

**Байбурина Гульнар Анузовна**

**МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ АДАПТАЦИОННО-  
КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ  
ПЕРИОДЕ У ЖИВОТНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОЙ  
УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ**

**14.03.03 - патологическая физиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Доктор медицинский наук, доцент **Нургалева Елена Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Юшков Борис Германович** – член-корр. РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии

**Синицкий Антон Иванович** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, исполняющий обязанности заведующего кафедрой биологической химии (биохимии) имени Р.И. Лифшица

**Власова Татьяна Ивановна** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», профессор кафедры нормальной и патологической физиологии

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г. в «\_\_\_» часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора медицинских наук Д 208.102.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета <http://www.usma.ru>, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [www.vak3.ed.gov.ru](http://www.vak3.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Базарный Владимир Викторович**

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Профилактика и терапия постреанимационных осложнений, полноценное восстановление после тяжелой ишемии является одной из важнейших задач фундаментальной медицины (Аврущенко А.Ш., 2012; Долгих В.Т. и др., 2015). Внезапное прекращение эффективного кровообращения может быть следствием выраженных нарушений гомеостаза, обусловленных поражением не только сердечно-сосудистой системы, но и других органов. Патология, связанная с острым нарушением кровообращения органов и последующей их дисфункцией, занимает ведущее место в структуре смертности во всем мире (Кириллов В.В., 2016; Мишина Т.П., 2016). По данным Американской Ассоциации сердца (2014 г.) после внезапной остановки сердца во внегоспитальных условиях выживает только 12%, а в условиях госпиталя 25% пациентов. Кардиоваскулярная смертность в России среди лиц трудоспособного возраста в 3-6 раз выше, чем в странах Евросоюза (Старинская М.А. и др., 2017).

По-прежнему актуальна проблема ишемического повреждения мозговой ткани, что объясняется широким распространением патологии, а также высокими показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидизации. Ишемия головного мозга занимает второе место среди причин смертности в Российской Федерации, около половины больных с этой патологией умирает в течение первого года после постановки диагноза (Гребенчиков О.А. и др., 2014). Высокой летальностью сопровождаются также черепно-мозговые травмы (Русаков В.В., Долгих В.Т., 2009), ишемическая острая почечная недостаточность (Герасимова О.Ю. и др., 2016), острый панкреатит (Морозов С.В. и др., 2015).

В основе развития большинства критических состояний лежат два взаимосвязанных процесса – гипоксия, с одной стороны, и реоксигенация, с другой (Гринев М.В., Бромберг Б.Б., 2012; Долгих В.Т. и др., 2017). Гипоксия, прогрессивно нарастающая во время клинической смерти, является пусковым фактором развития сложного комплекса патологических (Рябов Г.А., 1988; Коняева Т.П., Долгих В.Т., 2004) и компенсаторно-приспособительных реакций (Евтушенко А.Я., 1985; Коваленко Н.Я., 1999). Восстановление кровообращения и самостоятельного дыхания в раннем периоде оживления не приводит к быстрой нормализации кислородного режима организма (Неговский В.А., Мороз В.В., 2000); длительно сохраняется централизация кровообращения, ограничивающая доставку кислорода к внутренним органам (Евтушенко А.Я., 1985). Тотальная гипоксия органов и тканей, развивающаяся во время клинической смерти, и последующая реперфузия при оживлении приводят к возврату токсических метаболитов в общий кровоток с развитием системных осложнений (Шугаев А.И., Вовк А.В., 2005; Власов А.П. и др., 2017).

Системные осложнения, вызванные остановкой кровообращения, после успешной реанимации развиваются более чем у 80% пациентов, из которых только 20% выживают в течение полугода (Гребенчиков О.А. и др., 2014). Основной причиной летальности является функциональная несостоятельность различных органов, ведущим механизмом формирования которой считается си-

стемное нарушение микроциркуляции, приводящее к развитию циркуляторной и гемической гипоксии с развитием энергодефицита клеток различных органов (Морозов С.В. и др., 2015, Порядин Г.П. и др., 2016). Наибольшую опасность для жизнедеятельности представляют неврологические нарушения, которые могут быть отсрочены, а также нарушения функции сердца и почек (Гринев М.В., Бромберг Б.Б., 2012; Гребенчиков О.А. и др., 2014).

Несмотря на очевидные различия триггерных механизмов, внезапная остановка кровообращения вызывает развитие тяжелой повреждающей гипоксии с метаболическими сдвигами, которые в биологических системах достаточно стереотипны: активизация процессов гликолиза, липолиза, протеолиза, развитие метаболического ацидоза, разобщение окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, подавление энергозависимых реакций в клетках и ряд других (Долгих В.Т. и др., 2007; Семенов Х.Х. и др., 2011; Шустов Е.Б. и др., 2013). Однако степень повреждения и возможности восстановления организма после гипоксического воздействия чрезвычайно вариабельны.

В любой популяции неинбредных животных существуют особи, отличающиеся по устойчивости к гипоксии (Березовский В.А., 1978; 1985). Защитно-компенсаторный ответ на острую гипоксию и его нейрогуморальная регуляция у животных с различной устойчивостью к гипоксии различаются в широком диапазоне параметров, которые сохраняются на системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях и, безусловно, могут определять выживаемость животных после тяжелой острой гипоксии и восстановление функций (Зарубина И.В., 2005; Жукова А.Г. и др., 2010). В основе различий в ответной реакции организма на экстремальные воздействия лежат генетически детерминированные физиолого-биохимические реакции, имеющие в ряде случаев выраженную ткане- и органоспецифичность (Хачатурьян М.Л. и др., 1996; Сазонтова Т.Г. и др., 1996). Исследованиями Лукьяновой Л.Д. и соавт. (2000, 2004) установлены генетически детерминированные различия в функционировании митохондриального ферментного комплекса I дыхательной цепи, выявляющиеся во всех тканях животных с разным фенотипом устойчивости к гипоксии. Соответственно, функциональные и метаболические последствия дефицита кислорода в организме могут иметь свои особенности, влияющие на выживаемость и характер течения постреанимационного периода у животных, устойчивых и неустойчивых к гипоксии, однако такого рода комплексные исследования нами в литературе не обнаружены. Поэтому выяснение закономерностей и механизмов развития адаптивных и патологических процессов в зависимости от устойчивости к гипоксии является основой для разработки новых подходов и технологий для профилактики и терапии постреанимационных осложнений.

При реперфузии кислород из жизненно необходимого компонента физиологических реакций окислительного метаболизма превращается в участника патологических окислительных реакций (Долгих В.Т. и др., 2017). Бимодальный механизм ишемии-реперфузии усугубляет дистрофические и некробиотические изменения клеток и приводит к масштабным последствиям, описываемым в литературе как оксидативный стресс (Гринев М.В., Бромберг Б.Б., 2012; Гребенчиков О.А. и др., 2014). Уже в первые минуты и часы после патогенного воздействия формируется тяжелая тканевая гипоксия с нарушением кисло-

родтранспортной функции дыхательной цепи (Лукьянова Л.Д., 2004) и активацией свободнорадикального окисления липидов. Быстрое истощение антиоксидантных систем вызывает развитие тяжелого окислительного стресса, что сопровождается окислительной модификацией различных структур клеток организма с изменением их функций (Меерсон Ф.З., 1994; Сазонтова Т.Г. и др., 1996; Зарубина И.В., 2005).

Реализация адаптивно-компенсаторных реакций при острой гипоксии требует координации большого количества метаболических процессов, включая свободнорадикальное окисление (СРО), осуществляемой при участии гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) (Колесникова Л.И., Сеницкий А.И., 2015). Отклонения в функциональном состоянии нейроэндокринной системы, зависящие от скорости, вида и интенсивности стрессорного воздействия, а также дисрегуляция механизмов обратной связи, вызывают развитие дезадаптивных состояний, приводящих, в ряде случаев, к гибели организма (Sapolsky R.M. et al., 2000). Кортикостероиды через активацию кортикостероидных рецепторов обеспечивают отрицательную обратную связь для ГГАС (Pariante S.M., Lightman S.L., 2008; Thomson F., Craighead M., 2008). Особенности гормональной адаптивной системы и окислительных процессов (Сеницкий А.И., 2014), гормон-рецепторных взаимоотношений в жизненно важных органах могут обуславливать изменения, характерные для организмов с разной устойчивостью к гипоксии, и определять прогноз после реанимации. Однако в настоящее время данные о взаимном влиянии механизмов нейрогуморальной регуляции и СРО после перенесенной тяжелой гипоксии все еще недостаточны и зачастую разрозненны. Поэтому актуальным представляется проведение комплексного исследования механизмов нейрогуморальной и метаболической компенсации у животных с различными формами индивидуальной резистентности к гипоксии, влияющих на выживаемость и восстановление функций после реанимации.

**Цель исследования** – выявление механизмов, обуславливающих особенности реализации адаптационно-компенсаторных процессов в постреанимационном периоде у животных с разной устойчивостью к гипоксии.

**Задачи исследования:**

1. Выявить особенности нейрофизиологических механизмов восстановления функций высшей нервной деятельности у крыс в зависимости от резистентности к гипоксии при 35-суточном мониторинге после моделирования остановки системного кровообращения, сопоставить их с динамикой центральных кортикостероидных рецепторов.

2. Охарактеризовать гистологические и иммуногистохимические особенности ишемически-реперфузионных повреждений коры головного мозга у крыс с разной устойчивостью к гипоксии.

3. Выявить особенности динамики гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у крыс с разной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде во взаимосвязи с изменениями содержания центральных глюко- и минералокортикоидных рецепторов.

4. Оценить влияние перенесенного критического состояния на динамику содержания центральных и периферических глюко- и минералокортикоидных

рецепторов в жизненно важных органах у животных с разной устойчивостью к гипоксии.

5. Выявить особенности свободнорадикального окисления и состояния антиоксидантной защиты в гомогенатах тканей и крови в восстановительном периоде после реанимации у крыс с различной устойчивостью к гипоксии и сопоставить их с изменениями гормонального профиля и содержания центральных и периферических кортикостероидных рецепторов.

6. Оценить эффективность патогенетически направленного действия препарата с комплексным антигипоксическим и антиоксидантным действием на показатели функций высшей нервной деятельности, оксидативного статуса и гормонального профиля экспериментальных животных с разной устойчивостью к гипоксии в динамике постреанимационного периода.

### **Новизна исследования**

Впервые в динамике постреанимационного периода после остановки системного кровообращения выявлены разнонаправленные изменения динамики нейроэтологических показателей, характеризующих эмоциональную тревожность: у крыс с высокой резистентностью к гипоксии отмечается прогрессирующее усиление тревожности, у животных с низкой устойчивостью – подавление. Впервые выявлена корреляционная связь показателей, характеризующих эмоциональную тревожность, и маркеров окислительного стресса в ЦНС. Установлена сопряженность динамики содержания глюко- и минералокортикоидных рецепторов и их соотношения в гиппокампе и эмоциональной компоненты поведенческих реакций, прослеживающаяся в ходе всего восстановительного периода.

Впервые выявлены особенности в реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на действие гипоксии, обусловленной остановкой системного кровообращения, и последующей реоксигенации крыс с разным типом устойчивости к гипоксии. Показано, что в основе дизрегуляции механизмов обратной связи у низкоустойчивых к гипоксии животных лежат нарушения функциональных взаимоотношений центральных кортикостероидных рецепторов, проявляющиеся резким снижением уровня минералокортикоидных и превалированием содержания глюкокортикоидных рецепторов. Установлено, что на функциональность центральных кортикостероидных рецепторов оказывают влияние особенности окислительного стресса в ЦНС, сопряженные с устойчивостью к гипоксии. У низкоустойчивых к гипоксии крыс, в отличие от высокоустойчивых, в ЦНС наблюдается преобладание процессов окислительной модификации белков, что отражается на содержании и чувствительности центральных кортикостероидных рецепторов.

Получены новые данные, характеризующие особенности свободнорадикальных процессов в тканях после перенесенного критического состояния и их взаимосвязи с гормональными изменениями, с динамикой уровня периферических кортикостероидных рецепторов и степенью устойчивости к гипоксии. Выявлена реципрокность динамики окислительной модификации белков и липопероксидации, сохраняющаяся на всем протяжении постреанимационного периода во всех исследованных тканях: у высокоустойчивых к гипоксии животных свободнорадикальной деструкции подвергаются в большей степени липи-

ды, а у низкоустойчивых – белки. Показано, что на динамику содержания кортикостероидных рецепторов в тканях, их соотношение и функциональность оказывает влияние интенсивность окислительного стресса. Высокая напряженность карбонильного стресса у животных неустойчивых к гипоксии в раннем постреанимационном периоде вызывает значительное снижение уровней глюко- и минералокортикоидных рецепторов, сопровождаемое их десенситизацией; в позднем постреанимационном периоде баланс рецепторов резко сдвигается в сторону преобладания минералокортикоидных рецепторов. Установлено, что высокая конститутивная устойчивость к гипоксии в раннем постреанимационном периоде обеспечивает в периферических тканях экранирование биомолекул от окислительного повреждения и сохранение чувствительности рецепторного аппарата к гормональной стимуляции, а в позднем – способствует адаптивному смещению рецепторного баланса в пользу глюкокортикоидных рецепторов.

Показан положительный эффект применения препарата с комплексным антигипоксическим и антиоксидантным действием в восстановительном периоде после остановки кровообращения. Установлено, что использование препарата в этих условиях приводит к ингибированию процессов свободнорадикального окисления, повышению активности основных антиоксидантных ферментов. Впервые показано, что применение препарата с комплексным антигипоксическим и антиоксидантным действием способствует нормализации функциональных взаимоотношений в ГГАС, а также гормон-рецепторного взаимодействия.

#### **Научная и практическая значимость**

Установлено, что особенности реализации адаптационно-компенсаторных процессов в постреанимационном периоде у животных, отличающихся по исходной чувствительности к гипоксии, связаны с нарушением баланса кортикостероидных рецепторов в гиппокампе и периферических тканях.

Установлена ведущая роль свободнорадикального механизма в расстройствах кортикостероидной рецепции, нарушающих адаптивную глюкокортикоидную регуляцию и усугубляющих дестабилизацию гомеостаза с высоким риском развития системных осложнений.

В приложении к животным с разной устойчивостью к гипоксии показана роль центральных и периферических кортикостероидных рецепторов в патогенезе дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Полученные данные позволяют дополнить и расширить известную функционально-метаболическую характеристику животных устойчивых и неустойчивых к гипоксии динамическими особенностями функционирования рецепторов, осуществляющих реализацию эффектов адаптивных кортикостероидных гормонов. Результаты исследования могут быть использованы в разработке новых протоколов терапии препаратами экзогенных глюкокортикоидов, а также блокаторами кортикостероидных рецепторов.

Совокупность данных, характеризующих особенности динамики уровня альдостерона и соотношения интенсивности липопероксидации и окислительной модификации белков в крови, может быть использована в качестве прогностических критериев устойчивости к гипоксии.

Показано, что эффективность фармакологической коррекции нарушений, возникающих в постреанимационном периоде, препаратом с комплексным антигипоксическим и антиоксидантным действием зависит от устойчивости к гипоксии и подтверждает свободнорадикальный механизм формирования дезадаптации. Изменения гормон-рецепторного взаимодействия на фоне патогенетической терапии носят адаптивный характер, выраженность которого зависит от фенотипа устойчивости к гипоксии.

### **Внедрение в практику**

Результаты работы используются в научной и учебной работе кафедр нормальной физиологии, патофизиологии Башкирского государственного медицинского университета, физиологии и общей биологии Башкирского государственного университета, кафедры общей биологии и физиологии Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета, кафедры патофизиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, кафедры патофизиологии Казанского государственного медицинского университета.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Тяжелая гипоксия, вызванная пятиминутной остановкой системного кровообращения, вызывает развитие выявляемых на всем протяжении 35-суточного мониторинга структурных, гормональных, нейрофизиологических нарушений, выраженность которых зависит от исходной чувствительности к гипоксии.

2. Интенсивность свободнорадикального окисления после перенесенного критического состояния и реанимации имеет особенности, связанные с устойчивостью к гипоксии: у животных с исходно низкой устойчивостью к гипоксии преобладают процессы окислительной модификации белков, а с высокой – перекисное окисление липидов. Выявленные закономерности прослеживаются во всех исследованных тканях.

3. На стрессовую трансформацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в постреанимационном периоде оказывают влияние изменения содержания и соотношения центральных кортикостероидных рецепторов.

4. Особенности реализации адаптационно-компенсаторных процессов в постреанимационном периоде у животных, отличающихся по исходной чувствительности к гипоксии, связаны с нарушением баланса кортикостероидных рецепторов в периферических тканях.

5. Применение препарата с комплексным антигипоксическим и антиоксидантным действием в качестве средства патогенетической коррекции способствует нормализации функций высшей нервной деятельности, показателей оксидативного статуса, гормонального профиля и гормон-рецепторных функциональных взаимоотношений.

### **Степень достоверности, личное участие автора**

Представленные в работе данные получены лично автором или при его непосредственном участии во всех этапах экспериментальных исследований. Достоверность научных результатов и обоснованность выводов подтверждается достаточным объемом экспериментальных исследований, использованием современных методов, адекватных поставленным целям и задачам, актами внед-

рения результатов работы в учебный процесс и проверки первичной документации; статистической обработкой полученных данных и публикацией материалов диссертации в статьях, докладах на научных конференциях.

### **Апробация результатов**

Основные положения работы изложены и представлены на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы патологии» (Уфа, 2004); на международной конференции «О результатах и перспективах научной и инновационной деятельности кафедр БГМУ» (Уфа, 2012); на V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» (Новосибирск, 2013); на международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (Санкт-Петербург, 2015); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биохимические научные чтения памяти акад. РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2016); на 1 международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук» (Praga, Czech Republic, 2016); на международной научно-практической конференции «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» (Челябинск, 2016); на VII и X Российских научно-практических конференциях «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2015, 2018).

### **Публикации**

Соискатель имеет 110 опубликованных работ, из них по теме диссертации – 35 научных работ общим объемом 168 страниц, в том числе 21 статья в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 2 патента на изобретение. 11 работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 315 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения и выводов.

Библиографический указатель включает 444 источников, из них 177 на русском языке, 267 – на иностранном. Работа содержит 34 таблицы, 54 рисунка.

### **Материалы и методы исследования**

Экспериментальные исследования были проведены на здоровых половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 200-220 г в соответствии с этическими принципами, декларированными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986). Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствовали нормативам, определенным в Приказе Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Животных содержали на стандартном рационе вивария при свободном

доступе к воде. Опыты проводили в первой половине дня. Условия проведения экспериментов для контрольных и опытных групп были идентичными.

За неделю до начала экспериментов проводили тестирование крыс на устойчивость к гипоксии по методике (Лукьянова Л.Д., 2004), в нашей модификации (Байбурина Г.А. и др., 2015). Острая остановка системного кровообращения воспроизводилась по методике Корпачева В.Г. (1982) путем пережатия сосудисто-нервного пучка сердца под общим эфирным наркозом. Было проведено две серии экспериментов.

В первой серии модель пережатия сосудисто-нервного пучка была выполнена на 661 крысе, из которых 376 были низкоустойчивыми (НУ), а 285 – высокоустойчивыми (ВУ) к гипоксии. В контрольных группах было по 30 крыс. Во вторую серию экспериментов было взято 466 крыс – 260 низкоустойчивых (из них 134 контрольные) и 206 высокоустойчивых к гипоксии (из них 103 контрольные).

Раствор цитофлавина (0,2 мл лекарственного препарата «Цитофлавин» в 0,1мл 0,9% раствора NaCl) вводили в течение 10 суток ежедневно однократно внутривенно в хвостовые вены крыс. При выборе режима дозирования руководствовались общепринятыми экспериментальными подходами (Цыган Н.В., 2013; Миронов А.Н. и др., 2013; Кукес В.Г. и др., 2015). Контрольным животным вместо цитофлавина в том же объеме и в те же сроки вводили физиологический раствор.

Для количественной оценки неврологического статуса крыс использовался показатель общего состояния животного, представляющий сумму баллов на данный момент исследования, предложенный Лысенковым С.П. (1982) в модификации (Идрисова Л.Т. и др., 1999). Исследование ВНД по уровню ориентировочно-исследовательской активности и эмоционально-психических реакций проводили с использованием тестов «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» в модификации (Атрошенко О.Н., 1999).

Гормональный профиль плазмы крови (кортикотропин, кортикостерон, альдостерон) изучали иммунорадиометрическим методом с использованием стандартных тест-систем фирмы IMMUNOTECH (Франция).

Содержание глюко- и минералокортикоидных рецепторов в тканевых гомогенатах определяли методом иммуноферментного анализа, используя стандартные тест-наборы ELISA Kit (Китай) фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Соотношение рецепторов вычисляли по формуле  $ГР/ГР_{контр} : МР/МР_{контр}$ .

Процессы липопероксидации оценивали по уровню накопления продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой с помощью набора реактивов «ТБК-АГАТ» (фирма ООО «АГАТ-МЕД», Москва). Определение базального уровня карбонилирования белков и интенсивности металл-катализируемого окисления проводили по их реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей спектрофотометрической регистрацией продуктов взаимодействия – динитрофенилгидразонов (Арутюнян А.В. и др., 2000; Дубинина Е.Е., 2006). Активность супероксиддисмутазы исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем «RANSOD» фирмы «Randox Laboratories Ltd» (Великобритания), активность каталазы оценивали по методу Королюка М.А. (1988), содержание восстановленного глутатиона определяли по Patterson

et al., в модификации Путилиной (1982). Показатели антиоксидантной активности крови определяли с использованием стандартных тест-систем: «Biotrin High Sensitivity Alpha GST EIA» (США) – глутатионпероксидаза,  $\alpha$ -глутатион-S-трансфераза, «Randox Laboratories Ltd» (Великобритания) – общая антиоксидантная активность крови.

Морфологический раздел работы был выполнен совместно со специалистами отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России. Морфологию коры головного мозга изучали методом световой микроскопии окраской гематоксилином и эозином и толуидиновым синим. Морфометрия препаратов проводилась визуально-синкретическим (полуколичественным) методом (Автандилов Г.Г., 1990), при котором интенсивность повреждения ранжировалась по баллам: 0 – отсутствие патологических изменений; 1 – слабая степень изменений; 2 – умеренно выраженные изменения; 3 – сильная выраженность изменений. Степень альтерации астроцитов оценивали с помощью иммуногистохимического метода с диаминобензидин-детекцией антител к глиофибрилярному кислому протеину (glial fibrillary acidic protein – GFAP), являющемуся специфическим маркером астроцитов (Zhu H., 2007). Количественную оценку гистологических изменений проводили с использованием морфометрической программы ImageJ (NIH, США). Подсчитывали количество клеток на  $1 \text{ мм}^2$  среза.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0. Описательная статистика данных проводилась в виде средней и среднеквадратичного отклонения  $M \pm \sigma$ . После проверки изучаемой выборки на нормальность распределения (критерий Шапиро-Уилкса) полученные данные обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения статистическую значимость различий определяли, используя непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для выявления связи признаков использовали корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Особенности стрессовой трансформации нейрогуморальной системы и проявления оксидативного стресса в центральной нервной системе в зависимости от исходной устойчивости к гипоксии

На результат реанимации оказала влияние резистентность к гипоксии: среди ВУ крыс доля успешно оживленных была выше (89,6%), чем среди НУ (74,7%), кроме того, ВУ животные опережали НУ по срокам восстановления основных параметров жизнедеятельности во время реанимации.

Летальность в постреанимационном периоде у ВУ крыс была ниже (17,6%), чем в оппозитной группе (25,3%), причем случаи смертельных исходов фиксировались только в первые 7 суток, в то время как у НУ встречались вплоть до 21-х. Восстановительные процессы в ЦНС у ВУ животных характеризовались более быстрой положительной динамикой, что отражалось на величине показателя общего состояния животного (Лысенков С.П., 1982) (рисунок 1).

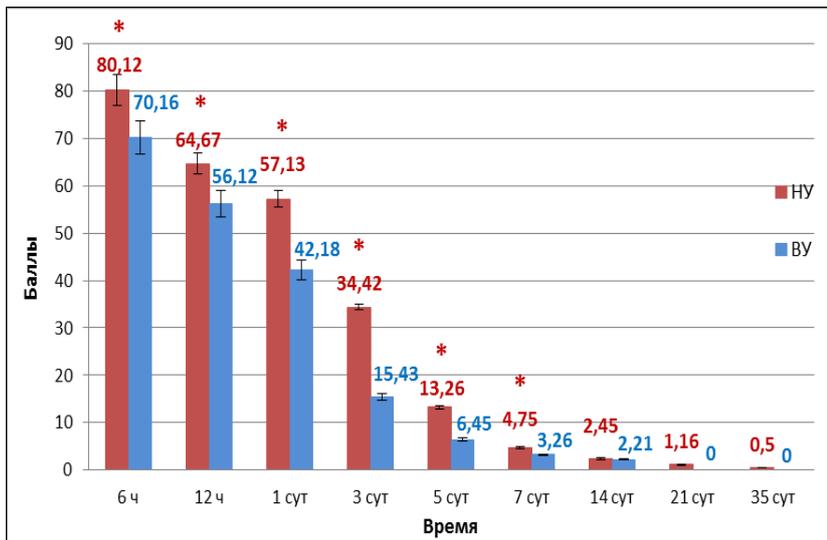


Рисунок 1 – Динамика показателя общего состояния крыс с разной устойчивостью к гипоксии в восстановительном периоде после остановки системного кровообращения, выраженного в баллах  
Примечание: \* – статистически значимые различия между группами ВУ и НУ,  $p \leq 0,05$ .

Для иллюстрации нейрофизиологических особенностей восстановления функций ВНД у крыс в зависимости от резистентности к гипоксии исследовали характер патогистологических изменений в коре головного мозга. Для объективизации сравнительного анализа структурные изменения, ранжированные по баллам, оценивали по следующим гистологическим категориям: 1. цитоархитектоника – пространственное расположение, форма и количество нейронов, соответствие слоистости расположения нейронов нормальному строению коры; 2. глиоархитектоника – общее строение и пространственное соотношение элементов нейроглии; 3. дистрофия нейронов – внутриклеточные изменения, четкость визуализации мембран, наличие цитоплазматической зернистости и степень вакуолизации; 4. повреждение сосудов микроциркуляторного русла коры головного мозга – степень мукоидного набухания сосудистых стенок и выраженность периваскулярного отека.

Оценка изменений полуколичественным методом показала, что интенсивность нарушений у НУ животных была статистически значимо выше во все контрольные отрезки наблюдения, при этом наибольшая выраженность гистологических изменений у НУ крыс отмечалась на 14-е сутки, а у ВУ на 21-е (рисунок 2). К окончанию эксперимента у ВУ крыс восстанавливалась цитоархитектоника нейронов в гистологическом строении коры головного мозга, а неврологическая картина соответствовала таковой у контрольных животных. У НУ крыс стойкие патогистологические сдвиги, характеризующиеся умеренными и тяжелыми дистрофическими повреждениями нейронов с нарушением слоистости, глиоархитектоники, а также выраженными изменениями в микроциркуляторном сосудистом русле (рисунок 3), сохранялись вплоть до 35-х суток эксперимента с выявлением на этом фоне отдельных очаговых неврологических нарушений (мышечная гипо- или гипертония, выпадение отдельных рефлексов и пр.).

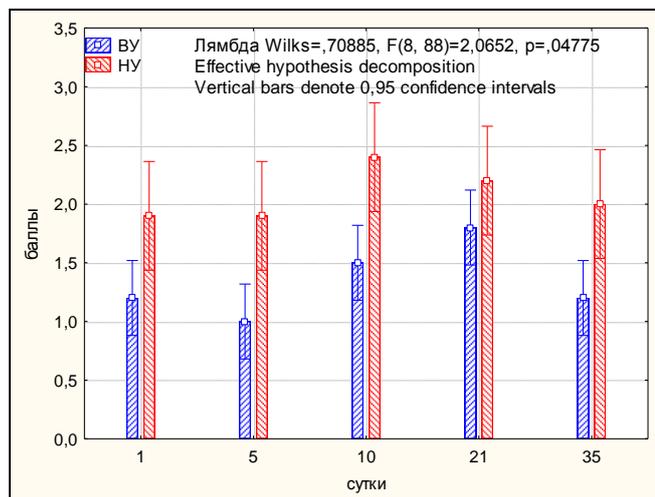


Рисунок 2 – Интенсивность структурных повреждений в коре мозга в динамике постреанимационного периода в зависимости от устойчивости к гипоксии

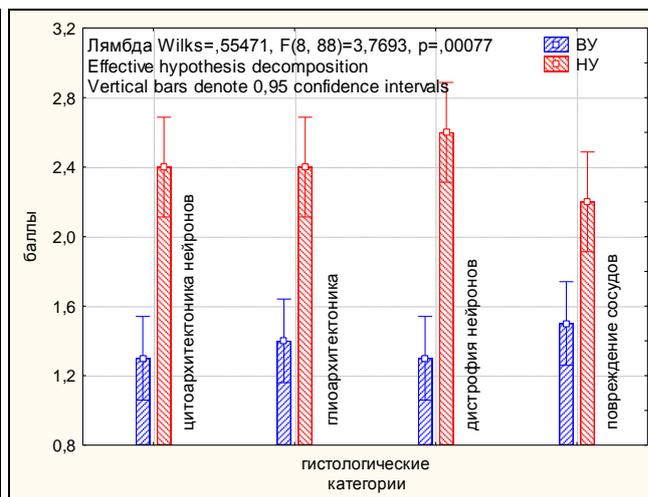


Рисунок 3 – Сравнительный анализ интенсивности повреждения коры мозга по гистологическим категориям в зависимости от устойчивости к гипоксии

Иммуногистохимическое исследование коры больших полушарий выявило существенные различия в экспрессии маркера повреждения глиального фибриллярного кислого протеина, зависящие от резистентности к гипоксии (таблица 1). У ВУ животных с первых же суток постреанимационного периода наблюдалось постепенное нарастание количества GFAP<sup>+</sup>-астроцитов с параллельным увеличением средней площади их тел вследствие гипертрофии цитоплазмы, экспрессирующей белок, а также удлинением отростков. Эти регенеративные изменения достигали максимума к 14-м суткам и, в целом, носили адаптивный характер, отграничивая зону некроза и аутоиммунного воспалительного процесса (Sofroniew M.V., 2009; Pekny M. et al., 2012). Повышенная экспрессия GFAP у ВУ животных сохранялась до окончания периода наблюдения, однако сопровождалась некоторым снижением клеточной плотности.

Таблица 1 – Морфометрические показатели глиальных клеток фронтальной зоны коры больших полушарий головного мозга у экспериментальных животных в динамике восстановительного периода, М±σ, n=10

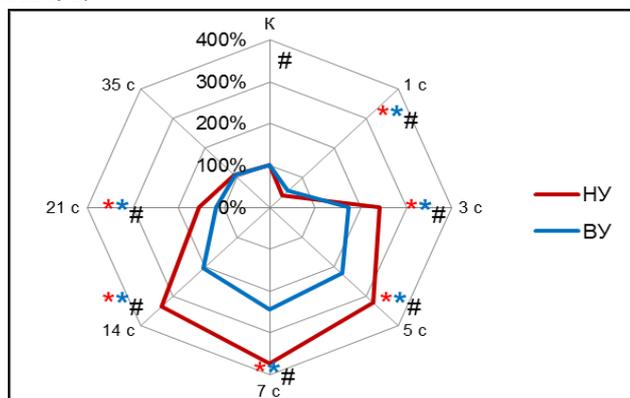
Периоды наблюдения	ВУ к гипоксии крысы			НУ к гипоксии крысы		
	Количество GFAP <sup>+</sup> -астроцитов в мм <sup>2</sup>	Длина отростков астроцитов, мкм	Площадь тел астроцитов, мкм <sup>2</sup>	Количество GFAP <sup>+</sup> -астроцитов в мм <sup>2</sup>	Длина отростков астроцитов, мкм	Площадь тел астроцитов, мкм <sup>2</sup>
Контр	590,0±118,98	18,2±3,18	6,7±1,42	610,5±141,67	17,3±3,59	5,9±1,14
1 сут	624,5±122,78	14,6±3,11*	8,4±1,48*	348,5±72,40*#	6,8±1,28*#	3,5±0,55*#
3 сут	685,8±81,60	15,2±2,59*	8,8±1,79*	397,0±85,86*#	8,5±1,90*#	4,5±1,00*#
5 сут	738,6±74,43*	15,7±2,98	7,5±1,44	432,7±98,57*#	9,1±1,76*#	4,0±0,91*#
7 сут	703,6±125,34*	16,7±2,97	7,9±1,35	401,5±78,32*#	8,8±1,87*#	4,1±0,76*#
14 сут	967,7±205,03*	24,6±3,53*	12,4±2,81*	428,5±84,00*#	6,7±1,35*#	4,9±0,82*#
21 сут	848,5±177,98*	22,4±4,17*	5,7±1,38	512,8±104,73*#	8,6±1,76*#	3,6±0,84*#
35 сут	839,0±175,15*	23,5±3,63*	4,2±0,92*	520,3±112,00*#	12,5±2,14*#	3,9±0,92*

Здесь и далее: значимость различий \* – с контролем, # – между группами ВУ и НУ, p<0,05

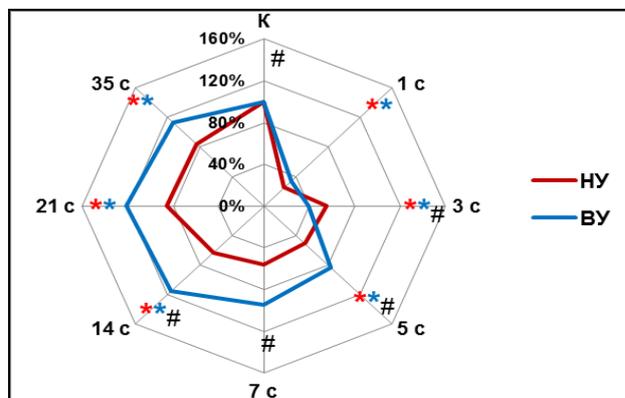
У НУ животных на всем протяжении восстановительного периода отмечалось снижение плотности GFAP<sup>+</sup>-астроцитов с укорочением длины отростков и уменьшением площади тел клеток. Межгрупповые различия были статистически значимы по всем исследованным показателям почти во все контрольные сроки наблюдения.

Таким образом, патогистологические изменения в коре головного мозга иллюстрируют различия, выявленные при нейрофизиологическом исследовании животных в постреанимационном периоде. Исходно низкая устойчивость к гипоксии была отмечена выраженными дистрофическими изменениями нейронов, повреждением астроцитов и нарушениями микроциркуляции, что отразилось на неврологической картине церебрального поражения. Ускоренное неврологическое восстановление с минимизацией поведенческих расстройств животных толерантных к гипоксии происходило на фоне слабой выраженности и неселективности структурных изменений.

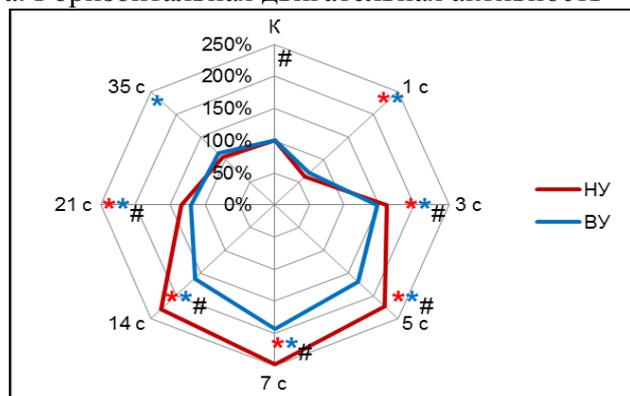
Исследование животных в тестах «открытое поле» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) выявило различия в поведенческих реакциях, характерные для разных фенотипов устойчивости. Несмотря на то, что оба теста, основанные на аверсивном поведении грызунов в открытом пространстве, имеют свою специфику, но при использовании в паре дополняют выявленные особенности поведения. В тесте ОП статистически значимые различия были отмечены уже в контрольных группах: НУ особи были более подвижны и тревожны, с высокой ориентировочно-исследовательской активностью; ВУ показывали те же характеристики с противоположным знаком (рисунок 4 а-в). Большая тревожность контрольных НУ животных была зафиксирована также в ПКЛ.



а. Горизонтальная двигательная активность



в. Эмоциональная тревожность



б. Ориентировочно-исследовательская активность

Рисунок 4 – Объем и структура паттернов поведения крыс с разной устойчивостью к гипоксии по тесту «открытое поле», в % по отношению к контролю

Примечание: здесь и далее \* – статистическая значимость различий по отношению к контролю, # – межгрупповых различий,  $p \leq 0,05$

В первые сутки в ОП основным проявлением поведенческих нарушений стало резкое снижение количества горизонтальных локомоций в обеих группах, отрицательно коррелирующее с уровнем ПОЛ у ВУ крыс ( $r = -0,68$ ,  $p = 0,038$ ) и содержанием карбонилированных белков у НУ ( $r = -0,81$ ,  $p = 0,026$ ). И если для ВУ животных такое поведение является целесообразным и соответствует сути толерантной стратегии адаптации (Волчегорский И.М., 2000), то для НУ животных высокая подвижность является важной составляющей их приспособления к действию среды, поэтому эти сдвиги свидетельствуют о невозможности реализации резистентной стратегии, основанной на активном противодействии этим факторам (Кулинский В.И., 1992). Невозможность быстрого и точного решения поведенческих задач в этот период демонстративно проявилась у НУ особей в тесте ПКЛ: время пребывания в открытых, не комфортных, рукавах у ВУ увеличилось до 35% (в контроле 9%), а у НУ до 56% (в контроле 2%) от общего времени сеанса ( $p \leq 0,05$ ).

Сильная заторможенность к третьим суткам сменялась значительным оживлением исследовательской и двигательной активности в тесте ОП, особенно у НУ животных (рисунок 4 а-б). У ВУ крыс значимо рос интегральный показатель эмоциональной тревожности, что, по мнению ряда авторов (Панин Л.Е., 2004; Кузина О.В. и др., 2014), способствует лучшей мобилизации ресурсов, тогда как у НУ показатель ЭТ был значимо ниже контрольных значений весь период наблюдения (рисунок 4в). Нейрофизиологической основой расстройств эмоциональной составляющей поведения животных, по мнению Крыжановского Г.Н. (1999), является формирование нейронных сетей с признаками патологической активности. Значительную роль в этом может играть обусловленная активацией СРО биотрансформация синаптических структур, богатых фосфолипидами и концентрирующая значительное количество ненасыщенных жирных кислот (Дубинина Е.Е., 2006).

Нами были исследованы корреляционные взаимосвязи между активностью СРО и нейроэтологическими показателями, характеризующими уровень тревожности. У ВУ значимое повышение тревожности отмечалось с пятых суток постреанимационного периода ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,045$ ), что сопровождалось усилением в динамике положительных корреляционных связей между содержанием ТБК-рп в мозге и ЭТ: на 7-е сутки коэффициент Пирсона  $r$  составлял 0,64 ( $p = 0,034$ ), на 14-е  $r = 0,79$  ( $p = 0,022$ ), на 21-е  $r = 0,84$  ( $p = 0,02$ ). К концу эксперимента показатель ЭТ на фоне сохраняющегося высокого уровня ПОЛ начинал снижаться:  $r = -0,55$  ( $p = 0,044$ ).

У НУ крыс подавление эмоциональной тревожности было сопряжено с активацией карбонильного стресса в ЦНС. Отрицательные корреляционные взаимосвязи были выявлены на третьи сутки между уровнем ЭТ и битирозина ( $r = -0,76$ ,  $p = 0,026$ ), на 5-е между ЭТ и содержанием карбонилированных белков ( $r = -0,80$ ,  $p = 0,019$ ), на седьмые между ЭТ и концентрацией КБ ( $r = 0,73$ ,  $p = 0,031$ ) и КБ-МКО ( $r = 0,71$ ,  $p = 0,04$ ). Следовательно, подавление тревожности у НУ крыс может быть связано с десенситизацией синапсов вследствие усиления ОМБ.

Кроме того, у ВУ крыс была выявлена нарастающая отрицательная корреляционная зависимость между содержанием ГР гиппокампа и уровнем эмоциональной тревожности, которая в период 14-21-е сутки приобрела характер ста-

статистической значимости (коэффициент корреляции Спирмена  $R = -0,73, -0,75$ ). Эти результаты согласуются с литературными данными (Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н., 2016). У НУ животных подобной четкой зависимости выявлено не было. Такая неоднозначность связана, вероятнее всего, с уровнем экспрессии минералокортикоидных рецепторов. МР, обладающие высоким сродством к кортикостероидам и не играющие самостоятельной роли в стресс-реактивности, способствуют функциональности ГР, в основном, путем максимального связывания глюкокортикоидов (F. ter Heegde et al., 2015). При этом экспрессия МР имеет прямые защитные эффекты на нейронном уровне; оверэкспрессия МР снижает гибель нейронов после транзиторной церебральной глобальной ишемии (M. Lai, et al., 2007). Этот эффект отменяется антагонистами МР (M.R. Macleod, 2003). Считается, что в процессах устойчивости нейронов мозга к критическим воздействиям особенное значение имеет соотношение экспрессии ГР и МР: именно преобладание активности МР играет нейропротекторную роль (J.A. Stecyk et al., 2012).

Уровень МР у НУ крыс на всем протяжении эксперимента был снижен: в 1-, 3-, 14-е сутки статистически значимо, а соотношение ГР/МР в основном было в пользу первых (таблица 2). У ВУ животных концентрация МР не опускалась статистически значимо ниже контрольных значений, при этом нарушение соотношения двух типов кортикостероидных рецепторов было либо несущественным (1-3-и сутки), либо значительно преобладала концентрация минералокортикоидных рецепторов (5-35-е сутки).

Таблица 2 – Содержание кортикостероидных рецепторов в гиппокампе крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода после остановки системного кровообращения,  $M \pm \sigma$ ,  $n=10$

Периоды наблюдения	ГР, мкг/г белка		МР, нг/г белка		Соотношение ГР/МР, усл. ед.	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	62,49±7,23	73,53±6,40 <sup>#</sup>	17,28±4,03	15,16±3,49	1,0	1,0
1 сут	47,44±7,90*	69,13±8,78	14,12±5,57	8,61±3,97* <sup>#</sup>	0,93	1,65
3 сут	67,20±10,98	72,47±11,79 <sup>#</sup>	17,70±4,28	10,84±4,72* <sup>#</sup>	1,06	1,38
5 сут	59,52±10,17	98,73±15,16* <sup>#</sup>	19,57±5,30	14,41±5,93	0,84	1,41
7 сут	48,12±4,81*	60,28±9,23* <sup>#</sup>	16,42±5,08	12,46±5,25	0,81	1,0
14 сут	42,27±13,11*	44,78±10,63*	21,77±3,51*	8,82±3,40* <sup>#</sup>	0,54	1,05
21 сут	53,12±7,53*	68,37±13,61 <sup>#</sup>	20,15±5,78	12,13±5,27 <sup>#</sup>	0,73	1,16
35 сут	55,42±8,48*	72,06±13,85 <sup>#</sup>	18,92±4,85	14,10±4,94	0,82	1,05

Таким образом, снижение вследствие развития окислительного стресса уровня МР, прежде всего, и лишь затем изменение содержания ГР являются факторами, влияющими на характер поведенческих реакций в динамике восстановительного периода после гипоксического повреждения. Другими словами, МР поддерживает функциональность ГР, и это позволяет более полно проявиться адаптивным эффектам ГГАС в поведенческой сфере.

Центральные глюкокортикоидные рецепторы занимают важнейшее место в процессах гипоталамической и экстрагипоталамической регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. В частности, кортикостероидным рецепторам, имеющим разную чувствительность к изменению уровня

глюкокортикоидов крови, отводится центральная роль в регуляции механизмов обратной связи (Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., 2012; de Kloet E.R, 2007).

Наши исследования показали, что сильнейший стресс, вызванный остановкой кровообращения длительностью 5 минут и последующей реанимацией, повлек за собой дисфункцию ГГАС в обеих группах животных, однако дизрегуляция механизмов обратной связи, подтвержденная результатами корреляционного анализа, отмечалась только у НУ крыс в раннем постреанимационном периоде (1-е сутки) и в конце второй недели наблюдения, что совпадает по срокам со второй волной эндотоксемии, характерной для этого состояния (Нургалеева Е.А., 2013) (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в плазме крыс с разной устойчивостью к гипоксии,  $M \pm \sigma$ ,  $n=10$

Периоды наблюдения	Показатели					
	Кортикотропин, пг/мл		Кортикостерон, нмоль/л		Альдостерон, пг/мл	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	72,68±19,27	69,05±17,53	189,27±22,61	199,12±49,28	320,10±68,08	310,20±78,72
1 сут	80,99±16,49	120,30±25,65* <sup>#</sup>	267,90±23,37*	232,85±55,87* <sup>#</sup>	401,23±74,13*	466,13±105,35* <sup>#</sup>
3 сут	198,98±32,60*	59,20±18,26 <sup>#</sup>	162,92±23,56*	334,37±43,18* <sup>#</sup>	204,60±91,89*	453,26±80,35* <sup>#</sup>
5 сут	148,76±39,26*	214,48±64,58*	175,26±24,37	154,23±29,10* <sup>#</sup>	189,06±36,39*	399,19±44,36* <sup>#</sup>
7 сут	148,99±39,26*	200,82±39,11*	185,46±28,65	154,16±24,40* <sup>#</sup>	233,69±83,99	395,60±62,42* <sup>#</sup>
14 сут	175,42±39,15*	62,99±14,70 <sup>#</sup>	145,82±30,83*	127,75±27,44* <sup>#</sup>	269,80±85,74	402,50±66,16* <sup>#</sup>
21 сут	154,88±43,34*	74,58±11,84 <sup>#</sup>	129,50±26,03*	189,05±26,97 <sup>#</sup>	223,43±40,45*	466,82±81,42* <sup>#</sup>
35 сут	97,53±27,30*	61,70±17,64 <sup>#</sup>	139,52±27,36*	223,36±28,79* <sup>#</sup>	308,43±53,48	473,63±77,26* <sup>#</sup>

Масштабные метаболические изменения, вызванные тяжелым энергодиффицитом, прежде всего в головном мозге, привели к срыву адаптационных механизмов, что функционально проявилось дизрегуляцией отрицательной обратной связи. Следует заметить, что дизрегуляция механизмов обратной связи в группе НУ крыс происходит на фоне резкого снижения уровня МР в гиппокампе до минимальных зафиксированных нами значений. Дополнительным дестабилизирующим фактором, отчетливо проявляющимся в 1-е сутки, выступает значительное превалирование содержания ГР над МР в этой области мозга при тенденции к его снижению в целом. Следовательно, проводя параллели с поведенческими паттернами, снижение вследствие гипоксического и свободнорадикального повреждения уровня МР, в первую очередь, и лишь вслед за этим избыточная экспрессия ГР являются факторами дезадаптации, влияющими на течение постреанимационного периода.

С помощью корреляционного анализа были изучены взаимосвязи между интенсивностью СРО и содержанием КС рецепторов в гиппокампе животных с разной устойчивостью к гипоксии. Так, в динамике постреанимационного периода мы не обнаружили значимых корреляционных связей между содержанием ТБК-рп и рецепторов ни в одной из экспериментальных групп. Однако значимые отрицательные корреляции выявлялись между показателями ОМБ и содержанием ГР и МР в группе животных неустойчивых к гипоксии, причем они усилива-

лись в динамике: 1-е сутки КБ и ГР ( $R = -0,57$ ), 3-и сутки БТ и МР ( $R = -0,61$ ), 14-е сутки КБ и ГР ( $R = -0,75$ ), БТ и МР ( $R = -0,81$ ), 21-е сутки КБ и ГР ( $R = -0,8$ ).

Руководствуясь обозначенной выше логикой, можно полагать, что менее выраженная дисфункция ГГАС у ВУ животных обусловлена относительно низкой степенью десенситизации и редукции кортикостероидных рецепторов вследствие меньшей интенсивности свободнорадикальных процессов. У ВУ крыс гормональный дисбаланс проявился значительным увеличением образования кортикотропина, отмечавшимся во все контрольные отрезки времени, и снижением или тенденцией к снижению концентрации (3-35-е сутки) плазменного кортикостерона. Возможный механизм связан с повышенным расходом гормона в условиях гиперметаболизма, обусловленного окислительным стрессом и существенным усилением липопероксидации, а также с ускорением его метаболизма в печени (Ефремов А.В., 2006, 2015). Динамика содержания альдостерона была аналогичной кортикостерону.

Гиперкортикоидное состояние, характерное для раннего постреанимационного периода, у НУ крыс было более выраженным и продолжительным (трое суток). Значительный подъем уровня кортикостероидных гормонов является показателем масштабности метаболических нарушений, при котором нейроэндокринная система функционирует на пределе своих возможностей (Ефремов А.В., 2006). Гиппокамп, богатый ГР, является значимой мишенью для кортикостероидов в головном мозге: высокие концентрации глюкокортикоидов токсически действуют на него, оккупируя все рецепторы (Sapolsky R., 1996). Кортикостероиды способны оказывать повреждающее действие на мозг, взаимодействуя с липидными компонентами митохондриальных мембран, ингибируя тканевое дыхание и разобщая окисление и фосфорилирование (Song I.H., 2006).

Также более выраженным у НУ крыс было и гипокортикоидное состояние, сформировавшееся после ишемии-реперфузии, возможно, вследствие истощения надпочечников, вызванного их массивным образованием в раннем постреанимационном периоде. При гипокортикоидном состоянии редукция и десенситизация рецепторов также имеют негативные последствия, нарушая адаптивную кортикостероидную регуляцию свободнорадикальных процессов. На этом фоне высокие показатели альдостерона играют негативную роль, увеличивая задержку воды в организме и усугубляя нарушения водно-солевого баланса.

Таким образом, несмотря на то, что стрессовая трансформация функции ГГАС является обязательным условием формирования и развития адаптивных процессов, высокая интенсивность воздействия стрессора способна вызвать дисфункцию ГГАС и развитие дезадаптивных последствий в виде системных осложнений и метаболических сдвигов, одним из которых является оксидативный стресс. На проявления оксидативного стресса оказывает влияние исходная активность кислородного метаболизма, т.е. резистентность к гипоксии.

У ВУ животных отмечался низкий уровень окислительной модификации белков в ЦНС на фоне высокой интенсивности липопероксидации (рисунок 5) и более высокой активности антиоксидантной защиты (таблица 4). При этом были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между усилением ПОЛ у ВУ крыс и уровнем кортикостерона во все кон-

трольные сроки, кроме 1-х и 21-х суток, при отсутствии глюкокортикоид-зависимого подавления активности как ферментативного, так и неферментативного звена антиоксидантной защиты мозга. Указанные результаты свидетельствуют о сохранении, в целом, глюкокортикоидного контроля над свободно-радикальными процессами, протекающими в мозге.

Таблица 4 – Показатели антиоксидантной защиты в ткани мозга крыс с различной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода,  $M \pm \sigma$ ,  $n=30$

Периоды наблюдения	Показатели					
	Супероксиддисмутаза, ед/мг белка		Каталаза, мМ/мин·мг белка		Восстановленный глутатион, мкмоль/г ткани	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	17,30±3,32	14,12±3,39 <sup>#</sup>	4,62±0,99	4,47±1,03	2,22±0,51	1,98±0,43
1 сут	13,87±4,12*	4,90±1,42* <sup>#</sup>	6,40±1,47*	11,11±3,36* <sup>#</sup>	1,02±0,26*	1,56±0,43* <sup>#</sup>
3 сут	15,45±3,99	12,63±2,65 <sup>#</sup>	5,90±1,39*	3,65±0,90* <sup>#</sup>	1,17±0,30*	1,91±0,47 <sup>#</sup>
5 сут	18,64±5,14	9,69±2,74* <sup>#</sup>	6,73±1,59*	3,82±0,99* <sup>#</sup>	2,01±0,59	1,97±0,50
7 сут	26,37±5,87*	10,86±3,02* <sup>#</sup>	14,46±3,76*	4,98±1,34 <sup>#</sup>	2,78±0,77*	1,19±0,30* <sup>#</sup>
14 сут	23,02±6,22*	7,76±2,04* <sup>#</sup>	6,86±1,50*	3,68±1,13* <sup>#</sup>	1,80±0,47*	2,02±0,61
21 сут	19,65±4,99*	12,94±3,62 <sup>#</sup>	6,93±2,00*	4,64±1,02 <sup>#</sup>	2,21±0,68	0,84±0,21* <sup>#</sup>
35 сут	18,38±4,77	11,68±2,47* <sup>#</sup>	6,96±1,22*	4,24±1,06 <sup>#</sup>	2,48±0,55	2,35±0,46*

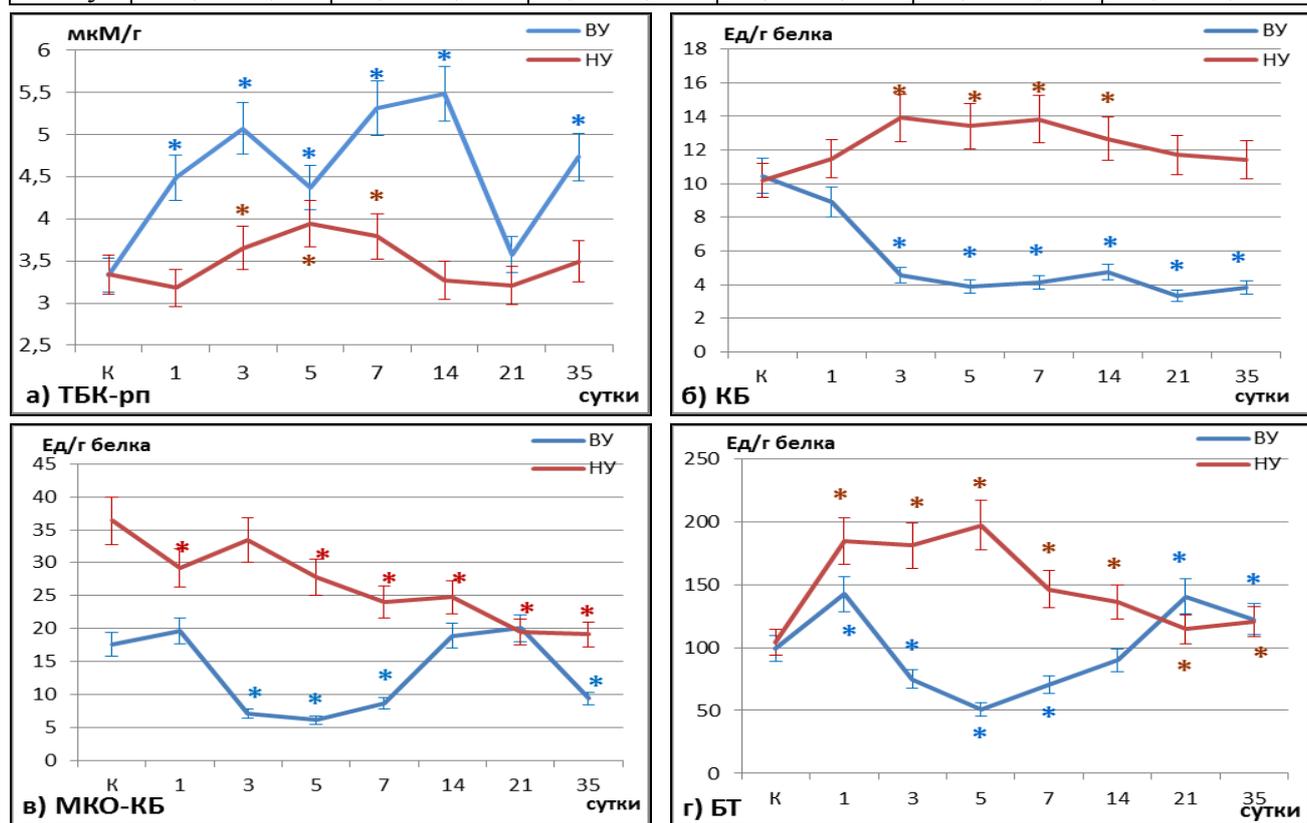


Рисунок 5 – Показатели свободнорадикального окисления в ткани мозга крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода

У НУ животных усиление ПОЛ отмечалось только в первые 7 суток наблюдения, а значимая корреляционная связь между активностью ПОЛ и уровнем кортикостерона обнаруживалась только на 3-и сутки ( $r=0,65$ ,  $p=0,024$ ). В этот же период (3-и сутки) отмечалось подавление активности каталазы, коррелирующее с содержанием кортикостерона ( $r=-0,59$ ,  $p=0,031$ ). В остальные

сроки уровень ПОЛ был сопоставим с контрольным (рисунок 5 б).

Напротив, уровень окислительной модификации белков у НУ крыс весь период наблюдения был выше контрольного (рисунок 5 а-в). В отличие от ВУ крыс у НУ имели место статистически значимые корреляционные связи между плазменной концентрацией кортикостерона и показателями ОМБ во все периоды наблюдения, кроме 1-х и 14-х суток. Именно в эти отрезки постреанимационного периода отмечалась выраженная дестабилизация ГГАС с повторными нарушениями механизмов обратной связи, что позволяет сделать вывод об утрате в эти сроки глюкокортикоидного контроля над свободнорадикальными процессами в мозге.

НУ животные уже в контроле отличались относительно более высоким уровнем КБ-МКО, что свидетельствует об изначально относительно высоком антиоксидантном потенциале тканей, обеспечивающем стабилизацию интенсивности ОМБ в ЦНС. Таким образом, исходно более высокая интенсивность кислородного метаболизма обуславливает большую интенсивность ОМБ в условиях постгипоксической адаптации, что компенсируется относительно высоким антиоксидантным резервом ткани.

Высокая устойчивость к гипоксии считается одним из ключевых признаков доминирования толерантной адаптационной стратегии (Волчегорский И.А., 2000), для которой характерно резкое снижение потребности тканей в кислороде, и как следствие, повышение устойчивости к острой гипоксической гипоксии. Следовательно, основной причиной ограничения ОМБ в головном мозге у ВУ животных вполне может быть адаптивное ограничение кислород-зависимых процессов. Есть данные, что некоторые продукты ПОЛ способны взаимодействовать с белками, вызывая изменения их нативной структуры и функциональной активности. При этом образовавшиеся комплексы могут обладать антиоксидантной активностью (Дубинина Е.Е., 2006). Такие комплексы способны регулировать процессы ПОЛ и ОМБ по механизму отрицательной обратной связи, а также участвуют в регуляции функциональной активности белков нервной ткани (Дубинина Е.Е., 2006). Выявленные реципрокные отношения между направленностью изменений содержания продуктов ПОЛ и ОМБ в головном мозге могут быть связаны такими взаимодействиями между продуктами свободнорадикального окисления.

### **Особенности реализации защитно-компенсаторного ответа в постреанимационном периоде в тканях в зависимости от исходной устойчивости к гипоксии**

В миокарде животных с различной исходной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде наблюдались существенные отличия в динамике колебаний ПОЛ (рисунок 6): у ВУ животных интенсивность липопероксидации была выше, ее максимальная активность отмечалась на 1-е, 5-е, и 35-е сутки наблюдения. У НУ животных при меньшей, в целом, напряженности ПОЛ, его выраженное усиление фиксировалось на 21-е сутки эксперимента, а к 35-м суткам уровень ТБК-рп был сопоставим с контрольным. Изменения ОМБ в ткани миокарда, напротив, не имели особенностей, зависящих от исходного типа кислородного метаболизма: в обеих экспериментальных группах наблюдался постепенный прирост ОМБ, и к концу исследования уровень карбонилированных

белков значительно превышал контрольные значения у всех животных. Более высокий уровень процессов СРО в миокарде ВУ к гипоксии животных сопровождался и более высоким антиоксидантным статусом: анализ показателей ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты выявил повышенные протективные свойства миокарда у этих особей (таблица 5).

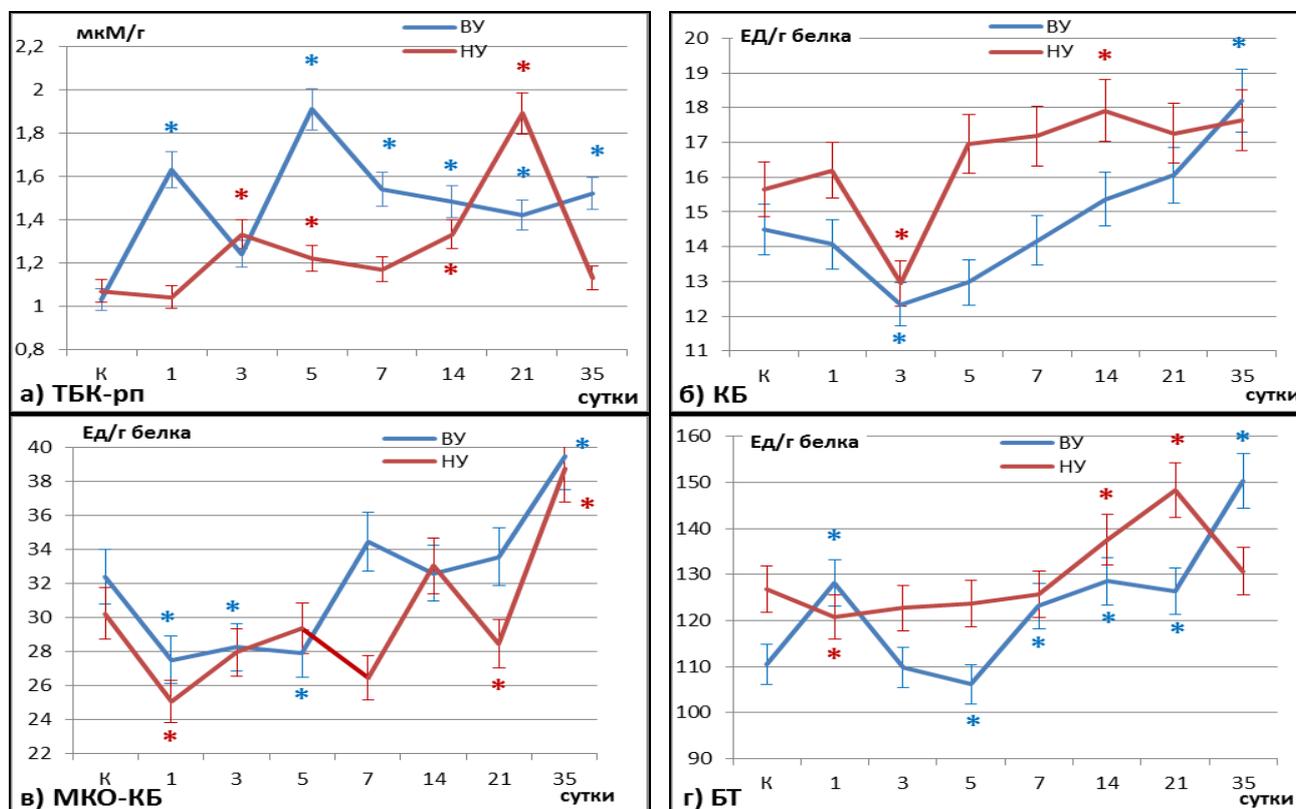


Рисунок 6 – Показатели СРО в миокарде крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода

Таблица 5 – Показатели антиоксидантной защиты в миокарде крыс с различной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода,  $M \pm \sigma$ ,  $n=30$

Периоды наблюдения	Показатели					
	Супероксиддисмутаза, ед/мг белка		Каталаза, мМ/мин·мг белка		Восстановленный глутатион, мкмоль/г ткани	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	19,54±6,10	17,59±3,39	21,88±5,74	20,11±5,22	4,19±1,00	3,85±1,16
1 сут	13,16±3,39*	10,51±2,56* <sup>#</sup>	24,81±5,91	16,64±4,42* <sup>#</sup>	2,42±0,58*	3,48±0,85 <sup>#</sup>
3 сут	15,39±3,67	9,97±2,36* <sup>#</sup>	28,78±6,67*	18,55±4,59 <sup>#</sup>	6,12±1,47*	3,29±0,85* <sup>#</sup>
5 сут	20,89±4,94*	15,77±4,29 <sup>#</sup>	32,49±9,30*	19,14±4,28 <sup>#</sup>	5,89±1,28*	2,80±0,75* <sup>#</sup>
7 сут	29,38±7,04*	13,03±3,74* <sup>#</sup>	40,46±10,89*	21,13±5,29 <sup>#</sup>	3,25±0,70*	3,45±0,88
14 сут	24,39±5,25*	13,85±3,82* <sup>#</sup>	41,39±11,70*	18,52±4,87 <sup>#</sup>	3,78±0,93	1,90±0,55* <sup>#</sup>
21 сут	20,19±5,10	17,86±4,90	28,31±7,61*	16,32±3,84* <sup>#</sup>	2,13±0,58*	2,10±0,55*
35 сут	20,60±5,03	15,42±3,18* <sup>#</sup>	26,32±6,33*	19,43±4,52 <sup>#</sup>	5,19±1,37*	4,38±0,84* <sup>#</sup>

О глюкокортикоид-зависимых изменениях антиоксидантной защиты у ВУ крыс свидетельствуют статистически значимые положительные корреляции между уровнем ГР и каталазы в 1-е сутки ( $R=0,62$ ), ГР и СОД на 3- и 7-е сутки ( $R=0,65; 0,76$ ), ГР и GSH на 5-е, 14-е и 21-е сутки ( $R=0,75; 0,78; 0,86$  соответ-

ственно), МР и GSH на 5-14-е сутки ( $R= 0,69; 0,75; 0,79$ ). В группе НУ к гипоксии животных корреляционные взаимосвязи были как положительными, так и отрицательными: 1-е сутки ГР/СОД ( $R= -0,64$ ), 3-и сутки ГР/СОД ( $R= 0,70$ ) и МР/СОД ( $R= 0,66$ ), 5 сутки ГР/каталаза ( $R= -0,75$ ), МР/СОД ( $R= 0,88$ ), 7-е сутки ГР/ GSH ( $R= 0,71$ ), ГР/каталаза ( $R= 0,72$ ), 14 сутки ГР/ GSH ( $R= 0,87$ ), МР/СОД ( $R= 0,91$ ), 21 сутки МР/ GSH ( $R= 0,69$ ).

К концу первых 24 часов после критического воздействия у ВУ к гипоксии крыс наблюдался рост концентрации плазменного кортикостерона и уровня ГР (между показателями выявлялась сильная значимая корреляционная связь  $R= 0,78$ ,  $p \leq 0,05$ ) и тенденция к повышению МР (таблица 6). В этот же контрольный отрезок у НУ животных рост глюкокортикоидов в крови не привел к увеличению уровня ни ГР ( $R= -0,82$ ,  $p \leq 0,05$ ), ни МР ( $R= -0,79$ ,  $p \leq 0,05$ ), что мы расценили как их десенситизацию. При этом снижение уровня рецепторов в миокарде значимо отрицательно коррелировало с содержанием КБ: ГР/КБ ( $R= -0,78$ ), МР/КБ ( $R= -0,73$ ).

Таблица 6 – Содержание кортикостероидных рецепторов в миокарде крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода после остановки системного кровообращения,  $M \pm \sigma$ ,  $n=10$

Периоды наблюдения	ГР, мкг/г белка		МР, нг/г белка		Соотношение ГР/МР, усл. ед.	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	35,02±4,43	32,55±4,90	106,16±6,33	110,34±6,57	1,0	1,0
1 сут	42,99±9,58*	18,98±5,56*#	116,78±8,95	76,45±10,51*#	1,12	0,84
3 сут	25,40±6,47*	15,52±4,30*#	36,16±8,29*	125,97±10,86*#	2,15	0,42
5 сут	39,55±6,43	24,14±7,83*#	150,26±11,42*	120,03±10,19*#	0,79	0,68
7 сут	46,25±7,52*	40,79±7,17*	111,48±16,13	182,68±9,21*#	1,26	0,75
14 сут	58,52±6,90*	28,61±9,62*#	109,02±10,99	150,86±10,38*#	1,62	0,64
21 сут	52,40±6,68*	26,62±7,32*#	118,94±8,39*	154,68±12,43*#	1,34	0,59
35 сут	43,77±7,45*#	30,41±7,17*#	121,69±9,89*	160,55±13,47*#	1,09	0,64

Снижение чувствительности ГР и МР в раннем восстановительном периоде, возникшее в условиях тяжелого энергодефицита у животных НУ к гипоксии, с одной стороны, может иметь целью адаптивный эффект, минимизируя избыточное влияние глюкокортикоидных гормонов на миокард, тем самым снижая потребность миокарда в кислороде и субстратах метаболизма. Это согласуется с концепцией В.И. Кулинского и И.А. Ольховского, декларирующей в условиях непреодолимости действия патогенного фактора доминирование более рациональной толерантной стратегии, требующей меньших энергозатрат (Кулинский В.И., Ольховский И.А., 1992; Лебедь М.Л. и др., 2013). С другой стороны, это является отражением процессов дезадаптации, поскольку глюкокортикоидная регуляция является необходимым условием для развития адаптивных изменений (Annane D. et al., 2017). Так, кардиопротективное действие глюкокортикоидов при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда связано, в основном, с их способностью через ГР и сигнальные пути ERK1/2 и PPAR $\gamma$  ограничивать острый воспалительный ответ, предотвращать агрегацию тромбоцитов, индуцировать эн-

дотелиально-зависимую артериальную релаксацию (Tokudome S. et al., 2009; Vanuelos J. et al., 2016; John K. et al., 2016).

В условиях нашего эксперимента у ВУ к гипоксии животных, начиная с 3-х суток, отмечалось снижение уровня кортикостерона, что должно было бы сопровождаться уменьшением содержания рецепторов. И действительно, в этой группе на 3-и сутки мы наблюдали значительное снижение уровня ГР и, особенно, МР, что отражает, в целом, физиологичность отношений «рецептор-лиганд». Однако начиная со следующего контрольного отрезка (5-е сутки) отмечался рост содержания рецепторов, далее начинал отчетливо превалировать уровень глюкокортикоидных рецепторов, особенно явный на 14-е сутки эксперимента. Следует особо подчеркнуть, что содержание рецепторов, в большей степени ГР, оставалось выше контрольного уровня до самого окончания наблюдения при том, что концентрация плазменного кортикостерона была статистически значимо ниже контроля почти весь экспериментальный период.

Обсуждая выявленное нами увеличение уровня ГР, нужно иметь в виду, что активные глюкокортикоиды также могут быть регенерированы локально из циркулирующих инертных 11-кето-метаболитов ферментом 11 $\beta$ -HSD1, который экспрессируется во многих клетках, в том числе в кардиомиоцитах, фибробластах и клетках гладкой мускулатуры в сердце (Chapman K. et al., 2013; Furtado M.V. et al., 2014; Gray G.A. et al., 2017). Таким образом, в отсутствие стимуляции ГР миокарда плазменным кортикостероном, для осуществления адаптивных функций не исключается возможность активации рецепторов локально регенерированным глюкокортикоидом.

В группе животных НУ к гипоксии на 3-и сутки постреанимационного периода на фоне высоких уровней кортикостерона и альдостерона отмечался минимальный уровень ГР и повышенный МР, коррелирующий с содержанием ТБК-рп ( $R=0,77$ ,  $p\leq 0,05$ ). В ситуации, когда имеет место активация МР, способствующая экспрессии воспалительных цитокинов в ответ на действие альдостерона и кортизола (Marzolla V. et al., 2014), несмотря на потенциальные возможности, адаптивные функции ГК не могут быть реализованы в полном объеме. В отсутствие 11 $\beta$ -HSD 2, которая превращает глюкокортикоид в неактивные метаболиты, альдостерон не может конкурировать с ГК за связь с МР, поэтому представляется вероятным, что именно глюкокортикоид, а не минералокортикоид, оккупирует МР и влияет на провоспалительный ответ после действия ишемии (Coutinho A.E. et al., 2006). Следовательно, кардиозащитное действие глюкокортикоидов может быть нивелировано провоспалительной МР-активацией в ответ на гипоксический стресс (John K. et al., 2016).

Однако в обычных условиях оккупация МР в ткани миокарда не имитирует эффекты альдостерона. Стимулом для активации комплекса глюкокортикоид-МР в сердечно-сосудистой системе могут стать нарушения редокс-равновесия и развитие окислительного стресса (Funder J.W. 2013, Takahashi K. et al., 2015). Начиная с пятых суток постреанимационного периода в группе НУ к гипоксии животных уровень кортикостерона резко снижается при сохранении высокой плазменной концентрации альдостерона. Такая ситуация сохраняется вплоть до окончания эксперимента и позволяет проявиться эффектам альдостерона.

Таким образом, в группе НУ к гипоксии животных в постреанимационном периоде в миокарде наблюдается нарушение баланса кортикостероидных рецепторов с усилением МР-сигнализации, что в миокарде ассоциируется с развитием гипертрофии и фиброза, воспалением, нарушением электрической функции (S. Messaoudi, et al., 2012; D. Cruz-Topete, et al., 2016). Это является основанием для клинического применения селективных МР-блокаторов для терапии ишемического поражения миокарда и сердечной недостаточности (P. Rossignol, et al., 2014).

**В ткани легких** в постгипоксическом периоде выявлены отчетливые изменения в динамике интенсивности ПОЛ и ОМБ, зависящие от исходного типа кислородного метаболизма (рисунок 7).

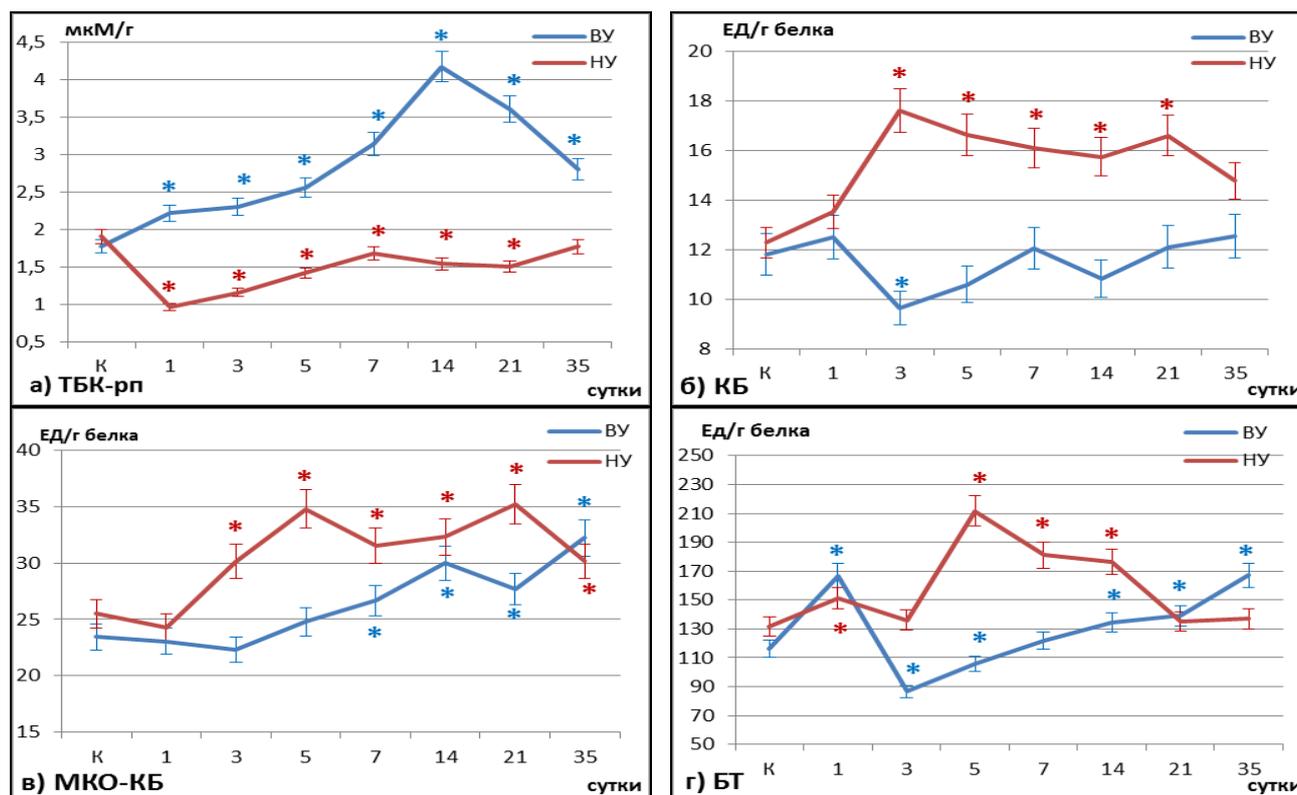


Рисунок 7 – Показатели СРО в ткани легких крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода

Тенденция к разнонаправленным реакциям звеньев свободнорадикального окисления, описанная выше, проявилась и в ткани легких: у ВУ животных в ходе постреанимационного периода преобладали процессы липопероксидации, а у НУ животных – окислительной модификации белков при сохранении реципрокности динамики ПОЛ и ОМБ.

Большая активность процессов липопероксидации у животных с высокой устойчивостью к гипоксии сопровождалась большей сохранностью антиоксидантных механизмов. Наибольшую устойчивость проявила каталаза: в ходе всего эксперимента ее активность была повышенной (у НУ сниженной или сопоставимой с контролем), снижение уровней СОД и восстановленного глутатиона было менее значительным, чем у НУ крыс (таблица 7).

Сопоставление содержания ГР и уровня ГК в различных контрольных точках ВУ крыс показало, что далеко не всегда рецепторный ответ соответствовал величине гормонального стимула. Так, пиковая концентрация плазменного кор-

тикостерона и альдостерона в первые сутки постреанимационного периода вызвала статистически значимый рост уровня глюкокортикоидных рецепторов и тенденцию к росту минералокортикоидных (таблица 8).

Таблица 7 – Показатели антиоксидантной защиты в ткани легких крыс с различной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода,  $M \pm \sigma$ ,  $n=30$

Периоды наблюдения	Показатели					
	Супероксиддимутаза, ед/мг		Каталаза, мМ/мин·мг белка		Восстановленный глутатион, мкмоль/г ткани	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	9,50±2,39	9,28±2,24	17,59±4,35	15,93±3,83	5,28±1,55	4,94±1,34
1 сут	9,06±2,03	8,35±1,83	19,85±4,60*	10,03±1,92* <sup>#</sup>	3,54±0,83*	3,63±0,92*
3 сут	8,73±1,97	8,29±1,88	26,54±6,00*	9,20±2,47* <sup>#</sup>	3,81±0,86*	2,78±0,73* <sup>#</sup>
5 сут	8,80±2,85	8,35±2,19	37,12±9,03*	12,00±2,49* <sup>#</sup>	3,33±0,81*	1,93±0,52* <sup>#</sup>
7 сут	8,83±2,23	8,65±2,18	52,32±11,91*	15,54±3,08 <sup>#</sup>	4,97±1,19	3,04±0,66* <sup>#</sup>
14 сут	8,64±1,74	8,26±2,08	54,72±14,11*	22,43±5,20* <sup>#</sup>	2,44±0,62*	3,45±0,80* <sup>#</sup>
21 сут	9,30±2,09	8,67±2,86	31,18±7,72*	13,55±3,76* <sup>#</sup>	3,63±0,91*	2,21±0,53* <sup>#</sup>
35 сут	9,28±2,34	8,66±1,93	21,02±5,11*	15,90±4,26 <sup>#</sup>	4,23±0,94*	2,04±0,48* <sup>#</sup>

Таблица 8 – Содержание кортикостероидных рецепторов в легких крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода после остановки системного кровообращения,  $M \pm \sigma$ ,  $n=10$

Периоды наблюдения	ГР, мкг/г белка		МР, нг/г белка		Соотношение ГР/МР, усл. ед.	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	27,31±4,83	23,86±4,60	23,81±3,76	26,27±3,78	1,0	1,0
1 сут	32,41±6,33*	18,84±4,67* <sup>#</sup>	25,17±7,92	27,14±4,95	1,12	0,77
3 сут	22,64±4,84*	13,28±3,75* <sup>#</sup>	18,12±5,09*	29,76±9,60 <sup>#</sup>	1,09	0,5
5 сут	24,34±6,63	21,19±3,90	15,52±5,94*	25,67±7,18 <sup>#</sup>	1,37	0,91
7 сут	25,38±7,37	22,59±5,56	24,63±6,27	35,16±5,13* <sup>#</sup>	0,9	0,71
14 сут	33,44±4,51*	26,01±5,00 <sup>#</sup>	15,18±5,02*	37,42±8,17* <sup>#</sup>	1,91	0,72
21 сут	36,83±6,52*	24,33±6,97 <sup>#</sup>	22,44±4,50	32,46±5,97* <sup>#</sup>	1,44	0,82
35 сут	38,28±9,48*	26,84±6,90 <sup>#</sup>	20,17±5,05	30,61±3,62* <sup>#</sup>	1,65	0,96

Однако это не был максимальный уровень ГР. Наибольшие значения этого показателя отмечались в промежутке 14-35-е сутки (122-140%,  $p < 0,05$ ), когда уровень кортикостерона был наименьшим (68-76% от исходных значений,  $p < 0,05$ ). В интервале 3-7-е сутки следовала адекватная реакция системы «гормон – рецептор». Из этого следует, что в 1-е сутки действовали механизмы, лимитирующие рост содержания ГР, обеспечивающего адаптивную реакцию на ишемию-реперфузию, а в более позднем периоде, напротив, усиливающие (таблица 8). Такая относительная десенситизация, т.е. неадекватный стимулу рецепторный ответ в группе ВУ к гипоксии животных в первые сутки, препятствует полноценной реализации адаптивного стрессового ответа. Эта ситуация может быть обусловлена кратковременным усилением ОМБ на фоне недостаточности

антиоксидантной защиты. В этот отрезок времени выявляются статистически значимые отрицательные корреляции между уровнем ГР и битиразином ( $R = -0,64$ ).

Усиление роста ГР в более позднем периоде 14-35-е сутки играет важную роль, модулируя течение воспалительного процесса (Dendoncker K. et al., 2017). Однако на фоне статистически значимого снижения концентрации кортикостерона повышение уровня ГР требует дополнительной стимуляции рецепторов. Возможным механизмом реализации такого воздействия представляется активация глюкокортикоид-конвертирующего фермента  $11\beta$ -HSD1 с локальным усилением синтеза кортикостерона в легких (Hostettler N. et al., 2012).

Динамика содержания МР в ткани легких у животных устойчивых к гипоксии была адекватна динамике концентрации ГК в течение всего постреанимационного периода. Таким образом, у ВУ животных в легких наблюдалось преобладание активности глюкокортикоидных рецепторов в течение всего эксперимента.

У животных НУ к гипоксии, напротив, в ходе всего постреанимационного периода мы наблюдали смещение баланса рецепторов в сторону превалирования уровня МР. Эффект десенситизации рецепторов на фоне высокого уровня гормонов, наблюдаемый в большинстве исследованных органов, был более длительным (1-3-и сутки) и затронул, в основном, ГР. Одним из вероятных факторов, препятствующих реализации адаптивных противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов через ГР-сигнализацию в периоде раннего эндотоксикоза, является высокий уровень ОМБ, сопровождающийся снижением резервно-адаптационного потенциала в легочной ткани. Таким образом, формируется порочный круг: ишемия-реперфузия – высокий уровень ОМБ – десенситизация глюкокортикоидных рецепторов – снижение адаптивной глюкокортикоидной регуляции в ткани легких – интенсификация окислительного стресса – высокий уровень ОМБ.

Десенситизация ГР к кортикостерону на фоне его высокой плазменной концентрации (1-3-и сутки) при сохранении чувствительности МР способствует росту уровня МР. Повышенная концентрация МР, наблюдаемая в период статистически значимого снижения кортикостерона (5-35-е сутки), обусловлена стимуляцией рецепторов высоким содержанием в крови альдостерона. В обоих случаях будет наблюдаться усиление эффектов, реализуемых гормонами через МР-сигнализацию. Суммация ишемических и гемодинамических сдвигов, вызванных остановкой кровообращения и реанимацией, и осмотическая стимуляция ОЦК альдостероном усугубляют нарушения водно-электролитного баланса, способствуя развитию отека легких (Уракова М.А., Брындина И.Г., 2014).

Повышение активности МР является неблагоприятным фактором, влияющим на течение восстановительных процессов после ишемии-реперфузии легких. Имеется множество доказательств того, что гипоксия является фактором риска для развития сосудистой патологии легких, сопровождающейся фиброзом (Maron B.A. et al., 2012; Preston I.R. et al., 2013; Voelkel N.F. et al., 2013). МР-активация также способствует образованию АФК и развитию окислительного стресса, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию сосудистых клеток (Newfell B.G. et al., 2011). Таким образом, начиная с 5-х суток постреанимационного периода в группе НУ животных порочный круг трансформируется: ишемия-реперфузия – усиление ОМБ – десенситизация глюкокортикоидных

рецепторов – снижение адаптивной глюкокортикоидной регуляции – неадекватное усиление минералокортикоидной регуляции – усиление окислительного стресса – формирование условий для развития отсроченных осложнений в виде сосудистого ремоделирования и фиброза.

В почечной ткани интенсивность липопероксидации после перенесенного критического состояния зависела от базальных характеристик аэробного метаболизма. В динамике постреанимационного периода у ВУ крыс отчетливое усиление ПОЛ отмечалось на пятые сутки и в конце эксперимента (35-е сутки). Для НУ животных было характерно постепенное накопление ТБК-рп с достижением максимального уровня на поздних сроках (рисунок 8 а).

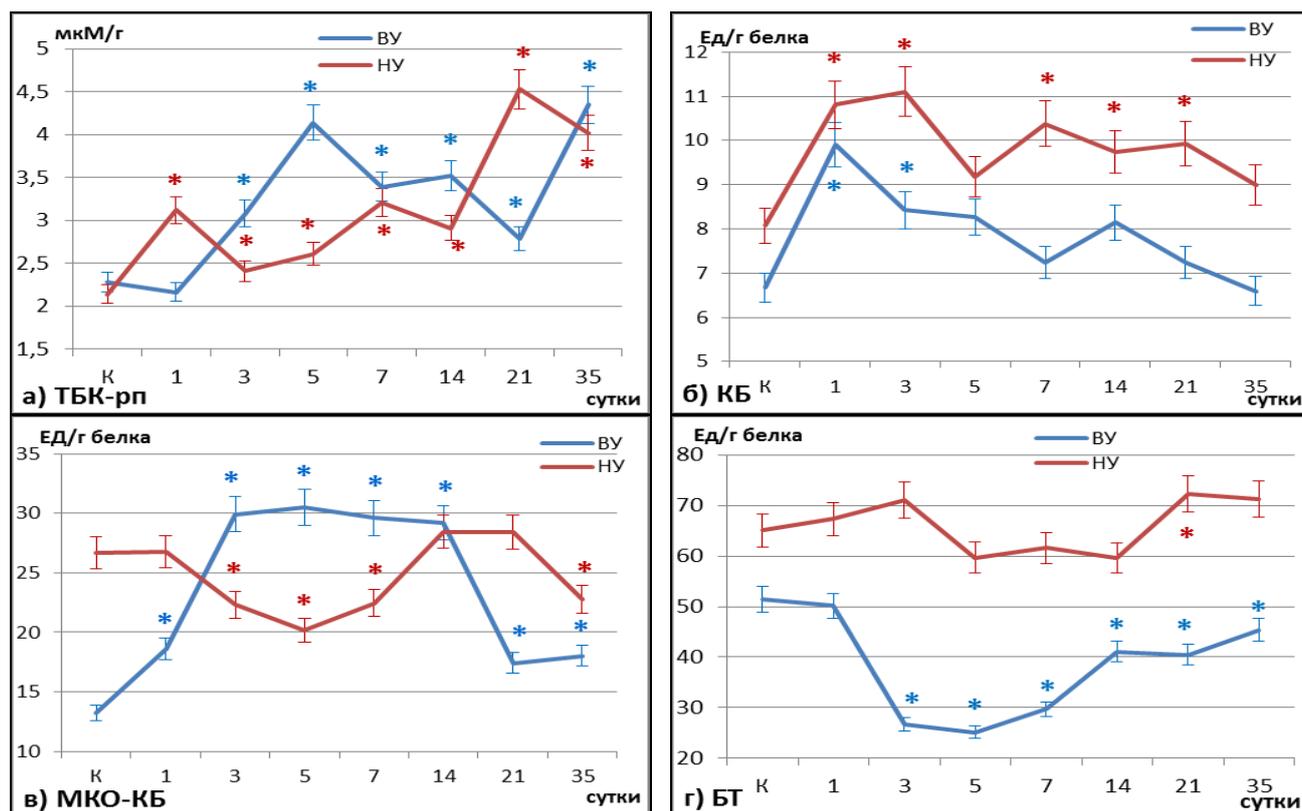


Рисунок 8 – Показатели СРО в ткани почек крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода

Описанные изменения у НУ крыс происходили на фоне выраженного угнетения всех исследованных компонентов АОЗ. Напротив, в группе ВУ животных АОЗ оказалась устойчивой: достаточно упомянуть о том, что каталазная активность усиливалась, уровень GSH в первые трое суток стал достоверно выше исходного, а в последующие дни сопоставим с контрольными данными. Пострадала только активность СОД, которая, тем не менее, к концу эксперимента восстановилась (таблица 9).

Мы проанализировали взаимовлияние уровня гормонов в плазме крови, содержания рецепторов и показателей СРО в гомогенатах почек. В первые сутки постреанимационного периода в условиях стрессового роста плазменной концентрации кортикостероидов не произошло ожидаемого скачка содержания рецепторов ни в одной из опытных групп. У животных ВУ уровень ГР остался на контрольных цифрах, а МР показал тенденцию к снижению (таблица 10).

Таблица 9 – Показатели антиоксидантной защиты в ткани почек крыс с различной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода,  $M \pm \sigma$ ,  $n=30$

Периоды наблюдения	Показатели					
	Супероксиддисмутаза, ед/мг белка		Каталаза, мМ/мин·мг белка		Восстановленный глутатион, мкмоль/г ткани	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	28,92±7,88	23,86±5,61	20,01±5,09	15,66±3,56 <sup>#</sup>	2,39±0,52	1,69±0,49 <sup>#</sup>
1 сут	18,53±4,56*	10,16±2,51* <sup>#</sup>	24,02±5,64*	10,02±2,62* <sup>#</sup>	4,20±1,04*	0,66±0,16* <sup>#</sup>
3 сут	17,70±5,23*	11,42±2,90* <sup>#</sup>	30,26±7,36*	8,42±2,26* <sup>#</sup>	4,46±0,94*	2,78±0,62* <sup>#</sup>
5 сут	21,03±5,67*	12,40±3,07* <sup>#</sup>	26,09±5,76*	12,76±3,03* <sup>#</sup>	2,54±0,64	2,02±0,46* <sup>#</sup>
7 сут	20,49±4,95*	14,34±3,59* <sup>#</sup>	29,68±7,11*	19,11±5,20* <sup>#</sup>	3,69±1,03*	1,90±0,48 <sup>#</sup>
14 сут	22,67±4,89*	16,71±3,88* <sup>#</sup>	23,20±5,52*	15,48±3,24 <sup>#</sup>	2,78±0,76*	0,92±0,18* <sup>#</sup>
21 сут	26,63±5,63	23,11±5,90 <sup>#</sup>	21,65±5,37	14,24±2,71 <sup>#</sup>	2,05±0,57*	0,97±0,26* <sup>#</sup>
35 сут	29,90±6,69	22,86±5,77 <sup>#</sup>	20,30±4,19	16,40±4,27 <sup>#</sup>	2,65±0,59	3,12±0,88*

Таблица 10 – Содержание кортикостероидных рецепторов в почках крыс с различной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода после остановки системного кровообращения,  $M \pm \sigma$ ,  $n=10$

Периоды наблюдения	ГР, мкг/г белка		МР, нг/г белка		Соотношение ГР/МР, усл. ед.	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	22,79±4,18	26,41±4,68	175,31±10,54	168,55±8,50	1,0	1,0
1 сут	23,22±7,65	19,67±6,12*	148,32±11,50*	163,83±10,58 <sup>#</sup>	1,1	0,84
3 сут	17,78±3,92*	22,85±6,17 <sup>#</sup>	89,55±10,45*	165,18±11,11 <sup>#</sup>	1,53	0,89
5 сут	26,07±7,98	21,39±6,31*	119,21±10,35*	226,64±12,06* <sup>#</sup>	1,68	0,6
7 сут	22,32±6,13	19,02±6,74*	120,12±9,30*	217,00±12,59* <sup>#</sup>	1,42	0,56
14 сут	27,45±8,21*	20,86±6,66* <sup>#</sup>	154,27±11,06*	191,48±12,20* <sup>#</sup>	1,36	0,69
21 сут	29,62±6,85*	15,32±3,54* <sup>#</sup>	161,28±11,16	199,75±13,78* <sup>#</sup>	1,41	0,49
35 сут	30,60±7,87*	24,03±5,23 <sup>#</sup>	171,80±10,59	210,86±15,62* <sup>#</sup>	1,37	0,73

Данная ситуация могла возникнуть в результате достоверной интенсификации ОМБ (как базальной, так и индуцированной, со снижением величины резервно-адаптационного потенциала), относительно компенсированной ростом активности каталазы и пула восстановленного глутатиона. Суммация этих эффектов не позволила реализовать адаптивные эффекты кортикостероидных гормонов в полной мере, но способствовала удержанию содержания рецепторов на контрольном уровне. В этот период отмечались статистически значимые отрицательные корреляции между концентрацией кортикостерона и ГР ( $R = -0,58$ ), концентрацией альдостерона и МР ( $R = -0,67$ ), что свидетельствует о нарушении кортикостероидной рецепции.

В период 3-7-е сутки рецепция восстанавливалась, становилась адекватной гормональной стимуляции, что сопровождалось однонаправленной динамикой содержания ГР и МР и гормонов. Однако, начиная с 14-х суток исследования, уровень ГР стал статистически значимо выше контрольного и продолжал расти вплоть до окончания сроков исследования. Концентрация ГК при этом была достоверно ниже исходных показателей. Содержание МР было адекватно уровню альдостерона. Логично предположить, что в этих обстоятельствах происходила

дополнительная стимуляция ГР. Возможно, имела место недостаточная активность фермента 11HSD 2, осуществляющего конверсию активного кортикостерона в неактивный метаболит. В физиологических условиях активность этого важнейшего для почек фермента позволяет альдостерону конкурировать с кортикостероном за связь с МР. В группе крыс НУ к гипоксии в первые трое суток постреанимационного периода на фоне повышенной концентрации кортикостерона и альдостерона отмечалась десенситизация рецепторов, в большей степени ГР (таблица 10). Это может быть следствием более высокой, чем у ВУ крыс, интенсивности СРО и угнетения антиоксидантной защиты. В этот период выявляются отрицательные корреляции между уровнем ГР и КБ (1 сутки  $R = -0,72$ , 3-и сутки  $R = -0,75$ ), МР и КБ (1 сутки  $R = -0,70$ , 3-и сутки  $R = -0,74$ ).

Начиная с пятых суток на фоне сохраняющейся высокой интенсивности окислительной модификации (как липидов, так и белков) в почках и постепенного оживления активности компонентов АОЗ, восстановилось сопряжение уровня рецепторов и плазменной концентрации гормонов, что подтверждается результатами корреляционного анализа. Высокому уровню альдостерона соответствовало высокое содержание МР, а низкой концентрации кортикостерона – сниженное содержание ГР. Такая ситуация сохранялась до самого конца эксперимента.

Таким образом, у животных ВУ к гипоксии кратковременный период относительной десенситизации рецепторов приходился на первые сутки и был сопряжен с интенсивностью свободнорадикальных процессов. Большая часть постреанимационного периода (начиная с пятых суток) проходила при повышенной активности глюкокортикоидных и сниженной активности минералокортикоидных рецепторов.

У животных НУ к гипоксии состояние десенситизации рецепторов длилось до окончания третьих суток, так же, как и в оппозитной группе, было сопряжено с высокой активностью свободнорадикального окисления и недостаточностью систем АОЗ в почках. Значительное превалирование содержания МР со статистически значимым превышением контрольных показателей при репрессии ГР отмечалось в ходе большей части постреанимационного периода.

Показано, что альдостерон через МР-сигнализацию играет ключевую роль в патогенезе ишемически-реперфузионных повреждений почек, проявляющихся в развитии прогрессирующей почечной дисфункции, протеинурии, гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и т.д. (Jaisser F., Farman N., 2016). Важно, что активация МР альдостероном сама по себе недостаточна для реализации его отрицательных эффектов, для этого требуется определенная патологическая среда, возникающая в условиях усиления окислительного стресса (Ruhs S. et al., 2012). Напротив, активация ГР в почках опосредует множество протективных эффектов: противовоспалительный через блокаду сигналов пути PI3K/AKT и NF-κB (T. Ravingerova et al., 2012), антиоксидантный через ингибирование образования активных форм азота и кислорода (Y. Chen, et al., 2015), противоапоптотический (Kumar S. et al., 2009).

Таким образом, повышенный уровень глюкокортикоидной сигнализации на фоне относительного снижения минералокортикоидной у высокоустойчивых к гипоксии животных играет адаптивную роль. Снижение глюкокортикоидной

сигнализации и повышение минералокортикоидной на фоне высоких уровней альдостерона и значительной интенсивности окислительного стресса делает почку уязвимой к действию факторов ремоделирования и фиброза, ухудшая долгосрочный прогноз (Jaisser F., Farman N., 2016).

**В печени** животных в восстановительном периоде после перенесенного критического состояния имелись существенные различия в динамике липопероксидации и окислительной модификации белков, которые зависели от устойчивости к гипоксии: у ВУ к гипоксии крыс отмечалось усиление ПОЛ на всем протяжении эксперимента, а у НУ – выраженное снижение его интенсивности. При этом динамика ОМБ имела обратную направленность: выраженный карбоксильный стресс у НУ крыс наблюдался в ходе всего постреанимационного периода, в то время как у ВУ статистически значимых изменений ОМБ на базальном уровне не было выявлено вообще, а при индукции только в сроки 3-7-е сутки (рисунок 9 а-г). Высокий уровень ПОЛ в печени ВУ животных компенсировался повышением активности системы АОЗ, что, вероятно, и экранировало белки от повреждения. Крысы неустойчивые к гипоксии в контроле отличались более низким уровнем АОЗ, который в постреанимационном периоде еще более угнетался (таблица 11).

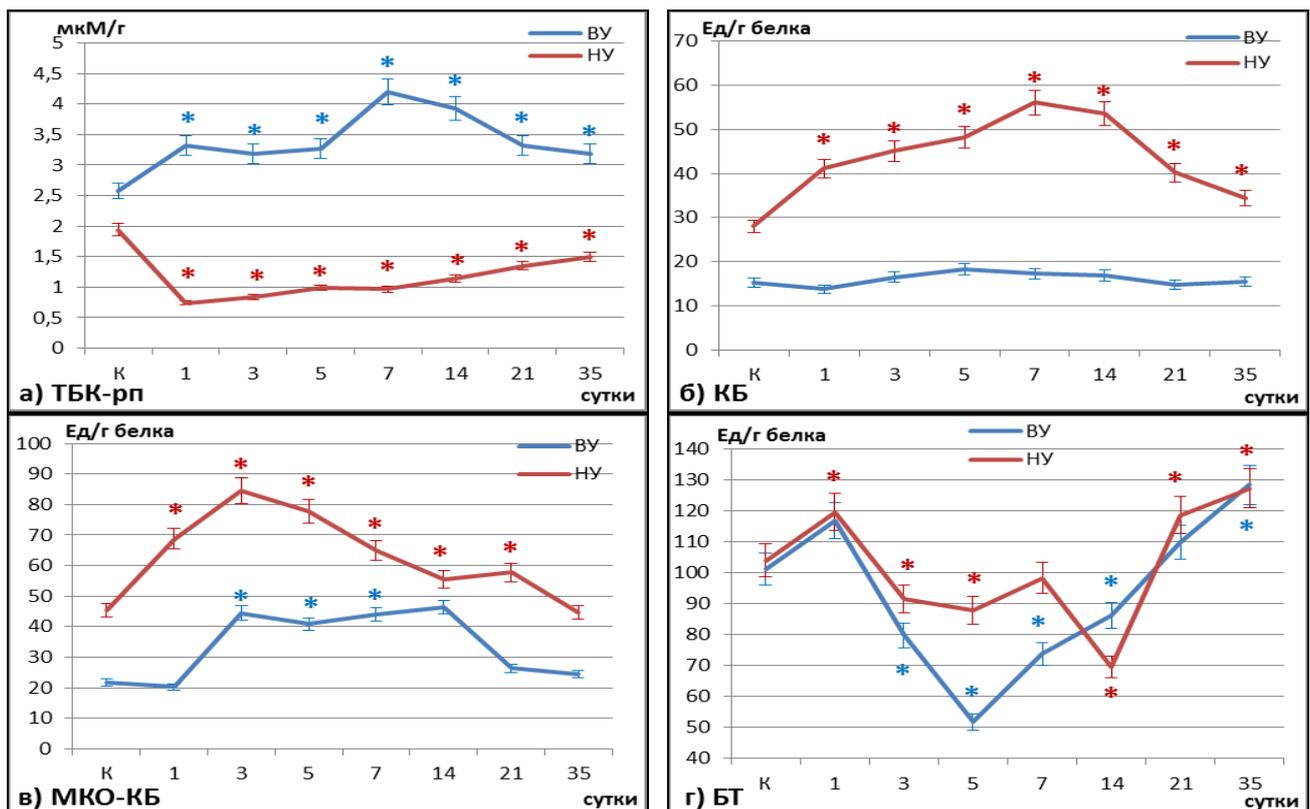


Рисунок 9 – Показатели СРО в ткани печени крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода

В группе ВУ животных наблюдалась однонаправленная динамика кортикоостерона (таблица 3) и ГР в печени (таблица 12), значимые положительные корреляции между этими показателями выявлялись по ходу эксперимента в 1-3-и, 7-14-е сутки. Аналогично реагировали на изменение концентрации кортикоостерона и МР, но при этом соотношение ГР/МР было преимущественно в пользу первых. Такая реакция рецепторов является закономерной и адекватной: на

волне повышения кортикостерона в гормональный ответ вовлекаются не только МР, имеющие высокий аффинитет к гормону, но и ГР. Это свидетельствует о сохранении в постреанимационном периоде у толерантных животных регулирующего глюкокортикоидного влияния на метаболические процессы в печени.

Таблица 11 – Показатели антиоксидантной защиты в ткани печени крыс с различной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода,  $M \pm \sigma$ ,  $n=30$

Периоды наблюдения	Показатели					
	Супероксиддисмутаза, ед/мг белка		Каталаза, мМ/мин·мг белка		Восстановленный глутатион, мкмоль/г ткани	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	34,10±8,79	29,85±6,95 <sup>#</sup>	8,73±0,29	7,43±0,28 <sup>#</sup>	8,56±1,80	6,57±1,64 <sup>#</sup>
1 сут	18,95±4,19*	14,85±3,50* <sup>#</sup>	12,26±0,68*	5,28±0,35* <sup>#</sup>	7,28±1,48*	3,62±1,00* <sup>#</sup>
3 сут	26,03±7,97*	12,49±2,80* <sup>#</sup>	8,23±0,32	4,37±0,39* <sup>#</sup>	10,39±2,68*	3,07±0,76* <sup>#</sup>
5 сут	23,33±5,45*	15,92±3,90* <sup>#</sup>	13,62±1,21*	5,40±0,36* <sup>#</sup>	9,00±2,13	3,60±0,94* <sup>#</sup>
7 сут	24,85±6,01*	12,22±3,33* <sup>#</sup>	14,78±0,65*	5,91±0,42* <sup>#</sup>	7,22±1,74*	3,05±0,79* <sup>#</sup>
14 сут	30,93±6,83	18,27±4,87* <sup>#</sup>	13,06±0,88*	6,87±0,38 <sup>#</sup>	6,49±1,59*	1,76±0,32* <sup>#</sup>
21 сут	24,56±5,66*	17,70±3,67* <sup>#</sup>	14,76±0,83*	5,69±0,49* <sup>#</sup>	7,75±2,03	2,85±0,82* <sup>#</sup>
35 сут	32,11±8,33	23,01±5,55* <sup>#</sup>	13,78±0,62*	7,30±0,47 <sup>#</sup>	9,13±1,89	3,72±1,03* <sup>#</sup>

Таблица 12 – Содержание кортикостероидных рецепторов в печени крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода после остановки системного кровообращения,  $M \pm \sigma$ ,  $n=10$

Периоды наблюдения	ГР, мкг/г белка		МР, нг/г белка		Соотношение ГР/МР, усл. ед.	
	Группы животных					
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
контр	25,14±1,93	30,10±2,02	123,67±6,60	117,36±5,05 <sup>#</sup>	1,0	1,0
1 сут	48,49±2,99*	34,61±1,44* <sup>#</sup>	142,23±8,80*	81,22±9,24* <sup>#</sup>	1,68	1,67
3 сут	24,16±2,85	29,20±2,48	119,96±13,64	104,51±9,09* <sup>#</sup>	0,99	1,09
5 сут	29,65±1,53	36,15±1,24* <sup>#</sup>	149,68±10,02*	139,50±10,03*	0,98	1,01
7 сут	32,43±2,06*	25,88±1,93 <sup>#</sup>	126,14±20,08	129,19±11,00*	1,26	0,78
14 сут	22,69±3,31	22,86±1,50*	93,34±9,27*	150,21±27,13* <sup>#</sup>	1,2	0,59
21 сут	26,25±2,47	26,49±3,40	108,68±14,64*	163,12±11,05* <sup>#</sup>	1,18	0,63
35 сут	27,53±2,87	32,52±4,37	133,88±11,96*	187,76±15,02* <sup>#</sup>	1,02	0,68

Выявленные особенности свободнорадикального окисления оказали влияние на функциональность кортикостероидных рецепторов. Напротив, у НУ крыс в период 1-3-и сутки векторы колебаний концентраций кортикостерона и его рецепторов-мишеней оказались разнонаправлены: повышение уровня гормонов сопровождалось снижением содержания МР (таблица 12). Это позволяет сделать вывод о десенситизации кортикостероидных рецепторов в группе НУ к гипоксии животных в раннем постреанимационном периоде.

Возможной причиной является ОМБ, вызывающая повреждение рецепторов и нарушающая их функционирование. Это подтверждается результатами корреляционного анализа: статистически значимые корреляционные связи были выявлены между уровнями МР и КБ ( $R = -0,74$ ) в 1-е сутки, МР и КБ-МКО ( $R = -0,75$ ) на 3-и сутки. Изменение КС рецепции в группе НУ крыс отмечалось и на 5-е сутки. В этот период уровень ГК резко снижался, а содержание МР и ГР достоверно росло,

что свидетельствует о дополнительной стимуляции рецепторов. Возможно, произошло включение механизма регенерации кортикостерона из его неактивных метаболитов с помощью  $11\beta$ -HSD1, что отражает метаболические потребности органа (Черкасова О.П. и др., 2015).

Показано, что стимуляция экспрессии МР в печени вызывает провоспалительные и профибротические эффекты (Queisser N. et al., 2014). Установлено, что повышение уровня мРНК МР в печени достоверно коррелирует с экспрессией провоспалительных и про-фиброзных генов, а применение специфического МР-блокатора эплеренона ослабляет эти эффекты (Matono T. et al., 2010; Pizarro M. et al., 2015). В ходе нашего эксперимента не наблюдалось сколько-нибудь значительного повышения содержания минералокортикоидных рецепторов у ВУ к гипоксии животных.

В оппозиционной группе крыс отмечалось постепенное нарастание уровня МР с конца первой недели наблюдения. При этом содержание МР у НУ к гипоксии животных отчетливо превалировало над содержанием ГР. К 35-м суткам на фоне роста содержания плазменного КС концентрация МР в клетках печени достигла максимальных значений. Уровень циркулирующего альдостерона в этой группе животных держался на высоких цифрах в ходе всего эксперимента (таблица 3). В период 14-35-е сутки прослеживалась сильная положительная статистически значимая корреляционная связь между уровнем альдостерона и МР. В этих условиях создаются предпосылки для пролонгирования постишемической воспалительной реакции и развития фибротических изменений со снижением специфических функций печени в отдаленной перспективе.

Таким образом, высокая активность СРО, проявляющаяся развитием карбонильного стресса у НУ животных на фоне снижения активности ключевых антиоксидантов, сопряжена с более выраженными изменениями динамики кортикостероидных рецепторов. И напротив, относительно низкая интенсивность СРО у ВУ крыс, характеризующаяся только усилением липопероксидации, сопровождается сохранением, в целом, функциональности рецепторов. Выявленные особенности динамики формирования окислительного стресса в печени ВУ и НУ животных в постреанимационном периоде могут оказать существенное влияние на биотрансформацию ксенобиотиков, в том числе и лекарственных препаратов, используемых в коррекции постгипоксических расстройств и инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов, перенесших клиническую смерть.

Окислительный стресс, развившийся после остановки системного кровообращения и последующей реперфузии **в крови**, имел свои особенности, зависящие от исходной устойчивости животных к гипоксии. Уровень продуктов липопероксидации в плазме крови, определяемый по накоплению ТБК-рп, исходно более высокий у толерантных к гипоксии животных, статистически значимо превышал контрольные значения в течение всего периода наблюдения вне зависимости от фенотипа устойчивости к гипоксии. При этом наибольший прирост продуктов ПОЛ наблюдался у ВУ животных, а наименьший – в группе НУ животных (рисунок 10).

В противоположность этому, исходная активность ОМБ у ВУ животных была ниже, чем у НУ, и эти отличительные особенности также сохранялись в

ходе всего эксперимента. Таким образом, для ВУ к гипоксии животных в постреанимационном периоде была характерна высокая устойчивость белков плазмы крови к СРО на фоне высокого уровня липидной пероксидации. Крысы НУ к гипоксии демонстрировали высокий уровень ОМБ на фоне относительно низкой интенсивности ПОЛ.

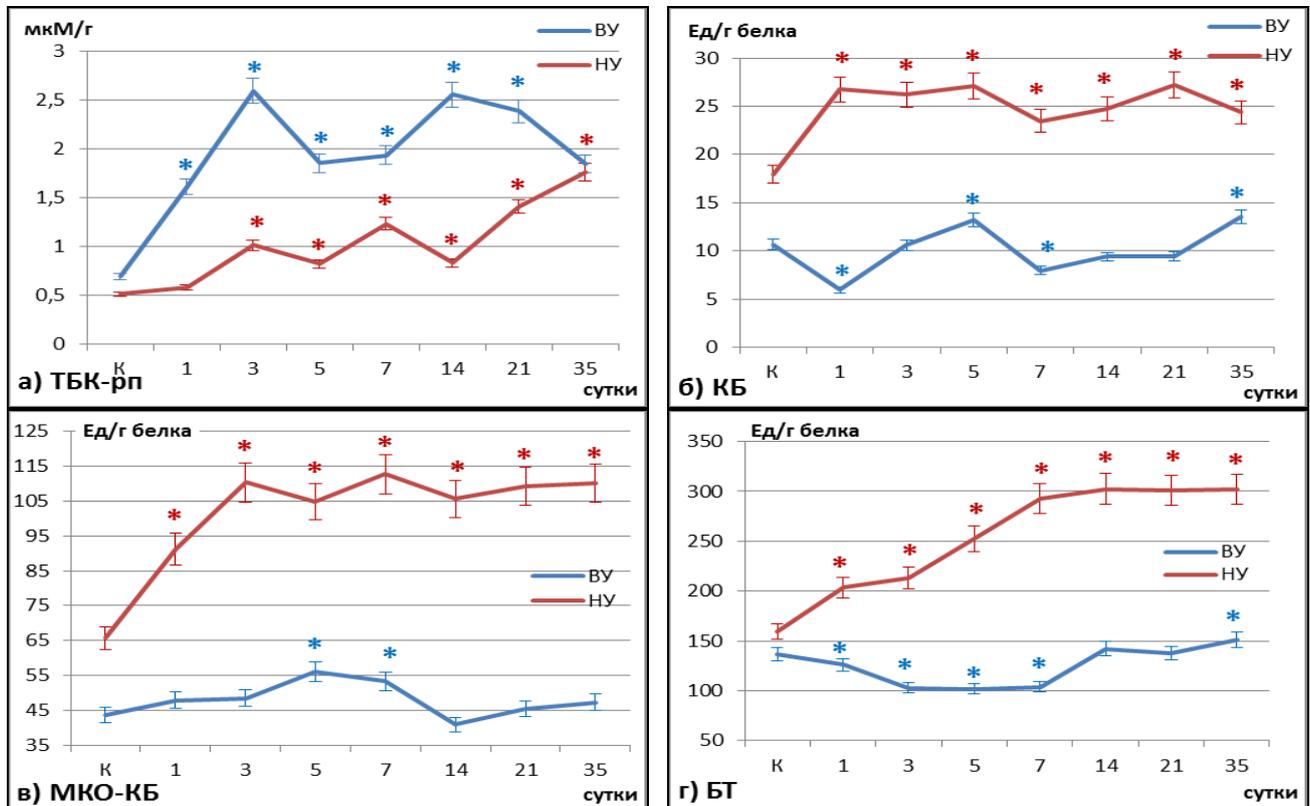


Рисунок 10 – Показатели СРО в плазме крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода

Несмотря на то, что отдельные звенья антиоксидантной системы крови животных с разным фенотипом устойчивости по-разному реагировали на тяжелую гипоксию, в целом можно констатировать большую устойчивость АОЗ у толерантных к гипоксии животных (рисунок 11).

В целом, в плазме крови как ВУ, так и НУ животных отчетливо прослеживаются реципрокные изменения уровней ПОЛ и ОМБ. Эта ситуация характерна для состояний, сопровождающихся адекватным ответом антиоксидантных систем, что согласуется с данными по активности ключевых антиоксидантов. Поэтому транзиторная активация ПОЛ у ВУ к гипоксии животных не сопровождается усилением ОМБ. То есть, свободнорадикальное повреждение молекул ограничивается только липидами за счет адекватной емкости и сохранности антиоксидантных систем, экранирующих белки. У НУ животных, напротив, относительная «сохранность» липидов, видимо, в силу относительно большей емкости липофильных антиоксидантных систем, является причиной активации ОМБ. Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что относительно низкий уровень ТБК-рп в группе НУ животных может быть связан с относительно меньшим уровнем субстратов для переокисления, т.е. ненасыщенных ацильных остатков в структуре липидов.

Таким образом, основным проявлением окислительного стресса у НУ жи-

вотных является усиление ОМБ, а у ВУ – активация ПОЛ. Поскольку у НУ к гипоксии животных на протяжении всего периода наблюдения наблюдалось статистически значимое повышение как ПОЛ, так и ОМБ, можно говорить о большей выраженности окислительного стресса в данной группе.

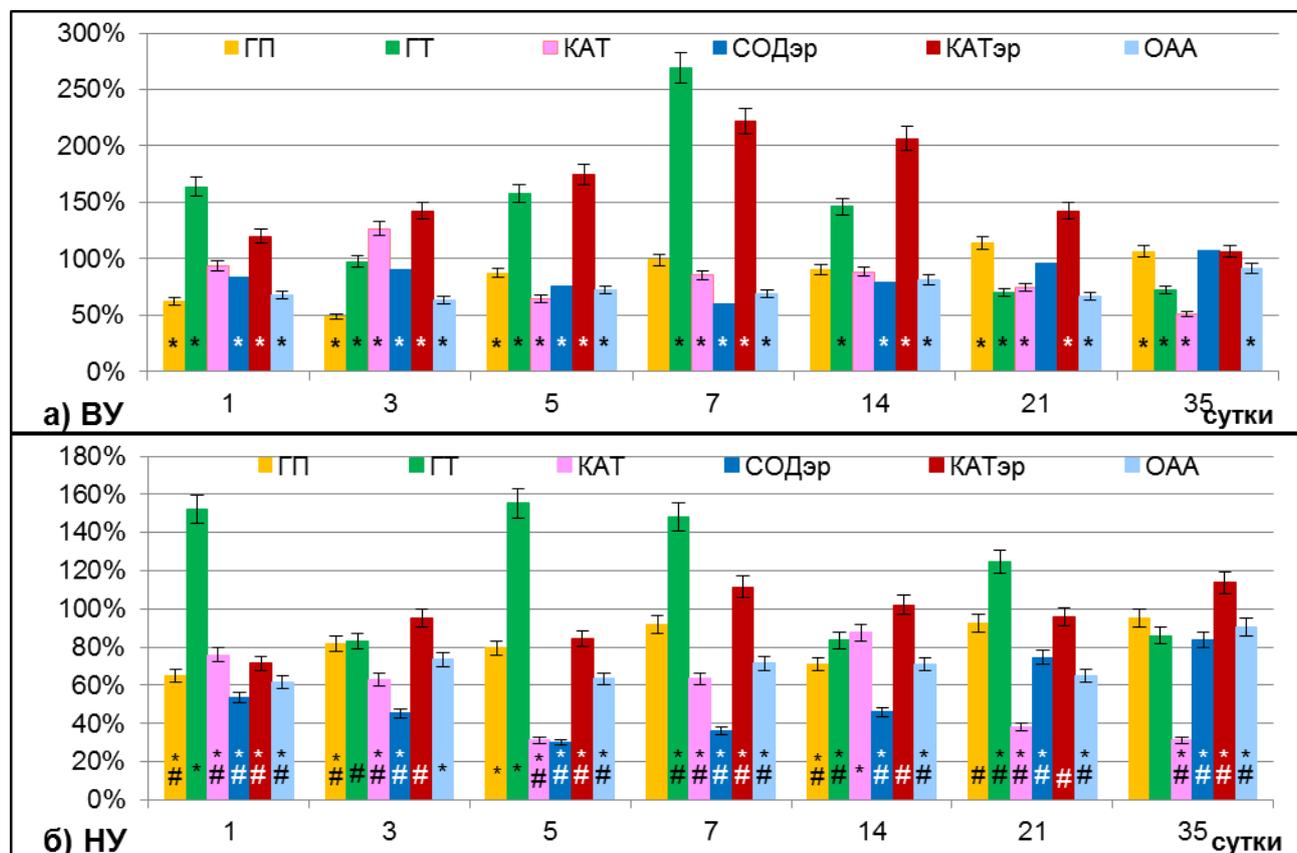


Рисунок 11 – Показатели окислительной модификации белков в плазме крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановительного периода ГП - глутатионпероксидаза, ГТ- глутатионтрансфераза, КАТ - каталаза, СОДэр - супероксиддисмутаза эритроцитов, КАТэр - каталаза эритроцитов, ОАА - общая антиоксидантная активность

### Влияние комплексного антигипоксанта на особенности реализации защитно-компенсаторного ответа

Показано, что одним из ведущих патофизиологических механизмов, влияющих на течение процессов восстановления после системной гипоксии и последующей реперфузии, является активация СРО с развитием достаточно стереотипных метаболических сдвигов (Шугаев А.И., Вовк А.В., 2005; Чеснокова Н.П. и др., 2006). Следовательно, поддержание ресурсов АОЗ и антигипоксическая цитопротекция являются важнейшими факторами коррекции метаболических нарушений в периоде реабилитации после остановки кровообращения (Орлов Ю.П., 2016).

В нашем исследовании цитофлавин, обладая комплексом характеристик, благотворно влияющих на клеточный метаболизм и ход энергообразования (Пирадов М.А. и др., 2015; Кузнецов В.В. и др., 2016), вызвал закономерную перестройку антиоксидантной защиты и модификацию процессов СРО в тканях.

Общим итогом применения цитофлавина в постреанимационном периоде стали существенные сдвиги в АОЗ всех исследованных тканей. Полученные

нами результаты не противоречили описанным в литературе (Зарубина И.В., 2012; Сукач М.С., Долгих В.Т., 2012; Зыблев С.Л., Дундаров З.А., 2013; Кузнецов В.В. и др., 2016). У высокоустойчивых животных это проявилось сдвигом максимальной активности ферментов на более ранний срок на фоне стабилизации их динамики. У низкоустойчивых особей наблюдалось общее повышение содержания и активности ферментов и сближение с показателями высокоустойчивых.

Изменения в АОЗ способствовали снижению активности СРО в тканях в обеих группах животных. Более выраженным этот эффект был у НУ особей. При сохранении, в целом, реципрокности ПОЛ и ОМБ, у низкоустойчивых крыс статистически значительно снизились уровни карбонилированных белков, и существенно повысился резервно-адаптационный потенциал. Таким образом, одним из важнейших адаптивных следствий регулярного введения цитофлавина в постреанимационном периоде стало снижение интенсивности карбонильного стресса в группе НУ к гипоксии животных.

Особенно интересные результаты исследования касались изменения динамики содержания и функционирования кортикостероидных рецепторов.

В ЦНС на фоне коррекции течения постреанимационного периода цитофлавином снизилась интенсивность свободнорадикальных процессов и увеличилась активность компонентов АОЗ. Особенно отчетливо это проявилось у НУ к гипоксии животных. Наиболее весомым результатом, достигнутым у НУ крыс, явилась нормализация соотношения МР/ГР, играющего важную роль в регуляции функции ГГАС, на фоне уменьшения редукции МР. Для ВУ животных после терапии цитофлавином было характерно отчетливое превалирование уровня МР над ГР во все контрольные отрезки времени при восстановлении концентрации глюкокортикоидных рецепторов (рисунок 12 б, таблица 13).

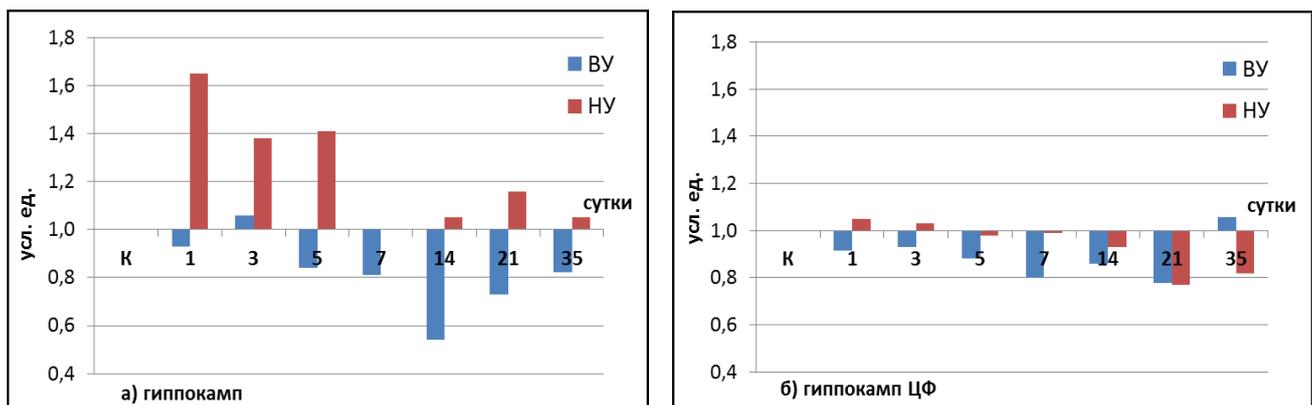


Рисунок 12 – Динамика соотношения кортикостероидных рецепторов ГР/МР в гиппокампе крыс с разной устойчивостью к гипоксии в постреанимационном периоде до (а) и после (б) коррекции цитофлавином, усл. ед.

Выявленные изменения имеют чрезвычайно важное патогенетическое значение, поскольку экспрессия МР вызывает прямые защитные эффекты на нейронном уровне, а их избыточная экспрессия снижает гибель нейронов после транзиторной церебральной глобальной ишемии (Кузнецов В.В. и др., 2016). В свою очередь восстановление содержания ГР играет позитивную роль в снижении уровня тревожности ВУ животных (Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н., 2016).

Таблица 13 – Содержание гормонов ГГАС в плазме крыс с разной устойчивостью к гипоксии после коррекции цитофлавином,  $M \pm \sigma$ ,  $n=10$

Периоды наблюдения, сутки	Показатели					
	Кортикотропин, пг/мл		Кортикостерон, нмоль/л		Альдостерон, пг/мл	
	Группы животных					
	ВУ+ЦФ	НУ+ЦФ	ВУ+ЦФ	НУ+ЦФ	ВУ+ЦФ	НУ+ЦФ
контр	74,21±20,60	68,13±19,46	186,76±27,82	196,90±47,23	322,13±70,32	308,76±75,16
1	110,08±30,32*^	102,36±27,96*	283,82±43,62*	297,30±67,43*	399,27±76,34	436,18±110,23*
3	169,12±40,23*^	121,78±29,18*#^	203,10±34,68*^	166,94±33,24*#^	349,86±85,76^	424,58±101,22*#
5	155,23±44,76*	138,06±33,85*^	211,74±29,71*^	177,81±30,13*#^	334,76±78,16^	345,37±79,81^
7	143,14±42,93*	155,23±41,95*^	191,14±28,14	171,59±28,19*#^	294,22±92,46	388,65±88,15*#
14	135,24±31,13*^	141,14±41,98*^	220,88±33,15*^	215,97±39,27*^	327,12±94,13	337,94±72,12*^
21	82,59±26,95^	98,53±32,04	205,74±26,93*^	188,33±37,24#	317,68±82,13^	307,85±59,76^
35	76,40±24,73	81,26±26,03	199,98±29,52*^	214,93±41,85#	323,36±80,21	321,14±62,43*^

Функциональным выражением этих изменений у НУ крыс стало восстановление регуляторных механизмов отрицательной обратной связи ГГАС и смещение пика кортикостеронемии на первые сутки постреанимационного периода, что соответствует общепринятым представлениям о стрессовой активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Безусловно положительную роль в восстановлении ОЦК и кровообращения в обеих группах животных сыграла тенденция к нормализации уровня альдостерона по сравнению с нелечеными животными (таблица 13).

Ограничение СРО в ЦНС позволило сократить сроки восстановления неврологического статуса в обеих группах животных, нивелировало разницу между общим состоянием ВУ и НУ крыс. У НУ крыс общая летальность снизилась с 25,3% до 19,5% при отсутствии смертельных исходов в позднем восстановительном периоде (14-21-е сутки), что было характерным для нелеченых животных. У ВУ животных общая летальность почти не изменилась (снизилась менее чем на процент). При этом случай самой поздней гибели экспериментальной крысы был зафиксирован в промежутке 3-5-е сутки, т.е. сдвинулся на один контрольный срок. Терапия цитофлавином трансформировала динамику поведенческих реакций и сбалансировало их: чрезмерная активация исследовательских паттернов, требующая значительных затрат энергии, была несколько заторможена, а угнетенные реакции, важные для поддержания жизнеспособности, оживлены. Следует подчеркнуть, что более выраженный положительный терапевтический эффект был достигнут у низкоустойчивых особей.

**В периферических тканях** применение цитофлавина лимитировало проявления окислительной модификации белков и липопероксидации, что нашло отражение в снижении степени десенситизации глюко- и минералокортикоидных рецепторов в 1-3-и сутки. Пик концентрации ГР почти во всех органах переместился на первые сутки (рисунок 13).

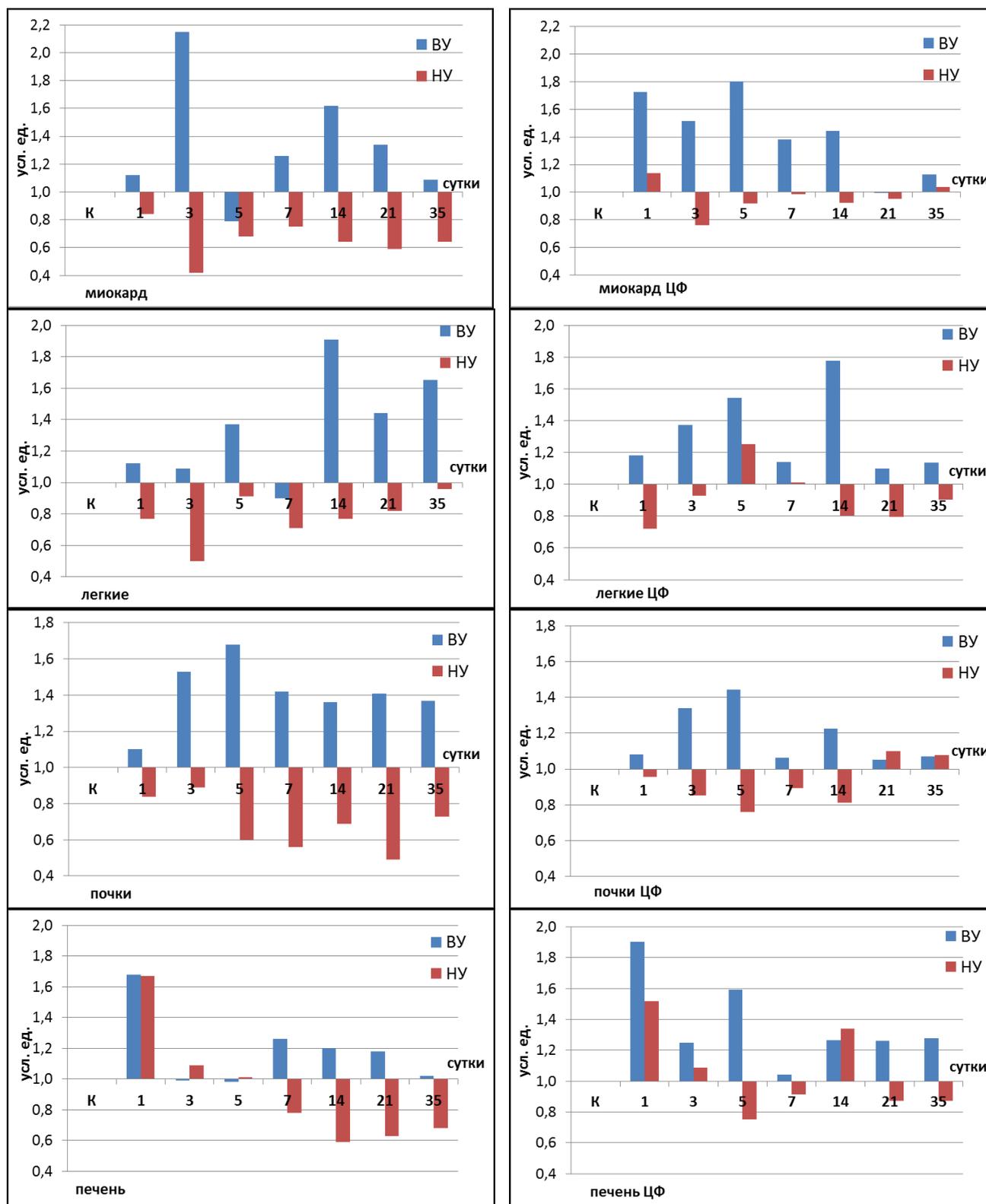


Рисунок 13 – Динамика соотношения кортикостероидных рецепторов ГР/МР в тканях крыс с разной устойчивостью к гипоксии до и после коррекции цитофлавином

Указанные изменения были отмечены у всех животных и весьма важны, так как дают возможность максимально проявиться протекторным свойствам глюкокортикоидов. Большинство противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов объясняется транспрессивной функцией ГР, заключающейся в подавлении генов воспалительного ответа и увеличении транскрипции компонентов противовоспалительных генов (Banuelos J. et al., 2016; John K. et al., 2016). Поэтому дальнейшие нормализация или даже некоторое повышение уровня ГР,

характерные для особей с исходно низкой резистентностью к гипоксии и сохранявшиеся в течение всего постреанимационного периода, можно расценивать как важный саногенетический фактор, способствующий более быстрому и полному восстановлению. У ВУ к гипоксии животных на фоне введения цитофлавина произошли снижение и нормализация уровня ГР в позднем восстановительном периоде, что уменьшает вероятность развития отсроченных нарушений. Этот фактор особенно важен для миокарда: длительное повышение активности ГР под действием как эндо-, так и экзогенных глюкокортикоидов подавляет ангиогенез и может способствовать развитию ремоделирования желудочков (Charman K. et al., 2013; Gray G.A. et al., 2017).

Другой значимый результат терапии – нормализация (или тенденция к нормализации) уровня МР у НУ животных на фоне оптимизации гормонального баланса и снижения степени дисфункции ГГАС. Этот эффект максимально проявился в позднем постгипоксическом периоде и очень важен для полноценного восстановления функции и снижения риска развития поздних профибротических осложнений. Значительное повышение содержания МР, наблюдавшееся у нелеченых животных, на фоне высоких концентраций в плазме альдостерона рассматривается как негативный фактор, способствующий процессам патологического ремоделирования, фиброзированию и развитию функциональной недостаточности органа.

Таким образом, наиболее выраженное влияние цитофлавина на кортикостероидные рецепторы отмечалось в ранние (восстановление содержания и чувствительности рецепторов) и поздние (снижение подавляющего превалирования минералокортикоидных рецепторов в группе НУ крыс и глюкокортикоидных рецепторов у ВУ) контрольные отрезки реабилитационного периода. Уменьшение дисбаланса между содержанием ГР и МР и восстановление их соотношения является одним из условий полноценного восстановления функции органа (Tomlinson J.W. et al., 2004; Ravingerova T. et al., 2012; Barrera-Chimal J. et al., 2015; Lattenist L. et al., 2017). Общей чертой произошедших изменений было сближение значений исследованных показателей животных с разной устойчивостью к гипоксии. Выявленная в эксперименте эффективность патогенетически направленного применения комплексного антигипоксанта подтверждает сделанное в предыдущем блоке исследований заключение о ведущей роли СРО в развитии метаболических нарушений в периоде реабилитации после остановки кровообращения, а совокупность данных, характеризующих особенности гормонального статуса и периферической кортикостероидной рецепции, зависящей как от устойчивости к гипоксии, так и от динамики реабилитационного периода, может быть использована при терапии препаратами экзогенных глюкокортикоидов, а также блокаторами кортикостероидных рецепторов.

Таким образом, систематизация результатов собственного исследования в совокупности с анализом данных литературы позволяет представить следующую обобщенную схему патогенеза развития адаптационно-компенсаторных реакций после остановки системного кровообращения у животных с исходно разной устойчивостью к гипоксии (рисунок 14, 15).

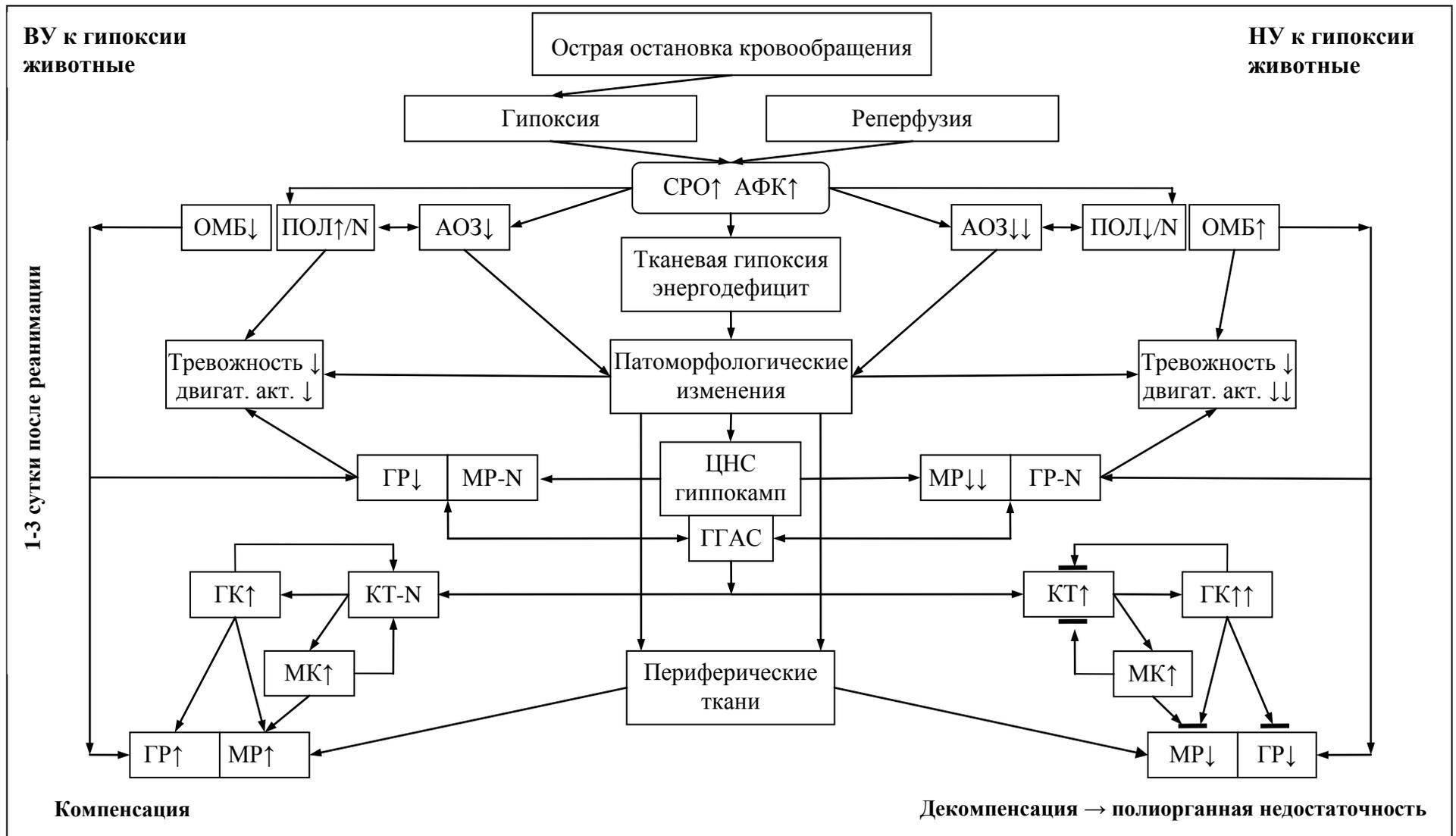


Рисунок 14 – Схема патогенеза развития адаптационно-компенсаторных реакций после остановки системного кровообращения у животных с исходно разной устойчивостью к гипоксии. 1-3-и сутки после реанимации  
 Примечание: АФК – активные формы кислорода, СРО – свободнорадикальное окисление, КТ – кортикотропин, ГК – глюкокортикоиды, МК – минералокортикоиды, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ОМБ – окислительная модификация белков, ГР – глюкокортикоидные рецепторы, МР – и минералокортикоидные рецепторы, АОЗ – антиоксидантная защита, →■ – дизрегуляция обратной связи

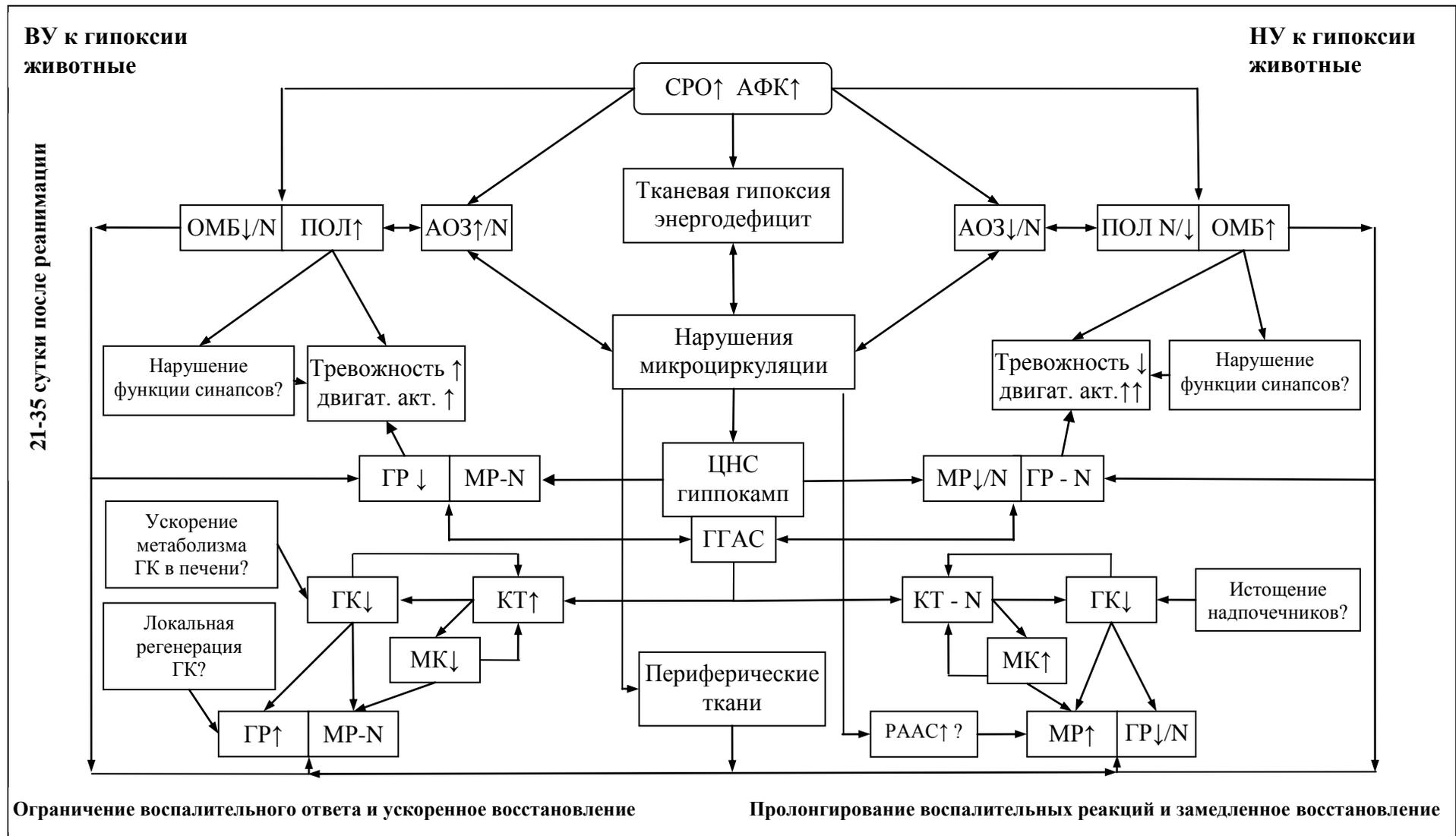


Рисунок 15 – Схема патогенеза развития адапционно-компенсаторных реакций после остановки системного кровообращения у животных с исходно разной устойчивостью к гипоксии. 21-35-е сутки после реанимации

Примечание: АФК – активные формы кислорода, СРО – свободнорадикальное окисление, КТ – кортикотропин, ГК – глюкокортикоиды, МК – минералокортикоиды, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ОМБ – окислительная модификация белков, ГР – глюкокортикоидные рецепторы, МР – и минералокортикоидные рецепторы, АОЗ – антиоксидантная защита

## Заключение

Полученные в ходе экспериментальных исследований данные свидетельствуют о том, что адаптационно-компенсаторные процессы, развивающиеся после остановки системного кровообращения и реанимации, базируются на определенном наборе эволюционно закрепленных механизмов, реализуемых на различных уровнях регуляции гомеостаза: центральное нейроэндокринное звено, гормональный профиль плазмы крови, рецепторное звено органов-мишеней. Выбор индивидуальной стратегии реагирования на тяжелую повреждающую гипоксию и формирование индивидуальных форм адаптации зависят от исходных фенотипических свойств организма и комплекса условий, способствующих или препятствующих реализации генетически детерминированных защитных механизмов.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет констатировать, что особенности реализации адаптационно-компенсаторных процессов в постреанимационном периоде у животных, отличающихся по исходной устойчивости к гипоксии, связаны с нарушением баланса кортикостероидных рецепторов в гиппокампе и периферических тканях. В соответствии с полученными в ходе работы данными можно сделать заключение о том, что в расстройствах кортикостероидной рецепции и гормон-рецепторного взаимодействия, нарушающих адаптивную кортикостероидную регуляцию и усугубляющих дестабилизацию гомеостаза, ведущую роль играет активация свободнорадикальных процессов на фоне снижения эффективности антиокислительной защиты. Это заключение подтверждается положительными результатами использования в постреанимационном периоде комплексного препарата, обладающего антигипоксическим и антиоксидантным действием.

## Выводы

1. Развитие различных вариантов адаптационно-компенсаторного ответа на тяжелую острую гипоксию в постреанимационном периоде зависит от исходной устойчивости организма к гипоксии. Важную роль в формировании различий играет свободнорадикальный механизм, который нарушает и дезинтегрирует разноуровневую регуляцию гомеостаза и координацию метаболических процессов, осуществляемых при участии гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и обеспечивающих реализацию защитно-приспособительных реакций в периоде реабилитации.

2. Усиление липопероксидации и ограничение окислительной модификации белков на фоне относительной сохранности антиоксидантной защиты характерны для высокой устойчивости центральной нервной системы к гипоксии в постреанимационном периоде, а супрессия липопероксидации и активация карбонильного стресса, протекающего в условиях недостаточности антиоксидантной защиты, напротив, могут свидетельствовать о низкой устойчивости.

3. Характер нарушения баланса кортикостероидных рецепторов в гиппокампе в постреанимационном периоде зависит от степени устойчивости к гипоксии. Снижение уровня преимущественно минералокортикоидных рецепторов может указывать на исходно низкую устойчивость организма к гипоксии, а

глюкокортикоидных – на высокую. При этом указанные изменения коррелируют с различной интенсивностью развивающегося в центральной нервной системе окислительного стресса.

4. Отклонения в поведенческих реакциях, возникающие вследствие повреждающего действия гипоксии, зависят от фенотипа устойчивости к гипоксии и коррелируют с интенсивностью и характером окислительных нарушений и содержанием центральных кортикостероидных рецепторов. Повышение тревожности, корреляционно связанное с усилением липопероксидации в центральной нервной системе и снижением уровня глюкокортикоидных рецепторов, может служить признаком высокой устойчивости к гипоксии, а подавление тревожности, сопряженное с активацией карбонильного стресса – признаком низкой устойчивости.

5. Разная степень устойчивости к гипоксии сопровождается различной картиной морфологических изменений неокортекса больших полушарий головного мозга в постреанимационном периоде: значительная степень дистрофии нейронов и астроцитов, нарушений cito- и глиоархитектоники, расстройств микроциркуляции отличают низкую устойчивость к гипоксии, а неселективность и незначительная выраженность структурных изменений – высокую.

6. Остановка системного кровообращения вызывает развитие стойкого гипокортикоидного состояния независимо от фенотипа устойчивости к гипоксии. При этом гипоальдостеронемия может свидетельствовать об исходной толерантности, а гиперальдостеронемия – исходно низкой устойчивости к гипоксии. Дизрегуляция механизмов обратной связи при низкой резистентности к гипоксии является следствием дисбаланса центральных кортикостероидных рецепторов.

7. Характер и интенсивность окислительного стресса не зависят от типа ткани, но имеют особенности, обусловленные исходной устойчивостью к гипоксии: при высокой устойчивости свободнорадикальному повреждению подвергаются в большей степени липиды, при низкой – белки.

8. Периферическая кортикостероидная рецепция имеет особенности, связанные с фенотипом устойчивости к гипоксии и сроками восстановительного периода. Для низкой степени устойчивости к гипоксии в первые трое суток постреанимационного периода характерны снижение содержания и десенситизация кортикостероидных рецепторов, коррелирующие с активностью карбонильного стресса, и значительное нарастание к концу 35-суточного мониторинга концентрации минералокортикоидных рецепторов (в 1,4-1,6 раза). Высокую степень устойчивости к гипоксии в раннем восстановительном периоде отличает сохранение уровня и чувствительности кортикостероидных рецепторов к стимуляции, в позднем – существенное увеличение содержания глюкокортикоидных рецепторов (в 1,3-1,6 раза).

9. Особенности функционально-метаболического статуса, зависящего от фенотипа устойчивости к гипоксии, влияют на реализацию адаптационно-компенсаторных реакций в раннем и позднем постреанимационном периоде, что обуславливает целесообразность применения в клинической практике предикторов устойчивости к гипоксии – определения в крови уровня альдостерона

и соотношения интенсивности липопероксидации и окислительной модификации белков.

10. Эффективность фармакологической коррекции нарушений, возникающих в постреанимационном периоде, препаратом с комплексным антигипоксическим и антиоксидантным действием зависит от устойчивости к гипоксии и подтверждает свободнорадикальный механизм формирования дезадаптации. Повышение активности антиоксидантной защиты, снижение интенсивности окислительного стресса, позитивная динамика гормонального статуса, улучшение гормон-рецепторных функциональных взаимоотношений приводит к уменьшению неврологического дефицита и сроков восстановления.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

#### Научные труды, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Влияние устойчивости к гипоксии на соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков в почках крыс в постреанимационном периоде / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, Э.Ф. Аглетдинов, А.Ф. Самигуллина // **Казанский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 949-954. (**№584 в Перечне рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования от 16.03.2018, WoS - Biosis**).
2. Постгипоксическая реакция астроглиальных клеток зрительной коры в эксперименте / Г.А. Дроздова, А.Ф. Самигуллина, Е.А. Нургалеева, Е.А. Байбурина [и др.] // **Казанский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 984-988. (**WoS - Biosis**).
3. Взаимозависимость показателей свободнорадикального окисления в печени и крови у крыс с разной устойчивостью к гипоксии после перенесенной аноксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, С.А. Башкатов, Д.З. Шибкова // **Казанский медицинский журнал.** – 2015. – Т. ХСVI, № 5. – С. 798-802. (**WoS - Biosis**).
4. Байбурина, Г.А. Влияние свободнорадикального окисления на уровень кортикостероидных рецепторов в печени у животных в зависимости от исходной чувствительности к гипоксии в динамике постреанимационного периода / Г.А. Байбурина // **Международный научно-исследовательский журнал.** – 2018. – № 2 (67), ч. 2. – С. 30-34.
5. Взаимосвязи уровней циркулирующего кортикостерона, экспрессии центральных кортикостероидных рецепторов и изменения поведенческой активности крыс с разной устойчивостью к гипоксии в динамике восстановления после экстремальной гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, И.Л. Никитина [и др.]. **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26624> (дата обращения: 24.07.2017).
6. Нейрон-макроглиальные изменения при экспериментальной острой нейродегенерации / Г.А. Дроздова, А.Ф. Самигуллина, Е.А. Нургалеева, Г.А. Байбурина [и др.]. **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2017. – № 2 (68). – С. 128-131.
7. Байбурина, Г.А. Влияние устойчивости к гипоксии на латентные переменные динамики свободнорадикального окисления после перенесенной аноксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, С.А. Башкатов // **Астраханский медицинский журнал.** – 2016. – № 4. – С. 72-81.
8. Соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и

- белков в плазме крови после системной аноксии у животных с разной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, Э.Ф. Аглетдинов, Е.А. Степанова // **Международный научно-исследовательский журнал**. – 2016. – № 12 (54). – С. 6-10.
9. Байбурина, Г.А. Влияние глобальной ишемии-реперфузии на морфологические изменения и содержание нейроспецифических белков в головном мозге крыс / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, А.Ф. Самигуллина // **Здоровье и образование в XXI веке**. - 2016. – Т. 18, № 10. – С. 85-89
10. Байбурина, Г.А. Влияние экстремальной гипоксии на гормональный профиль и динамику свободнорадикальных процессов в головном мозге крыс с различным фенотипом устойчивости к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, Г.А. Дроздова // **Здоровье и образование в XXI веке**. - 2016. - Т. 18, № 6. – С. 95-98.
11. Байбурина, Г.А. Роль путей клеточной сигнализации в развитии последствий окислительного стресса / Г.А. Байбурина // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2016. - № 2. – С. 82-91.
12. Байбурина, Г.А. Взаимозависимость показателей про- и антиоксидантных систем мозга и крови после ишемических повреждений у крыс с разной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, С.А. Башкатов // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2015. - № 4. – С. 72-75.
13. Байбурина, Г.А. Особенности оксидативного стресса в мозге после ишемического повреждения, вызванного остановкой системного кровообращения у крыс с разной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/127-21402> (дата обращения: 24.08.2015).
14. Изменения структуры и процессов липопероксидации в почках после ишемии-реперфузии у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, С.А. Башкатов, Д.З. Шибкова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/122-19445> (дата обращения: 01.06.2015).
15. Процессы липопероксидации в почках после ишемии-реперфузии у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, Д.З. Шибкова, С.А. Башкатов // **Фундаментальные исследования**. - 2015. –№ 2-8. - С. 1694-1698.
16. Роль гипотиреоза постреанимационного периода в механизмах формирования эндотоксикоза при различных моделях умирания / Г.А. Дроздова, Е.А. Нургалеева, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2014. - Т. 9, № 4. – С. 43-46.
17. Влияние перенесенной аноксии на поведенческие реакции крыс с разной резистентностью к гипоксии / Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина, С.А. Башкатов, Е.А. Нургалеева // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 47-50.
18. Метаболические нарушения в печени и изменения цитокинового профиля крови крыс в механизмах формирования системного воспалительного ответа в постреанимационном периоде / Г.А. Дроздова, Е.А. Нургалеева, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2012. – Т. 7, № 6. – С. 84-89.
19. Роль изменений гормонального профиля гипофизарно-тиреоидной системы в механизмах формирования эндотоксикоза постреанимационного периода при различных моделях умирания / Е.А. Нургалеева, Д.А. Еникеев, Л.В. Нагаева, Т.А. Валеева, Г.А. Байбурина [и др.] // **Медицинская наука и образование Урала**. – 2011. - № 1. - С. 72-75.

20. Показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса печени крыс при формировании эндотоксикоза постреанимационного периода / Е.А. Нургалеева, Д.А. Еникеев, Л.В. Нагаева, М.А. Александров, Г.А. Байбурина // **Астраханский медицинский журнал**. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 230-232.
21. Влияние морфофункционального состояния брыжейки и кишечника в развитии эндотоксемии в постреанимационном периоде в эксперименте / Д.А. Еникеев, Е.А. Нургалеева, Е.Р. Фаршатова, Д.С. Куклин, Р.С. Минигазимов, Г.А. Байбурина // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 82-86.

#### Патенты

22. Способ фиксации мелких лабораторных животных в положении на спине на операционном столе: пат. № 2006107298 Рос. Федерация 9.03.2006 г. / Еникеев Д.А., Байбурина Г.А., Исмагилов Ф.А., Гильмиярова Д.Ю., Исмагилов Б.Ф., Исмагилова А.Ф.
23. Способ определения степени устойчивости к гипобарической гипоксии мелких лабораторных животных: пат. № 2563059 Рос. Федерация 19.08.2015 г. / Байбурина Г.А., Нургалеева Е.А., Шибкова Д.З., Башкатов С.А.

#### Прочие публикации по теме диссертации

24. Байбурина, Г.А. Динамика показателей свободнорадикального окисления липидов и белков в печени в постреанимационном периоде у животных с разной исходной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, С.М. Латыпова // **Здоровье человека в XXI веке: материалы X Российской научно-практической конференции**, 30-31 марта 2018 г., Казань. – Казань, 2018. – С.463-469.
25. Байбурина, Г.А. Изменения гормонального профиля и свободнорадикальных процессов в головном мозге крыс при тяжелом гипоксическом воздействии в зависимости от резистентности к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева, Р.Н. Гиндуллин // **Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы конференции**, 8-9 ноября 2016 г., Челябинск. - Челябинск, 2016. - С. 234-237
26. Байбурина, Г.А. Экспериментальное изучение процессов липопероксидации в печени крыс с разной устойчивостью к гипоксии после периода аноксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева // **Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук: материалы докладов I международной научно-практической конференции**, 18 января 2016 г., Praga, Czech Republic. – Прага, 2016. - С. 102-106.
27. Байбурина, Г.А. Роль резистентности к гипоксии в процессах липопероксидации в мозге после системной остановки кровообращения / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева // **Биохимические научные чтения памяти акад. РАН Е.А. Строева: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием**, 4-6 февраля 2016 г., Рязань. – Рязань, 2016. - С. 107-111.
28. Байбурина, Г.А. Влияние устойчивости к гипоксии на процессы липопероксидации при ишемическом поражении почек / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева // **Здоровье человека в XXI веке: материалы VII Российской научно-практической конференции**, 3-4 апреля 2015 г., Казань. – Казань, 2015. - С. 636-641.
29. Байбурина, Г.А. Структурно-морфологические изменения в головном мозге после ишемии-реперфузии у крыс с разной устойчивостью к гипоксии / Г.А. Байбурина, Е.А. Нургалеева // **Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине: сборник статей международной научно-практической конференции**, 20-22 мая 2015 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2015. - Т. 1. – С. 20-23.

30. Экспериментальное изучение системного воспалительного ответа в постреанимационном периоде в механизмах повреждения легочной ткани / Д.А. Еникеев, Е.А. Нургалеева, Г.А. Байбурина, М.А. Александров // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. - № 2: О результатах и перспективах научной и инновационной деятельности кафедр БГМУ: сборник материалов, посвящ. 80-летию БГМУ. - С. 185-193.
31. Экспериментальное изучение морфофункциональных изменений в легких при эндотоксикозе постреанимационного периода / Е.А. Нургалеева, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина, Л.В. Нагаева // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов: материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 4-5 апреля 2013 г., Новосибирск. - Новосибирск, 2013. - С. 84-86.
32. Морфофункциональные изменения в легких при эндотоксикозе постреанимационного периода в эксперименте / Е.А. Нургалеева, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина [и др.] // Медицинская биохимия и клиническая лабораторная диагностика в аспекте модернизации системы научных исследований: материалы Всероссийской научно-практической конференции биохимиков и специалистов по лабораторной медицине, 17-21 сентября 2011 г., Омск. - Омск, 2011. – С. 209-217.
33. Влияние различных моделей умирания на нейрофизиологические механизмы восстановления мозга крыс в постреанимационном периоде / Д.А. Еникеев, Е.А. Нургалеева, Л.В. Нагаева, Г.А. Байбурина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 33-36.
34. Эндогенная интоксикация в динамике постреанимационного периода в эксперименте / Д.А. Еникеев, Е.А. Нургалеева, А.Ф. Самигуллина, Л.М. Маликова, А.Р. Хайртдинова, Г.А. Байбурина [и др.] // Здравоохранение Башкортостана. – 2004. - № 4: Актуальные вопросы патологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвящ. 70-летию кафедр патанатомии и патофизиологии БГМУ, 5-6 октября 2004 г., Уфа). - С. 87-88.
35. Патоморфологические параллели микроциркуляторных нарушений головного мозга и сетчатки глаза в постреанимационном периоде / Д.А. Еникеев, Е.А. Нургалеева, Л.Т. Идрисова, А.Ф. Самигуллина, Г.А. Байбурина [и др.] // Здравоохранение Башкортостана. – 2006. - № 2: - С. 29-30.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 11 $\beta$ HSD – 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа  
 GSH – восстановленный глутатион  
 GFAP – глиальный фибриллярный кислый протеин  
 АОЗ – антиоксидантная защита  
 АФК – активные формы кислорода  
 БТ – битирозин  
 ВНД – высшая нервная деятельность  
 ВУ – высокоустойчивые к гипоксии животные  
 ГГАС – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система  
 ГДА – горизонтальная двигательная активность  
 ГК – глюкокортикоидный гормон  
 ГР – глюкокортикоидный рецептор  
 КБ – карбонилированные белки

КБ-МКО – металл-катализируемое окисление белков  
КС – кортикостерон  
КТ – кортикотропин  
МР – минералокортикоидный рецептор  
НУ – низкоустойчивые к гипоксии животные  
ОИА – ориентировочно-исследовательская активность  
ОМБ – окислительная модификация белков  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
СОД – супероксиддисмутаза  
СРО – свободнорадикальное окисление  
ТБК-рп – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой  
ЦФ – цитофлавин

Выражаю огромную благодарность и признательность за консультативную помощь в период выполнения диссертационного исследования главному научному сотруднику научно-исследовательской лаборатории «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет» доктору биологических наук профессору Шибковой Дарие Зайтдиновне

Байбурина Гульнар Анузовна

**Механизмы реализации адаптационно-компенсаторных процессов  
в постреанимационном периоде у животных в зависимости  
от исходной устойчивости к гипоксии**

14.03.03 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению диссертационного совета Д 208.102.03  
22.05.2018. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.  
Подписано к печати 22.05.2018 г.  
Отпечатано на цифровом оборудовании  
с готового оригинал-макета, представленного авторами.  
Формат 60×84 1/16. Усл.-печ. л. 2,79.  
Тираж 100 экз. Заказ № 223.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,  
Тел.: (347) 272-86-31  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России