

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МОЗГА В РАННЕМ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ СЕРДЦА

А. В. Волков, М. Ш. Аврущенко, А. П. Баранник*,
Р. Х. Зиганшин*, Н. А. Горенкова, Ю. В. Заржецкий

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, * ГУ НИИ биоорганической химии РАН, Москва

Sexual Dimorphism of Cerebral Structural and Functional Changes in the Early Postresuscitative Period After Cardiac Arrest

A. V. Volkov, M. Sh. Avrushchenko, A. P. Barannik*, R. Kh. Ziganshin*, N. A. Gorenkova, Yu. V. Zarzhetsky

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

* Research Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

Цель работы – изучение половых различий структурно-функциональных изменений мозга в раннем постреанимационном периоде после 12-мин остановки сердца у белых крыс. Установлены выраженные половые различия ориентировочно-исследовательского поведения и тревожности до опыта, а так же процессов восстановления неврологического статуса после клинической смерти при отсутствии отличий в процессах сердечно-легочной реанимации и постреанимационной летальности. В раннем постреанимационном периоде выявлены общие изменения содержания веществ пептидной природы с молекулярной массой до 5 кДа в ткани мозга и особенности, связанные с полом. Исходно повышенная поведенческая активность и быстрое постреанимационное восстановление самок по сравнению с самцами сопряжены с ранним развитием после оживления нейродистрофических и дегенеративных изменений нейронных популяций гиппокампа и мозжечка. *Ключевые слова:* постреанимационный период, половые различия, поведение, морфологические изменения нейронов.

The investigation was undertaken to study early postresuscitative sexual differences in cerebral structural and functional changes 12 min after cardiac arrest in albino rats. There were great sexual differences in orientative-investigating behavior and anxiety before, as well as neurological recovering processes after clinical death, without distinctions in cardiopulmonary resuscitative processes and postresuscitative mortality. Common changes in the content of peptide substances having a molecular weight of as high as 5 kDa in the brain tissue and gender-associated features were revealed in the early postoperative period. The baseline increased behavioral activity and a rapid postresuscitative recovery of females, unlike males, are associated with the early postresuscitative development of neurodystrophic and degenerative changes in the neuronal populations of the hippocampus and cerebellum. *Key words:* postresuscitative period, gender differences, behavior, neuronal morphological changes.

В настоящее время проблема половых различий эпидемиологии, развития, течения, исхода и лечения критических и терминальных состояний вызывает у клиницистов все больший интерес [1–4]. Это в определенной степени связано с многочисленными экспериментальными данными о значении половых гормонов как адаптогенов [5–7]. Вместе с тем, вопрос о роли половых различий в устойчивости организма к гипоксии при клинической смерти остается нерешенным [7].

Целью настоящей работы было исследование половых различий ранних постреанимационных функционально-структурных изменений мозга.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены в осенне-зимний период на 146 самцах и самках белых нелинейных крыс одного завоза и помета массой 210 ± 4 г ($M \pm m$). Самцов и самок содержали раздельно в стандартных условиях вивария. Исходную поведенческую активность животных оценивали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» [8]. При этом в течение 5 мин

визуально регистрировали число заходов и выглядываний в светлый отсек лабиринта, вертикальную активность, число груминговых реакций, число свешиваний и время, проведенное в освещенных отсеках.

Остановку кровообращения в организме длительностью 12 мин вызывали у наркотизированных эфиром крыс путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца [9]. Оживление проводили с помощью искусственной вентиляции легких воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом УИДЖ-1 и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением адреналина в дозе до 0,1 мг/кг. Во время опыта регистрировали темпы возобновления жизненных функций при сердечно-легочной реанимации. Далее ежедневно в течение недели оценивали общее состояние и неврологический статус животных [10], а также изменения массы их тела.

На 7–8-е сутки после опыта 18 интактных и 22 реанимированных животных обоего пола массой 188 ± 3 г ($M \pm m$) с внешним восстановлением неврологического статуса выводили из эксперимента под эфирным наркозом для изучения структурных изменений в мозге.

Для исследования низкомолекулярной пептидной фракции [11–14] мозг крысы (массой в среднем 1,7 г), хранившийся при температуре -70° С, гомогенизировали на льду в течение 30 с с помощью гомогенизатора «Virtis 45» в 1 М ук-

Таблица 1

Показатели поведения самцов и самок интактных крыс в тесте приподнятый крестообразный лабиринт ($M \pm \delta$)

Группа	Темный отсек ПКЛ (число реакций)		Светлый отсек ПКЛ (число реакций)				
	груминг	дефекации	заходы	время в отсеке (сек)	стойки	свешивания	выглядывания
Самцы ($n=51$)	17,47±10,20	0,66±1,70	3,66±1,80	53,92±35,30	2,3±2,5	5,1±3,6	8,0±2,7
Самки ($n=52$)	13,84±8,10**	0,02±0,10*	4,02±1,90**	68,70±38,70*	3,9±3,5*	5,7±3,8	4,2±2,2*

Примечание. * — $p_p < 0,05$; ** — $p_t < 0,05$.

Таблица 2

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

Группа	Сроки восстановления в минутах				Неврологический дефицит (НД) в баллах			
	сердца	дыхания	роговичных рефлексов	поворот на живот	1-е сутки	3-и сутки	сумма баллов НД	скорость исчезновения НД (доля баллов/сут)
Самцы ($n=44$)	1,19±0,14	7,3±0,2	29,4±1,1	153±3	15,8±0,6	6,5±0,2	38,0±1,9	0,340±0,006 ($n=36$)
Самки ($n=36$)	1,07±0,06	8,0±0,6	27,7±1,6	140±3*	12,2±0,6*	3,9±0,3*	23,2±1,4*	0,410±0,009* ($n=30$)

Примечание. * — $p_t \leq 0,05$.

сусной кислоте, содержащей ингибиторы протеолитических ферментов: 10^{-4} М фенолметилсульфонилфторида, 10^{-6} М пепстатина, 2ММ этилендиаминтетрауксусной кислоты. Гомогенат центрифугировали (13000 g, 15 мин, 4° С), супернатант немедленно замораживали и лиофильно высушивали. Лиофилизированный экстракт растворяли в 1 М уксусной кислоте и фракционировали с помощью эксклюзионной жидкостной хроматографии на колонке с Сефадексом G-25 sf (2,5×30 см). Элюцию проводили 0,1 М уксусной кислотой при скорости потока 1 мл/мин. Детекцию осуществляли по поглощению света при 226 нм. Экстракты были разделены на три фракции: №1, содержащую вещества в диапазоне молекулярных масс 2–5 кДа; №2 (0,5–2 кДа) и №3 (менее 0,5 кДа), каждую из которых анализировали методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (хроматографическая система System Gold, Beckman — США). Аналитическую обращеннофазную ВЭЖХ фракции №1 проводили в линейном градиенте ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте по программе — 15–60% ацетонитрила за 90 мин на колонке 2×250 мм Jupiter 5i C4 300A (Phenomenex — США), а для фракций №2 и №3 — в линейном градиенте ацетонитрила в 0,1% трифторуксусной кислоте по программе — 2–42% ацетонитрила за 80 мин на колонке Luna 5i C18 (2×250 мм) при скорости потока 0,2 мл/мин. Детекцию осуществляли по поглощению света при 220 и 280 нм. Фракции №2 и №3 до разделения обращеннофазной ВЭЖХ обессоливали на картриджах для твердофазной экстракции «Oasis HLB (3cc/60mg), Waters» (США) по методике, предложенной фирмой — изготовителем. Молекулярные массы веществ определяли при помощи масс-спектрометрии с матричной лазерной десорбцией-ионизацией на приборе «Ultraflex ToF\Tof», Bruker (Германия).

Состояние нейрональных популяций высоко чувствительных к ишемии отделов мозга — мозжечка и гиппокампа — исследовали с помощью дифференцированного морфометрического анализа [15]. Используемый метод позволяет количественно оценить выраженность процессов гибели и дистрофического изменения нейронов, а также выявить нарушения нейро-глиальных взаимоотношений. Определяли общую плотность распределения клеток Пуркинье латеральной области мозжечка и пирамидных клеток секторов CA1 и CA4 гиппокампа на 1 мм длины их слоя, а также состав исследованных нейрональных популяций. Клетки подсчитывали под микроскопом при увеличении ×400 на срезах, окрашенных кризоловым фиолетовым по Нисслю. При этом идентифицировали нормальные (светлые и темные) и морфологически измененные клетки. Под «темными» понимали морфологически неизмененные нейроны с более темной окраской ядра и цитоплаз-

мы. В группу «морфологически измененных» включали нейроны с различными видами патологии. Среди клеток разных типов (светлые, темные, морфологически измененные) выделяли и учитывали отдельно свободные и имеющие сателлитную макроглию нейроны.

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

Результаты и обсуждение

При тестировании до реанимации поведения крыс в «приподнятом крестообразном лабиринте» в условиях возможности альтернативного выбора стратегии поведения были обнаружены выраженные половые различия (табл. 1), свидетельствующие о повышенной ориентировочно-исследовательской активности и пониженной тревожности у самок по сравнению с самцами, то есть о более активном — «рискованном» — типе поведения самок.

В опытах с моделированием клинической смерти время прекращения дыхания после остановки сердца, как и темпы возобновления сердечной деятельности, дыхания и роговичных рефлексов при сердечно-легочной реанимации достоверно не различались в группах самцов и самок. Однако показатели дальнейшего восстановления неврологического статуса были достоверно лучшими у самок по сравнению с самцами (табл. 2). Уменьшение массы тела у самцов отмечалось в течение 3-х суток после реанимации в среднем на 13,2±1,9 г ($p < 0,05$), тогда как у самок оно было менее выражено и наблюдалось в течение лишь 2-х суток, составляя в среднем 8,5±1,3 г ($p < 0,05$). Окончательные результаты реанимации в группе самок так же были достоверно лучше, чем в группе самцов — к 5-м суткам после оживления внешнее восстановление неврологического статуса произошло в 77,8% случаев у са-

Таблица 3

Структура результатов реанимации у самцов и самок крыс после 12-мин остановки сердца

Группа	% Животных с восстановлением неврологического статуса					Летальность (%)
	4-е сутки	5-е	6-е	7-е	8-е сутки	
Самцы (n=44)	4,5	22,7	38,7	15,9	2,3	15,9
Самки (n=36)	47,2*	30,6	2,8*	2,7	0	16,7*

Примечание. * — $p_{\varphi, \lambda} = 0,05$.

мок и лишь в 27,2% у самцов при одинаковой постреанимационной летальности (табл. 3). Все отмеченное указывало на более высокий функциональный адаптивно-компенсаторный потенциал самок по сравнению с самцами.

При исследовании уксуснокислых экстрактов мозга, основную часть которых составляют продукты эндогенного катаболизма белков, было обнаружено, что общая масса высокомолекулярных, более 5 кДа полипептидов (в пересчете на 1 г сырой ткани мозга) у реанимированных и контрольных животных остается на одном уровне. Анализ профилей ВЭЖХ трех фракций экстрактов мозга, полученных от реанимированных животных, показал недостоверное увеличение площадей, наблюдаемых в контроле 63 хроматографических пиков во фракции №1 и незначительное уменьшение площадей наблюдаемых в контроле пиков веществ во фракциях №2 и №3. В последних случаях отмечалось увеличение числа пиков с 41-го в контроле до 43–56 в подопытной группе, что свидетельствовало о возрастании качественного разнообразия пептидов. Анализ профилей ВЭЖХ фракции №1 выявил независимое от пола увеличение площадей хроматографических пиков 2, 6, 21, 30 на 43–53%, а пиков 35 и 61 — на 80 и 180%, соответственно ($p < 0,05$) у реанимированных животных по отношению к контрольным. Площадь пиков 7, 9, 11, 16, 32 после реанимации была на 29–49% ниже у самок по сравнению с самцами, а площадь пика 35 у реанимированных самцов была на 142% выше, чем в соответствующем контроле ($p < 0,05$). Хроматографический пик 2 содержал два пептида с молекулярной массой 4746,391 Да и 4963,942 Да; пика 6 — пептиды 3301,561 Да и 1683,551 Да; пики 9 и 11 при очистке разделились на 5–6 веществ каждый; вещество пика 21 имело молекулярную массу 1289,475 Да; вещества пиков 30 и 33 — 3328,712 Да и 4968,746 Да, соответственно; пептиды пика 35 — 3443,778 Да, 4060,671 Да и 5379,188 Да; пик 61 — 5482,58 и 6117,04 Да. На основе анализа спектров поглощения света в ультрафиолетовой области было установлено наличие тирозинсодержащих пептидов в хроматографических пиках 2, 6, 7, 9, 11, 32, 35 и 61 и триптофансодержащего пептида в пике 33.

Хроматографический анализ фракции №2 после реанимации показал независимое от пола уменьшение площади пиков 5, 12 и 32 на 20%, 41%

и 87%, соответственно ($p < 0,05$). У реанимированных самок пики 42 и 47 были на 227% и 167% выше, чем у реанимированных самцов. Одновременно площадь этих пиков у последних была соответственно на 69 и 76% ниже, чем у контрольных самцов ($p = 0,05$). Пик 12 содержал два пептида с молекулярными массами 913,419 Да и 1060,224 Да. На основе анализа спектров поглощения света в ультрафиолетовой области пик 5 содержит пептид, имеющий в своем составе фенилаланин.

При анализе хроматографических профилей фракции №3 мозга после реанимации независимо от пола количество пиков увеличивалось с 41 до 56. При этом достоверно увеличивалась на 28,5% площадь пика 30, состоящего из двух веществ, одно из которых содержит фенилаланин, но уменьшалась на 27% площадь пика 38, пептид которого содержит тирозин ($p < 0,05$). У реанимированных самок пики 5 и 56 были на 51 и 31% ниже, чем у реанимированных самцов ($p = 0,05$). Только у реанимированных самок по сравнению с соответствующим контролем на 34% уменьшалась площадь пика 15, но на 62 и 359% увеличивались пики 30 и 42 ($p < 0,05$). В целом, приведенные данные свидетельствуют о наличии как общих закономерностей в постреанимационных изменениях содержания веществ низкомолекулярной фракции пептидов ткани мозга, так и об их половых различиях. Существенно так же, что в контроле половой диморфизм в содержании пептидов отмечался в 14-и пиках фракции №1, 9-и пиках фракции №3 и отсутствовал во фракции №2. Полученные результаты согласуются с данными о генетически обусловленном половом диморфизме метаболизма и чувствительности нейронов к различным цитотоксическим агентам в норме и после ишемии-реперфузии мозга [16], а также об активации протеолитических ферментов, изменениях физико-химических свойств и содержания спектра белков ткани мозга в раннем постреанимационном периоде [17].

Результаты морфологического исследования позволили выявить отличия между животными разного пола по состоянию их мозга после реанимации. Существенно, что интактные самки и самцы не имели достоверных отличий по плотности и составу исследованных нейрональных популяций. У реанимированных самцов, характеризующихся внешним восстановлением неврологического статуса к 6-м суткам, в раннем пост-

реанимационном периоде (7–8-е сутки) во всех исследованных областях мозга не обнаружено значимых отличий от интактных самцов по общей плотности нейрональных популяций, а также числу светлых, темных и морфологически измененных нейронов. Только в секторе СА4 гиппокампа у реанимированных самцов выявлена тенденция к увеличению в популяции доли нейронов с сателлитной глией при уменьшении доли свободных нейронов (на 14,6 и 8,8%, соответственно; $0,05 < p < 0,1$). У реанимированных самок, характеризующихся более быстрым восстановлением неврологического статуса, к этому же сроку постреанимационного периода во всех исследованных отделах мозга выявлены процессы выпадения (гибели) нейронов. Так, у реанимированных самок в сравнении с интактными общая плотность популяции клеток Пуркинье снижалась на 7,8% ($p < 0,05$). При этом происходило уменьшение числа светлых нейронов (на 13,6%; $p < 0,01$) и морфологически измененных клеток (на 15,6%; $0,05 < p < 0,1$). Более детальный анализ показал, что эти сдвиги были связаны с выпадением свободных (не имеющих сателлитной глией) нейронов обоих типов: уменьшением числа свободных светлых клеток на 26,1% ($p < 0,025$) и числа свободных морфологически измененных клеток на 36,0% ($p < 0,005$). В результате этих сдвигов происходит уменьшение общего числа свободных нейронов в популяции (на 26,8%, $p < 0,025$). Существенные постреанимационные сдвиги выявлены у самок и в гиппокампе. Так, в секторе СА1 общая плотность популяции пирамидных клеток снижалась на 18,3% ($p < 0,025$). При этом уменьшалось число темных нейронов и морфологически измененных клеток (на 28,4 и 26,8%, соответственно; $p < 0,025$). Более детальный анализ показал, что эти сдвиги связаны с уменьшением числа как свободных, так и имеющих сателлитную глию темных нейронов (на 31,9 и 20,4%, соответственно; $p < 0,05$), а также с уменьшением числа свободных морфологически измененных клеток (на 19,3%; $0,05 < p < 0,1$). В результате в популяции происходило уменьшение числа как свободных, так и имеющих сателлитную глию нейронов (на 19,7 и 15,0%, соответственно; $0,05 < p < 0,1$). Аналогичные изменения выявлены и в секторе СА4, где происходило снижение общей плотности популяции (на 12,6%; $0,05 < p < 0,1$) в связи с уменьшением числа темных нейронов (на 24,1%; $p < 0,05$) за счет уменьшения числа свободных темных клеток (на 27,7%; $p < 0,025$).

На ранних сроках после оживления у реанимированных самок происходило выпадение нервных клеток, в то время как у самцов на этом же этапе постреанимационного процесса не выявлено значимых нарушений состояния мозга на уровне

нейрональных популяций. В то же время, многолетние исследования, проведенные нами ранее [15], свидетельствуют о том, что у реанимированных самцов крыс в исследованных отделах мозга развиваются существенные постреанимационные изменения нейрональных популяций, которые выражаются в развитии дистрофических и дегенеративных изменений нейронов и носят прогрессивный характер. Следовательно, можно полагать, что после остановки сердца одинаковой длительности патологические изменения нейронов у самок проявляются раньше, чем у самцов. Одним из важных факторов, которые могут обусловить это отличие, по-видимому, является выявленное в данной работе существенное различие в поведенческой активности между животными разного пола: самки в сравнении с самцами характеризовались повышенной поведенческой активностью. Полученные нами ранее данные свидетельствуют о том, что тип поведения имеет важное значение в постреанимационной патологии мозга: у крыс самцов с высокой поведенческой активностью повреждение мозга было существенно выше и проявлялось раньше, чем у низкоактивных животных [18].

Наличие реакции на ишемию-реперфузию в мозгу самцов подтверждает, в частности, выявленное в данной работе изменение нейро-глиальных взаимоотношений в популяции пирамидных клеток сектора СА4 гиппокампа, свидетельствующее об увеличении сателлитных глиальных элементов нервной ткани. Учитывая важную роль сателлитной макроглии в поддержании гомеостаза нейрональных популяций, а также установленные ранее факты, свидетельствующие о большей стабильности нейронов с сателлитной глией в сравнении со свободными нейронами к процессам выпадения и дистрофического изменения, можно полагать, что на раннем этапе после реанимации увеличение сателлитной макроглии позволило задержать постреанимационные нарушения плотности и состава нейрональной популяции у самцов. Они, очевидно, могут быть обнаружены на более поздних сроках после оживления, что обуславливает необходимость исследования состояния мозга у самцов в сравнении с самками в отдаленном постреанимационном периоде.

Итак, на основе изучения ранних функционально-структурных последствий клинической смерти для мозга установлено наличие полового диморфизма постреанимационного процесса, что, по-видимому, связано с генетически обусловленными половыми физиолого-биохимическими характеристиками животных, в том числе и с типом их поведения. В целом полученные данные свидетельствуют: во-первых, что течение и исход постреанимационного состояния во многом зависят от генетически обусловленных половых и индивидуально-типологических особенностей организма;

во-вторых, о необходимости в связи с этим разработки специфической тактики постреанимационной защиты мозга; и в третьих, о важности данной проблемы в реаниматологии, что требует ее дальнейшего более глубокого изучения.

Выводы

1. У интактных самок крыс по сравнению с самцами в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» обнаружены повышенная ориентировочно-исследовательская активность и пониженная тревожность, что свидетельствует о более активном, «рискованном», типе их поведения.

2. При отсутствии половых различий в процессах умирания и сердечно-легочной реанимации после 12-мин остановки сердца у самок наблюдается более быстрое восстановление неврологичес-

кого статуса и лучшая структура результатов реанимации при одинаковой с самцами постреанимационной летальности.

3. При исследовании спектра низкомолекулярной фракции пептидов ткани мозга (до 5 кДа) с помощью эксклюзионной и обращеннофазной высокоэффективной хроматографии с последующим определением молекулярной массы ряда веществ обнаружены как зависимые, так и независимые от пола постреанимационные изменения.

4. На фоне ускоренного функционального восстановления у самок крыс в отличие от самцов уже к 7–8-м суткам после оживления формируются нейродистрофические и дегенеративные изменения в популяциях клеток Пуркинне латеральной области мозжечка и пирамидных нейронов секторов СА1 и СА4 гиппокампа.

Литература

1. Mostafa G., Huynh T., Sing R. F. et al. Gender — related outcomes in trauma. *J. Trauma* 2002; 53 (3): 430–435.
2. Wohltmann C. D., Franklin G. A., Boaz P. W. A multicenter evaluation of whether gender dimorphism affects survival after trauma. *Am. J. Surg.* 2001; 181: 297–300.
3. Wigginton J. G., Pepe P. E., Bedolla J. P. et al. Sex — related differences in presentation and outcome of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: A multiyear, prospective, population-based study. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (4): 5131–5136.
4. Valentin A., Jordan B., Lang T. et al. Gender — related differences in intensive care: A multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (7): 1901–1907.
5. Волков А. В., Мишарина Г. В., Горенкова Н. А., Назаренко И. В. Значение половых гормонов для постреанимационного восстановления организма. *Бюл. экперим. биологии и медицины* 2000; приложение 2: 25–29.
6. Stein D. G. Brain damage, sex hormones and recovery: A new role for progesterone and estrogen? *Trends in Neurosciences* 2001; 24 (7): 386–391.
7. Волков А. В. Роль эндокринной системы в патогенезе постреанимационного процесса после клинической смерти. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М.; 1985.
8. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991.
9. Корначев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и экперим. терапия.* 1982; 3: 78–80.
10. Лысенков С. П., Корначев В. Г., Тель Л. З. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть. В кн: *Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний.* Новосибирск; 1982. 8–13.
11. Остерман Л. А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот. М.: Наука; 1985. 536.
12. Зиганшин Р. Х., Сеиряев В. И., Васильковский Б. В. и др. Биологически активные пептиды, выделенные из мозга зимоспящих сусликов. *Биоорганическая химия* 1994; 20 (8–9). 899–917.
13. Yatskin O. N., Philippova M. M., Blishenko E. Yu. et al. LVV- and VV-hemorphins: comparative levels in rat tissues. *FEBS Letters* 1998; 428: 286–290.
14. Minamino N., Tanaka J., Kuwahara H. et al. Determination of endogenous peptides in the porcine brain: possible construction of peptidome, a fact database for endogenous peptides. *J. Chromatography* 2003; 792: 33–48.
15. Аврущенко М. Ш. Изменение гетерогенных нейронных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс. *Анестезиология и реаниматология.* 1994 5: 41–44.
16. Du L., Bayir H., Lai Y. et al. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cells death pathway. *J. biol. chem.* 2004; 279 (37): 1–28.
17. Молчанова Л. В. Патохимия церебральной ишемии. В кн: *Фундаментальные проблемы реаниматологии.* М.; 2003; 3. 260–270.
18. Волков А. В., Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., и др. Постреанимационные структурно-функциональные изменения мозга, сопряженные с исходным типом поведения. *Анестезиология и реаниматология.* 2004; 6: 51–53.

Поступила 30.10.05

**ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН с 6 по 30 марта 2006 года проводит
Международный (X очередной) сертификационный цикл повышения квалификации
врачей по специальности «Анестезиология и реаниматология».**

В рамках цикла предусмотрено 4 школы-семинара:

1. «Питание в критических состояниях» (9–11 марта)
2. «Интенсивная помощь в акушерстве» (13, 14 марта)
3. «Экстракорпоральное очищение крови при критических состояниях» (16, 17 марта)
4. «Патофизиология, клиника и лечение острой дыхательной недостаточности в критических состояниях» (21–23 марта)

По вопросам участия в сертификационном цикле и школах-семинарах обращаться в научно-организационный отдел Института общей реаниматологии РАМН.

Тел./факс: 209-96-77 (Любовь Михайловна)

E-mail: niiorramn@mediann.ru