

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА

Ю. В. Заржецкий, М. Ш. Аврущенко, А. В. Волков

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Neurophysiological Mechanisms of Postresuscitative Mechanisms of Brain Pathology

Yu. V. Zarzhetsky, M. Sh. Avrushchenko, A. V. Volkov

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

На основании собственных исследований и данных литературы рассмотрены нейрофизиологические механизмы, общие закономерности и особенности функционирования центральной нервной системы (ЦНС) в постреанимационном состоянии. На этапе выхода из клинической смерти состояние нейронов мозга определяется, в первую очередь, собственным энергетическим обеспечением, а не внешней сигнализацией. Следующий период постреанимационного процесса развивается на фоне относительного восстановления биоэнергетики и способности нейрона к генерации и проведению импульса, при сохранении существенных неврологических и когнитивных расстройств из-за гетерогенного ишемического поражения отделов мозга, участвующих в реализации конкретной функции. Этот период характеризуется формированием патологических функциональных систем, связанных с нарушением межцентральных отношений, что проявляется в изменении рефлекторных реакций, генерализации суммарной биоэлектрической активности мозга, приступах пароксизмальной активности, двигательном возбуждении, возникающих спонтанно либо провоцируемых ноцицептивными, аудиогенными раздражителями, введением активаторов ЦНС. После компенсации внешних неврологических нарушений нейрофизиологическими механизмами постреанимационных изменений врожденных и приобретенных форм поведения являются: а) длительно сохраняющаяся повышенная возбудимость ЦНС; б) регуляторная 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. В этом периоде после реанимации особенность функционирования мозга заключается во взаимосвязанном участии перечисленных нейрофизиологических механизмов, как при достижении полезного приспособительного результата, так и при формировании отсроченных энцефалопатий. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности изучения способов фармакологической и нефармакологической защиты мозга для предотвращения возникновения отсроченных энцефалопатий. *Ключевые слова:* ишемия, мозг, состояние постреанимационное, механизмы нейрофизиологические.

Based on the own studies and the data available in the literature, the authors consider neurophysiological mechanisms, general regularities, as well as the specific features of performance of the central nervous system (CNS) in the postresuscitative period. At the emergence from clinical death, the state of neurons of the brain is primarily determined by intrinsic energy provision rather than external signalization. The following period of a postresuscitative process develops against the background of the relative recovery of bioenergetics and the capacity of a neuron to generate and transmit an impulse on retention of substantial neurological and cognitive disorders due to heterogenic ischemic lesion of the brain regions participating in the performance of a specific function. This period is characterized by the formation of the pathological functional systems associated with the break of intercentral relations, as manifested in the change of reflex reactions, in the generalization of the total bioelectric activity of the brain, in the episodes of paroxysmal activity and motor excitation, which occur spontaneously or which are provoked by nociceptive, audiogenic stimuli or by the administration of CNS activators. After compensation of external neurological disorders, the neurophysiological mechanisms of postresuscitative changes in the congenital and acquired forms of behavior are: a) sustained CNS hyperexcitability; b) regulatory isolation of the brain from signal of varying modality; c) the high capacity of forming intracentral relations, caused by the joint action of sustained neuronal hyperexcitability after cessation of a stimulus and by the compensatory process of reorganization and recovery of a synaptic pool and a dendritic network; d) the reduced information capacity of the brain; e) the high responsiveness of CNS to acute and chronic emotionally negative factors; f) the cerebral changes associated with the prolonged effect of drugs administered in the early postresuscitative period. In this postresuscitative period, the specific feature of brain performance is in the interrelated involvement of the above neurophysiological mechanisms in both the achievement of adaptive productivity and the formation of late encephalopathies. The findings suggest that the study of procedures for drug and non-drug protection of the brain is promising in preventing late encephalopathies. *Key words:* ischemia, brain, postresuscitative condition, neurophysiological mechanisms.

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 [1–3]. Это связано, с одной стороны, с чрезвычайно высокой чувствительностью мозга к повреждающему действию гипоксии [1, 4, 5], а с другой — с его важнейшей ролью в регуляции жизнедеятельности, ведущим значением во взаимоотношении организма с окружающим миром.

На протяжении десятилетий и даже сейчас мозг рассматривается как объект патогенных воздействий, не принимающий активного участия в постренимационном процессе и лишь страдающий при действии факторов умирания и реперфузии. Вместе с тем, еще 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 постренимационного процесса посредством воздействий на мозг [6]. Выдвинутое А. М. Гурвичем [3, 6] положение о важной роли нейрофизиологических механизмов в реанимационных патологических и приспособительных процессах позднее нашло подтверждение в экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях. О неизбежности нарушения межсистемных отношений в мозге, пережившем умирание и оживление, свидетельствуют феномены как избирательной ранимости ряда образований мозга [7–9], так и экзофокальной гибели нейронов менее ранимых отделов [10], а также отсроченной гибели нейронов некоторых областей мозга [11–14].

Наряду с несомненными успехами последних десятилетий в лечении постренимационных нарушений мозга, все еще остается большое число больных, перенесших терминальное состояние, с сохраняющимися психоневрологическими расстройствами спустя месяцы и годы после выписки из стационара и возвращения к обычному образу жизни [5, 15, 16]. Такое положение вещей во многом связано с недостатком информации о динамике и механизмах развития постренимационных патологических и приспособительных процессов в мозге. Но именно их знание позволит проводить адекватную патогенетическую терапию и профилактику возможных осложнений на разных этапах постренимационной болезни. Поэтому цель настоящей работы заключается в анализе механизмов постренимационных изменений мозга на основании результатов собственных исследований и данных литературы.

Положение о развитии в постренимационном периоде не только компенсаторно-восстановительных, но и патологических процессов явилось узловым в создании концепции постренимационной бо-

лезни [17]. Постренимационная болезнь включает в себя формирование энцефалопатий, обусловленных образованием патологических систем в ходе функционального восстановления ЦНС. Под постренимационной энцефалопатией понимают любые виды психических и неврологических нарушений, наблюдаемых на всех этапах постренимационной болезни.

Нейропатфизиологические механизмы и закономерности восстановления функций ЦНС на ранних этапах постренимационной болезни.

После восстановления системного кровообращения и газообмена, по мере нормализации энергетического метаболизма, происходит реполяризация мембраны, восстанавливается способность нейрона к генерации и проведению импульса. На этом этапе постренимационного процесса нарушения межсистемных и внутрисистемных реципрокных отношений в мозге вследствие частичной деафферентации нейронов, а также неодинаковой чувствительности к ишемии разных отделов ЦНС, являются причиной формирования в раннем восстановительном периоде патологических функциональных систем.

Так, экспериментальные исследования закономерностей постренимационного восстановления внешнего дыхания показали, что нервные механизмы, за счет которых осуществляется активный выдох, более чувствительны к гипоксии, чем нервные механизмы, регулирующие вдох [18, 19]. Вследствие этого, при определенной тяжести гипоксического поражения мозга происходит формирование патологической системы, характеризующейся тем, что в течение некоторого времени после восстановления самостоятельного дыхания, во время вдоха происходит одновременное сокращение как инспираторных, так и экспираторных мышц. Большой чувствительностью к гипоксическому поражению обладают структурные элементы и функции, созревающие в постнатальном периоде. Так, например, после рождения происходит смена генерализованных некоординированных движений на локальные и точные: обучение ходьбе, поддержанию равновесия. Тонкая двигательная регуляция достигается формированием реципрокных отношений между процессами возбуждения и торможения вследствие совершенствования механизмов последнего. Преимущественным поражением процессов торможения объясняется регистрация у реанимированных больных на определенном этапе восстановления патологических стопного, хватательного, сосательного рефлексов, являющихся нормой в раннем постнатальном периоде.

Другой пример образования патологической системы — появление на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в раннем постренимационном периоде генерализованной активности на частоте α -ритма как у экспериментальных животных, так и у больных, находящихся в коматозном состоянии (альфа-кома)

[20, 21]. В экспериментальных исследованиях установлено, что у собак источником этой активности является миндалевидное ядро, обладающее высокой устойчивостью к ишемии. Механизмы возникновения активности на частоте α -ритма и ее распространения по мозгу связаны с тем, что восстановление пейсмекерной деятельности структур ЦНС, требующей участия многих элементов и формирования функциональной системы, происходит позже восстановления способности нейрона к проведению нервных импульсов. Поэтому, кора больших полушарий в период возникновения альфа-подобной активности в устойчивом к гипоксии миндалевидном ядре способна к проведению поступающих импульсов, но еще не обладает возможностью к генерации собственных биопотенциалов. Таким образом, регистрация на ЭЭГ α -подобной активности свидетельствует о глубоком поражении высших отделов мозга, в том числе, коры больших полушарий [22]. В клинике развитие альфа-комы рассматривается как неблагоприятный прогностический признак.

Таким образом, на начальных этапах постреанимационного восстановления мозга образование функциональных патологических систем в ЦНС обусловлено повышенной способностью к распространению возбуждения по мозгу вследствие нарушений реципрокных отношений между его образованиями из-за неодинакового по степени гипоксического поражения разных отделов мозга. С этим связано развитие пароксизмальной активности на введение метаболических активаторов (пирацетам, инстенон) даже у больных с преобладанием симптомов «выпадения» функций над симптомами «раздражения» [23]. Одна из причин часто наблюдающегося ухудшения неврологического статуса больного при его запоздалом подключении к аппарату ИВЛ или преждевременном переводе на самостоятельное дыхание связана с распространением усиленного возбуждения со стороны дыхательного центра на вышележащие отделы мозга, что приводит к истощению функциональной активности нейронов и ухудшению состояния больного. Следует отметить, что ЦНС обладает способностью препятствовать развитию патологического очага возбуж-

дения или ограничивать его распространение по мозгу путем активации «антисистем». Так, стимуляция отдельных образований мозга приводит к уменьшению или прекращению эпилептического приступа [24]. При глобальном гипоксическом поражении мозга деятельность «антисистем» нарушена. Возможно, именно этим объясняется факт развития пароксизмальной активности при введении активаторов метаболизма больным, перенесшим глобальную ишемию мозга, в отличие от пациентов с локальным поражением ЦНС.

Восстановление внешнего неврологического статуса часто происходит на фоне существенных структурных изменений. Это обстоятельство свидетельствует о том, что уменьшение функциональных нарушений связано, прежде всего, не с нормализацией его состояния, а с развитием компенсаторных процессов, высокой пластичностью мозга. Действительно, и после исчезновения внешних неврологических нарушений длительное время сохраняются изменения высшей нервной деятельности (ВНД), что свидетельствует о недостаточности компенсаторных систем в условиях функциональной нагрузки.

Нарушения высшей нервной деятельности в постреанимационном периоде.

Проведенные нами экспериментальные исследования целенаправленной поведенческой деятельности дали следующие результаты. Изучение ориентировочно-исследовательской реакции в тесте «открытое поле» у крыс через 7–10 суток после перенесенной 10- или 15-минутной остановки кровообращения показало, что выраженность этой реакции зависит от длительности и 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 таких показателей поведения как горизонтальная двигательная активность, вертикальные стойки, заглядывание в норки на полу камеры, 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 % от показателя в соответствующей контрольной группе) и величиной суммарного неврологического дефицита через 9–10 суток после оживления ($M \pm m$)

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

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

В этот же период крысы, перенесшие 10-минутную клиническую смерть, характеризовались более высокой поведенческой реакцией в ответ на острое стрессорное воздействие (болевое раздражение конечностей электрическим током) по сравнению с интактными животными, в то время как реакция крыс, перенесших 15-минутную остановку кровообращения, не отличалась от контроля [25]. Таким образом, в первые 10 суток после оживления у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, преобладают процессы возбуждения. Напротив, с удлинением срока клинической смерти до 15 мин в нарушении поведения ведущими становятся процессы, направленные на изоляцию мозга от внешних раздражителей. Следует отметить, что после реанимации у крыс, перенесших 15-минутную остановку кровообращения, в рассматриваемый период развивается субчувствительность внутриклеточной сигнальной системы к биологически активным веществам, выраженность которой прямо коррелирует с тяжестью неврологических нарушений [26]. Развитие этих процессов ведет к десенситизации и снижению возбудимости нервной ткани, способствуя изоляции мозга от раздражителей.

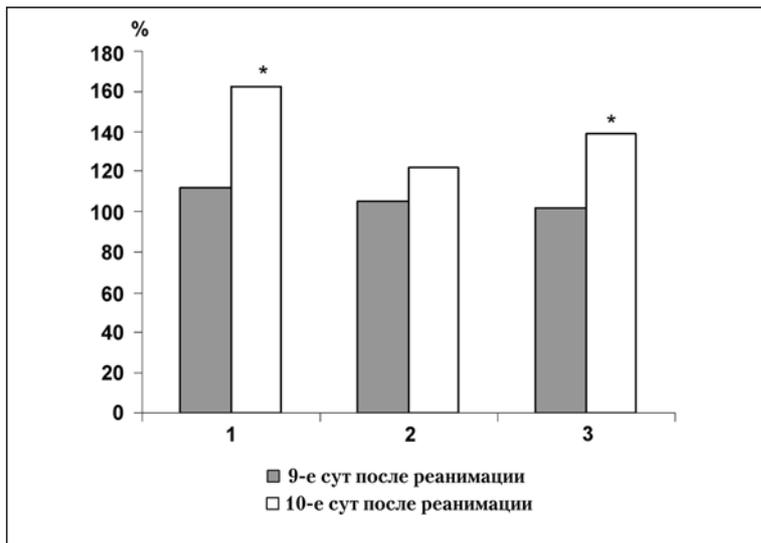
Полученные результаты во многом согласуются с концепцией Н. К. Хитрова [27] о том, что изоляция от нервных влияний является механизмом приспособления биологических систем при патологии. Следовательно, наблюдаемое у реанимированных крыс стремление минимизировать поведенческую реакцию на внешнее воздействие не только отражает тяжесть ишемического поражения, но и представляет собой защитную реакцию от чрезмерных раздражителей.

В то же время, выявленная у крыс, перенесших 10-минутную клиническую смерть, повышенная возбудимость ЦНС связана не с высокой мощностью процессов возбуждения, а со слабостью процессов торможения. О слабости основных нервных процессов в первые 20 суток после оживления свидетельствуют результаты работы по изучению действия гизазапама и феназапама (препаратов бензодиазепинового ряда) на поведение крыс, перенесших 10-минутную клиническую смерть [28, 29]. Введение этих препаратов приводило к более существенному снижению поведенческой активности реанимированных крыс в тесте «открытое поле», чем у животных, не подвергшихся остановке кровообращения. Заключение о слабости основных нервных процессов было сделано также и на основании результатов изучения действия седуксена на восстановление ЦНС у крыс, перенесших внезапную остановку сердца [30], а также кофеина и брома у собак, перенесших клиническую смерть вследствие острой кровопотери [31, 32].

Хорошо известно, что постреанимационные изменения в сердечно-сосудистой, гормональной и

других системах организма имеют динамический характер [2]. Это положение в полной мере относится и к постреанимационным функциональным изменениям в ЦНС. Так у крыс, перенесших 15-минутную клиническую смерть, низкая поведенческая реакция на новизну обстановки в первые 10 суток после реанимации позднее сменяется на высокую: через 14 суток после оживления у реанимированных крыс в первом сеансе выработки пищедобывательного рефлекса (на этапе ориентировочно-исследовательской реакции) число вертикальных стоек и посещений секторов экспериментальной среды было в 1,6 раза выше, чем у контрольных животных. Эти результаты свидетельствуют о периодичности изменений постреанимационного функционального состояния мозга, связанного с динамическими изменениями баланса между процессами, направленными на повышение возбудимости, и процессами, направленными на изоляцию ЦНС от дополнительных воздействий.

Анализ результатов исследования ориентировочно-исследовательской реакции в тесте «открытое поле» у крыс, перенесших 10-минутную клиническую смерть, позволил раскрыть некоторые механизмы постреанимационных нарушений поведения. Новизна ситуации приводит к формированию функциональных систем, направленных на реализацию таких поведенческих актов: а) горизонтальная двигательная активность, б) вертикальные стойки, в) заглядывания в отверстие на полу камеры (норки). При этом горизонтальная активность является составной частью остальных функциональных систем, так как для исследования пространства с помощью вертикальных стоек и заглядываний в норки животному необходимо перемещаться. Выше было отмечено, что крысы через 9-10 суток после перенесенной 10-минутной остановки кровообращения в организме характеризуются более высокой поведенческой реакцией на новизну, чем контрольные. Поэтому, для изучения влияния постреанимационных изменений в мозге на поведение животных, не связанных с их более высокой реакцией на стимул, использовали подход с предварительным — до моделирования клинической смерти — угашением ориентировочно-исследовательской реакции и последующим тестированием крыс в «открытом поле» через 3, 4, 9 и 10 суток после реанимации. Через 9 суток после реанимации значения исследуемых показателей поведения в «открытом поле» не отличались от контроля. Однако при следующем тестировании у реанимированных животных число вертикальных стоек и заглядываний в норки оказалось выше по сравнению с контролем (см. рисунок), что послужило основанием для изучения взаимоотношений между этими поведенческими актами. Так как горизонтальная активность является составной частью остальных функциональных сис-



Показатели поведенческой активности в тесте «открытое поле» в условиях угашенной ориентировочно-исследовательской реакции у реанимированных крыс (в %) от соответствующего показателя в контрольной группе. Обозначения: 1 — вертикальные стойки; 2 — горизонтальная двигательная активность; 3 — заглядывание в норки; * — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе.

тем, то для изучения в «чистом виде» взаимоотношений между функциональными системами, обеспечивающими реализацию вертикальных стоек и заглядываний в норки, проводились расчеты частных коэффициентов корреляции, позволяющие исключить влияние горизонтальной двигательной активности. Оказалось, что при первоначальном тестировании в «открытом поле», т. е. на высоте ориентировочно-исследовательской реакции, у контрольных и реанимированных крыс (через 7–8 или 9–10 суток после оживления) между вертикальными стойками и заглядыванием в норки существует отрицательная корреляционная связь (табл. 2). Следовательно, в интегральной реакции животного на новизну эти поведенческие

акты направлены на удовлетворение различных биологических потребностей: вертикальные стойки — на активное исследование пространства, в то время как заглядывания в отверстия на полу камеры связаны с обычным для крыс стремлением укрыться от возможной опасности в норе. На фоне существенного угашения ориентировочно-исследовательской реакции, через 9 суток после оживления, системы, обеспечивающие выполнение вертикальных стоек и заглядываний в норки, функционируют независимо друг от друга, на что указывали близкие к нулю значения частного коэффициента корреляции между ними как у контрольных, так и реанимированных животных. Однако в следующем сеансе у реанимированных крыс, в отличие от контрольной группы, образовалась положительная корреляционная связь между вертикальными стойками

и заглядыванием в норки (табл. 3). Именно в этом сеансе реанимированные животные отличались от контрольных большим числом вертикальных стоек и заглядываний в норки, но не горизонтальной двигательной активностью (см. рисунок).

Эти результаты позволили сделать заключение о том, что многократное тестирование реанимированных крыс в одной и той же экспериментальной обстановке привело к образованию у них самоподдерживающейся функциональной системы, когда реализация поведенческого акта в виде вертикальной стойки инициирует выполнение акта в виде заглядывания в норку и, наоборот. Образовавшаяся самоподдерживающаяся система, по сути, является патологической, так как исследуемые

Таблица 2

Частные (после элиминации горизонтальной двигательной активности) коэффициенты корреляции между вертикальными стойками и заглядыванием в норки в 1-м сеансе «открытого поля» у контрольных и реанимированных крыс

Группа	Коэффициент корреляции
Контроль ($n=52$)	-0,52*
Реанимация 7–8-е сутки после оживления ($n=16$)	-0,67*
Реанимация 9–10-е сутки после оживления ($n=20$)	-0,73*

Примечание. * — $p < 0,01$ отлично от нуля.

Таблица 3

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 и 10-е сутки после реанимации

Группа	9-е сутки после реанимации	10-е сутки после реанимации
Контроль ($n=32$)	+0,03	-0,12
Реанимация ($n=34$)	+0,16	+0,40*#

Примечание. * — $p < 0,05$ отлично от нуля; # — $p < 0,05$ при сравнении с контролем в том же сеансе.

поведенческие акты направлены на удовлетворение различных биологических потребностей.

Полученные данные свидетельствовали о повышенной способности реанимированных крыс к образованию межсистемных связей. Установление после повторных тестирований прямой связи между поведенческими актами, направленными на удовлетворение различных биологических потребностей, скорее всего, обусловлено пластическими изменениями в мозге: высокой интенсивностью процессов перестройки и образования синапсов, увеличением дендритной сети у крыс в первые 2 месяца после реанимации [9, 33, 34]. По всей вероятности, образование положительной связи между вертикальными стойками и заглядыванием в норки на структурном уровне происходит в подсистеме, ответственной за реализацию поведенческого акта в виде горизонтальной двигательной активности, являющейся общей для функциональных систем, обеспечивающих выполнение вертикальных стоек и заглядываний в норки.

Результаты собственных исследований и данные литературы позволили прийти к заключению, что другим нейрофизиологическим механизмом повышенной способности к образованию межсистемных связей в постреанимационном периоде является длительное сохранение возбужденного состояния нервной ткани после прекращения действия раздражителя. Так, полученные нами результаты показали более высокую способность к выработке условного рефлекса активного избегания с 5-секундной задержкой между подачей условного и безусловного стимулов крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, по сравнению с контрольными. Г. Д. Кузнецова и соавт. [35] исследовали у крыс, перенесших 10-минутную остановку кровообращения, функциональное состояние коры мозга с помощью волны распространяющейся депрессии, прохождение которой по коре связано со значительными энергетическими затратами и сопровождается выходом медиаторов и изменениями внутри- и внеклеточной концентрации ионов. Результаты работы показали изменение формы и увеличение продолжительности волны распространяющейся депрессии в течение 2,5 мес после реанимации. Во все сроки наблюдения период абсолютной рефрактерности, определяемый по минимальному времени ее возникновения при повторной инъекции КС1, был увеличен в 2–3 раза. Результаты указывали не только на длительное сохранение измененного состояния ткани мозга после используемого воздействия, но и на связь этих изменений с энергетической недостаточностью мозга. О длительном сохранении нарушений энергетического метаболизма в митохондриях нейронов мозга собак свидетельствуют данные о снижении в них общей активности окислительно-восстановительных ферментов цикла Кребса в течение 1–3 мес после оживления [9].

Следует отметить, что постреанимационные изменения, ведущие к возрастанию величины и продолжительности реакции на раздражение, происходят также и в сердечно-сосудистой системе. Так, у крыс, перенесших 12-минутную остановку кровообращения, спустя 1,5 мес после оживления прессорные ответы на электрическую стимуляцию гипоталамуса отличались от контроля большей длительностью, а максимальный подъем перфузионного давления в ответ на симпатическую стимуляцию в 2,1 раза превышал таковой для контроля [36].

Выдвинутое нами положение о повышенной способности реанимированных крыс к образованию межсистемных связей подтверждается и при изучении их условнорефлекторной деятельности. У реанимированных крыс быстрее, чем в контроле, происходит выработка условных рефлексов на положительное и отрицательное подкрепление, причем, за счет более быстрого завершения последнего этапа обучения [37, 38]. Вместе с тем, несмотря на высокую способность к формированию внутримозговых межсистемных связей, ускорение обучения наблюдалось только на его последнем этапе, после накопления определенной информации о цели поведения. Возможно, такое положение вещей связано с уменьшением объема одновременно усваиваемой информации. Для проверки этого предположения нами была проведена специальная серия экспериментов с обучением крыс дифференцировать одновременно предъявляемые различные изображения, увеличив, тем самым, объем одновременно предъявляемой информации, необходимой для достижения цели. Оказалось, что для решения этой задачи реанимированным животным в среднем потребовалось 116 попыток, в то время как контрольным только 92 ($p \leq 0,02$). Результаты подтвердили высказанное предположение об ограничении объема одновременно усваиваемой информации в постреанимационном периоде, что препятствовало ускорению обучения на начальных этапах выработки условных рефлексов из-за высокой неопределенности среды обитания.

Для выяснения механизмов развития отсроченных энцефалопатий важными оказались данные морфологического исследования мозга реанимированных крыс с разным результатом выработки условного пищедобывательного рефлекса в многоальтернативном лабиринте со свободой выбора стратегии поведения. Оказалось, что в гиппокампе — отделе мозга, связанным с процессами обучения и памяти, у обучившихся животных число патологически измененных нейронов в поле СА1 было на 34,5% больше, чем у необучившихся. Существенно, что во время выработки рефлекса обучившиеся реанимированные крысы отличались от необучившихся более высокой поведенческой активностью, начиная с первых сеансов [38]. Эти результаты поз-

волили прийти к заключению о том, что у реанимированных обучившихся крыс высокая функциональная активность, требующая значительных энергетических и субстратных затрат, оказалась чрезмерной и препятствовала структурному восстановлению мозга.

Данные о высокой реакции ЦНС на стимул явились основанием для предположения о том, что условия жизни оказывают большое влияние на постреанимационный процесс. Действительно, у крыс, содержащихся в течение двух месяцев после реанимации совместно в стандартных клетках, относительная масса надпочечников оказалась на 22% выше, чем у интактных животных. Кроме этого, у реанимированных крыс, содержащихся в клетке, относительная масса тимуса была на 44% ниже, чем у реанимированных животных, содержащихся в обстановке, позволяющей избегать конфликтные ситуации с сородичами, а также по желанию проявлять двигательную и исследовательскую активность. Результаты свидетельствовали о развитии стрессорного напряжения у крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария.

Пребывание крыс в стандартных условиях вивария в течение 4-х месяцев после реанимации привело к развитию у них состояния, подобного неврастеническому. Так, во время первого сеанса по выработке пищевого рефлекса, начатого через 4 месяца после оживления, их поведенческая активность, отражающая реакцию на новизну, превышала таковую в контроле в два раза, что свидетельствует о высокой возбудимости ЦНС. Кроме того, за время обучения у реанимированных крыс потеря массы тела была в 2,1 раза больше, чем у интактных животных.

Совокупный анализ собственных результатов позволяет представить механизмы развития отсроченного стрессорного напряжения у реанимированных крыс следующим образом. Повышенная возбудимость определяет высокую реакцию ЦНС на раздражитель, имеющий негативную эмоциональную окраску. В условиях периодического действия такого раздражителя длительное сохранение возбужденного состояния ЦНС после прекращения действия стимула во взаимодействии с высокой способностью к образованию межсистемных связей способствуют формированию самоподдерживающейся системы в виде «застойного эмоционального возбуждения», которое, по представлениям К. В. Судакова [39], связано с длительной циркуляцией возбуждения по замкнутым кругам в гипоталамо-лимбико-ретикулярных структурах и выступает в качестве морфофункциональной основы развития эмоционального стресса.

Таким образом, полученные данные об изменениях врожденных и приобретенных форм поведения позволили сделать вывод о том, что особенностью постреанимационных состояний является

участие одних и тех же нейрофизиологических механизмов как в ускорении приобретения полезного навыка, так и в формировании патологических функциональных систем, ведущих к развитию отсроченных энцефалопатий.

Экспериментальные работы и клинические наблюдения однозначно свидетельствуют о влиянии на постреанимационные процессы генетически обусловленных физиолого-биохимических особенностей организма [1]. Результаты собственных исследований, посвященных изучению структурно-функционального восстановления мозга крыс в зависимости от их индивидуально-типологических особенностей поведения, позволили установить взаимосвязь между исходным типом поведенческой активности животных и особенностями постреанимационных структурно-функциональных изменений в мозге. До моделирования 10-минутной клинической смерти животные по результатам тестирования в «приподнятом крестообразном лабиринте» были разделены на 3 типа по уровню ориентировочно-исследовательской активности: высокоактивные, низкоактивные и крысы со средним уровнем активности.

Данные морфометрических исследований мозга показали, что животные с разными типами поведения отличаются также по плотности и составу нейрональных популяций секторов СА1 и СА4 гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка [40].

Изучение процессов восстановления основных жизненных функций и неврологического статуса после перенесенной остановки кровообращения позволило установить, что при отсутствии различий по времени возобновления эффективной сердечной деятельности и самостоятельного дыхания, восстановление внешнего неврологического статуса у крыс с исходно средним уровнем активности происходило быстрее, чем в группах высоко- и низкоактивных животных. Через 7 суток после реанимации выраженность структурных повреждений в популяциях пирамидных нейронов сектора СА1 гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка была наибольшей у высокоактивных крыс, а наименьшей — у животных со средним уровнем активности [40].

Результаты выработки условных рефлексов показали, что на интегративную деятельность мозга реанимированных крыс оказывают влияние следующие факторы: 1) сохранение исходных особенностей ВНД, связанных с типом поведения; 2) общие закономерности развития постреанимационного процесса; 3) особенности постреанимационных изменений в мозге крыс с разным типом поведения.

Вследствие сохранения особенностей ВНД у крыс, перенесших клиническую смерть, так же как и в контроле, доля животных, выработавших условный пищевой рефлекс, оказалась выше в группе активных крыс, чем у пассивных животных.

Влияние общих закономерностей развития постреанимационного процесса на условнорефлекторную деятельность крыс проявилось в виде усиления поведенческой активности животных всех выделенных типов поведения. Это обстоятельство привело к ускорению выработки условного рефлекса на положительный стимул во всех группах реанимированных животных.

Особенности постреанимационных изменений в мозге крыс с разным типом поведения заключались в преимущественном влиянии постреанимационных изменений в мозге на различные механизмы выработки условного рефлекса активного избегания.

В целом, полученные результаты показали, что типологические особенности поведения крыс после перенесенной клинической смерти сохраняются, но, вместе с тем, постреанимационные изменения в мозге оказывают на них специфическое влияние [41].

Существенное и длительное воздействие на развитие постреанимационного процесса могут оказывать фармакологические препараты, вводимые в раннем восстановительном периоде. Так, изучение нами поведенческой деятельности и состояния крыс через 4 месяца после их лечения в первые 4 суток после реанимации проксипином (препаратом, обладающим антиоксидантной и антигипоксической активностью) показало, что леченые животные отличались как от интактных крыс, так и от нелеченых реанимированных животных по ряду показателей поведения в тесте «открытое поле» и во время выработки пищедобывательного рефлекса в сложном лабиринте, а после обучения — характеризовались более высокими значениями относительной массы надпочечников, чем интактные животные и нелеченые реанимированные крысы [42]. Длительные, в течение 8 месяцев, различия в поведении между реанимированными крысами без введения и с введением пептида дельта-сна в первый час после сердечно-легочной реанимации описаны в работе И. В. Назаренко и соавт. [43]. Трудно представить, чтобы столь продолжительное влияние препаратов на поведенческие реакции осуществлялось без участия соответствующих структурных перестроек. По всей вероятности, влияние препаратов на ход постреанимационных процессов на начальных этапах восстановления сопровождается соответствующими изменениями морфологической организации нейронов, что приводит к длительному сохранению структурно-функционального следа памяти мозга.

Итак, нейрофизиологическими механизмами постреанимационных нарушений интегративной деятельности мозга являются: а) длительно сохраняющаяся повышенная возбудимость ЦНС; б) регуляторная изоляция мозга от сигналов разной модальности; в) высокая способность к обра-

зованию 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) длительные изменения в мозге, связанные с эффектами препаратов, вводимых в раннем постреанимационном периоде. На этапе восстановления интегративной деятельности мозга особенность его функционирования заключается во взаимосвязанном участии перечисленных нейрофизиологических механизмов как при достижении полезного приспособительного результата, так и при формировании отсроченных энцефалопатий.

Заключение

Данные литературы и результаты собственных исследований позволили следующим образом представить общие закономерности и принципиальные особенности функционирования ЦНС в постреанимационном состоянии.

На этапе выхода организма из клинической смерти 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 представляется целесообразным применение терапии, включающей субстраты энергетического обмена, антигипоксанты и антиоксиданты, а также мероприятия, направленные на поддержание кровотока и доставку кислорода.

Следующий период постреанимационного процесса развивается на фоне относительного восстановления биоэнергетики и способности нейрона к генерации и проведению импульса, при сохранении существенных неврологических и когнитивных расстройств из-за гетерогенного ишемического поражения отделов мозга, участвующих в реализации конкретной функции. Этот период характеризуется формированием патологических функциональных систем, связанных с нарушением межцентральных отношений, что проявляется изменением рефлекторных реакций, генерализацией суммарной биоэлектрической активности мозга, приступами пароксизмальной активности, двигательного возбуждения, возникающими спонтанно, либо провоцируемыми ноцицептивными и аудиогенными раздражителями, а также введением активаторов ЦНС. Однако в случае тяжелого ишемического поражения мозга на этом этапе

восстановления изоляция от внешних сигналов продолжает играть ведущую роль, и мозг отвечает развитием пароксизмальной активности лишь на введение активаторов ЦНС.

Период компенсации неврологических нарушений, восстановления способности мозга 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 функциональных 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. Рассматриваемый постреанимационный период характеризуется снижением устойчивости к стрессу и высокой ранимостью нейронов. Результаты поведенческой деятельности в условиях чрезмерного возбуждения и высокой ранимости нейронов имеют двойственное, т.е. как положительное, так и отрицательное значение для организма: эти факторы определяют активную функциональную адаптацию к среде обитания, но одновременно из-за ограниченных приспособительных возможностей мозга усиливают структурные повреждения. Исходя из этого, 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 этих условиях длительная функциональная нагрузка приводит к формированию хронического стресса. Преду-

жедение данных явлений может быть достигнуто профилактическими мероприятиями, направленными на устранение стрессорных воздействий в предшествующие периоды после реанимации путем подбора соответствующих условий жизни, а терапия — на ликвидацию неврастенических расстройств. Особенности функционирования мозга на этом этапе постреанимационного периода связаны также с длительным сохранением структурно-функционального следа лекарственных препаратов, введенных в первые несколько суток после восстановления кровообращения.

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 с последующим развитием периода регуляторной изоляции от дополнительных сигналов на фоне гиперфункции систем. Процесс завершается восстановлением обычных регуляторных связей и деятельности систем, либо развитием новых патологических изменений, вызванных неадекватными воздействиями на организм в предыдущие периоды постреанимационного состояния. В этих условиях регуляторная изоляция ЦНС от внешних сигналов имеет особенно важное адаптивное значение, предупреждая энергетическое истощение и гибель клеток мозга.

Исходя из вышеизложенного, представляется перспективным на основе дальнейшего изучения церебральных и экстрацеребральных механизмов развития постреанимационных энцефалопатий осуществлять поиск средств, направленных на профилактику и терапию нарушений ЦНС после перенесенного терминального состояния в зависимости от этапа постреанимационного процесса.

Учитывая тесную взаимосвязь между нервной и гормональной системами регуляции и их активное участие в постреанимационных процессах, представляется важным исследовать взаимоотношения между индивидуально-типологическими особенностями ВВД и гормональной реакцией организма на экстремальные воздействия.

Литература

1. Неговский В. А. Очерки по реаниматологии. М.: Медицина; 1986.
2. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1987.
3. Гурвич А. М. Значение нейрофизиологических механизмов в постреанимационной патологии и постреанимационном восстановлении функций ЦНС. В кн.: Неговский В. А. (ред.) Экспериментальные, клинические и организационные проблемы реаниматологии. М.; 1996. 11–22.
4. Мороз В. В. Постреанимационная болезнь как дизрегуляторная патология. В кн.: Крыжановский Г. Н. (ред.) Дизрегуляторная патология. М.: Медицина; 2002. 233–259.
5. Safar P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: Research initiatives and future directions. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22 (Pt. 2): 324–349.
6. Gurvitch A. M., Zarzhetsky Yu. V., Mutuskina E. A. Neurophysiological mechanisms of postresuscitation brain pathology. *Resuscitation* 1979; 7 (3): 237–248.
7. Романова Н. П. Морфологические изменения головного мозга и внутренних органов при терминальных состояниях. В кн.: Неговский В. А. (ред.) Основы реаниматологии. Ташкент: Медицина; 1977. 156–171.
8. Аврущенко М. Ш. Изменение состояния нейрональных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 1996.
9. Семченко В. В., Степанов С. С., Алексеева Г. В. Постаноксическая энцефалопатия. Омск; 1999.

10. Tamura A., Kirino T., Fujie W. et al. Neuropathological changes in remote areas after focal cerebral ischemia. In: Ito U., Kirino T., Kuroiwa T. (eds) Maturation phenomenon in cerebral ischemia. Berlin: Springer; 1992. 57–64.
11. Кожура В. Л. Острое реперфузионное повреждение мозга: новые мишени для профилактики и терапии. Новости науки и техники. Серия Медицина. Вып. Реаниматология и интенсивная терапия. ВИНТИ РАН 1998 (1): 13–17.
12. Smidt-Kastner R., Freund T. F. Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia. J. Neurosci. 1991; 40: 599–636.
13. Peruche B., Kriegelstein J. Mechanisms of drug actions against neuronal damage caused by ischemia — an overview. Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1993; 17: 21–70.
14. Diemer N. H., Valente E., Bruhn T. et al. Glutamate receptor transmission and ischemic nerve cell damage evidence for involvement of excitotoxic mechanisms. In: Kogure R., Hossman K. -A., Siesjo B. (eds) Neurobiology of ischemic brain damage. Progress in brain research. Amsterdam: Elsevier; 1993; 26. 105–123.
15. Алексеева Г. В. Особенности клинического течения постгипоксических энцефалопатий. Анестезиология и реаниматология 2000; 6: 15–20.
16. Miranda D. R. Quality of life after cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 1995; 29: 73.
17. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина; 1979.
18. Толова С. В. Угасание и восстановление функций внешнего дыхания. В кн.: Неговский В. А. (ред.) Основы реаниматологии. М.: Медицина; 1975. 58–68.
19. Толова С. В. Активность дыхательных нейронов продолговатого мозга в процессе угасания и восстановления ритмической деятельности дыхательного центра. В кн.: Тез. науч. сообщ. 12 съезда Всесоюз. физиол. об-ва им. И. П. Павлова. Тбилиси, 29 сент. — 4 окт. 1975 г. Л.: Наука; 1975; 2. 128.
20. Гурвич А. М. Электрическая активность умирающего и оживленного мозга. М.: Медицина; 1966.
21. Binnie C. D., Prior P. F., Loud D. S. L. et al. Electroencephalographic prediction of fatal anoxic brain damage after resuscitation from cardiac arrest. Brit. Med. J. 1970; (4): 265–272.
22. Gurvitch A. M., Zarzhetsky Yu. V., Truch V. T., Zonov V. M. Experimental data on the nature of postresuscitation alpha-coma. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1984; 58 (5): 426–437.
23. Ботмаев Н. А., Алексеева Г. В., Алферова В. В. и др. Роль фармакологической активации ЦНС в формировании психоневрологических осложнений у больных, перенесших гипоксическую агрессию. В кн.: Мороз В. В., Чурляев Ю. А. (ред.) Фундаментальные проблемы реаниматологии: Тр. института НИИ ОР РАМН. М.; 2000; 1. 139–157.
24. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. М.: Медицина; 1997.
25. Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Саморукова И. В. и др. Использование активной и пассивной стратегий поведения животных в условиях постреанимационного состояния организма. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2004; 137 (2): 148–152.
26. Пылова С. И. Механизмы трансдукции сигнала в нейронной ткани при формировании постишемических энцефалопатий. В кн.: Неговский В. А. (ред.) Экспериментальные, клинические и организационные проблемы общей реаниматологии. М.; 1996. 58–72.
27. Хитров Н. К. Изоляция от нервных влияний как механизм приспособления биологических систем в патологии. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1998; 6: 604–611.
28. Мутускина Е. А., Гарибова Т. Л., Гурвич А. М., Воронина Т. А. Изменения чувствительности центральной нервной системы к феназепаму на различных этапах восстановительного периода после темной остановки кровообращения у крыс. Патол. физиология и эксперим. терапия 1990; 4: 25–27.
29. Мутускина Е. А., Гарибова Т. Л., Заржецкий Ю. В. и др. Влияние транквилизатора гидазепама на поведенческие реакции крыс в первые недели после реанимации. Патол. физиология и эксперим. терапия 1994; 3: 10–12.
30. Корпачев В. Г., Тажимаева Д. С., Куттыбадамов Н. К. Коррекция седуксеном постреанимационных нарушений функций коры головного мозга. В кн.: Корпачев В. Г. (ред.) Терминальные состояния и постреанимационная патология в эксперименте и клинике. Алма-Ата; 1990. 3–7.
31. Неговский В. А., Макарычев А. И., Попова А. В. Динамика изменений условных оборонительных рефлексов животных, оживленных после клинической смерти. Журн. высш. нервн. деятельности 1956; 6 (4): 584–595.
32. Павлова Т. Я. Изменение условно-рефлекторной деятельности собак, оживленных после клинической смерти от кровопотери в условиях гипотермии. Журн. высш. нервн. деятельности 1961; 11 (2): 312–317.
33. Степанов С. С., Семченко В. В., Чесноков Ю. В. Стереологический анализ межнейронных контактов коры большого мозга крыс в постгипоксическом периоде. Арх. анатомии гистологии эмбриологии 1982; 82 (6): 12–16.
34. Степанов С. С., Семченко В. В. Влияние гипоксии на структуру пресинаптической решетки межнейронных контактов неокортекса крыс. Цитология 1985; 27 (11): 1235–1238.
35. Кузнецова Г. Д., Незлина Н. И., Мутускина Е. А. и др. Изменение волны распространяющейся депрессии у крыс в постреанимационном периоде. Физиол. журн. СССР 1989; 75 (8): 1032–1037.
36. Харченко И. Б., Назаренко И. В., Зиганшин Р. Х. и др. Влияние пептида зимоспящих, неокиоторфина и киоторфина на восстановительные процессы после 12-минутной остановки сердца. В кн.: Неговский В. А. (ред.) Экспериментальные, клинические и организационные проблемы общей реаниматологии. М.; 1996. 101–130.
37. 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: 9–11.
38. 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; Приложение 2: 21–24.
39. Судаков К. В. Новые акценты классической концепции стресса. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1997; 123 (2): 124–130.
40. 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.
41. Заржецкий Ю. В., Волков А. В., Горенкова Н. А., Кирсанова А. К. Условнорефлекторная деятельность у реанимированных крыс с исходно разным типом поведения. Журн. высш. нервн. деятельности 2005; 55 (5): 693–701.
42. Заржецкий Ю. В., Мутускина Е. А., Трубина И. Е., Пылова С. И. Постреанимационные нейросоматические отклонения и возможности их коррекции препаратом метаболического действия. Патол. физиология и эксперим. терапия 1999; 2: 11–15.
43. Назаренко И. В., Михалева И. И., Волков А. В. Влияние пептида дельта-сна на постреанимационное восстановление функций ЦНС. В кн.: Мороз В. В., Кожура В. Л., Чурляев Ю. А. (ред.) Фундаментальные проблемы реаниматологии. Новокузнецк; 2000. 1. 240–250.

Поступила 14.06.06