

На правах рукописи

Шаповалова Вера Вячеславовна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ПИРАМИДНОГО СЛОЯ ГИППОКАМПА ПРАВОГО И ЛЕВОГО
ПОЛУШАРИЙ МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС В НОРМЕ И В
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ТОТАЛЬНОЙ
ИШЕМИИ**

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск-2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Семченко Валерий Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Потапов Алексей Валерьевич

кандидат медицинских наук

*Солонский Анатолий
Владимирович*

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «_____» _____ 2008 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан «_____» _____ 2008.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.В. Герасимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Для нервной системы характерны сложные нейро-трофические взаимодействия, поэтому отделы головного мозга следует рассматривать как единые нейро-глио-сосудистые системы с многочисленными внутрисистемными связями. Структура нейро-глио-сосудистых ансамблей отличается в разных отделах нервной системы и обусловлена их эволюционными, онтогенетическими, морфологическими и функциональными особенностями (Боголепов Н.Н. и др., 2001; Фрумкина Л.Е., Хаспеков Л.Г., 2003; Кузин А.В. и др., 2004; Аврущенко М.Ш. и др., 2006). Для формирования комплексного представления о процессах, происходящих в мозге, необходимо изучение структурно-функциональных взаимоотношений между популяцией нейронов и системой глиально-трофического окружения в норме и под влиянием экстремальных факторов (Логвинов С.В. и др., 1994, Аврущенко М.Ш. и др., 2000, 2003, 2006; Коржевский Д.Э. и др., 2004, 2007; Martins E.F., 2001).

Парные образования мозга отличаются по морфологическим или функциональным признакам и могут играть разную роль как в нормальной жизнедеятельности организма, так и в возникновении, развитии и течении патологического процесса (Левшина И.П. и др., 1977; Буклина С.Б., 2000; Новикова М.Р. и др., 2000, 2003; Артюхина Н.И., Саркисова К.Ю., 2004; Червяков А.В., Фокин В.Ф., 2006). Одним из таких отделов является гиппокамп, которому приписывают важную роль в механизмах внимания и памяти (Виноградова О.С., 1975, 2000; Симонов П.В., 1993; Стаховская А.В., 2000; Архипов В.И., 2004; Daumas S., 2005). Исследования гиппокампа правого и левого полушарий на тканевом, клеточном, ультраструктурном и молекулярном уровнях являются единичными (Буреш Я. и др., 1998; Артюхина Н.И., Саркисова К.Ю., 2004).

Изучение особенностей реакций различных отделов головного мозга на ишемию, выявление закономерностей структурно-функциональной реорганизации нейронных сетей, межнейронных контактов, нейро-глиальных взаимоотношений и микрососудистой сети является важной нейробиологической проблемой. Более глубокое системное изучение реактивных изменений мозга необходимо для теоретического обоснования целенаправленного воздействия на механизмы пато- и саногенеза в процессе реабилитации больных с ишемическим повреждением центральной нервной системы (Ярыгин Н.Е., Ярыгин В.Н., 1973; Сотников О.С. и др., 1994; Крыжановский Г.Н., 1997, 1999; Семченко В.В. и др., 1999, 2008, Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001, Алексеева Г.В. и др., 2003; Суслина З.А., Танащян М.М., 2005; Dobkin В.Н., 2004; Butefisch С.М., 2006; Duffau Н., 2006).

Учитывая высокую долю неврологических заболеваний, связанных с нарушением мозгового кровообращения, представляется важным выявление влияния право- и левосторонних структурных изменений гиппокампа,

являющегося регулятором мотиваций и эмоций, обучения и памяти, на особенности течения постишемической энцефалопатии, поиск возможности ее профилактики и коррекции.

Цель исследования. Выявить структурно-функциональную организацию цито- и ангиоархитектоники пирамидного слоя гиппокампа правого и левого полушарий мозга белых крыс в норме и в восстановительном периоде после острой тотальной ишемии.

Задачи исследования:

1. Изучить строение нейро-глио-сосудистых ансамблей пирамидного слоя полей СА1, СА3 и СА4 гиппокампа правого и левого полушарий мозга белых крыс в норме.

2. Изучить особенности реактивных, деструктивных и компенсаторно-восстановительных изменений в нейрональной и глиальной популяциях и микрососудистой сети пирамидного слоя гиппокампа правого и левого полушарий головного мозга крыс в различные сроки (через 1, 3, 7, 14, 28 суток) постишемического периода.

3. Определить особенности реорганизации ультраструктуры нейронов, синапсов, глиоцитов и капилляров пирамидного слоя гиппокампа правого и левого полушарий головного мозга крыс в постишемическом периоде.

4. Провести сравнительный анализ структурно-функциональных изменений нейро-глио-сосудистых ансамблей гиппокампа правого и левого полушарий головного мозга в различные сроки после перенесенной острой тотальной ишемии.

5. Определить особенности нарушения и восстановления психоневрологического статуса и ориентировочно-исследовательской деятельности животных в различные сроки постишемического периода и сопоставить их с морфологическими изменениями гиппокампа.

Новизна исследования. Впервые проведен сравнительный комплексный анализ нейро-глио-сосудистых ансамблей полей СА1, СА3 и СА4 гиппокампа правого и левого полушарий головного мозга белых крыс в норме и в восстановительном периоде после острой тотальной ишемии. Установлена динамика реактивных, деструктивных и компенсаторно-восстановительных изменений нейронов, глиоцитов и микрососудов пирамидного слоя гиппокампа после перенесенной острой тотальной ишемии. Изучена взаимосвязь между состоянием глиального окружения и гемокapиллярной сети и степенью повреждения и восстановления нейронов и межнейронных связей в постишемическом периоде. В результате системного статистического анализа данных, полученных при детальном морфометрическом исследовании, впервые выявлена асимметричная реорганизация микрососудистой сети и нейронов поля СА3 гиппокампа правого и левого полушарий в постишемическом периоде.

Теоретическое и практическое значение работы. Показано, что в норме в разных полях гиппокампа правого и левого полушарий существуют особенности в организации нейро-глио-сосудистых ансамблей пирамидного слоя. Для поля СА1 характерно плотное расположение большого количества мелких пирамидных нейронов, преимущественно нормохромных и свободных. Соотношение глиоцитов и нервных клеток достигает 1:4. Поле СА3 содержит значительно меньше нейронов за счет снижения числа нормохромных свободных клеток, соотношение глиоцитов и нейронов составляет 1:2. Для поля СА4 характерна наименьшая численная плотность нейронов и высокое содержание крупных глиоцитов, что обуславливает наибольший нейро-глиальный индекс. Наибольшая численная плотность гемокapилляров и длина микрососудистой сети отмечаются в поле СА1 гиппокампа левого полушария, наименьшая – в полях СА4 гиппокампа обоих полушарий. Малый диаметр гемокapилляров и их низкая объемная плотность являются причиной небольшого объема крови в капиллярном русле, а значительный диаметр удельной зоны перикапиллярной фильтрации компенсирует ограниченную площадь обменной поверхности капилляра с окружающей тканью мозга

Установлено, что поля СА1, СА3 и СА4 обладают разной чувствительностью к действию ишемии. Наиболее ранимым является поле СА1, где наблюдается редукция численной плотности нейронов, увеличение количества гипохромных нейронов и клеток-теней, значительная реорганизация нейро-глиальных взаимоотношений и гемокapиллярной сети. Наиболее устойчивым остается пирамидный слой поля СА4. Изменения в его цито- и ангиоархитектонике носят кратковременный и невыраженный характер. В поле СА3 изменения раньше выявляются в левом полушарии, а в правом носят отсроченный характер, что проявляется в виде структурной асимметрии реагирования гемокapилляров через 7 суток и нейронов через 14 суток постишемического периода. Нейроны полей СА1 и СА3 гиппокампа правого полушария находятся в большей зависимости от глиального окружения и состояния гемокapиллярной сети по сравнению с соответствующими отделами левого полушария.

Полученные данные об особенностях организации и закономерностях реорганизации нейро-глио-сосудистых ансамблей пирамидного слоя гиппокампа в норме и в постишемическом периоде являются частью фундаментальных исследований в области нейробиологии и послужат теоретической базой для целенаправленного изыскания способов регуляции функций мозга, разработки патогенетически обоснованной профилактики и терапии постишемической энцефалопатии.

Фактические данные настоящего исследования и теоретические положения, разработанные на их основе, могут быть использованы в педагогическом процессе на кафедрах гистологии, цитологии и эмбриологии, патологической физиологии, патологической анатомии, неврологии,

анестезиологии и реаниматологии высших медицинских учебных заведений при изучении вопросов морфологии и функционирования нервной ткани, органов центральной нервной системы в условиях нормы и при диффузно-очаговых повреждениях в постишемическом периоде.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для гиппокампа правого и левого полушарий головного мозга белых крыс в норме на фоне симметричной организации цитоархитектоники пирамидного слоя характерна гетерогенность в строении нейрональной популяции разных полей гиппокампа и вариабельность нейро-глиальных и нейровазальных отношений.
2. Структурно-функциональная реорганизация нейронов полей СА1 и СА3 гиппокампа правого полушария в постишемическом периоде в большей степени зависит от состояния глиальной популяции и гемокapиллярной сети, по сравнению с левым полушарием и полями СА4
3. Реорганизация пирамидного слоя гиппокампа в восстановительном периоде после острой тотальной ишемии в полях СА1 и СА4 носит преимущественно симметричный характер. В поле СА3 выявляются межполушарные отличия в изменении ангиоархитектоники через 7 и цитоархитектоники через 14 суток постишемического периода.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на «Всероссийском открытом конкурсе на лучшую студенческую научную работу» (Москва, 2001), Всероссийской конференции «Пластичность и структурно-функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований мозга» (Москва, 2003); Всероссийской научной конференции «Реактивность и пластичность гистологических структур в нормальных, экспериментальных и патологических условиях» (Оренбург, 2003); Международном симпозиуме «Гиппокамп и память» (Пушино, 2006); Всероссийской конференции с международным участием «Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга» (Москва, 2006); межвузовской научно-практической конференции «Роль свободнорадикальных процессов в физиологии и патологии» (Омск, 2007), Всероссийской научной конференции «Критические и терминальные состояния, постреанимационная болезнь (патогенез, клиника, лечение)» (Москва, 2007), научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний» (Омск, 2008), международной конференции «Морфогенез в эволюции, индивидуальном развитии и эксперименте» (Тюмень, 2008).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 – в журналах перечня ВАК.

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Общий объем диссертации составляет 187 страниц машинописного текста, фактически

данные иллюстрированы 43 рисунками, 26 таблицами. Указатель литературы включает 286 источников, из них иностранных – 125. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент выполнен на 164 крысах самцах массой 200-250 г в осенне-зимний период на базе лаборатории экспериментального отдела ЦНИЛ Омской государственной медицинской академии (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Т.И. Долгих). В качестве модели тотальной ишемии головного мозга использовали 10-минутное пережатие сосудистого пучка основания сердца с помощью Г-образного стального крючка по В.Г.Корпачеву с соавт. (1982) под ингаляционным эфирным наркозом на 103 животных. Реанимационные мероприятия осуществляли при помощи наружного массажа сердца и искусственной вентиляции легких.

Контролем служили интактные наркотизированные животные. Группа сравнения включала ложнопериорированных крыс, которым под эфирным ингаляционным наркозом проводили интубацию трахеи, разрез кожи длиной 4-5 мм на уровне второго межреберья справа по парастеральной линии, введение крючка в грудную полость без пережатия сосудистого пучка сердца.

В постишемическом периоде осуществляли оценку общего состояния животных по 100-балльной шкале (Лысенков С.П. и др., 1982) Для изучения особенностей асимметрии пространственной ориентации применяли методику свободного выбора направления в Г-образном лабиринте (Бианки В.Л. и др., 1990). Для выявления нарушений памяти и способности к обучению использовали методику пространственного распознавания (Буреш Я. и др., 1991).

Для изучения популяций нейронов и глии гиппокампа мозг животных основной группы и ложнопериорированных животных забирали через 1, 3, 7, 14 и 28 суток после воздействия (Добровольский Г.А., 1981). Кусочки мозга фиксировали 10% нейтральным формалином и заливали в парафин по общепринятой методике (Меркулов Г.А., 1969; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Фронтальные срезы толщиной 7 мкм, соответствующие рисункам 20-22 стереотаксического атласа мозга взрослой крысы G.Paxinos, Ch.Watson (1982) (bregma 2.8-3.8 mm), окрашивали тионином по методу Ниссля (Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996; Семченко В.В. и др., 2006).

С помощью окулярной сетки площадью $9525,76 \text{ мкм}^2$ подсчитывали общую численную плотность нейронов и глиоцитов на симметричных участках полей СА1, СА3 и СА4 гиппокампа правого и левого полушарий. Определяли количество гиперхромных сморщенных, гиперхромных несморщенных, нормохромных, гипохромных нейронов и клеток-теней. Для каждого типа клеток учитывали количество свободных нейронов и нейронов, имеющих

сателлитную глию. Рассчитывали нейро-глиальный индекс как отношение общего числа глиоцитов к числу нейронов на единице площади. Все количественные показатели пересчитывали на 1 мм^2 пирамидного слоя гиппокампа.

На цифровых изображениях исследуемых областей с помощью встроенных инструментов “Photoshop CS” при увеличении $\times 1000$ измеряли площадь тел нейронов, площадь ядер нейронов и глиоцитов. Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) для нейронов рассчитывали как частное от деления площади ядра и площади цитоплазмы. Определяли продольный (D1), поперечный (D2) и средний (Dcp) диаметры тела нейронов и ядер глиоцитов. Объем перикариона нейрона (V_n) и ядра глиоцита (V_g) вычисляли по формуле, предложенной Г.Г. Автандиловым (2002). Площадь собственной зоны васкуляризации нейрона рассчитывали по формуле овала (Кузин А.В. и др., 2004).

Для изучения структурно-функционального состояния микрососудистой сети использовали метод выявления его компонентов путем перфузии сосудов мелкодисперсной контрастной массой через 1, 3, 7, 14 и 28 суток постишемического периода (Ганнушкина И.В., 1973; Семченко В.В., Классен Н.Н., 1982; Горчаков В.Н. 1997). Мозг извлекали из полости черепа и дофиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Изготавливали фронтальные срезы толщиной 40 мкм и окрашивали их по методу Ниссля для выявления необходимых отделов гиппокампа.

На цифровых изображениях симметричных участков полей СА1, СА3 и СА4 гиппокампа с помощью программы “Photoshop CS” при увеличении $\times 400$ проводили морфометрическую оценку микрососудистого русла по методу С.М.Блинкова, Г.Д.Моисеева (1961). Определяли численную плотность капилляров (на 1 мм^2), длину капилляров (L) в единице объема ($\text{мм}/\text{мм}^3$), внутренний диаметр капилляров (Dк), объемную плотность капилляров (V_{vk}) ($\text{мм}^3/\text{мм}^3$) (Мотавкин П.А. и др., 1983), численную плотность бифуркаций микрососудов. Рассчитывали удельную площадь контактной поверхности сосудов с телом нейрона (S_s), диаметр удельной зоны перикапиллярной фильтрации (Dpf), объем крови в капиллярном русле 1 мм^3 ткани мозга (V_b), количество крови, приходящейся на единицу поверхности капилляра (V_{b1}). Данные показатели позволяют оценить степень обеспечения трофических потребностей окружающей капилляр нервной ткани и гемодинамику капилляров (Мотавкин П.А. и др., 1983; Васильев Ю.Г. и др., 2000; Кузин А.В. и др., 2004).

Для электронномикроскопического исследования головной мозг животных фиксировали перфузионным способом 4% раствором параформальдегида, приготовленным на среде Хенкса (рН - 7,4), в течение 15 минут с последующей дофиксацией в течение 2 часов погружным способом. Выделяли поля СА1, СА3 и СА4 гиппокампа правого и левого полушарий,

промывали в фосфатном буфере, контрастировали в 1% растворе четырехоксида осмия и заключали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие (70-100 нм) и полутонкие (около 1 мкм) срезы готовили на ультрамикротоме УМТП-4 и «Ultracut-E» (фирма Reichert-Jung). Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Просмотр и фотографирование ультратонких срезов производили на электронных микроскопах «ЭМВ-100ЛМ» и «Hitachi-600Н» при увеличении 7000-25000. На микрофотографиях проводили общую оценку нейропиля, цитоплазмы и ядра нервных, глиальных клеток и компонентов стенки капилляров.

Полученные в работе количественные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа (Славин М.Б., 1989) с использованием программ "Microsoft Excel" и "Statistica 6.0" (Боровиков В.П., 2001; Реброва О.Ю., 2002), согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных (Гланц С., 1998).

Различия между независимыми выборками определяли с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Для категориальных переменных применяли Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Спирмена. Графически материал представлен как медиана \pm среднее квартильное отклонение ($Me \pm Q$). $Q = \frac{1}{2} ((Q_1 - Me) + (Me - Q_2))$, где Q_1 – верхний квартиль, Q_2 – нижний квартиль (Гланц С., 1998).

Все эксперименты и исследования выполнены на базе Омской государственной медицинской академии (кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ЦНИЛ, зав. ЦНИЛ – д.м.н. Т.И. Долгих) и частично в лаборатории ультраструктуры и патоморфологии института молекулярной биологии научного центра «Вектор» МЗ РФ (зав. лабораторией – д.б.н. Е.И.Рябчикова). Эксперимент, изготовление гистологических препаратов и морфометрический анализ выполнены лично автором. Статистическая обработка материала осуществлена при консультативной помощи д.м.н. Степанова С.С.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе животных, несмотря на симметричность организации цитоархитектоники пирамидного слоя гиппокампа правого и левого полушарий, наблюдалась гетерогенность в строении разных полей гиппокампа и варибельность нейро-глиальных отношений (табл. 1). Для поля СА1 характерно плотное расположение большого количества мелких пирамидных нейронов, преимущественно нормохромных и свободных. Соотношение глиоцитов и нервных клеток достигало 1:4. Глиальные клетки располагались чаще по периферии пирамидного слоя, реже встречались глиоциты среди плотно расположенных нейронов. Низкий нейро-глиальный индекс является одним из

факторов, обуславливающих селективную чувствительность поля СА1 к действию экстремальных факторов.

Таблица 1

Морфометрическая характеристика нейрональной и глиальной популяций пирамидного слоя гиппокампа в контрольной группе ($Me \pm Q$)

Показатель	Гиппокамп правого полушария			Гиппокамп левого полушария		
	СА1	СА3	СА4	СА1	СА3	СА4
Численная плотность нейронов/мм ²	3464±315	1997±184 ***	1312±158 ***^	3466±394	1995±184 ***	1260±105 ***^
Средний диаметр нейронов (мкм)	8,9±0,9	13,3±1,0 ***	13,3±1,5 ***	9,13±0,7	13,1±1,0 ***	13,6±1,7 ***
Объем перикариона (мкм ³)	2999±900	9610±2247 ***	9561±3108 ***	3076±722	9231±2290 ***	10443±4084 ***
ЯЦО	0,93±0,2	0,59±0,1 ***	0,45±0,09* ***^	0,84±0,2	0,57±0,1 ***	0,44±0,1 ***^
Нормохромные нейроны (на 1 мм ²)	3023±413	1536±190 ***^	941±141 ***	3037±369	1488±268 ***^	857±65***
Свободные нейроны (на 1 мм ²)	2991±420	1541±90 ***	838±123 ***^	2912±355	1525±213 ***	809±73 ***^
Нейро-глиальный индекс	0,29±0,07	0,55±0,1 ***	0,84±0,14 ***^	0,30±0,08	0,56±0,1 ***	0,82±0,1 ***^
Объем ядер глиоцитов (мкм ³)	255±124	236±113	306±91^^	249±136	318±88 **	397±103 ***^

Примечание: даны только показатели со статистически значимыми различиями. * - различия с полем СА1 (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$); ^ - различия между полями СА3 и СА4 (^ - $p < 0,05$, ^^ - $p < 0,01$, ^^ - $p < 0,001$). Критерий Колмогорова-Смирнова для независимых выборок.

Поле СА3 содержало значительно меньше нейронов за счет снижения числа нормохромных свободных клеток, соотношение глиоцитов и нейронов составляло 1:2. По сравнению с другими отделами гиппокампа, для поля СА4 была характерна наименьшая численная плотность нейронов и высокое содержание глии, что обуславливало наибольший нейро-глиальный индекс. С глиоцитами, которые имели более крупные ядра в этом поле, контактировали 38,2% нейронов гиппокампа правого полушария и 37,4% - левого.

При изучении микрососудистой сети в контрольной группе животных выявлены различия в степени васкуляризации различных полей пирамидного слоя гиппокампа правого и левого полушарий (табл. 2). Наибольшая численная плотность гемокapилляров и длина микроциркуляторного русла отмечались в поле СА1 гиппокампа левого полушария (на 10,8% выше по сравнению с гиппокампом правого полушария, $p < 0,025$, критерий Колмогорова-Смирнова).

Малый диаметр капилляров и низкая объемная плотность являлись причиной небольшого объема крови в капиллярном русле, а значительный диаметр удельной зоны перикапиллярной фильтрации компенсировал ограниченную площадь обменной поверхности капилляра с окружающей тканью мозга.

Таблица 2

Морфометрическая характеристика микрососудистой сети пирамидного слоя гиппокампа в контрольной группе ($Me \pm Q$)

Показатель	Гиппокамп правого полушария			Гиппокамп левого полушария		
	CA1	CA3	CA4	CA1	CA3	CA4
Численная плотность капилляров/ mm^2	232,1± 28,6	235,7± 17,9	214,3± 28,6	250,0± 21,4 [#]	236,4± 25,0	221,4± 48,9*
L (mm/mm^3)	487,0± 71,6	448,8± 64,8	449,1± 50,0	514,3± 40,8 [#]	473,0± 63,0	453,3± 34,3*
Ss (mm^2)	3,3±0,5	3,1±0,4	3,0±0,5	3,4±0,4	3,3±0,5	3,0±0,7*
Svp (mkm^2)	2724,8± 83,3	3142,9± 105,3***	3124,0± 148,0***	2743,7± 64,1	3122,3± 104,0***	3173,1± 170,9***
Drp (mkm)	1209,4± 182,5	1310,8± 154,7	1352,5± 253,8	1163,9± 115,5	1226,7± 214,0	1338,1± 263,8*

Примечание: даны только показатели со статистически значимыми различиями. * - различия между секторами (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$); # - различия между правым и левым полушарием гиппокампа ($p < 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова).

В группе ложнооперированных животных на протяжении 3 суток после воздействия наблюдалось уменьшение объемов нейронов и глиоцитов, увеличение количества гипохромных нейронов и нейро-глиального индекса в поле CA1, снижение численной плотности капилляров в поле CA1 гиппокампа левого полушария, что приводило к сглаживанию межполушарных отличий длины гемокapиллярной сети. В последующем различия с показателями контрольной группы нивелировались.

В основной группе животных на протяжении 28 суток постишемического периода в пирамидном слое гиппокампа правого и левого полушарий статистически значимо изменялись все морфометрические параметры, характеризующие нейрональную и глиальную популяции, микрососудистую сеть и трофическое обеспечение нейронов. Исключение составляло содержание клеток-теней (критерий Краскела-Уоллиса = 0,0, $p = 1,0$) во всех изученных полях обоих полушарий, нормохромных нейронов (6,44, $p = 0,17$) в поле CA1 гиппокампа левого полушария, гипохромных нейронов (6,3, $p = 0,18$) справа и свободных нейронов (62,85, $p = 0,58$) слева в поле CA3, показатель численной плотности нейронов в поле CA4 обоих полушарий.

Проведенный нами морфометрический анализ состава нейрональной популяции полей CA1, CA3 и CA4 гиппокампа правого и левого полушарий в постишемическом периоде позволил выявить общие закономерности и специфические особенности реакции нейронов различных областей на ишемию. Для всех изученных полей гиппокампа типичным ответом ишемии являлось увеличение содержания обратимо измененных нейронов. Однако динамика структурных проявлений этих изменений в различные сроки и в различных отделах гиппокампа значительно отличалась.

Наибольшая редукция численной плотности нейронов происходила в поле CA1 (рис. 1). Она выявлялась уже через 1 сутки постишемического

периода (25% от контрольных показателей в гиппокампе правого полушария и 25,5% - в гиппокампе левого, $p < 0,001$, критерий Колмогорова-Смирнова) и прогрессировала на протяжении изученного срока, нося преимущественно симметричный характер. К концу изученного периода дефицит нейрональной популяции составил 37,% от контрольных показателей справа и 22,7% слева ($p < 0,001$), но происходило восстановление численной плотности гемокapилляров в гиппокампе правого полушария, слева их количество оставалось ниже контрольных показателей. В связи с выраженной редукцией нейрональной популяции участки выпавших нейронов замещались глиальными клетками. У 2 животных наблюдался глиоз пирамидного слоя поля CA1.

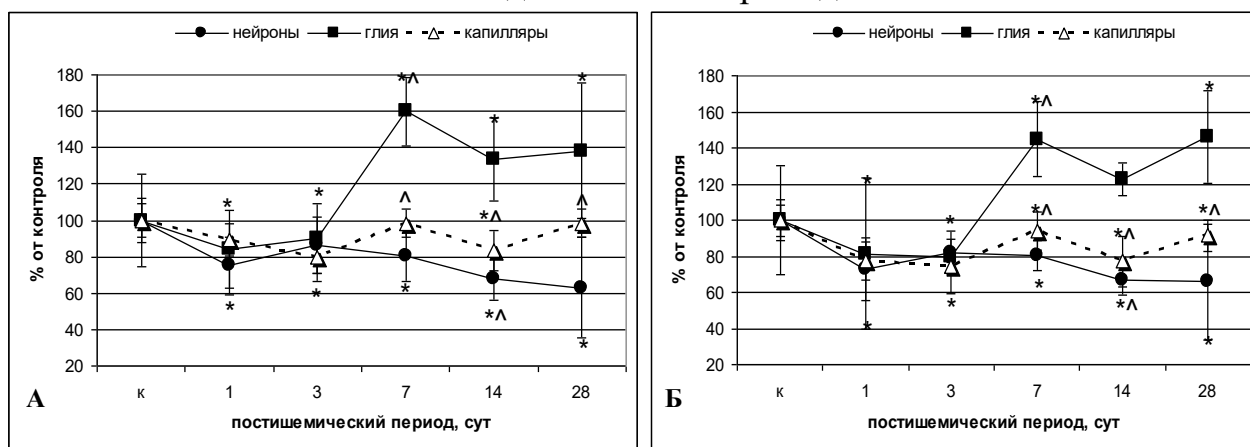


Рис. 1. Соотношение нейронов, глиоцитов и капилляров на единицу площади пирамидного слоя поля CA1 гиппокампа. А – гиппокамп правого полушария, Б – гиппокамп левого полушария. Примечание для рис.1-7: * - различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, ^ - по сравнению с предыдущим сроком, # - по сравнению с противоположным полушарием, $p < 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова.

Таким образом, соотношение нейронов, глиоцитов и капилляров значительно отличалось от контрольных показателей и составляло справа – 9,5:6,2:1, слева – 10:7:1. На протяжении постинемического периода наблюдалась сильная корреляционная связь между численной плотностью нейронов и капилляров справа ($r=0,8$, $p < 0,05$) и глиоцитов и капилляров слева ($r=0,92$, $p < 0,05$). Соотношение свободных нейронов и нейронов, контактирующих с глиоцитами, изменялось через 14 суток после перенесенной ишемии: в популяции снижалась доля свободных нейронов, вероятно, за счет изгибели.

Комплекс реактивных и деструктивных изменений в нейронах и глиальных клетках формировался в течение первых суток постинемического периода (рис. 2). На протяжении исследованного периода в поле CA1 происходило снижение абсолютного числа нормохромных нейронов, однако доля их в популяции практически не изменялась. Отмечалась сильная корреляционная связь между общей численной плотностью нейронов и количеством нормохромных клеток ($r=1,0$, $p < 0,05$), а также между количеством нормохромных клеток и свободных нейронов (справа $r=0,9$, $p < 0,05$, слева $r=0,77$, $p < 0,05$).

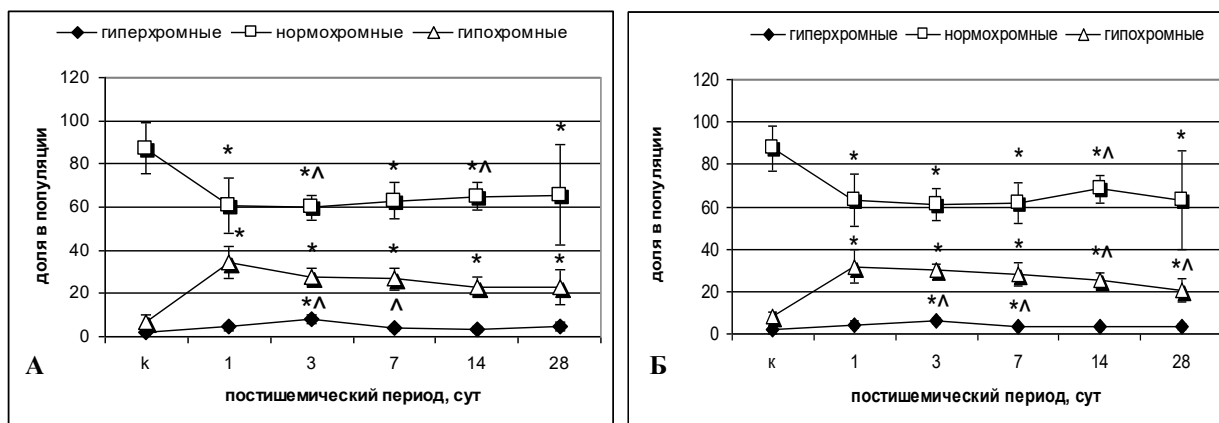


Рис. 2. Соотношение типов реактивно измененных нейронов в популяции пирамидного слоя поля СА1 на протяжении постинишемического периода. А – гиппокамп правого полушария, Б – гиппокамп левого полушария.

Наиболее характерной реакцией для этого поля было увеличение содержания гипохромных нейронов, в которых выявлялось уменьшение числа всех органелл цитоплазмы без каких-либо деструктивных явлений и отсутствие конденсации хроматина в ядрах. Отмечалась сильная корреляционная связь между количеством гипохромных клеток и числом свободных нейронов ($r=0,9$, $p<0,05$) и численной плотностью глиоцитов ($r=0,7$, $p<0,05$) справа и между количеством гипохромных клеток и числом свободных нейронов ($r=0,8$, $p<0,05$) и нейро-глиальным индексом ($r=0,8$, $p<0,05$) слева.

Количество гиперхромных нейронов в поле СА1 нарастало в течение 3 суток постинишемического периода и к концу срока составляло 7,9% от нейрональной популяции справа и 6% слева (различия статистически значимы между полушариями, $p<0,05$). Затем их число уменьшалось и через 28 суток не отличалось от контрольных показателей. Гиперхромные сморщенные нейроны появлялись через 1 сутки после ишемии, их количество было больше в левом полушарии почти в 2 раза ($p<0,05$), через 3 суток их число выравнивалось, увеличивалось на протяжении исследованного периода и через 28 суток составляло 4,7% от нейрональной популяции в гиппокампе правого полушария и 6,1% в гиппокампе левого. Клетки-тени формировались через 3 суток после перенесенной ишемии в гиппокампе левого полушария, а в гиппокампе правого – только через 14 суток и их количество было почти в 2 раза меньше ($p<0,05$). Через 28 суток число клеток-теней выравнивалось, они занимали 3% от нейрональной популяции. Наблюдалась сильная корреляционная связь между содержанием необратимо измененных нейронов и другими типами клеток в гиппокампе правого полушария ($r=0,9$, $p<0,05$), а в гиппокампе левого только с числом гипохромных нейронов ($r=0,8$, $p<0,05$).

Нарушение проходимости микрососудистой сети на протяжении 3 суток постинишемического периода приводило к уменьшению объема крови в капиллярном русле. Сокращение площади обменной поверхности гемокapилляров (на 12,1% справа и 14,7% слева по сравнению с контролем,

$p < 0,01$) приводило к увеличению объема крови на единицу этой площади (на 6 и 9,6% соответственно, $p < 0,01$), что в гиппокампе правого полушария влияло на поддержание общей численной плотности нейронов и сохранение их функционального состояния ($r = 0,7$, $p < 0,05$).

На протяжении постишемического периода наблюдалась сильная отрицательная корреляционная связь между диаметром гемокapилляров и объемом нейронов и глиии, а также зоной их васкуляризации (справа $r = -0,9$, слева $r = -1,0$, $p < 0,05$). Размеры нейронов на протяжении данного периода уменьшались, и через 7 суток объем клеток составлял 64,1% от контрольного в гиппокампе правого полушария и 58,9% - в гиппокампе левого ($p < 0,001$).

В восстановительном периоде после острой тотальной ишемии происходило увеличение количества искривлений (через 14 суток) и бифуркаций (через 3 суток) микрососудов, они становились более извитыми (на протяжении с 3 по 14 сутки). Численная плотность искривлений микрососудов в гиппокампе правого полушария находилась в сильной корреляционной связи с общей численной плотностью нейронов ($r = 0,9$, $p < 0,05$), а также со всеми типами морфологически измененных клеток ($r = 0,8-1,0$, $p < 0,05$) и свободными нейронами ($r = 0,8$, $p < 0,05$). В гиппокампе левого полушария сильная связь наблюдалась между численной плотностью искривлений микрососудов и необратимо измененными нейронами ($r = 0,8$, $p < 0,05$) и гипохромными клетками ($r = 0,85$, $p < 0,05$). Показатель численной плотности бифуркаций микрососудов находился во взаимосвязи с количеством гиперхромных сморщенных ($r = 0,9$, $p < 0,05$) и гипохромных нейронов ($r = 0,9$ в гиппокампе правого полушария и $r = -0,8$ в гиппокампе левого, $p < 0,05$).

Редукция численной плотности нейронов в поле СА3 носила отсроченный характер по сравнению с нейронами поля СА1, что могло быть связано с высоким содержанием в популяции гиперхромных несморщенных нейронов. В норме соотношение нейронов, глиоцитов и гемокapилляров в поле СА3 составляло 8,5:4,6:1 (рис. 3).

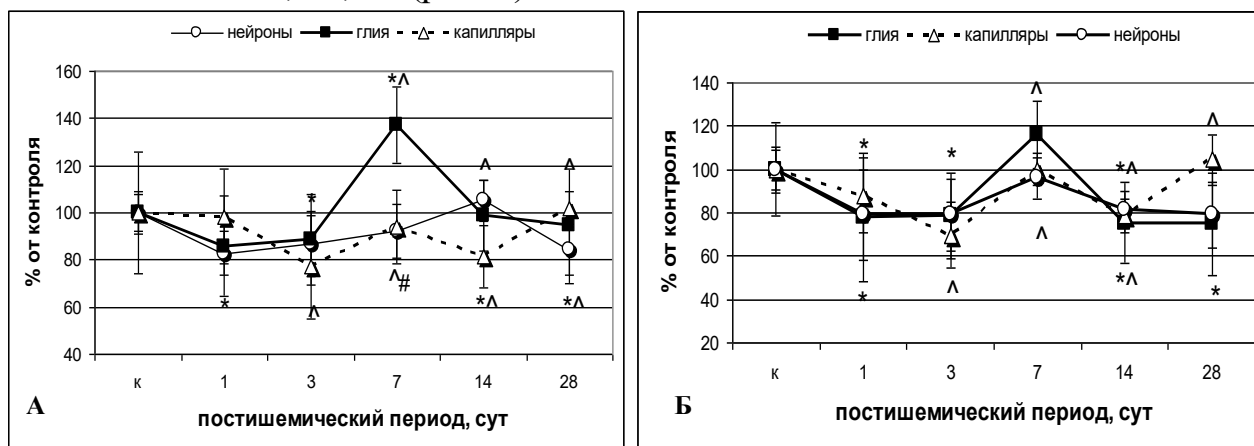


Рис. 3. Соотношение нейронов, глиоцитов и капилляров на единицу площади пирамидного слоя поля СА3 гиппокампа в постишемическом периоде. А – гиппокамп правого полушария, Б – гиппокамп левого полушария.

Количество перфузируемых тушью капилляров через 7 суток постишемического периода восстанавливалось в поле СА3 до контрольных значений в гиппокампе левого полушария, а справа увеличивалось на 7% по сравнению с предыдущим сроком ($p < 0,01$), но оставалось значительно ниже по сравнению с противоположным полушарием (на 25,7%, $p < 0,05$). Таким образом, соотношение нейрон-глиоцит-капилляр в гиппокампе правого полушария составляло 10,2:7,9:1, в гиппокампе левого – 8,1:5,4:1.

Через 14 суток постишемического периода усиливались межполушарные различия реорганизации цитоархитектоники поля СА3. Редукция капиллярной сети была более выражена в гиппокампе левого полушария, где численная плотность капилляров снижалась на 21,5% по сравнению с предыдущим сроком ($p < 0,001$). Это приводило к гибели части нейронов поля СА3 слева (на 25,5% по сравнению с предыдущим сроком, $p < 0,05$), в то время как справа нейрональная популяция оставалась относительно сохранной (различия между полушариями 22,5%, $p < 0,05$). Снижение численной плотности нейронов происходило преимущественно за счет гибели свободных клеток. В левом полушарии наблюдалась и большая редукция популяции глиоцитов (на 19,6% по сравнению с правым полушарием, $p < 0,05$). Таким образом, соотношение нейронов, глиоцитов и капилляров составляло 11,4:5,5:1 в гиппокампе правого полушария и 8,8:4,4:1 – в гиппокампе левого.

Через 28 суток после перенесенной ишемии межполушарная асимметрия цито- и ангиоархитектоники сглаживалась за счет редукции свободных нейронов в гиппокампе левого полушарии. Справа установлена сильная корреляционная связь между численной плотностью нейронов и глиоцитов ($r = 0,8$, $p < 0,05$), числом глиоцитов и количеством нейронов с сателлитной глией ($r = 0,7$, $p < 0,05$), численной плотностью капилляров и свободных нейронов ($r = -0,8$, $p < 0,05$). В левом полушарии взаимосвязь между этими показателями была выражена слабо.

Характерной реакцией для этого поля, в отличие от поля СА1, было увеличение количества гиперхромных нейронов (рис. 4). Количество необратимо измененных нейронов нарастало на протяжении изученного постишемического периода. Сморщенные гиперхромные нейроны появлялись через сутки после перенесенной ишемии, через 3 суток их число резко увеличивалось, занимая 8,7% нейрональной популяции справа и 6% слева. В гиппокампе левого полушария их было на 36,6% меньше по сравнению с правым ($p < 0,01$). В это же время обнаруживались клетки-тени, занимающие 1% популяции. Через 7 суток количество сморщенных нейронов в правом полушарии возрастало, и межполушарная асимметрия сглаживалась. Через 14 суток численная плотность сморщенных нейронов в гиппокампе левого полушария уменьшалась на 58% по сравнению с предыдущим сроком ($p < 0,001$), но увеличивалось количество клеток-теней в 3,8 раз ($p < 0,001$). Таким

образом, слева сморщенных гиперхромных нейронов было на 55,8% меньше, а клеток-теней в 4,8 раза больше, чем справа ($p<0,001$).

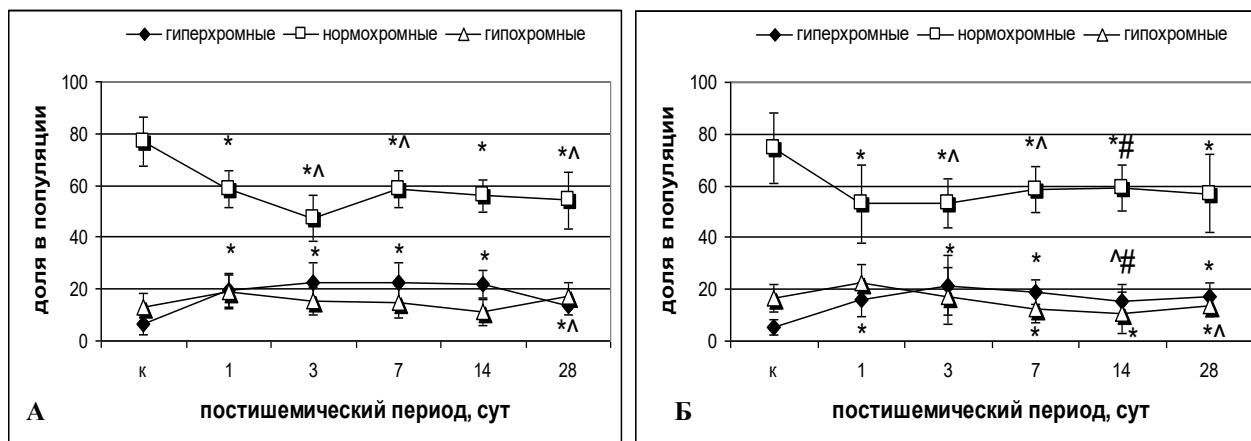


Рис. 4. Соотношение типов реактивно измененных нейронов в популяции пирамидного слоя поля СА3 на протяжении постинсультного периода. А – гиппокамп правого полушария, Б – гиппокамп левого полушария.

Общее же количество необратимо измененных клеток не отличалось в обоих полушариях. Через 28 суток постинсультного периода численная плотность сморщенных гиперхромных нейронов вновь увеличивалась, что, вероятно, было связано с отдаленной гибелью нейрональной популяции. В поле СА3 гиппокампа правого полушария установлена более сильная взаимосвязь между общей численной плотностью нейронов и содержанием морфологически измененных клеток (гипо- и гиперхромных нейронов) ($r=0,8$, $p<0,05$). В гиппокампе левого полушария количество нормохромных клеток зависело от общей численной плотности нейронов ($r=0,89$, $p<0,05$).

Реорганизация микрососудистой сети пирамидного слоя поля СА3 в постинсультном периоде носила однонаправленный характер с полем СА1, однако отличалась в правом и левом полушариях. Через 7 суток постинсультного периода в пирамидном слое гиппокампа левого полушария наблюдалось полное восстановление микроциркуляторного русла; длина сосудистой сети, объемная плотность капилляров и площадь обменной поверхности не отличались от контрольных показателей. В гиппокампе правого полушария длина сосудистой сети была на 11,4% короче, чем слева ($p<0,05$), объемная плотность капилляров на 10,5, а площадь обменной поверхности – на 8,2% меньше ($p<0,05$). Это приводило к уменьшению объема крови в капиллярном русле на 10,5% и увеличению зоны перикапиллярной ультрафильтрации на 11,9% по сравнению с левым полушарием ($p<0,05$). Через 14 суток наблюдалось ухудшение кровенаполнения микрососудов левого гиппокампа, и межполушарная асимметрия сглаживалась. В гиппокампе правого полушария обнаружена более сильная связь между показателями трофического обеспечения и численной плотностью нейронов.

Объемы тел нейронов, ядерно-цитоплазматическое отношение и объем ядер глиоцитов достигали минимальных значений через 3 суток постшемического периода (рис. 5). Через 3 и 14 суток отмечалась межполушарная асимметрия объемных показателей нейронов и глиальных клеток. В гиппокампе правого полушария выявлена сильная корреляционная связь между показателями ядерно-цитоплазматического отношения и нейро-глиальным индексом ($r=-0,87, p<0,05$), размерами нейронов ($r=0,9, p<0,05$) и глиоцитов ($r=0,7, p<0,05$).

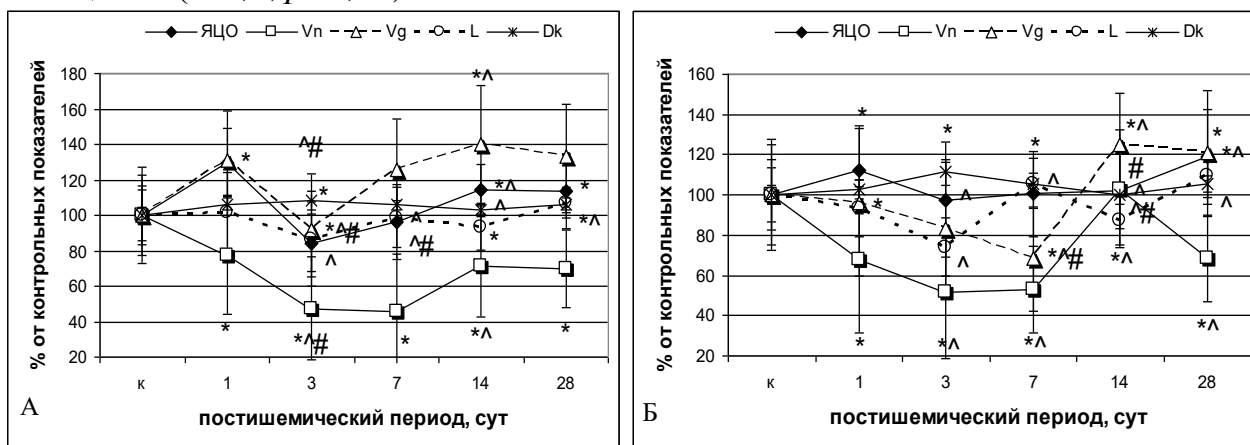


Рис. 5. Динамика изменений объемов нейронов и глиоцитов, ядерно-цитоплазматического отношения, диаметра капилляров и длины микроциркуляторного русла в пирамидном слое поля СА3 в постшемическом периоде. А – гиппокамп правого полушария, Б – гиппокамп левого полушария

Объем ядер глиоцитов зависел от размера нейронов ($r=0,7, p<0,05$), диаметра капилляров ($r=-0,89, p<0,05$) и количества крови на единицу поверхности капилляра ($r=-0,97, p<0,05$). В гиппокампе левого полушария размеры клеток в большей степени зависели от типа нейронов и числа глиоцитов, чем от показателей трофического обеспечения.

Численная плотность искривлений микрососудов мало изменялась на протяжении 28 суток постшемического периода, лишь к концу наблюдения сосуды стали более извитыми, и количество искривлений увеличилось в 2 раза. Число бифуркаций микрососудов снижалось через 1 сутки, а на протяжении остального периода сосуды становились более разветвленными.

Пирамидный слой поля СА4 оставался наиболее устойчивым в постшемическом периоде (рис. 6). Общая численная плотность нейронов в поле СА4 мало изменялась на протяжении восстановительного периода после острой ишемии. Реорганизация микрососудистой сети носила однонаправленный характер с другими отделами гиппокампа. Наиболее переменными были нейро-глиальные взаимоотношения. Наблюдалось значительное снижение численной плотности глиоцитов через 3 и 28 суток постшемического периода. Таким образом, если в контрольной группе соотношение нейрон-глиоцит-капилляр составляло 6,1:5,4:1 справа и 5,7:5:1 слева, то через 28 суток - 5,8:4:1 и 5,6:3,9:1 соответственно.

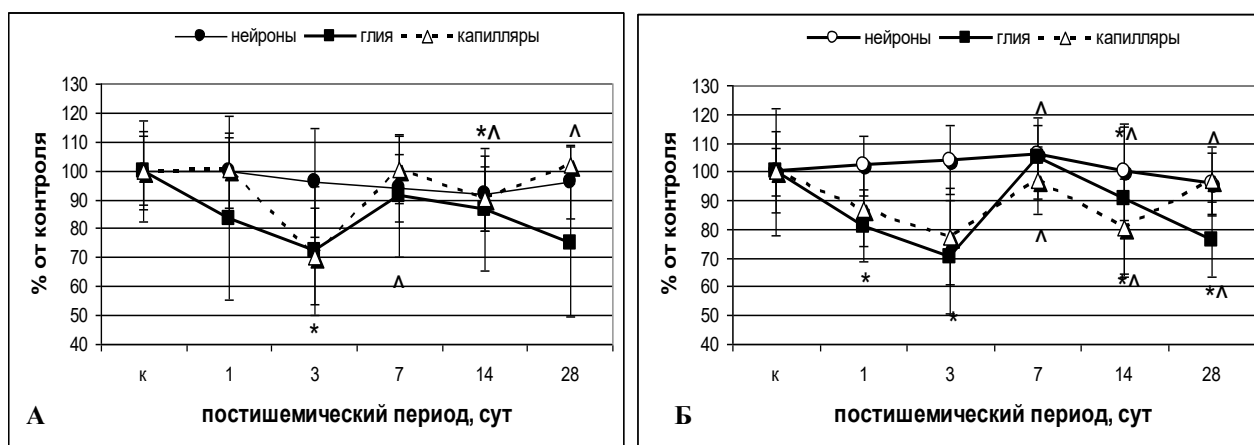


Рис. 6. Соотношение нейронов, глиоцитов и капилляров на единицу площади пирамидного слоя поля СА4 в постшемическом периоде. А – гиппокамп правого полушария, Б – гиппокамп левого полушария.

Реорганизация нейрональной популяции поля СА4 в постшемическом периоде носила однонаправленный характер с изменениями в поле СА3 (рис. 7). На протяжении 3 суток после перенесенной ишемии наблюдалось снижение количества нормохромных нейронов, увеличение гиперхромных несморщенных нейронов и появление сморщенных клеток и клеток-теней.

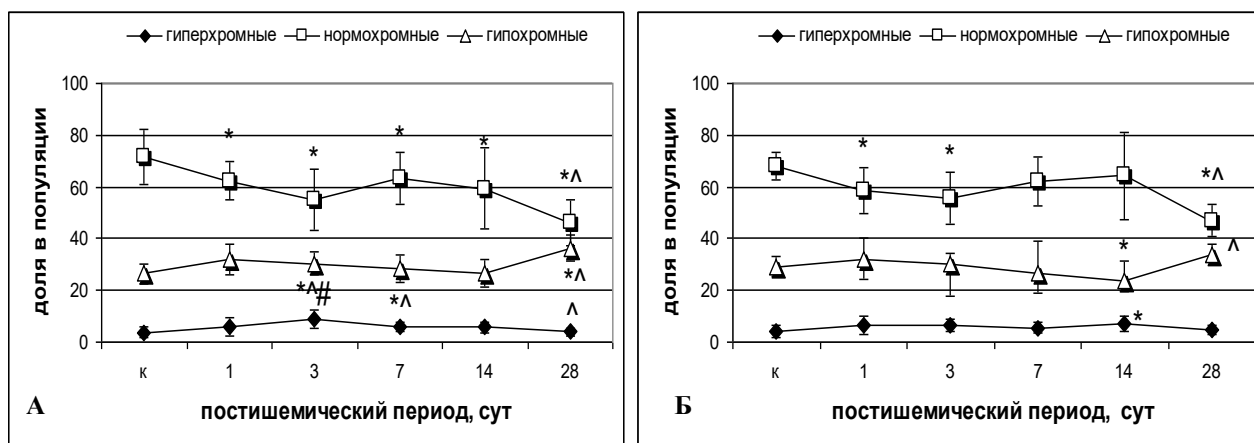


Рис. 7. Соотношение типов реактивно измененных нейронов в популяции пирамидного слоя поля СА4 на протяжении постшемического периода. А – гиппокамп правого полушария, Б – гиппокамп левого полушария

К концу изучаемого периода доля нормохромных нейронов составляла 46% от нейрональной популяции в гиппокампе правого полушария и 47% - в гиппокампе левого. Резко увеличивалось число гипохромных нейронов: на 42% по сравнению с 14-ми сутками справа (36,2% популяции) и на 35,3% слева (33,5% популяции) ($p < 0,01$). Количество гиперхромных нейронов не отличалось от контрольных показателей. Сморщенные гиперхромные нейроны составляли около 6% от нейрональной популяции. Количество клеток-теней продолжало нарастать (в 1,5 раза по сравнению с предыдущим сроком, $p < 0,05$), и они занимали около 3% от популяции нейронов.

В гиппокампе правого полушария обнаружена сильная положительная корреляционная связь между общей численной плотностью нейронов и содержанием гипохромных клеток ($r=0,82$, $p<0,05$), числом гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней ($r=0,9$, $p<0,05$). Выявленная отрицательная корреляционная связь между количеством клеток-теней и гиперхромных нейронов ($r=-0,9$, $p<0,05$), нормохромных клеток ($r=-0,7$, $p<0,05$) и свободных нейронов ($r=-0,7$, $p<0,05$); между гиперхромными сморщенными и несморщенными ($r=-0,8$, $p<0,05$), пикноморфными и свободными нейронами ($r=-0,9$, $p<0,05$).

В гиппокампе левого полушария установленная связь между общей численной плотностью нейронов и содержанием клеток-теней ($r=-0,82$, $p<0,05$), количеством нормохромных нейронов и глиоцитов ($r=0,9$, $p<0,05$), между количеством свободных нейронов и сморщенных ($r=-0,87$, $p<0,05$) и гиперхромных ($r=0,7$, $p<0,05$); между количеством нейронов с сателлитной глией и числом нормохромных ($r=-0,7$, $p<0,05$) и гипохромных ($r=-0,6$, $p<0,05$) нейронов.

Размер нейронов пирамидного слоя поля СА4 уменьшался на протяжении 3 суток, а глиоцитов – на протяжении 7 суток постишемического периода. К концу изученного периода морфометрические характеристики нейронов и глиоцитов не отличались от контрольных показателей.

В гиппокампе правого полушария выявлена сильная корреляционная связь между количеством нормохромных нейронов и ядерно-цитоплазматическим отношением ($r=0,9$, $p<0,05$), размерами нейронов и содержанием гиперхромных несморщенных клеток ($r=-0,8$, $p<0,05$), размерами ядер глиоцитов и числом гипохромных нейронов ($r=0,7$, $p<0,05$). В гиппокампе левого полушария отрицательная корреляционная связь обнаружена между общей численной плотностью нейронов и их размерами ($r=-0,8$, $p<0,05$) и размерами ядер глиоцитов ($r=-0,7$, $p<0,05$). Размеры нейронов и глиоцитов также были взаимосвязаны ($r=0,8$, $p<0,05$).

Объемы клеток зависят от их функционального состояния, которое находится под влиянием трофического обеспечения клеток. Выявлено, что в гиппокампе правого полушария размеры нейронов были связаны с диаметром гемокapилляров ($r=-0,82$, $p<0,05$) и объемом крови на единицу поверхности капилляра ($r=-0,97$, $p<0,05$). В гиппокампе левого полушария взаимосвязь между клеточными популяциями и микрососудистой сетью была более выражена.

Таким образом, нами выявлена значительная взаимосвязь между общей численной плотностью нейронов и их функциональным состоянием в полях СА1 и СА3 гиппокампа правого полушария. В соответствующих полях противоположного полушария, а также в поле СА4 влияние активности нейронов на редукцию популяции было менее выражено. Установлено, что низкий нейро-глиальный индекс создает предпосылки для повреждения

нейронов в поле СА1, что и наблюдалось на протяжении постишемического периода. Редукция нейрональной популяции осуществлялась преимущественно за счет свободных нейронов.

В поле СА1 обоих полушарий и поле СА4 гиппокампа левого полушария нейро-глиальные взаимоотношения оказывали значительное влияние на структурно-функциональное состояние нейронов. Для поля СА3 установлена отрицательная корреляционная связь нейро-глиального индекса только с размерами клеток и ядерно-цитоплазматическим отношением.

По нашим данным, наиболее выраженная редукция плотности функционирующей капиллярной сети отмечалась через 1-3 и 14 суток постишемического периода. Нарушение проходимости микрососудов в раннем периоде после перенесенной ишемии, вероятно, было связано со сдавлением их отечными отростками астроцитов и окклюзией в результате гемостазиологических нарушений.

Через 7 суток наблюдалась тенденция к улучшению путей микроциркуляции: восстанавливалась проходимость части гемокапилляров, увеличивался средний диаметр капилляров и объем капиллярного русла, что приводило к увеличению объема крови в капиллярном русле. Улучшение кровенаполнения, скорее всего, развивалось в результате вследствие включения в кровоток ранее окклюзированных капилляров при снижении выраженности отека периваскулярных отростков астроглии. Нарушение восстановления кровенаполнения отмечалось лишь в поле СА3 гиппокампа правого полушария, где морфометрические показатели значительно отличались от показателей противоположного полушария.

Через 14 суток постишемического периода отмечалась вторая волна снижения объема и кровенаполнения микроциркуляторного русла во всех полях гиппокампа. Причинами нарушения проходимости в это время могли явиться облитерация рабочего просвета, снижение тонуса капиллярной стенки, пролиферация фиброзной перикапиллярной астроглии. К концу изучаемого периода происходило почти полное восстановление микрососудистой сети гиппокампа, межполушарные различия нивелировались.

Нами установлено, что состояние капиллярной сети оказывает большое влияние на структурно-функциональную реорганизацию цитоархитектоники полей СА1 и СА3 гиппокампа правого полушария и, в меньшей степени, поля СА4 слева. В полях СА1 и СА3 гиппокампа левого полушария, которые в контрольной группе находились в условиях лучшего кровенаполнения, а также в поле СА4 правой стороны состояние микроциркуляторного русла обуславливает лишь изменение объемных показателей ядер и тел нейронов в постишемическом периоде.

Таким образом, в постишемическом периоде происходит реорганизация нейро-глио-сосудистых ансамблей пирамидного слоя гиппокампа. На фоне деструктивных процессов активизируются компенсаторно-восстановительные

реакции, связанные с высокой пластичностью нейронов, синапсов, глиальных клеток и эндотелиоцитов. Они включают внутриклеточную гиперплазию, гипертрофию их тел и ядер. Наиболее пластичной являлась зона межнейронных синаптических контактов, где наблюдается гипертрофия сохранившихся синапсов, усложнение их синаптического устройства, появление новых мелких контактов.

Реорганизация цито- и ангиоархитектоники оказывала влияние на психо-неврологический статус животных. При тестировании животных в Т-образном лабиринте до моделирования ишемии установлено, что в выборке преобладали крысы, не имеющие предпочтения определенного рукава лабиринта – «амбидекстры» (45,1%), из них 43,8% животных совершали первую побегу направо, остальные 56,4% - налево. 34,4% крыс можно было отнести к «правшам», т.к. они большую часть побегов совершали в правый рукав лабиринта. Остальные 20,5% животных были склонны к выбору левого рукава лабиринта и относились к «левшам».

В группе выживших животных преобладали «правши» (39,4%) и «амбидекстры» (36,4%). В постишемическом периоде наблюдалось увеличение числа побегов в левый рукав лабиринта (у 48,5% животных), при этом животные из группы «правши» переходили в группу «амбидекстры», а из группы «амбидекстры» - в группу «левши». Таким образом, доля «амбидекстров» в выборке не изменялась (45,4%), однако значительно возростала доля «левшей» - до 36,4% ($p < 0,05$, критерий χ^2).

При обучении животных в Т-образном лабиринте для исследования процессов сохранения и воспроизведения энграмм кратковременной и долговременной памяти нами установлено, что для животных контрольной группы требовалось многократное повторение попыток для формирования стойкого навыка. Большая часть ошибок, вероятно, была связана со склонностью крыс исследовать другие возможные пути, а не с тем, что крысы не способны помнить правильное решение. Длительный латентный период избегания мог быть вызван доминированием пассивно-оборонительной мотивации при обучении животного с помощью отрицательного подкрепления.

После овладения навыком обучение выполнялось стереотипно и сохранялось надолго, о чем свидетельствовало хорошее воспроизведение навыка при вторичном обучении на следующий день.

Через 7 суток постишемического периода отмечалось затруднение в овладении навыком при обучении побегу налево. Это могло быть связано с затруднением процесса избирательного извлечения информации из аппарата памяти и сличения ее с поступающей из вне новой. В более отдаленные сроки постишемического периода отмечалось облегчение в овладении навыком.

Таким образом, в период преобладания реактивных и деструктивных процессов в центральной нервной системе в целом и в гиппокампе в частности наблюдался неврологический дефицит и затруднение в овладении навыка. По

мере активации компенсаторно-восстановительных процессов происходило облегчение освоения навыка, вероятно за счет реорганизации межклеточных контактов и межнейронных связей в сохранившихся нейрональной и глиальной популяциях, формирования новых синапсов и восстановления трофического обеспечения клеток гиппокампа.

Выводы

1. В гиппокампе правого и левого полушарий головного мозга белых крыс в норме на фоне симметричной организации цитоархитектоники пирамидного слоя наблюдается гетерогенность в строении разных полей гиппокампа и вариабельность нейро-глиальных и нейровазальных отношений. Наибольший нейро-глиальный индекс характерен для поля СА4, наименьший – для поля СА1. Для пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа левого полушария характерна наибольшая численная плотность капилляров и длина капиллярной сети.

2. В постишемическом периоде наблюдается выраженная структурно-функциональная реорганизация нейрональной и глиальной популяций и микрососудистой сети пирамидного слоя гиппокампа правого и левого полушарий. Для поля СА1 характерны наибольшие реактивные, деструктивные изменения нейрональной популяции и нейро-глиальных взаимоотношений, а пирамидный слой поля СА4 остается сохранным. Через 3 суток постишемического периода во всех полях гиппокампа активируются компенсаторно-восстановительные процессы, реализующиеся на уровне нейронов и межнейронных контактов (гипертрофия и гиперплазия органелл нейронов и синапсов, усложнение синаптических устройств, образование новых синапсов), глиоцитов (гиперплазия и гипертрофия органелл) и гемокapилляров (ангиогенез).

3. Для полей СА1 и СА4 характерна симметричная реорганизация нейрональной и глиальной популяций и микроциркуляторного русла в постишемическом периоде. В поле СА3 через 7 суток восстановление микрососудистой сети наблюдается в гиппокампе левого полушария, где на фоне нарушения структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла через 14 суток постишемического периода происходит редукция нейрональной популяции. В гиппокампе правого полушария отмечается сохранение численной плотности нейронов, большое количество нормохромных, гиперхромных несморщенных и сморщенных нейронов, глиоцитов и свободных нейронов по сравнению с гиппокампом левого полушария .

4. Изменения микрососудистой сети гиппокампа в постишемическом периоде носят волнообразный характер с нарушением структурно-функционального состояния через 1-3 и 14 суток и выраженным восстановлением через 7 и 28 суток после перенесенной ишемии. Через 1 сутки постишемического периода сглаживается асимметрия численной плотности и

длины капиллярной сети, характерная для гиппокампа крыс контрольной группы.

5. Реорганизация нейро-глио-сосудистых ансамблей и межнейронных связей в постинсультном периоде ведет к изменению психоневрологического статуса животных: в первые трое суток наблюдается преобладание процессов возбуждения, проявляющихся гиперактивностью животных в ответ на звуковой и световой раздражитель; через 7 суток ухудшается запоминание и воспроизведение простого лабиринтного рефлекса на отрицательное подкрепление, через 14 и 28 суток освоение навыка происходит быстрее.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шаповалова, В.В. Особенности реорганизации нейронов гиппокампа в отдаленном постреанимационном периоде / Шаповалова В.В., А.К. Десятниченко, Е.В. Семченко // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тезисы докладов II Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. - Владивосток, 2001. - С. 33-34.
2. Шаповалова, В.В. Цитоархитектоническая асимметрия гиппокампа белых крыс в постреанимационном периоде / В.В. Шаповалова // Тезисы докладов 70-й научной студенческой конференции. - Омск, 2001. – С.164-165.
3. Шаповалова, В.В. Асимметричная реакция цитоархитектоники гиппокампа белых крыс на острую тотальную ишемию / В.В. Шаповалова, С.С. Степанов // Тезисы докладов IV международной конференции по функциональной нейроморфологии «Колосовские чтения – 2002». - СПб, 2002. – С. 303-304.
4. Шаповалова, В.В. Особенности реорганизации цитоархитектоники гиппокампа в постаноксическом периоде / В.В. Шаповалова // Морфология. – 2003. - №5.– С. 82.
5. Шаповалова, В.В. Особенности структурной перестройки цитоархитектоники гиппокампа в постаноксическом периоде / В.В. Шаповалова // Материалы всероссийской научной конференции «Гистологическая наука России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы». – Москва: Издательство РУДН, 2003. – С. 277-279.
6. Шаповалова, В.В. Особенности структурной реорганизации цитоархитектоники гиппокампа в постаноксическом периоде / В.В. Шаповалова, В.В. Семченко // Материалы всероссийской конференции «Пластичность и структурно-функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований мозга». – Москва, 2003. – С. 106.
7. Шаповалова, В.В. Нейроглиальные взаимоотношения в правом и левом гиппокампе белых крыс в норме и в раннем постреанимационном периоде /

- В.В. Шаповалова // Сборник научных трудов «Естествознание и гуманизм». – Томск, 2007. – С. 41-42.
8. Шаповалова, В.В. Особенности структурно-функциональной реорганизации правого и левого гиппокампа белых крыс в постреанимационном периоде / В.В. Шаповалова // Неврологический вестник. – Т. 39, вып.1. – С. 281-282.
 9. Шаповалова, В.В. Особенности цитоархитектоники правого и левого гиппокампа белых крыс в постишемическом периоде / В.В. Шаповалова // Сборник материалов Всероссийской конференции «Структурно-функциональные, нейрохимические и иммунохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга». – Москва, 2007. – С. 682-687.
 10. Шаповалова, В.В. Изменение морфометрических показателей клеточных популяций в гиппокампе белых крыс в постишемическом периоде / В.В. Шаповалова // Сборник материалов Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации». – Тюмень, 2008. – С. 145-146.
 11. Шаповалова, В.В. Структурно-функциональная реорганизация поля СА1 гиппокампа правого и левого полушарий в постреанимационном периоде / В.В. Шаповалова // Материалы научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний». – Омск, 2008. – С. 249-254.
 12. Шаповалова, В.В. Реорганизация микрососудистой сети гиппокампа белых крыс после острой тотальной ишемии / В.В. Шаповалова // Медицина в Кузбассе. – Кемерово. – 2008. - №2. – С. 193-194.
 13. Шаповалова, В.В. Особенности реорганизации микроциркуляторного русла гиппокампа белых крыс в раннем постишемическом периоде / В.В. Шаповалова // Морфология. – 2008. - №2. – С. 119.
 14. Шаповалова, В.В. Морфофункциональное состояние кровоснабжения гиппокампа белых крыс в раннем постишемическом периоде / В.В. Шаповалова // Бюллетень Северного ГМУ. – 2008. - №1. – С. 43-44.
 15. Шаповалова, В.В. Структурно-функциональная организация микрососудистой сети пирамидного слоя гиппокампа правого и левого полушарий белых крыс в норме и в восстановительном периоде после острой тотальной ишемии / В.В. Шаповалова, В.В. Семченко // Морфологические ведомости. - 2008. - №1-2. - С. 129-132.

Список условных сокращений

ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение