

Нарушения условно-рефлекторной деятельности у крыс при экспериментальной ишемии головного мозга и длительном воздействии этанола

ШАБАНОВ П. Д. д.м.н., профессор, зав. каф. фармакологии военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Дозированное сужение обеих сонных артерий (на 45—85%) вызывает хроническую ишемию головного мозга у крыс, проявляющуюся различными нарушениями условно-рефлекторной деятельности и изменением обмена катехоламинов в мозге животных. Формирование и воспроизведение реакции пассивного избегания зависит от степени ишемии головного мозга: умеренное сужение сонных артерий (на $45 \pm 5\%$) улучшает, а значительное сужение (на $85 \pm 5\%$) нарушает сохранение реакции у крыс. Алкоголизация крыс в течение месяца нивелирует обнаруженные разнонаправленные изменения воспроизведения реакции пассивного избегания: стимулирующий эффект умеренного сужения общих сонных артерий редуцируется, а амнезия навыка при значительном их сужении уменьшается. Это сопровождается ускорением обмена дофамина в мозге животных.

Механизмы, осуществляющие ауторегуляцию мозгового кровотока (миогенные, нейрогенные, метаболические), как полагают многие исследователи, комплексны и синергичны [1, 6]. Их противопоставление методически ошибочно. Считается, что в зависимости от состояния организма в данный момент может преобладать один или другой механизм, действие которого модулируется влиянием других механизмов. Не исключена возможность последовательного включения миогенного, нейрогенного или метаболического механизмов в зависимости от силы и продолжительности изменения артериального давления. Другими словами, каждый последующий механизм включается лишь при исчерпании компенсаторных возможностей предыдущего [1, 12].

Часто употребление алкоголя рассматривают как фактор, способствующий развитию нарушений мозгового кровообращения из-за способности этанола усиливать процесс агрегации тромбоцитов и вызывать спазм пиллярных артериол, вследствие чего уменьшается мозговой кровоток [9, 13]. В работе Р. С. Мирзояна и Т. С. Ганьшиной [3] изучалось изменение кровоснабжения мозга и цереброваскулярных рефлексов под влиянием этанола. Опыты были выполнены на бодрствующих крысах и кроликах, а также на анестезированных уретаном кошках. Эксперименты показали, что этанол (0,5 г/кг, вводимый в виде 20—25%-ного раствора) у бодрствующих крыс в большинстве опытов вызывал уменьшение кровотока в коре головного мозга в среднем на 19 3,4%. При этом в большинстве случаев понижение уровня мозгового кровообращения наблюдалось сразу же после введения этанола, тогда как только в двух опытах снижение уровня кровотока отмечали после первоначального его усиления. В 30% опытов наблюдали только увеличение кровоснабжения мозга (44 10%), у кроликов этанол вызывал в основном двухфазные изменения. Сразу же после введения этанола имело место небольшое увеличение кровотока (18 1,9%), которое через 5—15 мин сменялось уменьшением (14 0,7%) последнего. Первоначальное усиление кровоснабжения мозга на 16 2,9% под влиянием этанола наблюдали и у наркотизированных кошек. У части из них обнаруживали вторую фазу уменьшения притока крови в мозг (33 5,6%).

В опытах с использованием методики резистографии у кошек было показано, что этанол вызывает двухфазные изменения тонуса сосудов мозга. Под влиянием алкоголя наблюдали первоначальное понижение тонуса сосудов каротидного и вертебробазилярного бассейнов на 13 3,0 и 16 4,4% соответственно. Через 5—15 мин после введения этанола сопротивление мозговых сосудов достигало исходных величин и затем имело место повы-

шение тонуса сосудов каротидной (на 15 2,8%) и вертебробазилярной (на 22 2,7%) систем мозга [3, 4].

При изучении влияния этанола на нервную регуляцию мозгового кровообращения было установлено, что алкоголь оказывал депримирующее действие на нейрогенные цереброваскулярные реакции. Этанол угнетал цереброваскулярные реакции сосудов каротидного бассейна на 82 5,8% и вертебробазилярной системы — на 78 7,5%. Длительность депримирующего эффекта этанола составляла от 20 до 40 мин, после чего имело место восстановление цереброваскулярных и вазомоторных рефлексов.

Характерное влияние этанол оказывал на биоэлектрическую активность в симпатических нервах. Обнаружено двухфазное изменение тонической активности под влиянием алкоголя. Первоначальное небольшое угнетение спонтанной биоэлектрической активности в симпатических нервах сменялось восстановлением исходного уровня и в дальнейшем ее усилением. Что касается рефлекторной активности, то этанол в основном оказывал угнетающее влияние на соматосимпатические рефлексы. В редких случаях отмечалось облегчение рефлекторной биоэлектрической активности в симпатических нервах.

Таким образом, введение этанола приводит к незначительным изменениям мозгового кровотока, тонуса сосудов мозга и спонтанной биоэлектрической активности в симпатических нервах. У разных видов животных (крыса, кролик, кошка) этанол вызывал как ослабление, так и усиление кровоснабжения мозга, что обусловлено неоднородными изменениями тонуса сосудов мозга. Вместе с тем, этанол оказывал в основном депримирующее влияние на цереброваскулярные рефлекторные реакции, вазомоторные и соматосимпатические рефлексы [3, 4, 15, 16].

Ишемия головного мозга возникает в результате многих причин (черепно-мозговая травма, нейроинфекция, интоксикация, атеросклероз, спазм мозговых сосудов) и относится к явлениям, весьма распространенным в клинической практике [2, 10]. С целью изучения последствий хронической ишемии головного мозга и интоксикации алкоголем в отношении высших функций мозга исследовали влияние дозированного сужения сонных артерий и хронической алкоголизации на условно-рефлекторную деятельность крыс.

Методика

Моделирование хронической ишемии головного мозга у крыс. Опыты выполнены на 224 беспородных крысах-самцах с начальной массой 200—220 г в возрасте 3—4 мес., полученных из питомника Рапполово РАМН, Ленинградская область.

Для воспроизведения хронического нарушения мозгового кровообращения у крыс производили лигирование общих сонных артерий. В момент наложения лигатуры в просвет образующейся петли вставляли гладкий металлический стержень определенного диаметра, который быстро извлекали после затягивания на нем петли. В результате лигирования диаметр просвета сосуда приблизительно соответствует диаметру стержня. Таким образом, используя стержни различного сечения, можно изменять просвет и пропускную способность артерии. Степень сужения сосудов определяли по изменению регионального кровотока. Для исследований использовали, как правило, две степени сужения сонных артерий — на 45–50% (средняя степень сужения) и 85–90% (выраженное сужение). Следует отметить, что даже полная окклюзия обеих общих сонных артерий не приводит к немедленной гибели животных из-за высокой компенсаторной активности вертебральных артерий. Более 50% крыс после полной перевязки сонных артерий выживают в течение двух недель. Контрольным животным проводили ложную операцию (вскрытие мягких тканей, выделение сонных артерий, поднятие их на лигатуру без перевязки, ушивание мягких тканей).

Исследование влияния этанола на условно-рефлекторную деятельность крыс при ишемии головного мозга. Крыс с двусторонним сужением общих сонных артерий обучали условной реакции пассивного избегания (УРПИ) электрокожного раздражения в одной пробе по методике, описанной ранее [5, 9]. Установка состояла из двух отсеков — большого освещенного и малого темного с электрифицированным полом, — соединенных круглым отверстием. Животных помещали в установку (освещенную ее часть) на 3 мин. В течение этого времени регистрировали суммарное время нахождения крысы в обоих отсеках, число заходов в темную часть установки и латентный период (ЛП) первого захождения в темную камеру. В силу своих биологических особенностей крыса предпочитает малоосвещенные места, вследствие этого в освещенной части установки она проводит приблизительно 1/3 времени тестирования, а в затемненном отсеке соответственно 2/3 времени. В конце 3-й мин, когда животное, как правило, находится в темной камере, на ее решетчатый пол подавали электрический ток (50 Гц, 2–3 с, 10 мс, пороговые значения тока, определяемые по вокализации), заставлявший крысу перебежать в освещенный отсек. После этого крысу сразу же из него удаляли. Контрольные тестирования осуществляли последовательным тестированием через 24 ч, 2, 3, 7, 10, 14, 21 и 28 суток после обучения. Животное помещали в установку на 3 мин, регистрируя те же показатели, что и при обучении. Удлинение латентного периода первого захождения в темную камеру, увеличение суммарного времени пребывания в освещенном отсеке и уменьшение числа заходов в темную часть установки трактовали как улучшение сохранения УРПИ, а противоположные изменения указанных показателей — как нарушение сохранения (амнезия навыка). Обучение начинали на 3-и сутки после проведения операции сужения обеих сонных артерий. Контрольными животными служили крысы с ложной операцией.

В отдельной серии исследований крыс с частичной окклюзией общих сонных артерий сразу же после операции переводили на режим полунасильственной алкоголизации, когда единственным источником питья служил 15%-ный раствор этанола. Продолжительность алкоголизации у таких животных составляла 30 дней. Крыс данной группы также обучали УРПИ на 3-й день после операции с последовательным тестированием (проверкой сохранения реакции) через 24 ч, 4, 7, 14, 21 и 28 суток после обучения. Режим алкоголизации в период обучения и тестирования не прерывался.

Содержание катехоламинов (норадреналина и дофамина) в гипоталамусе крыс определяли флуориметрически [7] и в дальнейшем высчитывали коэффициент (соотношение) уровней дофамин/норадреналин.

Данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента, а также дисперсионного анализа по методу ANOVA.

Результаты исследования

Экспериментальная ишемия головного мозга приводила к разнонаправленным изменениям показателей формирования и сохранения УРПИ (табл. 1).

Сужение сонных артерий на 45% вызывает явное улучшение сохранения реакции, максимально проявляемое в первую неделю тестирования УРПИ. В дальнейшем (при тестировании на 14–28-е сутки после обучения) показатели сохранения реакции снижаются.

В противоположность этому, сужение сонных артерий на 85% вызывает четкую амнезию навыка, регистрируемую практически в течение всего периода его тестирования. Однако некоторые показатели сохранения (в частности, суммарное время пребывания в освещенной камере) на 7-е и 28-е сутки несколько увеличивались в сравнении с другими показателями, что указывает на определенную цикличность в характере воспроизведения УРПИ при его последовательном тестировании в течение четырех недель.

Перевод животных на режим полунасильственной алкоголизации непосредственно после проведения операции сужения сонных артерий существенно не влиял на формирование УРПИ и последующее его сохранение при оценке абсолютных значений регистрируемых показателей (табл. 2). Для более детального и тщательного изучения проявлений УРПИ мы использовали показатели отношения значений при тестировании реакции к соответствующим значениям при обучении.

В частности, в табл. 3 приведены суммарные данные по изучению формирования и сохранения УРПИ на основе сопоставления латентных периодов захождения в темную камеру при тестировании и при обучении. Эти показатели более выпукло характеризуют основные закономерности, выявленные в процессе изучения УРПИ при сужении сонных артерий без алкоголизации и с алкоголизацией.

Согласно этим данным, алкоголизация снижала показатели сохранения УРПИ у ложнооперированных животных в сравнении с крысами такой же группы, находившимися на обычном питьевом рационе. У алкоголизованных крыс с сужением сонных артерий на 45% отмечали улучшение сохранения навыка, как и в случае с неалкоголизованными животными, хотя степень улучшения УРПИ по показателям соотношения латентных периодов захождения в темную камеру была достоверно ниже, чем у крыс без алкоголизации. По абсолютным значениям у алкоголизованных крыс с сужением сонных артерий на 85% не наблюдали амнезии УРПИ. В то же время, по показателям отношения латентных периодов захождения в темную камеру при тестировании и обучении у этой группы крыс регистрировали амнезию реакции, хотя она была значительно менее выражена, чем у животных, не подвергшихся алкоголизации.

Таким образом, алкоголизация крыс приводит к уменьшению показателей улучшения сохранения УРПИ в случае сужения сонных артерий на 45% и, наоборот, к уменьшению амнезии УРПИ в случае сужения сонных артерий на 85%. Другими словами, алкоголизация выравнивает (нивелирует) обнаруженные разнонаправленные эффекты сужения сонных артерий.

Обсуждение результатов

В биохимических исследованиях содержания катехоламинов (дофамина, норадреналина) в гипоталамусе крыс найдено, что сужение сонных артерий на 45% достоверно не меняет их уровень на 6, 16 и 30-й день после операции (табл. 4), хотя отмечена тенденция к увеличению содержания норадреналина и уменьшению уровня дофамина.

Сужение артерий на 85%, напротив, несколько уменьшает уровень норадреналина и увеличивает содержание дофамина. Соотношение дофамин/норадреналин при этом достоверно (на 54–65%) повышается. Эти показатели наиболее выражены на 6 и 16-й дни после операции. Несколько иные закономерности выявлены при изучении содержания катехоламинов в гипоталамусе крыс, подвергшихся полунасиленной алкоголизации в течение 30 дней (табл. 5). Видно, что у крыс с сужением сонных артерий на 45% уровень дофамина существенно снижается, особенно на 6 и 16-й день после операции и начала алкоголизации животных. Содержание норадреналина при этом практически не меняется. В противоположность этому, сужение артерий на 85% не меняло содержания дофамина, но достоверно повышало уровень норадреналина во все исследованные сроки после операции. В результате наблюдали сходное снижение соотношения дофамин/норадреналин при сужении артерий на 45 и 85%. На 6-й день исследований это соотношение было ниже, чем у ложнопериоперированных на 173–121%, на 16-й день — на 132–77%, на 30-й день — на 70–31%. Степень снижения была более выраженной у животных с окклюзией артерий на 85%. Интересно отметить, что по мере удлинения срока после операции и сроков алкоголизации выраженность биохимических изменений уменьшается.

Тесная структурная и функциональная связь, существующая между центральной нервной и сосудистой системами мозга лежит в основе взаимосвязанных нарушений этих систем в процессе развития патологических изменений. Вследствие этого становится понятной причина изучения условно-рефлекторной деятельности мозга животных при экспериментальной ишемии. Следует отметить, что такая тонко организованная деятельность мозга, как условно-рефлекторная, немедленно реагирует на изменения функциональной активности мозга, включая его кровоснабжение. Поэтому в качестве объекта исследования мы выбрали элементарный условный рефлекс, каким является УРПИ у крыс, выработанная в одной пробе.

В условиях наших опытов сужение сонных артерий на 45±5% вызывало улучшение сохранения УРПИ, максимально проявляемое в первую неделю тестирования реакции. В дальнейшем (при тестировании на 14–28-е сутки после обучения) показатели сохранения реакции снижаются. В противоположность этому, сужение сонных артерий на 85±5% вызывало амнезию навыка, регистрируемую практически в течение всего периода его тестирования. Алкоголизация крыс в течение месяца после проведения операции двустороннего сужения общих сонных артерий существенно меняет характер формирования и сохранения УРПИ. Основной особенностью при этом является то, что алкоголизация как бы нивелирует обнаруженные нами характерные проявления воспроизведения УРПИ при сужении сонных артерий на 45±5% (улучшение сохранения УРПИ) и на 85±5% (амнезия навыка).

Таблица 1

Влияние экспериментальной ишемии мозга на формирование и сохранение УРПИ у крыс

Группа крыс	Дни тестирования	Показатели сохранения УРПИ		
		ЛП первого захождения в темную камеру, с	Суммарное время пребывания в освещенной камере, с	Число заходов в темную камеру
Контроль (ложнопериоперированные), n=22	При обучении	15,7±2,9	17,9± 2,9	1,1±0,1
	1-й	87,0±13,8	87,0±13,8	0,7±0,1
	3-й	113,7±13,8	113,7±13,8	0,4±0,1
	7-й	102,3±14,0	127,1±14,0	0,5±0,2
	14-й	108,9±10,6	114,2±10,6	0,4±0,1
	21-й	121,4±10,6	121,4±10,6	0,4±0,1
	28-й	90,1±10,4	93,2±10,4	0,6±0,1
Сужение aa.carotis на 45%, n=9	При обучении	14,3±1,3	15,4±1,3	1,2±0,1
	1-й	141,8±20,9*	141,8±20,9*	0,2±0,1
	3-й	141,8±21,1	141,8±21,1	0,2±0,1
	7-й	158,3±26,1*	158,3±26,1*	0,1±0,1*
	14-й	115,1±22,8	115,1±22,8	0,4±0,1
	21-й	118,0±22,6	122,7±22,6	0,5±0,1
	28-й	60,4±22,6	62,3±22,5	0,9±0,3
Сужение aa.carotis на 85%, n=15	При обучении	32,4±8,8	50,2±18,4	1,2±0,2
	1-й	42,6±8,9*	42,6±8,9*	0,9±0,1
	3-й	74,8±23,2*	78,9±23,2*	0,8±0,3
	7-й	77,4±22,5	106,8±22,5	0,6±0,1
	14-й	47,3±22,6**	85,1±22,6	1,0±0,3*
	21-й	60,6±22,6*	84,6±22,6*	1,0±0,3*
	28-й	62,6±22,9	107,1±22,1	0,8±0,1

Примечание. *P<0,05; **P<0,01 по отношению к контролю

В этом случае проявления амнезии УРПИ уменьшались, а стимулирующий эффект на воспроизведение реакции редуцировался. Таким образом, алкоголизация усредняет разнонаправленные эффекты дозированного сужения каротидных артерий.

В биохимических исследованиях найдено, что алкоголизация приводит к повышению содержания дофамина и уменьшению содержания норадреналина в гипоталамусе. Соотношение дофамин/норадреналин при этом увеличивается более чем в 2 раза у ложнопериоперированных крыс

Таблица 2

Влияние алкоголизации на формирование и сохранение УРПИ у крыс с экспериментальной ишемией мозга и без нее

Группа крыс	Дни тестирования	Показатели сохранения УРПИ		
		ЛП первого захождения в темную камеру, с	Суммарное время пребывания в освещенной камере, с	Число заходов в темную камеру
Контроль (ложнопериоперированные), n=22	При обучении	25,0±5,3	26,7±5,5	1,2±0,1
	1-й	102,5±10,4	103,4±10,4	0,5±0,1
	3-й	95,6±10,6	95,6±10,6	0,5±0,1
	7-й	129,2±10,4	135,4±10,4	0,3±0,1
	14-й	114,7±10,4	125,1±10,4	0,5±0,1
	21-й	122,1±10,4	123,2±10,4	0,4±0,1
	28-й	112,2±15,9	112,2±15,9	0,4±0,1
Сужение aa.carotis на 45%, n=9	При обучении	20,9±3,1	25,6±3,7	1,3±0,2
	1-й	113,3±12,4	114,3±12,4	0,5±0,1
	3-й	137,6±12,4*	137,6±12,4*	0,3±0,1
	7-й	150,5±11,9*	150,5±11,9	0,2±0,1
	14-й	148,6±12,2*	157,3±12,2*	0,2±0,1*
	21-й	114,0±12,3	142,4±12,3	0,4±0,2
	28-й	116,3±12,2	117,6±12,2	0,4±0,1
Сужение aa.carotis на 85%, n=15	При обучении	31,3±10,2	31,3±10,2	1,1±0,1
	1-й	98,3±15,5	98,3±15,5	0,5±0,1
	3-й	98,3±15,6	99,1±15,0	0,8±0,2
	7-й	125,5±15,7	127,4±15,7	0,5±0,2
	14-й	129,2±17,4	132,1±17,4	0,4±0,1
	21-й	107,6±20,1	111,8±21,4	0,5±0,1
	28-й	103,9±15,6	107,6±15,7	0,5±0,1

Примечание. *P<0,05 по отношению к контролю

Таблица 3

Влияние сужения обеих сонных артерий и алкоголизации на воспроизведение УРПИ у крыс (суммарные данные по изучению показателей соотношения латентных периодов захождения в темную камеру при тестировании и обучении)

Группа крыс	Дни тестирования					
	1-й	4-й	7-й	14-й	21-й	28-й
А. Без алкоголизации						
Контроль I (ложнопериоперированные)	5,5±0,9	7,2±0,9	6,5±0,9	6,9±0,7	7,7±0,7	5,7±0,7
Сужение aa.carotis на 45%	9,9±1,5*	9,9±1,5	11,0±1,8*	8,0±1,6	8,3±1,6	4,2±1,2
Сужение aa.carotis на 85%	1,3±0,3**	2,3±0,7**	2,4±0,7**	1,5±0,7**	1,9±0,7**	1,9±0,7**
Б. С алкоголизацией						
Контроль II (ложнопериоперированные)	4,1±0,4	3,8±0,4#	5,2±0,4	4,6±0,4#	4,9±0,4#	4,5±0,6
Сужение aa.carotis на 45%	5,4±0,6**	6,6±0,6**	7,2±0,6**	7,1±0,6*	5,5±0,6	5,6±0,6
Сужение aa.carotis на 85%	3,1±0,5**	3,1±0,5	4,0±0,5**	4,1±0,6#	3,4±0,6**	3,3±0,5**

Примечание. *P<0,05; **P<0,01 по отношению к соответствующему контролю. #P<0,05 по отношению к соответствующей группе без алкоголизации

при исследовании на 6 и 16-й день опыта. На 30-й день это соотношение не отличалось от контрольных животных, не подвергавшихся алкоголизации. Кроме того, если при ишемии мы наблюдали повышение соотношения дофамин/норадреналин в основном за счет повышения уровня дофамина, то при алкоголизации это соотношение уменьшается в 1,5–2,7 раза за счет относительного снижения уровня норадреналина и повышения уровня дофамина. Сниженный показатель соотношения дофамин/норадреналин сохраняется вплоть до 30-го дня исследований. Таким образом, алкоголизация приводит к изменению обмена катехоламинов в гипоталамусе, причем уровень дофамина при этом относительно возрастает, а норадреналина уменьшается. Это может свидетельствовать в пользу гипотезы, что обмен дофамина при алкоголизации возрастает, по крайней мере, на первых этапах формирования алкогольной зависимости.

Интенсивность кровотока в сосудах мозга достаточно высока, и в состоянии психического и физического покоя она составляет 55–60 мл/100 г/мин, т.е. около 15% сердечного выброса. При относительно небольшой массе (2% от веса тела) мозг потребляет 20% всего кислорода и 17% глюкозы, которые поступают в организм человека [11]. Интенсивность потребления кислорода мозгом составляет в среднем 3–4 мл/100 г/мин. Критическая величина интенсивности суммарного мозгового кровотока, при которой начинают проявляться признаки необратимых изменений мозгового вещества в связи с недостатком кислорода, составляет около 15 мл/100 г/мин. Уже через 5–7 с после прекращения кровообращения в мозге человек теряет сознание. При ишемии мозга, продолжающейся более 5 мин, отмечается феномен невосстановления кровотока вследствие перекрытия микроциркуляторного русла из-за изменений эндотелия капилляров и отека гли-

Таблица 4

Содержание биогенных аминов в гипоталамусе крыс с хроническим сужением сонных артерий (нмоль/г ткани мозга)

Группа крыс	Дни после операции		
	6-й	16-й	30-й
А. Содержание норадреналина			
Сужение на 45%	0,78 ± 0,13	1,10 ± 0,43	0,77 ± 0,05
Сужение на 85%	0,56 ± 0,04	0,51 ± 0,06	0,64 ± 0,08
Ложнооперированные	0,80 ± 0,12	0,70 ± 0,09	0,58 ± 0,08
Б. Содержание дофамина			
Сужение на 45%	0,99 ± 0,21	0,92 ± 0,15	0,77 ± 0,05
Сужение на 85%	1,32 ± 0,21	1,26 ± 0,27	1,11 ± 0,26
Ложнооперированные	1,14 ± 0,23	1,12 ± 0,48	0,93 ± 0,18
В. Соотношение дофамин/норадреналин			
Сужение на 45%	1,27 ± 0,27	0,84 ± 0,14	1,06 ± 0,21
Сужение на 85%	2,36 ± 0,38*	2,47 ± 0,53*	1,73 ± 0,41
Ложнооперированные	1,43 ± 0,23	1,60 ± 0,69	1,60 ± 0,31

Примечание. *P < 0,05 по отношению к группе ложнооперированных крыс

Таблица 5

Содержание биогенных аминов в гипоталамусе алкоголизованных крыс с хроническим сужением сонных артерий (нмоль/г ткани мозга)

Группа крыс	Дни после операции и начала алкоголизации		
	6-й	16-й	30-й
А. Содержание норадреналина			
Сужение на 45%	0,72 ± 0,18	0,54 ± 0,04	0,87 ± 0,14
Сужение на 85%	1,37 ± 0,12*	1,48 ± 0,13*	1,57 ± 0,07*
Ложнооперированные	0,56 ± 0,08	0,45 ± 0,05	0,69 ± 0,07
Б. Содержание дофамина			
Сужение на 45%	0,65 ± 0,05*	1,18 ± 0,18*	1,04 ± 0,26
Сужение на 85%	1,52 ± 0,28	1,73 ± 0,44	1,46 ± 0,30
Ложнооперированные	1,38 ± 0,25	1,75 ± 0,21	1,09 ± 0,26
В. Соотношение дофамин/норадреналин			
Сужение на 45%	0,90 ± 0,07*	2,19 ± 0,33*	1,20 ± 0,30
Сужение на 85%	1,11 ± 0,20*	1,17 ± 0,30*	0,93 ± 0,19
Ложнооперированные	2,46 ± 0,45	3,89 ± 0,47	1,58 ± 0,38

Примечание. *P < 0,05 по отношению к группе ложнооперированных крыс

альных клеток. В отличие от других органов мозг практически не располагает запасами кислорода [8].

Сосуды мозга способны путем ауторегуляторных механизмов поддерживать кровоток на относительно стабильном уровне при изменении системного артериального давления в пределах 60—180 мм рт.ст. При подъеме артериального давления выше 180 мм рт.ст. возможно резкое расширение артерий мозга, сопровождающееся нарушением функций гематоэнцефалического барьера, возникновением отека и возрастанием интенсивности мозгового кровотока [14]. При относительном постоянстве общего мозгового кровотока локальный кровоток в различных отделах мозга не постоянен и зависит от интенсивности их функционирования. Так, при напряженной умственной работе локальный кровоток в коре головного мозга человека может возрастать в 2—3 раза по сравнению с состоянием покоя. Ауторегуляция мозгового кровотока при изменениях артериального давления осуществляется, главным образом, вследствие изменения просвета резистивных сосудов мозга, в то время как просвет емкостных сосудов изменяется незначительно [17]. В этом процессе участвуют не столько магистральные сосуды, сколько малые резистивные сосуды и артериолы мозга. Этим объясняются возможные различия ауторегуляции мозгового кровотока в различных структурах мозга [1].

Из приведенных выше литературных данных явствует, что этанол, вводимый животным, оказывает, как правило, неоднозначное (часто разнонаправленное) влияние на мозговое кровообращение. Эти данные соответствуют результатам наших экспериментов и в определенной степени могут их объяснить.

Выводы

1. Дозированное сужение обеих сонных артерий вызывает хроническую ишемию головного мозга у крыс, проявляющуюся различными нарушениями условно-рефлекторной деятельности и изменением обмена катехоламинов в мозге животных.

2. Формирование и воспроизведение реакции пассивного избегания зависит от степени ишемии головного мозга: умеренное сужение сонных артерий (на 45 ± 5%) улучшает, а значительное сужение (на 85 ± 5%) нарушает сохранение реакции у крыс.

3. Алкоголизация крыс в течение месяца нивелирует обнаруженные разнонаправленные изменения воспроизведения реакции пассивного избегания: стимулирующий эффект умеренного сужения общих сонных артерий редуцируется, а амнезия навыка при значительном сужении сонных артерий уменьшается. Это сопровождается ускорением обмена дофамина в мозге животных.

Список литературы

1. Влахов В., Бакрачева Н., Гачев Е. Ауторегуляция кровотока в различных структурах мозга // Фармакология мозгового кровообращения (экспериментальное и клиническое изучение). Итоги науки и техники. Сер. Фармакология. Химиотерапевтические средства / Под ред. Р.С.Мирзояна. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т.26. — С.19—33.
2. Зарубина И.В., Миронова О.П., Шабанов П.Д. Триметазин как церебропротектор // Психофармакол. биол. наркол. 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 47—51.
3. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Изменения кровоснабжения мозга и цереброваскулярных рефлексов под влиянием этанола // Фармакология мозгового кровообращения (экспериментальное и клиническое изучение). Итоги науки и техники. Сер. Фармакология. Химиотерапевтические средства / Под ред. Р.С.Мирзояна. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т.26. — С.117—121.
4. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Волобуева Т.И., Романьчева Н.А. Нейромедиаторы в механизме действия цереброваскулярных средств // Фармакология мозгового кровообращения (экспериментальное и клиническое изучение). Итоги науки и техники. Сер. Фармакология. Химиотерапевтические средства / Под ред. Р.С.Мирзояна. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т. 26. — С. 5—19.
5. Любимов Б.И. Использование элементарных оборонительных условных рефлексов для сравнительной оценки психофармакологических средств // Фармакол. и токсикол. — 1965. — Т. 28. — № 4. — С. 399—402.
6. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранников И.А. и др. Начала физиологии. — СПб.: Лань, 2001. — 1088 с.
7. Поздеев В.К. Флюориметрический триоксииндолловый метод определения катехоламинов и 3,4-диоксифенилаланина в мозге // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1980. — Т. 99. — № 5. — С. 628—630.
8. Ткаченко Б.И. Основы физиологии человека. — СПб: Международный фонд истории науки, 1994. — Т. 1. — 567 с. — Т. 2. — 413 с.
9. Шабанов П.Д., Калишевич С. Ю. Биология алкоголизма. — СПб.: Лань, 1998. — 272 с.
10. Яснецов В.В., Крылова И.Н., Проворнова Н.А. Фармакологическая коррекция нарушений мнестических функций, вызванных гипоксией и ишемией головного мозга у крыс // Авиакосм. Экол. Мед. — 1998. — Т. 32. — № 1. — С. 55—60.
11. Balduini W., De Angelis V., Mazzoni E., Cimino M. Long-lasting behavioral alterations following a hypoxic/ischemic brain injury in neonatal rats // Brain Res. — 2000. — 859. — № 2. — P. 318—325.
12. Goldberg R.J., Burchfiel C.M., Benfante R. Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle-aged men // Arch. Intern. Med. — 1995. — 155. — P. 686—694.
13. McCreary S., Miyashita H., Wishart T. et al. Acute ethanol administration and transient ischemia: a behavioral and neuropathological study // Life Sci. — 2000. — 66. — № 14. — P. 1337—1343.
14. Petullo D., Masonic K., Lincoln C. et al. Model development and behavioral assessment of focal cerebral ischemia in rats // Life Sci. — 1999. — 64. — № 13. — P. 1099—1108.
15. Suter P.M., Vetter W. Alcohol and ischemic stroke // Nutr. Rev. — 1999. — 57. — № 10. — P. 310—314.
16. Zhao Y.J., Yang G.Y., Ben-Joseph O. et al. Acute ethanol effects on focal cerebral ischemia in fasted rats // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1998. — 22. — № 3. — P. 717—722.
17. Zola S.M., Squire L.R., Teng E. et al. Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region // J. Neurosci. — 2000. — 20. — № 1. — P. 451—463.

SHABANOV P.D. Russian Military Medical Academy, St. Petersburg

DISORDERS OF THE RAT CONDITIONED REFLEX ACTIVITY DUE TO EXPERIMENTAL ISCHEMIA OF THE BRAIN AND CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION.

The limited narrowing of both carotid arteries (for 45—85%) produces chronic ischemia of the rat brain which is permored with different disorders of conditioned The limited narrowing of both carotid arteries (for 45—85%) produces chronic ischemia of the rat brain which is permored with different disorders of conditioned reflex activity and chanches in turnover of brain catecholamines. The formation and retrieval of passive avoidance response depends on the degree of brain ischemia: moderate narrowing of both carotid arteries (for 45±5%) increases, but significant narrowing (for 85 ± 5%) decreases performance of passive avoidance. Alcoholization of rats during one month levels the contradirectory changes obtained: the stimulating effect of moderate narrowing of both aa.carotis is reduced, while the amnesia of the reaction due to significant narrowing of both carotid arteries is decreased. The dopamine turnover in the rat brain is elevated. Key words: brain ischemia, ethanol, catecholamines, dopamine, noradrenaline. conditioned reflexes, memory disorders.