

ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ФОРМ ПОВЕДЕНИЯ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (экспериментальное исследование)

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

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

The Specific Features of Congenital and Acquired Forms of Behavior in the Postresuscitative Period (Experimental Study)

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

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

Академиком АМН СССР В. А. Неговским было сформировано представление о взаимосвязи патогенеза постреанимационных нарушений центральной нервной системы (ЦНС) с индивидуально-типологическими характеристиками организма. Поэтому цель работы заключалась в изучении особенностей ранних структурно-функциональных изменений мозга реанимированных крыс, связанных с исходным типом поведения. Работа выполнена на самцах белых нелинейных крыс. Остановку кровообращения в организме длительностью 10 минут вызывали под эфирным наркозом путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца. До моделирования клинической смерти животных разделяли по типам поведения в зависимости от уровня их поведенческой активности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» или «открытое поле». Установлено, что у крыс в постреанимационном периоде сохраняются присущие им индивидуально-типологические особенности поведения. Вместе с тем у животных с исходно разным типом поведения наблюдаются существенные различия процесса освоения новой обстановки. Изучение условно-рефлекторной деятельности свидетельствовало о преимущественном влиянии постреанимационных изменений в мозге на различные механизмы выработки условного рефлекса активного избегания у крыс с исходно разным типом поведения. Исследование нейрональных популяций пирамидных клеток секторов CA1 и CA4 гиппокампа показало, что реанимированные животные с исходно высокой поведенческой активностью в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» характеризуются более выраженными нейродистрофическими и дегенеративными изменениями в исследуемых участках мозга, чем крысы с низкой активностью. Полученные результаты не только подтвердили представления В. А. Неговского о взаимосвязи патогенеза постреанимационных нарушений мозга с индивидуально-типологическими характеристиками ЦНС, но и позволили выявить отличия в нейропатологических механизмах этих нарушений, установить структурные особенности постреанимационных повреждений в мозге у животных с исходно разным типом поведения. *Ключевые слова:* ишемия, тип поведения, центральная нервная система, ориентировочно-исследовательская реакция, условный рефлекс, морфометрия, нейрональные популяции.

Academician of the USSR Academy of Medical Sciences V. A. Negovsky stated that there was an association of the pathogenesis of postresuscitative central nervous system (CNS) lesions with the individual typological characteristics. Therefore the objective of the investigation was to study the early brain structural and functional changes in resuscitated rats, which were related to the baseline type of behavior. The investigation was carried out on outbred albino male rats. Circulation was stopped under ether anesthesia for 10 minutes via intrathoracic ligation of the cardiac vascular fascicle. Before clinical death simulation, the animals were divided by the types of behavior according to their behavioral activity in the elevated cross labyrinth or open field test. Postresuscitatively, the rats were found to preserve their individual typological features of behavior. At the same time the animals with baseline various behavioral patterns showed great differences in becoming familiar with a new environment. The study of conditioned reflex activities suggested the predominant impact of postresuscitative cerebral changes on different mechanisms responsible for active avoidance conditioning in rats with baseline different behavioral types. Examination of the CA1 and CA4 pyramidal cell neuronal populations of the hippocampus indicated that in the elevated cross labyrinth test, the resuscitated animals with a high baseline behavioral activity had more pronounced neurodystrophic and degenerative changes in the study brain regions than the rats with a low activity. The findings not only have supported V. A. Negovsky's ideas on the association of the pathogenesis of postresuscitative cerebral disorders with the individual typological characteristics of the CNS, but also revealed differences in the neuropathophysiological mechanisms of these disorders, and ascertained the structural features of postresuscitative cerebral lesions in the animals with baseline different type of behavior. *Key words:* ischemia, behavioral pattern, central nervous system, orientation-investigatory reaction, conditioned reflex, morphometry, neuronal populations.

Систематические экспериментальные исследования высшей нервной деятельности животных, перенесших терминальное состояние, начались в 50–60-х годах XX столетия после разработки академиком АМН СССР В. А. Неговским эффективного метода оживления [1] и

установления им ведущей роли мозга в полноценном восстановлении организма. Изучение закономерностей угасания условных рефлексов, выработанных до клинической смерти от острого обескровливания, показало, что в процессе умирания условный рефлекс исчезает

раньше безусловного [2]. Важные данные о динамике условно-рефлекторной деятельности в ходе умирания были получены ближайшим сотрудником В. А. Неговского А. М. Гурвичем [3]. Было установлено, что у собак условный мигательный рефлекс на звуковой раздражитель, выработанный до клинической смерти, во время умирания от кровопотери еще сохранялся на стадии полиморфных медленных волн и вновь возникал при агональном подъеме артериального давления. Во время углубления агонии, на фоне падения артериального давления и полного угнетения суммарной электрической активности коры головного мозга, условно-рефлекторная реакция исчезала окончательно.

В. А. Неговским и его сотрудниками было показано, что в восстановительном периоде после оживления безусловные рефлексы появляются раньше условных [4]. Изучение динамики восстановления условно-рефлекторной деятельности позволило сделать заключение о том, что основой нарушения высшей нервной деятельности в постреанимационном периоде является изменение соотношения между процессами возбуждения и торможения: процесс активного внутреннего торможения страдает в большей степени и восстанавливается позже, чем процесс возбуждения [2, 4–6]. В лаборатории, руководимой В. А. Неговским, была установлена также зависимость неврологического восстановления и условно-рефлекторной деятельности от типа нервной системы: быстрее функциональное восстановление центральной нервной системы ЦНС происходило у собак сильного типа по сравнению со слабым [7]. Эти результаты показали, что реакция организма на экстремальное воздействие существенным образом зависит от генетически обусловленных индивидуальных физиолого-биохимических характеристик, в частности, от типа высшей нервной деятельности. Структурно-функциональное единство деятельности мозга ставит вопрос о взаимосвязи между постреанимационными нарушениями структуры и функций ЦНС.

Создание экспериментальных моделей клинической смерти, регионарной и глобальной ишемии мозга у мелких лабораторных животных [8–11], расширило возможности исследования поведения, что позволило развить идеи В. А. Неговского о взаимосвязи патогенеза постреанимационных нарушений ЦНС с индивидуально-типологическими характеристиками организма.

Цель работы заключалась в изучении особенностей ранних структурно-функциональных изменений мозга, связанных с исходным типом поведения реанимированных крыс.

Материалы и методы

Работа выполнена на 282-х самцах белых нелинейных крыс с массой тела в начале эксперимента 175–280 г. Из общего числа животных были отобраны 189 крыс, соответствовавших по типу поведения, согласно использованным критериям, высоко- или низкоактивным. 70 крыс использовали в качестве контроля. Остановку кровообращения в организме длительно (10 минут) вызывали у 119-и животных под эфирным наркозом путем внутриторакального пережатия сосудистого пуч-

ка сердца Г-образным металлическим крючком [8]. Комплекс реанимационных мероприятий включал в себя наружный массаж сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких воздухом (аппарат ИВЛ модель УИДЖ-1 отечественного производства) и интратрахеальным введением адреналина в дозе 0,1 мг/кг. После успешной сердечно-легочной реанимации состояние животных оценивали по абсолютным значениям и динамике неврологического дефицита, определяемого в баллах [12], и изменению массы тела. Результаты оказались следующими: независимо от типа поведения у 31-й крысы не удалось восстановить эффективную сердечную деятельность по техническим причинам или вследствие патологии легких, 12 животных погибли в постреанимационном периоде в результате развития сердечно-легочной недостаточности, у остальных 76-и реанимированных крыс изучали врожденные и приобретенные формы поведения.

Разделение животных по типам поведения в зависимости от уровня поведенческой активности осуществляли в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» с регистрацией числа выходов в открытые рукава лабиринта, числа свешиваний, числа вертикальных стоек, числа пересеченных секторов в закрытых рукавах лабиринта. Продолжительность сеанса составляла 5 минут. Ориентировочно-исследовательскую реакцию (ОИР), как одну из сложных врожденных форм поведения, изучали в тесте «открытое поле». Тестирование осуществляли на аппарате «РОДЭО-2» с автоматической регистрацией числа вертикальных стоек с заглядыванием в отверстие на крышке камеры; числа вертикальных стоек без заглядывания в отверстие на крышке камеры; горизонтальной двигательной активности — по числу пересеченных двоясных инфракрасных лучей; числа заглядываний в отверстие на полу камеры. Общую поведенческую активность (ОПА) определяли как сумму всех регистрируемых показателей. Продолжительность сеанса составляла 3 минуты.

Исследование приобретенной формы поведения осуществляли в тесте «условный рефлекс активного избегания» (УРАИ). Выработку УРАИ начинали на 20–21-е сутки после оживления. Условный рефлекс вырабатывали в челночной камере в течение 5 дней. Максимальное число сочетаний условного и безусловного стимулов за весь период обучения составило 140. Безусловным стимулом являлось болевое раздражение конечностей животного электрическим током, подаваемым на электрифицированный пол камеры. Перед опытом лапы животного смачивали водой. Величину электрического 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 с в течение 5 с. Задача заключалась в том, чтобы животное во время подачи условного стимула успело перебежать в соседний безопасный отсек до предъявления болевого раздражения. Размер каждого отсека составлял 210×210×355 мм. Два отсека соединялись между собой круглым отверстием диаметром 70 мм, расположенным в центре разделяющей перегородки. Интервал времени между последовательными раздражениями электрическим током варьировал случайным образом от 10 до 25 с. В процессе выработки УРАИ в челночной камере можно выделить два этапа: 1-й этап связан с обучением животного быстрому избавлению от болевого раздражения путем перехода в соседний отсек в течение 1–2с; 2-й этап — с обучением избеганию болевого раздражения путем перехода животного в соседний отсек во время подачи условного стимула. Для анализа процессов выработки УРАИ использовали 3 показателя: число сочетаний условного и безусловного стимулов, потребовавшихся для завершения 1-го этапа обучения; число сочетаний стимулов, потребовавшихся для освоения 2-го, заключительного этапа обучения; число сочетаний стимулов, потребовавшихся для выработки УРАИ. Критерием завершения 1-го этапа обучения служило условие избавления от болевого раздражения в течение 1–2 с в 9 из 10 последовательных

Таблица 1

Значения общей поведенческой активности (ОПА), коэффициентов вариации (КВ) показателя ОПА и коэффициентов корреляции между величинами ОПА в разных сеансах у интактных крыс в процессе угасания ориентировочно-исследовательской реакции ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей в разных сеансах			
	1-й	2-й	3-й	4-й
ОПА ($n=104$)	235,9±4,1	183,4±6,8*	132,4±7,1*	119,4±6,5
КВ, % ($n=104$)	18,0±1,2	38,8±2,6*	56,0±3,8*	57,3±3,9
	Коэффициенты корреляции ($n=104$)			
1-й сеанс	1	0,39**	0,27**	0,22
2-й сеанс		1	0,55**	0,57**
3-й сеанс			1	0,71**

Примечание. * — $p \leq 0,01$ при сравнении с этим же показателем в предыдущем сеансе; ** — $p \leq 0,01$ отлично от нуля.

Таблица 2

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

Показатель	Контроль ($n=32$)					
	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
1-й сеанс	+0,49*	+0,32	+0,23	+0,08	+0,07	+0,08
2-й сеанс	+1,0	+0,64*	+0,61*	+0,49*	+0,33	+0,23
3-й сеанс		+1,0	+0,77*	+0,54*	+0,55*	+0,54*
4-й сеанс			+1,0	+0,66*	+0,77*	+0,58*
	Реанимация ($n=32$)					
4-й сеанс	0,50*	0,77*	+1,0	+0,37	+0,47*	+0,55*

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

испытаний, а полного обучения — выполнение УРАИ также в 9 из 10 последовательных сочетаний условного и безусловного раздражителей.

Для количественной оценки выраженности процессов дистрофического изменения и гибели нейронов с помощью морфометрического анализа [13] в группах контрольных и реанимированных животных с разным типом поведения на 7-е сутки после оживления определяли плотность и состав нейрональных популяций пирамидных клеток секторов СА1, СА4 гиппокампа. Число животных в каждой группе составляло 5–6 особей.

При обработке результатов использовали стандартные методы статистического анализа. Вычисляли среднее арифметическое значение показателя, ошибку среднего, коэффициент вариации, общий коэффициент корреляции. При сравнении характеристик массивов применяли t -критерий Стьюдента, угловое преобразование Фишера, критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

При изучении взаимосвязи патогенеза постреанимационных нарушений ЦНС с индивидуально-типологическими характеристиками организма, прежде всего, необходимо было выяснить, сохраняется ли тип поведения после перенесенной клинической смерти.

Исследование динамики поведенческой активности в тесте «открытое поле» у интактных крыс в 4-х последовательных сеансах показало, что по мере ослабления ОИР наблюдается снижение ОПА, которое сопровождается увеличением коэффициента вариации (табл. 1). Повышение коэффициента вариации свидетельствовало об усилении влияния на животное неучитываемых факторов, что представляло собой прояв-

ление одного из основных свойств физиологической доминанты — тормозить поведенческие реакции, не связанные с реализацией доминирующей потребности (в данном случае — ОИР) [14, 15]. Поэтому было сделано предположение, что один из таких факторов обусловлен присущим особи типом поведения в спокойной обстановке. Действительно, расчет коэффициента корреляции между величинами ОПА в разных сеансах показал высокое положительное значение этого показателя для поведенческой активности животного в 3-м и 4-м сеансах, на фоне существенно угашенной ОИР. Напротив, корреляция между ОПА в 1-м и 3-м, а также между ОПА в 1-м и 4-м сеансах оказались низкими (табл. 1). Эти результаты свидетельствовали об увеличении влияния индивидуальных особенностей ЦНС животного на его поведение в «открытом поле» по мере угашения ОИР. Поэтому для решения вопроса о сохранении типа поведения животного в постреанимационном периоде был использован подход с предварительным, до моделирования клинической смерти, угашением ОИР в «открытом поле» в 4-х последовательных сеансах с последующим тестированием животных через 3 суток (5-й сеанс), 4 суток (6-й сеанс), 9 суток (7-й сеанс) после реанимации.

Результаты корреляционного анализа показали, что в группе контрольных животных, начиная с 3-го сеанса отмечались высокосignификантные ($p \leq 0,01$ отличные от нуля) величины коэффициента корреляции по показателю ОПА со всеми последующими сеансами. При этом между уровнем ОПА в 4-м и в 5–7-х сеансах значения

Таблица 3

Общая поведенческая активность (ОПА) в тесте «открытое поле» у контрольных и реанимированных крыс ($M \pm m$)

Группа	ОПА до реанимации				ОПА после реанимации		
	1-й сеанс	2-й	3-й	4-й	3-и сутки	4-е сутки	9-е сутки
					5-й	6-й	7-й
Контроль ($n=32$)	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
Реанимация ($n=34$)	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

Примечание. * — $p \leq 0,01$ при сравнении с показателем в той же группе в предыдущем сеансе; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении с показателем в группе контрольных крыс в том же сеансе; *** — $p \leq 0,05$ при сравнении с показателем в 4-м сеансе той же группы.

коэффициентов корреляции были наиболее высокие (табл. 2). Поэтому при изучении вопроса о сохранении типа поведения у крыс после остановки кровообращения сравнение проводилось по отношению к показателю ОПА в 4-м сеансе. В отличие от контроля, в группе реанимированных животных отмечался низкий уровень корреляции по исследуемому показателю между 4-м и 5-м сеансами (табл. 2). Следует отметить, что именно в 5-м сеансе наблюдалось различие по величине ОПА между группами контрольных и реанимированных крыс (табл. 3). Повышение активности реанимированных крыс в 5-м сеансе, во время первого тестирования в открытом поле после оживления, было связано с частичным забыванием вследствие нарушения в механизмах следа памяти, о чем свидетельствовало снижение их ОПА в следующем 6-м сеансе до уровня контрольных крыс (табл. 3). Итак, высокозначимый уровень статистической связи между ОПА в тесте «открытое поле» у крыс до реанимации и через 4 (6-й сеанс) и 9 (7-й сеанс) суток после оживления указывал на сохранение типа поведения по исследуемому признаку.

Следует отметить, что описанные выше результаты не позволяли ответить на вопрос о влиянии временной остановки кровообращения в организме на ОИР. Вместе с тем, хорошо известно, что у человека и животных врожденная поведенческая реакция на новизну играет большую роль в приспособлении к окружающей среде. Именно поэтому было важно изучить влияние перенесенной клинической смерти на ОИР в постреанимационном периоде у крыс с исходно разным типом поведения. Однако в этом случае уже не представлялось возможным разделить животных по результатам угашения ОИР в тесте «открытое поле», предназначенном для оценки поведенческой реакции крыс на новизну обстановки. В связи с этим разделение животных по типу поведения при изучении врожденной (ОИР) и приобретенной (выработка УРАИ) форм поведения осуществлялось по результатам тестирования в приподнятом крестообразном лабиринте. Этот тест также позволяет исследовать ориентировочно-исследовательское поведение. Однако, в отличие от теста «открытое поле», в приподнятом крестообразном лабиринте крысы, по своей природе предпочитающие находиться в темных местах, имеют возможность избежать воздействия раздражителя (яркого света в открытых рукавах лабиринта) путем ухода в закрытые, затемненные рукава. Следовательно, у них имеется возможность выбора

стратегии поведения: активно исследовать все пространство экспериментальной установки, либо находиться преимущественно в затемненных местах, что позволяет в течение одного сеанса выделить животных с разной стратегией поведения.

Результаты тестирования 119 крыс в приподнятом крестообразном лабиринте показали, что между всеми регистрируемыми показателями существует высокозначимая ($p \leq 0,01$) положительная корреляционная связь (от $r = +0,45$ до $r = +0,71$). Поэтому разделение всех животных на группы по уровню поведенческой активности было проведено на основании значений индекса активности, представляющего собой сумму величин, нормированных по среднему значению каждого показателя поведения для всей выборки. Среднее значение индекса активности для всей выборки оказалось равным 4. Животные, имевшие величину этого показателя меньше 3, составили группу низкоактивных, а с величиной индекса активности выше 5 — высокоактивных.

Реанимированные крысы с исходно высоким и низким индексом активности не различались по темпу восстановления внешнего неврологического статуса. Однако при равенстве исходной массы тела у животных исследованных групп имелись различия по степени выраженности и длительности транзиторного уменьшения массы тела вследствие перенесенной клинической смерти. В группе высокоактивных крыс уменьшение массы тела по сравнению с исходной величиной отмечалось в течение 2-х суток после реанимации (на 16,8±3,8 г и 13,2±3,3 г через 1 и 2 суток, соответственно, $p \leq 0,05$), тогда как у низкоактивных — снижение массы тела наблюдалось в течение первых 3-х суток постреанимационного периода (на 20,4±2,8 г, 15,9±2,4 г, 10,4±2,8 г, соответственно, $p \leq 0,05$).

Результаты исследования ОИР контрольных животных в тесте «открытое поле» оказались следующими: в 1-м сеансе высокоактивные крысы отличались от низкоактивных животных более высокой ОПА. Во 2-м сеансе в результате частичного угашения ОИР произошло снижение ОПА в обеих группах контрольных крыс (см. табл. 4). На 4–5-е сутки после реанимации исходно высокоактивные крысы в 1-м сеансе в «открытом поле» по величине ОПА не отличались от соответствующего контроля, однако характеризовались сохранением существенно более высокого уровня ОПА во 2-м сеансе. У низкоактивных крыс величина ОПА в 1-м и 2-м сеансах была намного выше, чем в соответствующем контроле

Общая поведенческая активность (ОПА) в тесте «открытое поле» у контрольных и реанимированных крыс с разным типом поведения

Группа	ОПА		Снижение ОПА во 2-м сеансе (в % к 1-у сеансу)
	1-й сеанс	2-й сеанс	
Контроль, высокий ИА ($n=8$)	262,1±18,7	125,5±28,8***	49,4±12,4
Реанимация, высокий ИА ($n=11$)	301,2±16,6	235,9±23,4*.,***	22,8±5,5**
Контроль, низкий ИА ($n=11$)	149,0±22,4	60,9±15,7***	54,9±14,4
Реанимация, низкий ИА ($n=11$)	252,7±16,4	138,6±26,2***	45,3±9,6

Примечание. ИА — индекс активности. * — $p \leq 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем в остальных группах; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе высокоактивных животных; *** — $p \leq 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем в 1-м сеансе.

(см. табл. 4). Обращает на себя внимание более высокий уровень ОПА у высокоактивных реанимированных крыс во 2-м сеансе, а также наименее выраженное уменьшение этого показателя в процентах к первому сеансу по сравнению со всеми другими группами животных (табл. 4). Высокая ОИР у реанимированных крыс с исходно высоким и низким индексами активности свидетельствовала о преобладании в ЦНС процессов возбуждения над торможением. Вместе с тем, реанимированные животные с исходно разным типом поведения характеризовались существенными отличиями процесса освоения новой обстановки.

Морфологические исследования мозга позволили выявить различия на структурном уровне не только у реанимированных, но и у контрольных крыс с разным типом поведения. Так, морфометрический анализ нейрональных популяций исследуемых образований мозга у контрольных животных показал, что в секторе СА1 гиппокампа низкоактивные животные отличались от высокоактивных меньшей общей плотностью популяции (на 5,5%; $0,05 < p < 0,1$) за счет меньшего числа нормальных темных клеток (на 6,8%; $p < 0,05$). Кроме того, у низкоактивных крыс в сравнении с высокоактивными число свободных морфологически измененных нейронов было меньше (на 30,7%; $p < 0,025$), а число морфологически измененных нейронов с сателлитной глией — больше (на 36,8%; $p < 0,05$). В секторе СА4 гиппокампа при отсутствии отличий по общей плотности популяций нейронов между животными с разной поведенческой активностью, обнаружены различия по составу популяции. Так, у низкоактивных крыс в сравнении с высокоактивными доля светлых нейронов была больше (на 32,1%; $p < 0,025$), а доля морфологически измененных клеток — меньше (на 21,8%; $p < 0,05$). Полученные результаты морфометрического анализа свидетельствовали о том, что животные с различным типом поведенческой активности исходно отличаются по плотности и составу нейрональных популяций секторов СА1, СА4 гиппокампа.

Изучение нейрональных популяций пирамидных клеток секторов СА1 и СА4 гиппокампа у реанимированных крыс выявило существенные различия в глубине и выраженности изменений нервных клеток между животными с разным типом поведения. У высокоактивных реанимированных крыс в исследуемых образова-

ниях мозга выявлены процессы гибели нейронов. Так, в секторе СА1 гиппокампа в сравнении с соответствующим контролем общая плотность популяции уменьшалась (на 7,5%; $p < 0,05$) за счет снижения числа светлых нейронов (на 11,4%; $p < 0,05$). Следовательно, в этой нейрональной популяции происходил процесс выпадения (гибели) светлых нейронов. В секторе СА4 гиппокампа у высокоактивных крыс обнаружено резкое снижение общей плотности популяции (на 20,6%; $p < 0,005$) за счет уменьшения числа темных нейронов (на 27,3%; $p < 0,01$). Следовательно, в этой популяции у реанимированных крыс с высоким индексом активности происходил процесс выпадения (гибели) темных нейронов. Полученные данные свидетельствуют о том, что в секторе СА4 гиппокампа наблюдаются более глубокие патологические изменения, чем в секторе СА1, где выраженность процесса гибели нейронов была меньше, а выпадению подвергались только наиболее реактивные светлые нейроны.

У низкоактивных реанимированных животных в сравнении с соответствующим контролем не происходило уменьшения общей плотности исследованных нейрональных популяций (отсутствие гибели нейронов), однако наблюдались изменения их состава, свидетельствующие о развитии дистрофических изменений нервных клеток. Так, в секторе СА1 гиппокампа произошло существенное увеличение доли свободных морфологически измененных нейронов (на 32,0%; $p < 0,05$), а в секторе СА4 гиппокампа доля морфологически измененных нейронов увеличилась (на 21,7%; $p < 0,001$), а доля светлых клеток уменьшалась (на 17,7%; $p < 0,01$).

В целом морфологические исследования показали, что у крыс с неодинаковой поведенческой активностью существуют выраженные отличия в ранимости мозга после ишемии/реперфузии. Высокоактивные животные характеризовались выраженными нейродегенеративными изменениями, а у низкоактивных крыс выявленные изменения не сопровождалось выпадением (гибелью) нейронов, а заключались в развитии дистрофических изменений нервных клеток, которые на более поздних этапах постреанимационного периода, вероятно, могут нивелироваться.

Как уже упоминалось выше, изучение приобретенных форм поведения у крыс в постреанимационном периоде, в зависимости от их исходного типа поведения, осуществляли на основании результатов выработ-

Таблица 5

Число сочетаний условного и безусловного стимулов, потребовавшихся для завершения выделенных этапов выработки условного рефлекса активного избегания у одинакового процента контрольных и реанимированных животных с разным типом поведения ($M \pm m$)

Группа	Число сочетаний		
	1-й этап	2-й этап	полное обучение
Контроль, низкий ИА ($n=7$)	24,6±4,6	62,6±10,9	87,2±9,4
Контроль, высокий ИА ($n=6$)	17,7±3,6	53,2±13,8	70,9±12,0
Реанимация, низкий ИА ($n=7$)	16,7±3,6	38,1±6,6*	54,8±8,5*
Реанимация, высокий ИА ($n=7$)	8,4±1,7*	33,4±5,3	41,8±5,7*

Примечание. ИА — индекс активности. * — $p \leq 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем в группах контрольных крыс с тем же ИА.

ки УРАИ. В течение 5 сеансов обучения УРАИ сумели выработать среди реанимированных крыс 80% животных, а среди контрольных — лишь 65% ($p \leq 0,1$). При этом реанимированным крысам для выработки условного рефлекса потребовалось 53,3±5,8 сочетаний условного и безусловного стимулов, в то время как контрольным — 81,1±8,2 ($p \leq 0,01$). Обнаруженные различия результатов выработки УРАИ позволили сделать заключение о повышенной способности животных к выработке УРАИ в постреанимационном периоде.

Для выявления причин, способствовавших выработке УРАИ у реанимированных животных с разным типом поведения, представлялось корректным использовать для сравнения с контролем наиболее быстро обучившихся реанимированных крыс в количестве, равном проценту обучившихся животных в соответствующей контрольной группе. Сравнительный анализ процессов выработки УРАИ у равного процента обучившихся контрольных и реанимированных крыс с одинаковым типом поведения дал следующие результаты. Низкоактивные реанимированные и контрольные крысы не отличались по числу сочетаний стимулов, потребовавшихся им для преодоления 1-го этапа обучения, однако реанимированным животным понадобилось меньшее число сочетаний стимулов как для освоения 2-го этапа обучения, так и для выработки УРАИ. У реанимированных крыс с исходно высоким индексом активности в отличие от соответствующего контроля произошло более быстрое завершение 1-го этапа обучения и выработка УРАИ, однако не наблюдалось достоверного различия по числу сочетаний, потребовавшихся для освоения 2-го этапа обучения (табл. 5).

Таким образом, ускорение выработки УРАИ в группе низкоактивных реанимированных крыс по сравнению с соответствующим контролем происходило за счет более быстрого образования временной связи между условным и безусловным стимулами. Напротив, у высокоактивных реанимированных крыс ускорение выработки УРАИ по сравнению с соответствующими контрольными животными достигалось вследствие их более быстрого обучения избавлению от болевого раздражения. Полученные результаты свидетельствуют о преимущественном влиянии постреанимационных изменений в мозге у крыс с исходно разным типом поведения на различные механизмы выработки УРАИ

вследствие индивидуально-типологических особенностей постреанимационного процесса.

При обсуждении полученных результатов интересно выделить следующее. В настоящей работе показано, что после перенесенной клинической смерти у крыс сохраняется тип поведения. При этом постреанимационные изменения в мозге в зависимости от исходного типа поведения оказывают различное влияние на врожденные и приобретенные формы поведения животного. Используемый в настоящем исследовании способ разделения крыс на типы поведения позволил выделить животных с преимущественно активной или пассивной стратегией адаптации. В этой связи было обращено внимание на концепцию [16] о том, что в экстремальных ситуациях активная стратегия приспособления к неблагоприятным условиям внешней среды направлена на усиленное использование ресурсов организма, а пассивная стратегия — на минимизацию функций ради сохранения структуры. Близки к этой концепции представления о двух адаптационных стратегиях жизнедеятельности в неблагоприятных условиях — резистентной (активной) и толерантной (пассивной) [17]. Согласно этим представлениям использование активной стратегии позволяет организму в трудных условиях решать жизненно важные задачи. Однако она расточительна, неэкономична: за активную адаптацию через гиперфункцию приходится расплачиваться дорогой ценой — истощением энергетических и пластических ресурсов, лишь бы выстоять в сопротивлении внешней среде. В отношении метаболизма активная стратегия — это гиперкатаболическая, калоригенная стратегия. Пассивная стратегия характеризуется «подчинением», «уступкой» экстремальным условиям внешней среды и минимизацией функций. Ее использование направлено на изоляцию мозга и организма в целом от внешних воздействий. Среди факторов, определяющих выбор той или иной стратегии, авторы указывают на наследственность и функциональное состояние организма. Следует полагать, что пассивная стратегия, прежде всего, направлена на сохранение структурной целостности клеток, органов и систем, в то время как стремление к поддержанию жизни на высоком функциональном уровне при использовании активной стратегии сопровождается глубокими структурными отклонениями, что нашло подтверждение при сравнительном изучении

структурных изменений в мозге у реанимированных крыс с исходно разным типом поведения.

В постреанимационном периоде состояние мозга характеризуется развитием как патологических, так и компенсаторных процессов. Так уже на 3-и сутки постреанимационного периода начинают развиваться компенсаторные реакции в виде реорганизации и образования новых синапсов, увеличения числа дендритов, длящиеся в течение 2–3 месяцев после оживления [18]. Развитие этих процессов ведет к образованию и реорганизации межнейронных связей, что способствует приобретению новых навыков у животных, перенесших клиническую смерть. Преимущественная направленность приспособительных реакций на сохранение структуры у низкоактивных крыс позволила предположить, что эти же животные по сравнению с высокоактивными характеризуются более высокой мощностью компенсаторных процессов на структурном уровне. Действительно, результаты проведенного нами ранее исследования [19] показали, что у активных реанимированных крыс содержание белка в клетках гиппокампа ниже, чем у пассивных крыс. Эти данные свидетельствовали о более высоком уровне белкового метаболизма у пассивных животных по сравнению с активными. Следовательно, можно полагать, что низкоактивные животные характеризуются более высокой мощностью компенсаторных процессов, направленных на структурное восстановление, а это, в свою очередь, является важным фактором, способствующим формированию временной связи между условным и безусловным раздражителями. Действием этого фактора можно объяснить более быстрое освоение 2-го этапа выработки УРАИ у низкоактивных крыс по сравнению с соответствующим контролем.

Клинические исследования отдаленных последствий перенесенной остановки сердца показали, что у части больных наблюдаются расстройства в эмоциональной и когнитивной сферах в виде непреодолимой тревоги, депрессии, повышенной возбудимости, снижения уровня концентрации внимания, памяти [20, 21]. При этом у больных с оптимистическим взглядом на исход заболевания с самого начала болезни подобные нарушения возникали в 5 раз меньше, чем у остальных [20].

Результаты собственных экспериментальных исследований позволяют высказать предположение, что генетически обусловленные индивидуальные физиолого-биохимические особенности ЦНС являются важным фактором течения постреанимационных процессов, ведущих к развитию отсроченных энцефалопатий.

Заключение

Установлено, что у крыс, перенесших 10-минутную остановку сердца, в постреанимационном периоде сохраняются присущие им индивидуально-типологические особенности поведения. Вместе с тем, уже на самых ранних этапах постреанимационного периода жи-

вотные с исходно разным типом поведения отличались по показателям общего восстановления.

На 4–5-е сутки после реанимации все крысы характеризовались повышенной поведенческой активностью во время реализации ОИР, что указывало на преобладание процессов возбуждения над процессами торможения. Однако у животных с исходно разным типом поведения наблюдались существенные различия процесса освоения новой обстановки, свидетельствующие о зависимости постреанимационных изменений в мозге от индивидуально-типологических особенностей ЦНС.

Изучение условнорефлекторной деятельности у крыс на 20–21-е сутки после оживления показало, что ускорение выработки УРАИ у исходно низкоактивных реанимированных крыс происходило за счет более быстрого освоения 2-го этапа обучения (избегать болевое раздражение), а у высокоактивных крыс — за счет более раннего завершения 1-го этапа обучения (быстро избавляться от болевого раздражения) по сравнению с соответствующими контрольными группами. Эти результаты свидетельствовали о преимущественном влиянии постреанимационных изменений в мозге на различные механизмы выработки УРАИ у крыс с исходно разным типом поведения вследствие индивидуально-типологических особенностей постреанимационного процесса.

Таким образом, в постреанимационном периоде изменения врожденных и приобретенных форм поведения определяются действием следующих факторов: 1 — фактора сохранения типологических особенностей поведения; 2 — фактора, связанного с общими закономерностями развития постреанимационного процесса в мозге; 3 — фактора, связанного с индивидуально-типологическими особенностями постреанимационных изменений в мозге крыс.

Морфологические исследования мозга позволили выявить различия на структурном уровне не только у реанимированных, но и у контрольных крыс с разным типом поведения. Оказалось, что контрольные животные с различным типом поведенческой активности отличаются по плотности и составу нейрональных популяций секторов СА1, СА4 гиппокампа. На 7-е сутки после реанимации исходно высокоактивные крысы характеризовались наиболее выраженными нейродистрофическими и дегенеративными изменениями в ЦНС. У низкоактивных животных выявленные изменения не сопровождалось выпадением (гибелью) нейронов, а заключались в развитии их дистрофических изменений и нарушениях нейроглиальных взаимоотношений.

Полученные результаты не только подтвердили представления В. А. Неговского о взаимосвязи патогенеза постреанимационных нарушений мозга с индивидуально-типологическими характеристиками ЦНС, но и позволили выявить отличия в нейропатологических механизмах этих нарушений, установить структурные особенности постреанимационных повреждений в мозге у животных с исходно разным типом поведения.

Литература

1. *Неговский В. А.* Восстановление жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или в периоде клинической смерти. М.: Медгиз; 1943. 171.
2. *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.
3. *Гурвич А. М.* Электрическая активность умирающего и оживленного мозга. М.: Медицина; 1966. 216.
4. *Котляревский Л. И., Неговский В. А., Итальянцева Т. Я., Любишкина К. Н.* О некоторых механизмах деятельности высших отделов центральной нервной системы собак, нарушенной массовым обескровливанием. Тр. Института высшей нервной деятельности, сер. Патологическая 1961; 9: 73–82.
5. *Павлова Т. Я.* О восстановлении нарушенных функций высших отделов центральной нервной системы у собак после повторного оживления в условиях гипотермии. Журн. высш. нервн. деятельности 1962; 12 (5): 896–903.
6. *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.
7. *Котовская А. Р.* Изменения высшей нервной деятельности собак, перенесших двухминутную клиническую смерть. Патол. Физиол. 1958; 4: 20–25.
8. *Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З.* Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. Патол. физиология и эксперим. терапия 1982; 3: 78–80.
9. *Pulsinelli W. A., Brierley J. B., Plum F.* Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Ann. Neurol. 1982; 11: 491–498.
10. *Kirino T.* Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res. 1982; 239: 57–69.
11. *Smith M-L., Auer R. N., Siesjo B. K.* The density and distribution of ischemic brain injury in the rat following 2–10 min of forebrain ischemia. Acta neuropathol. 1984; 64: 319–332.
12. *Лысенков С. П., Корпачев В. Г., Тель Л. З.* Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть. Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний. Сб. науч. тр. Новосибирск; 1982. 8–13.
13. *Аврущенко М. Ш.* Изменение гетерогенных нейронных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс. Анестезиология и реаниматология 1994; 5: 41–44.
14. *Ухтомский А. А.* Доминанта. Л.: 1966. 271.
15. *Русинов В. С.* Доминанта. Электрофизиологические исследования. М.: Медицина; 1969. 231.
16. *Хитров Н. К.* Изоляция от нервных влияний как механизм приспособления биологических систем в патологии. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1998; 125 (6): 604–611.
17. *Кулинский В. И., Ольховский И. А.* Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях — резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов. Успехи соврем. биол. 1992; (5–6): 697–714.
18. *Семченко В. В., Степанов С. С., Алексеева Г. В.* Постаноксическая энцефалопатия. Омск; 1999. 446.
19. *Аврущенко М. Ш., Герштейн Л. М., Саморукова И. В., Заржецкий Ю. В.* Постреанимационные изменения нейронных популяций гиппокампа у крыс с различной способностью к обучению. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001; 132 (10): 382–386.
20. *Ladwig K.-H., Schoefinius A., Dammann G. et al.* Long-acting psychotraumatic properties of a cardiac arrest experience. Am. J Psychiatry 1999; 156 (6): 912–919.
21. *Pania S., Spearpoint K., Fenwick P. B.* Near death experiences, cognitive function and psychological outcomes of surviving cardiac arrest. Resuscitation 2007; 74 (2): 215–221.

Поступила 16.12.08

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук, защищенные после 01 июля 2004 года без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.