

**АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА**

*На правах рукописи*

**МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ГИПОКСИИ НА  
ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ  
РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ МОЗГА**

Специальность: 2411.01 Физиология человека и  
животных

Отрасль науки: Биология

Соискатель: **Гусейнов Алипанах Гусейнага оглы**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора наук

**Баку 2024**

Диссертационная работа выполнена в лаборатории «Факторы среды и формирование анализаторов» Института Физиологии им. академика Абдуллы Караева Министерства Науки и Образования Азербайджана.

Официальные оппоненты: Заслуженный деятель науки, член–корреспондент НАНА, доктор биологических наук, профессор

**Ариф Мамед оглу Мамедов**

доктор биологических наук,

профессор

**Мирза Михайлыл оглу Алиев**

доктор биологических наук,

профессор

**Владимир Вячеславович Раевский**

доктор биологических наук, доцент

**Марина Иосифовна Девдариани**



Разовый диссертационный совет BED1.08 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Института Физиологии им. академика Абдуллы Караева Министерства Науки и Образования.

Председатель диссертационного совета:

доктор биологических наук,  
профессор

**Улдуз Фаизи гызы Гашимова**

Научный секретарь диссертационного совета:

Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

**Егана Октай гызы Байрамова**

Председатель научного семинара:

доктор физико–математических наук,  
профессор

**Ахмед Магамед оглы Гаджиев**

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень проработанности темы.**

Нервная система, поглощающая 20% кислорода, поступающего в организм, наиболее чувствительна к кислородной недостаточности. При этом, реакция разных нервных структур к гипоксии значительно отличается. Самыми чувствительными к недостатку кислорода являются гиппокамп и кора головного мозга<sup>1,2</sup>. Более высокой устойчивостью к недостатку кислорода отличается периферическая нервная система. Наибольшую опасность гипоксия представляет для развивающейся нервной системы. При этом, она, вызывая морфофункциональные изменения в нервной системе, также задерживает ее развитие<sup>3</sup>.

В раннем онтогенезе гипоксия довольно часто встречается во внутриутробной жизни и родах. Обычно во время беременности развивается хроническая гипоксия, а во время родов – острая. Частота встречаемости гипоксии в перинатальной патологии достигает 21–45%. Считают, что гипоксия/ишемия является одной из основных причин смертности и различных нарушений у новорожденных и детей старшего возраста. По мнению некоторых авторов, 75% перинатальной смертности связано с дефицитом кислорода<sup>4,5</sup>.

---

<sup>1</sup>Ван Лир, Э. Гипоксия / Э. Ван Лир, К. Стикней. – М.: Медицина, – 1967, – 368 с.

<sup>2</sup>Kheirandish, L. Intermittent hypoxia during development induces long-term alterations in spatial working memory, monoamines and dendritic branching in rat frontal cortex / L. Kheirandish, D. Gozal, J. Pequignot [et al] // *Pediatr. Res.*, – 2005, – 8, – p. 594–599.

<sup>3</sup>Отеллин, В.А. Формирование неокортекса у крыс после пренатальной гипоксии / В.А.Отеллин, Л.И. Хожай, Косткин, В.Б.// *Морфология*, – 2002, – 5, – с.34–38.

<sup>4</sup>Воробьева, Т.Б. Иммунохимическая характеристика внутриутробной гипоксии плода при переносенной беременности // *Астраханский медицинский журнал*, – 2011, – 6 (3), – с. 222–223.

Под влиянием гипоксии повреждаются или гибнут развивающиеся нервные и глиальные клетки, изменяется объем межклеточного пространства. Также изменяется структура сомы, отростков и синапсов нейронов. Повреждение аксона нейрона и его миелина нарушает проводимость нерва. Острая гипоксия может привести к изменению общей структуры мозга<sup>6,7</sup>. Структурные изменения в нервной системе под воздействием недостатка кислорода могут появляться сразу после воздействия гипоксии, или же отсроченно, по истечении определенного времени<sup>6</sup>.

В условиях кислородного голодания морфофункциональные изменения в развивающейся нервной системе, прежде всего нарушение работы нейрона, является причиной развития многих патологий. Перинатальная гипоксия в зависимости от ее тяжести может привести к неврологическим осложнениям и развитию тяжелых заболеваний<sup>8</sup>.

Во многом характер действия гипоксии на нервную систему зависит не только от ее типа, тяжести, длительности, а также от периода ее воздействия. Это связано с тем, что по мере развития в онтогенезе чувствительность нервной системы и ее отдельных структур к кислородной недостаточности изменяется<sup>1,6</sup>.

---

<sup>5</sup>Ananth, C. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes / C. Ananth, A. Vintzileos // *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, – 2006, – 19, – p. 773–782.

<sup>6</sup>Васильев, Д. С. Структурные изменения в нервной ткани новой коры в онтогенезе крыс после гипоксии на разных сроках эмбриогенеза / Д.С. Васильев, Н.Л. Туманова, И.А. Журавин // *Журн. эвол. биох. и физиол.*, – 2008, – 44 (3), – с. 258–267.

<sup>7</sup>Corcoran, A. Hypoxia-inducible factor signalling mechanisms in the central nervous system / A. Corcoran, J. O'Connor, J. // *Acta Physiologica*, – 2013, – 2018, – p. 298–310.

<sup>8</sup>Johnston, M. Hypoxic and ischemic disorders of infants and children. Lecture for 38th meeting of Japanese Society of Child Neurology, Tokyo, Japan, 1996 // *Brain Dev.*, – 1997, – 19, – p. 235–239.

В литературе на основании электрофизиологических исследований считается, что в раннем онтогенезе нервная система имеет высокую устойчивость к кислородной недостаточности и по мере дальнейшего развития она уменьшается<sup>9</sup>. Одновременно имеются данные, которые противоречат этому общепринятому представлению<sup>10</sup>.

Электрофизиологические исследования, проведенные в последние годы, указывают на то, что устойчивость нервной системы к гипоксии изменяется также и в течение эмбриогенеза. Выявлено, что суммарная электрическая активность разных областей коры мозга крольчат неоднозначно реагирует на кислородное голодание в разные периоды внутриутробной жизни, и по мере развития в онтогенезе эта реакция изменяется<sup>11,12</sup>. Однако, из-за неоднозначности этих изменений, не представляется возможным определение периода пренатальной жизни, когда нервная система проявляет наибольшую чувствительность к недостатку кислорода.

Регистрация ЭЭГ наряду с клиническими и морфологическими методами является основным для изучения воздействия гипоксии на нервную систему. Это обусловлено не только высокой чувствительностью суммарной биоэлектрической активности коры головного мозга к дефициту

---

<sup>9</sup> Luhmann, H. Influence of hypoxia on excitation and GABA-ergic inhibition in mature and developing rat neocortex / H. Luhmann, T. Kral, U. Heinemann U. // Exp. Brain Res., – 1993, – 97, p. 209–224.

<sup>10</sup>Lafemina, M. Acute hypoxia-ischemia results in hydrogen peroxide accumulation in neonatal but not adult mouse brain / M. Lafemina, R. Sheldon, D. Ferriero // Pediatr Res., – 2006, – 59, – p. 680–683.

<sup>11</sup>Abdulkərimova, S.L. Prenatal hipoksiyanın 20 günlük dovşan balalarında baş beyin görmə qabığının funksional inkişafına təsiri / S.L., Abdulkərimova, X.B., Məmmədov, Ə.H. Hüseynov // – Bakı: Fiziologiyanın və biokimyayın problemləri, – 2008, – с. 26, – s. 1–10.

<sup>12</sup>Гусейнов, А.Г. Влияние гипоксии в разные периоды пренатального онтогенеза на электрокортикограмму плодов кролика / А.Г. Гусейнов, Х.Б. Мамедов // Росс. физиол. журн., – 2012, – 98, – с. 1250–1257.

кислорода, но также тем, что в ней в большей степени отражается активность многих структур мозга<sup>13</sup>.

При изучении влияния гипоксии на электрическую активность развивающейся коры головного мозга необходимо знание закономерностей их становления в онтогенезе. Следует отметить, что формирование суммарной активности корковых зон в онтогенезе исследовано недостаточно.

При исследовании влияния гипоксии на мозг одной из основных задач является раскрытие механизмов изменения показателей ЭЭГ. Можно полагать, что выявление закономерностей и механизмов изменения суммарной активности коры мозга при кислородной недостаточности расширит ее диагностическую и прогностическую значимость.

Несмотря на то, что в последние годы, благодаря исследованиям закономерностей этих изменений<sup>13,14</sup>, диагностические и прогностические возможности ЭЭГ при лечении последствий гипоксии увеличились, ее информативность в клинической практике несколько ограничена. В частности, с ее помощью невозможно получить точную информацию о характере повреждений, а в случае пренатальной гипоксии также трудно установить время ее воздействия. Не всегда удается спрогнозировать выживаемость как детей, так и взрослых, после перенесенного кислородного голодания. Во многих случаях при одних и тех же патологических картинах суммарной активности коры мозга у одних наблюдается восстановление, а у других – нет<sup>14</sup>.

Выявление механизмов влияния гипоксии на ЭЭГ также могут иметь теоретическое значение. Прежде всего, механизмы изменения показателей ЭЭГ представляют важность для

---

<sup>13</sup>Toet, M. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy / M.Toet, L. Hellström–Westas, F. Groenendaal [et al] // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed., – 1999, – 81, – p. 19–23.

<sup>14</sup>Pressler, R.M. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy / R.M. Pressler, G.B. Boylan, M. Morton [et al] // Clin. Neurophysiol., – 2001, – 112, – p. 31–37.

понимания ее генеза. В результате подобных исследований была выявлена роль отдельных структур нервной системы в общей картине суммарной активности коры мозга и ее отдельных показателях<sup>15</sup>.

**Объект и предмет исследования.** На плодах кролика и крольчатах исследовано изменение чувствительности нервной системы к гипоксии в течение эмбриогенеза.

**Цели и задачи исследования.** Целью работы является определение чувствительности нервной системы к гипоксии в течение эмбрионального периода, а также в раннем постнатальном онтогенезе, с регистрацией суммарной активности коры головного мозга.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать реакцию суммарной электрической активности коры головного мозга после гипоксии в разные периоды внутриутробной жизни.

2. Изучить реакцию суммарной активности коры головного мозга на дефицит кислорода в конце пренатальной и в начале постнатальной жизни.

3. Установить закономерности формирования суммарной электрической активности коры головного мозга в онтогенезе на основании данных, полученных у контрольных животных

4. Исследовать механизмы влияния гипоксии на ЭЭГ, а также ее онтогенетических особенностей.

**Методы исследований.** Электрофизиологические исследования проводились на плодах кролика 28-и дневного возраста и 10-, 20- и 30-ти дневных крольчатах после перенесенной тяжелой гипоксии. Одна группа животных подверглась гипоксии в течении всего эмбрионального периода пренатальной жизни (с 1-го по 8-е сутки), вторая – в течении

---

<sup>15</sup>Hellstrom–Westas, L. Electroencephalography and brain damage in preterm infants / L. Hellstrom–Westas, I. Rosen // Early Human Dev., – 2005, – 81, – p. 255–261.

предплодного периода (с 8-го по 18-е сутки), а третья – в течение плодного периода (с 18-го по 28-е сутки). Другая группа 30-ти дневных крольчат была подвергнута гипоксии на 24–28-е дни пренатальной, или же на 1–5-е дни постнатальной жизни.

Для создания гипоксического состояния у плодов и крольчат, беременная крольчиха на 20 минут помещалась в камеру, в которую в течение 20-и мин подавалась смесь газов – кислорода (5%) и азота (95%). При постнатальной гипоксии крольчата одного помета помещались в выше упомянутую камеру в аналогичных условиях эксперимента.

Исследована электрокортикограмма (ЭКоГ) слуховой коры обеих полушарий. У 28-ми дневных плодов, наряду со слуховой корой, исследована также суммарная электрическая активность сенсомоторной коры. Электрическая активность отводили монополярно с поверхности коры головного мозга с помощью нихромовых игольчатых электродов (толщина 0,3 мм). Референтный электрод фиксировали в носовой пазухе плода.

Спектральный и амплитудный анализ ЭКоГ проведен с помощью компьютера «Нейрон Спектр 2». Исследованы стандартные волны  $\delta$ –(0,5—3,9 Гц),  $\theta$ –(4—7,9 Гц),  $\alpha$ –(8—11,9 Гц),  $\beta_1$ –(12—19,9 Гц) и  $\beta_2$ –диапазона (20—30 Гц). Эпоха анализа для каждого животного составляла 30 с.

Статистическую достоверность различия средних значений спектральных показателей оценивали с помощью критерия Фишера (F–критерий). Данные считались достоверными при  $p < 0.05$ .

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В наших исследованиях установлены закономерности развития суммарной активности слуховой коры кролика в онтогенезе. ЭКоГ к 30-му дню жизни, в период, когда в общих чертах формируется нервная система, приобретает дефинитивные показатели.

2. В онтогенезе различия в спектральном составе ЭКоГ и ее реакция на гипоксию разных корковых областей появляются раньше, чем предполагается в литературе – еще в эмбриональном периоде.

3. У 28–и дневных плодов и 10–, 20–, 30–ти дневных крольчат гипоксия в разные периоды эмбриогенеза, неоднозначно отражается в суммарной активности слуховой коры. Во всех возрастных группах после гипоксии в зародышевый период эмбриогенеза спектральные показатели ЭКоГ незначительно отклоняются от нормы, тогда как гипоксия на двух более поздних сроках эмбриогенеза приводит к более выраженным, но почти сходным изменениям спектральных показателей. Исходя из этих данных, можно предположить, что, нервные структуры, генерирующие электрическую активность слуховой коры кролика, более чувствительны к недостатку кислорода в предплодный и плодный периоды эмбриогенеза, по сравнению с зародышевым периодом внутриутробной жизни.

4. Кислородное голодание в конце эмбриогенеза (24–28–е дни) и в начале постнатального онтогенеза (1–5–е дни) в общей картине и спектре ЭКоГ слуховой коры 30–ти дневных крольчат, вызывает сильные и схожие по характеру изменения. Однако, после постнатальной гипоксии в спектре электрической активности обнаруживаются более основательные изменения.

5. Кислородное голодание сильно ослабляет или устраняет межполушарную асимметрию амплитудно–временных показателей ЭКоГ.

6. Предложен новый механизм восприимчивости коры головного мозга к гипоксии в раннем эмбриогенезе. Возможно, в этом значительную роль играет подкорковое белое вещество мозга. Ее повреждение в конечном итоге приводит к структурным изменениям в коре мозга.

7. Предполагается, что одним из основных механизмов эпизодической активности развивающихся нейронов является колебание их мембранного потенциала.

8. Проведенный анализ позволяет предположить, что синаптическое торможение нейронов коры головного мозга начинает осуществляться почти одновременно с началом генерации ими фоновой активности. С момента появления тормозных процессов, функционируют все виды коркового торможения.

9. Как при патологических, так и нормальных условиях генерация импульсной активности коркового нейрона регулируется группой модулирующих и пейсмекерных нейронов и внутриклеточными механизмами самих нейронов. Нейроны, входящие в это объединение, расположены во всех отделах нервной системы, но в основном, сосредоточены в филогенетически древних подкорковых структурах. Нарушение работы функциональной группы нейронов, регулирующих уровень возбудимости корковых нейронов, является одним из механизмов развития патологической активности на ЭЭГ. Следовательно, генерация ЭЭГ не является случайным процессом, а частично или полностью контролируются самим мозгом.

10. Предполагается, что реакция суммарной активности развивающейся коры на воздействие гипоксии реализуется, как и по зрелым, так характерным для раннего онтогенеза механизмам.

**Научная новизна.** Посредством регистрации суммарной электрической активности коры головного мозга выявлены закономерности изменения восприимчивости нервной системы к гипоксии в течение эмбриогенеза и раннего постнатального онтогенеза. Выявлен новый механизм восприимчивости коры головного мозга к гипоксии в раннем эмбриогенезе. На основании исследований, проведенных на контрольных животных, установлены закономерности формирования суммарной активности слуховой коры кролика в онтогенезе.

В ходе анализа механизмов влияния гипоксии на ЭЭГ внесена ясность в некоторые ключевые вопросы, связанные с

развитием мозга в онтогенезе. Сформулирована гипотеза, объясняющая эпизодический характер фоновой активности развивающихся корковых нейронов. Установлены закономерности формирования коркового торможения в онтогенезе.

Внесен существенный вклад в нейрофизиологические механизмы генерации суммарной активности коры головного мозга. Доказано, что ее генерация не является случайным процессом, и, как при патологических, так и в нормальных условиях, она регулируется самим мозгом. Предложен новый механизм появления патологической активности на ЭЭГ. Предполагается, что реакция суммарной активности развивающейся коры на воздействие гипоксии реализуется как по зрелым, так и характерным для раннего онтогенеза механизмам.

**Научная и практическая значимость.** Представленная диссертационная работа имеет значительное теоретическое значение для раскрытия механизмов влияния гипоксии на ЭЭГ и морфофункционального развития коры мозга в онтогенезе. Выявление закономерностей изменения чувствительности нервной системы к гипоксии в течение эмбриогенеза представляется важным для понимания механизмов повреждения мозга. Эти данные также представляют интерес для определения роли отдельных структур нервной системы в генезе ЭЭГ.

Внесена определенная ясность в понимание механизмов формирования импульсной активности корковых нейронов и установлены закономерности формирования коркового торможения, которые являются ключевыми вопросами при исследовании развития мозга в онтогенезе.

Наши исследования имеют исключительное значение для раскрытия генеза электрической активности мозга. До настоящего времени не известно, является ли суммарная электрическая активность коры головного мозга случайным процессом, или же имеет пейсмекерный характер. Проведенный

анализ указывает на то, что как в нормальных, так и патологических условиях, генерация ЭЭГ не является случайным процессом, а частично или полностью контролируются самим мозгом.

Настоящая диссертационная работа имеет значительную практическую направленность. Выявление закономерностей и механизмов реакции суммарной электрической активности коры головного мозга на гипоксию может существенно увеличить ее информативность в клинической практике, и, следовательно, повысить ее прогностические возможности.

**Апробация и применение.** Материалы диссертации были доложены на: первом российском конгрессе по патофизиологии (Москва, 1996), научно–практической конференции, посвященной юбилею Т.Г.Кадыровой (Баку, 2003), II съезде Физиологов СНГ (Кишинев, 2008), и несколько раз в обществе физиологов Азербайджана. Материалы диссертации изложены в 23 статьях и 8 тезисах.

**Наименование организации, в которой выполнена диссертация.** Институт Физиологии имени академика Абдуллы Караева Министерства Науки и Образования Азербайджана.

**Общий объем диссертации с указанием объема структурных подразделений диссертации в отдельности.** Общий объем диссертационной работы – 374843 знаков (введение – 20121 знаков, результаты – 92992 знаков, обсуждение – 121725 знаков, выводы – 4912 знаков и рекомендации – 1008 знаков). Работа изложена на 307 страницах и включает 42 рисунка и 3 таблицы. В диссертации использовано 618 источников литературы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**В первой главе** подробно описано структурное развитие коры головного мозга кролика и формирование суммарной активности коры мозга в онтогенезе. Также обобщены данные о

влиянии кислородной недостаточности на морфологическое развитие нервной системы и формирование ЭЭГ.

**Во второй главе** изложены экспериментальные материалы.

### **1. Влияние гипоксии в разные периоды эмбриогенеза на амплитудно–временные показатели ЭКоГ слуховой коры 28–и дневных плодов кролика.**

Проведенный анализ показывает, что в спектре суммарной активности слуховой коры контрольных 28–и дневных плодов кролика присутствуют все стандартные волны. ЭКоГ отличается стабильностью, и ни у одного плода не зафиксировано случая падения амплитуды волн или появления изоэлектрической линии.

Суммируя индексы активности медленных  $\delta$ – и  $\theta$ –колебаний и индексы активности быстрых –  $\alpha$ – и  $\beta$ –волн, можно отметить преобладание быстрой активности в спектре. Однако, ЭКоГ отличается очень высоким содержанием медленной активности – 27,2%. В медленном спектре доминируют  $\theta$ –волны. Индексы  $\delta$ – и  $\theta$ –активности, соответственно, равняются  $11,4 \pm 2,1\%$  и  $15,8 \pm 2,4\%$ .

В быстром спектре же преобладают  $\beta$ 2–колебания, наиболее высокочастотные из стандартных волн –  $33,5 \pm 2,6\%$ .  $\beta$ 1–волны выражены несколько слабее –  $23,6 \pm 2,2\%$ . Из быстрых волн наименьший удельный вес имеют волны  $\alpha$ –диапазона, занимающие  $15,7 \pm 1,8\%$  спектра (рис. 1).

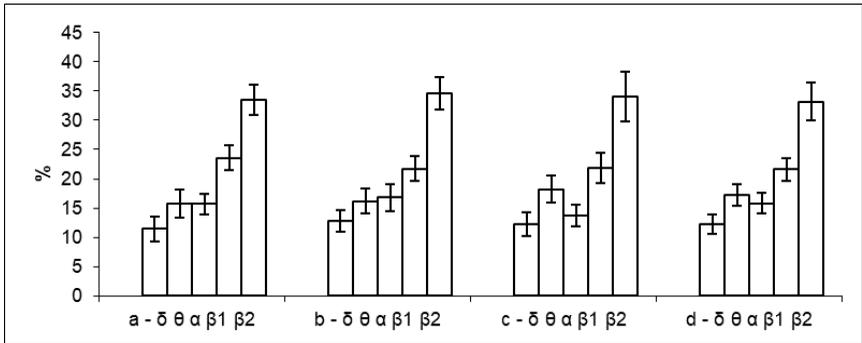


Рис 1. Спектральный состав ЭКоГ слуховой коры 28-и дневных контрольных плодов кролика: контрольных (а), после гипоксии, перенесенной в зародышевый (b), предплодный (с) и плодный период эмбриогенеза (d). \*– ( $p < 0,05$ ), \*\*– ( $p < 0,01$ ).

Быстрые волны спектра ЭКоГ слуховой коры редко появляются по ходу следования потенциала и в основном накладываются на более медленные волны, и тем самым их маскируют. По этой причине трудно проследить ритмы, которые формируют все стандартные волны, за исключением  $\alpha$ -диапазона. Доминирующим является  $\delta$ -ритм, – занимающий большую часть записи электрической активности. Подобная картина характерна для ЭКоГ контрольных животных всех возрастных групп.

Анализ спектра ЭКоГ плодов кролика, перенесших кислородное голодание в зародышевый период эмбриогенеза, не выявил значительных различий от контрольных показателей (рис.1).

Недостаток кислорода приводит к незначительному увеличению выраженности в спектре ЭКоГ медленных волн. Их суммарное количество, составляющее 29,0%, на 6,6% больше, чем в контроле. Спектральные индексы волн незначительно отклоняются от нормы (статистическая достоверность изменения индексов волн спектра ЭКоГ представляется в рисунках).

Кислородное голодание в течение предплодного периода эмбриогенеза в спектральном составе ЭКоГ слуховой коры вызывает более заметные изменения. Однако, спектральные индексы стандартных волн не сильно отклоняются от нормы. Увеличивается выраженность  $\delta$ - и особенно  $\theta$ -волн. Их суммарное количество составляет 30,4%, что на 10,3% больше, чем в контроле (рис. 1).

После кислородного голодания в плодный период пренатальной жизни, в спектральных показателях электрической активности слуховой коры сильных изменений не обнаружено. Под воздействием гипоксии незначительно – на 7,4% – увеличивается удельный вес медленного спектра. Этот прирост, в основном, связан с  $\theta$ -активностью (рис. 1).

Независимо от времени воздействия, гипоксия не влияет на паттерн и ритмы суммарной активности коры головного мозга.

Следует отметить, что во всех возрастных группах в отличие от спектрального состава амплитуда суммарной активности слабо реагирует на кислородное голодание. В условиях гипоксии она незначительно отклоняется от нормы в сторону уменьшения или увеличения. Эти изменения статистически недостоверны. Закономерности ее изменения в зависимости от возраста или времени воздействия гипоксии не выявлены. Следовательно, во всех случаях о реакции электрической активности коры мозга можно судить только по изменению ее спектрального состава (амплитуда ЭКоГ контрольных животных кролика представлены на рис 8).

Резюмируя выше изложенное, можно сказать, что кислородное голодание в зародышевый период внутриутробной жизни приводит к незначительному – на 2,5% увеличению удельного веса медленного спектра. В последующих группах электрическая активность слуховой коры крольчат более сильно и почти одинаково реагирует на гипоксию. Этот прирост, у них, соответственно, составляет 10,3% и 7,4%. Однако, выявленные различия являются статистически не достоверными.

Следовательно, более сильные и почти одинаковые изменения в показателях электрической активности слуховой коры 28–и дневных плодов кролика обнаруживается после гипоксии в предплодный и плодный периоды, а меньше в зародышевый период пренатального онтогенеза.

## **2. Влияние гипоксии в разные периоды эмбриогенеза на амплитудно–временные показатели ЭКоГ слуховой коры 10–ти дневных крольчат.**

Проведенный анализ показывает, что в спектре суммарной электрической активности слуховой коры крольчат 10–ти дневного возраста соотношение быстрых и медленных волн сильно сдвинуто в сторону первых. При этом, ЭКоГ отличается высоким содержанием низкочастотных  $\delta$ – и  $\theta$ –волн, общий удельный вес которых составляет 25,6%. В медленном спектре преобладает  $\theta$ –активность –  $14,4 \pm 2,2\%$ , доля  $\delta$ –волн – чуть меньше –  $11,2 \pm 1,2\%$ .

Для спектра ЭКоГ также характерно большое количество  $\alpha$ –колебаний, индекс которых равняется  $15,0 \pm 1,6\%$ . Большую часть – почти 60 % спектра суммарной активности – занимают волны  $\beta$ –диапазона. При этом, в спектре  $\beta_2$ –активность представлена в два раза больше, чем  $\beta_1$ –активность, их удельный вес, соответственно, составляет  $18,1 \pm 2,1\%$  и  $41,3 \pm 3,6\%$  (рис. 2).

Недостаток кислорода в зародышевый период эмбриональной жизни в спектре ЭКоГ слуховой коры вызывает незначительные изменения. Только показатели волн  $\alpha$ – и  $\beta_2$ –диапазона несколько отклоняются от нормы. Соотношение медленных и быстрых волн в спектре почти не изменяется. Общее количество медленных  $\delta$ –и  $\theta$ –волн составляет 24,6%, что на 3,9% меньше, чем у нормальных крольчат (рис. 2).

После воздействия гипоксии в предплодный период эмбриогенеза выявлены существенные изменения спектра суммарной активности слуховой коры. В частности, удельный

вес медленного спектра увеличивается на 9,4% и достигает 28,0%. Этот прирост связан только с  $\delta$ -активностью,  $\theta$ -активность, в отличие от других волн, не реагирует на гипоксию.

В быстром спектре значительно изменяются спектральные показатели колебаний  $\alpha$ - и  $\beta_1$ -диапазона. Если  $\alpha$ -активность ослабляется на 25,3%, то  $\beta_1$ -активность возрастает на 22% (рис.2).

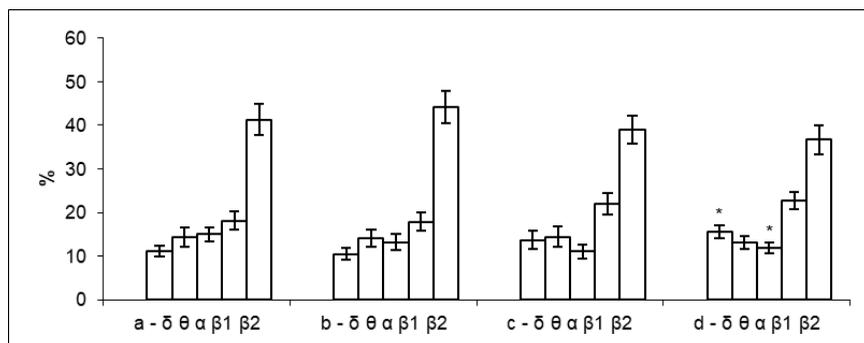


Рис. 2. Спектральный состав ЭКоГ слуховой коры 10-ти дневных крольчат: контрольных (а), после гипоксии, перенесенной в зародышевый (б), предплодный (с) и плодный период эмбриогенеза (д). \* – ( $p < 0,05$ ), \*\* – ( $p < 0,01$ ).

Кислородное голодание в плодный период внутриутробной жизни вызывает заметные изменения в спектральном составе ЭКоГ слуховой коры. Под влиянием гипоксии доля медленных волн в спектре ЭКоГ увеличивается до 28,7%. В отличие от удельного веса, состав медленного спектра претерпевает более основательные изменения. Под влиянием недостатка кислорода индекс активности  $\delta$ -волн на 39% достоверно возрастает ( $p < 0,05$ ), у  $\theta$ -волн, наоборот, этот показатель на 9% меньше. Подобные изменения приводят к тому, что в отличие от контроля, в медленном спектре доминирует  $\delta$ -активность (рис. 2).

Неоднозначные изменения также отмечаются в быстром спектре. В фоновой активности резко – почти на 20% – уменьшается выраженность колебаний  $\alpha$ -диапазона ( $p < 0,05$ ). Ослабление  $\beta 2$ -активности менее выраженное, ровно на 11% меньше по сравнению с контрольным показателем. В отличие от них, выраженность  $\beta 1$ -волн увеличивается на 25% (рис. 2).

Кислородное голодание только в течение последних двух периодов внутриутробной жизни незначительно отражается в общей картине и ритмической активности ЭКоГ. Под ее воздействием отмечается только усиление  $\delta$ -ритма.

Проводя сравнение, можно сказать, что нехватка кислорода в последние два периода эмбриональной жизни, по сравнению с предыдущим периодом, оказывает более сильное и схожее по силе и характеру воздействие на спектральные показатели суммарной активности слуховой коры.

### **3. Влияние гипоксии в разные периоды эмбриогенеза на амплитудно–временные показатели ЭКоГ слуховой коры 20–ти дневных крольчат**

Проведенный анализ показывает, что в спектре ЭКоГ крольчат 20–ти дневного возраста преобладают быстрые волны, доля медленных волн равна 25,4%. В медленном спектре  $\delta$ -активность, по сравнению с доминирующей  $\theta$ -активностью, индекс которой равняется – 14,1 $\pm$ 1,3%, представлена несколько меньше – 11,3 $\pm$ 1,5%. Быстрые волны  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -диапазона имеют наибольшие индексы в спектре электрической активности – 19,5 $\pm$ 2,2% и 40,7 $\pm$ 4,2%.  $\alpha$ -активность занимает 14,4 $\pm$ 1,7% спектра (рис. 3).

Под влиянием гипоксии в зародышевый период эмбриогенеза, в спектре ЭКоГ усиливается выраженность медленноволновой активности. Прирост в количестве  $\delta$ - и  $\theta$ -волн равен 21–23% и их спектральный индекс составляет 13,9 $\pm$ 1,9% и 17,0 $\pm$ 1,4%. Вместе эти волны занимают

30,9% спектра, что на 21% больше, чем в норме. Гипоксия также ослабляет выраженность всех быстрых волн (рис. 3).

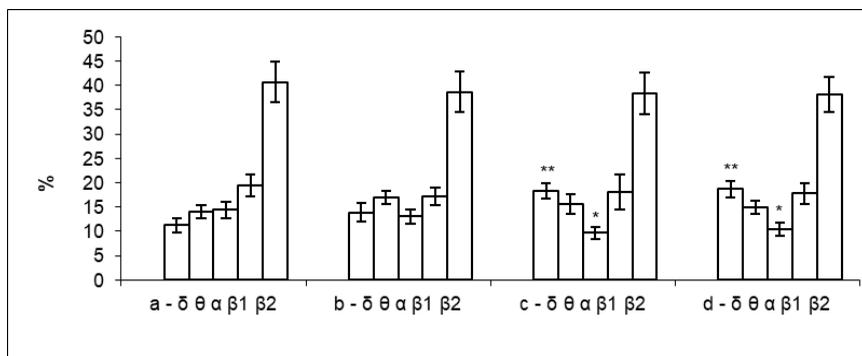


Рис. 3. Спектральный состав ЭКоГ слуховой коры 20–ти дневных крольчат: контрольных (а), после гипоксии, перенесенной в зародышевый (b), предплодный (с) и плодный период эмбриогенеза (d). \*– ( $p<0,05$ ), \*\*– ( $p<0,01$ ).

Анализ ЭКоГ слуховой коры крольчат, испытывавших дефицит кислорода в предплодный период эмбриогенеза, показывает, что в ее спектре резко возрастает доля медленных  $\delta$ – и  $\theta$ –волн и составляет 33,9% ( $p<0,05$ ). При этом, их прирост в основном связан с  $\delta$ –активностью, которая становится доминирующей в медленном спектре ( $p<0,01$ ).

Под влиянием гипоксии в 1,5 раза – уменьшается количество волн  $\alpha$ –диапазона ( $p<0,05$ ). Более умеренно ослабляется  $\beta$ –активность. Если индекс  $\beta_2$ –волн, по сравнению с контролем, меньше на 12%, то ослабление  $\beta_1$ –активности очень незначительное (рис.3).

Гипоксическое воздействие в плодный период эмбриональной жизни вызывает сильные изменения в спектральном составе суммарной электрической активности коры головного мозга. В ее спектре доля низкочастотных  $\delta$ – и  $\theta$ –волн резко увеличиваются возрастает и достигает 33,6% ( $p<0,05$ ). Увеличение удельного веса медленного спектра, в

основном, связано с  $\delta$ -активностью ( $p < 0,01$ ). Индекс  $\theta$ -волн почти не отличается от контроля. Тем самым,  $\delta$ -частота становится доминирующей в медленном спектре.

Обнаружено уменьшение выраженности всех быстрых волн. Если  $\alpha$ -активность ослабляется на 40% ( $p < 0,05$ ), то изменения спектральных показателей  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -волн менее выражены (рис.3).

Изменение спектрального состава ЭЖоГ под воздействием гипоксии отражается в ее общей картине. У крольчат, перенесших кислородное голодание в зародышевый период эмбриогенеза, изменения в электрической активности выражаются только в некотором усилении  $\delta$ -ритма. После гипоксии в предплодный и плодный периоды пренатальной жизни с ослаблением активности быстрых волн спектра медленные волны, а также их ритмы, становятся более четкими. Усиливается доминирующий  $\delta$ -ритм, который становится непрерывным. У большинства крольчат отмечены патологические  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмы, состоящие в основном из одной частоты. Одновременно отмечено снижение активности быстрых ритмов.

Обобщая представленные данные, можно сказать, что кислородная недостаточность в последние два периода эмбриональной жизни, по сравнению с первым, в спектральном составе суммарной активности вызывает более сильные и почти одинаковые изменения. Если в первой экспериментальной группе прирост медленных волн спектра равен 21%, то в следующих экспериментальных группах увеличиваются ровно на треть.

Сравнительный анализ также показывает, что до 20-го дня постнатальной жизни во всех экспериментальных группах чем старше возраст животных, тем сильнее спектральные показатели ЭЖоГ у гипоксических животных отличаются от контроля.

#### **4. Влияние гипоксии в разные периоды эмбриогенеза на амплитудно–временные показатели ЭКоГ слуховой коры 30–ти дневных крольчат.**

Анализ показывает, что в спектре ЭКоГ 30–ти дневных крольчат доминируют быстрые волны, высокоамплитудные медленные волны занимают только 26,9% спектра. В медленном спектре  $\delta$ –и  $\theta$ –волны представлены неравномерно, с преобладанием небольшой разницы последних. Индекс  $\delta$ –и  $\theta$ –активности, соответственно, равен  $12,2 \pm 1,8\%$  и  $14,7 \pm 1,5\%$ . В быстром спектре меньше всех представлены волны  $\alpha$ –диапазона –  $15,1 \pm 1,7\%$ . Спектральный индекс  $\beta_2$ –волн ровно в два раза превышает таковые  $\beta_1$ –волн, они, соответственно, занимают  $38,4 \pm 4,1\%$  и  $19,6 \pm 2,1\%$  спектра ЭКоГ (рис 4).

У крольчат, перенесших кислородное голодание в зародышевый период эмбриогенеза, спектральный состав ЭКоГ несколько отклоняется от нормы. Прежде всего, происходит сдвиг в соотношении медленных и быстрых волн в спектре в сторону первых. Выраженность медленных волн на 15% больше, чем в контроле, и они занимают 31,1% спектра. Увеличение индекса медленных волн связано как с  $\delta$ –, так и  $\theta$ –активностью. Как в норме,  $\theta$ –активность представлена чуть больше, чем  $\delta$ –активность (рис 4).

Гипоксия незначительно влияет на индекс волн  $\alpha$ – и  $\beta_1$ –диапазона быстрого спектра. Удельный вес первых уменьшается, а вторых, наоборот, увеличивается. Также несколько ослабляется  $\beta_2$ –активность.

В результате анализа обнаружены значительные изменения спектрального состава электрической активности слуховой коры под воздействием кислородного голодания в предплодный период внутриутробной жизни. Суммарное количество медленных  $\delta$ – и  $\theta$ –волн, по сравнению с контролем, увеличивается на 27% и равняется 34,2% ( $p < 0.05$ ). Увеличение активности медленных колебаний происходит за счет  $\delta$ –волн ( $p < 0,01$ ), выраженность  $\theta$ –волн почти не меняется. На 50%

ослабляется  $\alpha$ -активность ( $p < 0,01$ ), изменение показателей остальных быстрых волн менее заметное. Индекс активности  $\beta_1$ -волн уменьшается,  $\beta_2$ -волн увеличивается (рис 4).

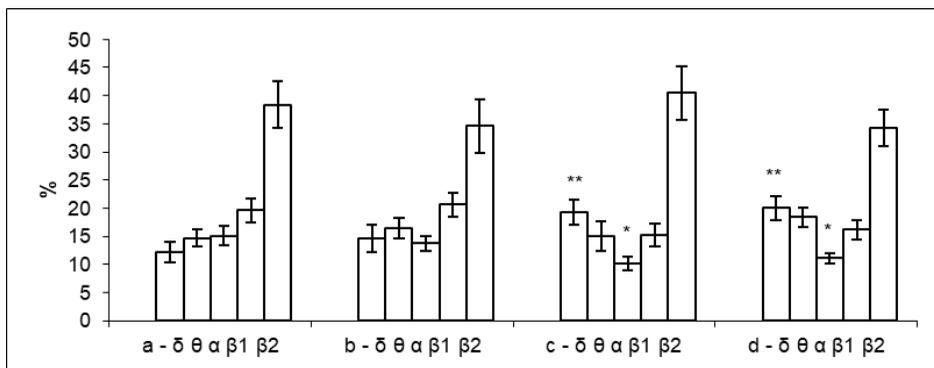


Рис. 4. Спектральный состав ЭКоГ слуховой коры 30-ти дневных крольчат: контрольных (а), после гипоксии, перенесенной в зародышевый (b), предплодный (с) и плодный период эмбриогенеза (d). \*— ( $p < 0,05$ ), \*\*— ( $p < 0,01$ ).

Гипоксия, проведенная в плодный период пренатальной жизни, приводит к сильному изменению спектрального состава ЭКоГ 30-ти дневных крольчат. В спектре удельный вес медленных волн достоверно возрастает до 38,4% ( $p < 0,05$ ). По сравнению с контролем, этот показатель на 42,5% больше. Усиление выраженности медленного спектра в основном связано как  $\delta$ -активностью ( $p < 0,01$ ), которая становится доминирующей частотой в медленном спектре.

Одновременно в спектре уменьшается выраженность всех быстрых волн. Больше всех – примерно на 30% изменяется количество волн  $\alpha$ -диапазона ( $p < 0,01$ ). Менее выражено ослабление  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -активности (рис 4).

Изменения спектрального состава ЭКоГ под влиянием гипоксии сказывается на ее общей картине и ритмической активности. У крольчат, испытавших кислородное голодание в

зародышевый период эмбриогенеза, общая картина электрической активности почти не отличается от контроля. Однако, по сравнению с ним, доминирующий  $\delta$ -ритм становится почти непрерывным. После кислородного голодания в предплодный и плодный периоды эмбриональной жизни общая картина и ритмическая активность ЭКоГ значительно изменяется. В связи с уменьшением количества быстрых волн спектра, медленные волны, а также их ритмы приобретают более отчетливые очертания. Усиливающийся  $\delta$ -ритм имеет 100%-й индекс. У большинства животных появляются  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмы, состоящие в основном из одних частот. Одновременно уменьшается выраженность  $\beta_1$ -и  $\beta_2$ -ритмов.

У 30-дневных крольчат спектральные показатели ЭКоГ слуховой коры после кислородного голодания в предплодный и плодный периоды пренатального развития, по сравнению с зародышевым периодом, больше отклоняются от нормы. Соответственно, в трех экспериментальных группах медленные волны спектра увеличиваются на 15%, 27% и 42.5%. В последних экспериментальных группах удельный вес медленного спектра ЭКоГ, соответственно, составляет 34.2% и 38.4%. Однако, различия между ними являются статистически не достоверными.

Обобщая эти данные, можно сказать, что недостаток кислорода в зародышевый период пренатального развития приводит к минимальным изменениям, в то время как гипоксия на более поздних сроках эмбриогенеза вызывает более заметные и почти одинаковые изменения в спектральных показателях ЭКоГ 30-ти.дневных крольчат.

## **5. Влияние гипоксии в разные периоды эмбриогенеза на амплитудно-временные показатели ЭКоГ сенсомоторной коры 28-и дневных плодов кролика.**

В суммарной электрической активности сенсомоторной коры 28-и дневных плодов кролика представлены все стандартные волны спектра (рис. 5). Электрическая активность отличается стабильностью и случаи появления изоэлектрической линии не отмечены.

В спектре суммарной активности коры мозга доминируют быстрые волны; медленные волны занимают лишь ее малую часть – 14,9%. В низкочастотном спектре  $\theta$ -активность представлена почти в два раза больше, чем  $\delta$ -активность. Их индекс, соответственно, составляет  $5,2 \pm 0,9\%$  и  $9,7 \pm 1,2\%$ .

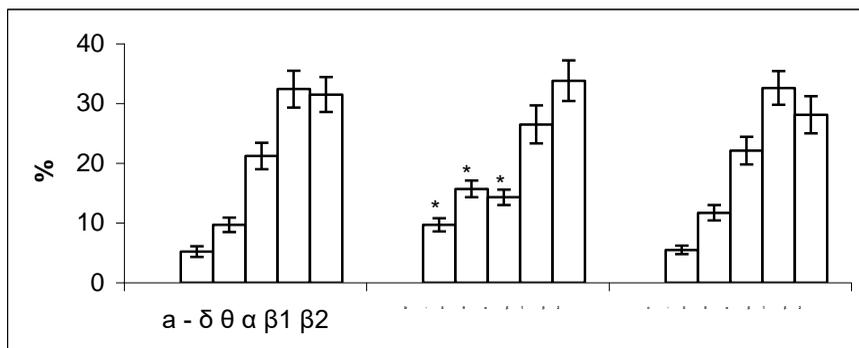


Рис. 5. Спектральный состав ЭКоГ сенсомоторной коры 28-и дневных плодов кролика: контрольных (а), после гипоксии, перенесенной в предплодный (б) и плодный периоды эмбриогенеза (с). \*– ( $p < 0,05$ ), \*\*– ( $p < 0,01$ ).

В электрической активности коры мозга из всех стандартных волн наибольший удельный вес имеют колебания  $\beta$ -диапазона, занимающие около 64% ее спектра. При этом,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -волны имеют почти одинаковые индексы, соответственно, составляет  $32,4 \pm 3,1\%$  и  $31,5 \pm 2,9\%$ . Для суммарной активности коры мозга характерно очень высокое содержание волн  $\alpha$ -диапазона, они занимают примерно пятую часть всех волн фоновой активности –  $21,2 \pm 2,2\%$  (рис. 5).

Анализ ЭКоГ плодов, перенесших гипоксию в предплодный период эмбриональной жизни, выявил

значительное изменение ее спектрального состава (рис. 5). Прежде всего, в ней происходит сдвиг в сторону медленных волн, их общее количество увеличивается с 14,9% до 25,4% ( $p < 0,01$ ). Достоверно возрастает выраженность волн как  $\delta$ -, так и  $\theta$ -диапазона (соответственно,  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). Однако, более резкий рост характерен для  $\delta$ -волн, индекс которых превышает контроль почти в 2 раза.

Неоднозначные изменения обнаружены в спектральных показателях быстрых волн. Под воздействием гипоксии сильно подавляется  $\alpha$ -активность ( $p < 0,05$ ). Статистически недостоверные изменения отмечаются в индексе волн  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -диапазона. Первые заметно ослабляются, а выраженность вторых несколько увеличивается. Следовательно, сдвиг в область медленноволновых колебаний в спектре происходил за счет уменьшения количества волн  $\alpha$ - и  $\beta_1$ -диапазона.

В результате частотного анализа ЭКоГ сенсомоторной коры плодов, перенесших гипоксию в плодный период пренатальной жизни, в ее спектре обнаружены незначительные изменения. Количество медленных волн в спектре увеличивается на 15% и составляет 17,2%. Следует отметить, что в предыдущей экспериментальной группе этот прирост равен 70%. Процентное содержание в спектре волн  $\delta$ -,  $\alpha$ - и  $\beta_1$ -диапазонов почти не отличается от нормы.

Кислородное голодание в предплодный период, в отличие от плодного периода эмбриогенеза, значительно отражается в общей картине и ритмах суммарной активности сенсомоторной коры. Медленные волны и ритмы приобретает более четкий вид. Электрическая активность сенсомоторной коры 28-и дневных плодов кролика более резко реагируют на гипоксию в предплодный период эмбриогенеза, чем плодный период.

## **6. Влияние гипоксии, проводимой в конце эмбриогенеза (24–28-е дни) и в начале постнатального онтогенеза (1–5-е дни) на**

## амплитудно–временные показатели ЭКоГ слуховой коры 30–ти дневных крольчат

Кислородное голодание на 24–28–ой день эмбриогенеза значительно изменяет спектральный состав суммарной активности слуховой коры 30–ти дневных крольчат. Прежде всего, соотношение медленных и быстрых волн в спектре резко сдвигается в сторону первых. Их выраженность достоверно ( $p < 0,05$ ) возрастает с 26,9% до 32,4%. В медленном спектре отмечено увеличение как  $\delta$ –, так и  $\theta$ –активности. Если индекс первых незначительно увеличивается до  $14,2 \pm 2,4\%$ , то у вторых прирост почти в два раза больше. Тем самым,  $\theta$ –частота сохраняет свое доминирующее положение в медленном спектре –  $18,2 \pm 1,9\%$  (рис. 6).

Гипоксия не влияет на спектральный индекс  $\alpha$ –активности –  $14,9 \pm 1,6\%$  и вызывает неоднозначные изменения в спектральных показателях  $\beta$ –активности. Удельный вес  $\beta_1$ –волн в спектре несколько увеличивается и достигает  $21,4 \pm 2,5\%$ . Ослабление активности быстрых волн спектра непосредственно связано с  $\beta_2$ –активностью, ее индекс по сравнению с контролем уменьшается на 20% и составляет  $31,3 \pm 4,2\%$ . ( $p < 0,05$ ) (рис. 6).

Анализ ЭКоГ, зарегистрированной в слуховой коре крольчат 30–ти дневного возраста, перенесших гипоксию на 1–5–е дни постнатальной жизни, обнаружил сильное возрастание удельного веса медленного спектра. Его прирост происходит равномерно как за счет  $\delta$ –, так и  $\theta$ –волн. Следовательно,  $\theta$ –активность, как и в контроле, сохраняет свое доминирующее положение. Они, соответственно, занимают  $17,9 \pm 2,1\%$  и  $20,3 \pm 1,9\%$  спектра, а их суммарное количество равняется 38,2%. Этот показатель на 42% больше, чем в контроле (рис. 6).

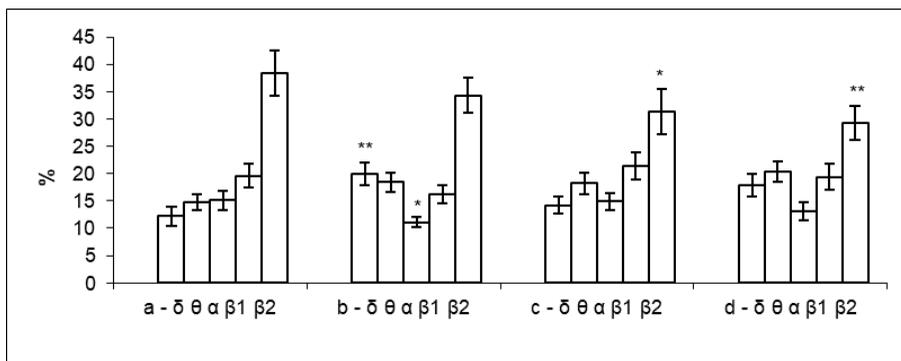


Рис. 6. Спектральный состав ЭКоГ слуховой коры 30-ти дневных крольчат: контрольных (а), после гипоксии, перенесенной в плодный период (b), 24–28–е дни эмбриогенеза (с) и 1–5–е дни постнатального онтогенеза (d). \*– ( $p < 0,05$ ), \*\*– ( $p < 0,01$ ).

Индекс волн  $\alpha$ -диапазона составляет  $13,1 \pm 1,6\%$ , что незначительно меньше по сравнению с нормой. Спектральные показатели  $\beta_1$ -активности почти не изменяются –  $19,4 \pm 2,3\%$ . В то время доля  $\beta_2$ -волн в спектре резко – на  $28\%$  – сокращается и составляет  $29,3 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,01$ ). Тем самым, уменьшение выраженности быстрого спектра связано с  $\beta_2$ -активностью.

Как пренатальная, так и постнатальная гипоксия одинаково отражается в общей картине и ритмах ЭКоГ. Эти изменения во многом напоминают таковые в предыдущих экспериментальных группах.

Проводя сравнение, можно сказать, что гипоксия, перенесенная на 24–28–е дни пренатальной и 1–5–е дни постнатальной жизни, вызывает сильные и схожие по характеру изменения как в спектре, так и общей картине ЭКоГ слуховой коры 30-ти дневных крольчат. Под ее влиянием усиливается выраженность медленных волн, и при этом, в медленном спектре соотношение  $\delta$ - и  $\theta$ -волн, характерное для контроля, сохраняется. Отличительной особенностью влияния кислородного голодания в вышеуказанные периоды жизни на суммарную активность коры мозга является резкое ослабление в ее спектре  $\beta_2$ -активности. При этом, индекс остальных быстрых

волн не изменяется. Однако, гипоксия в первые дни жизни, по сравнению с эмбриональным периодом, в спектре ЭКоГ слуховой коры вызывает более основательные изменения. Если под ее воздействием удельный вес медленных волн увеличивается на 42%, то после пренатальной гипоксии – только на 20%.

## **7. Формирование ЭКоГ слуховой коры кролика в онтогенезе.**

На основании исследований, проведенных у контрольных 28–и дневных плодов и 10–, 20–, 30–ти дневных крольчат, можно составить представление о формировании ЭКоГ слуховой коры и слухового анализатора в целом в онтогенезе.

Как уже было сказано, в электрической активности слуховой коры контрольных 28–и дневных плодов кролика доминируют быстрые волны. Тем не менее, спектр ЭКоГ отличается большим количеством медленных волн (рис 7). Амплитудные показатели электрической активности представлены на рис. 8.

К 10–му дню постнатального онтогенеза в общей картине и ритмической активности ЭКоГ слуховой коры каких–либо изменений не обнаруживается. Однако, изменения в онтогенезе отражаются в спектральном составе суммарной активности коры мозга. Они связаны с  $\beta$ – активностью. При сохранении удельного веса  $\beta$ –активности выраженность  $\beta_1$ – волн резко снижается, а  $\beta_2$ –волн усиливается. При этом, индексы  $\delta$ –,  $\theta$ – и  $\alpha$ –волн не изменяются (рис 7).

Одновременно со спектральным составом изменяются и амплитудные показатели электрической активности. По сравнению с предыдущим периодом, она на 30% увеличивается. Обнаружено увеличение амплитуды всех стандартных волн спектра (рис 8). Однако, изменения амплитудно–временных показателей ЭКоГ статистически недостоверны.

Спектральный состав суммарной активности коры мозга 20-ти дневных крольчат почти не отличается от такового у 10-ти дневных. Не выявлены различия и в общей картине и ритмической активности на ЭКоГ (рис 7). Вместе с тем, амплитудные показатели электрических потенциалов резко изменяются, они достоверно увеличивается на 40% ( $p < 0,05$ ) (рис 8).

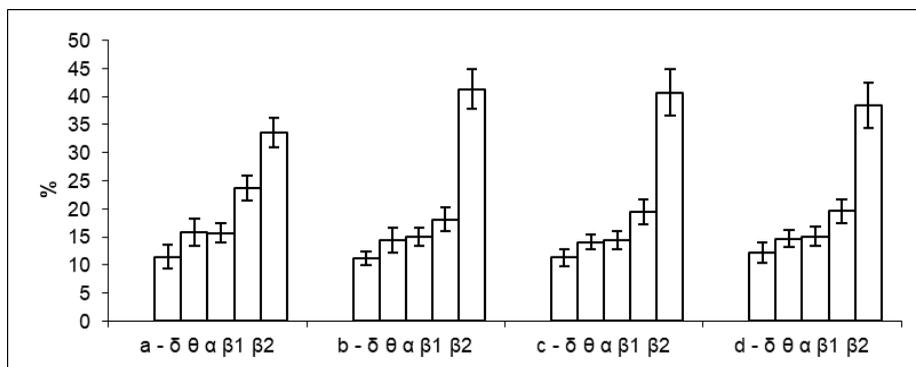


Рис. 7. Спектральный состав ЭКоГ слуховой коры 28-и дневных плодов кролика (а), 10-ти (b), 20-ти (с) и 30-ти дневных крольчат (d). \* – ( $p < 0,05$ ), \*\* – ( $p < 0,01$ ).

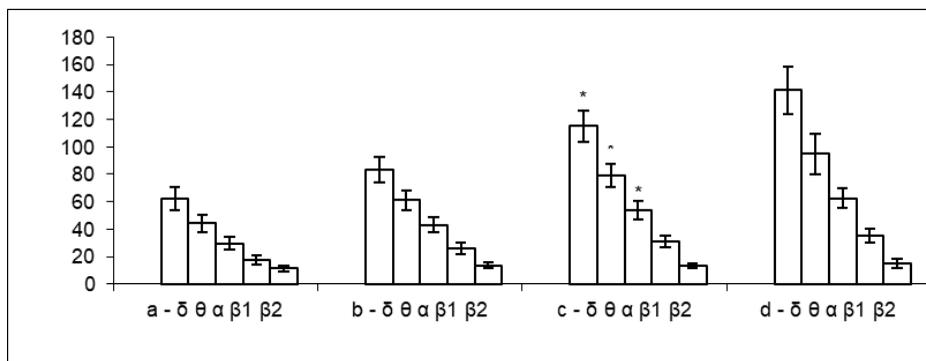


Рис. 8. Амплитуда волн ЭКоГ слуховой коры 28-и дневных плодов кролика (а), 10-ти (б), 20-ти (с) и 30-ти дневных крольчат (d). \* – ( $p < 0,05$ ), \*\* – ( $p < 0,01$ ).

К 30-му дню постнатальной жизни паттерн и ритмы суммарной активности слуховой коры мозга напоминает таковые предыдущего возраста. Также почти не обнаружены изменения в спектральном составе (рис. 7). Изменения касаются только амплитуды показателей электрических потенциалов, которые на 20% увеличиваются. В частности, средняя амплитуда  $\delta$ -волн увеличивается от 115 мкВ до 141 мкВ. Однако, это увеличение статистически недостоверно (рис. 8).

Обобщая полученные данные, можно сказать, что спектральные показатели и паттерн суммарной активности слуховой коры кролика формируется очень рано – на 10-й день постнатальной жизни. По мере дальнейшего развития увеличивается только амплитуда волн ЭКоГ, и на 30-й день они приобретают дефинитивные показатели.

С 10-го дня постнатальной жизни электрическая активность слуховой коры по спектральному составу, а с 20-го дня как по спектральным, так и амплитудным показателям приобретает слабо выраженную асимметричность. Электрическая активность левой слуховой коры, по сравнению с правой, содержит незначительно больше быстрых волн, и имеет более высокую амплитуду.

## **8. Влияние гипоксии на межполушарную асимметрию в амплитудно-временных показателях ЭКоГ.**

В большинстве случаев гипоксия ослабляет или устраняет межполушарную асимметрию в амплитудно-временных показателях суммарной активности коры мозга. Тем самым, нарушается межцентральное взаимодействие мозга.

## **9. Влияние пренатальной гипоксии на развитие эмбриона кролика.**

Кислородное голодание в течение внутриутробной жизни нарушает развитие эмбриона кролика. У 43% крольчих после гипоксии в зародышевый и предплодный период эмбриогенеза срок беременности превышал 30–31 дней. У одной крольчихи после кислородного голодания в предплодный период срок беременности достигал 37 день. После гипоксии в зародышевый период пренатальной жизни значительно затрудняется получение приплода. Кислородная недостаточность в плодный период эмбриогенеза на срок беременности практически не влияет.

### **В четвертой главе обсуждены полученные данные.**

Для понимания воздействия гипоксии на электрическую активность развивающейся коры головного мозга, прежде всего, необходимо установить закономерности ее формирования в онтогенезе. В наших исследованиях установлено, что еще до завершения формирования нервной системы, на 10–й день постнатальной жизни, спектральный состав ЭКоГ слуховой коры приобретает дефинитивные показатели. К концу 1–го месяца, в период, когда нервная система кролика в общих чертах формируется, завершается развитие амплитудно-временных показателей ЭКоГ.

Сравнивая амплитудно–временные показатели электрической активности сенсомоторной и слуховой коры 28–ми дневных эмбрионов кролика, можно утверждать, что суммарная электрическая активность проекционных областей коры мозга еще до рождения приобретает характерную особенность. ЭКоГ сенсомоторной коры, по сравнению со слуховой, содержит меньше медленных волн, имеет несколько большую амплитуду и сильнее реагирует на гипоксию. Гипоксия в предплодный период, по сравнению плодным

периодом эмбриогенеза в спектральном составе ЭКоГ слуховой коры вызывает больше изменений.

Посредством регистрации суммарной активности слуховой коры выявлена закономерность изменения чувствительности нервной системы к гипоксии в течение внутриутробного периода. Установлено, что гипоксия в более поздние сроки по сравнению с зародышевым периодом пренатального развития, приводит к более заметным и почти одинаковым изменениям в спектральных показателях ЭКоГ. Эти данные указывают на то, что нервные структуры, генерирующие электрическую активность слуховой коры кролика в последние два периода внутриутробной жизни проявляют более высокую чувствительность к недостатку кислорода<sup>16,17</sup>.

В последние годы обнаружено, что в течение эмбриогенеза чувствительность к гипоксии коры мозга, подкоркового белого и серого вещества мозга и ряда других структур нервной системы изменяется<sup>6,18</sup>. Учитывая роль подкоркового белого и серого вещества мозга в генезе ЭЭГ<sup>19</sup>, можно предположить, что кислородная недостаточность в разные периоды эмбриогенеза неоднозначно влияет на морфофункциональное состояние не только коры, но и подкорковых структур мозга, что выражается

---

<sup>16</sup>Гусейнов, А.Г. Формирование суммарной электрической активности слуховой коры кролика в онтогенезе // Известия БДУ. Серия естественных наук, – 2018, – 4, – с. 27–33.

<sup>17</sup>Гусейнов А.Г. Влияние последствий гипоксических воздействий в разные периоды эмбриогенеза, на электрическую активность слуховой коры в первый месяц постнатального развития кроликов // Журн. Эвол. Биох. и физиол. 2021, т. 57, № 6, с. 63–75

<sup>18</sup> Buser, J. Timing of appearance of late oligodendrocyte progenitors coincides with enhanced susceptibility of preterm rabbit cerebral white matter to hypoxia–ischemia / J. Buser, K. Segovia, J. Dean [et al] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, – 2010, – 30, – p. 1053–1065.

<sup>19</sup> Babiloni, C. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / C. Babiloni, G. Frisoni, M. Steriade [et al] // Clin. Neurophysiol., – 2006, – 117, – p. 1113–1129.

в различиях спектральных характеристик ЭКоГ, регистрируемых в разные периоды постнатального развития.

Гипоксия в относительно ранние периоды эмбриональной жизни приводят к существенным изменениям в коре мозга и подкорковом белом веществе в постнатальный период<sup>6,18</sup>. Этот период для коры мозга является критическим, так как в это время закладываются ее базисные элементы<sup>6</sup>. Основной причиной высокой восприимчивости подкоркового белого вещества к гипоксии является появление молодых олигодендроцитов<sup>18</sup>. К концу эмбриональной жизни эти структуры приобретают относительную устойчивость к недостатку кислорода, а подкорковое серое вещество, напротив, становится восприимчивым к ее действию<sup>6,18</sup>.

Увеличение чувствительности серого вещества, а точнее – подкорковых ядер, к гипоксии к концу эмбриогенеза некоторые авторы связывают с нехваткой энергии из-за усиления их активности<sup>20</sup>. Однако, в исследованиях, проведенных на плодах овцы, обнаружено, что в позднем эмбриогенезе, по сравнению с его ранними периодами, с ослаблением способности к поддержанию кровяного давления и мембранных функций нейронов, подкорковые ядра становятся более восприимчивыми к гипоксии<sup>21</sup>.

В наших исследованиях выявлен новый механизм восприимчивости коры головного мозга к гипоксии в раннем эмбриогенезе. Можно предположить, что повреждение незрелого подкоркового белого вещества мозга также играет роль в высокой восприимчивости корковых нейронов и в целом коры головного мозга к гипоксии, перенесенной в относительно ранние периоды эмбриогенеза<sup>12</sup>.

---

<sup>20</sup> Billiards, S. Is the late preterm infant more vulnerable to gray matter injury than the term infant? / S. Billiards, C. Pierson, R. Haynes [et al] // Clin Perinatol., – 2006, – 33, – p. 915–933.

<sup>21</sup> Mallard, E. Increased vulnerability to neuronal damage after umbilical cord occlusion in fetal sheep with advancing gestation / E. Mallard, C. Williams, B. Johnston [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol., – 1994, – 170, – p. 206–214.

Известно, что нейроны, мигрирующие из матричного слоя в корковую пластинку и субпластинку в развивающемся белом веществе, в большей степени восприимчивы к патологическим факторам. По этой причине структурные изменения в белом веществе мозга в раннем онтогенезе сопровождаются гибелью мигрирующих по нему корковых нейронов, в том числе ГАМК-ергических<sup>22</sup>.

Последствия повреждения незрелого подкоркового белого вещества мозга для развивающихся корковых нейронов, возможно, этим не ограничиваются. В последние годы считают, что одной из основных причин повреждения или гибели нейронов головного мозга под влиянием гипоксии или других патологических факторов является их деафферентация в результате нарушения нервных сетей<sup>22</sup>. Следовательно, деструктивные изменения в развивающемся подкорковом белом веществе мозга, нарушая формирование афферентных связей коры головного мозга, ведут к повреждению или гибели корковых нейронов после окончания их миграции<sup>12</sup>.

По исследованиям, проведенным на грызунах в раннем эмбриогенезе, выделены два критических периода, когда развивающийся организм наиболее подвержен патологическим факторам. Первый, предшествующий прикреплению (имплантации) зародыша к стенке матки, когда отмечена наиболее частая гибель зародышей после разнообразных воздействий, и второй, когда формируются зачатки органов и когда неблагоприятные факторы могут способствовать возникновению различных пороков<sup>23</sup>.

У кролика как предимплантационный, так и имплантационный периоды соответствуют зародышевому

---

<sup>22</sup> Leviton, A. Neuronal damage accompanies perinatal white matter damage / A. Leviton, P. Gressens // Trends Neurosci., – 2007, – 30, – p. 473–478.

<sup>23</sup>Светлов П.Г. Физиология (механика) развития. т.1. Процессы морфогенеза на клеточном и организменном уровне / П.Г. Светлов, – Л.: Наука, – 1978, – 279 с.

периоду внутриутробной жизни<sup>24</sup>. Как уже было отмечено, в наших исследованиях после гипоксии в зародышевый период, по сравнению с другими периодами, очень трудно получить приплод. Смертность среди новорожденных также по сравнению с другими экспериментальными группами более высокая.

В наших исследованиях установлено, что нервная система крольчат наименее восприимчива к кислородному голоданию в зародышевый период эмбриогенеза. Возможно, относительная устойчивость нервной системы к дефициту кислорода в течение зародышевого периода пренатальной жизни связана с малыми потребностями к кислороду эмбриона в указанный период<sup>25</sup>.

Предполагается, что в повреждении нервных структур под воздействием гипоксии также играют роль синаптические сигналы<sup>26</sup>. Следовательно, нельзя исключать, что в ранние периоды эмбриогенеза отсутствие синаптической связи у нейронов является одной из причин их относительной устойчивости к воздействию гипоксии.

У кролика предплодный период эмбриональной жизни характеризуется интенсивными процессами органогенеза<sup>24</sup>. Нарушение этих процессов под воздействием гипоксии, несомненно, отражаются в структурах нервной системы. В указанный период кора мозга и подкорковое белое вещество еще чувствительны к нехватке кислорода<sup>6,18</sup>. Можно предположить, что эти структурные нарушения являются основными причинами существенного изменения ЭКоГ под влиянием

---

<sup>24</sup> Дыбан, А.П. Лабораторные млекопитающие: мышь, крыса, кролик, хомячок / Проблемы биологии развития. Объекты биологии развития / А.П., Дыбан, В.Ф. Пучков, В.С. Баранов [и др] – М.: Наука, – 1975, – с. 505–566.

<sup>25</sup> Webster, W. The effect of hypoxia in development / W. Webster, D. Abela // Birth Defects Res. C. Embryo Today, – 2007, – 81, – p. 215–228.

<sup>26</sup> Rothman, S. Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons // Science. – 1983, – 220, – p. 536–537.

гипоксии в течение предплодного периода внутриутробной жизни.

В начале плодного периода пренатальной жизни кролика кора мозга и подкорковое белое вещество все еще восприимчивы к гипоксии, и только к концу эмбриогенеза они становятся относительно устойчивыми к недостатку кислорода<sup>6,18</sup>. В исследованиях, проведенных на кроликах обнаружено, что с появлением молодых олигодендроцитов подкорковое белое вещество мозга кролика к концу эмбриональной жизни снова может приобретать восприимчивость к гипоксии<sup>18</sup>.

Предположительно, повреждение серого вещества подкорковых структур мозга при дефиците кислорода в плодный период пренатальной жизни<sup>18</sup> также может играть существенную роль в изменении спектра ЭКГ. Высокую чувствительность нервной системы к гипоксии в плодный период эмбриогенеза также можно объяснить усилением ее функциональной активности, что приводит к повышенным энергетическим затратам.

Известно, что корковые области отличаются чувствительностью к гипоксии. Это, прежде всего, связано с тем, что в разных корковых областях нейроны, нервные волокна и примыкающее к ней подкорковое белое вещество по-разному реагируют на нехватку кислорода. Не последнюю роль в этом также играет способность поддержания кровообращения в структурах нервной системы<sup>2</sup>. Однако, предположительно, основной причиной этих различий является то, что эти корковые области находятся в разной стадии развития. Сенсомоторный анализатор отличается высокими темпами развития в онтогенезе, в то время как слуховой анализатор формируется в поздние периоды онтогенеза. Нейроны сенсомоторной коры, развивающиеся ускоренными темпами, больше подвержены воздействию гипоксии в предплодный период эмбриогенеза. Известно, что дифференцированные нейроны, по сравнению с

недифференцированными, более чувствительны к дефициту кислорода<sup>26</sup>.

Электрическая активность сенсомоторной коры, в отличие от слуховой, также более резко реагирует на гипоксию в предплодный, чем плодный период эмбриогенеза. Как уже было сказано, к концу эмбриогенеза чувствительность коры головного мозга и подкоркового белого вещества к гипоксии уменьшается, а подкоркового серого вещества, наоборот увеличивается<sup>6,18</sup>. Следовательно, у кролика в начале плодного периода пренатальной жизни кора головного мозга и подкорковое белое вещество, а в конце этого периода подкорковое серое вещество восприимчивы к недостатку кислорода. Повреждение этих структур под воздействием дефицита кислорода способно изменить электрическую активность сенсомоторной коры. Можно предположить, что вследствие ускоренного развития сенсомоторная кора и прилегающее к ней подкорковое белое вещество в более ранний период приобретают невосприимчивость к гипоксии. В результате чего дефицит кислорода в поздний период эмбриогенеза в этих структурах вызывает незначительные изменения, что отражается в ЭКоГ.

По мере развития в онтогенезе изменение реакции нервной системы крольчат на гипоксию, проводимые в разные периоды эмбриогенеза, несомненно, отражает отсроченные морфофункциональные изменения в ее структурах. Во всех структурах нервной системы структурные изменения могут появляться сразу или отсроченно, через определенное время после воздействия гипоксии. Во многих случаях они появляются по истечению длительного времени. Также за первым следуют последующие волны повреждения или гибели нервных структур<sup>6,27</sup>.

---

<sup>27</sup>Tanaka, H. Effect of neonatal hypoxia on the development of intraspinal serotonergic fibers in relation to spinal motoneurons / H. Tanaka, S. Amamiya, S. Takahashi [et al] // Brain Dev., – 2010, – 32, – p. 268–274.

Гипоксия в начале постнатального онтогенеза (1–5–е дни) по сравнению с эмбриональным периодом (24–28–е дни) в ЭКОГ слуховой коры 30–ти дневных крольчат, вызывает более сильные изменения. Эти данные указывают на то, что после рождения чувствительность нервной системы на гипоксию увеличивается. Однако, трудно об этом объективно судить, так как крольчата двух групп переносят гипоксию в разных условиях. Возможно, более высокая восприимчивость нервной системы к дефициту кислорода связана с нехваткой энергии из–за усиления ее активности. В случае пренатальной гипоксии материнский организм в значительной мере может компенсировать недостаток кислорода.

Выявлено сходство в характере изменений показателей ЭКОГ 30–ти дневных крольчат. Эти данные указывают на то, что механизм изменений суммарной активности под влиянием гипоксии в конце пренатального и начале постнатального периода имеет много общего и отличается от таковых у крольчат того же возраста, испытывавших кислородное голодание в плодный период эмбриогенеза<sup>28</sup>.

В ходе анализа механизмов влияния гипоксии на ЭЭГ внесена ясность в некоторые ключевые вопросы, связанные с развитием мозга в онтогенезе.

В результате анализа механизмов формирования импульсной активности нейронов можно прийти к заключению о том, что не во всех случаях можно обнаружить корреляцию между затрудняющими факторами и эпизодическим характером фоновой импульсации развивающихся корковых нейронов. На этом основании можно предположить, что у разных типов корковых нейронов отдельные затрудняющие факторы имеют

---

<sup>28</sup>Гусейнов А.Г. Влияние пренатальной и постнатальной гипоксии на электрическую активность коры головного мозга /А.М. Азимова, М.С. Султанова // Milli Nevrologiya Jurnalı, 2018, № 1 (13), s . 45–49.

неодинаковые значения, и эпизодичность фоновой активности осуществляется различными механизмами<sup>29</sup>.

Предполагается, что флуктуация уровня мембранного потенциала, которая характерна для незрелых корковых нейронов в начальные периоды развития является одной из причин их эпизодической активности. Значительное уменьшение уровня мембранного потенциала, при котором генерация потенциала действия становится невозможной, может привести к длительным периодам молчания нейронов. Вряд ли длительные периоды молчания, измеряемые иногда минутами, связаны только с низкой лабильностью клеточной мембраны<sup>29</sup>.

Для понимания процесса развития коры мозга и мозга в целом в онтогенезе, необходимо выяснение ряда ключевых вопросов, одним из которых является формирование коркового торможения. Без определения времени начала функционирования коркового торможения и его функциональных особенностей на ранних стадиях онтогенеза не представляется возможным выявление механизмов электрической активности развивающейся коры мозга, а также ее реакции на гипоксию. До настоящего времени сроки появления в коре головного мозга синаптического торможения все еще окончательно не установлены. Невыясненными остаются также функциональные особенности коркового торможения на ранних стадиях онтогенеза.

На основании анализа морфологических, нейрохимических и электрофизиологических данных о формировании коркового торможения, внесена определенная ясность в вышеуказанные вопросы. В результате проведенного анализа предположено, что синаптическое торможение нейронов коры головного мозга начинает осуществляться почти одновременно с началом генерации ими фоновой активности. С момента появления

---

<sup>29</sup> Гусейнов А.Г. Механизмы формирования фоновой активности нейронов коры головного мозга в онтогенезе // Журн. эвол. биох. и физиол., 2007, 43 (6), – с. 451–459.

тормозных процессов функционируют все виды коркового торможения. Таким образом, основные механизмы, осуществляющие корковое торможение в зрелой коре головного мозга, начинают функционировать с момента ее включения аналитико–интегративную деятельность в онтогенезе<sup>30</sup>.

При рассмотрении механизмов влияния гипоксии на суммарную активность коры головного мозга одним из ключевых вопросов является выявление связей между активностью корковых нейронов и характером ЭЭГ. В настоящее время мало известно о нейрональных механизмах ЭЭГ и не во всех случаях по характеру ЭЭГ можно судить об активности корковых нейронов. Предполагается, что альфа–ритм или же ритмы в альфа–диапазоне может генерировать как активированная, так и заторможенная кора мозга<sup>31</sup>.

Тем не менее, некоторые авторы считают, что ослабление разрядной деятельности корковых нейронов приводит к усилению выраженности медленных волн в ЭЭГ<sup>32</sup>. Это мнение подтверждают результаты многих исследований. У крыс при гипоксии начальная активация ЭЭГ по времени совпадает с усилением фоновой импульсации корковых нейронов и по мере ее подавления увеличивается выраженность медленных волн<sup>33</sup>. Постсинаптическая депрессия импульсной активности корковых

---

<sup>30</sup> Гусейнов А.Г. Формирование коркового торможения в онтогенезе // Журн. эвол. биох. и физиол., – 2013, 49 (3), – с. 180–186.

<sup>31</sup> Hughes, S. Just a phase they're going through: The complex interaction of intrinsic high–threshold bursting and gap junctions in the generation of thalamic  $\alpha$ – and  $\theta$ –rhythms. *Inter / S. Hughes, V. Crunelli // J. Psychophysiol.*, – 2007, – 64, – p. 3–17.

<sup>32</sup> Muller, M. ATP–independent anoxic activation of ATP–sensitive K<sup>+</sup> channels in dorsal vagal neurons of juvenile mice in situ / M. Muller, J. Brockhaus, K. Ballanyi // *J. Neurosci.*, – 2002, – 109, – p. 313–328.

<sup>33</sup> Akopyan, N. Effects of acute hypoxia on the EEG and impulse activity of the neurons of various brain structures in rats/ N. Akopyan, O. Baklavadzhyan, M. Karapetyan // *Neurosci. Behav. Physiol.*, – 1984, – 5, – p. 405–411.

нейронов отражается в ЭЭГ редукцией высоких частот спектра<sup>34</sup>.

Обнаружено, что при активации таламокортикальных нейронов в результате деполяризации их мембраны в ЭЭГ генерируются более высокие частоты<sup>31</sup>. У плодов овцы исчезновение высокочастотных волн в ЭЭГ при асфиксии ассоциируется с острым повреждением корковых нейронов<sup>35</sup>. На основании этих данных можно предположить, что усиление выраженности медленных волн в ЭЭГ при гипоксии связано с ослаблением импульсной активности корковых нейронов и наоборот.

При гипоксии морфофункциональные изменения в нервной системе посредством изменения мембранного потенциала коркового нейрона, могут активировать или подавлять ее импульсную активность. В свою очередь, это может привести к усилению или ослаблению ЭЭГ-активности. Однако, при кислородном голодании, как обычно, в ЭЭГ усиливается выраженность медленных волн, что предположительно связано с подавлением разрядной деятельности корковых нейронов. Это наводит на мысль о том, что эти изменения носят не случайный, а целенаправленный характер, осуществляемый внутриклеточными механизмами самих нейронов и, возможно, под воздействием определенных структур мозга.

Известно, что внутриклеточные механизмы могут контролировать генерацию нервного импульса нейрона, а также ритмическую активность нейронов посредством регуляции синаптической активности и несинаптических сигналов. Тем самым, они могут играть значительную роль в генерации разных

---

<sup>34</sup> Urrestarazu, E. High-frequency intracerebral EEG activity (100–500 Hz) following interictal spikes / E. Urrestarazu, J. Jirsch, P. Le Van [et al] // *Epilepsia*, – 2006, – 47, – p. 1465–1476.

<sup>35</sup> Keogh, M. Limited predictive value of early changes in EEG spectral power for neural injury after asphyxia in preterm fetal sheep / M. Keogh, P. Drury, L. Bennet [et al] // *Pediatric Res.*, – 2012, – 71, – p. 345–353.

волн и ритмов ЭЭГ<sup>36,37</sup>.

Имеются данные, которые указывают на роль внутриклеточных механизмов в изменении электрической активности как у подкорковых, так и центральных нейронов при нехватке кислорода. Изменение проводимости мембранных каналов нейронов может наступать сразу же после воздействия гипоксии, когда еще не нарушено их энергетическое обеспечение. Обнаружено, что при аноксии у нейронов блуждающего нерва, активация  $K^+$ -каналов мембраны не зависит от уровня АТФ<sup>32,38</sup>. На основании выше приведенных данных нельзя исключить, что при кислородном голодании гиперполяризация или сильная деполяризация мембраны нейронов, которые ведут к ослаблению или прекращению их импульсной активности, также может наступать под влиянием внутриклеточных механизмов.

Известно, что некоторые корковые нейроны, по сравнению с другими, играют более значительную роль в генезе ЭЭГ. В коре мозга крысы небольшое количество нейронов обеспечивают появление  $\theta$ -ритма, веретен и волн arousal и сильно влияют на остроту ЭЭГ<sup>39</sup>.

Предполагается, что гипотетические пейсмекерные нейроны подкорковых структур способны воздействовать на активность корковых нейронов. Ослабление этих влияний на нейроны коры мозга при гипоксии является одной из причин

---

<sup>36</sup> Karameh, F. Modeling the contribution of lamina 5 neuronal and network dynamics to low frequency EEG phenomena / F. Karameh, M. Dahleh, E. Brown [et al] // *Biol. Cybern.*, – 2006, – 95, – p. 289–310.

<sup>37</sup> Lytton, W. Control of slow oscillations in the thalamocortical neuron: a computer model / W. Lytton, A. Destexhe, T. Sejnowski // *J. Neurosci.*, – 1996, – 70, – p. 673–684.

<sup>38</sup> Fujimura, N. Contribution of ATP-sensitive potassium channels to hypoxic hyperpolarization in rat hippocampal CA1 neurons in vitro / N. Fujimura, E. Tanaka, S. Yamamoto [et al] // *J. Neurophysiol.*, – 1997, – 77, – p. 378–385.

<sup>39</sup> Kitazoe, Y. Theoretical analysis on relationship between the neural activity and the EEG / Y. Kitazoe, N. Hiraoka, H. Ueta [et al] // *J. Theoret. Biol.*, – 1983, – 104, – p. 667–683.

дезорганизации стандартного медленного комплекса ЭЭГ<sup>40</sup>. Пейсмекерные нейроны также формируют нисходящие пути, которые модулируют активность сенсорных путей и рецепторов<sup>41</sup>.

На основании проведенного анализа предполагается, что модулирующие и пейсмекерные нейроны, функционирование которых в основном управляется внутриклеточными механизмами, формируют функциональную группу, способную воздействовать на активность нейронов коры и других структур мозга при гипоксии. Нейроны, как возбуждающие, так и тормозные, формирующие систему, расположены во всех отделах нервной системы, но в основном сосредоточены в филогенетически древних подкорковых структурах. Восходящими и нисходящими прямыми или опосредованными путями они имеют связи со всеми структурами нервной системы, начиная от центра до периферии.

В условиях гипоксии группа модулирующих и пейсмекерных нейронов совместно с внутриклеточными механизмами корковых нейронов способна регулировать их активность, тем самым определять характер ЭЭГ. Регуляция активности корковых нейронов может осуществляться посредством синаптических контактов и несинаптических сигналов, а также активацией эндогенных механизмов самих нейронов. Контроль возбудимости корковых нейронов может осуществляться опосредованно регуляцией функционирования тех структур нервной системы, которые способны влиять на корковую активность.

Сигналы для включения системы могут исходить из ее нейронов. Они как некоторые нейроны продолговатого мозга,

---

<sup>40</sup>Ginsburg, D.A. Correlation analysis of delta activity generated in cerebral hypoxia / D.A. Ginsburg, E.B. Pasternak, A.M. Gurvitch // Clin. Neurophysiol. – 1977. – 42. – p. 445–455.

<sup>41</sup>Dubner, R. Endogenous mechanisms of sensory modulation / R. Dubner, K. Ren // Pain, – 1999. – 82. – p. 45–53.

могут непосредственно реагировать на начало гипоксии<sup>42</sup>. Возможно, что часть нейронов активируются нехваткой кислорода. По мере развития гипоксии благодаря воздействию нейронов системы и эндогенных механизмов, разрядная деятельность нейронов угнетается, тем самым, предотвращается их повреждение или гибель. Этот процесс отражается на ЭЭГ усилением выраженности медленных волн и генерацией медленных ритмов.

Трудно определить, какие именно нейроны формируют систему. Можно предположить, что ГАМК–ергические нейроны ретикулярных ядра таламуса, оказывающие пейсмекерные влияния на корковые нейроны и играющие исключительную роль в генерации ЭЭГ<sup>43</sup>, являются ее ключевым элементом. Возможно, это относится и к нейронам Кахаля–Ретциуса, которые устойчивы к гипоксии, способны генерировать эктотопические потенциалы действия и имеют синаптические связи с большим количеством корковых нейронов<sup>44</sup>. Одним из кандидатов на составные элементы системы являются принципиальные нейроны. В исследованиях, проведенных на срезах коры мозга крысы, обнаружено, что при реперфузии их активность усиливается больше, по сравнению с остальными нейронами<sup>45</sup>.

Исследования показывают, что в первые дни новорожденных острота ЭЭГ ассоциируется с повреждением

---

<sup>42</sup>Nolan P. Ventrolateral medullary neurons show age-dependent depolarizations to hypoxia in vitro / P. Nolan, T. Waldrop // Dev. Brain Res., 1996, v. 91, p. 111–120.

<sup>43</sup> Thomas, E. A computational model of spindle oscillations / E. Thomas, R. Wyatt // Mathematics and Computers in Simulation, – 1995, – 40, – p. 35–69.

<sup>44</sup> Keros, S. Ectopic action potential generation in cortical interneurons during synchronized GABA responses / S. Keros, J. Hablitz // J. Neurosci, – 2005, – 131, – p. 833–842.

<sup>45</sup> Wang J. Short-term cerebral ischemia causes the dysfunction of interneurons and more excitation of pyramidal neurons in rats // Brain Res. Bull., 2003, v. 60, p. 53–58.

базальных ганглиев, таламуса, подкоркового белого вещества, internal capsule, но только не с корой мозга<sup>46</sup>. Несомненно, этот факт указывает на важную роль подкорковых структур в регуляции возбудимости корковых нейронов. На основании сказанного нельзя исключить, что ослабление или прекращение влияний модулирующих и пейсмекерных нейронов подкорковых структур на центральные нейроны при нарушении подкорково–корковых взаимоотношений является одной из причин усиления их возбудимости, лежащей на основе патологической активности ЭЭГ.

Многие исследователи считают, что общая картина и большинство параметров как нормальной, так и патологической ЭЭГ генетически детерминированы<sup>47</sup>. Можно предположить, что система модулирующих и пейсмекерных нейронов, является одним из механизмов реализации генетической обусловленности электрической активности коры мозга.

Предположительно, регуляция генерации ЭЭГ модулирующими и пейсмекерными нейронами осуществляется как при патологических, так и нормальных условиях. Следовательно, генерация ЭЭГ не является случайным процессом, а частично или полностью контролируется самим мозгом<sup>48</sup>.

В результате проведенного анализа высказывается предположение, что реакция суммарной активности развивающейся коры на воздействие гипоксии реализуется как

---

<sup>46</sup> Briatore, E. EEG findings in cooled asphyxiated newborns and correlation with site and severity of brain damage / E. Briatore, F. Ferrari, G. Pomero [et al] // *Brain Dev.*, – 2013, – 35, – p. 420–426.

<sup>47</sup> Smit, D. Individual differences in EEG spectral power reflect genetic variance in gray and white matter volumes / D. Smit, D. Boomsma, H. Schnack [et al] // *Twin. Res. Hum. Genet.*, – 2012, – 15, – p. 384–392.

<sup>48</sup> Гусейнов А.Г. Механизмы влияния гипоксии на суммарную активность коры головного мозга // *Росс. физиол. журн.*, – 2017, 103 (11), – с. 1209–1224.

по зрелым, так и характерным для раннего онтогенеза механизмам<sup>48</sup>.

## ВЫВОДЫ

1. В наших исследованиях установлено, что спектральные показатели и общая картина суммарной электрической активности слуховой коры кролика формируется на 10-й день, а амплитудные показатели – на 30-й день постнатальной жизни. ЭКоГ с 10-го дня жизни приобретает межполушарную асимметричность в спектральном составе, а с 20-го дня и в амплитуде. Суммарная активность левой слуховой коры, по сравнению с правой, содержит больше быстрых волн и имеет более высокую амплитуду.

2. В онтогенезе различия в электрической активности разных корковых областей появляются еще в эмбриогенезе. В этот период ЭКоГ слуховой и сенсомоторной областей коры головного мозга резко отличаются по спектральному составу и амплитуде, и они по-разному реагирует на гипоксию.

3. В результате наших исследований выявлена закономерность изменения чувствительности нервной системы к дефициту кислорода в течение эмбриогенеза. Обнаружено, что гипоксия в зародышевый, предплодный и плодный периоды пренатального развития по-разному влияет на формирование спектра ЭКоГ слуховой коры крольчат. В спектре ЭКоГ слуховой коры 28-и дневных плодов, 10-, 20- и 30-дневных крольчат недостаток кислорода в поздние периоды пренатального развития, по сравнению с зародышевым, приводит к более заметным и почти одинаковым изменениям спектральных показателей ЭКоГ. С возрастом кислородное голодание во всех периодах пренатального онтогенеза более интенсивно влияет на электрическую активность коры мозга. Исходя из этих данных, можно предположить, что нервные структуры, генерирующие электрическую активность слуховой коры кролика в последние два периода внутриутробной жизни

проявляют более высокую чувствительность к недостатку кислорода.

4. Кислородное голодание в конце эмбриогенеза (24–28–е дни) и в начале постнатального онтогенеза (1–5–е дни) в общей картине и спектре ЭКоГ слуховой коры 30–ти дневных крольчат вызывает сильные и схожие по характеру изменения. Однако, после постнатальной гипоксии в спектре электрической активности обнаруживаются более сильные изменения.

5. Под воздействием гипоксии ослабляется или устраняется асимметрия в амплитудно–временных показателях ЭКоГ, и нарушается межполушарное взаимодействие мозга.

6. Предположен новый механизм восприимчивости коры головного мозга к гипоксии в раннем эмбриогенезе. Повреждение подкоркового белого вещества мозга при недостатке кислорода в конечном итоге приводит к структурным изменениям в коре мозга.

7. Выдвинута гипотеза, о том, что, флуктуация уровня мембранного потенциала развивающихся корковых нейронов, является одной из причин их эпизодической активности.

8. Установлены закономерности формирования коркового торможения в онтогенезе; В результате анализа предполагается, что синаптическое торможение нейронов коры головного мозга начинает осуществляться почти одновременно с началом генерации ими фоновой активности. Основные механизмы, осуществляющие корковое торможение в зрелой коре головного мозга, начинают функционировать с момента ее включения в онтогенезе.

9. В условиях гипоксии генерация импульсной активности коркового нейрона регулируется группой модулирующих и пейсмекерных нейронов и внутриклеточными механизмами самих нейронов. При кислородном голодании, ослабление импульсной активности корковых нейронов отражается на ЭЭГ усилением выраженности медленных волн спектра и генерацией медленных ритмов. Нарушение работы функциональной группы нейронов, регулирующих уровень возбудимости корковых

нейронов, является одним из механизмов развития патологической активности на ЭЭГ. Подобная регуляция генерации ЭЭГ имеет место, как при патологических, так и нормальных условиях. Следовательно, генерация ЭЭГ не является случайным процессом, а частично либо полностью контролируются самим мозгом.

10. Предполагается, что реакция суммарной активности развивающейся коры на воздействие гипоксии реализуется, как и по зрелым, так характерным для раннего онтогенеза механизмам

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Описание морфологического развития коры головного мозга кролика в эмбриогенезе имеет теоретическое значение для понимания развития мозга в целом. Эта работа дает представление о развитии коры головного мозга млекопитающих в пренатальном периоде и ее можно рекомендовать для включения в труды о развитии мозга в онтогенезе.

2. Исследование механизмов формирования импульсной активности корковых нейронов и установление закономерностей формирования коркового торможения имеют очень важное значение для понимания функционального развития мозга в онтогенезе. Результаты исследований можно рекомендовать для включения в учебники по возрастной физиологии.

3. Результаты исследований по изучению изменения чувствительности нервной системы к гипоксии в эмбриогенезе и механизмов влияния гипоксии на ЭЭГ можно рекомендовать врачам для лечения детей, перенесших пренатальной гипоксии.

4. Результаты исследований по изучению механизмов влияния гипоксии на ЭЭГ имеют очень важное теоретическое значения для понимания генерации электрической активности мозга. Эти данные можно рекомендовать для включения в книги по электрофизиологии.

## Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Гусейнов А.Г. Развитие тактильного анализатора кролика в пренатальном онтогенезе // Вопросы эволюционной физиологии, – Л., – Наука, – 1986, – с. 75–76.
2. Гусейнов А. Г. Функциональное развитие тактильного анализатора кролика в пренатальном онтогенезе // Известия АН Азерб. ССР, – 1987, – № 5, – с. 112–119.
3. Мамедов Х.Б., Гаджиев Ф.Ю., Гусейнов А.Г. ЭЭГ плодов кролика до и после пережатия пуповины // Материалы XI Иранского конгресса по физиологии и фармакологии, – 1993, – с. 185.
4. Мамедов Х.Б., Газиев А.Г., Агаева Э.Н., Гусейнов А.Г. Развитие слухового анализатора кролика в пренатальном онтогенезе // Материалы первого российского конгресса по патофизиологии, – М., – 1996. – с.122–123.
5. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б. Функциональное развитие тактильного и слухового анализаторов кролика в пренатальном онтогенезе // Патологические процессы и методы их коррекции, – Баку, – 1998, – с. 84–85.
6. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б., Газиев А.Г. Функциональное развитие сенсомоторной коры кролика в постнатальном онтогенезе // Современные проблемы сравнительной физиологии и биохимии, – Баку, – 2002, – с. 198–201.
7. Гусейнов А.Г. Структурная организация неокортекса кролика в пренатальном онтогенезе // Успехи физиол. наук, –2003, – т. 34, – № 3, – с. 64–75.
8. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б., Газиев А.Г. Электрическая активность нейронов сенсомоторной коры кролика в пренатальном онтогенезе // Сборник статей научно–практической конференции посвященной Кадыровой Т.Г., – Баку, – 2003, – с. 125–126.
9. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б., Газиев А.Г. Влияние хронической гипоксии на ЭЭГ слуховой коры мозга

- плодов кролика // Росс. Физиол. журн. – 2004, – т. 90, – № 8, – с. 172.
10. Мамедов Х.Б., Гусейнов А.Г., Газиев А.Г. Влияние гипоксии на биоэлектрическую активность зрительной коры у эмбрионов кролика // Росс. Физиол. журн., – 2004, – т. 90, – № 8, – с. 181–182.
  11. Гусейнов А.Г., Газиев А.Г., Мамедов Х.Б. Формирование импульсной активности нейронов коры головного мозга в онтогенезе // Проблемы физиологии и биохимии, – Баку, –2006, – т. 24, – с. 235–251.
  12. Гусейнов А.Г. Механизмы формирования фоновой активности нейронов коры головного мозга в онтогенезе // Журн. эвол. биох. и физиол., – 2007, – т. 43, – № 6, – с. 451–459.
  13. Guseynov A.G. Mechanisms of formation of background activity of cerebral neurons in ontogenesis // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology – 2007, – v. 43. – № 6, – p. 537-547.
  14. Газиев, А.Г., Мамедов Х.Б., Гусейнов А.Г. и др. Влияние гипоксии в разные периоды пренатального онтогенеза на формирование ЭЭГ // Научные труды II съезда физиологов СНГ, – Кишинев, – 2008, – с. 245.
  15. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б. Влияние гипоксии в разные периоды пренатального онтогенеза на электрокортикограмму плодов кролика // Росс. физиол. журн., – 2012, – т. 98, – с. 1250–1257.
  16. Гусейнов А.Г. Формирование коркового торможения в онтогенезе // Журн. эвол. биох. и физиол., – 2013, – т. 49, – № 3, – с. 180–186.
  17. Guseynov A.G. Formation of cortical inhibition in ontogenesis // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology – 2013, – v. 49. – № 3, – p. 275–282.
  18. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б. Формирование сенсорных представительства в коре головного мозга в онтогенезе //

- Проблемы физиологии и биохимии, – 2014, – т. 32, – с. 207–212.
19. Hüseynov Ə.H., Məmmədov X.B. Ontogenezin müxtəlif dövrlərində aparılan hipoksiyanın dovşan dollərinin beyin qabığının yekun aktivliyinə təsiri // Fizioloqiyanın və biokimyayın problemləri, – 2016, – с. 34, – s. 66–70.
  20. Гусейнов А.Г. Механизмы влияния гипоксии на суммарную активность коры головного мозга // Росс. физиол. журн., – 2017, – т.103, – № 11, – с. 1209–1224.
  21. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б. Структурное развитие коры головного мозга кролика в постнатальном онтогенезе // Известия НАН Азербайджана, – 2017, – т. 72, – № 2, – с. 126–131.
  22. Гусейнов А.Г., Азимова А.М., Султанова М.С. Влияние пренатальной и постнатальной гипоксии на электрическую активность коры головного мозга // Milli Nevrologiya Jurnalı, –2018, – № 1 (13), – s. 45–49.
  23. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б., Гусейнова Г.Г. Embriogenezin müxtəlif dövrlərində hipoksiyanın beynin elektrik aktivliyinə təsiri. Müasir Tibbin Problemləri // Müasir Tibbin Problemləri, – 2018, – № 3, – s. 78–81.
  24. Гусейнов А.Г. Влияние гипоксии на электрическую активность мозга крольчат разного возраста // Труды института зоологии, – 2018, – с. 36. № 1, – с. 143–152.
  25. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б. Влияние гипоксии в разные периоды эмбриогенеза на суммарную электрическую активность коры головного мозга // Проблемы физиологии и биохимии, – 2018, – т. XXXVI, – с. 291–295.
  26. Гусейнов А.Г. Изменение чувствительности нервной системы к гипоксии в эмбриогенезе // Известия НАНА, – 2018, – т. 73, № 1, – с. 3–9.
  27. Гусейнов А.Г. Формирование суммарной электрической активности слуховой коры кролика в онтогенезе //

- Известия БДУ. Серия естественных наук, – 2018, – № 4, – с. 27–33.
28. Гусейнов А.Г. Влияние гипоксии на структуру развивающейся коры головного мозга // Труды общества зоологов Азербайджана, – 2018, – с. 10, – № 1, – с. 136–142.
  29. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б., Гусейнова Г.Г. Современное представление о нейрофизиологических механизмах ЭЭГ // Биомедицина, – 2019, – № 1, – с. 3–8.
  30. Гусейнов А.Г. Влияние последствий гипоксических воздействий в разные периоды эмбриогенеза, на электрическую активность слуховой коры в первый месяц постнатального развития кроликов // Журн. эвол. биох. и физиол., – 2021, – т. 57, – № 6, – с. 63–75.
  31. Guseynov A.G. The Impact of Hypoxic Exposures in Different Periods of Prenatal Development on Electrical Activity of the Rabbit Auditory Cortex in the FirstMonth of Postnatal Life // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology – 2021, – v. 57, – p. 1277–1289.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	– аденизинтрифосфат
ГАМК	– гамма–амино масляная кислота
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма

Защита диссертации состоится 25 июня 2024-го года, в 11 — на заседании Разового диссертационного совета ВЕД1.08 действующего на базе Института Физиологии им. академика Абдуллы Караева Министерства Науки и Образования Азербайджана.

Адрес: AZ 1100, город Баку, ул. Шарифзаде 78

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Физиологии им. академика Абдуллы Караева Министерства Науки и Образования Азербайджана.

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте Института Физиологии им. академика Абдуллы Караева Министерства Науки и Образования Азербайджана ([www.physiolog.az](http://www.physiolog.az)).

Автореферат разослано соответствующим адресам 26 апреля 2024-го года.

Подписано в печать: 16.04.2024

Формат бумаги: А5

Объём: 68474

Тираж: 70