

**На правах рукописи**

**ЗАРЖЕЦКИЙ ЮРИЙ ВИТАЛЬЕВИЧ**

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА КРЫС В  
ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ  
СОСТОЯНИИ**

**14.00.16 - патологическая физиология**

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

**Москва, 2004**

Работа выполнена в Лаборатории общей патологии терминальных состояний  
ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН

**НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:**

Член-корреспондент РАМН,

доктор медицинских наук, профессор

**Николай Константинович ХИТРОВ**

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

доктор биологических наук, профессор **ГОМАЗКОВ О.А.**

доктор медицинских наук, профессор **РЕШЕТНЯК В.К.**

доктор биологических наук, профессор **ТОРШИН В.И.**

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

Защита состоится 17 ноября 2004 г. в \_\_\_\_\_ часов .  
на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при Российском Университете  
дружбы народов (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского  
Университета дружбы народов  
по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2004 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.203.06  
член-корреспондент РАЕН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Г.А. ДРОЗДОВА**

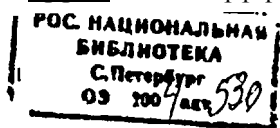
## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Одна из основных задач реаниматологии заключается в возвращении больного, перенесшего терминальное состояние, к социально активной жизни. Решение этой задачи подразумевает восстановление полноценного функционирования всех органов и систем организма, среди которых восстановление мозга всегда является определяющим (Неговский В.А., 1986, Гурвич А.М., 1996, Семченко В.В. и соавт., 1999 и др.). Это связано, с одной стороны, с чрезвычайно высокой чувствительностью мозга к повреждающему действию гипоксии (Неговский В.А., 1986; Мороз В.В., 2002; Гомазков О.А., 2003; Safar P., 1993), а с другой - с его важнейшей ролью в регуляции жизнедеятельности, ведущим значением во взаимоотношении организма с окружающим миром.

В 70-х годах прошлого века было обращено внимание на активное участие нейрофизиологических механизмов в реанимационной патологии и установлена возможность управления в определенных пределах течением постреанимационного процесса посредством воздействий на мозг (Gurvitch A.M. et al., 1979). Выдвинутое А.М. Гурвичем положение о важной роли нейрофизиологических механизмов в реанимационных патологических и приспособительных процессах в дальнейшем нашло подтверждение как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических наблюдениях.

Нарушения внутримозговых межсистемных отношений лежат в основе развития судорожных приступов, ведущих к существенному ухудшению процессов восстановления у больных, перенесших терминальное состояние (Семенов В.Н., Гурвич А.М., 1994; Алексеева Г.В. и соавт., 2000). С нарушением нейрофизиологических механизмов связано также развитие у части реанимационных больных далеко отсроченных энцефалопатий, спустя месяцы после выписки из стационара (Неговский В.А. и соавт., 1979, 1987; Алексеева Г.В., 1979). Но при этом практически отсутствуют данные о состоянии интегративной деятельности мозга у лиц, перенесших клиническую смерть.

Наряду с несомненными успехами последних десятилетий в лечении постреанимационных нарушений мозга, все еще остается высокий процент больных, перенесших гипоксическую агрессию, с психоневрологическими расстройствами спустя месяцы и годы после выписки из стационара и возвращения к обычному образу жизни (Алексеева Г.В., 2000; Safar P., 1993; Miranda DR, 1995). Такое положение вещей во многом связано с недостаточностью знаний о динамике и механизмах развития постреанимационных патологических и приспособительных процессов в мозге. Но именно их знание позволит проводить адекватную патогенетическую терапию и профилактику возможных осложнений. Поэтому, наряду с изучением феноменологии постреанимационных неврологических нарушений, настало время для анализа расстройств ЦНС с использованием системного принципа в изучении интегративной деятельности мозга. Оценка эффективности афферентации разной



модальности (побуждающей или тормозной), состояния аппаратов памяти, мотиваций и эмоций в рамках характеристики системных актов, а также их связь со структурными изменениями должны стать основой современной теории постреанимационных психоневрологических расстройств и реабилитации организма: Учитывая совместное участие различных структур мозга в формировании целостных поведенческих актов, принципиально важно с помощью разных методов и методологических подходов комплексно исследовать целенаправленное поведение в постреанимационном состоянии, наиболее глубоко отражающее существо и закономерности изменения интегративной деятельности мозга.

Все выше сказанное было основанием для проведения настоящего исследования.

### **Цель и задачи работы**

**Цель исследования** состояла в экспериментальном изучении нейрофизиологических механизмов изменения врожденных и приобретенных форм поведения в динамике постреанимационного процесса.

#### **Задачи работы**

1. Исследовать влияние длительности остановки кровообращения в организме (10, 12 или 15 мин) на изменения интегративной деятельности мозга в динамике постреанимационного процесса с помощью комплексной оценки неврологического статуса, врожденных и приобретенных форм поведения.

2. Изучить механизмы изменения реакции животных на новизну и механизмы адаптации к новой обстановке путем анализа ориентировочно-исследовательской деятельности в зависимости от тяжести постреанимационного состояния.

3. Исследовать особенности выработки условных рефлексов на положительное и отрицательное подкрепления в зависимости от стадии постреанимационного процесса, оценить способность к дифференцировке двух одновременно предъявляемых изображений.

4. Проанализировать зависимость показателей условнорефлекторной деятельности в постреанимационном состоянии от изменения структуры популяций нейронов гиппокампа и мозжечка.

5. Исследовать постреанимационные проявления эмоционального стресса (относительные массы органов-мишеней стресса тимуса и надпочечников) в зависимости от условий обитания животных и нагрузок, связанных с приобретением нового навыка.

6. Изучить постреанимационные изменения свойств аппаратов памяти на основании исследования следовых процессов после выработки условного рефлекса на болевое раздражение.

7. Охарактеризовать типологические особенности поведения после перенесенной клинической смерти и определить их значение в формировании постреанимационных изменений в ЦНС.

8. Изучить возможность экспериментальной коррекции изменений поведения в постреанимационном состоянии сукцинатом натрия и проксипином, способствующими организации энергетического метаболизма, снижающими патологическое действие на клетку избытка свободных радикалов.

### **Научная новизна**

После временной остановки кровообращения разной длительности изменения врожденных и приобретенных форм поведения носят периодический характер и зависят от тяжести ишемического поражения мозга.

На относительно раннем этапе посреанимационного периода (5-10-е сутки после оживления) обратная зависимость между уровнем ориентировочно-исследовательской деятельности и тяжестью перенесенной ишемии связана с развитием изоляции нейронов мозга от внешних сигналов. Это проявляется минимизацией функций у животных с тяжелым посреанимационным поражением мозга и играет «охранительную» роль, уменьшая поведенческие реакции на острое стрессорное воздействие. Перенесенная клиническая смерть не изменяет типологические особенности поведения, но влияет на ориентировочно-исследовательскую деятельность и реактивность к стрессу.

Впервые установлено, что у реанимированных крыс, в отличие от контрольных, процесс угашения ориентировочно-исследовательской реакции сопровождается образованием положительной связи между поведенческими актами, направленными на удовлетворение различной биологической потребности. Это свидетельствует о формировании патологической самоподдерживающейся системы и о повышенной способности к образованию межцентральных связей.

Получены новые данные в пользу того, что в течение 2 мес. после реанимации имеет место повышение возбудительного процесса с длительным его сохранением после прекращения действия раздражителя. Это проявляется ускорением выработки условных рефлексов разной модальности на заключительном этапе обучения. Напротив, затруднение визуальной дифференцировки препятствует ускорению обучения на его ранних этапах в условиях высокой неопределенности среды обитания. Регуляторная изоляция нейронов от условных и безусловных сигналов при разных формах инструментальной деятельности способствует сохранению структуры популяции пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа и клеток Пуркинью мозжечка.

Впервые показано, что усиление возбудительного процесса и его высокая устойчивость на протяжении 4-х мес. после реанимации приводят к хронизации эмоционального стресса, возникающего в стандартных «скученных» условиях существования. Длительное, в течение 2-х мес, пребывание реанимированных животных в обстановке, позволяющей избежать конфликтных ситуаций с сородичами, предотвращает развитие характерных для стресса изменений в органах-мишенях стресса тимусе и надпочечниках.

Использование сукцината натрия уменьшает угнетающий эффект острого стрессорного воздействия на поведенческую активность, но ухудшает вос-

произведение выработанного условного рефлекса на болевое раздражение. Введение животным в первые несколько суток после реанимации проксипина, обладающего антиоксидантной и антигипоксической активностью, наряду со снижением отсроченной гибели крыс сопровождается особенностями поведенческой деятельности и реакции организма на нагрузку через 4-6 мес. после реанимации.

#### Теоретическая и практическая значимость

С системных позиций постреанимационный процесс характеризуется сложным периодически изменяющимся функциональным состоянием мозга, что находит отражение во всех формах и компонентах целенаправленной деятельности организма. Обнаруженные изменения связаны с одновременным включением и взаимодействием механизмов ишемического повреждения мозга и развитием адаптивных процессов разного уровня, что по биологическому критерию (положительное или отрицательное) становится основой амбивалентности целостных реакций мозга на поведенческом уровне, в том числе в эмоционально-мотивационной сфере. Так, чрезмерное возбуждение ЦНС с одной стороны способствует приобретению нового навыка, являющегося высшей формой адаптации к изменению среды обитания, с другой - сопровождается хронизацией эмоционального стресса.

Важнейшим проявлением постреанимационного состояния является особенно выраженное на ранних стадиях возрастание возбудимости ЦНС, характеризующееся устойчивостью и инертностью возбуждения, что проявляется усилением ориентировочно-исследовательской деятельности, условнорефлекторных поведенческих реакций и реактивности к стрессорным воздействиям.

Принципиальное значение в восстановлении системной деятельности мозга имеет адаптивное ограничение его возбуждения путем изоляции нейронов от афферентных сигналов, направленное на минимизацию функции ради сохранения энергообеспечения, структурной целостности. С этим связано снижение ориентировочно-исследовательской деятельности и уменьшение реакции ЦНС на острое стрессорное воздействие при увеличении длительности клинической смерти; сохранение структуры высокочувствительных к ишемии популяции нейронов поля СА1 гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка у животных, проявивших низкую поведенческую активность во время функциональных нагрузок, связанных с условнорефлекторной деятельностью. Повышение резистентности системы путем минимизации ее функций является одним из наиболее древних адаптивных способов сохранения жизни любой биологической организации.

Существенное влияние на характер изменения поведения оказывает снижение информационной емкости мозга вследствие постишемического повреждения нейронов, их синапсов и дендритов, что затрудняет освоение новой среды и приобретение навыка в случаях, связанных с необходимостью одновременного усвоения повышенного объема информации. Действие этого фактора затрудняет различение двух одновременно предъявляемых изобра-

жений у реанимированных крыс, препятствует ускорению обучения на начальных этапах выработки условного рефлекса.

Фармакологические препараты, используемые в начальном периоде после оживления, встраиваясь в постреанимационный процесс, приобретают пролонгированное действие. Так, введение проксипина в первые 4 суток после реанимации ведет к изменению поведенческой деятельности и реакции организма на нагрузку через 4-6 мес. после его применения.

Полученные в работе факты имеют важное практическое значение в нескольких аспектах.

- Следует учитывать индивидуальные характеристики ЦНС в особенностях протекания поведенческих реакций и действия лекарственных препаратов.

- В практической деятельности врача реаниматолога следует учитывать особенности реакций поврежденного мозга на внешние стимулы разной модальности.

- Врачебному персоналу и родственникам больного необходимо обращать внимание на то, что эмоциональные стрессорные воздействия могут принимать хронический характер, включая такие из них как избыточная «скученность» индивидов, болевое воздействие, чрезмерная информационная нагрузка и т.д. Все это требует избирательных специальных условий жизни пациента.

- В лечебной практике надо учитывать длительное последствие лекарственных препаратов, вводимых в ранний постреанимационный период.

- Следует обратить внимание врача-реаниматолога на приспособительное значение в деятельности мозга его изоляции от чрезмерных по интенсивности воздействий.

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

1. Постреанимационный процесс характеризуется сложным периодически изменяющимся функциональным состоянием ЦНС, проявляющемся во всех формах и компонентах целенаправленной деятельности организма. Выраженность и длительность каждого из периодов зависит от тяжести ишемического поражения мозга и изменений во времени соотношения между постреанимационными процессами, одни из которых ведут к повышению возбудимости мозга, а другие направлены на его изоляцию от дополнительных воздействий.

2. Существенная особенность функционирования мозга в постреанимационном состоянии заключается в одновременном и взаимосвязанном участии механизмов его повреждения и приспособления как в приобретении полезного навыка, являющегося высшей формой адаптации к окружающей среде, так и в формировании отсроченных энцефалопатий в результате длительного воздействия на ЦНС неблагоприятных факторов внешней среды.

3. Важнейшим проявлением постреанимационного состояния является возрастание возбудимости ЦНС, ведущее к высокой функциональной активности и, следовательно, значительным энергетическим и субстратным затратам, оказывающимися чрезмерными из-за низких потенциальных возможно-

стей к адаптации. В этих условиях большое значение в восстановлении системной деятельности мозга имеет адаптивное ограничение его возбуждения путем изоляции нейронов от афферентных влияний, направленное на минимизацию функции, сохранение энергообеспечения и структурной целостности.

4. Клиническая смерть не изменяет типологические особенности поведения. Вместе с тем постреанимационные изменения в мозге различным образом влияют на динамику ориентировочно-исследовательской деятельности животных с исходно разным типом поведения.

5. Проксипин, введенный в начальном периоде после оживления, изменяет поведенческую деятельность и реакцию организма на нагрузку через 4-6 мес после его применения.

**Апробация диссертации.** Результаты работы представлены и обсуждены на: Международном симпозиуме «Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии» (Москва, 1994); Международном симпозиуме «Реаниматология на рубеже XXI века» (Москва, 1996); I-м Российском конгрессе по патофизиологии (Москва, 1996); Всероссийской конференции «Гипоксия механизмы, адаптация, коррекция» (Москва, 1997); Международном симпозиуме «Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии» (Москва, 1999); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 1999); Конференции «Новое в изучении пластичности мозга» (Москва, 2000); 2-м Российском конгрессе по патофизиологии (Москва, 2000); 3-й Всероссийской конференции «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция» (Москва, 2002); Ученом совете ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН (Москва, 2003).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, изложения материала и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, включающего 155 источника литературы, из которых 96 отечественных. Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста, содержит 64 таблицы и 17 рисунков.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Модель клинической смерти**

Работа выполнена на 686 белых крысах-самцах с массой тела в начале эксперимента 175-225 г. Остановку кровообращения в организме длительностью 10, 12 или 15 мин вызывали у животных под эфирным наркозом путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца Г-образным металлическим крючком (Корпачев В.Г. и соавт., 1982). Комплекс реанимационных мероприятий включал в себя наружный массаж сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких воздухом и интратрахеальным введением адреналина в дозе 0,1 мг/кг. В ходе оживления регистрировали время восстановления сердечной деятельности, самостоятельного дыхания, роговичных рефлексов.



Были использованы: 1 - контрольные животные, не подвергавшиеся хирургическому вмешательству; 2 - «ложнооперированные» крысы, которым под эфирным наркозом удаляли кожный лоскут на грудине и производили прокол грудной клетки в области сердца Г-образным крючком, затем кожу ушивали; 3 - реанимированные животные, перенесшие остановку системного кровообращения.

### **Функциональные методы исследования**

1. Неврологический статус животных после перенесенной клинической смерти оценивали ежедневно по 100-балльной шкале. 100 баллов соответствовало смерти мозга, 0 баллов - внешнему восстановлению неврологического статуса (Лысенков С.П. и соавт., 1982).

2. Ориентировочно-исследовательскую деятельность изучали:

2.1. - в тесте «открытое поле» (ОП) на аппарате «РОДЭО-2» с автоматической регистрацией числа вертикальных стоек с заглядыванием в отверстия на крышке камеры; числа вертикальных стоек без заглядывания в отверстия на крышке камеры; горизонтальной двигательной активности по числу пересеченных сдвоенных инфракрасных лучей; числа заглядывания в отверстия на полу камеры. Общую поведенческую активность определяли как сумму всех регистрируемых показателей. Продолжительность сеанса составляла 3 мин.

2.2. — в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) с визуальной регистрацией времени горизонтальной двигательной активности (с); числа вертикальных стоек; числа груминговых реакций; числа переходов из одного закрытого рукава в другой; числа выходов в открытые рукава лабиринта; числа свешиваний. Время тестирования составляло 5 мин.

3. Реакцию ЦНС на острое стрессорное воздействие оценивали по изменению поведенческой активности в тесте ОП через 5 мин после нанесения животному болевого электрокожного раздражения конечностей напряжением 30 В в течение 5 с.

4. Для изучения приобретенных форм поведения использовали следующие методы исследования:

4.1. - выработку 4-звенного пищедобывательного рефлекса в лабиринте (Никольская К.А. и соавт., 1978). Для полного решения задачи животному необходимо было войти в лабиринт из «свободного поля», взять семечку в одной из кормушек, затем в другой кормушке, выйти из лабиринта в «свободное поле» и снова войти в лабиринт для того, чтобы получить подкрепление. Критерием полного обучения являлось устойчивое увеличение числа циклов за сеанс до 13 и выше. Регистрировали горизонтальную двигательную активность по числу пересеченных секторов экспериментальной среды, число вертикальных стоек, а также время каждого захода в лабиринт, взятия подкрепления, выхода из лабиринта в «свободное поле». Продолжительность сеанса составляла 13 мин. Каждой крысе проводили 20 сеансов обучения с интервалом 48 ч и 22-часовым голоданием перед сеансом.

4.2. - выработку условной пищевой реакции на место в Т-образном лабиринте проводили в течение 4-х дней после адаптации животных к экспериментальной установке и умеренной пищевой депривации на протяжении 3-х суток. Во время обучения крысу помещали в лабиринт 5 раз на срок не более 3-х мин. Выбор отсека с подкреплением (хлебный шарик) производили случайным образом. В дни опытов животных кормили один раз в день непосредственно после эксперимента. Регистрировали: латентный период — время (с) от момента посадки до выхода из стартовой камеры; время реакции - время (с), понадобившееся животному для взятия пищи; количество выполненных реакций - число случаев взятия пищевого подкрепления в течение 3-х мин тестирования.

4.3. - выработку условного рефлекса активного избегания (УРАИ) проводили в челночной камере. Безусловным стимулом являлось болевое раздражение лап животного электрическим током, подаваемым на электрифицированный пол камеры. Величину тока подбирали индивидуально по визуальной оценке поведенческой реакции животного на болевое раздражение. В качестве условного стимула использовали вспышки света от лампы мощностью 60 Вт, подаваемых с интервалом в 1 секунду в течение 5 с. Интервал времени между последовательными раздражениями электрическим током варьировал случайным образом от 10 до 25 с. Критерием обучения служило выполнение УРАИ в 9 из 10 последовательных сочетаний.

4.4. - выработку условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) в челночной камере (Буреш Я. и соавт., 1991). Воспроизведение УРПИ в последующие несколько суток после выработки рефлекса считалось успешным, если животное находилось в освещенном отсеке более 80% времени за 3 мин наблюдения.

4.5. - обучение распознаванию двух одновременно предъявляемых различных изображений (Буреш Я. и соавт., 1991).

**Морфологические методы исследования** (проведены совместно с ведущим научным сотрудником НИИ общей реаниматологии РАМН, доктором биологических наук М.Ш. Аврущенко). Исследовали нейрональные популяции пирамидных клеток поля СА1 гиппокампа и клеток Пуркинье латеральной области коры мозжечка (Аврущенко М.Ш., 1996).

**Прочие методы исследования.** Реакцию организма на используемые воздействия оценивали по изменению относительных масс органов-мишеней стресса тимуса и надпочечников.

**Статистическая обработка** данных. При обработке результатов использовали стандартные методы статистического анализа. Вычисляли среднее арифметическое значение показателя, ошибку среднего, среднее квадратическое отклонение, общий и частный коэффициенты корреляции (КК). При сравнении характеристик массивов применяли:  $p_A$  - Anova-Manova; РМФ - точный метод Фишера;  $p_t$  - критерий Стьюдента;  $p_\phi$  - угловое преобразование Фишера;  $p_U$  - критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Механизмы изменений ориентировочно-исследовательской реакции реанимированных крыс

Изучение поведения у контрольных и «ложнооперированных» крыс в ОП через 5 суток и в ПКЛ через 7 суток после операции не выявило достоверных различий по всем регистрируемым показателям между сравниваемыми группами. Поэтому в экспериментах по изучению поведенческих реакций реанимированных крыс в тестах ОП и ПКЛ в качестве сравнения использовались данные, полученные на контрольных животных.

Изучение в тесте ОП ориентировочно-исследовательской реакции у крыс в первые 7-10 суток после перенесенной 10- или 15-минутной остановки кровообращения показало, что ее выраженность зависит от тяжести ишемического поражения, определяемого по сумме баллов неврологического дефицита за все дни наблюдения до момента тестирования. Так, у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, общая поведенческая активность, представляющая собой сумму исследуемых показателей, была выше, чем у контрольных животных. С увеличением суммарного неврологического дефицита поведенческая активность животных прогрессивно снижалась (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение между общей поведенческой активностью в 1-м сеансе теста "открытое поле" у реанимированных крыс (в процентах от показателя в соответствующей контрольной группе) и величиной суммарного неврологического дефицита через 9-10 суток после оживления ( $M \pm m$ )

Длительность остановки кровообращения, мин	Общая поведенческая активность в процентах	Суммарный неврологический дефицит
10, n=19	*117	• 25,8 ± 2,5
15, (n=8)	82,2	# 43,1 ± 6,9
15, (n=11)	*75,2	66,8 ± 7,6

Примечание: \* -  $p_t \leq 0,05$  при сравнении с соответствующей контрольной группы; • -  $p_t \leq 0,05$  при сравнении со всеми другими группами по этому показателю; # -  $p_t \leq 0,05$  при сравнении со значением этого показателя в группе крыс, перенесших 15-минутную остановку кровообращения.

Одновременно с этим у крыс после 10-минутной остановки кровообращения показатели поведенческой активности в тесте ПКЛ были ниже, чем у контрольных (табл. 2).

Условия проявления животным ориентировочно-исследовательской активности в ПКЛ отличаются от таковых в ОП возможностью выбора между активной поведенческой деятельностью в открытых, ярко освещенных рука-

вах лабиринта и преимущественно пассивным пребыванием в комфортных для крыс затемненных его рукавах.

Таблица 2

Показатели поведения в "приподнятом крестообразном лабиринте" у контрольных и реанимированных крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, через 6-7 суток после оживления (M±m)

Группы крыс	Число выходов в открытые рукава лабиринта	Число переходов между закрытыми рукавами лабиринта	Число свешиваний	Число вертикальных стоек	Время горизонтальной двигательной активности (с)
Контрольные, n=32	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,5	2,6 ± 0,5	15,8 ± 1,5	24,0 ± 2,3
Реанимированные, n=35	•1,1 ± 0,3	•0,77 ± 0,2	•0,70 ± 0,20	•10,6 ± 1,0	•10,5 ± 1,6

Примечание: • -  $p \leq 0,01$  при сравнении с соответствующим показателем в группе контрольных животных.

Поэтому различия между результатами, полученными в тестах ОП и ПКЛ, указывают на стремление крыс уменьшить воздействие раздражителя в виде яркого света путем ухода в закрытые рукава крестообразного лабиринта. Это явилось основанием для предположения о том, что постреанимационные изменения в поведении связаны как с повышением возбудимости ЦНС, так и с развитием ее изоляции от возмущающих сигналов. Последнее нашло подтверждение в экспериментах с изучением влияния острого стрессорного воздействия на степень угнетения поведенческой активности в ОП. Оказалось, что после электрокожного раздражения конечностей степень снижения поведенческой активности у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, была больше, чем у контрольных, что указывало на повышенную реакцию ЦНС реанимированных животных на раздражение. В то время как у крыс, перенесших 15-минутную клиническую смерть, степень угнетения поведенческих реакций на острое стрессорное воздействие, не отличалась от таковой у животных контрольной группы (рис. 1).

Таким образом, в первые 10 суток после оживления у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, преобладают процессы возбуждения. С удлинением срока клинической смерти до 15 мин в нарушении поведения ведущими становятся процессы, направленные на изоляцию мозга от внешних раздражителей.

Для изучения вопроса о зависимости поведенческой реакции от величины стимула и динамики угасания ориентировочно-исследовательской реак-

ции у крыс была проведена серия экспериментов с предварительным ее угашением в 4-х последовательных сеансах теста ОП до моделирования 10-минутной клинической смерти.



Рис. 1. Изменение общей поведенческой активности в тесте «открытое поле» у контрольных и реанимированных крыс (10-11-е сутки постреанимационного периода) после острого стрессорного воздействия в % от значений этого показателя до нанесения болевого раздражения.

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении с показателем в соответствующей контрольной группе.

Результаты показали, что в 5-м сеансе, проведенном на 3 сутки после оживления, повышение общей поведенческой активности связано с нарушениями в аппаратах памяти, т.к. при последующем тестировании на 4 сутки значения общей поведенческой активности у реанимированных крыс снизились до уровня контрольных животных.

Не наблюдалось различий между сравниваемыми группами и на 9 сутки после оживления, указывая на одинаковую по величине поведенческую реакцию на слабый стимул у контрольных и реанимированных крыс. Однако в 8-м сеансе общая поведенческая активность у реанимированных крыс неожиданно оказалась выше, чем у контрольных (табл. 3). Эти различия были связаны с большим числом вертикальных стоек и заглядыванием в норки у реанимированных крыс по сравнению с контролем (табл. 4).

Для выяснения причин обнаруженных различий между исследуемыми показателями поведения был использован системный подход. Новизна ситуации приводит к формированию функциональных систем, направленных на реализацию таких поведенческих актов как горизонтальная двигательная активность, вертикальные стойки, заглядывание в норки, посредством которых животное осваивает новое пространство. При этом горизонтальная активность является также составной частью остальных функциональных систем.

Поэтому для изучения взаимоотношений в «чистом виде» между функциональными системами, обеспечивающими реализацию вертикальных стоек и заглядывания в норки, проводились расчеты частных КК, позволяющих устранить влияние горизонтальной активности на связь между ними.

Таблица 3

Динамика общей поведенческой активности в тесте ОП у контрольных и реанимированных крыс до и после временной остановки системного кровообращения ( $M \pm m$ )

Группы крыс	До реанимации				После реанимации, сутки			
					3-е	4-е	9-е	10-е
	Сеансы							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Контрольные, n=32	♦ 243,0 ±6,7	♦♦ 196,2 ±12,4	♦ 139,9 ±14,0	127,1 ±12,3	113,8 ±12,0	104,4 ±11,0	106,3 ±11,2	♦ 87,9 ±9,8
Реанимированные, n=34	♦ 245,7 ±5,5	♦♦ 190,1 ±12,0	♦ 141,7 ±13,7	117,0 ±12,8	♦♦♦ 157,3 ±10,4	♦ 114,5 ±9,8	109,9 ±9,8	♦ 114,0 ±8,5

Примечание: ♦ -  $p_t \leq 0,01$  при сравнении с показателем в той же группе в предыдущем сеансе; ♦♦ -  $p_t \leq 0,05$  при сравнении с показателем в группе контрольных крыс в том же сеансе; ♦♦♦ -  $p_t \leq 0,05$  при сравнении с показателем в 4 сеансе у той же группы животных.

Таблица 4

Показатели поведенческой активности в тесте "открытое поле" у контрольных и реанимированных крыс в условиях угашенной ориентировочно-исследовательской реакции (8-й сеанс) ( $M \pm m$ )

Группы крыс	ВС	ГА	ЗН
Контрольные, n = 32	7,1±0,8	71,8±7,8	7,9±1,1
Реанимированные, n=34	♦ 11,5±0,9	87,9±6,6	♦ 11,0±1,0

Примечание: ВС - вертикальные стойки; ГА - горизонтальная двигательная активность; ЗН - заглядывание в норки; ♦ -  $p_t \leq 0,05$  при сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе.

Такой анализ, проведенный по результатам тестирования в ОП 104 контрольных крыс, показал, что в 1-м сеансе между вертикальными стойками и заглядыванием в норки наблюдается слабая, но достоверная отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,23$ ;  $p \leq 0,05$ ), которая исчезает после угашения ориентировочно-исследовательской реакции в 3-х последовательных сеансах ( $r = -0,02$ ).

Уровень этой связи в 1-м сеансе зависит также от поведенческой активности животных: у крыс с высокой ориентировочно-исследовательской реакцией ( $n=52$ ) значение частного КК с ост - 0,53 ( $p \leq 0,01$ ) в то время как у крыс с низкой поведенческой активностью ( $n=52$ ) - достоверно не отличалось

от нуля ( $r=-0,17$ ). Наличие отрицательной корреляционной связи между вертикальными стойками и заглядыванием в норки на высоте ориентировочно-исследовательской реакции свидетельствовало о том, что эти поведенческие акты направлены на удовлетворение различной биологической потребности. Следует полагать, что вертикальные стойки связаны с активным исследованием пространства, а заглядывание в норки - с присущим грызунам стремлением укрыться от возможной опасности в нору.

Таблица 5

Частные (после элиминации горизонтальной двигательной активности) коэффициенты корреляции между вертикальными стойками и заглядыванием в норки в тесте "открытое поле" у контрольных и реанимированных крыс на фоне угашенной ориентировочно-исследовательской реакции на 9-е (7-й сеанс) и 10-е (8-й сеанс) сутки после оживления

7-й сеанс (9-е сутки)		8-й сеанс (10-е сутки)	
Контрольные животные, n=32	Реанимированные животные, n=34	Контрольные животные, n=32	Реанимированные животные, n=34
+ 0,03	+ 0,16	- 0,12	+ 0,40●

Примечание: ● -  $p \leq 0,05$  достоверно отлично от нуля.

Аналогичный анализ взаимоотношений между этими показателями поведения, проведенный по результатам тестирования контрольных и реанимированных крыс в 7-м и 8-м сеансах показал, что в 8-м сеансе у реанимированных животных, в отличие от предыдущего сеанса и от крыс контрольной группы произошло образование прямой, не опосредованной горизонтальной активностью, положительной корреляционной связи между вертикальными стойками и заглядываниями в норки (табл. 5). Одновременно с этим в 8-м сеансе реанимированные животные отличались от контрольных большим числом вертикальных стоек и заглядываний в норки, но не горизонтальной двигательной активностью (табл. 4). В совокупности эти факты указывали на формирование самоподдерживающейся функциональной системы с установлением положительной обратной связи между вертикальными стойками и заглядыванием в норки, когда реализация поведенческого акта в виде вертикальной стойки инициирует выполнение акта в виде заглядывания в норку и, наоборот. Учитывая, что исследуемые поведенческие акты направлены на удовлетворение различных биологических потребностей следует полагать, что образовавшаяся самоподдерживающаяся система, по существу, является патологической. Необходимо отметить, что в группе крыс, также перенесших 10-минутную остановку кровообращения, в 1-м сеансе ОП, проведенном в то же время после оживления (9-10-е сутки), наблюдался высокосignифиcantный отрицательный частный КК ( $r=-0,73$ ;  $p \leq 0,01$ ) между вертикальными стойками и заглядыванием в норки после элиминации горизонтальной двигательной ак-

тивности. Следовательно, формирование самоподдерживающейся системы у реанимированных крыс явилось результатом неоднократного тестирования в ОП, приведшего по-видимому, к закреплению связи на структурном уровне в системе, ответственной за реализацию поведенческого акта в виде горизонтальной двигательной активности, являющейся общей частью функциональных систем, обеспечивающих выполнение вертикальных стоек и заглядываний в норки.

Результаты этой же серии экспериментов позволили изучить вопрос о том, сохраняется ли тип поведения, определяемый по величине общей поведенческой активности в ОП, после перенесенной клинической смерти и какое влияние постреанимационные изменения в мозге оказывают на поведенческие реакции животных? Сохранение типа поведения оценивали по общему КК между уровнем поведенческой активности в тесте ОП до и после перенесенной клинической смерти.

Таблица 6

Значения коэффициентов корреляции между величинами общей поведенческой активности у контрольных и реанимированных крыс в тесте "открытое поле" в различных сеансах

Контрольные животные, n=32							
Сеансы	2 сеанс	3 сеанс	4 сеанс	5 сеанс	6 сеанс	7 сеанс	8 сеанс
1	+0,49•	+0,32	+0,23	+0,08	+0,07	+0,08	+0,13
2	+1,0	+0,64•	+0,61•	+0,49•	+0,33	+0,23	+0,37
3		+1,0	+0,77•	+0,54•	+0,55•	+0,54•	+0,62•
4			+1,0	+0,66•	+0,77•	+0,58•	+0,77•
Реанимированные животные, n=32							
1	+50•	+0,22	+0,20	+0,01	+0,02	+0,17	+0,03
2	+1,0	+0,42	+0,50•	+0,48•	+0,40	+0,49•	+0,35
3		+1,0	+0,77•	+0,25	+0,33	+0,43	+0,37
4			+1,0	+0,37	+0,47•	+0,55•	+0,32

Примечание: • -  $p < 0,01$  отлично от нуля.

Значения КК между сеансами зависели от функционального состояния ЦНС, изменяющегося по мере угасания ориентировочно-исследовательской реакции, что проявлялось в прогрессивном снижении уровня корреляционной связи между 1-м и последующими сеансами. В группе контрольных животных наибольшие значения КК наблюдались между 4-м, последним сеансом, проведенным до моделирования клинической смерти, и последующими сеансами (табл. 6). Поэтому в группе реанимированных крыс сравнение уровня корреляционной связи по признаку общая поведенческая активность до и после реанимации проводилось по 4-му сеансу. Оказалось, что в группе реанимированных животных значимые величины КК отмечались между 4-м и 6 и 4-м и 7-м сеансами, а низкие - между 4-м и 5-м, 4-м и 8-м сеансами (табл. 6).



Но именно в 5-м и 8-м сеансах общая поведенческая активность реанимированных крыс отличалась от животных контрольной группы, свидетельствуя об изменении их функционального состояния под воздействием постреанимационного процесса (табл. 3). Следовательно, в целом, тип поведения после перенесенной остановки кровообращения сохраняется, но постреанимационный процесс своеобразным образом изменяет функциональное состояние ЦНС и, следовательно, поведенческую реакцию животного на стимул.

### **Механизмы изменения приобретенных форм поведения крыс в постреанимационном периоде**

Для оценки способности к обучению контрольных, «ложнооперированных» и реанимированных животных была проведена специальная серия экспериментов на крысах из одного завоза с выработкой условного пищевого рефлекса на место в Т-образном лабиринте и УРАИ. Группу реанимированных животных составили крысы, перенесшие 12-минутную остановку кровообращения, как промежуточную по тяжести ишемического поражения между 10- и 15-минутной клинической смертью. Выработку условного рефлекса в Т-образном лабиринте начинали через 13-14 суток, а УРАИ - через 20-21 сутки после оживления.

Результаты выработки условной пищевой реакции на место в Т-образном лабиринте оказались следующими. В течение 4-х сеансов в группе контрольных крыс полностью обучились 7 животных из 15 (46,7%), в группе «ложнооперированных» - 3 крысы из 15 (20%), а в группе реанимированных - 13 крыс из 14 (93%) с достоверным различием ( $p_{ТМФ} \leq 0,025$ ) при сравнении с контрольными и «ложнооперированными» животными. При этом в последнем, 4-м сеансе, число выполненных реакций у «ложнооперированных» крыс оказалось более низким по сравнению с тем же показателем у контрольных животных (табл. 7).

*Таблица 7*

Число выполненных реакций в 4-м сеансе выработки условной реакции на место в Т-образном лабиринте у контрольных, «ложнооперированных» и реанимированных крыс ( $M \pm m$ )

Группы крыс	Число выполненных реакций
<b>Контрольные, (n=15)</b>	<b>3,8 ± 0,4</b>
<b>«Ложнооперированные», (n=15)</b>	<b>* 2,1 ± 0,4</b>
<b>Реанимированные, (n=14)</b>	<b>● 4,9 ± 0,1</b>

Примечание: ● -  $p \leq 0,02$  при сравнении с группами контрольных и «ложнооперированных» крыс; \* -  $p \leq 0,02$  при сравнении с группой контрольных животных.

За весь период выработки УРАИ в группе контрольных животных обучились 10 крыс из 15 (66,7%), в группе «ложнооперированных» - всего лишь 5 животных из 15 (33,3%), а в группе реанимированных - 8 крыс из 14 (57,1%) без достоверного различия по этому показателю между всеми сравниваемыми

группами, но с тенденцией ( $r_{\text{тм}\phi} \leq 0,07$ ) к снижению числа обучившихся «ложнооперированных» крыс по сравнению с контрольными. Вместе с тем, реанимированным животным для выработки УРАИ потребовалось меньшее число сочетаний условного и безусловного стимулов по сравнению с контрольными и «ложнооперированными» крысами (табл. 8).

Таблица 8

Число сочетаний условного и безусловного стимулов, потребовавшихся для выработки УРАИ у контрольных, «ложнооперированных» и реанимированных крыс ( $M \pm m$ )

Группы крыс	Число сочетаний
Контрольные, (n=10)	* $99,3 \pm 11,7$
«Ложнооперированные», (n=5)	* $113,2 \pm 21,0$
Реанимированные, (n=8)	$63,2 \pm 13,8$

Примечание: \* -  $r_{\text{тм}\phi} \leq 0,05$  при сравнении с группой реанимированных животных.

Таким образом, наилучшие результаты выработки условного рефлекса на положительное и отрицательное подкрепление оказались у реанимированных крыс, а наихудшие - у «ложнооперированных». При этом «ложнооперированные» животные по ряду показателей обучения отличались в худшую сторону и от контрольных крыс. Разнонаправленные результаты обучения у «ложнооперированных» и реанимированных крыс по отношению к контрольным свидетельствовали о противоположном влиянии на условнорефлекторную деятельность животных последствий оперативного вмешательства и временной остановки кровообращения. Поэтому представлялось более корректным в дальнейшей работе сравнивать поведенческие реакции между контрольными и реанимированными животными.

Для более глубокой оценки способности к обучению на положительное подкрепление животных, перенесших временную остановку кровообращения, было проведено исследование с выработкой 4-х звенного пищедобывательного рефлекса в многоальтернативном лабиринте. При этом обучение проводили у крыс, существенным образом различающихся по длительности перенесенной остановки кровообращения: 10 или 15 мин.

Животному по методике свободного выбора предъявляли проблемную пищедобывательную задачу, алгоритм которой представлял собой замкнутый 4-звенный рефлекс. Эту задачу крысы решали поэтапно. Вначале следовала ориентировочно-исследовательская реакция. Затем животное в структуре лабиринта выделяло местоположение кормушек. Потом происходило образование связи между двумя кормушками и лишь после этого формировался полный цикл обучения, необходимый для достижения цели. Выработку пищедобывательного рефлекса начинали через 10-12 суток после реанимации у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, и через 12-14 суток после оживления у крыс, перенесших 15-минутную остановку кровообращения.

Анализ процессов выработки пищедобывательного рефлекса показал, что на этапе ориентировочно-исследовательской реакции впоследствии обучившиеся реанимированные крысы отличались от контрольных более высокой поведенческой активностью в виде большего числа вертикальных стоек у крыс, перенесших 10-минутную клиническую смерть, и числа посещений секторов лабиринта у крыс, перенесших 15-минутную остановку кровообращения (табл. 9). Эти результаты оказались важными в том отношении, что явились наглядным доказательством периодичности в развитии постреанимационного процесса у крыс, перенесших 15-минутную остановку кровообращения, в виде смены низкой ориентировочно-исследовательской реакции в первые 10 суток после оживления на высокую в последующем

Таблица 9

Поведенческая активность у обучившихся контрольных и реанимированных крыс в 1-м сеансе выработки пищедобывательного рефлекса ( $M \pm m$ )

Группы крыс	Число пересеченных секторов экспериментальной среды	Число вертикальных стоек
Контрольные, (n=15)	156,2 ± 23,4	29,0 ± 3,6
Реанимированные после 10 мин ОК, (n=14)	179,2 ± 15,4	*42,2 ± 3,8
Реанимированные после 15 мин ОК, (n=7)	*235,8 ± 29,0	35,4 ± 4,2

Примечание: ОК - остановка кровообращения; \* -  $p_1 \leq 0,05$  при сравнении с соответствующим показателем в группе контрольных крыс.

Для освоения последующих этапов обучения реанимированным крысам, перенесшим 15-минутную клиническую смерть, потребовалось примерно такое же число подкреплений, как и животным контрольной группы (табл. 10). При этом за время обучения среди крыс контрольной группы справились с задачей 50% животных, а среди реанимированных - 78% ( $p_0=0,06$ ). Среди крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, обучилось 70% животных и по этому показателю они не отличались от контрольных. Но при этом выработка пищедобывательного рефлекса у реанимированных крыс происходила быстрее, чем у контрольных животных (табл. 10) за счет меньшего числа подкреплений, потребовавшихся для освоения последнего этапа обучения реанимированным крысам (17,1±2,4 подкрепления), чем контрольным (45,6±7,2 подкрепления;  $p \leq 0,01$ ).

Ускорение выработки пищедобывательного рефлекса у крыс после 10-минутной клинической смерти не было связано с повышенной потребностью в пище. Специальное исследование показало, что потребление сухого корма в расчете на 1 г массы тела в течение 30 мин после первых 10 уроков на фоне

суточной пищевой депривации у реанимированных животных составило  $0,16 \pm 0,01$  г/г и было меньше ( $p_t \leq 0,01$ ), чем у контрольных ( $0,20 \pm 0,009$  г/г).

Таблица 10

Число подкреплений, потребовавшихся контрольным и реанимированным крысам для выполнения выделенных этапов выработки пищедобывательного рефлекса ( $M \pm m$ )

Группы крыс	Число подкреплений		
	для определения местоположения кормушки	для установления связи между кормушками	для полного обучения
Контрольные, (n=15)	11,4±1,4	32,8±3,0	78,4±7,4
Реанимированные после 10 мин ОК, (n=14)	10,3±1,5	28,4±2,7	*45,5±5,8
Реанимированные после 15 мин ОК, (n=7)	13,3±2,4	33,1±4,2	89,9±13,2

Примечание: ОК - остановка кровообращения; \* -  $p_t \leq 0,05$  при сравнении с соответствующим показателем в группах контрольных крыс и перенесших 15-мин остановку кровообращения.

Полученные результаты дали веское основание полагать, что ускорение обучения у оживленных крыс обусловлено постреанимационными нейрофизиологическими изменениями, что нашло подтверждение при анализе процессов обучения на отрицательный (выработка УРАИ) стимул у крыс, перенесших 12-минутную остановку кровообращения.

Выработку УРАИ начинали через 20 суток после реанимации. В процессе выработки УРАИ было выделено 2 этапа. 1-й этап был связан с обучением животного избавляться от раздражения током после его нанесения в пределах 1-2 секунд путем перехода в соседний отсек. 2-й этап - с обучением избегать воздействия тока путем перебежки в соседний отсек во время световых вспышек.

Для преодоления 1-го этапа обучения контрольным и реанимированным крысам потребовалось примерно одинаковое число сочетаний:  $14,1 \pm 3,0$  в группе контрольных крыс и  $15,6 \pm 5,0$  - в группе реанимированных. Однако для перехода от 1-го этапа до достижения избранного критерия обучения реанимированным животным потребовалось  $47,6 \pm 14,1$  сочетаний, в то время как контрольным -  $85,2 \pm 8,4$  сочетаний ( $p_t < 0,01$ ). Таким образом, на отрицательный стимул реанимированные крысы обучались быстрее контрольных за счет ускорения обучения на завершающем этапе выработки УРАИ.

Факт более быстрой выработки условного рефлекса как на положительное, так и отрицательное подкрепление у реанимированных крыс по сравне-

нию с контрольными подтвердил вывод настоящей работы о развитии повышенной способности к образованию межсистемных внутримозговых связей у крыс в течение 1,5-2 мес. после реанимации.

Между тем оставался вопрос - почему, несмотря на высокую способность к формированию внутримозговых межсистемных связей ускорение обучения происходит только на последнем этапе, после приобретения определенной информации о достижении цели? Отсутствие ускорения обучения на ранних этапах выработки условных рефлексов могло быть связано со снижением информационной емкости мозга вследствие уменьшения числа связей между нейронами из-за дегенеративных изменений в синапсах и дендритах.

Для проверки этого предположения была проведена специальная серия экспериментов с обучением крыс, перенесших 10-минутную клиническую смерть, распознавать два одновременно предъявляемых различных изображения, увеличив, тем самым, объем одновременно предъявляемой информации, необходимой для достижения цели. Исследование начинали через 14-16 суток после оживления. Оказалось, что в этом случае реанимированным животным потребовалось большее число попыток для обучения  $F(116,1 \pm 3,8; p \leq 0,02)$ , чем контрольным  $(91,6 \pm 8,2)$ . Результаты подтвердили высказанное предположение о снижении объема одновременно усваиваемой информации у крыс в постреанимационном периоде. Сниженная информационная емкость мозга препятствует ускорению обучения на начальных этапах выработки условных рефлексов при высокой неопределенности среды обитания (новизна экспериментальной обстановки, отсутствие представлений о способе достижения цели).

Вместе с тем, представленные выше результаты не раскрывали механизмов более быстрого формирования межцентральных связей у реанимированных крыс по сравнению с контролем.

Установленный в работе факт повышения возбудимости ЦНС в постреанимационном состоянии позволил предположить, что одним из механизмов высокой способности к образованию межцентральных связей обусловлен длительным сохранением возбужденного состояния нервной ткани после прекращения действия раздражителя. Основанием такого предположения стали результаты исследования функционального состояния коры больших полушарий головного мозга с помощью волны распространяющейся депрессии у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения (Кузнецова Г.Д. и соавт., 1989). В этой работе было установлено длительное (в течение 2,5 мес. после реанимации) изменение волны распространяющейся депрессии в виде увеличения ее продолжительности, свидетельствующее об увеличении времени сохранении измененного функционального состояния коры больших полушарий после прекращения действия стимула.

Предположение о длительном сохранении возбужденного состояния нейронов после прекращения действия раздражителя нашло подтверждение в результатах выработки УРАИ с 5-секундной паузой между подачей условного

и безусловного стимулов через 12-14 суток после оживления у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения. При этом за время обучения в группе контрольных животных УРАИ выработали лишь 2 крысы из 12 (16,7%). Среди реанимированных животных успешное освоение навыка наблюдалось у 5 крыс из 16 (31,2%) без достоверного различия по данному показателю. Однако, для перехода от первого этапа обучения (быстрое избавление от болевого раздражения) до полной выработки УРАИ реанимированным животным потребовалось от 22 до 110 сочетаний (в среднем  $66,0 \pm 16,9$  предъятий условного и безусловного стимулов), а двум обучившимся контрольным крысам - 114 и 126 сочетаний с достоверным ( $p_u \leq 0,05$ ) различием по этому показателю. Сравнение результатов выработки УРАИ без паузы и с паузой между подачей условного и безусловного стимулов показало, что задержка существенным образом ухудшила результаты выработки УРАИ у контрольных животных в виде резкого снижения процента обучившихся крыс с 67,0% до 16,7% ( $p_{гмф} \leq 0,025$ ). В отличие от этого, процент обучившихся реанимированных крыс в сравниваемых сериях экспериментов достоверным образом не различался (57% и 31,2% в сериях без паузы и с задержкой между стимулами соответственно). Результаты свидетельствуют о сохранении высокой способности к образованию условного рефлекса у реанимированных крыс и при 5-секундной задержке между стимулами и подтвердили предположение о том, что длительное сохранение возбужденного состояния нейронов после прекращения действия раздражителя представляет собой нейрофизиологический механизм повышенной способности к образованию межсистемных связей у крыс в постреанимационном периоде.

Формирование временной связи между условным и безусловным стимулами неразрывным образом связано с изменениями на структурном уровне, что позволило высказать предположение о ведущей роли в ускорении выработки условных рефлексов компенсаторных процессов в виде реорганизации и восстановления синаптического пула и дендритной сети, интенсивно протекающих в первые 2 мес. после реанимации (Семченко В. В. и соавт., 1999).

Большое значение постреанимационных процессов компенсации на структурном уровне в ускорении формирования межсистемных связей в ЦНС нашло подтверждение в результатах выработки пищедобывательного рефлекса в лабиринте у крыс, начатой через 4 мес. после перенесенной 10-минутной остановки кровообращения, после завершения процессов восстановления синаптического пула и дендритной сети.

В этой серии экспериментов при одинаковом числе обучившихся животных в группах контрольных и реанимированных крыс (по 9 животных из 10) реанимированные крысы отличались от контрольных более высокой поведенческой активностью. Так, в I-м сеансе, во время реализации ориентировочно-исследовательской реакции, у реанимированных крыс по сравнению с контрольными животными число пересеченных секторов экспериментальной среды и число вертикальных стоек было больше ( $p \leq 0,01$ ) в 1,6 и в 2,0 раза соответ-

венно. Высокая поведенческая активность реанимированных крыс сократила время их обучения с  $13,5 \pm 0,7$  сеансов в контроле до  $10,1 \pm 1,2$  н с а ( $p \leq 0,05$ ) за счет большего числа подкреплений в каждом сеансе (в среднем, в 2,2 раза;  $p \leq 0,01$ ) у реанимированных крыс по сравнению с контролем. Однако, число подкреплений, потребовавшихся для освоения всех выделенных этапов выработки пищедобывательного рефлекса и полного обучения, у реанимированных животных было близко к аналогичным показателям у крыс контрольной группы (табл. 11), в то время как при выработке пищедобывательного рефлекса в первые 2 мес. после оживления реанимированным животным потребовалось меньшее число подкреплений для выработки условного рефлекса за счет более быстрого завершения последнего этапа обучения, чем в контроле (табл. 10).

Таблица 11

Число подкреплений, потребовавшихся для освоения выделенных этапов выработки пищедобывательного рефлекса контрольным и реанимированным крысам через 4 мес. после оживления ( $M \pm m$ )

Группы крыс	Число подкреплений		
	для распознавания местоположения кормушек	для установления связи между кормушками	для полного обучения
Контрольные, (n=9)	$13,6 \pm 2,2$	$24,7 \pm 4,6$	$59,9 \pm 4,0$
Реанимированные, (n=9)	$13,6 \pm 1,6$	$29,8 \pm 1,9$	$66,1 \pm 9,9$

Полученные результаты косвенным образом подтвердили предположение об участии компенсаторных процессов на структурном уровне, интенсивно протекающих в первые 2 мес. после оживления, в ускорении формирования межсистемных связей в мозге. Таким образом, высокая способность к образованию межцентральных связей у крыс в течение 2-х мес. после оживления достигается совместным участием патологических и компенсаторных процессов в мозге.

### **Взаимосвязь между условнорефлекторной деятельностью и постреанимационными структурными изменениями в мозге крыс на уровне нейрональных популяций**

Положение о структурно-функциональном единстве мозга явилось основанием для изучения его морфологических особенностей в зависимости от результатов выработки пищедобывательного рефлекса реанимированными крысами в первые 2 мес. после оживления. Среди контрольных крыс, прошедших выработку пищедобывательного рефлекса, обучившиеся животные отличались от необучившихся большей общей плотностью популяции пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа (на 12,4%;  $p \leq 0,05$ ). В популяции клеток Пуркинье мозжечка различий между сравниваемыми подгруппами не

обнаружено. Среди крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, обучившиеся животные отличались от необучившихся большим числом и долей (частью от общей популяции нейронов) морфологически измененных нейронов в поле CA1 гиппокампа на 34,5% и 36,7% соответственно ( $p \leq 0,05$ ). В популяции клеток Пуркинье мозжечка, также как и у контрольных крыс, различий между сравниваемыми подгруппами не обнаружено. Среди животных, перенесших 15-минутную остановку кровообращения, быстро обучившиеся крысы отличались от животных с замедленным обучением более низким числом свободных светлых клеток в поле CA1 гиппокампа ( $100,6 \pm 7,8$  и  $132,4 \pm 1,0$ , соответственно;  $p_U \leq 0,05$ ), а в мозжечке - большим числом морфологически измененных нейронов ( $4,8 \pm 0,4$  и  $3,6 \pm 0,2$  соответственно;  $p_U \leq 0,05$ ) при сниженной плотности популяции клеток Пуркинье ( $14,2 \pm 0,4$  против  $18,5 \pm 0,7$ ).

Таким образом, у обучившихся реанимированных животных по сравнению с необучившимися, наблюдались более выраженные структурные изменения в мозге, характерные для постреанимационного состояния. Важно отметить, что обучившиеся контрольные и реанимированные крысы отличались от необучившихся и более высокой поведенческой активностью в лабиринте. Так, в первых 3-х сеансах выработки условного рефлекса число пересеченных секторов экспериментальной среды у обучившихся контрольных и реанимированных животных было больше ( $p \leq 0,02$ ), чем у необучившихся в 1,6 и в 1,9 раза соответственно, а число вертикальных стоек - в 1,8 раза ( $p \leq 0,02$ ) в группах контрольных и реанимированных крыс. Поэтому, результаты морфометрического исследования привели к заключению о том, что у обучившихся реанимированных крыс высокая функциональная активность, требующая значительных энергетических и субстратных затрат, оказывается чрезмерной вследствие низких потенциальных возможностей к адаптации и препятствует структурному восстановлению мозга на уровне популяций нейронов. В этих условиях относительное ограничение функциональной активности реанимированных животных выступает как приспособительная реакция, предупреждающая развитие повреждений на структурном уровне.

#### Реактивность к внешним воздействиям на разных этапах постреанимационного периода

Полученные результаты легли в основу предположения о том, что условия жизни оказывают большое влияние на постреанимационный процесс. Поэтому была поставлена серия экспериментов на крысах, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, в которой одни животные в течение первых 2-х мес. после реанимации содержались совместно в клетках в стандартных условиях вивария (по 10 особей в клетке), а другие - также совместно в обогащенной среде, оборудованной «домиками», позволяющими избегать конфликтных ситуаций с сородичами, а также проявлять двигательную и исследовательскую активность. Состояние животных, содержащихся в разных условиях, в конце эксперимента оценивали по изменению массы тимуса и



надпочечников, являющихся органами-мишенями стресса.

У контрольных и реанимированных крыс после их двухмесячного содержания в обогащенной среде величины относительной массы тимуса составили  $1,206 \pm 0,084$  и  $1,137 \pm 0,086$  мг/г массы тела, а надпочечников -  $0,153 \pm 0,008$  и  $0,166 \pm 0,011$  мг/г массы тела соответственно без достоверного различия по этим показателям между сравниваемыми группами. В то же время у реанимированных животных, содержащихся в стандартных условиях вивария, относительная масса надпочечников была больше ( $0,180 \pm 0,0061$  мг/г массы тела;  $p \leq 0,05$ ), чем у крыс соответствующей контрольной группы ( $0,147 \pm 0,014$  мг/г массы тела). При этом относительная масса тимуса реанимированных животных, содержавшихся в стандартных условиях вивария, оказалось меньше ( $0,792 \pm 0,052$  мг/г массы тела;  $p \leq 0,05$ ), чем у оживленных крыс, содержавшихся в обогащенной среде.

Таким образом, пребывание реанимированных животных в обстановке, позволяющей избегать конфликтных ситуаций с сородичами, проявлять исследовательскую активность, предотвращало развитие характерных для стресса изменений тимуса и надпочечников.

Более длительное постоянное пребывание крыс в стандартных условиях вивария в течение 4-х мес. после реанимации привело к развитию у них состояния, подобного неврастеническому. Наряду с высокой поведенческой активностью в процессе выработки пищедобывательного рефлекса, у реанимированных животных за время обучения потеря массы тела была в 2,1 раза больше ( $p \leq 0,05$ ), чем у контрольных. Таким образом, сохранение у крыс в постреанимационном периоде длительной повышенной реактивности на воздействия является фактором риска формирования энцефалопатии в отдаленном периоде после реанимации.

#### Влияние сукцината натрия и проксипина на постреанимационный процесс

В работе изучалось влияние сукцината натрия как энергетического субстрата и антистрессорного препарата и проксипина как антиоксиданта и антигипоксанта метаболического действия на постреанимационный процесс у крыс, перенесших 10-минутную клиническую смерть.

Сукцинат натрия вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг ежедневно с 3-х по 7-е сутки восстановительного периода. Применение сукцината натрия не оказало влияния на величину суммарного неврологического дефицита, которая в группе леченных препаратом крыс составила  $23,4 \pm 3,48$  балла, а в группе с введением физиологического раствора (контроль-2) -  $25,8 \pm 2,60$  балла. Тестирование животных в ОП через 1 сутки после прекращения инъекций показало более высокую общую поведенческую активность у реанимированных крыс обеих групп по сравнению с контрольными крысами, не подвергшимися остановке кровообращения (контроль-1) (табл. 12). При повторном тестировании в ОП на следующий день, проведенным через 5 мин после на-

несения болевого раздражения электрическим током во время выработки УРПИ, наблюдалось резкое снижение общей поведенческой активности животных всех групп. Но при этом величина общей поведенческой активности у реанимированных крыс контрольной группы была ниже, чем в группе контроль-1 и в группе реанимированных крыс, леченных сукцинатом натрия (табл. 12). Проверка на сохранение УРПИ показала, что через 7 суток после его выработки рефлекс сохранился у 72,2% животных группы контроль-1, у 55,0% оживленных крыс без лечения и лишь у 21,1% реанимированных крыс с введением сукцината натрия ( $p_p \leq 0,05$  при сравнении с животными обеих контрольных групп). Результаты показали, что сукцинат натрия повышает резистентность животных к острому стрессорному воздействию и ухудшает воспроизведение УРПИ.

Совокупность полученных данных позволила предположить, что у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, через 10 суток после оживления более выраженная реакция на отрицательный стимул по сравнению с контролем компенсирует ослабление следа памяти, связанное с сохранением и/или воспроизведением условного рефлекса на болевое раздражение.

Таблица 12

Общая поведенческая активность в тесте "открытое поле" у крыс контрольных групп и реанимированных животных с введением сукцината натрия до и после острого стрессорного воздействия (ОСВ) ( $M \pm m$ )

Группы крыс	Общая поведенческая активность	
	до ОСВ	после ОСВ
Контроль-1, (n=18)	175,4 ± 15,1	78,6 ± 16,7
Контроль-2, (n=20)	205,4 ± 9,9	56,3 ± 9,1
Реанимированные + сукцинат натрия, (n=19)	208,9 ± 13,7	88,8 ± 12,4

Примечание: \* -  $p_U \leq 0,05$  при сравнении с соответствующим показателем в остальных исследуемых группах.

Введение животным проксипина в дозе 10 мг/кг массы ежедневно в первые 4 суток после оживления снизило летальность с 30% в контрольной группе до 6% в в группе с введением препарата ( $p_{TMФ} \leq 0,05$ ). Эти данные свидетельствовали о том, что проксипин снижает интенсивность постреанимационных патологических процессов, ведущих к отсроченной гибели животных.

Важными оказались результаты последующего исследования поведенческой деятельности и состояния животных, проведенного через 4 мес. после их лечения проксипином: леченые животные отличались по ряду показателей и от контрольных животных и от реанимированных нелеченых крыс. Так, в первые 3 сеанса выработки условного пищедобывательного рефлекса число пересеченных секторов экспериментальной среды у леченные проксипином животных оказалось в 1,6 раза меньше ( $p_i \leq 0,05$ ), чем у нелеченых, число вер-

тикальных стоек — в 1,5 раза больше ( $p \leq 0,05$ ), чем в контроле. После завершения обучения леченные проксипином крысы характеризовались более высокими значениями относительной массы  $n$  а д п о ч е ч ( $0,150 \pm 0,008$  г / г массы тела;  $p \leq 0,05$ ) по сравнению с нелечеными животными ( $0,119 \pm 0,010$  мг/г массы тела) и контролем ( $0,112 \pm 0,100$  мг/г массы тела). Результаты показали, что введение проксипина, в раннем постреанимационном периоде привело к длительному сохранению следа своего воздействия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность полученных в работе результатов позволила прийти к заключению о том, что нейрофизиологическими механизмами постреанимационных нарушений интегративной деятельности мозга являются: а) длительно сохраняющаяся повышенная возбудимость ЦНС; б) изоляция мозга от сигналов разной модальности; в) высокая способность к образованию межцентральных связей, обусловленная совместным действием продолжительного сохранения возбужденного состояния нейронов после прекращения действия раздражителя и компенсаторным процессом реорганизации и восстановления синаптического пула и дендритной сети; г) снижение информационной емкости мозга; д) высокая реактивность ЦНС к острым и хроническим эмоционально-негативным воздействиям; е) изменения в мозге, связанные с пролонгированным эффектом препаратов, вводимых в раннем постреанимационном периоде. Особенность функционирования мозга в постреанимационном состоянии заключается во взаимосвязанном участии перечисленных нейрофизиологических механизмов как при достижении полезного приспособительного результата, так и при формировании отсроченных энцефалопатии, а реакция мозга на воздействие зависит от меняющегося во времени соотношения между постреанимационными процессами, одни из которых ведут к повышению возбудимости мозга, а другие направлены на изоляцию нейронов ЦНС от дополнительных воздействий.

Данные литературы и результаты собственных исследований, посвященные изучению интегративной деятельности мозга у крыс после временной остановки системного кровообращения, позволили следующим образом представить общие закономерности и принципиальные особенности функционирования ЦНС, как высшего регулятора жизнедеятельности, в постреанимационном состоянии. На основании оценки неврологических нарушений, изменений поведения и приобретения новых навыков, а также реактивности к стрессу постреанимационный процесс характеризуется периодичностью нарушений регуляторных механизмов. Выраженность и продолжительность сменяющихся периодов зависит от длительности ишемии и типологических особенностей поведения, которые сохраняются и специфически проявляются после клинической смерти. В каждом из этих периодов одновременно действуют механизмы повреждения и механизмы приспособления, соотношение которых определяет рассматриваемую периодичность изменений центральной нервной регуляции.

Первоначальный период, по существу, представляет собой постишемическую кому как этап выхода из клинической смерти. В условиях глубокого угнетения функций ЦНС состояние нейронов мозга определяется в первую очередь собственным энергетическим обеспечением, а не внешней сигнализацией. Такая «охранительная» изоляция от сигналов разной модальности с минимизацией функций нейронов представляет пассивную форму адаптации, направленную на сохранение жизнеспособности нейронов. В этих условиях позитивный эффект оказывает метаболическая терапия, включающая субстраты энергетического обмена, антигипоксанты и антиоксиданты.

Следующий период постренимационного процесса развивается на фоне относительного восстановления биоэнергетики, но сохранения существенных неврологических и когнитивных расстройств, связанных с нарушениями межцентральных отношений из-за гетерогенного ишемического поражения отделов мозга, участвующих в реализации конкретной функции. Этот период характеризуется повышением возбудимости нейронов и проявляется приступами пароксизмальной активности, двигательного возбуждения, возникающими спонтанно либо провоцируемыми ноцицептивными, аудиогенными раздражителями, введением активаторов ЦНС. Однако в случае тяжелого ишемического поражения мозга на этом этапе восстановления изоляция от внешних сигналов продолжает играть ведущую роль и лишь на введении биологически активных веществ мозг отвечает развитием пароксизмальной активности.

Период компенсации неврологических нарушений, восстановления функций мозга и его способности к интегративной деятельности характеризуется повышенной возбудимостью ЦНС, длительным сохранением возбужденного состояния нервной ткани после прекращения действия раздражителя, компенсаторными процессами реорганизации и восстановления синаптического пула и дендритной сети, что способствует образованию межнейронных связей, в том числе формированию самоподдерживающихся патологических систем. Повышенная способность к образованию межцентральных связей создает условия для ускорения обучения и приобретения новых навыков, но лишь в случаях, не связанных с необходимостью усвоения большого объема одновременно предъявляемой информации. Наряду со снижением информационной емкости мозга рассматриваемый постренимационный период отличается снижением устойчивости к стрессу и высокой ранимостью нейронов. Поэтому важное приспособительное значение имеет изоляция участвующих в формировании поведения образований мозга от дополнительных, не связанных с реализацией поведенческого акта, афферентных сигналов. Поведение в условиях чрезмерного возбуждения и изоляции от дополнительных влияний определяет двойственное (амбивалентное), т.е. и положительное, и отрицательное, значение для результатов поведенческой деятельности; они определяют активную адаптацию к среде обитания, но одновременно ограничивают приспособительные возможности мозга, снижают устойчивость его нейронов

Ведущим принципом терапии постреанимационного состояния в данный период следует считать использование препаратов ГАМК-ергического ряда, стимулирующих тормозные механизмы ЦНС, устранение избытка афферентных сигналов, особенно имеющих негативное биологическое значение или высокую неопределенность и ведущих к развитию отрицательных эмоций.

Отдаленный постреанимационный период (4-6 мес. после реанимации) характеризуется повышенной возбудимостью нейронов и развитием состояния подобного неврастению как следствие стрессорных влияний на организм в предыдущие периоды после оживления. В данных условиях сохраняется высокая способность к приобретению нового навыка на положительное подкрепление, но этот процесс сопровождается формированием хронического стресса. Особенности функционирования мозга на этом этапе постреанимационного периода связаны также с длительным последствием от лекарственных препаратов, введенных в первые несколько суток после восстановления кровообращения. Предупреждение данных явлений может быть достигнуто профилактическими мероприятиями, направленными на устранение стрессорных воздействий в предшествующие периоды после реанимации путем изменения условий жизни, а терапия - на ликвидацию неврастенических расстройств.

Сопоставление наших материалов с данными литературы свидетельствует о наличии общих закономерностей изменения регуляторных связей в разных физиологических системах (ЦНС, кровообращение) при гипоксии (ишемии) и в постгипоксическом периоде. Процесс идет от глубокого угнетения функции с полной изоляцией от управляющих сигналов к генерализованной реакции на возмущающее воздействие и последующим развитием периода изоляции от дополнительных сигналов на фоне гиперфункции систем. Процесс завершается либо восстановлением обычных регуляторных связей и деятельности систем, либо развитием новых патологических изменений, вызванных неадекватными воздействиями на организм в предыдущие периоды постреанимационного процесса. При таких экстремальных состояниях изоляция ЦНС от внешних сигналов имеет особенно важное адаптивное значение, предупреждая энергетическое истощение и гибель клеток мозга.

## ВЫВОДЫ

1. Функциональное состояние мозга и его проявление в поведении определяются продолжительностью клинической смерти и временем после оживления. 10-, 12- или 15-минутная остановка кровообращения в организме (клиническая смерть) в период до 6 мес. после реанимации вызывает у крыс фазные изменения разных форм поведения, что обусловлено взаимодействием развивающихся во времени патологических и приспособительных процессов на функциональном и структурном уровнях, одновременно участвующих в интегративной деятельности мозга. Клиническая смерть не изменяет типологические особенности поведения и вместе с тем оказывает специфическое влияние на ори-

ентировочно-исследовательскую деятельность и стрессорные реакции в постреанимационном периоде у животных с исходно разным характером поведения.

2. Существенная особенность функционирования мозга в постреанимационном состоянии заключается в одновременном и взаимосвязанном участии нейрофизиологических механизмов его повреждения и приспособления как при достижении полезного приспособительного результата, так и при формировании отсроченных энцефалопатии. Такими механизмами являются: длительно сохраняющаяся высокая возбудимость ЦНС; изоляция мозга от сигналов разной модальности, препятствующая развитию патологического возбуждения и способствующая сохранению жизнеспособности нейронов; повышенная способность к образованию межцентральных связей; снижение информационной емкости мозга.

3. В первые 7-10 суток после реанимации у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, преобладают процессы возбуждения; с удлинением срока клинической смерти до 15 мин в нарушении поведения ведущими становятся процессы, направленные на изоляцию мозга от внешних раздражителей. Изоляция мозга от внешних воздействий играет охранительную роль, уменьшая поведенческую реакцию животных на острое стрессорное воздействие.

4. Преобладание процессов возбуждения над торможением характеризует период от 10-15 суток до 2-х мес. после реанимации и проявляется повышенной ориентировочно-исследовательской активностью. Наряду с этим процесс угасания ориентировочно-исследовательской реакции путем неоднократного воспроизведения экспериментальной обстановки у реанимированных крыс сопровождается образованием патологической самоподдерживающейся функциональной системы, что указывает на повышенную способность к образованию межцентральных связей. Действие этих факторов способствует ускорению формирования условных рефлексов на положительное и отрицательное подкрепление на заключительном этапе обучения. Вместе с тем, дифференцировка двух различных одновременно предъявляемых изображений затруднена, что свидетельствует об уменьшении объема одновременно усваиваемой информации. Снижение информационной емкости мозга препятствует ускорению выработки условных рефлексов на начальных этапах обучения в условиях высокой неопределенности среды обитания.

5. Изменения поведения в период до 2-х мес. после реанимации имеют не только нейрофизиологические, но и морфологические основы, что доказывает прямая корреляция между скоростью выработки условных рефлексов и степенью постреанимационных морфологических изменений на уровне высокочувствительных к ишемии популяции нейронов поля CA1 гиппокампа и клеток Пуркиньи мозжечка. Более полное сохранение структуры популяции нейронов у животных с задержанным обучением или необучившихся, по сравнению с быстро обучившимися свидетельствует о приспособительном значении изоля-

ции нейронов от условных и безусловных сигналов при разных формах инструментальной деятельности в постреанимационном состоянии.

6. Высокая возбудимость ЦНС и способность к образованию межцентральных связей в постреанимационном состоянии являются основой хронизации стресса при действии на животных эмоционально негативных факторов во время их совместного содержания в стандартных клетках. Напротив, совместное пребывание реанимированных животных в обстановке, позволяющей избегать конфликтных ситуаций с сородичами, проявлять двигательную и исследовательскую активность, предотвращает развитие характерных для стресса изменений тимуса и надпочечников.

7. Углубление дисбаланса между возбуждением и торможением с преобладанием процесса возбуждения происходит у крыс, содержавшихся в стандартных клетках в течение 4 мес. после перенесенной клинической смерти. Это проявляется существенно более высокой ориентировочно-исследовательской деятельностью и поведенческой активностью на начальных этапах выработки пищедобывательного рефлекса в лабиринте, что сокращает время выработки условного рефлекса по сравнению с контрольными животными, но не ускоряет процесс завершения последнего этапа обучения. В этих условиях нагрузка в форме выработки пищедобывательного рефлекса ведет к типичному для стресса уменьшению относительной массы тимуса, снижению массы тела.

8. Введение сукцината натрия крысам, перенесшим 10-минутную остановку кровообращения, с 3-х по 7-е сутки после реанимации в ежедневной дозе 20 мг/кг повышает резистентность животных к острому стрессорному воздействию и одновременно ухудшает воспроизведение выработанного ранее условного рефлекса с болевым подкреплением. У нелеченых животных высокая реакция ЦНС на болевое раздражение способствует сохранению следа памяти на отрицательное подкрепление. Использование нового препарата проксипина - антигипоксанта и антиоксиданта метаболического действия (в первые 4 суток после оживления в ежедневной дозе 10 мг/кг) ослабляет выраженность постреанимационных нарушений, приводящих к отсроченной гибели животных. Особенностью действия этого препарата в раннем постреанимационном периоде является длительное (до 6 мес. после оживления) сохранение следовых изменений от его применения в поведенческой деятельности и реакциях организма на нагрузку в форме выработки условного рефлекса с положительным подкреплением.

#### Список основных публикаций по теме диссертации

1. Заржецкий Ю. В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Аврущенко М.Ш., Онуфриев М.В., Гуляева Н.В., Гурвич А.М. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения // Анестезиология и реаниматология. -1994.- № 5. - С. 44-48.

2. Заржецкий Ю. В., Мутускина Е.А., Аврущенко М.Ш., Волков А.В., Гурвич А.М. Особенности адаптивного поведения, неврологическое восстановление и

- морфологический анализ коры мозга крыс в постреанимационном периоде // Анез-  
тезиология и реаниматология. — 1994, № 2. - С. 56-59.
3. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Аврущенко М.Ш. Влия-  
ние натрия сукцината на функциональные и морфологические показатели восста-  
новления ЦНС у крыс после 10-минутной остановки кровообращения // Актуаль-  
ные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии: Материалы  
Междунар. симпоз., посвящ. 85-летию акад. РАМН В.А. Неговского, 16-18 марта  
1994 г., Москва. - М., 1994. - С. 23-24.
4. Гурвич АЛ1, Мутускина ЕА, Заржецкий Ю.В. Отсроченные постреанимаци-  
онные дегенеративные изменения в мозге и некоторые пути исследования их патогене-  
за // Анезтезиология и реаниматология. -1994, № 5. - С. 6-9.
5. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Гурвич А.М. Парадокс  
высокой способности к обучению крыс, перенесших остановку кровообращения //   
Реаниматология на рубеже XXI века: Материалы Междунар. симпоз., посвящ. 60-  
летию НИИ ОР РАМН, 2-4 дек. 1996 г., Москва. - М., 1996. - С. 31-32.
6. Гурвич А.М., Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Аврущенко  
М.Ш., Пылова СИ. О возможностях воздействия на динамику постреанимацион-  
ной патологии янтарной кислоты и сукцината натрия // Патофизиология органов и  
систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспек-  
ты): Тез. докл. 1 Рос. конгр. по патофизиологии. - М., 1996. - XXII. - С. 295.
7. Заржецкий Ю.В., Мутускина ЕЛ., Трубина И.Е., Аврущенко М.Ш., Волков  
А.В. ... Гурвич А.М. Влияние сукцината натрия на функциональные, биохимические  
и морфологические показатели восстановления ЦНС у крыс после 10-минутной оста-  
новки кровообращения // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности,  
сельском хозяйстве: Сб. науч. статей. - Пушкин, 1996. - С. 96-103.
8. Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Заржецкий Ю.В., Гурвич А.М. Влияние  
проксипина - антигипоксанта метаболического типа - на выживаемость и восста-  
новление неврологического статуса крыс, перенесших глобальную ишемию орга-  
низма // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Материалы Всерос. конф. 2-4  
дек. 1997 г., Москва. - М., 1997. - С. 84.
9. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Аврущенко М.Ш., Николь-  
ская К.А., Гурвич А.М. Парадокс высокой способности к обучению у крыс, пере-  
несших остановку кровообращения // Вестник РАМН. -1997. - № 10. - С. 32-36.
10. Гурвич А.М., Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Аврущенко  
М.Ш., Пылова СИ. Влияние поведенческой активности на восстановительные  
процессы у реанимированных крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. -  
1998. -Т.125, № 1. -С. 104-106.
11. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. К вопросу о генезе отсро-  
ченной постреанимационной энцефалопатии и возможности ее коррекции // Теоре-  
тические и клинические проблемы современной реаниматологии: Материалы Ме-  
ждунар. симпоз., посвящ. 90-летию со дня рождения акад. РАМН В.А. Неговского,  
23-24 марта 1999 г., Москва. - М., 1999. - С. 59-60, № 71.
12. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Пылова СИ. Постреани-  
мационные нейросоматические отклонения и возможности их коррекции препара-  
том метаболического действия // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1999. -  
№ 2. - С 11-15.



13. Волков А.В., Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Назаренко И.В., Саморукова И.В. Использование модели полной остановки кровообращения в организме у крыс для оценки действия лекарственных веществ в постреанимационном периоде // Человек и лекарство: Тез. докл. конгресса, 1999.-М., 1999.-С. 19.

14. Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. Функциональная и структурная характеристика обучения на положительный и отрицательный стимул у реанимированных крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2000. - Приложение 2. - С. 9-11.

15. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. Особенности обучения реанимированных крыс в зависимости от длительности остановки кровообращения и этапа постреанимационного периода // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2000.-С. 21-24.

16. Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. Особенности обучения реанимированных крыс на положительный и отрицательный стимулы // Патофизиология органов и систем. Типовые физиологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. 2 Рос. конгр. по патофизиологии 9-12 окт. 2000 г., Москва. - М.,2000. - С. 284.

17. Мутускина Е.А., Аврущенко М.Ш., Трубина И.Е., Заржецкий Ю.В. Влияние длительной психофизиологической нагрузки на структурно-функциональные характеристики ЦНС крыс, перенесших остановку кровообращения // Фундаментальные проблемы реаниматологии: Тр. Ин-та / Под ред. В.В. Мороза, ВЛ. Кожуры, ЮА. Чурляева. - Новокузнецк, 2000. - Т. I - С. 240-250.

18. Саморукова И.В., Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш., Герштейн Л.М. Состояние нейрональных популяций гиппокампа у интактных и реанимированных крыс с различной способностью к обучению // Новое в изучении пластичности мозга: Материалы конф. Москва 26-27 окт. 2000 г., М, 2000. - С. 77.

19. Волков А.В., Аврущенко М.Ш., Заржецкий Ю.В., Назаренко И.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Саморукова И.В. Влияние перфторана на постреанимационное восстановление центральной нервной системы // Анестезиология и реаниматология. - 2001. -№ 6. - С. 19-21.

20. Аврущенко М.Ш., Герштейн Л.М., Саморукова И.В., Заржецкий Ю.В. Постреанимационные изменения нейрональных популяций гиппокампа у крыс с различной способностью к обучению // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2001. -Т.132,№ 10. -С. 382-386.

21. Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш., Мутускина Е.А., Трубина И.Е., Некоторые причины изменения условнорефлекторной деятельности у крыс в постреанимационном периоде // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2001. - Т.132, №11.-С. 506-509.

22. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. Поведенческие реакции у крыс в раннем постреанимационном периоде в зависимости от длительности системной остановки кровообращения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2002. - № 1. - С. 30-33.

23. Мутускина Е.А., Багдасарова Л.А., Трубина И.Е., Заржецкий Ю.В. Некоторые показатели стресс-реакции организма на разных этапах постреанимационного периода // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2002. - № 1. - С. 38-41.

24. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. Некоторые причины развития отсроченных постреанимационных энцефалопатии и пути их профилактики // IX Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», 8-12 апр. 2002 г., Москва: тез. докл. - М; 2002. - С. 164.

25. Заржецкий Ю.В., Мутускина Е.А., Трубина И.Е. Механизмы изменений поведения крыс, перенесших системную остановку кровообращения // Гипоксия: Механизмы, адаптация, коррекция: Материалы 3 Всерос. конф. 7-9 окт. Москва, 2002.-М., 2002.-С. 50.

26. Заржецкий Ю.В. Механизмы формирования функциональных патологических систем в ЦНС на разных этапах постреанимационного периода // Критические и терминальные состояния. Патофизиология и терапия: Тез. докл. междунар. конф., посвящ. 50-летию 1-й Всесоюз. конф. - 13-15 нояб. 2002 г., Москва.- М., 2002. - С. 39-41.

27. Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш., Хитров Н.К., Мороз В.В. Механизмы приспособлений к нагрузочным реакциям у крыс, перенесших системную остановку кровообращения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2003. - Т. 135, №3. - С. 261-264.

28. Заржецкий Ю.В., Аврущенко М.Ш., Саморукова И.В., Хитров Н.К., Мороз В.В. Использование активной и пассивной стратегий поведения животных в условиях постреанимационного состояния организма // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2004. - Т. 137, № 2. - С. 148-152.

### **Список основных использованных сокращений**

ЦНС - центральная нервная система

ВНД - высшая нервная деятельность

ОП - открытое поле

ПКЛ - приподнятый крестообразный лабиринт

УРАИ - условный рефлекс активного избегания

УРПИ - условный рефлекс пассивного избегания

КК - коэффициент корреляции

Заржецкий Юрий Витальевич. (Россия). Нейрофизиологические механизмы интегративной деятельности мозга крыс в постреанимационном состоянии.

Результаты исследования интегративной деятельности мозга крыс в постреанимационном состоянии позволили сделать заключение о том, что нейрофизиологическими механизмами постреанимационных нарушений некоторых врожденных и приобретенных форм поведения являются: а) длительно сохраняющаяся повышенная возбудимость ЦНС; б) изоляция мозга от сигналов разной модальности; в) высокая способность к образованию межцентральных связей, обусловленная совместным действием продолжительного сохранения возбужденного состояния нейронов после прекращения действия раздражителя и компенсаторным процессом реорганизации и восстановления синаптического пула и дендритной сети; г) снижение информационной емкости

сти мозга; д) высокая реактивность ЦНС к острым и хроническим эмоционально-негативным воздействиям; е) изменения в мозге, связанные с пролонгированным эффектом препаратов, вводимых в раннем постреанимационном периоде. Действие этих механизмов проявляется в виде: а) обратной зависимости между уровнем ориентировочно-исследовательской деятельности и тяжестью перенесенной ишемии на 5-10 сутки после реанимации; б) формирования в мозге патологических самоподдерживающихся систем; в) ускорения выработки условных рефлексов; г) затруднения в распознавании двух одновременно предъявляемых различных изображений; д) развития хронического эмоционального стресса; е) выраженных деструктивных изменений популяций нейронов поля СА1 гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка у крыс, проявивших высокую функциональную активность во время нагрузочных тестов; ж) изменения поведенческой деятельности и реакции организма на нагрузку через 4-6 мес. после введения проксипина.

Особенность функционирования мозга в постреанимационном состоянии заключается во взаимосвязанном участии перечисленных нейрофизиологических механизмов, как при достижении полезного приспособительного результата, так и при формировании отсроченных энцефалопатии, а реакция мозга на воздействие зависит от меняющегося во времени соотношения между постреанимационными процессами, одни из которых ведут к повышению возбудимости мозга, а другие направлены на изоляцию нейронов ЦНС от дополнительных воздействий.

Zarzhetsky Yuriy.V. (Russia) Neurophysiological mechanisms of integrative brain function in postresuscitated state in rats.

The results of rats integrative brain function investigation allow to conclude, that the neurophysiological mechanisms of same innate and acquired behavioral forms postresuscitated disturbances are include: a) long-term increased CNS excitability; b) brain isolation from the signals of different modality; c) high ability for the internal brain connection formation, that reflex the long-term neurons excitability coupled with compensation processes of reorganization and restoration synaptic pool and dendritic tree; d) decrease of brain information capacity ; e) high CNS reactivity to acute and chronic emotional-negative influences; f) changes in the brain, which are relate with long-term influence of the injected medication in the early postresuscitated period. The effects of this mechanisms demonstrate a) inverse ratio between research activity and degree of ischemic stroke in 5-10 days after resuscitation; b) the forming of pathologicals systems in brain; c) the acceleration in forming of conditions reflexes; d) the difficulty to differ two patterns at time; e) the forming of chronic emotional stress; f) neuron's destruction in sector CA1 hippocampus and Purkinje cells in active rats; g) the changes of behavior and organism's reaction on loading in 4-6 month after use of propxipin.

The feature of brain functioning in postresuscitated period are interrelationship of the neurophysiological mechanisms listed below both during adjustment



obtaining and delayed encephalopathy formation. Besides that, brain reaction to same influence depends on time-dependent postresuscitation processes, one of which led to the brain excitability, and the other aimed at the neurons isolation from extra exposures.

Подписано в печать 6.07.04 . Формат 60×84/16.  
Тираж 100 экз. Усл. печ. л. 2,5 . Заказ 636

Типография Издательства РУДН  
117923, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3





13240.