. 1407 – 1413.
142. Часовских Н.Ю. Молекулярные механизмы апоптоза при окислительном стрессе. // Автореф. дисс. д. мед. наук. Томск, 2009.- 45 с.
143. Чесноков Н.П., Понукалин Е.В., Жевак Т.Н., Бизенков М.Н. Роль гормонов аденогипофиза в регуляции метаболического, в частности водно-солевого, гомеостаза в условиях нормы и патологии. // Журнал. Медицинские науки. – 2016. – № 1. – С. 58-60

144. Чуканова Е.И. Контраверсии в неврологии — дисциркуляторная энцефалопатия. Современная терапия в психиатрии и неврологии 2014; 5.-С.38—42.
145. Швалев В.Н., Рогоза А.Н., Реутов В.П. и др. Развитие традиций казанской медицинской школы – изучение морфологических основ нервной трофики // Казанский медицинский журнал. 2014. Т.95. №2. -С. 175-180
146. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. Нервная трофика и механизмы ее нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях: возможная роль оксида и диоксида азота // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №3(15).- С.77–82.
147. Жуков Д. А. Биология поведения: гуморальные механизмы.— СПб.: Речь, 2007. -443 с.
148. Якимов И. А, Логинова Е. С. Анализ изменений уровня гормонов щитовидной железы при некоторых видах смерти//Журн: Альманах современной науки и образования, 2017. № 6 .- С.91-92
149. Aden, P., Goverud, I., Liestol, K., Loberg, E. M., Paulsen, R. E., Maehlen, J., Lomo, J. Low-potency glucocorticoid hydrocortisone has similar neurotoxic effects as high-potency glucocorticoid dexamethasone on neurons in the immature chicken cerebellum.// Brain Res.-2008,- 1236-p. 39-48
150. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Role of lipids in brain injury and diseases. // Future Lipidol. -2007.- V.2.- P.403-422.
151. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Phospholipase A(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies. // BMB Rep.- 2008.- V.41.- P.560-567.
152. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Lipid Oxidation and Peroxidation in CNS Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. // Antioxidants & Redox Signaling.- 2010,- V12,- P. 125-169.

153. Antczak A., Ciebiada M., Pietras T. Exhaled eicosanoids and biomarkers of oxidative stress in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Med. Science.* 2012; 8 (2) .- P. 277-285.
154. Ariza Traslavica G.A., Franci C.R. The CRH-R1 receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint sAyata C., Ropper A.H. Ischaemic brain oedema // *J. Clin. Neurosci.* 2011.- V.9. N2.-P. 113-124.
155. Arteaga Cabeza O., Zhang Z., Smith Khoury E., Sheldon R.A., Sharma A., Zhang F., Slusher B.S., Kannan R.M., Kannan S., Ferriero D.M. Neuroprotective effects of a dendrimer-based glutamate carboxypeptidase inhibitor on superoxide dismutase transgenic mice after neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2021 Jan;148:105201. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105201. Epub 2020 Nov 30.PMID.
156. Asuthkar S., Demirkhanyan L., Sun X., Elustondo P.A., Krishnan V. et al. The TRPM8 Protein Is a Testosterone Receptor. *J. Biol. Chem.* 2015; 290(5).-P. 2670-2688. Doi: 10.1074/jbc.M114.610873.
157. 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): -P.14-20. [In Russ.].
158. Avrushchenko M.Sh., Ostrova I.V., Afanasyev A.V. Postresuscitation changes in the cerebellar Purkinje cell populations: an association with protein GRP78 immunoreactivity. 13 th All Russian Conference on Life Support in Critical Conditions. March 28—30, 2011, Moscow. Abstracts. Moscow; 2011. –P. 12. [In Russ.].
159. 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) .- P. 34—39. [In Russ.].

160. 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) .- P. 15. [In Russ.].
161. Ayus J., Achinger S., Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia / //Am J Physiol Renal Physiol. 2008. № 295.- P. 619–624.
162. Bano D., Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. //Stroke. - 2007. - V. 38. № 2. - P. 674-676.
163. Baron J.C., Yamauchi H., Fujioka M., Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2014; 34.- P. 2–18.
164. Behn C., Araneda O. F., An'ibal J. L., Celed'on G., Gonz'alez G. Hypoxia-related lipid peroxidation: Evidences, implications and approaches. //Respiratory Physiology & Neurobiology. - 2007. - V.158. - P. 143-150.
165. Behringer W., Bernard S., Holzer M., Polderman K., Tiaineu M., Roine R.O. Prevention of postresuscitation neurologic dysfunction and injury by the use of therapeutic mild hypothermia // Cardiac Arrest: The science and practice of resuscitation medicine / Ed. by N.A. Paradis, A.R. Halperin, K.B. Kern, V. Wenzel, D.A. Chamberlaine. - 2nd ed. - Cambridge: Cambridge University Press, 2007. - P. 848-884.
166. Bonda D.J., Wang X., Perry G. et al. Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention // Neuropharmacology. 2010; 59 (4-5) .- P.290-294.
167. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111(6) .- P.483-495.

168. Cerchiari E.L. Postresuscitation syndrome // *Cardiac Arrest: The science and practice of resuscitation medicine* / Ed. by N.A. Paradis, A.R. Halperin, K.B. Kern, V. Wenzel, D.A. Chamberlaine. - 2nd ed. - Cambridge: Cambridge University Press, 2007. - P. 817-828.
169. Childs E.W., Tharakan B., Hunter F.A. et al. Apoptotic signaling induces hyperpermeability following hemorrhagic shock // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007. - Vol. 292, N 6. - P. H3179-H3189.
170. Concannon CG, Tuffy LP, Weisova P, Bonner HP, Davila D, Bonner C, Devocelle MC, Strasser A, Ward MW, Prehn JH. AMP kinase-mediated activation of the BH3-only protein Bim couples energy depletion to stress-induced apoptosis. // *J Cell Biol.* - 2010. - V. 189(1). - P. 8394.
171. Cross J. L., Meloni B. P., Bakker A. J., Lee S., and Knuckey N. W. Modes of Neuronal Calcium Entry and Homeostasis following Cerebral Ischemia // *Stroke Research and Treatment.* -2010-: 316862. Published online.
172. Dolinak, D. Global hypoxia per se is an unusual cause of axon injury / D. Doli-nak, C. Smit, D.I. Cralam//*Acta Neuropathol.*-2007.-Vol. 100, №5.- P. 553-560.
173. Droblenkov A.V. Pathological changes of neurons, mesocortical-limbic dopaminergic system in healthy humans and rats. [Morphology. Patologicheskiye izmeneniya neyronov mezokortiko-limbicheskoy dofaminergicheskoy sistemy u zdorovykh lyudey i krys. Morfologiya]. 2010; 149(3). - P. 11-17. (in Russian)
174. 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) .- P. 132—135.
175. Gibson C.L. Cerebral ischemic stroke: is gender important? *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33 (9) .- P. 1355-1361. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.102. PMID: 23756694

176. Herson P.S., Hurn P.D. Gender and the injured brain. *Prog. Brain Res.* 2010; 186: 177-187. DOI: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00012-9. PMID: 21094893
177. Herson P.S., Palmateer J., Hurn P.D. Biological sex and mechanisms of ischemic brain injury. *Transl. Stroke Res.* 2013; 4 (4) .- P. 413-419. DOI: 10.1007/s12975-012-0238-x. PMID: 23930140
178. Hoduleva Yu.N., Asaulenko Z.P., Bairamov A.A., Nikitina I.L., Droblenkov A.V. Degenerativnye izmeneniya neyronov medialnogo arkuatnogo gipotalamicheskogo yadra v modeli muzhskogo gipogonadizma. *Pediatriya.* 2015; 6(3).-P. 62-8. (in Russian)
179. Ilashiguchi, H., Takeda, R., Nishimori, T., Ishida, Y. Prenatal psychological stress causes higher emotionality, depression-like behavior, and elevated activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *//Neurosci. Res.* - 2007, - v. 59. - P. 145-151.
180. Jin Y., Silverman A.J., Vannucci S.J. Mast cell stabilization limits hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Dev Neurosci.* 2007;29(4-5) .- P.373-84. doi: 10.1159/000105478. PMID: 17762205
181. Jin Y, Silverman AJ, Vannucci SJ. Mast cells are early responders after hypoxia-ischemia in immature rat brain. *// Stroke.* - 2009. - V. 40(9). - P. 3107-3112.
182. Kallo I., Vida B., Deli L. et al. Co-Localisation of Kisspeptin with Galanin or Neurokinin B in Afferents to Mouse GnRH Neurones. *J. Neuroendocrinol.* 2011; 24.-P. 464-76.
183. Keil K.P., Abler L.L., Laporta J., Altmann H.M., Yang B., Jarrard D.F., Hernandez L.L., Vezina C.M. Androgen receptor DNA methylation regulates the timing and androgen sensitivity of mouse prostate ductal development. *Dev. Biol.* 2014; 396(2).-P. 237-245
184. Kerver H.N., Wade J. Relationships among Sex, Season and Testosterone in the Expression of Androgen Receptor mRNA and Protein in the Green Anole Forebrain. *Brain Behav. Evol.* 2014; 84(4).-P.303-14.

185. Kettail V.M., Arki A.R. Patofiziologiya endokrinnoi sistemy M.: Binom. 2009. – P. 32—40.
186. Khinev S., Tsoneva D., Dafinova K., Khadzhimitova V. Oxidative stress: unsolved problem in the complex therapy in critically ill patients // *Khirurgiia (Sofia)*. 2007; (6) .- P.27-31.
187. Kishida K.T., Klann E. Sources and targets of reactive oxygenspecies in synaptic plasticity and memory.// *Antioxid. Redox Signal.* - 2007. - V. 9. - P.233-244.
188. Kishida K. T., Klann E. Reactive Oxygen Species, Synaptic Plasticity, and Memory. Oxidative Neural Injury, Contemporary Clinical Neuroscience.// S.C. Veasey (ed.). Humana Press. - 2009. - P. 1-27.
189. Kurinczuk, J. J., White-Koning, M., & Badawi, N. (2010). Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, 86(6) .- P.329–338.
190. Lang J. T., McCullough L. D. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? *J. Transl. Med.* 2008.- P.6: 33.
191. Lee D.Y., Bae D.S., Yoon B.K., Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophinreleasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 12. P. 3050–3054.
192. Lehman M.N., Merkley C.M., Coolen L.M., Goodman R.L. Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals. *Brain Res.* 2010; 1364.-P. 90-102. Doi: 10.1016/j.brainres.2010.09.020.
193. Li J., McCullough L. D. Sex differences in minocyclineinduced neuro protection after experimental stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009; 29 (4).-P. 670—674.
194. Liu S., Li Z., Li J., Siegel C., Yuan R., McCullough L.D. Sex differences in caspase activation after stroke. *Stroke.* 2009; 40 (5) .- P. 1842–1848. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.538686. PMID: 19265047

195. Liu S., Schackel T., Weidner N., Puttagunta R. Biomaterial-supported cell transplantation treatments for spinal cord injury: challenges and perspectives. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11.- P. 430.
196. Martin L. J. Biology of mitochondria in neurodegenerative diseases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2012; 107.- P. 355–415.
197. Mehmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12 ed. 2011.- P. 8.
198. Mishra V. Oxidative stress and role of antioxidant supplementation in critical illness // *Clin Lab.* 2007; 53 (3-4) .- P. 199-209.
199. Mitsushima D., Takase K., Funabashi T., Kimura F. Gonadal steroids maintain 24 h acetylcholine release in the hippocampus: organizational and activational effects in behaving rats. *J. Neurosci.* 2009; 29(12).-P. 3808
200. Moghadami S., Jahanshahi M., Sepehri H., Amini H. Gonadectomy reduces the density of androgen receptor-immunoreactive neurons in male rat's hippocampus: testosterone replacement compensates it. *Behav. Brain Funct.* 2015; 12(1) .- P. 5. Published online 2016, Jan., 28. Doi: 10.1186/s12993-016-0089-9.
201. Novaira H.J., Ng Y., Wolfe A., Radovick S. Kisspeptin increases GnRH mRNA expression and secretion in GnRH secreting neuronal cell lines. *Molec. Cel. Endocrinol.* 2009; 311.- P. 126-34. Doi: 10.1016/j.mce.2009.06.011.
202. Ojeda S.R., Dubay C., Lomniczi A. et al. Gene Networks and the Neuroendocrine Regulation of Puberty. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010; 324(1).-P. 3-11. Doi: 10.1016/j.mce.2009.12.003.
203. Onore C.E., Nordahl C.W., Young G.S. et al. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 10.- P.1016: bio-psych 2012: 05; 004.

204. 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) .-P. 91—96. [In Russ.].
205. 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).-P. 60-65. [In Russ.].
206. 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).-P. 25—28. [In Russ.].
207. 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).-P. 28—33. [In Russ.].
208. Ouyang Y. B., Xu L. J., Emery J. F., Lee A. S., Giffard R. G. Overexpressing GRP78 influences Ca²⁺ handling and function of mitochondria in astrocytes after ischemia-like stress. *Mitochondrion*. 2011; 11 (2) .- P. 279—286.
209. Parker S. J., Kuzniewicz, M., Niki, H., & Wu, Y. W. (2018). Antenatal and intrapartum risk factors for hypoxic-ischemic encephalopathy in a US birth cohort. *Journal of Pediatrics*, 203.- P. 163–169.
210. 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.-P. 257—266.
211. Polyakova T.I. Comparative regeneration of the pancreas in conditions of imbalance of glucocorticoid hormones. // *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potenciala*. 2013; 504-6. Russian.

212. Rayasam A., Fukuzaki Y., Vexler Z.S. Microglia-leucocyte axis in cerebral ischaemia and inflammation in the developing brain. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 Sep;233(1):e13674. doi: 10.1111/apha.13674. Epub 2021 May 30. PMID: 33991400
213. Ronnekleiv O.K., Kelly M.J. Kisspeptin Excitation of GnRH Neurons. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 784.-P.113-31.
214. Rugarli E. I. Mitochondrial quality control: a matter of life and death for neurons. *J. EMBO*. 2012;31 (6) .- P. 1336–1349.
215. Serdar M., Kempe K., Rizazad M., Herz J., Bendix I., Felderhoff-Müser U., Sabir H. Early Pro-inflammatory Microglia Activation After Inflammation-Sensitized Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Front Cell Neurosci*. 2019 May 24;13:237. doi: 10.3389/fncel.2019.00237. e Collection 2019. PMID: 31178702
216. Shibata N, Kobayashi M. The role for oxidative stress in neurodegenerative diseases *Brain Nerve*. 2008 Feb;60(2) .- P.157-170.
217. Smith M.D., Jones L.S., Wilson M.A. Sex differences in hippocampal slice excitability: role of testosterone. *Neurosci*. 2010; 109(3).-P. 517-30. PMID: 11823063.
218. Soguel L., Chiolero R.L., Ruffieux C., Berger M.M. Monitoring the clinical introduction of a glutamine and antioxidant solution in critically ill trauma and burn patients//*Nutrition*. 2008; 24 (11-12) .- P. 1123-1132.
219. Sorensen K., Mouritsen A., Aksglaede L., Hagen N.P., Mo gensen S.S., Juul A. Recent secu lartrends in pubertal timing: im pli cati ons for evalution and diagnosisof pre cociouspuberty. *Horm. Res. Paediatr*. 2012; 77(3) .- P.137-145. Doi:10.1159/000336325.
220. Strbian D., Kovanen P.T., Karjalainen-Lindsberg M.L, Tatlisumak T., Lindsberg P.J. An emerging role of mast cells in cerebral ischemia and hemorrhage. *Ann Med*. 2009;41(6).- P. 438-50. doi:10.1080/07853890902887303. PMID: 19412821.

221. Sumiyoshi A., Nonaka H., Kawashima R. Sexual differentiation of the adolescent rat brain: A longitudinal voxel-based morphometry study. *Neurosci. Lett.* 2017; 642.-P. 168-73. Doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.023.
222. Vangilder R.L., Rosen C.L., Barr T.L. et al. Targeting the neurovascular unit for treatment of neurological disorders. *Pharmacol Ther* 2011; 130:3.- P.13-15
223. 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).-P. 97—102. [In Russ.].
224. Volkov A.V., Moroz V.V., Ezhova K.N., Zarzhetsky Yu.V. Role of sexual steroids in the restorative period after clinical death. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2008; 4 (1) .- P. 18—20. [In Russ.].
225. 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) .- P. 488—498.
226. Wray S. Gonadotropin-Releasing Hormone: GnRH-1 System. *Encyclopedia of Neuroscience.* 2009; 4.-P. 967-73.
227. Wu D., Lin G., Gore A.C. Age-related Changes in Hypothalamic Androgen Receptor and Estrogen Receptor α in Male Rats. *J. Comp. Neurol.* 2009; 512(5).-P. 688-701
228. Wu D., Gore A.C. Changes in Androgen Receptor, Estrogen Receptor α , and Sexual Behavior with Aging and Testosterone in Male Rats. *Horm. Behav.* 2010; 58(2).-P.306-16.
229. Yang J. P.,Liu H. J.,Yang H.,Feng P. Y. Therapeutic time window for the neuroprotective effects of NGF when administered after focal cerebral ischemia. *Neurol. Sci.* 2011; 32 (3) .- P. 433—441.
230. Yung Y., Rosenberg G.A. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke* 2011; 42: 11: 3323—3328.

231. Zhoi H. V., Lv T.M., Shen P., Wang M. L., Luo B. D. Protective effects of nerve growth factor vs Danshen on hippocampal neuron against global ischemia!reperfusion injury in gerbils. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2011; 31 (6) .- P. 965-969.
232. Zille M., Farr T.D., Przesdzing I. et al. Visualizing cell death in experimental focal cerebral ischemia: promises, problems, and perspectives. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2012; 32.- P. 213-231.
233. Zuo W., Zhang W., Chen N.H. Sexual dimorphism in cerebral ischemia injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 711 (1-3) .- P. 73-79. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.04.024. PMID: 23652162

А.Г. КАРАБАЕВ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЯ
ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ
В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Самарканд: “Fan bulog‘i” – 2022. 104 стр.

**Редактор: Ҳ.Асланова
Тех.редактор: У.Исламов**

Подписанов печать 23.11.2022 й. Формат бумага 60X84 ¹/₁₆.
Гарнитура “Times”. Усл.печ.л. 6,5. Тираж 50 экз. Заказ №7/5.

**Издательство ООО “Fan bulog‘i”
г.Самарканд, С.Бухорий, 1^а-11.**

ISBN - 978-9943- 8720-0-4

*Отпечатано в типографии СП «Sardor poligraf»
Самаркандская область, Самаркандский район, СГМ “Хишрав”.*

ISBN - 978-9943-8720-0-4



9 789943 872004