

до 75 и 85 в минуту), у одного урежение ЧСС (от 75 до 60 в минуту). В одном случае зафиксировано появление единичных желудочковых экстрасистол. При динамическом изучении анализов крови констатируется исчезновение эозинофилии у шести больных, у которых она была обнаружена к началу лечения. Применение арубендола позволило отказаться от терапии инталом у двух из десяти больных и одному пациенту уменьшить дозу.

Препарат переносился хорошо, однако у 16 больных наблюдались нежелательные побочные эффекты (в 15 случаях — горький вкус во рту, в 1 — сердцебиение, в 2 — тахикардия, в 1 — экстрасистолия, в 1 — дрожь в руках). Побочные явления не были тяжелыми и ни в одном случае не явились поводом к отмене препарата.

Анализ эффективности однократного применения арубендола по сравнению с сальбутамолом и атровентом в среднетерапевтических дозах выявил, что процент прироста мощности выдоха (по данным ПТМ) при применении арубендола и сальбутамола приблизительно одинаков и составляет соответственно 17,1 и 21,8 %, различия между этими препаратами статистически недостоверны. Эти показатели превышают аналогичный показатель атровента (12,5 %, $p < 0,001$).

Таким образом, арубендол — эффективный бронхорасширяющий препарат с продолжительностью действия до 5—6 часов. Препарат показан больным бронхиальной астмой в случаях легкого и среднетяжелого обострения. Разовая

и суточная дозы индивидуальны и зависят от тяжести приступов и особенностей суточного циркадного ритма бронхиальной обструкции. Доза колеблется от 1—2 вдохов на ингаляцию по 1—4 раза в сутки (суточная доза 1—2 мг). Препарат удобен в применении. Практически не вызывает побочных действий и, по-видимому, может применяться длительно. Присоединение респираторной вирусной инфекции понижает его эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даниляк И. Г. Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра. мед. наук.— М., 1983.
2. Замотаев И. П. Клиническая фармакология бронхолитиков и тактика их применения.— М., 1979.— С. 23.
3. Лоуренс Д. Р., Бенниг П. Н. Клиническая фармакология.— М., 1991.— Т. 2.— С. 322.
4. Максимова Л. И. Клиническая фармакология дозированных аэрозолей новых бронхорасширяющих средств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1974.
5. Цой А. Н. Клиническая фармакология бронхорасширяющих лекарственных средств: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.— С. 88—90.
6. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.— С. 94.
7. Johnsen C. R., Weeke E. R. Turbuhaler — a new device for dry powder turbutaline sulfate inhalation: therapeutic effect in comparison with metered dose inhaler in adults // International Workshop Proceedings.— London, 1987.— P. 131—135.
8. Mollarkey G. Terbutaline inhalation therapy in asthma.— Manchester, 1989.— P. 1—3; 13.
9. Persson G., Gruvstad E., Wiren J. E. Therapeutic effect of Turbuhaler in comparison with metered dose inhaler in adults // International Workshop Proceedings.— London, 1987.— P. 136—141.

Поступила 30.10.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616-001.8-092.9-07:616.831-091/092

Н. С. Косицын, В. М. Сердюченко

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МОБИЛИЗАЦИИ РАБОТЫ МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ASPECTS OF BRAIN WORK MOBILIZATION DURING EXPERIMENTALLY INDUCED HYPOXIA.

N. S. Kositzyn, V. M. Serduchenko.

Summary

The investigation of human organism's functions during the state of hypoxia seems to be of great interest in connection with modifying environmental factors due to specific human activity (aviation and space research, work at high altitude, etc.). This work was aimed at the study of functional and structural peculiarities of the brain in conditions of experimentally induced circulatory hypoxia. The obtained data may serve as theoretical basis for the recommendation to use hypoxia (in its early stages) as a factor, mobilizing reserved possibilities of the brain during extremal conditions and some kinds of pathology, though the initial state of a person must be thoroughly taken into account.

Исследования функций человеческого организма при гипоксических состояниях представляются интересными в связи с изменяющимися факторами окружающей среды в специфических условиях (авиация, космические исследования, работа в высокогорье). Эта работа была проведена в связи с изучением функциональных и структурных аспектов мобилизации работы мозга в условиях гипоксии в эксперименте.

Полученные данные могут служить теоретическим базисом для использования гипоксии (на ее ранних стадиях) как фактора, мобилизующего резервные возможности мозга. При этом следует обязательно учитывать индивидуальные особенности и исходное состояние индивидуума.

Изучение функций организма при гипоксии представляет интерес в связи с меняющимися факторами внешней среды, связанными со специфической деятельностью человека (авиация, космонавтика, работа в условиях высокогорья и т. д.). Особое место эта проблема занимает в медицине, так как гипоксия сопровождается многими патологическими состояниями организма. По сравнению с другими органами и тканями нервная система, и особенно мозг, наиболее чувствительны к недостатку кислорода [1, 2, 4, 10, 11, 13, 16]. Среди структурных элементов коры мозга отростки нервных клеток — дендриты и аксо-шипииковые синаптические контакты на них наиболее реактивны в отношении экстремальных факторов [6, 7, 9, 14]. Известно, что дендриты, составляя значительную часть серого вещества коры больших полушарий, являются основным субстратом межнейрональных коммуникаций в мозге, причем значительная доля межнейрональных взаимодействий в коре приходится на аксо-шипииковые контакты [6, 17, 18, 21, 23, 24].

Показано, что дендриты играют важную роль в организации сложных форм поведения [8, 22] и могут быть мишенью патологических воздействий при психических заболеваниях [19—21].

Целью данной работы было исследование структуры и функционального состояния коры больших полушарий на ранних стадиях экспериментальной ишемии мозга, создаваемой различными вариантами пережатия основных артерий, питающих мозг. Особое внимание в работе уделялось структуре и функции апикальных дендритов, которые, проходя через толщу коры в направлении ее поверхности, получают большую массу афферентов.

Работа выполнена на 30 кошках в условиях хронического эксперимента.

Была разработана модель экспериментальной ишемии головного мозга различной степени тяжести. Использовались три варианта ишемии путем пережатия артерий, кровоснабжающих мозг: двух сонных, одной или двух позвоночных артерий. Пережатие сосудов осуществляли путем наложения стационарных лигатур под нембуталовым наркозом (40 мг/кг массы животного).

Морфологическое исследование проводили методами световой и электронной микроскопии. Кусочки мозга из соматосенсорной коры в обла-

сти представительства передней конечности обрабатывали по методу Гольджи, который позволяет получить наиболее полное и детальное выявление отростков нейрона, в том числе и дендритических шипиков. При помощи светового микроскопа по специально разработанной методике подсчитывали количество шипиков на единицу длины апикального дендрита пирамидных нейронов у экспериментальных (после пережатия сосудов) и контрольных животных. Таким образом было исследовано по 12 пирамидных нейронов в каждой серии животных. Подсчет шипиков проводили на участках дендритов на расстоянии 100—500 мкм от тела клетки, что соответствует уровню III—IV слоев коры мозга (рис. 1).

Функциональное состояние исследуемого участ-

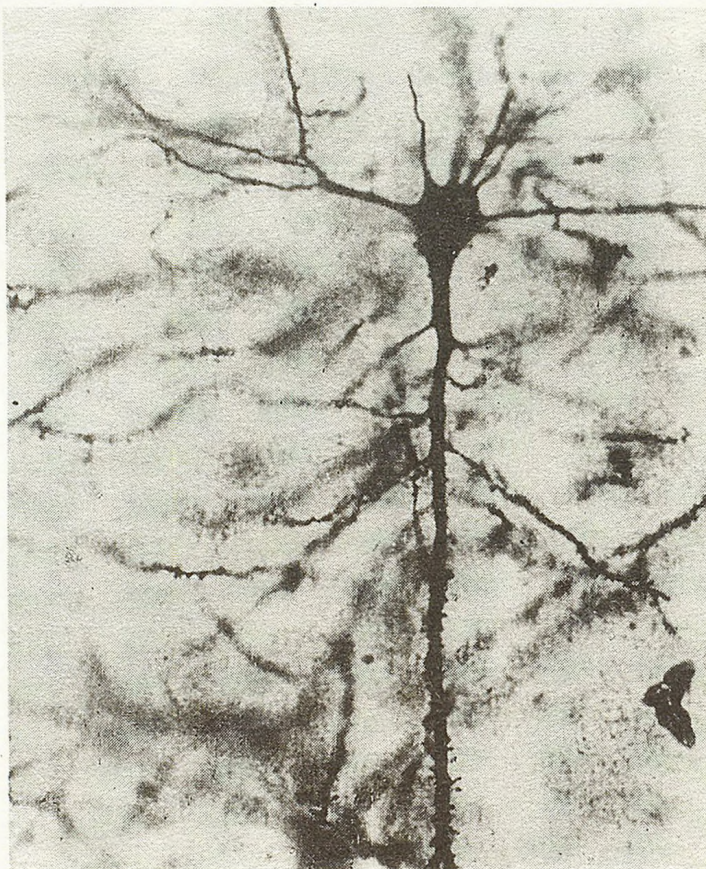


Рис. 1. Пирамидный нейрон V слоя сенсомоторной коры. На апикальном дендрите видны шипики (метод Гольджи), об.×40, ок.×15.

Таблица

Плотность распределения шипиков на 10 мкм длины апикального дендрита пирамидных клеток V слоя коры кошки при циркуляторной гипоксии различной степени тяжести; $p < 0,05$

Вариант пережатия	Сроки ишемии		
	Первые сутки	Третьи сутки	Шестые сутки
Две общие сонные артерии	$9,14 \pm 0,62$ $n=226$	$10,04 \pm 0,52$ $n=258$	$9,97 \pm 0,57$ $n=200$
Одна позвоночная артерия	$8,96 \pm 0,58$ $n=215$	$9,58 \pm 0,62$ $n=219$	$9,51 \pm 0,57$ $n=250$
Две позвоночные артерии	$9,02 \pm 0,63$ $n=217$	$9,89 \pm 0,67$ $n=221$	$9,61 \pm 0,67$ $n=225$
Контроль	$8,00 \pm 0,47$ $n=255$	$7,91 \pm 0,56$ $n=261$	$8,03 \pm 0,43$ $n=213$

ка соматосенсорной области коры тестировали с помощью метода регистрации фокальных вызванных потенциалов (ВП) в ответ на электрическую стимуляцию специфического таламического ядра VPL. Раздражение ядра проводили прямоугольными импульсами электрического тока продолжительностью 0,2 мс, частотой 1 Гц, напряжением 3—6 В. ВП регистрировали на магнитографе для последующей автоматической обработки на ЭВМ «Nord-100» (Норвегия). Усреднение ВП производили из 50 реализаций. У всех экспериментальных животных после регистрации в течение недели фоновых ВП производили операцию по пережатию сосудов, кровоснабжающих головной мозг, после чего снова регистрировали ВП в течение 6—7 суток.

Статистическую обработку результатов, полученных в морфологических и электрофизиологических исследованиях, проводили по критерию Стьюдента—Фишера.

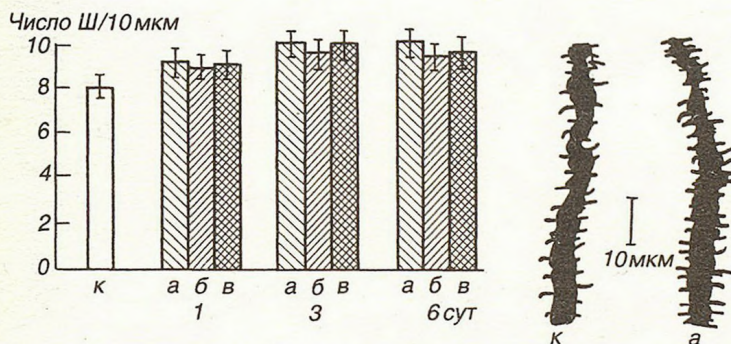


Рис. 2. Гистограмма плотности распределения шипиков на 10 мкм длины апикального дендрита пирамидных клеток V слоя коры больших полушарий на участке 100—500 мкм от тела нейрона на уровне III—IV слоя коры в первые, третьи и шестые сутки экспериментальной гипоксии мозга (1, 3, 6).

а — пережатие двух общих сонных артерий; б — одной позвоночной артерии; в — двух позвоночных артерий; К — контроль. Справа зарисовка фрагментов апикальных дендритов пирамидных клеток V слоя коры на расстоянии 200 мкм от тела клетки с помощью рисовального аппарата РА-4. Об. $\times 40$; ок. $\times 15$. а — трехсуточное пережатие двух общих сонных артерий; К — контроль.

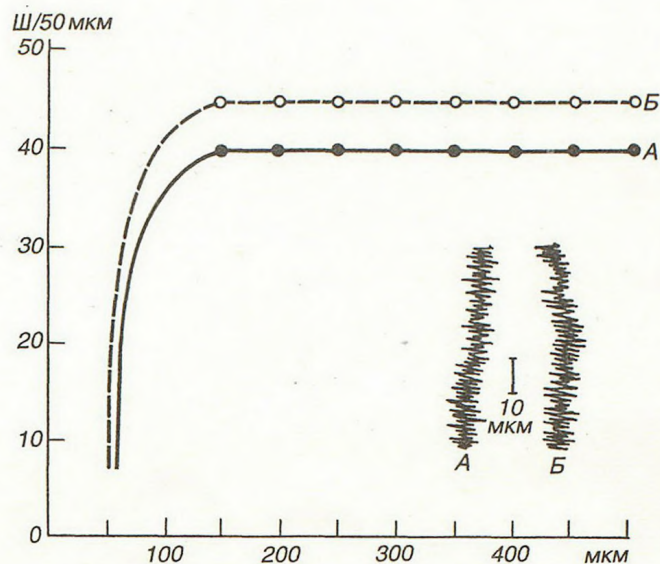


Рис. 3. Распределение шипиков на 50 мкм длины апикального дендрита пирамидной клетки коры больших полушарий на участке 100—500 мкм от тела нейрона.

1 — контроль; 2 — после пережатия обеих сонных артерий (третьи сутки). На оси абсцисс — расстояние от тела клетки. На оси ординат — число шипиков на 50 мкм длины дендрита.

Исследование срезов мозга соматосенсорной коры, обработанных по методу Гольджи, с помощью светового микроскопа показало, что у контрольных животных единичные шипики появляются на поверхности апикального дендрита пирамидных нейронов примерно на расстоянии 60 мкм от тела клетки. Затем плотность их распределения на единицу длины дендрита увеличивается и со 100 до 500 мкм достигает максимума — 8 шипиков на 10 мкм длины дендрита, что соответствует литературным данным [6, 7, 23]. Как в контроле, так и в эксперименте основное внимание уделяли распределению шипиков на апикальном дендрите пирамидных клеток V слоя коры на участке от 100 до 500 мкм от тела клетки. Именно этот участок апикального дендрита соответствует уровню III—IV слоев коры мозга, куда, как известно, приходит основная масса специфических таламо-корковых афферентов [24].

Результаты подсчета количества шипиков на единицу длины апикального дендрита пирамидных нейронов при гипоксии мозга различной степени тяжести представлены в таблице. Из нее следует, что средние величины плотности распределения шипиков на 10 мкм длины дендрита при различных вариантах пережатия артерий, питающих мозг, в разные сроки после пережатия достоверно различаются в сравнении с контролем. Плотность распределения шипиков увеличивается уже через сутки после операции. На третьи сутки экспериментальной ишемии увеличение количества шипиков на апикальном дендрите выражено еще более четко и составляет 10 шипиков на 10 мкм длины дендрита (рис. 2). Увеличение количества шипиков видно на глаз на фрагментах апикальных дендритов, зарисованных с ги-

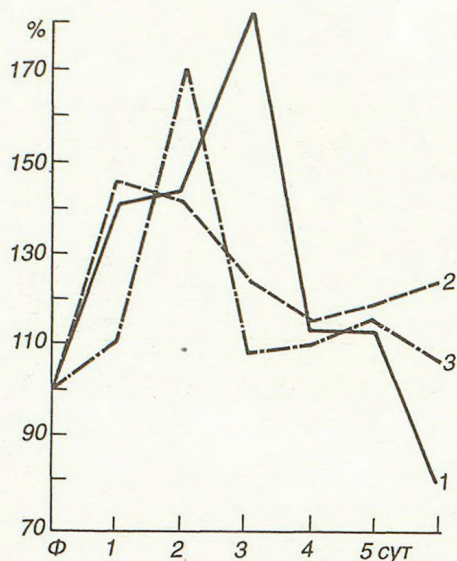


Рис. 4. Изменение амплитуды отрицательного компонента вызванных потенциалов соматосенсорной области коры в зоне представления передней конечности кошки в различные сроки и при различных вариантах экспериментальной гипоксии: 1 — пережатие двух общих сонных артерий; 2 — одной позвоночной артерии; 3 — двух позвоночных артерий. Раздражение током оптимальной величины (2 порога). Ф — фон.

стологических препаратов с помощью рисовального аппарата (РА-4). На шестые сутки наблюдается тенденция к некоторому уменьшению плотности распределения шипиков на апикальных дендритах. Результаты подсчета плотности распределения дендритических шипиков в норме и эксперименте на первые, третьи и шестые сутки при различных вариантах пережатия артерий иллюстрирует сводная гистограмма (см. рис. 2). На рис. 3 на примере пережатия двух сонных артерий показана тенденция увеличения числа выявляемых дендритических шипиков на ранней стадии гипоксии (третьи сутки) при пересчете на 50 мкм длины дендрита.

Возникает вопрос: связано ли увеличение количества шипиков на апикальных дендритах в экспериментальных условиях с образованием новых шипиков или же существующие в норме шипики теперь лучше импрегнируются серебром и потому лучше выявляются? По всей вероятности, шипики лучше выявляются вследствие активации метаболизма в них под влиянием экспериментального воздействия (в данном случае — гипоксии). Об этом же свидетельствуют данные электронной микроскопии, которые показали, что увеличению количества шипиков на дендритах соответствуют ультраструктурные изменения в них. В этой фазе в шипиках наблюдается увеличение электронной плотности матрикса их цитоплазмы и усложнение строения (увеличение количества цистерн) шипикового аппарата.

Известно, что вызванные потенциалы коры больших полушарий отражают ее функциональное состояние [11, 12]. Негативную фазу первичного

ответа в проекционных областях коры многие исследователи связывают с активацией структурных компонентов верхних слоев коры, в первую очередь апикальных дендритов пирамидных клеток [3, 12]. Таким образом, при исследовании негативной фазы ВП можно судить о функциональном состоянии апикальных дендритов пирамидных клеток коры больших полушарий.

Электрофизиологический анализ функционального состояния соматосенсорной области коры мозга показал, что при различных вариантах пережатия артерий, кровоснабжающих мозг, статистически достоверно увеличивается амплитуда негативного компонента (N) вызванного ответа на электрическую стимуляцию ядра VPL. Наибольшее увеличение амплитуды N ВП происходит на первые — третьи сутки после операции (рис. 4). Этот нейрофизиологический факт по срокам соответствует наибольшей плотности распределения выявляемых шипиков на апикальных дендритах пирамидных нейронов и свидетельствует об усиленном функционировании дендритов в начальной фазе воздействия гипоксического фактора.

Структурные изменения, выражающиеся в увеличении плотности распределения выявляемых шипиков на апикальных дендритах пирамидных клеток V слоя соматосенсорной области коры, ультраструктурные изменения цитоплазмы и шипикового аппарата, а также функциональные изменения, выражающиеся в увеличении негативного компонента ВП при экспериментальной ишемии, свидетельствуют о мобилизации метаболических процессов и повышении функциональной активности мозга.

Исходя из того, что дендритам принадлежит решающая роль в организации сложных форм поведения [8, 22], казалось интересным исследовать, как изменения, выявленные в структуре дендритов на ранней стадии гипоксии скажутся на условнорефлекторном поведении и, в частности, на тормозных условных рефлексх, по общепринятому мнению особенно уязвимых к действию экстремальных факторов, в том числе и к действию гипоксии [5, 10, 15].

Работа выполнена на 5 кошках в условиях длительного хронического эксперимента. Вначале вырабатывали положительный пищевой инструментальный условный рефлекс. В качестве условного стимула предъявлялся звуковой сигнал — тон 500 Гц от генератора акустических стимулов через динамик, закрепленный в экспериментальной камере над кормушкой и головой животного. Отдельные звуковые послышки длительностью 300 мс каждая подавались в течение 7 с. Животных обучали в ответ на этот звуковой сигнал нажимать передней лапой на педаль, расположенную перед кормушкой, после чего подавалась кормушка с мясом, которое кошка доставала той же конечностью. Графическая ре-

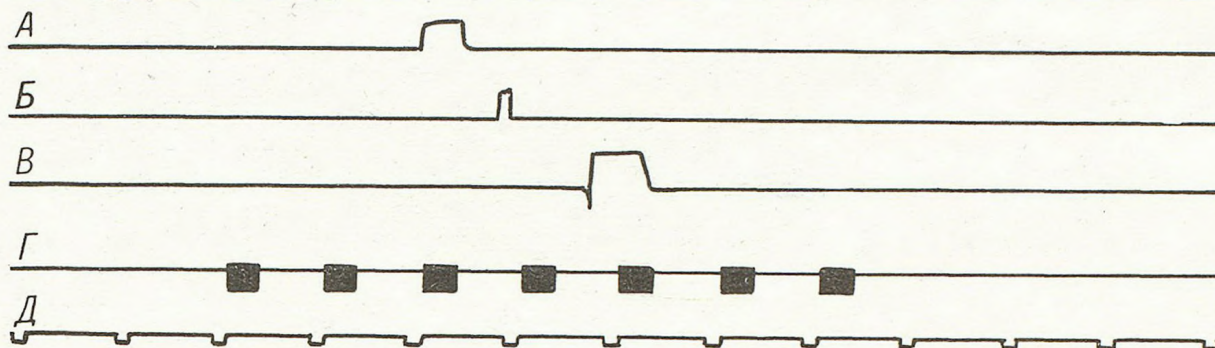
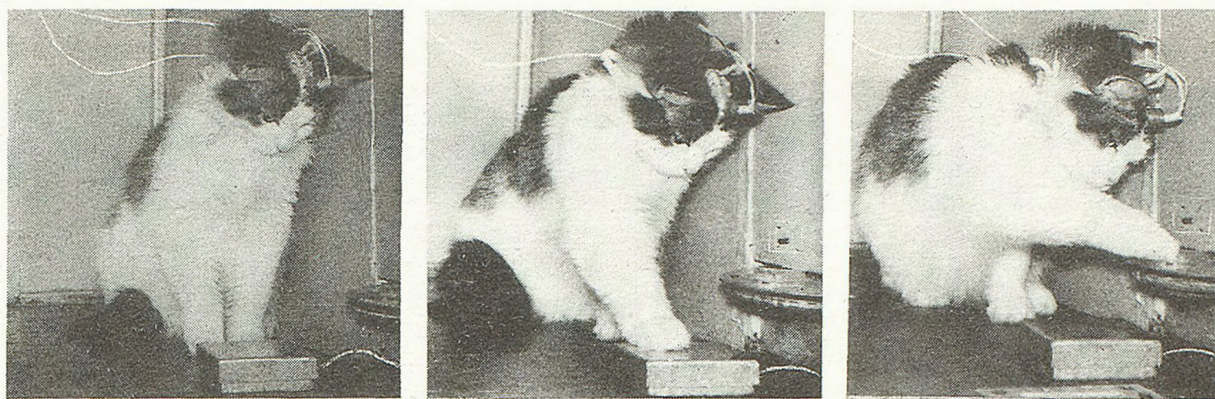


Рис. 5. Графическая регистрация условнорефлекторного поведения.

а — отметка постановки лапы на педаль; б — отметка подачи кормушки; в — отметка доставания мяса из кормушки; г — отметка условного стимула; д — отметка времени (1 с).

гистрация инструментального условного рефлекса приводится на рис. 5.

После упрочения положительного условного рефлекса на тон 500 Гц, когда рефлекс уже в каждом опыте проявлялся в 100 % случаев, приступали к выработке тормозных условных рефлексов-дифференцировок. Вначале вырабатывали дифференцировку на тон 250 Гц (Д-1), и только после того, как дифференцирование было полным (после 160—200 предъявлений неподкрепляемого стимула Д-1), приступали к выработке дифференцировки на тон 400 Гц (Д-2). Дифференцировочные стимулы предъявлялись по 3—5 в течение каждого опытного дня в случайном порядке и никогда не подкреплялись подачей кормушки с мясом.

Животным с прочно выработанным специа-

лизированным положительным условным рефлексом (после 2000—2700 сочетаний условного раздражения с подкреплением) и прочными дифференцировками (после 300 предъявлений дифференцируемого сигнала Д-1 и 150—200 предъявлений Д-2) в хирургической операции под наркозом перевязывали обе общие сонные артерии (аа. carotis). Результаты подсчета дендритических шипиков на третьи сутки после пережатия обеих сонных артерий, тенденция их распределения по дендриту представлены на рис. 3.

Изменения в структуре дендритов пирамидных нейронов, выявленные на ранней стадии гипоксии, дали основания для проведения серии опытов с условными рефлексами и дифференцировками в тот же период гипоксического воздействия.

После операции пережатия сонных артерий, когда животные полностью выходили из наркоза и их общее поведение и реакции на окружающую обстановку не отличались от контрольных, проверяли сохранность положительного и тормозных условных рефлексов по описанной выше методике. Оказалось, что положительный условный рефлекс сохранился, проявляясь, как и до операции, в 100 % случаев. Однако появились межсигнальные инструментальные движения. Неожиданно абсолютно устойчивой к действию гипоксии оказалась и первая дифференцировка (Д-1), несмотря на то, что она вырабатывалась долго и трудно. Она ни разу не растормозилась даже тогда,

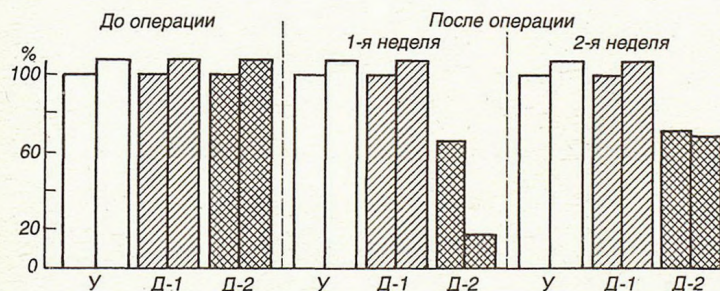


Рис. 6. Диаграмма проявления положительного инструментального условного рефлекса (У) и дифференцировок (Д-1 и Д-2) до и после пережатия сонных артерий (у двух кошек).

когда дифференцировочный стимул предъявлялся на фоне явного возбуждения животного, выражавшегося в межсигнальных инструментальных движениях. Измерение порогов двигательной реакции передней конечности, вызываемой прямой электростимуляцией коры через серебряные электроды, предварительно вживленные в пункт представительства передней конечности, также показало в этот период на существенное повышение возбудимости сенсомоторной коры. Средняя величина порога, измеряемая в течение пяти опытов и до пяти опытов после операции, снизилась с 5,6 В до 3,8 В.

Более уязвимой на начальной стадии гипоксии оказалась вторая дифференцировка (Д-2), которая была все же менее тренированной по сравнению с Д-1: процент ее проявления снизился по сравнению с дооперационным периодом (рис. 6).

Как показали эксперименты, ранний период действия гипоксии характеризуется рядом реакций мозга, направленных на его активацию. Об этом прежде всего говорит увеличение количества шипиков, выявляемых на апикальных дендритах пирамидных нейронов. Такую, на первый взгляд парадоксальную, реакцию на действие этого неблагоприятного фактора мы рассматриваем как компенсаторную, направленную на активацию метаболизма и сохранение структуры наиболее уязвимых и функционально значимых в осуществлении межнейронных связей элементов нейронов — дендритических шипиков. Как правило, компенсаторные изменения в мозге развиваются на фоне повышения метаболизма и усиления процессов возбуждения. В наших опытах об усилении процессов возбуждения в коре больших полушарий в этот период свидетельствуют: снижение порогов двигательных реакций на электростимуляцию сенсомоторной коры; увеличение основного негативного компонента первичного ответа соматосенсорной коры; нарастание количества межсигнальных движений в эксперименте с условными рефлексам. Таким образом, следовало бы ожидать растормаживания дифференцировок. Тем не менее, наиболее прочная и тренированная дифференцировка Д-1, несмотря ни на что, не нарушалась.

Можно полагать, что компенсаторные изменения, наступающие в дендритах на ранней стадии гипоксии и направленные на сохранение их структуры, на фоне явного преобладания процессов возбуждения в коре больших полушарий могут обеспечивать реализацию прочно выработанных как положительных, так и тормозных условных рефлекс, которые, как было принято считать до сих пор, особенно уязвимы к действию экстремальных факторов.

Полученные данные могут явиться теоретической основой для рекомендации к использованию гипоксии (в начальные периоды ее действия) в качестве фактора, мобилизующего резервные возможности мозга в экстремальных условиях и при некоторых формах патологий организма, однако строго учитывая исходное состояние индивидуума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А., Ефимов А. И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии.— М.: Медицина, 1986.
2. Акимов Т. А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга.— Л., 1983.
3. Иваницкий А. М. Мозговые механизмы оценки сигналов.— М.: Медицина, 1976.
4. Неговский В. А. Оживление организма и искусственная гипотермия.— М.: Медгиз, 1960.
5. Незлина Н. И. // Журн. высш. нервн. деят.— 1988.— Т. 38, № 5.— С. 952—957.
6. Косицын Н. С. Микроструктура дендритов и аксо-дендритических связей в центральной нервной системе.— М.: Наука, 1976.
7. Косицын Н. С., Ионкина Е. Г., Сердюченко В. М. // Докл. АН СССР.— 1988.— Т. 298, № 1.— С. 247—250.
8. Косицын Н. С., Сердюченко В. М., Гетманцев С. В. // Физиол. журн.— 1986.— Т. 32, № 4.— С. 385—391.
9. Косицын Н. С., Свинов М. М. // Бюл. exper. биол.— 1990.— № 5.— С. 486—489.
10. Петров И. Р. Кислородное голодание головного мозга.— Л.: Медгиз, 1949.
11. Прайор П. Электроэнцефалограмма при острой аноксии мозга.— М.: Медицина, 1979.
12. Ройтбак А. И. Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы.— М.: Медицина, 1964.— С. 164—219.
13. Самойлов М. О. Реакции нейронов мозга на гипоксию.— Л.: Наука, 1986.
14. Саркисов С. А. Очерки по структуре и функции мозга.— М.: Медицина, 1964.
15. Сахиулина Т. Т. // Журн. высш. нервн. деят.— 1975.— Т. 5, № 1.— С. 76—87.
16. Crain B. J., Westerkam W. D., Harrison F. H., Nadler J. V. // Neuroscience.— 1988.— Vol. 27, N 2.— P. 387—402.
17. Crik F. // Trends Neurosci.— 1982.— Vol. 5.— P. 44—46.
18. Globus A., Scheibel A. B. // Exp. Neurol.— 1987.— Vol. 19.— P. 331—345.
19. Mehraein P., Yamada M., Tarnowska-Dziduszko E. // Advanc. Neurol.— 1975.— Vol. 12.— P. 453—458.
20. Purpura D. P., Bodick N., Suzuki K., Rapin J., Wurselmann S. // Developm. Brain Res.— 1982.— Vol. 5, N 3.— P. 287—297.
21. Purpura D. P. // Science.— 1974.— Vol. 186.— P. 1126—1128.
22. Scheibel F. B. // Arch. Ital. Biol.— 1988.— Vol. 126.— P. 347—357.
23. Valverde F., Ruiz-Marcos A. // Exp. Brain Res.— 1969.— Vol. 8.— P. 269—283.
24. Valverde F. // Ramon y Cajal's contribution to the neurosciences.— Amsterdam: Elsevier, 1983.— P. 149—170.