

В.Ф.ФОКИН Н.В.ПОНОМАРЕВА

ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ МОЗГА

Москва, 2002

АННОТАЦИЯ

Фокин В.Ф., Пономарева Н.В.

Энергетическая физиология мозга. М. Издательство
«Антидор», 2003.— 288 с.: ил. ISBN 5-93751-019-4

В книге обобщены результаты исследований энергетического обмена мозга в его связи с нейрофизиологическими процессами. Проводится сопоставление данных, полученных с помощью разработанного авторами электрофизиологического метода компьютерной оценки энергетического метаболизма мозга, и современных методов компьютерной визуализации биохимических процессов (позитронная эмиссионная томография и др.). Представлены данные о динамике энергетического обмена мозга при развитии и старении, при различных функциональных состояниях и нервно-психической патологии. Особое внимание уделяется вопросам стресса, функциональной межполушарной асимметрии и связи энергетических и электрофизиологических процессов в головном мозге. Монография предназначена для научных сотрудников, занимающихся нейронауками, а также клиницистов, преподавателей и учащихся медицинских и биологических вузов.

ISBN

© Издательство, 2002

V.F. Fokin, N.V. Ponomareva
Energetic physiology of the brain

The book summarizes the information on energy physiology of the brain. The original computerized electrophysiological method for estimating cerebral energy metabolism, designed by the authors, is presented as well as modern computerized techniques visualizing biochemical substrates of energy processes (functional MRI, PET, SPECT, etc.) The results of research, obtained with different methods, are compared. The book pools the data on the dynamics of cerebral energy metabolism in the process of development and aging, and also in various functional states and brain disorders. Mechanisms of stress, functional brain asymmetry and relation of energy metabolism and electrophysiological processes in brain are in the center of attention. The book should be of value to experts of brain neurophysiology, pathophysiology, to neurologists, students of medical and biological faculties as well to their teachers.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие

Введение

Глава 1. Биохимические основы церебрального энергетического обмена

- 1.1. Общие представления об энергетическом обмене
- 1.2. Особенности энергетического обмена мозга
- 1.3. Конечные продукты энергетического обмена. Изменение кислотно-щелочного равновесия при энергетическом обмене
- 1.4. Общие представления о кислотно-щелочном равновесии в крови и мозге. Потенциалы ГЭБ
- 1.5. Специфические механизмы регуляции рН ликвора и мозга
- 1.6. Взаимосвязь между функциональной активностью мозга, энергообеспечением, рН и кровотоком

Заключение

Глава 2. Современные методы оценки церебрального энергетического обмена

- 2.1. Высокотехнологичные методы визуализации биохимических компонентов энергетического обмена мозга (ПЭТ, ЯМР спектроскопия и др.)
- 2.2. Электрофизиологические методы для определения церебрального энергетического обмена

Заключение

Глава 3. Использование электрофизиологических показателей для оценки церебрального энергетического обмена

- 3.1. История изучения уровня постоянных потенциалов головного мозга
- 3.2. Анализ происхождения УПП при регистрации электрической активности от мозга
- 3.3. Роль гемато-энцефалического барьера в генерации уровня постоянного потенциала головного мозга
- 3.4. Потенциалы сосудистого происхождения
- 3.5. Что мы регистрируем от кожи головы с помощью неполяризуемых электродов и усилителя постоянного тока?
- 3.6. Форма распределения УПП по поверхности головы. Принципы анализа и интерпретации УПП

Заключение

Глава 4. Современные методы регистрации и анализа уровня постоянных потенциалов головного мозга человека

- 4.1. Виды постоянных потенциалов
- 4.2. Принципы регистрации УПП и возможные артефакты
- 4.3. Современная аппаратура для изучения постоянных потенциалов
- 4.4. Процедура регистрации УПП
- 4.5. Семиотика основных параметров УПП
- 4.6. Пространственно-временной анализ УПП
- 4.7. Нормативное шкалирование УПП

Заключение

Глава 5. Энергетический обмен при развитии и старении мозга

- 5.1. Церебральный энергетический обмен в детстве

- 5.2. Церебральный энергетический обмен в среднем возрасте
- 5.3. Церебральный энергетический обмен при старении
- 5.4. Динамика УПП мозга при развитии и старении
- 5.5. Динамика УПП у мужчин и женщин при развитии и старении в различных областях мозга
- 5.6. Нейрофизиологические предикторы смерти

Заключение

Глава 6. Закономерности изменения церебрального энергетического обмена при различных функциональных состояниях

- 6.1. Изменение параметров церебрального энергетического обмена при переходе от бодрствования ко сну.
- 6.2. Изменение церебрального энергетического обмена и УПП при сенсорной стимуляции
- 6.3. Изменение церебрального энергетического обмена при обучении
- 6.4. Влияние гипервентиляции на показатели энергетического обмена мозга**
 - 6.5. Динамика церебрального энергетического обмена при чтении и мнестических процессах
 - 6.6. Изменения церебрального энергетического обмена при стрессе
 - 6.6.1. Исследование изменений параметров УПП мозга при стрессе, связанном с ожиданием сигнала тревоги
 - 6.6.2. Предоперационный стресс
 - 6.6.3. Исследование взаимосвязи между параметрами УПП головного мозга и уровнем гормона стресса кортизола
 - 6.7. Особенности энергетического обмена головного мозга спортсменов в ходе тренировочного процесса
 - 6.7.1. УПП у мужчин-спортсменов до и после тренировочной нагрузки
 - 6.7.2. УПП у женщин-спортсменок до и после тренировочной нагрузки
 - 6.7.3. Корреляционный анализ УПП и биохимических показателей периферической крови у спортсменов
 - 6.7.4. УПП мозга и прогноз спортивных достижений

Заключение

Глава 7. Изменение церебрального энергетического обмена при заболеваниях центральной нервной системы

- 7.1. Церебральный энергетический обмен у больных заиканием и его динамика при лечебных гипнотических воздействиях
 - 7.1.1. Нарушения энергетического обмена при заикании
 - 7.1.2. Динамика церебрального энергетического обмена у больных заиканием при гипнозе
- 7.2. Церебральный энергетический обмен у больных наркоманиями и его динамика при лечебных гипнотических воздействиях
 - 7.2.1. Церебральный энергетический обмен при наркоманиях
 - 7.2.2. Изменения церебрального энергетического обмена у больных наркоманиями при гипнозе
- 7.3. Энергетический обмен мозга при болезни Альцгеймера

7.3.1. Роль изменений церебрального энергетического обмена в патогенезе болезни Альцгеймера

7.3.2. УПП головного мозга у больных деменциями альцгеймеровского типа

7.3.3. Стресс и энергетический обмен при болезни Альцгеймера

7.3.4. Стресс и перекисное окисление липидов при болезни Альцгеймера

7.3.5. УПП и вызванные потенциалы при болезни Альцгеймера

7.4. Энергетический обмен при паркинсонизме

7.5. Энергетический обмен при ишемическом поражении мозга

7.6. Церебральный энергетический обмен у больных с опухолями мозга

7.7. Изменение церебрального энергетического обмена при премедикации и наркозе

Заключение

Глава 8. Связь церебрального энергетического обмена с функциональной активностью и гемодинамикой мозга

8.1. Взаимосвязь параметров ЭЭГ и энергетического обмена головного мозга

8.1.1. Взаимосвязь параметров УПП и ЭЭГ у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования

8.1.2. Взаимосвязь параметров УПП и ЭЭГ у здоровых испытуемых при гипервентиляции

8.1.3. Взаимосвязь ЭЭГ и церебрального энергетического обмена у родственников больных болезнью Альцгеймера в состоянии спокойного бодрствования

8.1.4. Взаимосвязь ЭЭГ и церебрального энергетического обмена у родственников больных болезнью Альцгеймера при гипервентиляции

8.2. Взаимосвязь церебрального энергетического обмена и зрительных вызванных потенциалов

8.2.1. Связь УПП в затылочной области с компонентами зрительных вызванных потенциалов.

8.2.2. Интегральная оценка взаимосвязи между распределением УПП и характеристиками ЗВП. Энергоинформационные состояния

8.2.3. Изменение взаимосвязи между характеристиками УПП и ЗВП при различных воздействиях на организм

8.3. Вызванные потенциалы мозгового ствола и УПП.

8.4. Реоэнцефалограмма и характеристики УПП

Заключение

Глава 9. Взаимосвязь церебрального энергетического обмена с характеристиками иммунитета

Заключение

Глава 10. Церебральный энергетический обмен и некоторые психофизиологические характеристики личности

10.1. Функциональные энергетические состояния мозга и процесс обучения у младших школьников

10.2. Психофизиология успеха и избегания неудач у детей

10.3. Психофизиология старения

Заключение

Глава 11. Энергетические характеристики деятельности мозга и функциональная межполушарная асимметрия (ФМА)

11.1. История изучения УПП головного мозга и ФМА

11.2. Современный этап изучения динамической ФМА с помощью УПП головного мозга

11.3. Межполушарная разность УПП в височных областях у мужчин и женщин разного возраста

11.4. Динамика межполушарной асимметрии УПП у правшей в течение дня

11.5. Различия в распределении УПП у правшей и левшей

11.6. Анализ связи между различными видами асимметрий и распределением УПП

11.7. Устойчивость межполушарной асимметрии УПП при различных нагрузках

11.8. Устойчивость межполушарной асимметрии при нагрузках в условиях патологии

11.9. Особенности характеристик ЗВП, биохимических и иммунологических показателей в трех группах лиц с различной функциональной асимметрией

11.9.1. Характеристики ЗВП

11.9.2. Иммунологические характеристики

11.9.3. Биохимические показатели

Заключение

Общее заключение

Литература

Предметный указатель

Список сокращений

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы появилась возможность исследовать не только информационные, но и энергетические процессы в головном мозге здоровых и больных людей в различных функциональных состояниях. Современные технологии позволили создать методы компьютерной визуализации биохимических процессов. Наиболее распространенными из них являются позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Благодаря этим методам оказались доступны для изучения многие стороны энергетического обмена, которые оставались вне поля зрения исследователей.

Сейчас стали видны не только достоинства этих технологий, но и их недостатки: громоздкость оборудования, ее дороговизна, применение изотопов и др., - все это позволяет применять данные методы преимущественно в крупных клинических центрах. Поэтому решение задач по компьютерной визуализации церебрального энергетического метаболизма более доступными средствами кажется очень заманчивой.

В одном из современных методов визуализации биохимических процессов, магнитно-резонансной томографии (МРТ), оценка интенсивности церебрального энергетического обмена делается с помощью определения концентрации ионов водорода. Действительно, кислоты являются конечными продуктами аэробного и анаэробного окисления, поэтому подобное решение выглядит вполне корректно.

Возникает другой вопрос: можно ли использовать биологические реакции нервной ткани для оценки церебрального кислотно-щелочного равновесия (КЩР)? Однозначно четких результатов по влиянию изменения КЩР на нервные и глиальные клетки до сих пор не получено, по крайней мере в диапазоне естественных колебаний КЩР. Поэтому современные электрофизиологические методы ЭЭГ и вызванные потенциалы (ВП), отражающие активность нервных клеток мозга, не могут быть прямо использованы для изучения церебрального энергообмена. В то же время, в сосудистой системе мозга, начиная с гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), капилляров и т. д., прослеживается четкая логарифмическая зависимость разности сосудистых потенциалов от внутрисосудистой концентрации водородных ионов. Исследования последних лет показали, что сосудистые потенциалы могут быть зарегистрированы на поверхности головы с помощью неполяризуемых электродов в виде уровня постоянных потенциалов (УПП) милливольтного диапазона.

УПП – это разновидность медленных электрических процессов. С позиций классической электрофизиологии, УПП представляет собой довольно необычный биоэлектрический феномен, отличающийся от лучше изученных электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и вызванных потенциалов (ВП). Исследования, выполненные нами и другими авторами, показали, что специфика УПП связана с их происхождением. Поскольку сосудистые потенциалы зависят от изменения рН, то УПП можно использовать при определенных условиях для оценки

церебрального энергетического метаболизма. Для этого прежде всего необходимо иметь соответствующую аппаратуру для корректной регистрации УПП и научно обосновать применение этого метода для исследования энергетического метаболизма мозга.

Настоящая работа посвящена, с одной стороны, обоснованию правомерности использования УПП как энергетической характеристики головного мозга, а с другой – вопросам прикладной физиологии, где, как нам кажется, было бы полезно использовать этот показатель. В нормальной физиологии это масштабные проблемы - развитие и старение, функциональная межполушарная асимметрии (ФМА) и, конечно, стресс. В клинической физиологии – это, прежде всего, сосудистые и атрофические заболевания головного мозга, невротические расстройства и т.д. Эти же проблемы изучаются также методами компьютерной визуализации биохимических процессов. Поэтому возникло желание объединить и проанализировать данные по энергетической физиологии мозга, полученные разными методами. Несомненно, что такое научное направление имеет огромные перспективы, как для теоретической физиологии, так и для практики. Это тем более актуально, потому, что исследования такого рода в отечественной литературе предлагаются впервые.

Разработанный нами метод определения интенсивности энергетического обмена по УПП вначале использовался в НИИ мозга РАМН, где были проведены основные исследования энергетического обмена при развитии и старении мозга, а также в связи с изучением ФМА. В Научном центре психического здоровья РАМН, куда в 80-е годы входил НИИ мозга, выполнено много исследований болезни Альцгеймера. В выпущенных в те годы методических рекомендациях, утвержденных Минздравом СССР, предлагаемый метод наряду с другими, был признан полезным при изучении этого заболевания. В настоящее время оценка энергетического обмена с помощью УПП осуществляется во многих научно-исследовательских и клинических учреждениях России и стран СНГ.

Технологическая доступность метода, его преимущества, обусловленные портативностью используемой аппаратуры и его безвредностью, дают возможность развивать направление, связанное с прижизненным изучением церебральных энергетических процессов, которые так важны для нормальной работы головного мозга.

Данная монография по существу представляет собой руководство по энергетической физиологии головного мозга, в котором обобщен двадцатипятилетний опыт работы авторов по этой проблеме. Монография может быть полезна для углубленного изучения энергетического обмена мозга, его изменений в онтогенезе, при различных функциональных состояниях и нервно-психической патологии. Особое внимание уделяется вопросам стресса, функциональной межполушарной асимметрии и связи энергетических и электрофизиологических процессов в головном мозге. Она предназначена для научных сотрудников, клиницистов, учащихся медицинских и биологических вузов и всех интересующихся отношениями между энергетическим обменом и деятельностью мозга.

Авторы выражают глубокую признательность В.Ю. Сурвилло за помощь в публикации книги.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интерес к проблеме церебрального энергетического обмена необычайно велик. Долгое время основное внимание было приковано к изучению тех функций мозга, которые раскрывали необыкновенные возможности этого органа осуществлять высшую нервную и психическую деятельность. Эта проблема и сейчас остается весьма актуальной. Однако по мере роста требований со стороны общества к надежному решению человеком сложных задач, особенно в экстремальных ситуациях, встал вопрос об условиях стабильного функционирования мозга. Было выяснено, что важнейшая составляющая безошибочной работы мозга человека - это снабжение его необходимой энергией.

Энергетическое обеспечение нервных клеток, также как и большинство функций биологических систем, строятся по механизму регуляции с помощью обратной связи. Но в центральной нервной системе эта регуляция имеет ряд особенностей. Дело в том, что в широком диапазоне деятельности нейронов существует практически неограниченное снабжение их энергией, и чем больше клетка работает, тем больше она получает дополнительной энергии. Для этого задействованы разные механизмы и ведущим из них, является усиление локального мозгового кровотока. Однако при чрезмерной нагрузке с вовлечением механизма анаэробного окисления начинается опасное отравление ткани мозга конечными продуктами окисления и образующимися свободными радикалами. На стадии анаэробного окисления уровень безошибочной работы мозга снижается, кроме того, возникает риск развития некоторых заболеваний головного мозга. И здесь включаются механизмы тормозящие энергетический метаболизм и нейронную активность. Сложные взаимоотношения функциональной активности нейронов и их энергообеспечения указывают на необходимость серьезных исследований взаимосвязи между энергетическим обменом и работой нервных клеток.

Поэтому, когда появились новые методы прижизненной неинвазивной оценки компонентов биохимических реакций, огромное число работ было направлено на исследование энергетического обмена и кислотно-щелочного равновесия, в частности. Эти методы – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), спектроскопия на основе ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и другие - позволяют не только оценивать церебральные биохимические процессы, но и визуализировать сами образования мозга, в которых эти процессы развиваются. Большинство работ было выполнено на людях с различной церебральной патологией, что показало эффективность использования оценки энергетического метаболизма для диагностики и понимания патогенеза многих заболеваний.

К сожалению, эти методы не получили сколько-нибудь существенного распространения в России прежде всего из-за их стоимости. Сложилась достаточно непростая ситуация, когда многие отечественные специалисты в области нейронаук знают это направление исследований только по отдельным публикациям в интересующей их области и не имеют целостного представления о современном уровне знаний, касающемся церебрального энергетического обмена. Настоящая работа предназначена для того, чтобы в какой-то мере восполнить недостаток информации в этой области.

Современные методы компьютерной визуализации компонентов биохимических реакций имеют много достоинств, хотя и не свободны от некоторых ограничений, связанных в первую очередь с необходимостью предварительного введения изотопов, рентгеновского облучения, поддержания строго определенной позы при обследовании и т.п. Поэтому их применение на здоровых людях ограничено, а на здоровых детях практически исключается. Кроме того, во многих случаях безопасным является обследование человека не чаще одного раза в год. Поэтому наука и практика нуждается в простом, доступном, безопасном и относительно дешевом методе. Проведенные нами многолетние исследования показали, что такой метод существует. Это электрофизиологический метод оценки кислотно-щелочного равновесия (КЩР) в мозге, доступный для большинства современных электрофизиологических лабораторий. Речь идет об измерении уровня постоянного потенциала головного мозга с его последующей компьютерной обработкой и анализом. При определенной методике регистрации УПП отражает состояние КЩР на границе гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). В этой книге результаты, полученные с помощью регистрации и анализа УПП, рассматриваются в контексте информации, накопленной современными методами визуализации биохимических процессов, не только для того, чтобы показать его непротиворечивость другим современным методам оценки церебрального энергетического метаболизма, но и для получения новых сведений, особенно в тех направлениях, которые мало изучены современными биохимическими методами.

Область применения методов прижизненной оценки энергетического метаболизма, естественно, включая и УПП, достаточно широка и для современной нейрофизиологической теории и для практики. Это, прежде всего, получение новых знаний о работе мозга во всем диапазоне функциональных состояний человека - от спокойного бодрствования до тяжелого стресса, изучение деятельности правого и левого полушария головного мозга в различных условиях, анализ взаимосвязи процессов обучения и памяти с некоторыми характеристиками энергетического обмена и т.д. При изучении церебральной патологии это раскрытие новых закономерностей патогенеза некоторых заболеваний, их ранняя диагностика, разработка новых методов коррекции и лечения на основе прижизненной оценки энергетического обмена и многое другое.

Информация о церебральных энергетических процессах, протекающих в живом организме, создает новые представления о деятельности головного мозга. Прежде всего, сюда следует отнести данные о единстве информационных и энергетических процессов в головном мозге, т. е. о едином энерго-информационном состоянии головного мозга. Другое не менее важное представление касается смены доминирующего полушария при развитии стрессовой реакции. Эти и другие положения фактически обосновываются большим экспериментальным материалом, полученным также классическими электрофизиологическими методами (электроэнцефалография, вызванные потенциалы), наряду с методами иммунологии и биохимии.

Таким образом, применение методов прижизненной оценки церебрального энергетического обмена открывает перспективы исследования головного мозга в реальном времени при различных видах деятельности здоровых людей, находящихся в экстремальных, и обычных ситуациях, с целью оптимизации их трудовой деятельности, учебы, занятий спортом и т.п. Применение этих методов в клинике, позволяет не только улучшить диагностику многих заболеваний, глубже понять патогенез многих заболеваний, но и проводить мониторинг действия

различных препаратов и лечебных методик и осуществлять индивидуальный подбор средств лечения.

Глава 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

1.1 Общие представления об энергетическом обмене

Энергетическое обеспечение мозга и организма, в целом, осуществляется благодаря расщеплению высокомолекулярных веществ. Процесс распада сложных соединений до более простых получил название *катаболизма*. При катаболизме углеводов, жиров и белков высвобождается энергия, которая частично накапливается в виде макроэргических соединений - аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), креатинфосфата, и частично расходуется в виде тепла. Под макроэргическими понимают соединения, имеющие химические связи, расщепление которых сопровождается выделением большого количества энергии. Эти соединения называют «энергетической валютой клетки» (Р. Марри с соавт., 1993). Их энергия в дальнейшем используется для обеспечения различных видов жизнедеятельности (биосинтетических процессов, создания и поддержания электрических потенциалов клеточных мембран, мышечного сокращения и т.д.). Важнейшие метаболические пути катаболизма это гликолиз (для углеводов), бета-окисление жирных кислот и пути распада аминокислот и цикл Кребса. Катаболизм углеводов включает следующие основные процессы: гликолиз, гликогенолиз и цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот).

Гликолиз и гликогенолиз могут протекать анаэробно, в основном в цитоплазме, и приводят к распаду глюкозы или резервного субстрата гликогена до пировиноградной или молочной (лактат) кислот. При гликолизе высвобождается энергия, которая используется для синтеза АТФ. Из одной молекулы глюкозы образуется 2 молекулы АТФ.

Как анаэробный, так и аэробный процесс превращения глюкозы имеют одинаковые механизмы вплоть до образования пировиноградной кислоты. В дальнейшем пируват транспортируется в митохондрии, где происходит его декарбоксилирование до ацетил-СоА. В митохондриях через цикл Кребса ацетил-СоА окисляется до углекислого газа и воды. При аэробном окислении из одной молекулы глюкозы высвобождается энергия, идущая на формирование АТФ (до 38 молекул).

Катаболизм липидов включает их гидролиз, в результате которого образуются глицерол и жирные кислоты. Свободные жирные кислоты транспортируются в митохондрии, где они расщепляются в процессе бета-окисления. Наконец, ацетил-СоА, образующийся при бета-окислении, катаболизируется в цикле Кребса.

Белки подвергаются гидролитическому окислению, главным образом в лизосомах, с образованием аминокислот. Дальнейший катаболизм многих аминокислот начинается с отщепления аминокетильной группы, которая в конечном итоге выводится в виде мочевины. Углеродные фрагменты аминокислот метаболизируются в цикле Кребса через ацетил-СоА.

В цикле Кребса образуется углекислый газ и отщепляются атомы водорода, которые передаются в дыхательную цепь, обеспечивающую последовательность реакций переноса водорода и электронов к кислороду. Эта цепь включает NADH-дегидрогеназы, флавопротеиды, негемовые железосодержащие белки, коэнзим Q (убихинон) и цитохромы *b*, *c*₁, *c*, *a* и *a*₃. Процессы дыхания сопряжены с окислительным фосфорилированием, во время которого происходит синтез АТФ из аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) и фосфата. Цикл Кребса протекает внутри митохондрий, последовательность реакций переноса водорода и электронов к кислороду (дыхательная цепь) локализована на внутренней митохондриальной мембране. Энергия, выделяющаяся в ходе переноса водорода и электронов по дыхательной цепи, используется для образования АТФ. Согласно хемиосмотической теории П. Митчела (1979) в результате переноса электронов и протонов по дыхательной цепи создается градиент протонов по обеим сторонам внутренней мембраны митохондрий. Энергия этого градиента является движущей силой процесса синтеза АТФ.

Дыхательная цепь может быть ингибирована в нескольких местах барбитуратами и антибиотиками. Повреждающее действие на дыхательную цепь также оказывает внутриклеточное закисление, возникающее, например, при усилении гликолиза. В этих случаях электроны ускользают из дыхательной цепи на уровне убихинона и прямо взаимодействуют с кислородом, генерируя свободные радикалы кислорода (Н. Nohl, V. Koltover, 1994). Свободные радикалы кислорода, обладая повышенной реакционной способностью, могут вызывать так называемый окислительный стресс, оказывающий повреждающее действие на различные клеточные структуры.

Грубые нарушения окислительного фосфорилирования, как правило, несовместимы с жизнью, что наблюдается, например, при действии цианида.

Если в результате полного окисления одной молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ, то в результате окисления одной молекулы жирной кислоты, например пальмитата, образуется до 129 молекул АТФ, а выход АТФ при окислении аминокислот примерно соответствует выходу АТФ при окислении глюкозы.

1.2. Особенности энергетического обмена мозга

В отличие от других органов, энергетические потребности мозга удовлетворяются в основном за счет аэробного катаболизма глюкозы. Мозг практически не способен к синтезу глюкозы из белков и жиров (глюконеогенезу). Прохождение глюкозы через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), то есть барьер между кровью и мозгом, и ее поступление в нейроны и глию связано с системой транспортных белков, которая формируется в онтогенезе (S.J. Vannucci et al., 1994). На долю пассивной диффузии приходится не более 5% от общего переноса глюкозы.

Для осуществления своей деятельности мозг нуждается в значительном притоке энергии. Хотя масса мозга составляет приблизительно 2% от массы тела взрослого человека, он расходует свыше 20% всей потребляемой организмом энергии (G. Siebert et al., 1986). Существует большой разброс данных об использовании поступившей в мозг глюкозы. Согласно G. Siebert, (1986), около 7% глюкозы в результате гликолиза превращается в лактат и в таком виде поступает в кровоток, 30% глюкозы подвергается аэробному окислению в цикле Кребса, а 60% глюкозы используется для синтеза аминокислот, нейромедиаторов, гликолипидов и гликопротеидов. По другим данным (Н.Д. Ещенко, 1999), около 85-90% глюкозы полностью окисляется до

CO₂ и H₂O, около 5% расходуется в реакциях гликолиза и лишь 5-7% используется для синтеза аминокислот, нейромедиаторов и др.

Интенсивность процессов дыхания максимальна в коре больших полушарий, несколько меньше в мозжечке и промежуточном мозге. При переходе к филогенетически более старым отделам мозга – среднему, продолговатому и спинному мозгу - наблюдается ее дальнейшее снижение (Н.Д. Ещенко, 1999).

С помощью меченого углерода показано, что потребление глюкозы связано с увеличением активности структур мозга. Так, при световой стимуляции метаболизм глюкозы в первичной и ассоциативной зрительной коре увеличивался от 12 до 59% в зависимости от условий эксперимента, при тактильной и слуховой стимуляции нарастание метаболизма глюкозы выявлено в соответствующих проекционных областях (G. Siebert, et al., 1986). Энергопродукция значительно усиливается при эпилептических судорогах и снижается при фенобарбиталовом наркозе (Н.Д. Ещенко, 1999).

При повышении энергетических потребностей (например, при стрессе) в нервной ткани увеличивается гликолиз. Анаэробное окисление усиливается также при некоторых видах патологии, в частности при гипоксии и ишемии, что сопровождается накоплением лактата. Это может происходить и после тяжелой черепно-мозговой травмы, при болезни Альцгеймера и др. (A. Zauner et al., 1997).

Если поступление глюкозы в мозг снижается то в качестве энергетического источника могут быть использованы также продукты окисления жирных кислот - кетоновые тела. Повышенная утилизация кетоновых тел наблюдается у плода и в раннем детском возрасте. Снижение использования мозгом кетоновых тел для энергетического метаболизма по мере взросления обусловлено сокращением их концентрации в крови, уменьшением проницаемости ГЭБ для этих веществ и изменением активности ключевых ферментов, лимитирующих скорость этого процесса (Н.Д. Ещенко, 1999). При использовании кетоновых тел в качестве энергетического источника происходит закисление нервной ткани (ацидоз). Такой тип метаболизма у взрослого наблюдается при стрессе и некоторых видах патологии, например при сахарном диабете, гипертиреозе. Но даже в этих случаях за счет окисления свободных жирных кислот и кетоновых тел покрывается не более 20% энергетических потребностей мозга.

В качестве энергетического источника мозг может также использовать аминокислоты. В этом случае распад осуществляется по метаболическому пути, получившему название шунта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Использование шунта ГАМК при дефиците глюкозы может приводить к повышению уровня ГАМК в случае увеличения расхода энергии. Так как ГАМК является тормозным медиатором, то повышение ее уровня снижает функциональную активность определенных отделов мозга. Этот процесс может рассматриваться как регуляция по механизму отрицательной обратной связи: высокая церебральная активность вызывает дефицит глюкозы, он запускает шунт ГАМК, в результате чего накапливается аминокислота, тормозящая мозговую активность. В норме использование шунта ГАМК ограничено.

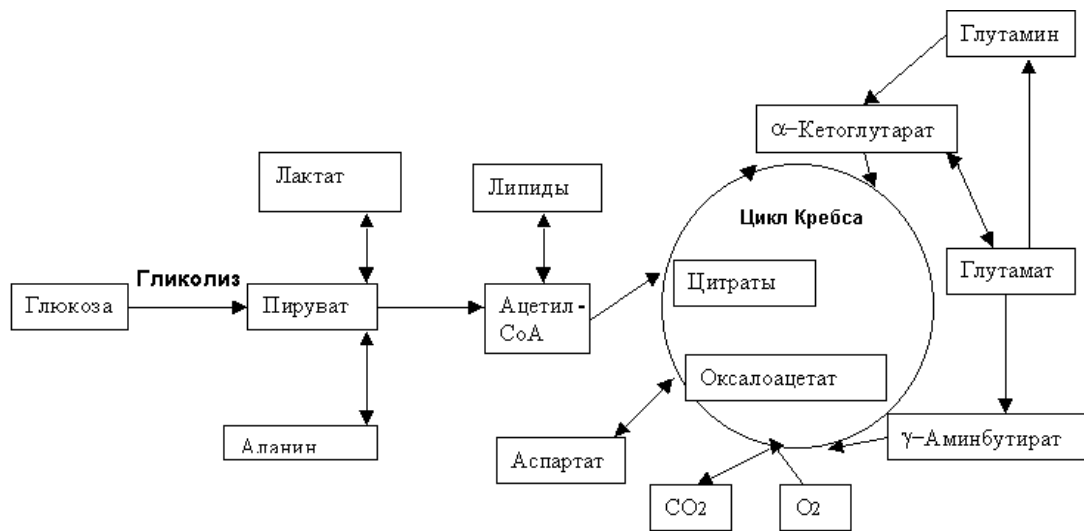


Рис. 1.1. Упрощенная схема метаболизма глюкозы в мозге (по G. Siebert et al, 1986.)

Высокая скорость энергетического обмена мозга связана с интенсивным образованием макроэргических соединений – АТФ и креатинфосфата. Система креатинфосфат - креатин играет роль в стабилизации уровня макроэргических соединений мозга (Н.Д. Ещенко, 1999).

1.3. Конечные продукты энергетического обмена. Изменение кислотно-щелочного равновесия при энергетическом обмене

При гликолизе и цикле Кребса конечными продуктами обмена являются лактат, углекислый газ и вода. CO_2 частично вступает в реакцию с водой с образованием ионов H^+ и HCO_3^- . Поэтому, в целом, при катаболическом превращении глюкозы и других веществ происходит смещение кислотно-щелочного равновесия (КЩР) в кислую сторону. Однако существуют эффективные механизмы поддержания стабильности кислотно-щелочного баланса в мозге, о которых будет рассказано в следующем параграфе.

Для характеристики КЩР принято использовать рН - отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов. В зависимости от того, в какую сторону изменяется реакция жидких сред организма, существует два типа нарушений КЩР. Понижение рН по сравнению с нормальным уровнем называется *ацидозом*, а повышение - *алкалозом*.

1.4. Общие представления о кислотно-щелочном равновесии в крови и мозге. Потенциалы ГЭБ

Водородный показатель крови и, особенно, мозга поддерживается на достаточно стабильном уровне, а его изменения существенно влияют на активность многих ферментных систем. Несмотря на то, что выброс кислых продуктов метаболизма в кровь меняется, слабощелочная реакция крови, характерная для человека, поддерживается в узких пределах (рН 7,37-7,43). В регуляции КЩР участвуют несколько механизмов, связанных с буферными свойствами крови, газообменом в легких, выделительной функцией почек.

Буферные свойства обусловлены содержанием в крови или других жидкостях бикарбонатов, неорганических фосфатов и белков, которые

соединяются с избытком кислот или оснований и образуют вещества, не влияющие на рН.

Регуляция рН с помощью газообмена происходит следующим образом. В зависимости от состояния КЩР дыхательный цикл меняется так, чтобы через усиление или ослабление поступления кислорода и выделения углекислого газа нормализовать кислотно-щелочной баланс мозга. При системном метаболическом нарушении рН хорошо контролируется модуляцией дыхания цикла. Дыхательный цикл трансформируется под воздействием внеклеточной концентрации ионов водорода, влияющих на хеморецепторы продолговатого мозга (O. Rabary, 1994). Изменения происходят достаточно быстро - за несколько минут.

Почки регулируют КЩР, увеличивая или снижая концентрацию HCO_3^- и H^+ в жидкостях организма. Изменения рН происходят медленно - в течение нескольких часов или даже суток.

При ряде патологических состояний в крови накапливаются такие большие количества кислот или оснований, что описанные регуляторные механизмы не могут поддерживать рН на оптимальном уровне.

1.5. Специфические механизмы регуляции рН ликвора и мозга

КЩР мозга и омывающей его цереброспинальной жидкости (ликвора) мало зависит от изменений рН других систем организма. Это обособление полезно, так как кислотность вне- и внутриклеточной жидкости является фактором, регулирующим метаболизм мозга и нейронную активность. Многочисленные исследования показали высокую степень надежности контроля рН ликвора при острых и хронических нарушениях КЩР в организме, сопровождающих различные заболевания человека. В физиологических условиях ликвор имеет более кислую реакцию (рН 7,35), чем плазма артериальной крови. Гомеостаз рН жидких сред мозга поддерживается с помощью множества отрицательных обратных связей. Он зависит, с одной стороны, от общих механизмов, регулирующих рН жидких сред организма, а с другой - от механизмов, специфических для мозга. Среди последних особенно важная роль принадлежит, по-видимому, трем специфическим системам. Одна из них связана с избирательной проницаемостью ГЭБ для различных веществ, вторая - с природой транспортных механизмов, расположенных между кровью и внеклеточными жидкостями мозга, а третья - с компенсаторными сдвигами обмена веществ.

1) Избирательная проницаемость ГЭБ. Этот барьер представляет собой систему, поддерживающую избирательное поступление веществ из крови в мозг и обратно, что создает условия для относительной независимости обмена веществ в мозге. Анатомически ГЭБ состоит из эндотелия капилляров с подлежащей базальной мембраной и клетками нейроглии. Существует избирательная проницаемость ГЭБ для различных веществ: низкая для H^+ и HCO_3^- и высокая для CO_2 (M. Bredbury, 1979).

2) Транспортные механизмы контроля за постоянством рН ликвора. Транспортные системы играют решающую роль в регуляции рН внеклеточных жидкостей головного мозга. Целенаправленный активный транспорт ионов H^+ и HCO_3^- осуществляется таким образом, чтобы при метаболическом ацидозе удерживать HCO_3^- в ликворе на значительно более высоком уровне, а при метаболическом алкалозе - на гораздо меньшем уровне, чем в плазме крови. По мнению многих авторов (R.A. Mitchell et al., 1965), фактором, определяющим пассивное движение ионов, является не градиент его концентрации, а

электрохимический потенциал ионов, который существенно влияет на величину разности потенциалов ГЭБ. Электрохимический потенциал (ЭП) для иона водорода связан простым соотношением с рН и электрической разностью потенциалов (Е) на границе ГЭБ.

$$\text{ЭП} = 61,5 (\text{рН плазмы} - \text{рН ликвора}) + E.$$

Измеренная в экспериментальных условиях разность потенциалов на границе ГЭБ составляет в среднем 4 мВ. Это положительное в большинстве случаев значение разности потенциалов крови по отношению к ликвору относят за счет непрерывной продукции мозговой тканью кислот, главным образом лактата и углекислоты. При этом кислоты не накапливаются, поскольку имеет место постоянная утечка ионов водорода из внеклеточной жидкости головного мозга в кровь. Уровень разности потенциалов не является пассивной величиной, но в соответствии с гипотезой В. Siesjo, А. Kjallquist (1968), играет активную роль в поддержании КЩР. Колебания потенциала при изменении рН артериальной крови происходят таким образом, чтобы сохранить рН ликвора на постоянном уровне.

3) Компенсаторные сдвиги обмена веществ. Мощным механизмом, затрагивающим все жидкие среды головного мозга, особенно при алкалозе, является сдвиг метаболизма, приводящий к изменению продукции кислых метаболитов, в частности молочной кислоты. Этот сдвиг имеет такой характер, что изменение продукции кислоты стремится предупредить нарушение рН внутриклеточной жидкости и, по-видимому, прежде всего связан с активацией гликолиза при алкалозе.

При ацидозе происходит активация угольной ангидразы на уровне кровь\мозг и кровь\ЦСЖ, при этом в глиальных клетках HCO_3^- замещает Cl^- , и уровень HCO_3^- во внеклеточной жидкости снижается.

Однако при патологии эти механизмы могут оказаться недостаточными. В частности, при циррозе печени наблюдаются снижение потребления кислорода, интенсификация гликолиза, и увеличение поступления глюкозы в мозг. Это приводит к развитию ацидоза и ухудшению деятельности мозга, что можно видеть при анализе ЭЭГ. (J. Rapenberg et al., 1975).

1.6. Взаимосвязь между функциональной активностью мозга, энергообеспечением, рН и кровотоком.

Значительная доля всей расходуемой мозгом энергии идет на создание и поддержание мембранных потенциалов нервных и глиальных клеток, а также на транспорт веществ через ГЭБ. Генерация всех видов мембранных потенциалов связана с энергозатратами, необходимыми для создания и поддержания ионных градиентов и функционирования ионных насосов (G. Siebert, 1986).

При повышении функциональной активности мозга усиливается церебральный энергообмен: энергопотребление глюкозы нарастает, в результате ее аэробного и анаэробного окисления усиливается продукция HCO_3^- и лактата, что требует увеличения локального мозгового кровотока.

Главным фактором, вызывающим повышение локального мозгового кровотока, является накопление в межклеточном пространстве ионов калия, под влиянием которых расширяются мелкие мозговые сосуды. Содержание ионов калия в межклеточной жидкости повышается при деполяризации нервных клеток и глии, возникающей в результате увеличения нейронной активности. Ионы водорода, концентрация которых увеличивается с ростом функциональной активности мозга за счет образования HCO_3^- и лактата при аэробном и анаэробном окислении глюкозы, также способствуют увеличению локального

мозгового кровотока (А.Р. Шахнович, 1980). В онтогенезе обе системы (потребления глюкозы и локального кровотока) развиваются независимо друг от друга (S.I. Rapoport et al., 1981).

У экспериментальных животных после 1–2-секундной фотостимуляции происходит сдвиг рН межклеточной жидкости мозга в щелочную сторону (повидимому, в связи с компенсаторным нарастанием кровотока и вымыванием ионов H^+), а через 10-15 с - в кислую. Ацидоз достигает максимума после прекращения стимуляции и поддерживается до 4-5 минут. Причиной ацидоза является накопление лактата и других кислых продуктов обмена. При эпилептических судорогах на начальном этапе возникает алкалоз за счет вымывания ионов водорода усиленным мозговым кровотоком, а затем развивается стойкий ацидоз, причем сдвиг рН достигает 0,2 ед. (А.Р. Шахнович, 1980).

С помощью ЯМР-спектроскопии показано, что продолжительная активация мозга человека сопровождается его закислением. Изменение потребления глюкозы, продукции лактата и оксигенации крови измерялось при продолжительной нейрональной стимуляции (4-6 мин) в первичной зрительной коре. Снижение уровня глюкозы в связи с увеличением ее потребления сопровождалось преходящим увеличением лактата через 2,5 мин от начала стимуляции. Быстро возникшая гипероксигнация крови указывала на разобщение кровотока и окислительного метаболизма, которые возвращался к нормальному соответствию уже через 3 мин. Таким образом, начальное бескислородное превращение глюкозы при функциональной активации постепенно переходит в аэробное окисление при этом интенсивность кровотока и потребления кислорода устанавливается на новом, более высоком уровне (J. Frahm et al., 1996).

Многие авторы указывают на увеличение роли гликолиза при повышении функциональной активности мозга. Концентрация лактата в мозге предполагается стабильной за исключением рассогласования между гликолизом и дыханием, которое наблюдается при существенных нагрузках. Используя ЯМР-спектроскопию, которая позволяет измерять лактат *in vivo*, регистрировали повышение лактата на 0,3-0,9 мМ в зрительной коре у человека при фотостимуляции. Максимум роста наблюдался в течение первых минут стимуляции, после чего, несмотря на ее продолжение, концентрация лактата снижалась. Эти результаты согласуются с преходящим преобладанием гликолиза над аэробным окислением в зрительной коре, которое наблюдается в норме при физиологическом диапазоне фотостимуляции (J. Prichard et al., 1991).

Уменьшение функциональной активности мозга сопровождается снижением локального мозгового кровотока и потребления глюкозы, в то время как рН повышается. Такие изменения происходят под действием седативных препаратов, при наркозе и т.д. (J. Blacklock et al., 1987; N. Foster et al., 1987).

Вне- и внутриклеточный рН взаимосвязаны. Так, при активации гиппокампальных пирамидных нейронов подъем внутриклеточного Ca^{2+} , связанный с деполяризацией, сопровождается заметным падением внутриклеточного рН в этих нейронах. Такое закисление вызывается обменом внутриклеточного Ca^{2+} на экстраклеточные протоны через механизм Ca^{2+}/H^+ -насоса. Мощное нейромодулирующее действие H^+ увеличивает возможности изменений возбудимости и синаптической пластичности (S. Trapp et al., 1996).

При усилении активности нейронов изменение кислотно-щелочного баланса определенным образом связано с использованием макроэргических фосфатов. Уже в первые секунды повышения функциональной активности

снижение фосфокреатинина наблюдается у всех испытуемых при наличии или отсутствии изменения рН. Короткая фазическая нервная активность в соответствии с теоретическими расчетами требует большего количества энергии, по крайней мере, в три раза превышающего исходный уровень потребления. В течение короткой активации сосудистые реакции предшествуют значительному снижению содержания внутриклеточных макроэргических фосфатов. При увеличении длительности стимуляции количество требуемой энергии снижается. Уровень фосфатов возвращается к норме параллельно восстановлению сосудистых реакций (M. Rango et al., 1997).

Чувствительность многих ионных каналов к протонам, их модуляция с помощью рН может воздействовать на функциональную активность мозга, особенно когда сдвиг рН достаточно большой и быстрый. Показано, что внутринейрональный ацидоз подавляет функциональную активность гиппокампальных нейронов (U. Bonnet et al., 2000). При измерении рН ион-селективными электродами была обнаружена заметная клеточная и региональная вариабельность активности, зависящая от рН сдвига. Существуют предположения, что внеклеточный рН регулируется глиальными клетками, лигандозависимыми ионными каналами, а также внутри- и внеклеточной угольной ангидразой (M. Chesler, K. Kaila, 1992).

В условиях патологии ацидоз может развиваться и при низкой функциональной активности нервной ткани. Например, при органических заболеваниях ЦНС изменение кислотно-щелочного баланса определяется характером и тяжестью патологического процесса. Как правило, при менингитах возникает стойкий церебральный ацидоз. При церебральных опухолях в мозге наблюдается генерализованный ацидоз мозга, но в области опухоли - алкалоз. При церебральной ишемии характерно развитие ацидоза. Если в норме снижение рН связано с повышением функциональной активности мозга, энергетического обмена и локального мозгового кровотока, то при патологии лактоацидоз, как правило, связан с низким мозговым кровотоком и переходом на гликолитический путь обмена.

Изменение рН оказывает влияние на многие метаболические процессы. Даже мягкий ацидоз нарушает работу дыхательной цепи митохондрий, в результате чего усиливается образование свободных радикалов кислорода, повреждающих клетку (H. Nohl, V. Koltover, 1994). Более выраженный ацидоз (рН 6,5) вызывает гибель нейронов путем некроза или апоптоза - запрограммированной клеточной смерти (D. Ding et al., 2000). Ацидоз способствует образованию малорастворимого амилоидного протеина, нарушая нормальный метаболизм белка-предшественника амилоида, что играет роль в патогенезе болезни Альцгеймера (G.J. Brewer, 1997). (Подробнее см. раздел 7.3 «Энергетический обмен мозга при болезни Альцгеймера»).

Заключение

Процессы получения энергии в мозге и других органах в принципе аналогичны. При расщеплении высокомолекулярных веществ - глюкозы, жирных кислот и кетоновых тел, а также некоторых аминокислот, освобождается энергия, которая накапливается в виде макроэргических соединений - АТФ и креатинфосфата, и затем расходуется для поддержания структуры клетки и обеспечения ее функций. По интенсивности энергетических процессов мозг занимает ведущее место в организме. Наибольшая скорость метаболизма выявлена в коре большого мозга, наименьшая в спинном мозге. Особенности энергообмена мозга заключаются в том, что он практически не

содержит запаса веществ, используемых в качестве энергетических субстратов, и нуждается в их постоянном поступлении через мозговой кровоток, кроме того энергетические потребности мозга удовлетворяются в основном благодаря катаболизму глюкозы (85-90%). В качестве дополнительных энергетических субстратов мозг использует аминокислоты, главным образом глутамат, а также свободные жирные кислоты и кетоновые тела.

Аэробное и анаэробное расщепление глюкозы сопровождаются накоплением кислых продуктов обмена – молочной кислоты при гликолизе и угольной кислоты при цикле Кребса. Однако существуют механизмы, поддерживающие кислотно-основной баланс в мозге и в организме в целом на достаточно постоянном уровне. Это газообмен легких и выделительные функции почек, а также буферные свойства жидких сред организма, зависящие от присутствия бикарбонатов, неорганических фосфатов и белков, которые соединяются с избытком кислот или оснований и образуют вещества, не влияющие на pH. Кроме того, в мозге и ликворе существуют специфические механизмы поддержания pH. Это избирательная проницаемость ГЭБ, целенаправленный транспорт ионов и компенсаторные изменения обмена веществ. Транспортным системам, осуществляющим целенаправленный транспорт ионов HCO_3^- и H^+ через ГЭБ принадлежит значительная роль в поддержании церебрального pH. Их деятельность, очевидно, осуществляется благодаря изменениям электрохимического потенциала на границе ГЭБ, способствующему выведению или наоборот всасыванию ионов водорода из мозга и ликвора в кровь.

Установлена тесная взаимосвязь между функциональной активностью мозга, его энергетический обменом и мозговым кровотоком. При активации нейронов происходит их деполяризация, в результате которой в межклеточной жидкости накапливаются ионы калия, являющиеся пусковым фактором усиления мозгового кровотока. В нейронах при этом повышается аэробное и анаэробное окисление глюкозы, сопровождающееся накоплением кислых продуктов обмена – лактата и углекислоты. Увеличение концентрации водородных ионов способствует длительному усилению мозгового кровотока.

Несмотря на деятельность механизмов, направленных на поддержание постоянства pH, при повышении функциональной активности мозга, а также при многих видах патологии (эпилептические судороги, ишемия, менингиты) происходит сдвиг pH мозга в кислую сторону - развивается ацидоз. Закисление снижает функциональную активность нейронов, влияет на метаболические процессы, в частности, усиливает свободно-радикальные процессы, а в случаях значительных изменений pH вызывает гибель нейронов по механизмам некроза или апоптоза.

Глава 2

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

Вторая половина XX столетия ознаменовалась появлением новых технологических возможностей для изучения деятельности мозга. Речь идет о тесном сплаве компьютерных технологий с достижениями физики, в первую очередь радиофизики. Эти методы, с одной стороны, открыли принципиально новые пути прижизненной оценки церебральных энергетических процессов, с другой, в силу их дороговизны и определенных ограничений, накладываемых применением радиоактивных изотопов, все еще не стали широкодоступными.

2.1. Неинвазивные методы исследования энергетического обмена мозга (ПЭТ, ЯМР-спектроскопия и др.)

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет осуществлять компьютерную визуализацию биохимических процессов в тканях организма и применяется в диагностике и биомедицинских исследованиях. ПЭТ наиболее эффективно используется при изучении биохимических процессов, происходящих с участием глюкозы и кислорода в мозге и сердце. В ПЭТ химическое вещество "метится" короткоживущими, испускающими позитроны изотопами углерода, кислорода, азота или фтора, которые вводятся в организм. В связи с тем, что используемые в ПЭТ изотопы имеют малый период полураспада, установки ПЭТ обычно расположены в непосредственной близости от циклотронов. Активность таких радиоактивных веществ количественно измеряется в органе-мишени с помощью фотоумножителей-сцинтилляторов. Когда радионуклиды распадаются, позитроны аннигилируют с электронами, возбуждая гамма-лучи, т.е. поток фотонов. Внешняя детекция и локализация позитронного источника внутри мозга основаны на том, что при аннигиляции позитрона и электрона два фотона возникают одновременно и движутся в противоположных направлениях. Таким образом, создаются условия для регистрации двух одинаковых сигналов от органа-мишени. При этом детектируются и участвуют в построении изображения только те сигналы, которые создаются совпадающими по времени и противоположно направленными фотонами. Это значительно увеличивает точность визуализации объекта. Построение картины распределения радиоактивного изотопа в мозге с помощью ПЭТ представляет собой многоступенчатую компьютеризованную процедуру, в результате которой концентрация радиоактивности в срезах мозга представлена разными цветами или различными оттенками серого цвета. Пространственное разрешение ПЭТ составляет приблизительно 8 мм, в некоторых случаях достигает 3 мм.

Скорость локального метаболизма мозга с помощью ПЭТ может быть оценена по глюкозе или кислороду. При измерении по кислороду испытуемый вдыхает изотоп кислорода $^{15}\text{O}_2$, пока уровень радиоактивности мозговой ткани не достигнет стабильного уровня (10-15 минут по методу устойчивого состояния). В этом случае необходимы дополнительные измерения локального мозгового кровотока. При измерении по глюкозе используются углеродозамещенные (^{11}C) и фторзамещенные (^{18}F) производные глюкозы. Измерения с производными глюкозы продолжаются около 40 мин, что слишком

долго по сравнению со временем, необходимым для выполнения большинства психологических тестов.

ПЭТ используется также для исследования локального мозгового кровотока. В качестве трассера кровотока применяется H_2^{15}O . Разрешающая способность около 5 мм. Показатели мозгового кровотока, получаемые с помощью этого метода, характеризуются большой вариабельностью, так как H_2O не свободно диффундирует в мозге. Для повышения точности определяются различия характеристик локального мозгового кровотока при выполнении двух последовательных тестов (S.V. Medvedev et al., 1995).

ПЭТ очень дорогостоящий метод, и в настоящее время в России исследования выполняются только в некоторых медицинских центрах.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ), по-английски Single photon emission tomography (SPECT) направлена на определение региональной концентрации радионуклидов внутри органов. В отличие от ПЭТ в технике ОЭКТ в мозг вводятся вещества, которые не принимают участия в обмене веществ, например, изотоп таллий-201 или технеций-99, излучающие гамма-лучи. Радиоизотоп Tc-99 с периодом полураспада около 6 ч испускает одиночный фотон с энергией 140KeV, который легко детектируется гамма-камерами. Технеций встраивается в радиофармацевтические препараты, являющиеся белками или другими органическими молекулами. Выбор органических молекул для ОЭКТ определяется их способностью абсорбироваться органами-мишенями, и в зависимости от интенсивности гамма-излучения тех или иных органов или их частей можно говорить об интенсивности обмена веществ в различных органах-мишенях. ОЭКТ не дает точной анатомической картины изучаемого органа.

ОЭКТ требует коллимации (создания параллельной направленности) гамма-лучей, испускаемых радиофармацевтическими препаратами. Коллиматоры вместе с фотоумножителями и кристаллом NaI, необходимым для создания свечения при взаимодействии с гамма-лучами, образуют камеру Ангера. Размеры камер зависят от того какие объекты исследуются.

ОЭКТ до сих пор используется для построения трехмерного отображения локального мозгового кровотока, однако существует потенциальная возможность применить его также для других целей. Главным преимуществом ОЭКТ перед ПЭТ является то, что длительный период полураспада радиоактивных веществ, используемых в ОЭКТ, не требует размещения циклотрона в непосредственной близости к установке. К недостаткам метода можно отнести то, что из-за длительного периода полураспада радиопрепаратов повторные исследования не могут проводиться через короткие интервалы времени на одном и том же человеке.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) (другое название - ЯМР-спектроскопия) основана на компьютерном картировании ответа магнитных полей на кратковременное приложение радиоволн. МРТ информативна для исследования структуры и функции биологических тканей. Метод использует явление ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

ЯМР - это селективное поглощение энергии высокочастотных радиоволн некоторыми атомными ядрами, помещенными в сильное постоянное магнитное поле. Ядра, имеющие хотя бы один непарный протон или нейтрон, ведут себя как маленькие магниты, и сильное магнитное поле вызывает их прецессию. Когда частота прецессии таких магнитов соответствует частоте слабых радиоволн, приложенных к исследуемому объекту, происходит поглощение энергии из радиоволн, которое называют резонансом.

Наиболее часто при МРТ для получения изображения используются протоны (ядра атомов водорода). Обследуемый человек помещается внутри магнитной катушки, создающей сильное постоянное магнитное поле. Намагниченные протоны (ядра атомов водорода) тканей тела, как маленькие магниты, ориентируются определенным образом в этом поле. Затем к объекту исследования прикладываются радиоволны, которые создают переменное магнитное поле, перпендикулярное основному полю. Протоны поглощают энергию из этого поля и переходят в возбужденное состояние. При возвращении протонов из возбужденного в равновесное состояние в регистрирующей катушке возникает сигнал, который с помощью определенного алгоритма трансформируется в изображение. ЯМР-спектр содержит большую информацию о молекулярной структуре тканей, так как органические молекулы имеют много атомов водорода, поглощающих энергию волн различной длины в зависимости от структуры молекулярной связи. Метод используют для оценки pH, лактата, креатина, холина и других веществ (H.C. Charles et al., 1994; A.R. Sengar et al., 1997 R.; Corbett et al., 1998).

Применяется также непротонная МРТ, например при исследовании количества фосфатов. В этом случае для получения изображения используют фосфор, а при оценке глутамата - углерод (I.J. Cox, 1996).

Относительно недавно была разработана техника для количественного отображения с помощью МРТ локального мозгового кровотока. В этом методе внутривенно вводится парамагнитный контрастный агент, используемый для получения карт мозгового объема крови. Карты могут быть сопоставлены с МРТ отображением анатомии и характеризуются хорошим пространственным и временным разрешением.

Метод более безопасен по сравнению с картированием, использующим рентгеновское и гамма-излучение. Однако в связи с наличием сильного магнитного поля МРТ не может применяться у людей, имеющих кардиостимуляторы или другие металлические предметы в теле. Это также дорогостоящая процедура.

Измерение локального мозгового кровотока (ЛМК) с помощью изотопного клиренса. Измерение локального мозгового кровотока стало возможным в начале 60-х годов XXв. благодаря разработке методики интраартериальной и интракраниальной инъекции ксенона-133 с помощью метода, предложенного Н. Лассеном и Д.Ингваром. После инъекции жидкости с радиоактивной меткой с помощью многоканальной гамма-камеры осуществляется регистрация изотопного клиренса от одного из полушарий. Измерение мозгового кровотока по изотопному клиренсу начинается через несколько секунд после инъекции и длится 40-50 с. Величина кровотока определяется на компьютере из кривых вымывания для многих областей (до 254). Чем интенсивнее кровоток, тем быстрее будет сначала увеличиваться, а затем уменьшаться концентрация метки. По этим данным с помощью компьютерных процедур определяются значения ЛМК.

Внутриартериальный метод исследования ЛМК позволяет измерять кровоток только от поверхности полушарий из-за низкого энергетического уровня излучаемых гамма-лучей. Другие ограничения метода связаны с тем, что не все области мозга кровоснабжаются через сонные артерии.

По этой причине был разработан неинвазивный двумерный метод измерения ЛМК, когда испытуемый вдыхает в течение одной минуты определенное количество ксенона-133. Физиологически пассивная метка сначала входит в легкие и далее через систему кровообращения поступает в

мозг, а затем уходит из мозговой ткани и выдыхается через легкие. Большой набор детекторов осуществляет непрерывную регистрацию гамма-излучения, что позволяет с помощью компьютерной обработки построить карту ЛМК.

2.2. Электрофизиологические методы для определения энергетического обмена

Электрофизиологические методы ранее других начали использоваться для косвенного определения интенсивности энергетического обмена. Назавем два метода, которые имеют отношение к энергетическому обмену. Это полярографический метод, с помощью которого определяется напряженность кислорода в мозговой ткани. Кроме того, определение напряженности водорода в мозге, используется для оценки ЛМК. Но поскольку метод инвазивный, то его применение ограничено рамками нейрохирургических операций, в основном связанных с имплантацией долгосрочных интрацеребральных электродов.

Второй метод, - реоэнцефаллографии (РЭГ) - получил достаточно широкое распространение. В основе РЭГ лежит запись меняющейся величины электрического сопротивления при пропускании через голову токов высокой частоты. Изменения электрического сопротивления зависят от кровенаполнения мозговых сосудов и скорости кровотока, что позволяет оценивать состояние кровоснабжения мозга. РЭГ применяют как в норме, например при оценке возрастных изменений мозгового кровотока, так и при всех основных видах церебральной и сосудистой патологии. По информативности РЭГ уступает методу определения ЛМК, поскольку информация о мозговом кровотоке в случае регистрации РЭГ мало связана с конкретными мозговыми структурами, но во многих случаях интегральной оценки динамики кровоснабжения применение РЭГ оказывается полезным.

Заключение

В последние десятилетия разработаны методы, позволяющие визуализировать некоторые биохимические процессы в мозге и исследовать церебральный энергетический метаболизм. ПЭТ, ОЭКТ, функциональная МРТ и метод изотопного клиренса дают возможность получать с помощью компьютерных технологий изображение мозга и картировать содержание в его структурах определенных веществ, участвующих в энергетическом обмене, а также локальный кровоток в разных его структурах. Все эти методы требуют дорогостоящего оборудования, большинство из них предусматривает введение радиоактивных веществ в организм, что ограничивает их применение.

Реоэнцефаллография отражает состояние кровоснабжения в системах сонных и позвоночных артерий, но не позволяет картировать локальный кровоток в конкретных мозговых структурах. Полярографический метод определения локального мозгового кровотока применяется при условии введения электродов непосредственно в мозг.

Глава 3

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА

Основным источником биоэлектрических процессов в организме являются клеточные мембраны. Представление о клеточных мембранах как о генераторах электрических реакций появилось в начале XX в. (J. Bernstein, 1912)

и с тех пор развилось в общепризнанную научную концепцию. Главный ее постулат состоит в том, что электрические реакции различных клеток являются результатом изменения разности концентраций ионов по обе стороны полупроницаемой мембраны. Существует простое математическое выражение (уравнение Нернста или его модификации), согласно которому величина мембранного потенциала определяется как отношение логарифма концентраций ионов внутри и снаружи от мембраны, причем мембрана должна быть проницаема для потенциалобразующих ионов:

$$E = RT/nF \log C_1/C_2,$$

где R газовая постоянная; T - абсолютная температура; F - постоянная Фарадея; n - валентность ионов; C_1/C_2 - отношение концентраций потенциалобразующих ионов по обе стороны мембраны. При температуре $20\text{ }^\circ\text{C}$ отношение RT/nF численно равно 58 мВ .

Если два раствора с различными концентрациями ионов разделены мембраной, проницаемой для положительно заряженных ионов (катионов), но мало проницаемой для отрицательно заряженных ионов (анионов), то катионы будут диффундировать из пространства с более высокой концентрацией в более разбавленный раствор. Пройдя через мембрану, катионы будут удерживаться рядом с ней за счет электростатического притяжения со стороны анионов на другой ее поверхности. В результате этих процессов на мембране образуется разность потенциалов, и пространство, заполненное раствором с более высокой концентрацией, будет заряжено отрицательно по отношению к менее концентрированному раствору. На рис. 3.1 представлен пример образования мембранного потенциала в том случае, когда мембрана, хорошо проницаемая для ионов H^+ , но плохо проницаемая для ионов Cl^- , разделяет концентрированный и разбавленный растворы HCl . Ионы H^+ диффундируют из более концентрированного раствора в более разбавленный и удерживаются рядом с мембраной за счет электростатического притяжения со стороны ионов Cl^- . За счет этого пространство, заполненное концентрированным раствором HCl , будет заряжено отрицательно по отношению к разбавленному раствору. По такому механизму создаются мембранные потенциалы нервных клеток, где главными потенциалобразующими катионами являются ионы калия. Разность потенциалов многих других образований (клеток и сосудов) образуются по такому же принципу.

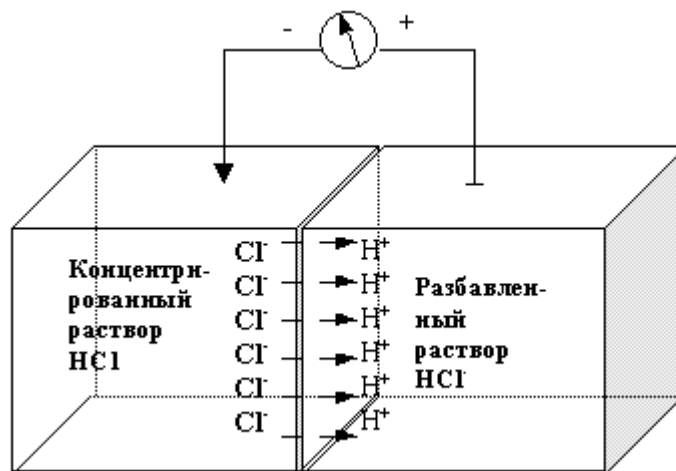


Рис. 3.1. Схема образования мембранного потенциала в случае избирательной проницаемости мембраны для ионов водорода

Сходный механизм возникновения разности потенциалов наблюдается также в случае, когда растворы различной концентрации с неодинаковой подвижностью анионов и катионов разделяются каким-либо образом, затрудняющим выравнивание градиентов концентрации, но не препятствующим свободному обмену ионами. За счет разной скорости диффузии возникает разделение ионов с разными подвижностями, сопровождающееся появлением диффузионного потенциала. Диффузионный потенциал также описывается с помощью уравнения Нернста. Резких различий между мембранным и диффузионным потенциалами нет. В некоторых случаях разные концентрации веществ разделены мембраной, которая, хотя и пропускает анионы и катионы, но является большим препятствием, например, для анионов. Такая ситуация имеет место для ГЭБ. Поэтому R.D. Tschirgi, J.L. Taylor (1958) назвали эти потенциалы мембранно-диффузионными. Подробное описание мембранной теории и диффузионных потенциалов имеется во множестве учебников (Я. Буреш с соавт., 1962; и др.), и в настоящей работе представлены только те элементы мембранной теории, которые имеют непосредственное отношение к излагаемому материалу.

Другой вопрос: зачем клеткам нужно генерировать электрические реакции, т.е. передается ли некоторая информация с помощью электрических процессов в нервных клетках или эти процессы являются эпифеноменом - побочным продуктом жизнедеятельности клеток? Оказалось, что в мозге имеют место оба явления. Нейроны передают информацию, отраженную в некоторой последовательности электрических импульсов, и в то же время в мозге существуют процессы, которые приводят к появлению разности концентраций ионов по обе стороны мембран и, как следствие, к возникновению разности потенциалов, которая прямо не связана с обменом информацией, хотя может выполнять другие полезные функции. К первым можно отнести потенциалы действия нервных клеток, а также возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы (ВПСП, ТПСП), ко вторым - потенциалы ГЭБ.

Необходимым условием нормальной работы нейронов является наличие мембранного потенциала. Эта разность потенциалов создается, прежде всего, за счет разности концентраций ионов калия, а также некоторых других ионов вне и внутри клеток, и в покое составляет величину порядка 60 мВ, при этом наружная поверхность нейронов заряжена положительно по отношению к внутренней. Возбуждение нервной клетки сопровождается ее деполяризацией, а торможение - гиперполяризацией. Когда деполяризация нейрона достигает критического уровня, возникает распространяющийся нервный импульс (потенциал действия). Переход возбуждения от нейрона к нейрону происходит через синаптические контакты, причем на постсинаптической мембране генерируются ВПСП и ТПСП, суммация которых может привести к возникновению или торможению нервных импульсов.

Наиболее изученным видом интегральной электрической активности, регистрируемой от поверхности головы, являются электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и вызванные потенциалы (ВП). ЭЭГ представляет собой переменную электрическую активность головного мозга в частотном диапазоне примерно от 0,5 до 50 Гц и амплитудой, не превышающей сотен микровольт. ЭЭГ, по современным представлениям, интегрально отражает ВПСП и ТПСП большого количества нейронов. Спектральные характеристики ЭЭГ существенно меняются при изменении синаптической активности, например при сенсорной стимуляции, изменении функционального состояния и др. ВП - это электрическая реакция мозга на афферентную стимуляцию различной

модальности. ВП состоят из ряда электрических колебаний или волн. Латентный период, т. е. время от момента подачи стимула до возникновения волны, для ранних компонентов ВП составляет от единиц до десятков миллисекунд, для поздних - от 100 мс до 1 с и более. Поздние компоненты большой длительности (до секунды) называются постоянными составляющими ВП. Амплитуда постоянной составляющей не превышает 0,5 - 1 мВ. Наиболее заметны эти составляющие в так называемых вызванных потенциалах, связанных с событиями. Некоторые исследователи полагают, что генез поздних составляющих этого вида постоянных потенциалов связан с активностью глиальных клеток (А.И. Ройтбак, 1965, 1983).

Для поддержания мембранных потенциалов, генерации ВПСР, ТПСР и нервных импульсов требуется практически непрерывное энергетическое обеспечение нервных клеток. Показана корреляционная связь нейронной активности, параметров ЭЭГ, ВП с локальным мозговым кровотоком и уровнем потребления глюкозы мозгом. Тем не менее, у здорового человека ЭЭГ в определенной мере независима от энергетического метаболизма. Например, изменения ЭЭГ не всегда соответствуют степени хронической недостаточности мозгового кровообращения. Конечно, при существенных сдвигах мозгового энергетического метаболизма способность мозга генерировать ЭЭГ заметно меняется. Это также относится и к ВП.

Понятно, что ни ЭЭГ, ни ВП не могут быть использованы в качестве показателя, отражающего энергетический обмен мозга. Для этого было бы желательно регистрировать потенциалы, величина которых более прямо связана с основными показателями энергетического обмена, как это имеет место при использовании современных технологий изучения метаболизма.

В предыдущем разделе рассказывалось о современных высокотехнологичных методах визуализации церебрального энергетического обмена, а также о некоторых электрофизиологических методах, применяемых для оценки процессов, так или иначе связанных с энергообеспечением головного мозга. Имеются основания предполагать, что некоторые биоэлектрические реакции мозга могут быть непосредственно связаны (в силу своего генеза) с церебральными энергетическими процессами и поэтому достаточно информативными для оценки энергетического обмена мозга. В первую очередь речь идет об уровне постоянных потенциалов (УПП), регистрируемом на поверхности головы, генез которого тесно связан с церебральным энергетическим метаболизмом.

Под УПП понимают устойчивую разность потенциалов милливольтного диапазона, регистрируемую между мозгом (или экстрацеребральными структурами) и референтными областями с помощью усилителей постоянного тока. При стабильном функциональном состоянии эта разность потенциалов устойчива в пределах 1 мВ в течение десятков секунд. В отечественной литературе такие потенциалы часто описывают как сверхмедленную электрическую активность, квазиустойчивую разность потенциалов, или омега-потенциалы. В западной литературе эти потенциалы получили название *direct current potentials (DC-potentials)*, т. е. потенциалы постоянного тока.

УПП менее чувствителен к сенсорной стимуляции, чем ЭЭГ и ВП, но активно меняется при воздействии на различные звенья энергетического обмена. Генез УПП достаточно сложен, в нем участвует множество составляющих, количество и состав которых зависит в основном от способа и условий регистрации потенциалов. Эти условия в дальнейшем будут всегда указываться. Первоначальное рассмотрение работ, посвященных постоянным потенциалам,

следует начать с небольшого исторического экскурса, который будет полезен прежде всего для понимания того круга идей, который был связан с феноменом УПП.

3.1. История изучения уровня постоянного потенциала головного мозга

УПП - один из наиболее старых, если не "древних" электрофизиологических показателей. Еще в 1827 г. Л. Нобиле описал так называемый "лягушачий ток", который распространялся от конечностей к голове. У человека направление подобных токов носило противоположный характер (цит. по: Л. Ландуа, 1886). В это время для записи электрофизиологических процессов использовали гальванометры и неполяризуемые электроды. Регистрация биоэлектрических феноменов помощью гальванометров сопровождалась многочисленными артефактами, возникавшими в связи с дрейфом прибора, движениями человека, изменениями электродных потенциалов. Поэтому в электрофизиологии перешли к использованию усилителей с фильтрами низкочастотной активности, которые гарантировали стабильный уровень записи. Такие записывающие устройства устраняли медленноволновую активность, и основное внимание электрофизиологов в это время переключилось на исследование активности в частотном диапазоне ЭЭГ. Улучшение качества усилителей постоянного тока и неполяризуемых электродов в 30-60 гг. XX в. вновь вызвало большой интерес исследователей к изучению постоянных токов и напряжений, затем наступил период разочарования и затишья и, наконец, начиная примерно с середины 80 гг. XX в. возникает новый этап в истории изучения постоянных потенциалов мозга. В это время в западных исследованиях большое внимание стали уделять медленным компонентам вызванных потенциалов, а в отечественной, кроме этого, и постоянным потенциалам милливольтного диапазона (Н.А. Аладжалова, 1956-1979; В.А. Илюхина, 1977-1993 и др.). Кроме того, появились также работы, посвященные разности потенциалов ГЭБ и другим потенциалам сосудистого происхождения (М. Bradbury, 1979; В. Nordenstrom, 1985).

Первоначальный интерес к постоянным потенциалам, их градиентам и токам был связан с представлениями, которые господствовали в науке в 30-40 гг. XX в. Так, полагали, что электрическое поле является существенной частью организации, которая обеспечивает существование или является проявлением жизненной энергии. По общепринятой в то время гипотезе, в частности, считалось, что градиент потенциала, существующий в оплодотворенной яйцеклетке, способствует нормальному развитию зародыша, направляя и ориентируя определенным образом молекулы организма, особенно на ранних стадиях развития. Эти предположения были основаны на опытах по влиянию слабых электрических полей на направление роста аксонов в культуре клеток, а также на процессы регенерации у земноводных. В определенном виде эти идеи дошли и до нашего времени (L. Jaffe, R. Nucoitelli, 1977; В.Р. Протасов, О.А Сердюк, 1982; N. Patel., M. Poo, 1982).

Аналогично этому полагали, что скопления нейронов в нервных центрах мозга также подвергаются управляющему влиянию организованного электрического поля. В распространенной гипотезе утверждали, что электрическое поле мозга имеет вертикальный и горизонтальный градиенты, благодаря которым поддерживается единство действия нервного центра (P. Gerard, 1936; G. Burr, 1950; W. Adey, 1984 и др.). Это направление исследований на современном этапе связано в значительной мере с работами В. Эйди и его учеников.

Одним из самых ярких исследователей постоянных потенциалов, оказавший значительное влияние на последующие поколения ученых был Гарольд Бурр. Его работы выходили с 1916 по 1956 гг., последняя книга "Набросок для бессмертия" была опубликована в 1972 г. В своих работах Г. Бурр изучал постоянные потенциалы головного мозга, а также и других органов. Он пришел к выводу, что в живом организме существуют электрические поля, не только отражающие деятельность различных органов и образований, но и обеспечивающие их нормальное существование и функционирование. По его мнению, электрические поля являются отражением жизненной энергии, существующей в организме. Поэтому эти поля были названы им L-полями (L - от англ. life). В работах Г. Бурра и его ближайших учеников (Ф. Нортропа и Л. Равитца) прослежены изменения УПП при различных функциональных состояниях человека и животных (гипноз, различные стадии овуляционного цикла, голод и насыщение и т.д.), а также возрастная динамика УПП (при регистрации потенциалов между рукой и головой). Кроме того, в этих исследованиях было найдено, что изменение функционального состояния связано с асимметричным распределением постоянных потенциалов в организме. В частности, при изменении функционального состояния менялся межпальцевый индекс (при регистрации постоянных потенциалов между одноименными пальцами обеих рук). Это был, по существу, один из первых примеров связи функционального состояния с электрофизиологическим показателем функциональной асимметрии.

Школа В.С. Русинова исторически подходила к изучению медленной электрической активности с позиций, основанных на представлениях о доминантном очаге А.А. Ухтомского. В.С. Русинов в своих работах использовал гипотезу об очаге стационарного возбуждения, характеризующегося измененными порогами возбуждения нервных клеток. Поэтому ему были близки взгляды Г. Бура и других исследователей о градиентах электрического поля. В одной из работ говорилось: "Обнаружен закономерно сохраняющийся от объекта к объекту продольный, поперечный и транскаллозальный градиент постоянного потенциала (коры)" (В.С. Русинов, Т.Б. Швец, В.А. Эзрохи, 1969). Особое внимание ученые этой школы уделяли изменению медленных электрических потенциалов на различных этапах выработки условного рефлекса, а также модификации работы нервных центров с помощью поляризации мозга постоянным током (В.С. Русинов, 1965).

В свое время представления о модификации работы нервных центров с помощью электрических полей, создаваемых благодаря структурной упорядоченности нейронов в головном мозге, вызывали большой интерес. Во многих работах (W. Adey, 1977; X. Корн, Д. Фабер, 1980) предполагалось влияние электрического поля, создаваемого деятельностью нервных клеток, на соседние нейроны. Из факта изоритмичности колебаний постоянного потенциала, импеданса, импульсной активности Н.А. Аладжалова (1979) заключала, что "генез сверхмедленных колебаний индуцируется колебаниями электрического заряда и конфигурацией межклеточной электрической матрицы", которая может объединять в единую систему нейронные ансамбли. Высказывалась гипотеза об участии постоянного потенциала в контроле конформационного состояния белковых молекул, фиксирующих информацию (Ю.С. Бородкин с соавт., 1979). В.С. Русинов (1965) полагал, что УПП коры отражает величину стационарного возбуждения нервного центра, и постоянный потенциал может играть роль фактора, участвующего в образовании простых форм временной связи.

Однако позиция противников такой точки зрения также достаточно убедительна. Так, например, теоретические расчеты, сделанные А.М. Гутманом (1980), указывают на возможность только 5%-го изменения порога возбуждения нервных клеток под влиянием существующего в мозге внеклеточного электрического поля, что, конечно, не может быть фактором, существенно влияющим на деятельность нейронных ансамблей. Показать идентичность (взаимозаменяемость) экзогенных (создаваемых искусственно) и эндогенных электрических воздействий на образования головного мозга не удавалось ни в опытах на животных, ни в экспериментах на человеке (А.М. Иваницкий, Н.А. Краснушкина, 1970; Г.В. Гальдинов, 1974; Г.А. Вартамян с соавт., 1981).

Нужно также упомянуть о работах Н.А. Аладжаловой и ее учеников (1956-1979), которые подходили к изучению УПП с электроэнцефалографических позиций, т.е. рассматривали постоянные потенциалы как волны ЭЭГ, только очень медленные. По данным В.А. Илюхиной с соавт. (1977, 1981), А.Г. Сычева с соавт., (1980), существует зависимость между разностью потенциалов, зарегистрированной между тенером руки и вертексом, и функциональными энергетическими состояниями человека. В.А. Илюхина и И.Б. Заболотских (1993) предположили связь между УПП и энергодефицитными состояниями организма. В работах этих авторов медленные волны получили название омега-потенциалов.

3.2 Анализ происхождения УПП при регистрации электрической активности от мозга

Согласно экспериментальным данным, полученным на животных, поверхность коры заряжена положительно (1,5 - 20 мВ) по отношению к электрически индифферентным точкам, в качестве которых чаще всего выбирались кости черепа (Я. Буреш с соавт., 1962). У взрослых крыс УПП между интактной поверхностью коры и коагулированным ее участком составляет примерно 20 мВ. У молодых животных на ранних стадиях постнатального онтогенеза этот показатель ниже. Если референтный электрод находился в желудочках мозга, разность постоянных потенциалов варьировала от 0,2 до 5,5 мВ. Наибольшая разность потенциалов при регистрации УПП между корой и костями черепа не превышала у кроликов 13 мВ. У кошек эти значения достигали 25 мВ. Однако в опытах Л.Л. Клименко (1986) выявлено, что у крыс, находящихся под нембуталовым наркозом, разность потенциалов между мозгом и референтным электродом, расположенном на хвосте, отрицательна. У человека транскортикально регистрируемая разность потенциалов варьировала от 5 до 15 мВ (J. O'Leary, S. Goldring, 1964; S. Manaka, K. Sano, 1973).

В некоторых работах, выполненных на животных, запись УПП производилась параллельно с регистрацией мембранных потенциалов нервных клеток. В этих исследованиях была показана тесная связь между динамикой УПП мозга и изменениями мембранных потенциалов нейронов (Т.И. Денисова, 1975). При асфиксии УПП коррелировал с мембранными потенциалами нервных клеток, в то время как с потенциалами глиальных клеток такой связи не было (S. Goldring, J. O'Leary, 1951). Эти и другие исследования дополнялись работами по послойной регистрации УПП, на основе которых были выдвинуты предположения о том, что положительный полюс находится на уровне либо

апикальных дендритов, либо тел нейронов, а отрицательный - на уровне миелинизированных аксонов.

В ряде работ, напротив, была обнаружена высокая корреляция УПП с мембранными потенциалами именно глиальных клеток (А.И. Ройтбак, 1965 - 1984; V. Rowland, R. Andersen, 1971; G. Somjen, 1973). Большинство современных авторов полагают, что в действительности существенный вклад в генез УПП, отводимый от мозга, вносят мембранные потенциалы и нейронов, и глии. Дело в том, что при деполяризации нейронов в интерстициальное пространство выделяется большое количество ионов калия. При этом глия ведет себя подобно калиевому электроду: меняет свой потенциал в зависимости от концентрации калия во внешней среде. Это явление отчетливо видно при изменении УПП под действием сенсорной стимуляции и при распространяющейся депрессии (РД).

Так, при зрительной и звуковой стимуляции у кроликов в теменной коре зарегистрирован негативный сдвиг УПП величиной до 1 мВ (M. Rosenthal, G. Somjen, 1973; 1979; K. Watanabe, 1977). Параллельно такому сдвигу наблюдались рост внеклеточного калия, связанный с деполяризацией клеток коры, и соответствующее изменение мембранных потенциалов глиальных клеток. Кроме сдвигов УПП, вызываемых сенсорной стимуляцией, подобные изменения постоянных потенциалов возникали при электрическом раздражении специфических и неспецифических ядер таламуса и других подкорковых образований (S. Goldring, J. O'Leary 1957; J.M. Brookhart et al., 1958; В.С. Русинов, 1969), причем при негативном сдвиге УПП увеличивалась концентрация внеклеточного калия (U. Heinemann et al., 1979).

Наиболее изученный электрофизиологический феномен, связанный с УПП мозга, - это распространяющаяся депрессия (РД), открытие которой в 40-гг. XXв. связано с именем А. Лео (1944) и которая привлекает внимание исследователей и в настоящее время. РД является неспецифическим ответом коры на локальное воздействие разной природы: электрической, химической, механической и т.д. При РД угнетение всех видов электрической активности коры, возникшее в какой-либо ее области, начинает последовательно распространяться, захватывая все новые и новые ее отделы. Высказана гипотеза о том, что РД имеет место при травмах головного мозга, при мигренозных приступах и ишемии. Во время РД наблюдается негативный сдвиг УПП непосредственно на поверхности коры мозга на 10-30 мВ, за которым следует позитивное смещение на 5-15 мВ. Скорость распространения волны РД - 2-5 мм в мин. В каждой точке ее длительность составляет 2-3 мин. При РД отмечается значительное повышение концентрации внеклеточного калия, которое связано с наблюдаемой параллельно деполяризацией глии и нейронов. При прохождении волны РД в ткани мозга падает содержание АТФ. На современном этапе РД изучает ряд научных коллективов, из которых наиболее известна школа Я. Буреша. В России фундаментальные работы в этой области выполнены В.И. Королевой с сотр., всесторонне исследующими этот феномен.

Большое количество экспериментальных работ, выполненных на животных, посвящено также изучению динамики УПП в области эпилептического очага, создаваемого с помощью поверхностной аппликации пенициллина, стрихнина или других веществ. Негативное изменение УПП в области эпилептического очага составляет 0,2-0,3 мВ, по данным S. Goldring, J. O'Leary (1951a, 1954), H. Caspers et al., (1987), и порядка 2 мВ по данным R. Gumnit (1979). При внутривенном введении конвульсантов (метразола, пентазола, пикротоксина, тиокарбогидразида и др.) негативный сдвиг достигает

4 мВ и более. Сдвиг УПП сопровождается накоплением внеклеточного калия за счет деполяризации нейронов и глии. По периферии очага и в контралатеральном полушарии поверхностное смещение УПП позитивно (P. Vanasura et al., 1959; H. Jijiva et al., 1969).

Многие авторы изучали изменения УПП при смерти мозга. S. Goldring, J.L. O'Leary (1951b) выявили, что у кроликов при расположении активного электрода на мозге, а референтного - на костях черепа пережатие трахеи вызывает вначале положительный сдвиг УПП на 1-3 мВ с последующим значительным негативным смещением на 10 мВ. Полное уплощение ЭЭГ наступало во время позитивной фазы, тогда как остановка сердца отмечалась в начале негативного сдвига. При охлаждении мозга кошки до 23-26 С° развитие позитивного сдвига и снижения УПП растягивались на 5-12 мин. Такая задержка расценивалась авторами как показатель устойчивости мозга к асфиксии (W. Weinstein et al., 1961). Г.Н. Сорохтин (1968) показал, что при гибели мышей, независимо от того, была ли связана смерть с асфиксией или отравлением, наблюдается первоначальное повышение УПП в среднем на 4 мВ, длящееся от 1 до 10 мин., которое сменяется снижением УПП на несколько десятков милливольт. Обнаруженное первичное повышение УПП при аноксии связано с гиперполяризацией мембран нервных клеток в ее начальном периоде, а резкое снижение УПП в дальнейшем - с неизбежным возрастанием мембранной проницаемости, приводящей к быстрому обмену ионами между вне- и внутриклеточными пространствами (H. Caspers, E.-J. Speckmann, 1974; A.J. Hansen, 1981).

При локальной ишемии изменения УПП в соответствующей области мозга в общем имеют сходный характер с нарушениями, происходящими при смерти мозга. У собаки при экспериментально вызванном с помощью окклюзии средней мозговой артерии нарушении мозгового кровообращения возникал значительный негативный сдвиг УПП, проходивший при ослаблении лигатуры. У животных с большими изменениями УПП наблюдался и более выраженный неврологический дефицит (L.U. Anthony et al., 1963). У кошек при окклюзии средней мозговой артерии УПП в пораженной области смещался в негативном направлении на $9,1 \pm 0,7$ мВ (T. Schima et al., 1983).

Таким образом, многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при регистрации УПП непосредственно от поверхности мозга динамика УПП при различных воздействиях на мозг так или иначе связана с изменениями мембранных потенциалов нервных и глиальных клеток. Как правило, деполяризация мембран нейронов и глии сопровождается снижением УПП, а гиперполяризация – повышением УПП.

3.3 Роль гемато-энцефалического барьера в генерации уровня постоянного потенциала головного мозга

Перейдем к рассмотрению тех экспериментов, в которых исследуется УПП, возникающий на ГЭБ. Анатомически ГЭБ представляет собой комплекс эндотелиальных клеток капилляров с их базальной мембраной и примыкающим к ним слоем астроцитов. Предполагается, что базальная мембрана является общей как для астроцитов, так и для эндотелия. Транспорт веществ через эндотелий, который образует ГЭБ, контролируется тремя типами клеток (астроцитами, перицитами и нейронами), которые имеют прямой контакт с эндотелием капилляров (W.M. Pardridge, 1988). Эндотелий мозговых сосудов значительно толще, а проницаемость его значительно меньше, чем в других органах и тканях человека и животных (N.J. Abbott, P.A. Revest, 1991). Благодаря

этому создаются условия для падения значительного напряжения на мембране ГЭБ, в отличие от гистогематических барьеров, электрическое сопротивление которых значительно меньше.

По данным многих исследователей, на границе ГЭБ возникает устойчивая разность потенциалов милливольтного диапазона. Измерения этой разности потенциалов осуществлялось при расположении активного электрода на поверхности мозга или в мозговых желудочках, а референтного - внутри сосудов, чаще в венах. Разность потенциалов была чувствительной к изменению концентрации различных ионов по обе стороны мембраны. Это позволило высказать предположение, что разность потенциалов на границах ГЭБ возникает вследствие разной концентрации и скорости диффузии через ГЭБ различных ионов, т.е. эта разность потенциалов ведет себя как диффузионный или мембранно-диффузионный потенциал (R. Tschirgi, J. Taylor, 1958). Рассмотрим кратко основные эксперименты, полученные этими авторами при изучении потенциалов ГЭБ.

Проводилось измерение разности потенциалов между различными участками ЦНС и кровью яремной вены у крыс, кроликов, кошек и собак. Обнаружено, что у этих животных поверхность мозга более отрицательна (на 1-5 мВ), чем кровь яремной вены. Такая разность потенциалов чувствительна к напряжению альвеолярного CO_2 , но зависит от концентрации H^+ в большей мере, чем от CO_2 . В то время как увеличение концентрации ионов H^+ в крови приводило к позитивному сдвигу потенциала мозга по отношению к крови, аппликация кислых растворов на кору уменьшала позитивность центральной нервной системы. Те же отношения найдены при внутривенном введении раствора, содержащего ионы K^+ и при аппликации его на кору. Аноксия и прекращение циркуляции крови вызывали негативное смещение разности потенциалов, достигавшее 15 мВ, которое не возвращалось к нулю и через сутки после смерти животного. Одновременное измерение рН артериальной крови, рН коры мозга и разности потенциалов ГЭБ выявило следующую взаимосвязь между этими величинами:

$$\Delta PП = k \Delta \log [H^+]_a / [H^+]_л,$$

где $PП$ - разность потенциалов между ликвором и кровью, $[H^+]_a$ - концентрация H^+ в артериальной крови, $[H^+]_л$ - концентрация H^+ в ликворе; $\Delta PП$ - изменение разности потенциалов.

Такая закономерность находится в соответствии с уравнением Нернста. Авторы предполагали, что источником постоянных потенциалов является диффузионный потенциал, создаваемый ионами $[\text{H}^+]$ и $[\text{HCO}_3^-]$ по обе стороны ГЭБ (рис. 3.2).

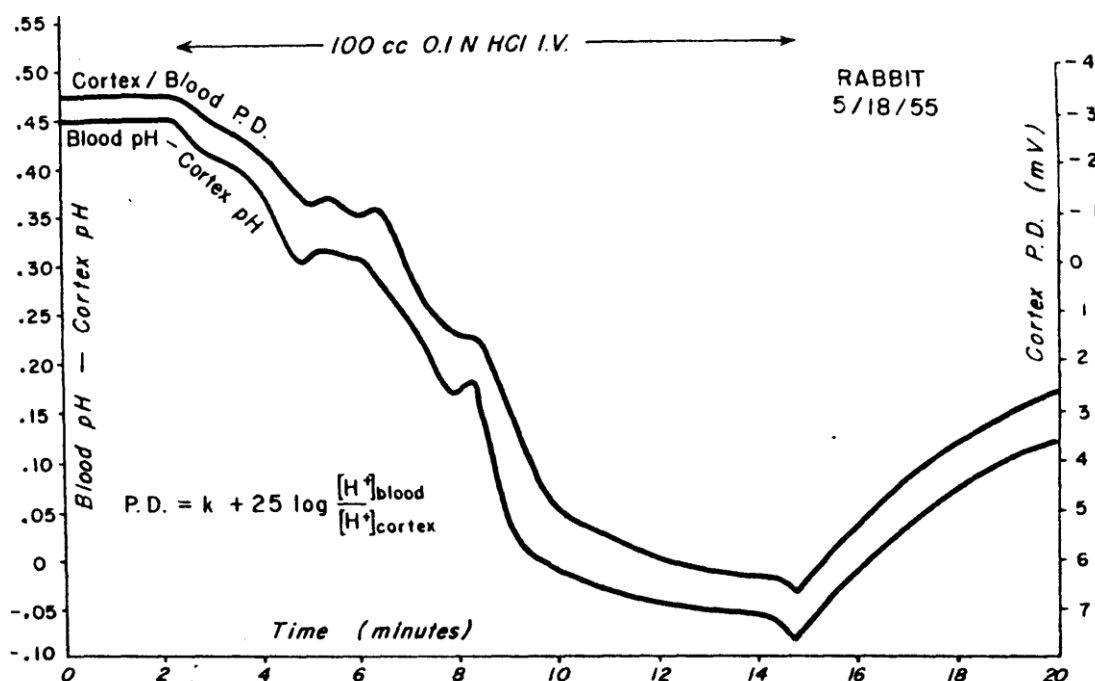


Рис. 3.2. Динамика УПП, зарегистрированного между корой и кровью яремной вены (верхняя кривая), и разности рН между корой и кровью этой вены (нижняя кривая) при внутривенном введении 0,1 нормального раствора соляной кислоты.

По оси абсцисс – время в минутах, по осям ординат: слева – рН, справа – УПП в милливольтгах. Перфузия соляной кислоты производилась со второй по пятнадцатую минуту. Измерение УПП производилось неполяризуемыми электродами, референтный электрод находился в яремной вене (R. Tschirgi, J. Taylor, 1958)

Диффузионный потенциал возникает только тогда, когда в апплицируемом растворе различна подвижность анионов и катионов. R. Tschirgi, J. Taylor это условие соблюдали, апплицируя на мозг раствор соляной кислоты, поскольку ионы водорода и хлора обладают разной подвижностью. Когда имеется различная концентрация одних и тех же соединений с одинаковой подвижностью анионов и катионов по обе стороны мембраны, диффузионный потенциал не возникает.

Данные о том, что потенциал ГЭБ обусловлен различной концентрацией водородных ионов по обе стороны барьера, вызвали появление большого количества исследований, обобщенных в монографии М. Бредбери (1983), краткие сведения, из которой приводятся ниже.

В работе D. Held et al., (1964) кислотность ликвора менялась путем инъекций внутрь мозговых желудочков бикарбоната, который смещает рН в щелочную сторону. При этом никаких заметных сдвигов потенциала ГЭБ не происходило. Эти авторы выдвинули представление об асимметричной чувствительности мембраны ГЭБ к концентрации ионов водорода, поскольку в этих же экспериментах было показано, что при метаболическом и респираторном ацидозе в крови позитивность УПП, регистрируемого от мозга, возрастала. D. Held et al., (1964) показали также, что у многих животных, в том числе у крыс, потенциал ликвора позитивен по отношению к крови. У 5 коз разность потенциалов, зарегистрированная между жидкостью большой цистерны и кровью наружной яремной вены, составляла +6,8 мВ; между жидкостью бокового желудочка и той же кровью она равнялась +6,1 мВ. У

здоровых наркотизированных собак она колебалась от -2 до +7 мВ для большой цистерны. В основном колебания этого показателя могли быть отнесены за счет колебаний рН артериальной крови. При нормальном рН артериальной крови (7,4) потенциал составлял +4 мВ. Чувствительность разности потенциалов к рН артериальной крови при острых метаболических нарушениях составляла 43 мВ на единицу рН, а при респираторных – 32 мВ на единицу рН (D. Held et al., 1964).

Наличие положительной разности потенциалов мозга по отношению к крови, составляющей примерно 4 мВ, и ее чувствительность к рН крови показаны многими исследователями в опытах на разных видах лабораторных животных, включая собак, кроликов и крыс, кошек и обезьян (S. Sorensen, J. Severinghaus, 1970; C. Woody et al., 1979; и др.).

Подтверждены данные R. Tchirgy и J. Taylor о влиянии ионов K^+ на потенциал ГЭБ. Изменение концентрации K^+ в ликворе на 1 мМ сдвигало разность потенциалов примерно на 1 мВ, причем с увеличением концентрации калия возрастало смещение потенциала мозга по отношению к крови в отрицательную сторону (D. Held et al., 1964). Эта разность потенциалов также зависела от изменения концентрации калия в плазме крови (M. Bradbury, C. Kleeman, 1967; A. Cameron, C. Kleeman, 1970; A. Cameron R. Miller, 1973). У собак при изменении концентрации калия в плазме в 10 раз изменение потенциала составило 19 мВ. Влияние калия при щелочных рН артериальной крови проявлялось гораздо сильнее, чем при кислых.

Для выяснения того, возникает ли разность потенциалов на границе ГЭБ в результате активного транспорта ионов или вследствие пассивной проницаемости мембраны, проводились исследования влияния оубаина, подавляющего K^+ , Na^+ -АТФазу, на потенциалы ГЭБ. По данным М. Бредбери (1983), перфузия ликвора раствором, содержащим 10^{-5} М оубаина, резко уменьшала заметное положительное колебание разности потенциалов, обычно наблюдаемое при изменении рН крови в кислую сторону. Однако это не подтвердилось в дальнейших исследованиях (P.A. Revest et al., 1993; 1994). Эти авторы показали, что оубаин не влияет на величину разности потенциалов ГЭБ, что противоречит представлениям о роли активного транспорта этих ионов в генезе потенциалов, но не исключает влияния на постоянный потенциал ГЭБ их пассивной проницаемости.

Разность потенциалов на границе ГЭБ, в соответствии с гипотезой В. Siesjo, А. Kjallquist (1969), участвует в поддержании постоянства рН ликвора. Эти авторы предположили, что колебания потенциала при изменении рН артериальной крови происходят таким образом, чтобы сохранять рН ликвора на постоянном уровне.

По мнению М. Bradbury (1983), большая площадь ГЭБ и распространенность потенциала по отношению к ткани ЦНС указывают на то, что основными источниками разности потенциалов между кровью и ликвором являются эндотелиальная стенка капилляров. Такой генез потенциалов ГЭБ был экспериментально подтвержден при микроэлектродных исследованиях (P.A. Revest et al., 1993; 1994). В этих работах, выполненных на крысах, измеряли разность потенциалов непосредственно при расположении микроэлектродов в ликворе и внутри микрососудов мягкой мозговой оболочки и оценивали ее зависимость от концентраций ионов калия, натрия и водорода. Авторы подтвердили наличие разности потенциалов ГЭБ, причем ликвор был заряжен позитивно по отношению к внутрисосудистому пространству. Разность потенциалов составляла 3,2 мВ для вен и 4,5 мВ для артерий и зависела от

различий концентраций ионов калия и натрия. Введение слабого раствора соляной кислоты в просвет сосуда вызывало негативный сдвиг внутренней стенки сосуда по отношению к наружной. Направление сдвигов разности потенциалов соответствовало представлениям о их мембранно-диффузионной природе. Различная величина разности потенциалов вен и артерий объясняется не только неодинаковым ионным составом, но и тем, что электрическое сопротивление сосудистой стенки вен в 1,5-2,0 раза ниже, чем артерий. Далее, в разделе о сосудистых потенциалах будут приведены дополнительные данные о влиянии ионов калия и натрия, а также рН на значения разности потенциалов сосудистой стенки. Кроме того, соотношение между полярностью крови и ликвора зависит от наркоза.

Итак, на границе ГЭБ существует разность потенциалов, причем ликвор по отношению к крови заряжен положительно. Разность потенциалов ГЭБ при сдвигах рН в крови, ликворе и интерстициальной жидкости изменяется в соответствии с закономерностями мембранно-диффузионного потенциала, чувствительного к концентрации водородных ионов. Содержание ионов K^+ также оказывает определенное влияние на величину потенциала ГЭБ.

3.4. Потенциалы сосудистого происхождения

Для завершения картины рассмотрим потенциалы сосудистого происхождения, которые могут вносить вклад в величину УПП. Частично этого вопроса мы касались при рассмотрении потенциалов ГЭБ. Разность потенциалов возникает не только в области мозговых капилляров, но и в других кровеносных сосудах, причем внутренняя поверхность стенки сосудов заряжена отрицательно по отношению к наружной (P.A. Revest et al., 1993).

В последние два десятилетия представления об электрических потенциалах сосудистой системы и их роли в энергетическом обмене организма существенно расширились. В работах В. Nordenstrom (1985) показано, что стенки артерий и вен функционируют как электрические изоляторы, окружающие электропроводную плазму крови. На уровне капилляров осуществляется электрический контакт плазмы крови и тканевой жидкости, которая, как и плазма, электропроводна.

Стенка сосудов состоит из эндотелия, непосредственно прилегающего к просвету сосуда. Помимо эндотелия во всех сосудах, кроме капилляров, имеются эластические и коллагеновые волокна, а также гладкомышечные клетки. Эндотелиальные клетки артерий образуют слой с высоким сопротивлением. К.А. Stanness et al. (1996) показали, что клетки аорты, выращенные в культуре совместно с астроцитами, образуют селективный барьер с удельным электрическим сопротивлением $2,9 \text{ кОм см}^2$, что примерно на порядок выше аналогичного показателя для мембраны нейронов. По данным К. Miao et al. (1993), электрическое сопротивление эндотелиальных клеток вен и артерий составляет 10-240 Мом, предполагается наличие электрического взаимодействия между эндотелиальными клетками. Сопротивление сосудистой стенки зависит в первую очередь от состояния K^+ , Na^+ -каналов (P.A. Revest et al., 1994).

Основное воздействие на потенциалы сосудов оказывает ионный состав крови, кроме этого на них влияют потенциалы гладкомышечных клеток, степень растяжения стенок сосуда, скорость движения крови и т.д. Между наружной и внутренней поверхностью эндотелиальных и гладкомышечных клеток имеется разность потенциалов порядка несколько десятков милливольт, зависящая от ионного окружения клетки, содержания АТФ и других факторов. Изменение рН

крови в сосудах оказывает влияние на ионные каналы (K^+ , Na^+ Cl^-), а также сказывается на работе Na^+/H^+ -насоса, что меняет поляризацию клеток эндотелия и, возможно, потенциалы гладкомышечных волокон. Изменение рН сказывается на величине мембранных потенциалов гладких мышц церебральных артерий, влияя на вазодилатацию (G. Siegel et al., 1974).

Действие ионного состава крови на потенциал стенки сосудов определяется главным образом диффузионным потенциалом, возникновение которого связано с различными концентрациями ионов вне и внутри сосуда и, возможно, в различных участках кровеносной системы. В связи с тем, что стенки капилляров проницаемы для ионов H^+ , эти ионы играют существенную роль в потенциалообразовании. Разность потенциалов между наружной и внутренней стенкой сосуда меняется в соответствии с уравнением Нернста, причем при повышении содержания ионов H^+ в крови позитивный потенциал наружной поверхности сосуда увеличивается (B.E. Nordenström, 1985; 1998).

Влияние алкалоза или ацидоза периферической крови на сосудистые потенциалы может быть легко продемонстрировано в следующих проведенных нами экспериментах.

1. Измеряли разность потенциалов между запястьями правой и левой руки. Затем в крови левой руки создавали ацидоз. Для этого в этой руке нарушали венозный отток с помощью пережатия ее тонометрической манжеткой с давлением ниже систолического и выше диастолического и просили испытуемого произвести кистью этой руки небольшую работу (несколько раз сжать и разжать кулак). На 3-4-й минуте на пережатой руке регистрировался *позитивный* сдвиг разности потенциалов величиной около 2 мВ по отношению к свободной руке.

2. В крови левой руки создавали алкалоз с помощью гипервентиляции, при которой происходит вымывание CO_2 . Для предотвращения развития алкалоза в правой руке ограничивали поступление в нее крови на 1 мин. с помощью тонометрической манжетки, создавая давление выше систолического. Контрольные эксперименты показали, что в отсутствие гипервентиляции пережатие тонометрической манжеткой одной из рук в течение 1 мин. не изменяло разности потенциалов между руками. При гипервентиляции регистрировался негативный сдвиг разности потенциалов величиной до 3 мВ на руке со щелочным сдвигом рН в крови по отношению к другой руке.

Эти эксперименты свидетельствуют о зависимости разности потенциалов от рН в крови обеих рук. Изменение разности потенциалов – позитивное смещение при ацидозе в крови и негативное при алкалозе – соответствует динамике потенциала под влиянием изменения концентрации водородных ионов в крови с учетом внесосудистого расположения регистрирующих электродов. Действительно, при накоплении ионов водорода внутри сосуда экстравазально происходит увеличение потенциала; при уменьшении концентрации водородных ионов в крови на наружной поверхности сосудов наблюдается негативный сдвиг потенциала.

Разность потенциалов, чувствительная к концентрации водородных ионов, выявлена также на плацентарной границе, разделяющей кровь с различным рН. Так, между кровью матери и плода регистрируется разность потенциалов величиной от 14 до 93 мВ, причем кровь матери позитивна по отношению к плоду (соответственно тому, что кровь плода более кислая). При нарастании ацидоза в крови плода разность потенциалов также увеличивается (A.P. Weedon

et al., 1980). Закономерность динамики этой разности потенциалов указывает на ее диффузионную природу.

Поляризованность сосудистой стенки выполняет определенную полезную функцию. Установлено, что электронегативность внутренних стенок сосудов препятствует тромбообразованию, отталкивая отрицательно заряженные тромбоциты в здоровом сосуде и, наоборот, притягивая тромбоциты при повреждении сосудистой стенки. Аналогичным образом отрицательно заряженные лейкоциты мигрируют в область воспаления.

По мнению В.Е. Nordenström (1998), электрические потенциалы сосудистой системы играют важную роль в энергетическом обмене организма, участвуя в переносе ионов в сосудах и тканях. Значимость этого открытия сравнивают с описанием системы кровообращения У. Гарвеем. Автор показал, что при онкологических заболеваниях нарушения в системе электрической циркуляции существенно влияют на онкогенез. Предполагается, что циркуляция энергии по меридианам связана с этой системой, и что лечебное воздействие акупунктуры осуществляется с участием электрических потенциалов сосудистого происхождения и направлено на нормализацию энергетического обмена. Не случайно точки акупунктуры отличаются по электрическим характеристикам от окружающих областей. Предполагается, что метеочувствительность в значительной мере обусловлена изменениями сосудистых потенциалов при нарушениях внешних электромагнитных полей.

3.5. Что мы регистрируем от кожи головы с помощью неполяризуемых электродов и усилителя постоянного тока?

Представления об источниках потенциалов головного мозга сложились на основании экспериментов, выполненных при различных условиях регистрации и воздействиях на организм. Феномен постоянных потенциалов достаточно сложен, поэтому нередко даже при примерно одинаковых условиях разные авторы получают противоречивые результаты (например, стоит сравнить, приведенные выше, данные Р. Чиржи, Дж. Тейлора и Д. Хелда). В этом разделе работы мы ставили перед собой цель: выявить происхождение постоянных потенциалов, которые регистрируются от кожи головы. Это необходимо не только для решения конкретной физиологической задачи, но и для того, чтобы этот вид биоэлектрической активности можно было осмысленно использовать для практических целей.

Рассмотрим вначале два источника постоянных потенциалов, которые, как кажется, вносят минимальный вклад в разность потенциалов, регистрируемую от кожи головы: это собственно кожные потенциалы и градиент напряжения, создаваемый мембранными потенциалами нейронов и глии.

Кожа. Поскольку регистрирующие электроды находятся на коже, то целесообразно начать рассмотрение с кожных потенциалов. Хотя кожа и обладает значительной разностью потенциалов, при определенных методических условиях ее вклад в УПП может быть минимизирован. Такой подход основан на зависимости между разностью потенциалов кожи и кожным сопротивлением. Величину кожного сопротивления можно уменьшить до примерно равных величин в области активного и референтного электродов и контролировать его постоянство. В этом случае кожные потенциалы

приблизительно одинаковы в областях регистрации и в значительной мере компенсируют друг друга. Кроме того, контроль кожного сопротивления дает возможность оценивать постоянство кожных потенциалов по стабильности кожного сопротивления (см. главу 4 «Современные методы регистрации и анализа уровня постоянных потенциалов головного мозга человека»).

Мембранные потенциалы нейронов и глии. Большое количество данных, полученных в экспериментах на животных, свидетельствует, что при отведении непосредственно от мозга изменения УПП отражают динамику мембранных потенциалов нейронов и глии. От кожи головы, от черепа или непосредственно от мозга регистрируется положительная разность постоянных потенциалов, причем при отведении потенциалов от мозга УПП выше, чем при регистрации от кожи. Это косвенно подтверждает, что УПП, регистрируемый от кожи, может быть связан с активностью нервных клеток (по аналогии с тем, что амплитуда ЭЭГ и ВП выше при регистрации от мозга, чем от кожи). Однако в силу шунтирующих свойств межклеточной жидкости, обладающей низким сопротивлением, и наличия других мощных источников постоянных потенциалов, расположенных ближе к регистрирующему электроду, при отведении от поверхности головы нейроны и глия не вносят существенного вклада в УПП. Об этом свидетельствуют результаты экспериментов при одновременном отведении УПП от мозга, черепа и кожи (A. Lehmenkuhler et al., 1999), а также анализ динамики УПП на поверхности головы и непосредственно на мозге при различных воздействиях (рис. 3.3).

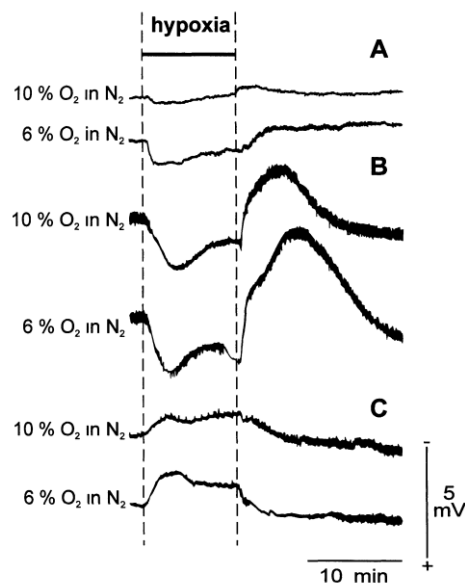


Рис. 3.3. Кортикальный сдвиг постоянного потенциала, регистрируемый от интактной кожи (А), от черепа (В) от поверхности коры (С) в течение гипоксии, вызванной при 10-минутной вентиляции легких газовой смесью, содержащей либо 10%, либо 6% кислорода в азоте.

Негативный сдвиг соответствует отклонению вверх. Калибровочная шкала одна и та же для всех отведений. Черная линия вверху рисунка обозначает период гипоксии (по: A. Lehmenkuhler et al., 1999)

При одновременном отведении УПП от мозга, черепа и кожи головы выявлено, что гипоксия и гиперкапнии вызывают на черепе и на мозге сдвиги потенциала противоположной полярности. На коже изменения УПП идентичны по знаку сдвигу потенциала на черепе, но имеют меньшую величину. Авторы

приходят к выводу, что мембранные потенциалы нейронов и глии не являются источником сдвига потенциалов на поверхности головы, что этот источник расположен под черепом и, вероятно, им является разность потенциалов, создаваемая на ГЭБ (A. Lehmenkuhler et al., 1999).

Эти результаты подтверждаются данными современной литературы по динамике УПП при отведении от кожи головы, полученные у человека, и непосредственно от мозга, зарегистрированные у животных. Сопоставление этих данных при одинаковых воздействиях на организм (гипервентиляция, наркоз и т.п.) показывает, что сдвиги УПП на поверхности мозга и на коже головы имеют противоположную полярность.

Так состояние возбуждения предполагает наличие деполяризации нервных и глиальных клеток, что отражается в негативном сдвиге УПП, отводимого от мозга. Например, эпилептическая активность сопровождается снижением УПП, регистрируемого от мозга. При регистрации от кожи головы в этих случаях, наоборот, часто наблюдается значительное повышение УПП. Характер взаимосвязи между параметрами ЭЭГ и УПП также свидетельствует о том, что активация мозговых структур вызывает позитивное, а не негативное смещение УПП на поверхности головы (см. раздел 8.1 «Взаимосвязь параметров ЭЭГ и энергетического обмена головного мозга»). Напротив, при воздействии транквилизаторов, усиливающих тормозные процессы в мозге и вызывающих гиперполяризацию мембран нейронов, возникает позитивный сдвиг УПП на коре. В этих условиях при регистрации от поверхности головы наблюдается негативный сдвиг УПП (см. раздел 7.7 «Изменение церебрального энергетического обмена при премедикации и наркозе»).

Таким образом, мембранные потенциалы нейронов и глии, по-видимому, не вносят значительного вклада в УПП, регистрируемого на поверхности головы. Вероятно, наличие других мощных источников потенциалов, расположенных ближе к регистрирующему электроду, приводит к тому, что при изменениях церебральной активности сдвиги УПП на мозге сопровождаются противоположными по знаку изменениями УПП на поверхности головы.

Потенциалы ГЭБ. Разность потенциалов на границе гемато-энцефалического барьера является вероятным источником УПП, регистрируемого на поверхности головы (R. Tchirgy, J. Taylor, 1958; A. Lehmenkuhler et al., 1999 и др.).

На границе ГЭБ имеется разность потенциалов, чувствительная к изменениям концентрации ионов водорода и, возможно, калия в крови. Динамика потенциала ГЭБ при изменении рН крови соответствует закономерностям, характерным для диффузионных потенциалов, то есть при закислении крови увеличивается положительный потенциал с наружной стороны сосудистой стенки. По-видимому, потенциал ГЭБ обладает избирательной чувствительностью к изменению рН крови, но не ликвора.

В результате энергетического метаболизма мозга непрерывно образуются кислые продукты обмена, которые через ГЭБ поступают в систему внутренней яремной вены, связанной через вены-выпускники с бассейном наружной яремной вены. Изначально стенка любого сосуда поляризована: наружная поверхность имеет положительный потенциал, а внутренняя - отрицательный. Появление кислых продуктов, являющихся источником диффузионной разности потенциалов, меняет поляризацию сосудистой стенки. Показано, что закисление крови сопровождается позитивацией наружной стороны мозгового капилляра. Поскольку венозная стенка обладает значительно большим электрическим

сопротивлением, чем мембрана капилляров, то основные токи текут именно через капилляры. При изменении разности потенциалов за счет диффузионных процессов меняется ток, текущий в том числе и через капилляры, который будет зарегистрирован находящимися на коже электродами.

Сдвиги УПП на поверхности головы часто развиваются достаточно синхронно со сдвигами УПП на мозге, но имеют противоположную направленность. Причину временного совпадения динамики постоянных потенциалов различного происхождения легко понять. Действительно, в норме с деполяризацией нейронов связана их повышенная активность, которая сопровождается увеличением энергетического метаболизма и накоплением кислых продуктов обмена. Повышение содержания ионов H^+ в мозговых капиллярах вызывает позитивный сдвиг потенциала на наружной стороне сосудистой стенки.

Согласно экспериментальным данным, в большинстве случаев активация коры мозга вызывает позитивный сдвиг УПП на поверхности головы за счет закисления оттекающей от мозга крови, и наоборот, снижение функциональной активности связано с негативным смещением потенциала.

Нами обнаружена достоверная положительная корреляция при отведении УПП во время нейрохирургической операции больных с опухолями мозга между кожей и черепом ($r = 0,53$), а также между черепом и твердой мозговой оболочкой ($r = 0,45$). Последовательная регистрация УПП от кожи головы, черепа, твердой мозговой оболочки и мозга выявила наличие достоверной разности УПП между кожей и черепом, а также твердой мозговой оболочкой и мозгом, при этом потенциал на мозге был ниже, чем потенциал на твердой мозговой оболочке. У разных испытуемых снижение УПП было в пределах 4,4 – 6,5 мВ, что подтверждает наличие источника разности потенциалов на границе ГЭБ (рис. 3.4).

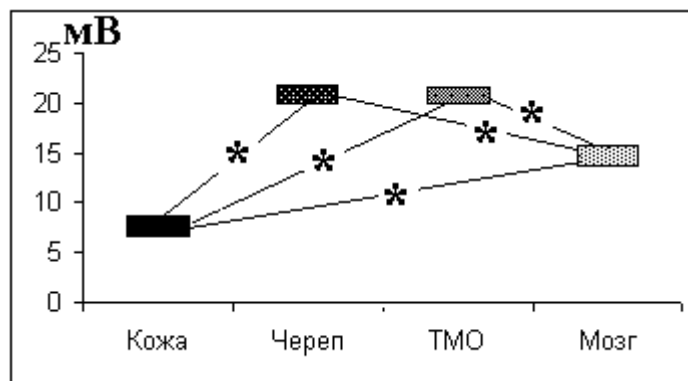


Рис. 3.4. Средние значения УПП на коже головы, черепе, твердой мозговой оболочке и мозге у человека.

По оси ординат - значение УПП в милливольтгах. ТМО - твердая мозговая оболочка. Регистрация во время нейрохирургической операции. Наркоз. * - различия достоверны при уровне значимости $p < 0,05$

Поскольку при нашей методике вклад кожных потенциалов в величину УПП может быть минимизирован, основным источником разности потенциалов являются потенциалы ГЭБ.

Сосудистые потенциалы. Разность потенциалов, чувствительная к концентрации водородных ионов, выявлена не только на ГЭБ, но и на границе между тканью периферических органов и кровью (B. Nordenstrom, 1985).

При расположении одного из электродов на коже правого, а другого электрода на коже левого запястья, то есть экстравазально, наблюдаются закономерные изменения разности потенциалов при ацидозе или алкалозе в крови одной из рук. В этом случае имеет место позитивный сдвиг при ацидозе в крови и негативный сдвиг при алкалозе, что соответствует закономерностям изменений мембранно-диффузионных потенциалов, зависящих от содержания ионов водорода в крови. Поэтому если референтный электрод расположен на руке, то изменения рН периферической крови, в принципе, могут влиять на разность потенциалов между головой и рукой.

Сосудистые экстракраниальные потенциалы головы, вероятно, могут оказывать некоторое влияние на регистрируемую на поверхности головы величину УПП. Так, в случае уменьшения венозного оттока от головы (в положении «стойка на голове») наблюдалось повышение УПП на голове относительно руки на 2-3 мВ, по-видимому, в связи с накоплением кислой венозной крови на голове не только в мозге, но и в наружных покровах головы.

Напротив после приема нитроглицерина, расширяющего магистральные артерии головы, у здоровых людей возникало закономерное снижение УПП на 1-1,5 мВ, вероятно, связанное с меньшей закисленностью оттекающей от мозга крови при улучшении его кровоснабжения.

При стабильности экстрацеребрального кровообращения распределение УПП и его изменения определяются в основном сосудистыми потенциалами мозгового происхождения.

Обобщенные представления о генезе постоянных потенциалов, регистрируемых от поверхности головы. Для понимания условий регистрации потенциалов сосудистого происхождения от кожи головы необходимо хотя бы в общих чертах представлять строение сосудистой системы головы, а именно ее венозного отдела, поскольку состав артериальной крови в разных частях артериальной системы головы примерно одинаков и не может влиять на сосудистые потенциалы. В рамках настоящей работы нет возможности достаточно подробно останавливаться на строении венозной системы, но для нас важно понимание того факта, что мозговые вены и синусы через диплоические вены черепа и венозные эмиссарии связаны с наружной венозной системой головы (рис. 3.5).

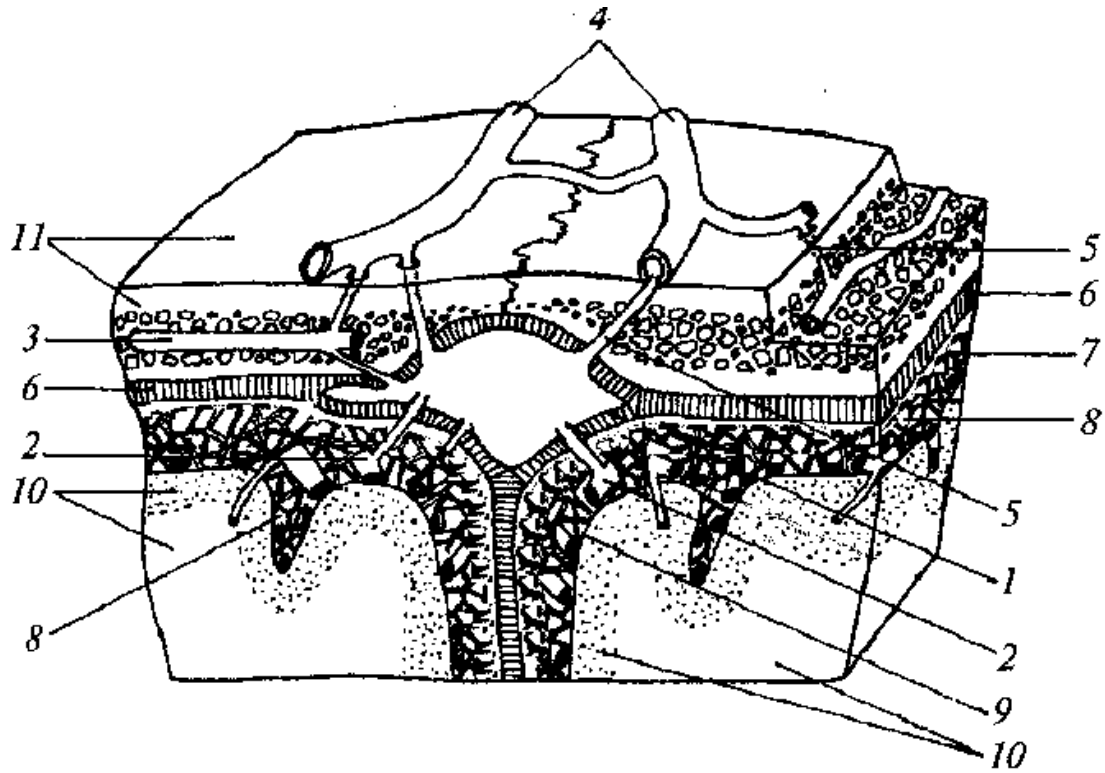


Рис. 3.5. Схема венозной системы головы

1 - венозный синус; 2 - поверхностные вены мозга, открывающиеся в венозный синус; 3 - диплоические вены; 4 - подкожные вены головы; 5- вены-выпускники; 6- твердая мозговая оболочка; 7- паутинная оболочка; 8 - субарахноидальное пространство с перекладинами паутинной оболочки и поверхностными мозговыми сосудами, заполненное спинномозговой жидкостью; 9 - мягкая мозговая оболочка; 10 - вещество мозга; 11 – кость; (схема по: Н.В.Крыловой, Н.И.Волосок, 1997)

Поскольку кровь является электропроводной жидкостью с малым сопротивлением, регистрировать потенциалы, возникающие на ГЭБ или в мозговых сосудах, можно при определенных условиях и на поверхности кожи.

Обобщенная схема основных источников постоянных потенциалов, регистрируемых от поверхности головы, приведена ниже (рис. 3.6).

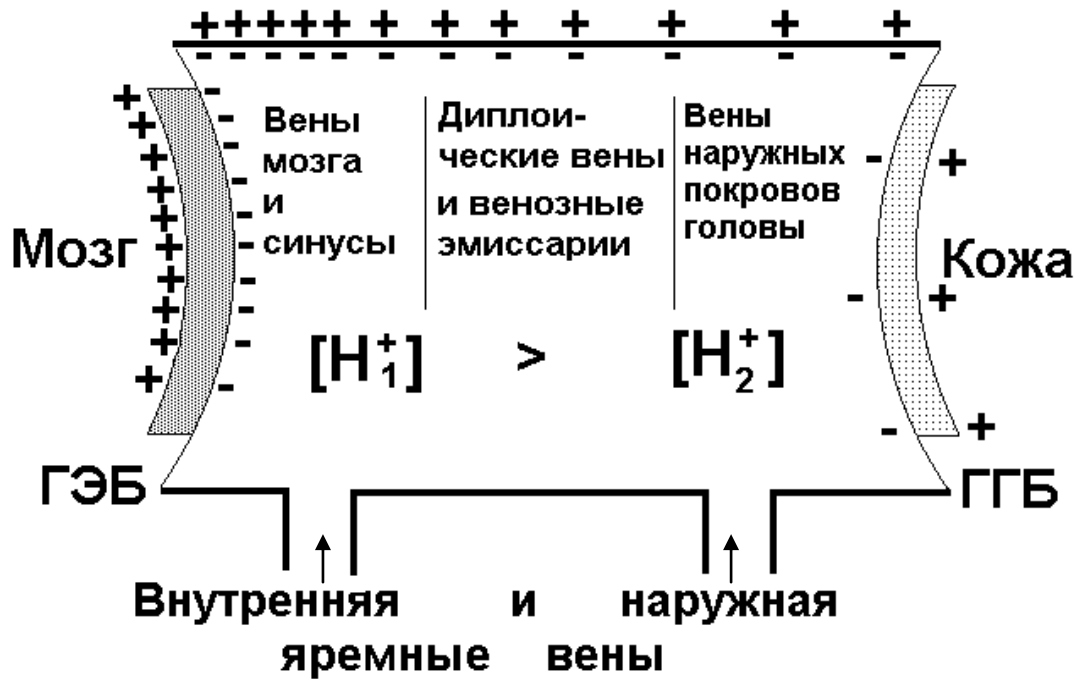


Рис. 3.6. Схема возникновения УПП сосудистого происхождения, регистрируемого от поверхности головы.

ГЭБ – гемато-энцефалический барьер; ГГБ – гисто-гематический барьер. $[H_1^+]$ и $[H_2^+]$ - концентрации водородных ионов в различных частях сосудистой системы

Разность потенциалов возникает из-за поляризации сосудистой стенки под влиянием различной концентрации ионов водорода, которая максимальна в венозных синусах, мозговых венах и венозном конце капилляров мозга. Поэтому поляризация выше вблизи ГЭБ и постепенно падает к гисто-гематическому барьеру (ГГБ). Силовые линии электрического поля замыкаются через ГГБ, сопротивление которого на несколько порядков ниже сопротивления, чем у стенки артерий и вен. Когда кожное сопротивление существенно снижено, создаются условия для регистрации потенциалов сосудистого происхождения.

Рассмотрим более подробно, каким образом разность потенциалов ГЭБ может оказывать влияние на УПП, регистрируемый от поверхности головы. При расположении электродов на коже головы и руки различные образования, находящиеся между ними, в своей совокупности образуют ряд электрических цепочек с неодинаковым электрическим сопротивлением. Цепочка с наименьшим сопротивлением проходит по сосудистой системе. При этом сосудистая оболочка является как бы изолятором, а кровь проводником. В коже имеются сосочковый и подсосочковые слои, которые образованы капиллярами. Капилляры расположены довольно плотно друг к другу. Всем известно, что если тонкой иглой проткнуть кожу практически в любом месте, то выступит капля крови. В силу плотного расположения капилляры образуют почти непрерывную поверхность, через которую идет обмен различными веществами между кровью и окружающей капилляры средой. Сопротивление кожных капилляров составляет несколько десятков Ом на 1 см^2 . Для сравнения: сопротивление мозговых капилляров - несколько тысяч Ом на 1 см^2 . Кроме того, сопротивление венул в 1,5 – 2,0 раза меньше, чем артериол. Поэтому электрическая цепь, находящаяся между двумя электродами, проходит главным образом через

сосудистую сеть. Имеются экспериментальные подтверждения существования подобной электрической цепи, проходящей через капилляр, на примере электрического взаимодействия легочного капилляра и интерстициальной жидкости (B. Nordenström, 1985).

Определенное влияние на распределение УПП по поверхности головы могут оказывать венозные синусы, заложенные в дубликатуре твердой мозговой оболочки и собирающие кровь из церебральных вен, которые через диплоические вены и вены-выпускники связаны с венозной системой наружных тканей головы. Подробнее об этом в следующем разделе.

Стоит кратко остановиться на исследованиях УПП, выполненных на человеке, в которых активный электрод располагался на коже головы, а референтный - на мочке уха. В этом случае при переходе от бодрствования ко сну, гипервентиляции, эпилептической активности выявляются сдвиги УПП величиной до 1 мВ. Эти сдвиги могут совпадать по знаку с изменениями УПП, регистрируемыми от мозга и имеющими нервно-глиальное происхождение, но могут иметь и противоположную полярность. Авторы этих исследований рассматривают изменения УПП по аналогии с данными, полученными при регистрации непосредственно от мозга, как следствие динамики мембранных потенциалов нервных и глиальных клеток. Дополнительные эксперименты показывают, что на мочке уха при таких воздействиях происходят сдвиги постоянных потенциалов величиной несколько милливольт, не связанные с развитием кожно-гальванической реакции, о чем свидетельствует стабильность кожного сопротивления и, очевидно, обусловленные изменением потенциалов сосудистого происхождения (см. разделы 6.4 «Влияние гипервентиляции на показатели энергетического обмена мозга», 6.5 «Динамика церебрального энергетического обмена при чтении и мнестических процессах»). Возможно, что сдвиги УПП при расположении референтного электрода на мочке уха, а активного на коже головы обусловлены двумя факторами: сосудистым и нервно-глиальным. Сосудистый фактор связан с разностью сдвигов УПП сосудистого происхождения на мочке уха и на голове, которые одинаковы по знаку, но несколько отличаются по величине. Нервно-глиальный источник может проявляться при равенстве сдвигов потенциалов сосудистого происхождения в области активного и референтного электродов, взаимно компенсирующих друг друга.

При расположении активного электрода на поверхности головы, а референтного электрода - на запястье руки решающий вклад в УПП вносят потенциалы ГЭБ, которые в свою очередь зависят от изменений рН оттекающей от мозга крови, а также сосудистые экстракраниальные потенциалы, главным образом, головы и руки, на которой расположен референтный электрод.

Так как кислотность крови, оттекающей от какого-либо органа, определяется в норме накоплением кислых продуктов обмена (молочной кислоты при гликолизе, угольной кислоты при кислородном окислении), то по изменению величины УПП можно судить об интенсивности церебрального энергетического обмена. Тесная связь между энергетическим метаболизмом и концентрацией водородных ионов в оттекающей от мозга крови, с одной стороны, и потенциалом ГЭБ, с другой, позволяет использовать УПП как показатель церебрального энергетического метаболизма у здоровых людей.

Выше мы установили, что высокие значения УПП по сравнению с более низкими связаны с большим закислением мозга и оттекающей от него крови. Ацидотический сдвиг рН является одним из важных факторов усиления локального мозгового кровотока. Поэтому в норме рост УПП сопровождается повышением локального мозгового кровотока и потребления глюкозы, то, есть

высокие значения УПП отражают усиление энергетического метаболизма, а низкие значения УПП свидетельствуют о его снижении. Такие закономерности относятся главным образом к норме. При патологии трактовка полученных данных менее однозначна. Так, повышение УПП, а следовательно, и увеличение кислотности, могут быть вызваны нарастанием гликолиза, связанным со снижением ЛМК. Это, например, имеет место при нарушениях мозгового кровообращения (гл. 7 «Изменение церебрального энергетического обмена при заболеваниях центральной нервной системы»). В этом случае повышение УПП отражает увеличение роли гликолиза в энергетическом обмене. И, наконец, церебральный ацидоз может быть вызван усилением катаболизма, как это имеет место при таких атрофических заболеваниях мозга, как болезнь Альцгеймера и паркинсонизм. При этом высокие значения УПП и соответственно высокая кислотность являются следствием атрофических процессов в нервной ткани. Таким образом, сравнительно простая трактовка УПП в норме требует дополнительного внимания, когда речь идет о заболеваниях головного мозга. Разграничение механизмов, определяющих повышение УПП, возможно на основании данных об изменении мозгового кровотока и потребления глюкозы.

3.6. Форма распределения УПП по поверхности головы. Принципы интерпретации УПП

Существенным является вопрос о соответствии топографического распределения УПП на коже головы и поверхности мозга. В настоящее время существуют представления о том, что вены на поверхности полушарий и диплоические вены имеют сходную топографию. Из-за наличия ограниченного числа вен-выпускников (эмиссариев), а также многочисленных связей сосудов между собой можно предполагать, что распределение УПП на коже головы, на черепе, твердой мозговой оболочке и поверхности мозга будет иметь мало сходства. Однако, как отмечалось выше, существует невысокая, но достоверная корреляция между УПП, зарегистрированных на коже головы, черепе и твердой мозговой оболочке. С другой стороны, маловероятно, что контакт с мозгом осуществляется по межклеточной жидкости, минуя сосудистую систему. На это указывают два обстоятельства: во-первых, такая электрическая цепь имела бы примерно на порядок более высокое сопротивление, особенно на участках перехода от кожи к черепу и далее через кости черепа, твердую мозговую оболочку и т.д. и, во-вторых, как было показано, топография вен-выпускников влияет на распределение постоянных потенциалов на коже головы (M. Cowen et al., 1967).

Распределение УПП по поверхности головы в норме у здоровых взрослых людей, правой имеет куполообразную форму. Максимальные значения УПП регистрируются в области вертекса. Значения УПП в левой височной области выше, чем в правой (рис. 3.7).

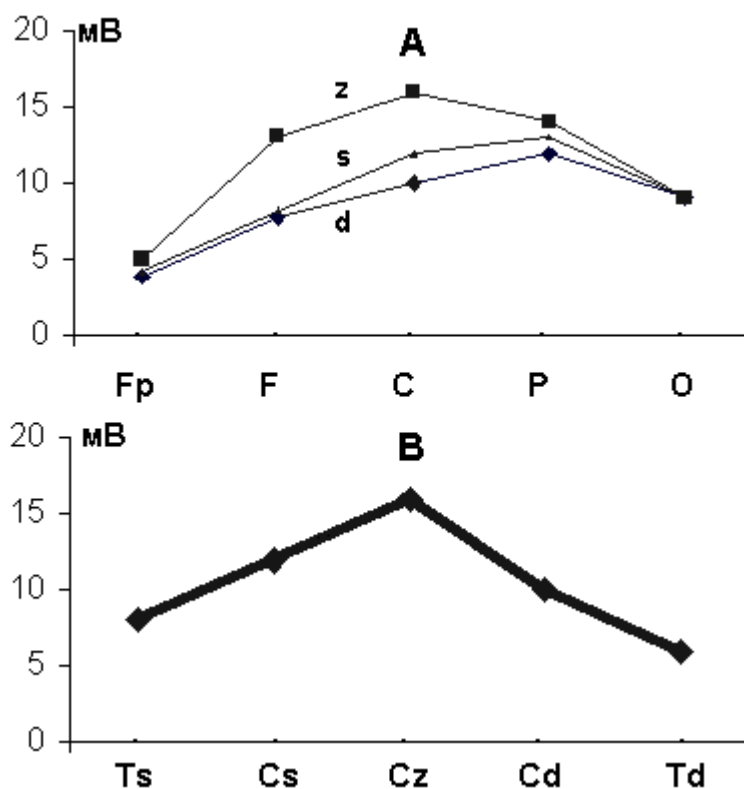


Рис. 3.7. Распределение УПП по поверхности головы у правшей.

А – распределения УПП в сагиттальном и парасагиттальных направлениях; В – распределение УПП в поперечном направлении. z – сагиттальная линия, d – правое полушарие, s – левое полушарие. Отведения: Fp – нижнелобное, F – лобное, C – центральное, P – теменное, O – затылочное, T – височное. Расположение электродов по схеме 10-20. По оси ординат – величина УПП, мВ, по оси абсцисс – отведения УПП. Усредненные данные по 37 испытуемым обоего пола 17 – 19 лет

Используя представления о генезе УПП, можно попытаться объяснить форму распределения постоянных потенциалов по поверхности головы. На наш взгляд, существуют два ее определяющих фактора: функциональный и анатомический. Наиболее просто интерпретировать с позиций функционального подхода более высокие значения УПП над левым полушарием по сравнению с правым. В левом, доминантном у правшей, полушарии интенсивность энергетического обмена в норме выше, чем в правом, что приводит к большей концентрации водородных ионов и более высоким значениям УПП.

Анатомический фактор значительным образом влияет на распределение УПП в норме. Для понимания этого придется привлечь некоторые анатомические сведения о венозном кровообращении и, прежде всего о венозных синусах - своеобразных сосудах, образованных листками твердой мозговой оболочки. Наиболее крупным является верхний сагиттальный синус, который проходит по верхнему краю серповидного отростка твердой мозговой оболочки от петушиного гребня лобной кости до затылочного выступа. Прямой синус располагается вдоль места соединения серпа большого мозга с наметом мозжечка; он впадает в поперечный синус, который залегает вдоль заднего намента мозжечка. Синусовый сток, соединяющий верхний сагиттальный, прямой и поперечный синусы, находится в области внутреннего затылочного выступа (рис. 3.8).

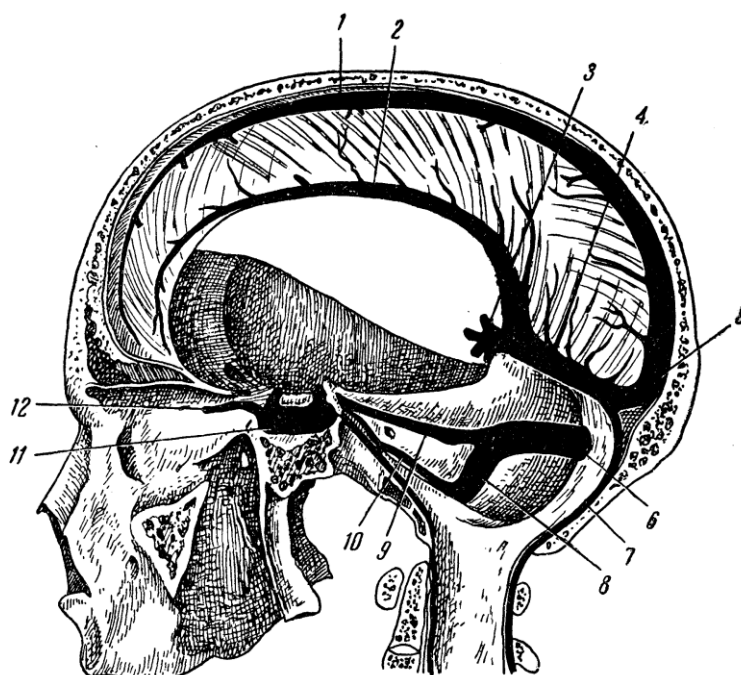


Рис. 3.8. Схема расположения венозных синусов (по Воробьеву).

1 - верхний сагиттальный синус; 2 - нижний сагиттальный синус; 3 - вена Галена; 4 - прямой синус; 5 - синусный сток; 6 - поперечный синус; 7 - затылочный синус; 8 - сигмовидный синус; 9 - верхний каменный синус; 10 - нижний каменный синус; 11 - пещеристый синус; 12 - глазная вена.

Отводящие электроды в нашем случае находятся вблизи крупных диплоических вен и венозных эмиссариев. Лобное отведение расположено вблизи лобной диплоической вены, центральное отведение - вблизи теменного отверстия, через которое проходит теменная эмиссарная вена, соединяющая верхний сагиттальный синус с поверхностной височной веной, затылочное отведение - вблизи затылочной диплоической вены, которая через затылочный эмиссарий переходит в затылочную вену (затылочная диплоическая вена соединена также с поперечным синусом); височное отведение располагается в бассейне передней и задней височных диплоических вен, которые через соответствующие эмиссарии соединяются с задней аурикулярной веной. При расположении референтного электрода на мочке уха, а активных электродов в височных областях УПП часто близок к нулю, поскольку разность потенциалов зависит от одних и тех же сосудистых источников.

Влияние сагиттального синуса на распределение УПП наибольшее по сравнению с мозговыми венами, расположенными парасагиттально. При регистрации УПП электродами, расположенными над сагиттальной линией, электрическая цепь проходит через сагиттальный синус. В силу большого объема кислой венозной крови в этом синусе, значение УПП в сагиттальных отведениях в норме выше, чем в парасагиттальных.

Природа УПП необычна для классической электрофизиологии: с одной стороны, это явно электрофизиологический феномен, с другой - его генез при регистрации от кожи головы связан преимущественно с потенциалами ГЭБ и

сосудов, а не с мембранными потенциалами нейронов и глии. Как уже упоминалось, на величину УПП большое влияние оказывает состояние кислотно-щелочного равновесия по обе стороны от базальной мембраны ГЭБ. Поскольку динамика рН на границе ГЭБ зависит от интенсивности энергетических процессов в мозге, то УПП представляет собой электрофизиологический показатель, который при корректной регистрации отражает соотношение между кислотностями крови мозговых и периферических капилляров, что позволяет в норме интерпретировать этот показатель как характеристику церебрального энергетического метаболизма. При патологии изменения кислотно-щелочного равновесия мозга зависят от характера патологического процесса (см. гл. 7).

Заключение

УПП, регистрируемый непосредственно от мозга, интегрально отражает изменения мембранных потенциалов нервных и глиальных клеток. Процессы, связанные с активацией значительных популяций нейронов, например, эпилептическая активность, сопровождаются снижением УПП, напротив торможение нейронов отражается в виде позитивного смещения постоянного потенциала.

Эти потенциалы в большинстве случаев не вносят значительного вклада в УПП, регистрируемый на поверхности головы, так как ближе к отводящим электродам расположены другие мощные источники постоянных потенциалов. Наличие этих генераторов приводит к тому, что при изменениях церебральной активности сдвиги УПП на мозге сопровождаются противоположными по знаку изменениями УПП на поверхности головы.

Важным источником электрических реакций в организме является сосудистая система. Стенки артерий и вен функционируют как электрические изоляторы, окружающие электропроводную плазму крови, на уровне капилляров осуществляется электрический контакт плазмы крови и тканевой жидкости, которая также как и плазма электропроводна. Величина разности потенциалов на границе гемато-энцефалического и гистогематического барьеров зависит от концентрации ионов водорода внутри сосуда, причем при закислении крови положительный потенциал на внешней стороне сосуда увеличивается, а на внутренней уменьшается. Такая ситуация возникает при усилении энергетического метаболизма, когда в сосудах (венах и капиллярах) накапливаются кислые продукты обмена. Электрическим процессам в сосудистой системе придается большое значение в обеспечении энергетического обмена в организме.

ГЭБ является важнейшим источником потенциалов, возникающих в сосудистой системе головы, так как продукция ионов водорода мозгом весьма высока (интенсивность церебрального энергообмена примерно на порядок выше, чем в коже), и этот источник обладает большим внутренним сопротивлением. Интракраниальное пространство связано с экстракраниальным через вены-выпускники, что позволяет регистрировать сдвиги разность потенциалов ГЭБ на поверхности головы. Электрическая цепь при регистрации УПП от поверхности головы проходит через сосудистую систему, поскольку кожные капилляры обладают значительно меньшим, чем другие ткани, сопротивлением.

Разность потенциалов при расположении активного электрода на голове, а референтного – на руке, как правило, положительна, что, обусловлено значительно большим образованием кислых продуктов при энергетическом обмене мозга, по сравнению с тканями руки. Когда рН, оттекающей от мозга

крови снижается, УПП на поверхности головы увеличивается. Это может наблюдаться при повышении мозговой активности, когда усиливается поступление в кровь кислых продуктов энергообмена, а также в других случаях ацидоза крови, оттекающей от мозга.

Изменения рН в периферической крови также сказываются на величине потенциала в области референтного электрода, о чем свидетельствуют эксперименты с гипервентиляцией в условиях избирательного нарушения артериального или венозного оттока.

На топографию УПП на поверхности головы оказывают определенное влияние венозные синусы, являющиеся резервуарами закисленной венозной крови и связанные с экстракраниальным пространством через вены-эмиссарии и диплоические вены. Благодаря поступлению закисленной венозной крови из системы внутренней яремной вены в экстракраниальное пространство области головы, расположенные над синусами, имеют более высокий УПП.

Глава 4.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ И АНАЛИЗА УРОВНЯ ПОСТОЯННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время нет терминологической четкости в определении постоянных потенциалов, под которыми исследователи подразумевают часто совершенно различные процессы. Для того чтобы избежать недоразумений, ниже приводятся условия регистрации постоянных потенциалов, которые описываются в настоящей работе, и тех, которые представлены в публикациях других авторов.

4.1. Виды постоянных потенциалов

Постоянные потенциалы различаются в зависимости от того, зарегистрированы они поляризуемыми или неполяризуемыми электродами. В первом случае фиксируется истинная разность электрических потенциалов между какими-либо областями, а во втором на эту разность накладываются потенциалы самих электродов, величина которых зависит от химических процессов, происходящих на металлических кончиках электродов. Постоянные потенциалы, отводимые поляризуемыми электродами, подробно исследуются Т.Б. Швец, В.А. Илюхиной, Д.К. Камбаровою и др. В настоящей работе мы рассматриваем постоянные потенциалы, зарегистрированные исключительно неполяризуемыми электродами.

В некоторых случаях представляют интерес постоянные составляющие вызванных потенциалов, которые имеют относительно небольшую амплитуду (сотни микровольт) и длительность до секунд. Природа таких сдвигов, по-видимому, связана с мембранными потенциалами нервного и глиального происхождения. С методикой регистрации этих потенциалов можно ознакомиться в руководствах по вызванным потенциалам. УПП, исследуемый в данном руководстве, имеет большую величину (порядка нескольких милливольт), и его сдвиги возникают, как правило, при более существенных изменениях функционального состояния организма, связанного со стрессом, гипервентиляцией или применением фармакологических препаратов, а не при слабой сенсорной стимуляции. Амплитуда таких сдвигов может превышать несколько милливольт, а длительность несколько минут. Эти сдвиги УПП имеют преимущественно метаболическое происхождение и связаны с изменением рН на границе ГЭБ (Гл. 3).

УПП регистрируются монополярным и биполярным методами. При биполярной регистрации активный и референтный электроды располагаются на голове над областями генерации УПП. При монополярной регистрации один из электродов находится на голове, а другой - в электрически индифферентной области.

4.2. Принципы регистрации УПП и возможные артефакты

Для регистрации УПП мозга требуются усилители постоянного тока, позволяющие измерять разность потенциалов милливольтного диапазона и ее изменения во временном диапазоне секунды - часы. Для того чтобы изменение сопротивления объекта не сказывалось на результатах измерений разности потенциалов, входное сопротивление прибора должно быть значительно больше, чем сопротивление объекта. Так как кожные покровы человека имеют достаточно высокое сопротивление по постоянному току (десятки килоом), то входное

сопротивление усилителя должно быть не менее 1МОм. В используемых нами приборах типа "Нейроэнергометр" входное сопротивление составляет 10 МОм.

Уровень постоянного потенциала головного мозга измеряется неполяризуемыми электродами. неполяризуемые электроды состоят из металла, на поверхность которого нанесен слой малорастворимой соли этого же металла. Взаимодействие металла и его соли обеспечивает стабильность электродного потенциала. Подробнее об этом можно прочитать в специальных руководствах (Т.Б.Швец, 1977). Большинство используемых в электроэнцефалографии электродов поляризуются под влиянием постоянного тока. Это означает, что при прохождении постоянного тока на поляризуемых электродах возникает разность потенциалов, противоположная по знаку измеряемому напряжению, что оказывает существенное влияние на регистрируемую разность потенциалов. Величина артефактов электродного происхождения может на порядок превосходить УПП мозга.

Наиболее часто для регистрации УПП применяются неполяризуемые хлорсеребряные электроды, имеющие небольшую устойчивую межэлектродную разность потенциалов. У высокостабильных электродов за 1 час регистрации электродный потенциал изменяется меньше, чем на 1 мВ. При регистрации УПП необходимо измерять межэлектродную разность потенциалов, чтобы затем ее вычитать из зарегистрированного значения УПП.

Артефакты биологического происхождения, главными из которых являются кожные потенциалы, также могут вносить существенное искажение в измеряемую величину УПП мозга. Существуют два характерных заблуждения при регистрации постоянных потенциалов от поверхности головы. Одни авторы игнорируют потенциалы кожи и связанные с ними артефакты, другие не замечают потенциалов мозгового происхождения. Первый подход характерен для так называемой омега-метрии, когда регистрируется разность потенциалов между рукой и головой в ответ на какое-либо воздействие. По представлениям авторов, динамика постоянных потенциалов при этом свидетельствует об особенностях регуляции мозгом различных реакций (биохимических, иммунологических и т.д.) (А.Г. Сычев с соавт., 1980; В.А. Илюхина с соавт., 1982-1993). Другой подход прямо противоположен по своим выводам при принципиально аналогичном отведении постоянных потенциалов. Так, в работе Е.В. Торнуева (1991) УПП при симметричном отведении УПП от височно-лобных областей правой и левой половины головы интерпретируются как кожные потенциалы. Однако оба подхода ошибочны, поскольку полностью избавиться от потенциалов кожного или мозгового происхождения при используемой методике регистрации практически невозможно.

Уменьшить влияние кожных потенциалов на УПП, отводимый от поверхности головы, позволяет знание происхождения и закономерности динамики кожных потенциалов. Известно, что между наружной и внутренней поверхностью кожи существует разность потенциалов милливольтного диапазона, причем наружная поверхность заряжена отрицательно по отношению к внутренней (А.А. Алдерсонс, 1985). Кожные потенциалы не одинаковы в различных областях, в так называемых биологически активных точках (точках акупунктуры) величина кожного потенциала и кожного сопротивления значительно отличается от соседних зон. Кожные потенциалы изменяются при кожно-гальванических реакциях, возникающих в ответ на различные стимулы. Это определяет значительную сложность в вычлениении вклада кожных потенциалов в регистрируемую величину УПП (Д. Хассет, 1981).

Тем не менее, контроль и минимизация влияния кожных потенциалов при записи УПП возможны. Величина кожного потенциала зависит от кожного сопротивления. Об этом свидетельствуют генез кожных потенциалов, а также принципиальное сходство кожно-гальванических реакций, использующих в качестве показателя кожное сопротивление и кожный потенциал. При кожно-гальванической реакции снижение кожного потенциала происходит параллельно со снижением кожного сопротивления (А.А. Алдерсонс, 1985). Поэтому обеспечение минимальной величины и стабильного уровня кожного сопротивления дает возможность минимизировать вклад кожных потенциалов в регистрируемую величину УПП. Снижение сопротивления и потенциалов кожи достигается путем обезжиривания кожи с помощью спирта и последующей аппликацией на кожу за 3-5 мин до начала записи насыщенного раствора NaCl. При записи УПП необходимо параллельно регистрировать кожное сопротивление. Низкий уровень кожного сопротивления по постоянному току (в пределах 5 кОм), равенство его значений в местах отведения и стабильность в процессе записи УПП свидетельствуют о малой величине и одинаковом уровне кожных потенциалов в соответствующих областях. Одинаковый и минимальный вклад кожных потенциалов в каждой из областей позволяет существенно снизить влияние артефактов кожного происхождения на регистрируемую величину УПП.

Для записи УПП, как правило, используется монополярное отведение, при котором оценивается разность потенциалов между активными электродами, находящимися над различными отделами мозга, и референтным электродом. Все участки тела имеют тот или иной постоянный потенциал, поэтому для расположения референтного электрода выбирают зоны с минимальными и стабильными потенциалами. Такие характеристики имеют области, расположенные над костными структурами, например надколенник и запястье (Г.Н. Сорохтин, 1968). Использование области запястья в качестве референтной имеет определенные преимущества: референтный электрод удобно располагать на запястье, потенциал запястья более стабилен, так как он является результатом усреднения потенциалов достаточно большой области (Н. Вигт, 1972).

Напротив, не рекомендуется располагать референтный электрод на участках тела со значительными и меняющимися потенциалами, которые регистрируются в областях расположения мышц, на ладонях и подошвах, где наиболее выражена кожно-гальваническая реакция.

Некоторые, особенно зарубежные авторы располагают референтный электрод на мочке уха, также как при регистрации ЭЭГ. Такая локализация референтного электрода обладает рядом технических удобств, однако лишает информации о разности потенциалов между головой и отдаленными областями тела. Как будет показано далее, эта характеристика во многих случаях полезна, особенно при исследовании динамики функциональных состояний.

4.3. Современная аппаратура для изучения постоянных потенциалов

Отечественная и зарубежная медицинская промышленность выпускает устройства, предназначенные для регистрации медленной электрической активности мозга. Это, в основном различные полиграфические системы. До настоящего времени ни одного специализированного прибора для регистрации УПП не было выпущено, за исключением разработанного при нашем участии аппаратно-программного комплекса "Нейроэнергометр".

Комплекс состоит из пятиканального усилителя биопотенциалов постоянного тока с интерфейсным аналого-цифровым преобразователем, а также

программного обеспечения для регистрации, анализа, графического представления и хранения зарегистрированных значений УПП головного мозга и результатов обработки. Для работы "Нейроэнергометра" требуется компьютер.

Регистрация осуществляется неполяризуемыми электродами двух типов. В качестве референтного применяется неполяризуемый электрод "ЭВЛ 1М4". Использование этого электрода связано с тем, что при правильной эксплуатации "ЭВЛ 1М4" имеет малый дрейф постоянного потенциала и способен поддерживать устойчивую работу в течение тысячи часов. В качестве активных применяются стандартные хлорсеребряные чашечковые электроды, которые можно фиксировать обычным энцефалографическим шлемом. Эти электроды обладают меньшим сопротивлением, чем "ЭВЛ М4", однако и срок их безотказной работы почти на порядок меньше.

Возможности аппаратно-программного комплекса "Нейроэнергометр"

Ввод информации:

- при регистрации УПП производится автоматическая оценка сопротивления электродов и компенсация электродных потенциалов;
- в процессе записи контролируется кожное сопротивление для минимизации артефактов кожного происхождения;
- УПП регистрируется одновременно по пяти каналам;
- возможны дискретная (в любой момент времени одноразовая запись) и непрерывная регистрация уровня постоянных потенциалов в течение любого отрезка времени.

Автоматический анализ информации:

- "Нейроэнергометр" осуществляет топографическое картирование УПП на поверхности головы;
- автоматическое вычисление локальных значений УПП;
 - сравнение экспериментальных значений с эталонными для соответствующего возраста, представление заключения о степени расхождения экспериментальных и эталонных значений;
- оценка интенсивности энергетических процессов головного мозга на основании анализа УПП;

Редактирование включает:

- удаление артефактов из непрерывной записи;
- выбор этапов анализа;

Вывод данных и хранение информации:

- распечатка цифровой и графической информации на принтере;
- хранение информации в базе данных в цифровой и графической форме.

4.4. Процедура регистрации УПП

Регистрация УПП производится монополярно в пяти отведениях: от нижне-лобной, центральной, затылочной, а также правой и левой височных областей головы (точки Fpz, Cz, Oz, Td, Ts по международной схеме 10-20). Нижне-лобное, центральное и затылочное отведения расположены на сагиттальной линии; в дальнейшем эти отведения будем обозначать F, C, O. Запись УПП осуществляется через 5-7 мин после наложения на точки головы электродов, под которые помещаются небольшие тампоны, смоченные насыщенным раствором NaCl. Одновременно с этим на запястье правой руки накладывается смоченная насыщенным раствором NaCl манжета с укрепленным референтным электродом. За 5 - 7 мин происходят переходные процессы в коже, исчезают трибоэлектрические эффекты, кожное сопротивление снижается до 3 - 5 кОм, перестают регистрироваться кожно-гальванические реакции. Во время записи

УПП контролируется постоянство электрокожного сопротивления. Сейчас разработан и опубликован единый международный стандарт для регистрации постоянных потенциалов от кожи головы человека, совпадающий в своих принципиальных положениях с теми методическими условиями, которые применяются в настоящей работе (Н. Bauer et al., 1989). Соблюдение этих условий позволяет избегать возможных артефактов регистрации.

4.5. Семиотика основных параметров УПП

1. Монопольно зарегистрированные значения УПП в указанных выше пяти отведениях (F – ниже-лобное, С - центральное, О - затылочное, Td - правое и Ts - левое височное), называемые в дальнейшем - УПП в одном из указанных отведений. Значение УПП показывает в общем случае, насколько постоянный потенциал в соответствующей области отличается от постоянного потенциала на запястье. Положительные значения УПП, которые, как правило, регистрируются у человека, связаны с более кислой реакцией крови мозга по сравнению с периферической кровью. Рост УПП по отношению к фоновому уровню указывает на снижение рН в крови соответствующей области, что в норме связано с повышением энергетического обмена и функциональной активности этого отдела мозга. При церебральной патологии рост УПП отражает степень ацидоза различного генеза.

2. Усредненный УПП - это средний по пяти отведениям УПП. Поскольку суммируются УПП в монополярных отведениях, то этот показатель отражает разность потенциалов между усредненным потенциалом головы и рукой. Усредненный УПП обладает теми же особенностями, что и УПП в монополярном отведении, только речь идет об интегральной (усредненной) оценке энергетического обмена головного мозга. Усредненный УПП обозначается как {УПП}.

3. Локальные УПП - разности между значением УПП в каком-либо отведении и усредненным УПП. Локальный УПП в норме отражает интенсивность энергетических процессов в различных областях головы относительно среднего уровня церебрального энергообмена. В дальнейшем локальные УПП в пяти стандартных отведениях обозначаются как F#, С#, О#, Td#, Ts#.

4. Градиенты УПП - разности между монополярно зарегистрированными значениями УПП. Дополнительные опыты показали, что эти разности численно равны значениям потенциалов в биполярных отведениях между соответствующими областями. Среди градиентов УПП важнейшим является межполушарный градиент (разность потенциалов между правым и левым височными отведениями). В некоторых случаях определенный интерес представляют лобный градиент (разность УПП между расположенными по сагиттальной линии лобным и центральным отведениями) и затылочный градиент (разность УПП между расположенными сагиттально центральным и затылочным отведениями). Градиенты УПП, по-существу, характеризуют различия между рН в соответствующих областях мозга.

Четыре вида показателей: УПП в монополярных отведениях, усредненный УПП, локальные УПП, градиенты УПП несут разную информацию о церебральных энергетических процессах, различающихся по своей топографии и степени локальности.

4.6. Пространственно-временной анализ УПП

УПП, также как ЭЭГ и ВП, подвергается временному и пространственному анализу. В отличие от других электрофизиологических показателей УПП имеет единственную характеристику - амплитуду, выраженную в милливольтгах. Оценивается также сдвиг этой амплитуды, развивающийся под влиянием различных функциональных нагрузок или биоритмов.

Пространственный анализ УПП осуществляется с помощью картирования, при котором математическими методами производится экстраполяция зарегистрированных в отдельных областях значений УПП на другие отделы головы. В электроэнцефалографии, а также в ПЭТ и других методах компьютерной визуализации значения различных показателей (спектральная мощность, интенсивность эмиссии и т.д.) представлены в цвете или оттенками серого. Картирование УПП осуществляется по тому же принципу. Наиболее высоким значениям УПП соответствует красный цвет, наиболее низким - синий. Это дает возможность представить интегральную картину распределения УПП в определенный момент времени в областях мозга.

Корреляционный анализ осуществляется между показателями УПП в различных отведениях в том случае, когда при непрерывной записи УПП у человека имеется достаточное количество данных для проведения подобного анализа. Возможно также рассмотрение корреляционных отношений между отведениями УПП с помощью данных, полученных в однородной группе обследуемых, поскольку такой анализ позволяет выявить некоторые общие для данной популяции закономерности. Корреляционный анализ позволяет оценивать сопряженность изменений УПП в различных отделах мозга, которая существует в норме и нарушается при патологических процессах.

4.7. Нормативное шкалирование УПП

Для оценки церебральных энергетических процессов по параметрам УПП надо ввести некоторую точку отсчета и определить меру, которая будет использоваться для количественной характеристики измеряемых величин. Это необходимо сделать потому, что целью измерения УПП является не сам феномен, а то, что за ним стоит - оценка КЩР и энергетических процессов в головном мозге. Ситуация осложняется тем, что в настоящее время не существует шкалы для перевода измеряемых значений УПП в шкалу показателей энергообмена, поэтому с помощью УПП можно получить только относительную меру изменений церебральных энергетических процессов.

В любом возрасте существует определенная интенсивность церебрального энергообмена, который обеспечивает необходимый уровень адаптации в норме. Поэтому для определения возрастных характеристик УПП, которые соответствуют нормальному уровню энергетического обмена в покое, необходимо провести регистрацию УПП у здоровых людей одного возраста и пола, находящихся в условиях спокойного бодрствования. Естественно, что у разных людей будут получены несколько различающиеся значения УПП, однако средние значения УПП и их стандартная ошибка, измеренные в достаточно большой выборке, дадут такое эталонное значение. Аналогичный принцип лежит в основе определения многих показателей, используемых в медицине (артериальное давление, температура и др.).

Возрастозависимая нормативная шкала для здоровых людей преобразует значения УПП в областях головного мозга в критерии оценки энергетического

обмена в этих отделах, характеризуемые как нормальный уровень, умеренно повышенный или сниженный, значительно повышенный или сниженный.

Эталонное распределение количественных значений УПП для каждой области разбивают на интервалы, равные среднему квадратическому отклонению, причем среднее арифметическое значение принимают за точку отсчета. Известно, что в случае нормального распределения примерно 67% всего множества проведенных измерений находятся в пределах величин, отличающихся от средних на одно среднее квадратическое отклонение и 95% измерений - в пределах, отличающихся от средней на два среднее квадратических отклонения. Получаемая шкала соответствует принятым в биологии пяти- и однопроцентному статистическим уровням значимости в оценке различий между распределениями случайных величин. Данная шкала представляет собой нелинейную вероятностную меру с величиной шага, равной среднему квадратическому отклонению. В соответствии с этой шкалой уровень энергетического обмена считают нормальным, если величина УПП не отличается от средней более чем на одно среднее квадратическое отклонение; умеренно повышенным или пониженным - если уровень постоянных потенциалов находится в интервале от одного до двух средних квадратических отклонений от средней; значительно повышенным или пониженным - если УПП отклоняется от средней более, чем на два средних квадратических отклонения. Возрастная нормативная шкала лежит в основе диагностики изменений энергетического обмена мозга по данным УПП.

УПП регистрируются в состоянии спокойного бодрствования и при функциональных пробах. В качестве таких проб могут выступать разные нагрузочные тесты (гипервентиляция, дозированная физическая нагрузка, решение психологических задач и др.), а также физиотерапевтические и фармакологические воздействия. Функциональные пробы позволяют оценить энергетические резервы головного мозга, его способность переносить нагрузку. Понятно, что в случае достаточности энергетических ресурсов общие энергозатраты не должны существенно меняться. Когда нагрузка превышает адаптационные возможности организма, возможна двойственная реакция: увеличение или уменьшение энергетического обмена. Первая реакция характерна для начальных стадий стресса, связанных с активацией, вторая - для последней стадии - истощения. Под влиянием нагрузки возможны изменения знака межполушарного градиента УПП. Как будет подробно описано ниже, при стрессе часто активируется правое полушарие, что приводит к изменению распределения УПП, существовавшего в норме.

Изменение УПП под влиянием физиотерапевтических процедур и фармакологических препаратов позволяет оценить эффективность лечебных воздействий. УПП в покое и под влиянием функциональных проб дает полную картину текущего энергетического состояния мозга человека и его реакцию как на нагрузочные тесты, так и на другие виды воздействий.

Таким образом, при регистрации УПП применяются принципы, во многом общие для различных электрофизиологических методов (ЭЭГ, ВП), в то время как анализ и интерпретация полученных данных близка к той, которая принята в визуальных методах оценки энергетического метаболизма (ПЭТ, ЯМР-спектроскопия и др.).

Заключение

Методика регистрации и анализа УПП должна удовлетворять принципам, принятым в современной электрофизиологии, которые позволяют учитывать и по возможности устранять артефакты физического и биологического происхождения.

Запись производится с помощью усилителей постоянного тока с большим входным сопротивлением и неполяризуемыми электродами. Важнейшими источниками артефактов физического происхождения являются электродные потенциалы, поэтому межэлектродная разность потенциалов должна измеряться и устраняться при регистрации УПП. Кожные потенциалы являются биологическим источником артефактов. Для уменьшения артефактов кожного происхождения используется зависимость между кожными потенциалами и кожным сопротивлением. Снижение кожного сопротивления до 5 кОм и непрерывный контроль за его стабильностью в процессе записи позволяют значительно уменьшить влияние кожных потенциалов, в частности кожно-гальванической реакции на регистрируемый УПП.

Величина УПП между головой и рукой зависит от разности рН оттекающей от мозга и периферической крови, которая в свою очередь связана с различиями интенсивности энергетического обмена мозга и тканей руки (гл. 3). Для оценки церебральных энергетических процессов по параметрам УПП разработана возрастозависимая нормативная шкала, в основу которой легли данные УПП у здоровых испытуемых разного возраста. С помощью этой шкалы в зависимости от того, насколько снижен или повышен УПП по сравнению с эталонным, можно судить об изменениях КЦР и интенсивности энергетического обмена мозга у конкретного человека. Оценка УПП предусматривает математический анализ этого показателя в сопоставлении с нормативными характеристиками, заложенными в базе данных, а также картирование распределения УПП на поверхности головы в сравнении с эталоном.

Специализированный аппаратно-программный комплекс «Нейроэнергометр», разработанный в соответствии с изложенными принципами позволяет осуществлять запись УПП с контролем артефактов физического и биологического происхождения, производить картирование, а также математический анализ УПП. Комплекс состоит из пятиканального усилителя биопотенциалов постоянного тока с интерфейсным аналого-цифровым преобразователем, а также программного обеспечения для регистрации, анализа, графического представления и хранения, зарегистрированных значений УПП головного мозга и результатов обработки.

Глава 5

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ПРИ РАЗВИТИИ И СТАРЕНИИ МОЗГА

В современной литературе отсутствуют систематическое описание динамики церебрального энергетического обмена при развитии и старении мозга. Однако имеются многочисленные работы, посвященные изучению церебрального энергетического обмена и мозгового кровотока, выполненные на здоровых и больных людях разного возраста, а также на животных. Это дает возможность реконструировать динамику энергетического метаболизма во всем возрастном диапазоне по данным методов визуализации церебральных биохимических процессов (ПЭТ, ОЭКТ, МРТ и т.д.) и сопоставить ее с

информацией о возрастозависимом изменении энергетического обмена мозга, которая получена с помощью метода регистрации и анализа УПП.

5.1. Церебральный энергетический обмен в детстве

Исследования динамики церебрального энергетического обмена базируются главным образом на анализе изменений кровотока, состояния ГЭБ, метаболизма глюкозы и кислорода у человека и животных.

У новорожденных по сравнению со взрослыми локальный мозговой кровоток (ЛМК) низкий. У крыс кровоток повышается в переднем мозге в первые три месяца после рождения, что примерно соответствует первой декаде жизни человека. Плотность капилляров у крыс в различных отделах мозга увеличивается преимущественно в первый месяц жизни (S. Rappoport et al., 1982; G. Ulfert et al., 1982).

Поступление энергетических субстратов из крови в мозг осуществляется через ГЭБ. Считается, что основные функции ГЭБ созревают в пренатальный период. Совсем недавно появились данные, свидетельствующие о ряде тонких перестроек во внутрикраниальном сосудистом сопротивлении и изменении размеров капилляров, которые имеют место при развитии человека и животных. Ионная проницаемость ГЭБ изучалась *in situ* при измерении трансэндотелиального электрического сопротивления у анестезированных крыс в возрасте от 17 дней беременности до 33 дней после рождения. ГЭБ у 17-20-дневных плодов имел сопротивление 310 Ом см² и свойства промежуточные между плотным и дырчатым эпителием. Начиная с 21-го дня беременности сопротивление увеличивалось до 1128 Ом см², что указывало на повышение плотности эндотелия и низкую ионную проницаемость. На 28-33-й день после рождения сопротивление мало изменилось и составило 1462 Ом см². ГЭБ и транспорт глюкозы через него формируется полностью у крыс к 20-му дню жизни. Таким образом, созревание ГЭБ отражается в повышении его электрического сопротивления, причем высокое электрическое сопротивление соответствует избирательной проницаемости ГЭБ для ионов, которая необходима для эффективной регуляции ионного состава интерстициальной жидкости (A. Butt et al., 1990).

Поступление глюкозы из крови в мозг связано с развитием системы транспортных белков, главными из которых являются GLUT₁ и GLUT₃, локализующиеся в ГЭБ, а также в нейронах и глии. В исследованиях на крысах показано, что GLUT₁ с молекулярной массой 55 kDa находится в клетках эндотелия, GLUT₁ с молекулярной массой 45 kDa - в невааскуляризованном мозге, вероятно, в глии; GLUT₃ является основным нейрональным транспортером глюкозы. Увеличение утилизации глюкозы мозгом в процессе его созревания тесно связано с характером экспрессии несосудистого GLUT₁ (45 kDa) и более специфичного GLUT₃. Предполагается, что клеточная экспрессия белка-переносчика глюкозы есть показатель утилизации глюкозы в мозге развивающихся крыс (S. Vannucci et al., 1994).

У новорожденных интенсивность обмена глюкозы низкая. Метаболизм глюкозы в мозге крыс повышается в возрасте от 1 до 3 мес, что примерно соответствует первой декаде жизни у человека (S. Rappoport et al., 1982). Получены данные об особенностях изменения метаболизма глюкозы в различных структурах мозга у человека при развитии. Наиболее высокая скорость метаболизма глюкозы (СМГ) у новорожденных имеет место в сенсомоторной коре, таламусе, мозговом стволе и черве мозжечка. В течение первого года жизни происходит смена паттерна СМГ в соответствии с созреванием филогенетически более молодых структур. На втором и третьем

месяце наиболее высокая СМГ наблюдается в теменной, височной, первичной зрительной областях коры, в базальных ганглиях и полушариях мозжечка. Метаболизм глюкозы остается низким в дорсолатеральной части зрительной коры по сравнению с первичной зрительной корой. СМГ невысокая в лобных областях вплоть до 2-4 мес. К концу первого года паттерн СМГ качественно такой же, как у взрослого человека, однако количественные изменения происходят в течение всего детского периода. В интервале от 4 до 9 лет наблюдаются наиболее высокие значения СМГ коры и относительно молодых подкорковых образований, затем уже в конце второй декады жизни СМГ снижается почти в два раза (Н. Chugani, 1994).

В раннем детском возрасте в ЦНС в качестве энергетического субстрата кроме глюкозы используются кетоновые тела, что приводит к закислению мозга (гл. 1). По этой причине сопряженность между интенсивностью мозгового кровотока и метаболизмом глюкозы в этом возрасте меньше, чем во взрослом организме (G. Siebert et al., 1986).

По мере развития мозга и усиления окислительных реакций число митохондрий, приходящихся на нервную клетку, увеличивается вдвое (Н.Д. Ещенко, 1999). При созревании мозга в 2-3 раза повышается содержание основных компонентов дыхательной цепи митохондрий: цитохромов и флавопротеинов (З.Д. Пигарева, 1972).

На ранних стадиях постнатального онтогенеза способность сохранять постоянство pH ограничена (D. Wilson et al., 1991). C. Johanson et al. (1988) показали, что острый метаболический ацидоз (или алкалоз), который создавали у незрелых крыс для проверки их способности поддерживать pH в мозге, стабилизировался в пределах от 7,1 до 7,5 в коре через неделю после рождения. В этом возрасте мозг крыс был более устойчив к воздействию метаболического ацидоза, чем алкалоза.

Рост мозгового кровотока и метаболизма глюкозы происходит параллельно с увеличением функциональной активности мозга. Предполагается, что быстрая восходящая часть кривой СМГ связана с сверхпродукцией синапсов и терминалей, плато - с периодом повышенных энергетических требований в связи с активным образованием синаптических контактов между нейронами, период спуска - с избирательным сокращением синапсов, в этот период наблюдается заметное уменьшение пластичности мозга (Н. Chugani, 1994).

5.2. Церебральный энергетический обмен в среднем возрасте

У здоровых испытуемых среднего возраста в состоянии спокойного бодрствования интенсивность мозгового кровотока неодинакова в различных отделах мозга. При исследовании ЛМК с помощью метода клиренса ксенона-133 показано, что мозговой кровоток имеет гиперфронтальное распределение (D. Ingvar, 1975). В лобных областях, расположенных впереди центральной и сильвиевой борозды, мозговой кровоток приблизительно в два раза выше, чем в теменных, височных и затылочных отделах коры. В нижне-лобной области интенсивность кровотока меньше, чем в лобной.

При произнесении слов вслух и про себя в левой височной области кровотока повышается больше, чем в правой. В то же время в некоторых исследованиях обнаружено, что у людей, не получивших каких-либо заданий, ЛМК преобладает в правом полушарии. Авторы связывают это с эмоциональной активацией вследствие участия в эксперименте (K. Rootwelt et al., 1986).

Однако при изучении мозгового кровотока с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) ряд авторов не подтвердил наличие гиперфронтального распределения мозгового кровотока (I. Podreka et

al., 1989). Было найдено, что наиболее высокий уровень кровотока имеет место в затылочных областях, ЛМК меньше в лобных, височных и теменных отделах коры.

Во многих исследованиях обнаружено, что кровоток в коре мозга у женщин несколько выше, чем у мужчин (I. Podreka et al., 1989; R. Gur et al., 1993). Различия в уровне кровотока и гематокрита примерно соответствуют друг другу (S. Dybevoid et al., 1986). Некоторые авторы, напротив, выявили, что ЛМК в префронтальных и височных областях у мужчин выше, чем у женщин (M. George et al., 1996).

Исследовались также различия между мужчинами и женщинами по уровню потребления глюкозы мозгом. Полученные результаты неоднозначны. Во многих исследованиях такие различия найдены не были (J. Hatazawa et al., 1987; S. Miura et al., 1990; N. Azari et al.; 1992), в то время как в ряде других работ выявлен более высокий уровень потребления глюкозы у женщин (L. Baxter et al., 1987). Авторы связывают такие отличия с высоким уровнем эстрогенов, так как женщины были обследованы в период от 5 до 15 дня менструального цикла.

R. Gur et al. (1995) при обследовании взрослых здоровых испытуемых обнаружили, что в состоянии спокойного бодрствования уровень потребления глюкозы и у мужчин, и у женщин выше в ассоциативных областях слева, а в лимбических отделах височной доли - справа. У мужчин в лимбических отделах височной доли метаболизм выше, а в поясной извилине ниже, чем у женщин.

N. Azari et al. (1995) показали, что у женщин преобладают межполушарные корреляции между уровнем потребления глюкозы в различных областях, а у мужчин - внутрислошарные корреляции.

5.3. Церебральный энергетический обмен при старении

Целостность церебральной сосудистой системы является одним из решающих факторов для сохранности когнитивных функций человека в зрелом возрасте и при старении. Имеются серьезные доказательства того, что цереброваскулярные функции снижаются при старении. Многие авторы показали возрастозависимое ухудшение кровотока из-за атеросклероза и потери иннервации базальной поверхности артерий мозга.

Локальный кровоток в коре мозга снижается уже в возрасте 40-50 лет по сравнению с его уровнем в 20-22 года (W. Obrist et al., 1975; I. Jibiki, 1993). При обследовании здоровых людей в возрасте от 20 до 59 лет M. Devous et al., (1986) нашли возрастозависимое снижение кровотока (наклон кривой зависимости кровотока от возраста: $-0,33$ мл/мин/100г/год). Аналогичная динамика кровоснабжения мозга при старении наблюдается и у животных (S. Rapoport et al., 1981).

Главные изменения транспортной функции ГЭБ при старении связаны с перестройкой в составе соединительной ткани и гладкой мускулатуры больших сосудистых стенок, утолщением сосудистой базальной мембраны, утоньшением эндотелия, увеличением перицитарной глии и потерей эндотелиальных митохондрий. Эти изменения, в целом, влекут за собой глубокие нарушения в микрососудах, включение посторонних веществ в базальную мембрану и изменения в образующих ее специфических белках и липидах. При старении развиваются фокальные и преходящие бреши в ГЭБ. Таким образом, нейрональные популяции в определенном регионе мозга становятся уязвимыми. В пожилом и старческом возрасте также усиливается действие протеолитических ферментов на базальную мембрану, которое увеличивает

проницаемость ГЭБ при росте трансцеллюлярной транспортной активности эндотелиальных клеток (A. Robert et al., 1997).

В то же время для ряда веществ проницаемость ГЭБ при старении снижается. Обнаружено уменьшение транспорта гексозы и бутирата, холина и трийодтиронина. Транспорт большинства нейтральных и основных аминокислот стабилен при старении. Однако транспорт метионина, оцененный с помощью ПЭТ, у человека уменьшается с возрастом, начиная с 5 лет ($r = -0,71$, $p < 0,05$) (L. O'Tuama et al., 1991). Потенциальный механизм возрастозависимых изменений связан с нарастанием количества артериовенозных анастомозов, что лишает некоторые отделы мозга достаточного питания. Изменения в микрососудах обусловлены также перестройкой белкового состава и накоплением продуктов перекисного окисления липидов вместе с изменением вязкости мембраны изолированных микрососудов. От интенсивности энергетического обмена зависит концентрация моноаминовых и пуриновых метаболитов и продуктов обмена норадреналина; последние оказывают сильное влияние на проницаемость ГЭБ (F. Niklasson, H. Agren, 1984). При старении изменяется также нейротрансмиттерная регуляция ЛМК. Медиаторная активность, особенно бета-адренергических нейротрансмиттеров, значительно уменьшается в церебральных микрососудах при старении (A. Mooradian, 1992). Многие нейротрансмиттеры плохо проходят через эндотелиальную мембрану и накапливаются внутри эндотелия капилляров головного мозга. Стенки капилляров в норме содержат ДОПА-декарбоксилазу и моноаминоксидазу, которые расщепляют нейротрансмиттеры, действующие на сосуды (B. Folkov, E. Neil, 1971). При старении этот механизм нарушается. Ухудшение функций ГЭБ серьезно сказывается на деятельности головного мозга: в частности, при таких нарушениях закономерно увеличивается медленная ритмика ЭЭГ (F. Niklasson, H. Agren, 1984).

Наряду с сосудистой системой стареет и циркуляторная система цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). При этом хориоидное сплетение кальцифицируется, оборот ЦСЖ уменьшается. Арахноидальная мембрана утолщается, и как следствие происходит загрязнение ЦСЖ различными метаболитами (E. Rubenstein, 1998).

На проницаемость ГЭБ могут влиять вещества, находящиеся в крови, а также кислотность крови. При старении рН крови снижается (L. Frassetto, A. Sebastian, 1996), что приводит к изменению поступления некоторых веществ из крови в мозг и в ЦСЖ. Показано, что когда крысам давали препараты, снижающие рН крови, поступление меченого натрия в хориоидное сплетение и ЦСЖ уменьшалось. Кислые соли вводили интраперитонеально крысам с удаленными почками и определяли скорость поступления меченого натрия в различные отделы мозга и в ЦСЖ. Выраженный ацидоз (рН артериальной крови 7,2), вызванный инъекцией соляной кислоты, снижал скорость поступления натрия как в ЦСЖ, так и в ткани мозга примерно на 25%, в то время, как мягкий ацидоз (рН 7,3) от инъекции NH_4Cl уменьшал поступление натрия в мозг на 18%, а в ЦСЖ на 10%. (V. Murphy, S. Johanson, 1989).

Итак, хотя, в целом, при старении транспорт ряда веществ в мозг несколько снижается из-за увеличения сосудистого сопротивления, вызванного атеросклерозом, появления артерио-венозных анастомозов и изменения проницаемости ГЭБ, основные вещества беспрепятственно доходят до клеток нервной ткани.

Средний уровень метаболизма кислорода достоверно снижается при старении. С возрастом этот показатель значительно уменьшается в больших

полушариях, причем в большей степени в левом полушарии. Особенно заметное уменьшение метаболизма O_2 наблюдается в области левого хвостатого ядра. (Т. Yamaguchi et al., 1986). Закономерность настолько характерна, что в некоторых случаях скорость поглощения O_2 используется для определения биологического возраста.

Большое количество работ, посвященных возрастной динамике энергетического метаболизма мозга, связано с изучением обмена глюкозы. По мнению S. Hoer (1995), глюкоза занимает центральное место в церебральном метаболизме. Она вносит вклад в синтез АТФ и нейромедиаторов: ацетилхолина, глутамата, аспартата, ГАВА и глицина. Метаболизм глюкозы в нейронах контролируется инсулином и его антагонистом кортизолом через усиление и десенситизацию инсулиновых рецепторов (S. Vannucci et al., 1994).

Нормальное старение мозга млекопитающих связано с рядом генетических изменений метаболизма, которые включают, вероятно, первичные наследственные вариации нейрональных инсулиновых рецепторов, десенситизацию нейрональных инсулиновых рецепторов при циркуляции гормона стресса кортизола и последующую дисфункцию рецепторов из-за изменения структуры и функции мембран. Последствия даже легкого нарушения метаболизма глюкозы и продукции энергии связаны с изменениями гомеостаза, которые характерны для процесса старения. Вследствие сдвигов в метаболизме глюкозы и продукции энергии происходят отклонения в связывании и высвобождении ацетилхолина, обмене Ca^{++} и др. Дополнительное образование свободных радикалов и структурные перестройки мембран рассматриваются как первичные изменения при старении. Стресс в пожилом и старческом возрасте вызывает более сильные и длительные нарушения гомеостаза, влияющие на мембраны (S. Hoer, 1995).

По данным большинства авторов, церебральный метаболизм глюкозы снижается с возрастом у человека и животных (S. Rappoport et al., 1982; M. de Leon et al., 1987; J. Moeller et al., 1996; M. Petit Taboue et al., 1998). Общее потребление глюкозы уменьшается примерно на 6% за каждые 10 лет (M. Petit Taboue et al., 1998). Лишь в немногих работах не было найдено изменения потребления глюкозы мозгом при пересчете на единицу объема нервной ткани с учетом негрубой церебральной атрофии, как правило, имеющей место при нормальном старении (M. de Leon et al., 1987).

Гипометаболизм глюкозы может наблюдаться у человека и животных даже при нормальном уровне мозгового кровотока (D. Dastur et al., 1963). Показано, что у крыс после 3 мес потребление глюкозы во многих отделах мозга снижается, хотя кровоток остается нормальным до 12 мес (S. Rappoport et al., 1982). Нарушение сопряжения кровотока и метаболизма глюкозы при старении по сравнению со зрелым возрастом обусловлено использованием в качестве энергетического субстрата, кроме глюкозы, других веществ, в частности кетоновых тел (U. Gottstein et al., 1970; C. Smith, L. Sokoloff, 1982). Такое изменение энергетического метаболизма сопровождается снижением церебрального pH (G. Siebert et al., 1986).

При старении потребление глюкозы изменяется в различных отделах мозга не одинаковым образом. Наиболее характерен гипометаболизм глюкозы в лобных областях (M. de Leon et al., 1987; и др.). J. Moeller et al. (1996) нашли, что при нормальном старении относительное снижение энергетического обмена в лобных отделах ковариативно связано с увеличением метаболизма в теменно-затылочных ассоциативных областях, базальных ганглиях, среднем мозге и мозжечке. Подобный профиль коррелировал с возрастом. По данным M. Petit

Taboue et al. (1998), гипометаболизм глюкозы наблюдается кроме лобных областей и в других ассоциативных отделах - височной, височно-теменных областях, а также в передней поясной извилине и переднем таламусе.

Найдено также, что при старении в условиях спокойного бодрствования корреляция между уровнем потребления глюкозы в лобных и теменных отделах мозга снижается и у мужчин, и у женщин (N. Azari et al., 1992).

При старении происходят изменения в кислородном и гликолитическом путях метаболизма глюкозы у человека и животных. Активность многих ферментов гликолитического пути обмена глюкозы снижается (G. Ulfert et al., 1982). Содержание в мозге крыс конечного продукта гликолиза - лактата уменьшается в возрасте 24 и 30 мес и соответствует 91 и 87% от уровня в молодом возрасте (G. Ulfert et al., 1982). На 15% в мозге крыс в возрасте 24 мес снижается содержание пирувата по сравнению с 12-месячными животными.

Вследствие митохондриальных изменений происходят нарушения в кислородном пути метаболизма глюкозы, причем эти отклонения более значительны, чем в гликолизе. При старении возникают изменения в митохондриальном геноме (C. Lee et al., 1997; H. Osiewacz, 1997), что приводит к нарушению функциональной активности митохондрий, снижению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

Содержание макроэргических - соединений АТФ и креатинфосфата - с возрастом постепенно снижается. Так, уровень АТФ в мозге крыс был меньше в 12-месячном возрасте по сравнению с 6-месячным в 1,1 раза, в 30 мес снижение составляло 6% от уровня 12 мес. Уровень креатинфосфата уменьшался у крыс в возрасте 24 и 30 мес до 93 и 90% соответственно от его содержания в 12 мес (G. Ulfert et al., 1982). У человека содержание креатинина и креатина в ЦСЖ, как показателей энергетического обмена мозга (эти вещества образуются в результате распада макроэргического соединения креатинфосфата), также имеет положительную корреляцию с возрастом (F. Niclasson, H. Agren, 1984).

При старении уровень рН в нейронах снижается. Такой эффект был выявлен в исследованиях срезов гиппокампа у мышей, причем внеклеточный рН не менялся с возрастом (E. Roberts, T. Sick, 1996). В дальнейшем эта закономерность была подтверждена при изучении методом ЯМР-спектроскопии внутриклеточного рН в затылочных областях у здоровых людей в возрасте от 23 до 69 лет, находившихся в состоянии спокойного бодрствования (J. Murashita et al., 1999). Авторы обнаружили также, что у людей старше 40 лет сразу после фотостимуляции рН снижается, в более молодом возрасте это не наблюдается. Развитие внутринейронального ацидоза при старении может нарушать процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях и способствовать усилению свободно-радикального окисления (E. Roberts, T. Sick, 1996).

T. Funahashi et al. (1994) показали, что старые песчанки более чувствительны к повреждению при ишемии/реперфузии (ПИР), чем молодые. При помощи метода МРТ при ПИР *in vivo* показано, что в коре внутриклеточный рН снижается до 6,35 при ишемии, а затем повышается при реперфузии, но у пожилых животных достоверно медленнее, чем у молодых. Макроэргические фосфаты мозга снижаются при ишемии и восстанавливаются при реперфузии у молодых животных через 20 мин, а у пожилых - через 50 мин. *In vitro* было показано, что в гомогенатах и молодого, и старого мозга уровень перекисного окисления повышался, когда рН снижался с 7,4 до 6,4. Найдено, что при низком рН эндогенный Fe в большей мере может катализировать повреждение, обусловленное окислительным стрессом, чем при нормальном рН. Поскольку рН



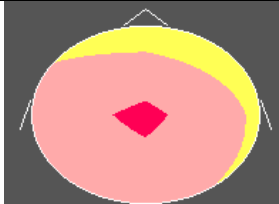

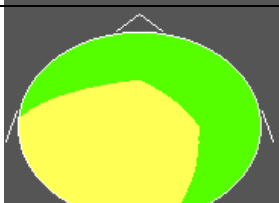


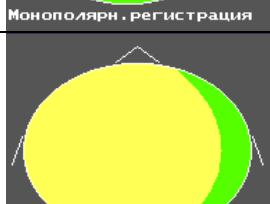

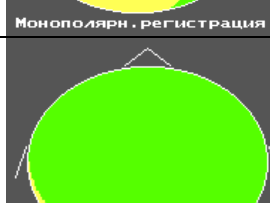
мозга и уровень макроэргических фосфатов остаются сниженными более длительное время у старых песчанок при ПИР, можно предполагать, что митохондрии мозга у старых животных в меньшей степени, чем у молодых, могут выдержать окислительный стресс, вызванный ПИР.

Таким образом, при старении церебральный энергетический обмен изменяется на всех уровнях: снижается мозговой кровоток, нарушаются функции ГЭБ, уменьшается сопряжение между мозговым кровотоком и метаболизмом глюкозы в связи с использованием в качестве энергетического субстрата кетоновых тел, выявляется гипометаболизм глюкозы. Вследствие митохондриальных изменений снижаются уровни тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Уменьшается, хотя и в меньшей степени, гликолиз. В нервной ткани сокращается содержание макроэргических соединений. Снижается внутриклеточный рН в мозге. Хотя эти изменения при нормальном старении выражены относительно мало, они повышают чувствительность мозга к окислительному стрессу и другим повреждающим факторам.

5.4. Динамика УПП мозга при развитии и старении

До настоящего времени данные о возрастной динамике церебрального энергетического обмена человека были ограничены возможностями визуализации метаболизма мозга методами биохимического картирования. Поскольку эти методы предусматривают введение радиоактивных веществ в организм и чаще применяются в клинических условиях, остаются неполными сведения о половых различиях и возрастной динамике энергообмена в норме. Данные анализа УПП головного мозга, дополняют представления о церебральном энергетическом обмене при развитии и старении человека. При сопоставлении характеристик церебрального энергетического обмена, полученных на основе измерения потребления глюкозы мозгом методом ПЭТ и при оценке КЩР мозга методом УПП, надо иметь в виду, что хотя оба метода отражают церебральный энергетический обмен, между ними существуют различия. Глюкоза - это энергетический источник, который используется мозгом для получения энергии, а уровень рН, отражаемый в параметрах УПП, является конечной характеристикой энергетического метаболизма.

Исследование УПП произведено нами у 535 здоровых людей обоего пола в возрасте от 2 до 92 лет. Для исключения церебральной патологии проводилось неврологическое и ЭЭГ-обследование. Испытуемые были разбиты на группы по полу и возрасту. Вычисление средних, дисперсий и стандартных ошибок, коэффициентов корреляции проводилось методами вариационной статистики, характер распределения УПП оценивался методом Вилк-Шапиро. Выявлялись статистически значимые различия между характеристиками распределения УПП в группах с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Пространственное распределение УПП наиболее удобно представить с помощью картирования (Рис. 5.1).

Возраст	Женщины	Мужчины
4	 Монополяри . регистрация	 Монополяри . регистрация
9	 Монополяри . регистрация	 Монополяри . регистрация
17	 Монополяри . регистрация	 Монополяри . регистрация
30	 Монополяри . регистрация	 Монополяри . регистрация
45	 Монополяри . регистрация	 Монополяри . регистрация

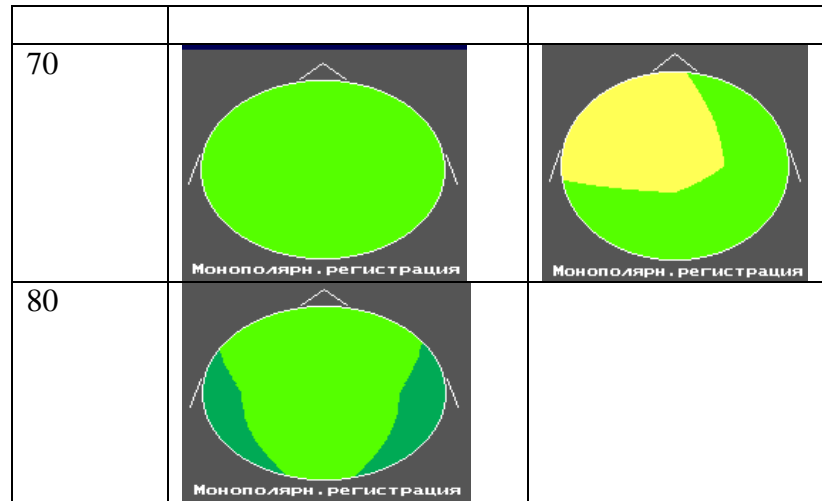


Рис. 5.1. Картирование постоянных потенциалов головного мозга у здоровых людей разного пола и возраста.

В левой колонке – средний возраст испытуемых. Цветовая шкала УПП представлена в нижнем правом квадрате

В раннем детском возрасте, от 2 до 7 лет, регистрируются высокие значения УПП. Распределение потенциалов имеет куполообразную форму с максимальным УПП в области вертекса (макушки). Величина УПП снижается к лобным, затылочным и височным отделам. В затылочных областях УПП выше, чем в лобных. До 7 лет статистически значимые межполушарные различия найдены у девочек, причем значения УПП в этот период выше в правом полушарии. Различия по данному показателю достоверны между мальчиками и девочками. Параметры УПП свидетельствуют о высоком уровне энергетического обмена у детей 2-7 лет, что соответствует данным о достаточно интенсивном потреблении глюкозы в этом возрасте (Н. Chugani, 1994). Куполообразная форма распределения УПП по поверхности головы с более высокими значениями УПП в центральной области по сравнению с другими отделами мозга, как говорилось выше (гл. 3), связана с организацией системы венозного оттока, вносящего определенный вклад в топографию УПП. Возможно, что кроме высокого уровня метаболизма глюкозы на закисление мозга и соответственно повышение УПП во всех отделах влияет использование в раннем детстве в качестве энергетического субстрата кетоновых тел (G. Siebert et al., 1986).

В возрасте 8 - 10 лет по сравнению с предыдущим возрастным периодом у мальчиков не наблюдается достоверных изменений УПП. У девочек в этом возрасте УПП в области вертекса увеличивается, формируются также свойственные взрослым межполушарные различия с более высоким УПП в левой височной области. У девочек по сравнению с мальчиками более выражена куполообразная форма распределения УПП с более высокими значениями потенциала в области вертекса по отношению к другим отделам мозга. В этот период УПП достигает максимальных значений, что соответствует наиболее высокому уровню энергетического обмена, выявленному в интервале от 4 до 9 лет по данным потребления глюкозы (Н. Chugani, 1994).

В возрасте 16 - 19 лет, по сравнению с предыдущим возрастным периодом, у юношей УПП снижается в лобной, затылочной и височных областях. У девушек происходит снижение УПП в тех же отделах мозга, кроме затылочной области. УПП в затылочном отведении достоверно различается у

юношей и девушек. Более низкие значения УПП указывают на относительное снижение энергетического метаболизма в этом возрасте, когда уровень потребления глюкозы уменьшается почти в два раза по сравнению с 8 - 9 годами.

В среднем возрасте, 20 - 39 лет, у мужчин сравнительно с юношеским периодом величина УПП имеет тенденцию к увеличению во всех областях, кроме центральной, где УПП немного снижается. Достоверное повышение УПП происходит в лобной и левой височной областях, однако даже в этих отделах мозга величина УПП ниже, чем в детстве. Выявлено наличие межполушарной разницы в уровне потенциала с более высоким УПП в левой височной области, а также отсутствие других регионарных различий в уровне потенциала. Более высокий УПП в левой височной области по сравнению с правой, по-видимому, связан с более интенсивным метаболизмом глюкозы, который наблюдается в ассоциативных областях левого полушария (R. Gur et al., 1995). У женщин хорошо выражена куполообразная форма распределения УПП с более высоким уровнем потенциала в области вертекса по сравнению с другими отделами мозга, имеется тенденция к большему УПП в левой височной области, чем в правой, однако межполушарные различия недостоверны. При сравнении мужчин и женщин найдены следующие достоверные различия: у мужчин УПП выше в лобной области, больше разность потенциалов между левой и правой височными областями, менее выражены различия УПП между вертексом и другими отделами мозга. Это соответствует литературным данным о более выраженной латерализации мозга у мужчин, чем у женщин (В.А. Геодакян, 1987).

В более старшем возрасте, 40 - 59 лет, по сравнению с предыдущим временным отрезком существенных изменений не происходит, за исключением снижения УПП в центральном отведении у мужчин. Различия между распределением УПП у мужчин и женщин сохраняются в лобном отведении и во всех связанных с ним биполярных отведениях. Кроме того, локальные УПП в лобном и затылочном отведении у мужчин выше, а в центральном отведении - ниже, чем у женщин.

В пожилом возрасте, от 60 до 75 лет, регионарные различия УПП сглаживаются, становятся менее выраженной разность потенциалов между височными областями. У женщин, имеющих в зрелом возрасте куполообразную форму распределения УПП, происходит достоверное снижение разности потенциалов между центральной областью и другими отделами мозга (лобной и височными областями). Значимо увеличивается УПП в лобной области. И у мужчин, и у женщин межполушарные различия не выражены. Достоверных различий УПП у мужчин и женщин не наблюдается. Снижение разности потенциалов между головой и рукой при старении может быть обусловлено, во-первых, уменьшением энергетического метаболизма мозга и снижением образования кислых продуктов обмена и, во-вторых, повышением потенциала на руке в области референтного электрода вследствие закисления периферической крови в пожилом возрасте (L. Frassetto, A. Sebastian, 1996).

У людей старческого возраста (старше 75 лет, обследованы только женщины) происходит дальнейшее снижение уровня потенциала в височных областях. УПП в лобной и центральной области достоверно выше, чем в височных и затылочном отделах. Межполушарные различия УПП недостоверны. Повышается разность потенциалов между лобной и височными областями, а также центральным и височными отделами мозга.

Таким образом, по данным УПП, также как и методов компьютерной визуализации биохимических процессов, наиболее высокая интенсивность

церебрального энергетического обмена наблюдается в детском возрасте. В дальнейшем происходит снижение энергетического метаболизма, а в пожилом и старческом возрасте, кроме того, имеет место сглаживание регионарных различий. Уменьшение различий УПП в стандартных отведениях, очевидно, отражает уменьшение специализации коры в старческом возрасте. Снижение регионарных различий наблюдается при старении и в ЭЭГ. Мужчины и женщины отличаются по межполушарной асимметрии распределения УПП, которая более выражена в среднем возрасте у мужчин. Выявлены также различия в локальных УПП в отдельных областях. В целом, однако, возрастные изменения интенсивности энергетического обмена у мужчин и женщин примерно одинаковы на протяжении всей жизни.

5.5. Динамика УПП у мужчин и женщин при развитии и старении в различных областях мозга

Рассмотрим более подробно, как меняется УПП на протяжении жизни в каждой из областей. Во всех монополярных отведениях видна определенная тенденция к снижению потенциала с возрастом. Динамика УПП не одинакова в различных отделах мозга. Наиболее выраженная линейная корреляция с возрастом во всей обследованной популяции мужчин и женщин наблюдается в центральном отведении: коэффициент корреляции $r = -0,35$, при $p < 0,00001$. На рис. 5.2 видно, как меняется при развитии и старении распределение УПП в центральном отведении. В остальных отведениях отклонения от линейности выражены более заметно.

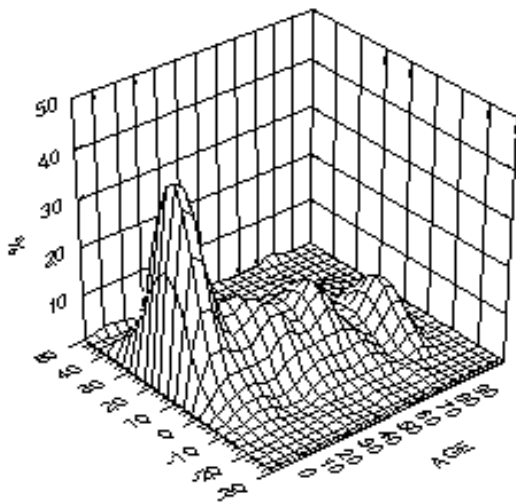


Рис. 5.2. Возрастовозависимое изменение распределения УПП в центральном отведении.

По оси X – возраст, по оси Y – значение УПП, мВ, по оси Z - появления того или иного значения УПП в каждом возрасте, %

Видно, что несмотря на разброс данных, существует заметный тренд, указывающий на возрастное снижение УПП в центральном отведении.

Возрастовозависимой динамикой обладают и другие характеристики УПП. Приведем основные показатели (табл. 5.1).

Таблица 5.1

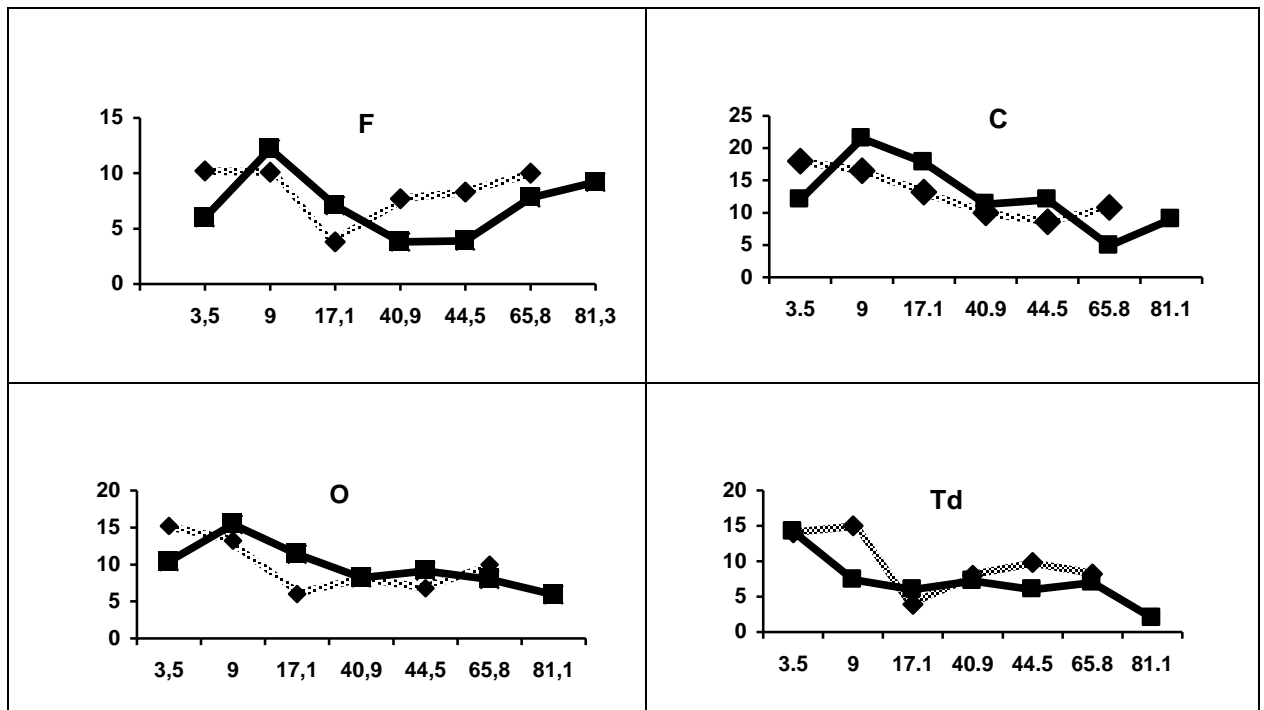
Корреляция возраста и параметров УПП в норме

Характеристика УПП	Коэффициент корреляции*
С	-0,359
О	-0,281
Td	-0,307
Ts	-0,300
{УПП}	-0,321

F, C, O, Td, Ts – УПП в стандартных монополярных отведениях, {УПП} – усредненный УПП. * - уровень значимости коэффициентов корреляции $p < 0,0001$.

Дополнительный статистический анализ показал ряд отклонений от линейной динамики УПП с возрастом, а также половые различия. Использовался метод кусочно-непрерывной регрессии, с помощью которого у мужчин и женщин были найдены те возрастные периоды, в которых проявляются нарушения линейности изменений УПП (рис. 5.3). Выявлено три основных периода динамики УПП, внутри которых наблюдаются линейные изменения, а между ними имеет место нарушение линейности. Это период детства (от 3 до 11 лет), зрелости (20 - 40 лет), возраст поздней зрелости и пожилой возраст (45 - 75 лет). Нарушения линейности встречаются в пубертатном периоде (примерно от 12 до 17 лет), а также в интервале от 41 до 45 лет (возраст, предшествующий менопаузе у женщин). Следует заметить, что в обследованной нами популяции была представлена группа женщин (41 человек) от 75 до 92 лет, тогда как мужчин старше 75 лет не было. Поэтому у женщин исследовался еще один дополнительный период - старческий.

Для построения зависимости (рис. 5.3) рассчитывался средний УПП для возрастов, примыкающих к началу и концу каждого периода. По результатам регрессионного анализа предполагалось, что между периодами имеет место линейная динамика УПП, что было подтверждено статистическими расчетами.



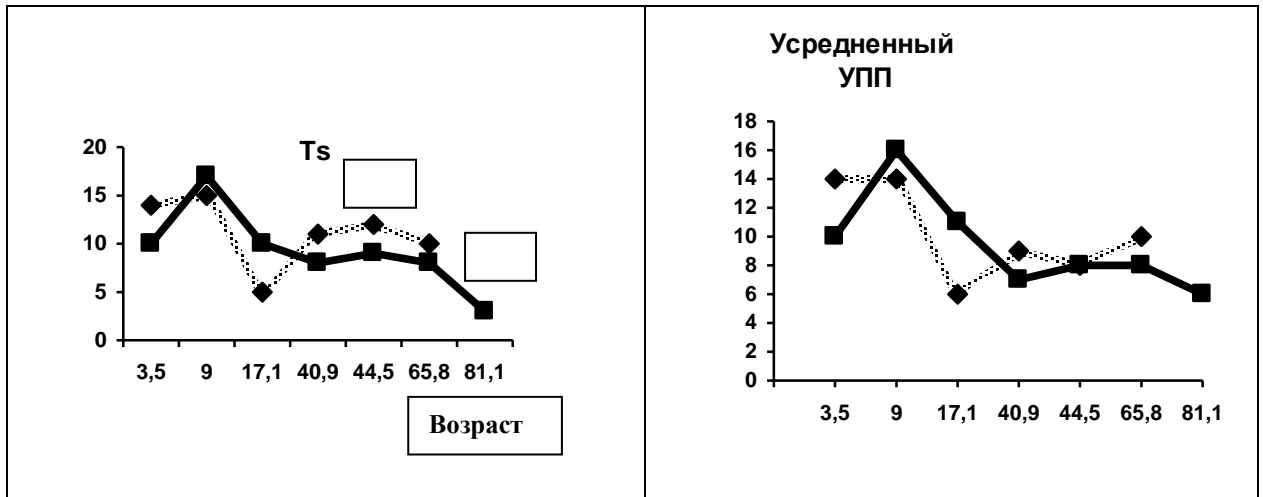


Рис. 5.3 Возрастная динамика УПП в различных отведениях у мужчин и женщин.

По оси абсцисс - возраст (годы), по оси ординат - УПП (мВ). F, C, O, Td, Ts - соответственно, лобное, центральное, затылочное, правое и левое височные отведения

Существует общая закономерность для всех монополярных отведений УПП, а именно: УПП достоверно выше в первом периоде жизни по сравнению с двумя последующими. Однако только в некоторых случаях снижение УПП носит монотонный характер, и оно наиболее заметно в центральном и затылочном отведениях. В остальных случаях УПП меняется фазным образом, что особенно выражено у мужчин.

Наиболее простая закономерность наблюдается для УПП в центральном отведении. У мужчин УПП в детском возрасте максимален, а затем его монотонно снижается. У женщин отмечаются похожие изменения, за исключением того, что максимальные значения УПП имеют место не в начале, а в конце детского возраста.

Последняя закономерность проявляется практически во всех остальных монополярных отведениях.

В затылочной области динамика УПП наиболее близка к таковой в центральном отведении.

В лобном отведении имеет место выраженная фазная динамика потенциалов. Как и в остальных областях, наиболее высокие значения потенциалов у мальчиков наблюдаются в начале, а у девочек в конце периода детства. Затем происходит значимое снижение УПП, достигающее своего минимума у мужчин к началу, а у женщин - к концу периода зрелости. После этого имеет место вторичный подъем УПП, продолжающийся вплоть до старческого возраста. Существуют статистически значимые различия между значениями УПП у мужчин и женщин во втором возрастном периоде - зрелости: у мужчин вторичный рост УПП происходит быстрее. Вторичный подъем, вероятно, связан со снижением в лобной коре мозгового кровотока и усилением анаэробного обмена, который сопровождается развитием ацидоза. Возможно также, что эти изменения обусловлены возрастным повышением чувствительности к стрессу с соответствующим накоплением $[H^+]$ в мозге, особенно заметным в пожилом возрасте. В височных отведениях, в принципе, наблюдается та же динамика, что и в лобном отведении, однако вторичный

подъем потенциала меньше, чем в лобных областях. Менее выражены в этих отведениях половые различия.

Таким образом, существует определенный параллелизм между динамикой ЛМК, потреблением глюкозы мозгом и УПП, особенно в первой половине жизни. В раннем детстве церебральный энергетический метаболизм повышается и достигает максимума у мальчиков в начале, а у девочек в конце периода детства. Затем, по данным УПП, ЛМК и потребления глюкозы мозгом энергетический метаболизм снижается. В пожилом возрасте отмечается определенное расхождение между динамикой метаболизма глюкозы и изменением КЩР: потребление глюкозы при старении снижается, но кислотность в мозговой ткани растет, что может быть обусловлено комплексом причин: снижением кровотока и энергетического обмена, деструктивными процессами. Поэтому в пожилом возрасте в некоторых областях регистрируется вторичное небольшое нарастание УПП, отражающее снижение церебрального рН, которое наиболее выражено в лобных областях, где преобладают возрастные изменения - снижение кровотока и гипометаболизм глюкозы.

5.6. Нейрофизиологические предикторы смерти

Нейрофизиологическое изучение старения тесно связано с анализом возрастозависимых характеристик. Существует огромное количество физиологических показателей, возрастная динамика которых исследована у пожилых и старых людей. Очевидно, что процесс старения связан с календарным возрастом, однако эта связь нелинейна, если под старением понимать увеличение вероятности смерти в пожилом возрасте. Известная закономерность Гомперца связывает возраст человека с экспоненциальным ростом вероятности смерти, начиная с периода зрелости (Л.А. Гаврилов, 1987). Возрастная динамика многих нейрофизиологических показателей не всегда непосредственно отражает процесс увеличения вероятности смерти, в частности из-за подверженности этих характеристик влиянию множества внешних и внутренних факторов, не зависящих от процесса старения (Д.М. Измайлов с соавт., 1995). Поэтому особый интерес представляют те нейрофизиологические показатели, которые наиболее тесно связаны с возрастным увеличением смертности.

Старение, развитие болезней и смерть неотделимы от синдрома неспецифической адаптации (стресса). Этот синдром развивается, когда требования к поддержанию гомеостаза превышают имеющиеся в данный момент адаптационные возможности организма (см. раздел 6.6 «Изменения церебрального энергетического обмена при стрессе»). Основные стадии синдрома: тревога (активация), тренировка и истощение. Терминальный и близкий к нему периоды старения, вне зависимости от особенностей, связанных с болезнями, соответствуют стадии истощения в связи с нехваткой, в первую очередь, энергетических ресурсов (В.М. Дильман, 1987; Л.Х. Гаркави с соавт., 1990). По-видимому, нейрофизиологические показатели, отражающие энергозатратные процессы, являются теми характеристиками, которые могут быть связаны с вероятностью наступления смерти у пожилых людей (M. von Ardenne, 1989).

Исследование производилось нами на 310 здоровых испытуемых обоего пола в возрасте от 2 до 92 лет. В состав испытуемых входили 32 женщины 73 - 92 лет, находившиеся в 1983 г. в интернате для престарелых, время дожития которых было проконтролировано. Все испытуемые проходили неврологическое и психиатрическое обследование. Женщины умерли через 2 - 12 лет после

обследования. У 28 из них причиной смерти была ишемическая болезнь сердца, у одной - опухолевая интоксикация, две женщины были госпитализированы в психиатрическую клинику с неустановленным диагнозом.

УПП регистрировали в 17 областях головы в соответствии с Международной схемой 10-20, а референтный электрод располагался на запястье правой руки. При расчетах взаимосвязи возраста, смертности и динамики УПП использовали статистические данные, которые были взяты из базы данных Мосгорстата на примере городской популяции жителей г. Москвы за 1995 г. Общая численность населения Москвы на 31 декабря 1995 г. составила 8572394 человека, при этом в 1995 г. умерло 146666 человека. Определяли смертность людей различного возраста объединенных в группы с пятилетние интервалы, начиная с двух лет. Смертность рассчитывалась как отношение числа умерших на тысячу живущих для каждого возрастного интервала. Определяли также приращение смертности как разность смертности в двух смежных возрастных интервалах. Для дальнейших расчетов мы считали целесообразным использовать не смертность, а приращение смертности с возрастом, как показатель, более тесно коррелирующий с процессом старения.

Возраст человека высоко достоверно связан с приращением смертности: у мужчин коэффициент корреляции $r = 0,81$, у женщин $0,63$ при $p < 0,01$ на временном интервале от 2 до 95 лет. До 17 лет смертность с возрастом уменьшается. Если рассчитывать коэффициент корреляции приращения смертности с возрастом у мужчин и женщин после 17 лет, то его величина равна $0,82$, $0,80$. С логарифмом приращения смертности этот показатель еще выше и составляет $0,94$ и $0,95$ соответственно, что согласуется с законом Гомперца.

Обнаружена высокая корреляция между приращением смертности и величиной локальных УПП в лобном и, особенно, в левом височных отведениях (табл. 5.2.A). В этой части таблицы коэффициенты корреляции подсчитывались по всей совокупности здоровых испытуемых в возрасте от 2 до 92 лет с использованием информации Мосгорстата о смертности в различных возрастных группах. Данные о смертности и УПП усреднялись в пятилетних возрастных интервалах, что позволяло лучше выявить устойчивый характер их взаимосвязи.

Таблица 5.2

Коэффициенты корреляция показателей уровня постоянного потенциала головного мозга с приращением смертности и возрастом дожития

Группа	Приращение смертности	Время дожития
Вся популяция 2 - 92 года (A)	$r (Ts) = -0,72^*$ $r (Ts\#) = -0,77^*$ $r (Fp\#) = 0,77^*$	
Женщины 72 - 92 лет (B)	$r [Cs\#] = -0,50^*$	$r [Fd-Fs] = -0,48^*$ $r (Os\#) = 0,36$

- локальный УПП, * - уровень значимости $p < 0,01$, остальные коэффициенты корреляции (r) достоверны при $p < 0,05$. В скобках латинскими буквами, принятыми в энцефалографии, указаны области отведения УПП: Ts – левая височная, Fp – ниже-лобная сагиттальная, Cs – левая центральная, Fd и Fs – правая и левая лобные, Os – левая затылочная. Квадратные скобки обозначают, что значение УПП взято по модулю.

В группе А для подсчета корреляций использовались данные Мосгорстата о смертности в различных возрастных группах и характеристики УПП всей совокупности здоровых испытуемых в возрасте от 2 до 92 лет; данные о смертности и УПП усреднялись на пятилетних возрастных интервалах. Для подсчета корреляций в группе В использовали параметры УПП и показатели смертности женщин 73 – 92 лет.

Наличие высоко достоверной корреляции отдельных показателей УПП с приращением смертности у мужчин и женщин позволяет предполагать, что эти показатели можно использовать для оценки вероятных сроков дожития конкретных людей. Под дожитием подразумевается период от регистрации УПП до наступления смерти. Для проверки этого предположения оценивалась корреляция различных показателей УПП со сроками дожития и приращения смертности у женщин 73 – 92 лет (табл. 5.2, В).

В группе обследованных женщин достоверный коэффициент корреляции обнаружен между временем дожития и значениями локального УПП в левом затылочном отведении ($Os\#$), т. е. снижение УПП в левой затылочной области сопровождается уменьшением времени дожития. Эти данные подтверждают закономерную взаимосвязь между снижением энергообмена левого полушария и увеличением смертности, выявленную во всей популяции (см. выше). Возраст обследуемых коррелировал со временем дожития отрицательно ($r = -0,50$, $p < 0,006$).

Приведенные в табл. 5.2 данные свидетельствуют о достоверной корреляции характеристик смертности с показателями УПП в левом полушарии. В то же время возраст коррелировал с параметрами УПП правого полушария. Так, в группе обследованных женщин старческого возраста наблюдалась достоверная корреляция между УПП в правой лобной области и возрастом ($r = -0,39$; $p < 0,05$), а во всей выборке людей от 2 до 92 лет возраст коррелировал с УПП в правой височной области ($r = -0,7$, $p < 0,01$). Межполушарные характеристики УПП связаны с возрастом смерти и сроком дожития. В работе Т.А. Доброхотовой и Н.Н. Брагиной (1977), посвященной межполушарной асимметрии, высказано предположение о большей связи правого полушария с событиями прошлого, а левого полушария – с событиями будущего. Полученные нами данные не противоречат этим положениям, и, более того, дополняют их представлениями о возможном прогнозе продолжительности жизни, связанном с энергетическим обменом левого, доминантного, полушария.

Увеличение приращения смертности примерно с 70 - 75 лет сопровождается значительными сдвигами локальных УПП в этих отделах мозга, которые за 10 - 15 лет изменяются на 10 - 12 мВ. Значения УПП в нижнем лобном отведении становятся более положительными, а в левой височной области более - отрицательными. Эти показатели изменяются содружественно с показателем смертности (рис. 5.4).

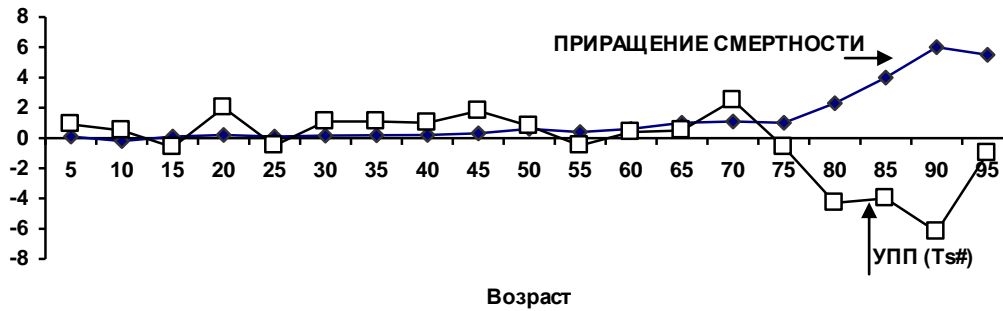


Рис. 5.4. Содружественные изменения приращения смертности и локального УПП в левом височном отведении

По оси абсцисс - возраст в годах; по оси ординат для УПП - шкала в мВ, для приращения смертности - условные единицы.

Взаимосвязь между снижением локального УПП в левой височной области и приращением смертности понятна. Снижение УПП отражает относительное увеличение рН и уменьшение энергетического метаболизма, что закономерно наблюдается при старении именно в левом полушарии (Т. Yamaguchi et al., 1986). Низкий энергообмен в левом полушарии становится недостаточным для обеспечения его деятельности, необходимой для надежной адаптации. Такое состояние оказывается несовместимым с жизнью.

В лобной области с приращением смертности, напротив, коррелирует аномальное повышение локального УПП, которое свидетельствует о снижении рН в этом отделе мозга. Закисление мозга, вероятно, является следствием перехода на гликолиз и другие запасные пути получения энергии, что может быть связано с нейродегенерацией. Именно в лобной области наблюдается максимальное снижение локального мозгового кровотока при старении (D. Ingvar, 1997). Повышение УПП в лобной области у старых людей неблагоприятно сказывается на психофизиологических показателях (гл. 10). Такие изменения в мозге снижают продолжительность жизни.

Дополнительно к сказанному с помощью однофакторного дисперсионного анализа удалось выявить следующую закономерность: вне зависимости от возраста обследуемых в момент регистрации дольше жили те из них, у которых была небольшая межполушарная разность УПП в лобных и затылочных областях, а также те, у кого параметры УПП в нижней лобной области не выходили за пределы от 6 до 16 мВ (рис. 5.5).

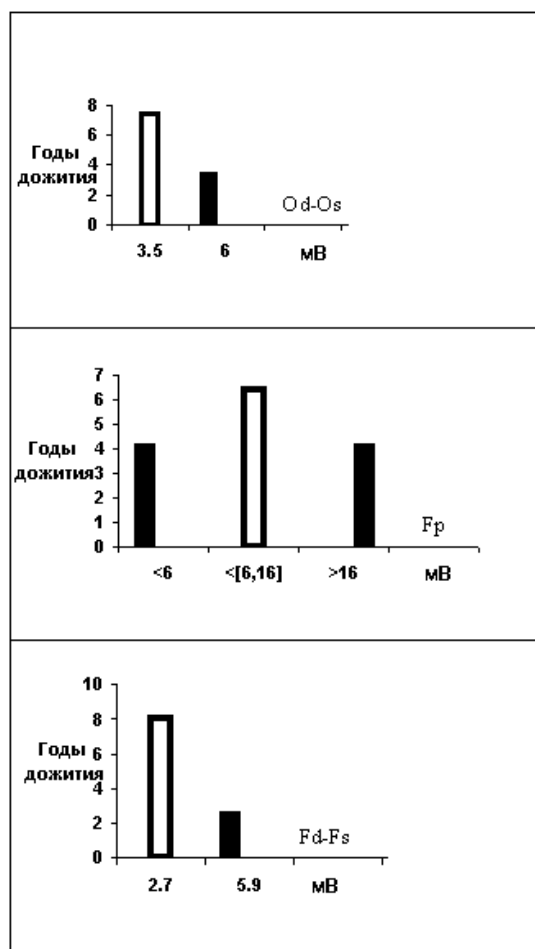


Рис. 5.5. Связь характеристик УПП с возрастом дожития.

По оси ординат – время дожития (годы), по оси абсцисс – значения УПП: Od-Os – разность УПП между правой и левой затылочными областями, Fr – ниже-лобное отведение по сагиттальной линии, Fd-Fs – разность УПП между правой и левой лобными областями. Различия между временем дожития, представленным белыми и черными столбиками статистически значимо ($p < 0.05$)

Можно заключить, что существенным показателем для прогноза продолжительности жизни является отсутствие очень высоких или низких значений УПП, поскольку они свидетельствуют о нарушении церебрального КЩР и энергетического гомеостаза.

Важное значение для прогноза продолжительности жизни имеет пространственная синхронизация УПП. Для ее оценки рассчитывалась корреляционная матрица для каждого монополярного отведения с каждым монополярным. Оказалось, что в группе лиц со сроком дожития более двух лет существовала высокодостоверная положительная корреляция между значениями УПП во многих монополярных отведениях, корреляционные связи отсутствовали с УПП во всех центральных, теменных и затылочных областях. У живущих после обследования 2 года и менее корреляционных связей было существенно меньше, особенно с УПП во всех ниже-лобных и височных отведениях.

В клинической практике нередко используются различные маркеры, в том числе и электрофизиологические, для прогноза выживания и

продолжительности жизни при соматических и нервно-психических заболеваниях. В целом подобный подход оправдал себя: валидность многих маркеров доказана катамнестически (Т. Kinzel, М. Smith, 1988; Н. Soininen et al., 1991). В настоящей работе сделана попытка подойти к проблеме прогнозирования продолжительности жизни у клинически здоровых людей. Увеличение смертности и небольшое время дожития оказалось связанным с низким УПП и соответственно пониженным энергообменом в левом полушарии, более чувствительным к процессам старения. Прогноз дожития наилучшим образом описывают показатели УПП, регистрируемые либо в затылочных отведениях, либо в лобных. УПП в затылочном отведении отражает активность мозговых структур в бассейне позвоночной артерии, в том числе стволовых центров, которые обеспечивают регуляцию жизненно важных вегетативных функций. Низкие значения УПП в этом отведении указывают на нарушение энергетического гомеостаза в бассейне позвоночной артерии. Показатели УПП в лобных областях также существенны для сроков дожития. При старении эти отделы мозга в первую очередь подвержены атрофии, развитие которой увеличивает вероятность смерти. Рост УПП в лобных отведениях косвенно может свидетельствовать о субклинической стадии атрофического процесса, так как он сопровождается повышением кислотности тканей мозга и увеличением УПП. Для прогноза продолжительности жизни имеют значения также определенные межполушарные отношения. Превышение оптимального уровня межполушарных различий указывает на развитие стресса (гл. 11) либо на дисфункцию одного из полушарий, что неблагоприятно сказывается на продолжительности жизни.

Заключение

В детском возрасте происходит содружественное, хотя и не всегда одновременное созревание систем, которые обеспечивают церебральный энергетический обмен. У новорожденных функции ГЭБ в основном сформированы, но мозговой кровоток и скорость метаболизма глюкозы понижены по сравнению со взрослыми, причем метаболизм глюкозы выше в филогетически более старых отделах мозга. В качестве энергетического субстрата наряду с глюкозой используются кетоновые тела. У новорожденных в нервных клетках вдвое меньше митохондрий и в 2 - 3 раза ниже активность ферментов дыхательной цепи, чем у взрослых. Регионарные различия по потреблению глюкозы формируются к году, но количественно энергетический обмен продолжает нарастать до 8 - 10 лет, а затем снижается почти в два раза во второй декаде жизни.

Глюкоза используется как источник энергетического метаболизма, в то время как рН зависит от накопления конечных кислых продуктов энергообмена. Тем не менее изменения СМГ и параметров УПП, отражающих КЩР, при созревании мозга, в общем, происходят параллельно.

У детей в возрасте 2 - 7 лет достаточно высокие значения УПП свидетельствуют об интенсивном энергетическом метаболизме. Топография УПП в основном сформирована, кроме межполушарных различий, которые устанавливаются позднее. Наиболее высокий церебральный энергетический обмен, по данным УПП, как и по результатам исследования глюкозы, выявляется в возрасте 8 - 10 лет. В это время формируются свойственные для взрослых межполушарные различия УПП с более высоким энергообменом в левой височной области по сравнению с симметричным отделом правого

полушария. Во второй декаде жизни энергообмен мозга уменьшается. В дальнейшем процесс снижения церебрального энергетического метаболизма замедляется.

В зрелом возрасте УПП выше в левой височной области, чем в правой. По данным ПЭТ, в соответствующих областях левого полушария наблюдается и более высокое потребление глюкозы по сравнению с симметричными отделами правого полушария. Межполушарные различия в зрелом возрасте лучше выражены у мужчин, чем у женщин.

При старении происходят перестройки в энергетическом метаболизме мозга. Начиная с 40 - 50 лет снижается локальный мозговой кровоток, потребление кислорода мозгом падает, причем более значительно в левом полушарии. Метаболизм глюкозы снижается преимущественно в лобных отделах, при этом происходит увеличение обмена глюкозы в базальных ганглиях и ряде других отделов мозга. Функции митохондрий нарушаются как вследствие первичных повреждений в митохондриальном геноме, так и в результате вторичных изменений, обусловленных внутринейрональным ацидозом.

В старческом возрасте в большинстве областей мозга УПП снижается вследствие уменьшения церебрального энергетического обмена. Однако в лобной области наблюдается вторичное повышение УПП, по-видимому, связанное с закислением мозга из-за снижения мозгового кровотока и использования анаэробных путей обмена. Закисление нарушает работу дыхательной цепи митохондрий, вызывая нарастание свободно-радикального окисления. Регионарные, в том числе межполушарные различия УПП сглаживаются.

Характеристики УПП в пожилом и старческом возрасте позволяют прогнозировать предстоящую продолжительность жизни. Большой информативностью для прогноза сроков дожития обладают параметры УПП левого полушария. Вероятность смерти повышается при снижении УПП в левой височной области, при очень высоких или низких значениях УПП в лобном отделе, нарастании межполушарных различий УПП, а также при снижении пространственной синхронизации параметров УПП в различных областях.

Глава 6

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Функциональное состояние (ФС) организма человека характеризуется множеством параметров. В настоящее время отсутствует единая шкала ФС, так как ФС есть понятие многомерное. Выделяют несколько базовых шкал, по которым анализируют ФС человека. Это - эмоциональные, активационные, тонические и тензионные шкалы. В физиологии чаще всего используют активационные и тонические шкалы, которые по ряду признаков частично перекрываются. Предложен так называемый континуум активации, который включает в себя следующие состояния: сильное эмоциональное возбуждение, состояние бдительности, расслабленное бодрствование, сонливость, легкий и глубокий сон (Я. Рейковский, 2000). Этим состояниям присущи конкретные ЭЭГ-характеристики, и определенные особенности психической деятельности. ФС зависят от активации ряда подкорковых образований мозга и прежде всего стволовой ретикулярной формации. Понятно, что подобная активация меняет и церебральный энергетический обмен поэтому мозговой энергетический метаболизм является важной характеристикой ФС.

6.1. Изменение параметров церебрального энергетического обмена при переходе от бодрствования ко сну

При переходе от бодрствования ко сну параллельно с нарастанием медленноволновой активности на ЭЭГ происходит снижение церебрального энергетического обмена. Локальный мозговой кровоток и потребление кислорода мозгом уменьшаются во время сна на 10,2 и 7,6% от их уровня в период бодрствования (К. Takahashi, 1989; G. Najak et al., 1994). Значительное снижение локального мозгового кровотока, по данным ПЭТ с $H_2^{15}O$, выявлено во время медленно волнового сна в мозговом стволе, таламусе, базальных ганглиях, а также в гетеромодальных ассоциативных областях (префронтальной и нижнетеменной), при этом в первичных проекционных областях снижения кровотока не наблюдается (А. Braun, 1997). Во время 3-й и 4-й стадий медленноволнового сна, по данным ПЭТ, уровень потребления глюкозы снижается в полушариях на 31%, в таламусе и в мозжечке на 33%, в мозговом стволе на 25% (G. Franck et al., 1987). Сон с быстрыми движениями глаз, по данным потребления глюкозы, характеризуется активацией моста, таламуса, латеральных гипоталамических областей, амигдалы, передней цингулярной коры и островка при снижении активности в префронтальной области (P. Maquet, 1995; J. Hobson, 1998).

Динамика УПП отражает изменения ФС. При отведении УПП непосредственно от мозга у животных во время засыпания наблюдается позитивный сдвиг УПП, очевидно, обусловленный гиперполяризацией нейронов коры (Н. Caspers, 1961). У человека при переходе от бодрствования к медленноволновому сну, напротив, выявлено негативное смещение УПП, что указывает на иной, чем при регистрации от мозга у животных, генез изменений потенциалов. В случае расположения активного электрода на вертексе, а референтного на мочке уха сдвиг УПП в негативную сторону составлял 0,5 – 0,75 мВ (L. Marshall et al., 1994). По-видимому, негативный сдвиг УПП при регистрации от поверхности головы объясняется не деполяризацией нейронов

коры (во время медленноволнового сна в коре преобладают тормозные процессы), а снижением энергетического обмена и соответственно изменением КЩР оттекающей от мозга крови в щелочную сторону. Выявлено, что ночью у испытуемых лишенных сна УПП достоверно меньше снижался, чем в контрольной группе спящих (R. Hoffmann et al., 1996). По данным Н.А. Аладжаловой (1979), сон и некоторые виды наркоза, в частности нембуталовый, также сопровождаются негативными сдвигами УПП. Разность значений постоянных потенциалов зарегистрированная во время сна и в периоде бодрствования у человека может достигать нескольких милливольт. Такая большая разница в амплитуде сдвигов в разных исследованиях связана с особенностями регистрации, а именно с расположением референтного электрода. Так, при расположении электрода на ухе или других участках головы сдвиг УПП меньше, чем если референтный электрод располагается на конечностях. Причина этого кроется в особенностях церебрального и экстрацеребрального кровоснабжения головы и подробно рассмотрена в главах 3 и 4, и в разделе 6.4. «Влияние гипервентиляции на показатели энергетического обмена мозга» настоящей главы.

Итак, при переходе от бодрствования ко сну мозговой кровотока и энергетический метаболизм снижается в ассоциативных областях коры мозга человека, что отражается в негативном сдвиге УПП на, регистрируемом на поверхности головы. При регистрации от поверхности мозга процесс засыпания сопровождается позитивным смещением УПП, отражающим гиперполяризацию нейронов и глии в коре.

6.2. Изменение церебрального энергетического обмена и УПП при сенсорной стимуляции

Хорошо известно, что сенсорная стимуляция повышает интенсивность энергетического обмена в нервных центрах, принимающих участие в передаче и обработке информации (P. Gregory et al., 1977). При фотостимуляции происходит двухволновое усиление кровотока в зрительной области коры, причем первая волна возникает через 5 - 7 с от начала стимуляции вследствие увеличения концентрации внеклеточного калия, вторая волна развивается через 10 - 15 с под влиянием снижения рН нервной ткани (D. Heuser et al., 1977). Закисление во время второй волны наступает в результате усиления энергетического обмена и накопления углекислоты, а также лактата. Повышение концентрации водородных ионов способствует длительному усилению кровотока. На первом этапе, несмотря на повышение энергетического метаболизма, рН может сдвигаться в щелочную сторону, что связано с активным вымыванием углекислоты в результате усиления кровотока (А.Р. Шахнович, 1980). Поэтому динамика рН в мозге при сенсорной стимуляции определяется двумя составляющими: изменениями энергетического обмена и факторами, регулирующими постоянство КЩР.

Сенсорная стимуляция сопровождается небольшими сдвигами УПП. У человека во время 5-минутной фотостимуляции при регистрации от поверхности головы в некоторых случаях выявляется позитивный сдвиг УПП милливольтного диапазона. Звуковая стимуляция в течение 20 мин интенсивностью 90 дБ вызывала разнонаправленные изменения УПП величиной несколько милливольт. Динамика УПП могла быть различной полярности, и при статистическом анализе достоверных сдвигов УПП выявлено не было (В.Ф. Фокин с соавт., 1989). Разнонаправленный характер изменений УПП, по-видимому, отражает результирующую двух процессов: усиления

энергетического метаболизма, закисляющего мозг, и мозгового кровотока, вымывающего кислые продукты обмена. В зависимости от преобладания того или иного процесса происходит либо позитивный, либо негативный сдвиг УПП.

Направленность сдвигов УПП имеет определенную закономерность, а именно: смещение УПП определяется в значительной мере его исходным уровнем. По нашим данным, изменения УПП при звуковой стимуляции, зарегистрированные от поверхности головы у здоровых испытуемых, связаны отрицательной корреляцией с исходными значениями потенциала. Рассмотрим предполагаемый механизм такой зависимости. Высокий уровень церебрального энергообмена и снижение рН имеют место при высокой активности нервных клеток, приводящей к накоплению внеклеточного калия. При исходно высоких значениях УПП, т.е. при высокой закисленности мозговой ткани и, по-видимому, при повышенной концентрации внеклеточного калия небольшое усиление энергообмена при нагрузке, сопровождающееся дополнительным образованием протонов и ионов калия во внеклеточной среде, вызывает усиление мозгового кровотока, который вымывает углекислоту. Это приводит к снижению УПП и нормализации КЩР. И наоборот, при низких исходных значениях УПП, т.е. относительно невысоких концентрациях протонов и внеклеточного калия увеличение мозгового кровотока при нагрузке оказывается недостаточным для вымывания избытка CO_2 . Поэтому в тканях накапливаются ионы водорода, приводящие к закислению мозговой ткани и снижению рН. Поскольку такая регуляция уровня церебрального рН проявляется при разных воздействиях, возможно, она носит универсальный характер, так что, в принципе, регуляция КЩР не зависит от вида воздействия, а определяется только усилением (ослаблением) энергетического обмена и исходным уровнем КЩР.

Характер изменений УПП при сенсорной стимуляции в условиях отведения непосредственно от мозга отличается от динамики УПП при отведении от поверхности головы. Эти сдвиги, как правило, не превышают 1 - 2 мВ, и наиболее вероятным источником их возникновения являются мембранные потенциалы нервных и глиальных клеток. Максимальные изменения как УПП, так и биохимических показателей, развиваются в проекционной зоне соответствующего анализатора.

При зрительной и акустической стимуляции у кроликов в теменной коре зарегистрирован негативный сдвиг УПП до 1 мВ, связанный с деполяризацией нейронов (К. Watanabe, 1977). Параллельно такому сдвигу увеличивается концентрация внеклеточного калия, что играет триггерную роль в усилении мозгового кровотока. Найдена также корреляция изменений УПП с увеличением степени окисленности дыхательных митохондриальных ферментов - NADH и цитохромов a_1 и a_3 (G. Somjen M. Rosenthal, 1979). Сдвиг потенциала при акустической стимуляции ограничен слуховой корой и генерируется нейронами верхней трети коры (R. Gumnit, 1961; К. Watanabe, 1977).

Электрокожное раздражение вызывало в головном мозге крыс длительную позитивную волну амплитудой 3 - 4 мВ. Позитивному смещению предшествовало сравнительно небольшое негативное отклонение УПП. Наиболее выраженные изменения отмечались во фронтальной и теменной коре (J. Skinner et al., 1978).

Электрическое раздражение таламуса приводило к негативному сдвигу УПП (S. Goldring, J.-L. O'Leary, 1957; J. Brookhart et al., 1958). Показана зависимость динамики УПП от силы раздражителя: слабое раздражение наружного коленчатого тела сопровождалось негативным, а сильное -

позитивным смещением УПП (S. Goldring, J.-L. O'Leary, 1951). При электрическом раздражении неспецифических ядер таламуса наибольшие сдвиги УПП наблюдались в передних областях коры, а при стимуляции специфических ядер - в соответствующих проекционных зонах (В.С. Русинов, 1969). При ритмическом электрическом раздражении коры больших полушарий собак регистрировались постепенно нарастающий негативный сдвиг потенциала коры и серия медленных волн и разрядов последействия. Амплитуда негативного сдвига достигала 1,5 - 2 мВ (Л.И. Чилингарян, Т.Б. Швец, 1970).

Сдвиги УПП при афферентной стимуляции связаны отрицательной корреляцией с исходным уровнем потенциала. Эта закономерность имеет сходный характер при отведении УПП как от поверхности головы, так и от мозга. J. Brookhart et al. (1958) обнаружили, что при электрическом раздражении специфических и неспецифических ядер таламуса в коре возникает медленная негативная волна, которая меняет свой знак при поверхностно негативной поляризации и усиливается при поверхностно позитивной. Инверсия сдвига УПП наблюдается и в том случае, если вместо поляризации применить стрихнизацию коры, вызывающую негативное смещение коркового постоянного потенциала.

Итак, при сенсорной стимуляции активация проекционных зон коры сопровождается деполяризационным сдвигом мембранных потенциалов нейронов и небольшим негативным смещением постоянных потенциалов, отводимых от поверхности коры. При этом в мозге наблюдается небольшое усиление энергетического обмена и локального кровотока. Изменения КЩР и соответственно УПП, отводимого от поверхности головы, в целом невелики и определяются результирующей двух процессов: накопления CO_2 и лактата при интенсификации энергетического метаболизма и вымывания CO_2 в результате усиления кровотока. В тех случаях, когда избыток CO_2 и лактата накапливается в мозге, происходит сдвиг рН в сторону закисления; когда эти продукты обмена вымываются усиленным мозговым кровотоком рН сдвигается в щелочную сторону. Сдвиги УПП при сенсорной стимуляции причинно связаны с его исходным уровнем. Наблюдается стремление системы, регулирующей УПП коры, достичь определенного значения, при котором действие возмущающих факторов было бы минимально. Это позволяет предполагать, что небольшое возмущающее воздействие может активировать систему регуляции церебрального КЩР по механизмам отрицательной обратной связи, что приводит к его нормализации.

6.3. Изменение церебрального энергетического обмена при обучении

Процесс обучения сопровождается усилением церебрального энергетического обмена и локального мозгового кровотока.

По данным W. Lang et al., (1988) ЛМК, измеряемый у человека с помощью ОЭКТ, нарастал при зрительно-моторном обучении. В работе этих авторов обучение производилось в конфликтной ситуации, т.е. движение мишени в правом направлении требовало движения руки влево и наоборот. Это вызывало гиперперфузию в лобных отделах коры (включая дополнительную моторную область), в хвостатом ядре и скорлупе правого полушария большого мозга, а также в левом полушарии мозжечка. Корреляция ЛМК в лобной коре и базальных ганглиях указывала на функциональные отношения этих мозговых структур. Выполнение зрительно-моторной задачи сопровождалось негативным сдвигом УПП амплитудой менее 1 мВ во фронтальной и меньшей мере в центральной областях, который коррелировал с успешностью решения зрительно-моторной

задачи. Отведение УПП производилось при расположении референтного электрода на мочке уха, что, как обсуждалось ранее, приводит к уменьшению регистрируемых сдвигов УПП. Это происходит вследствие того, что на мочке уха, потенциалы сосудистого происхождения изменяются в процессе нагрузки также как и на голове (см. гл. 3). Как показано в разделе 6.2, сдвиги рН мозга, а следовательно и УПП, определяются соотношением между нарастанием продукции CO_2 и повышением мозгового кровотока, под влиянием которого происходит вымывание углекислоты из мозга. При усиленном вымывании CO_2 , несмотря на увеличение энергетического обмена, рН смещается в щелочном направлении, что сопровождается негативным сдвигом УПП. Более значительное увеличение энергетического метаболизма связано с накоплением кислых продуктов в мозге и увеличением УПП.

При обучении прохождению лабиринта Хекхаузена у детей 6 лет наблюдался позитивный сдвиг УПП в лобной области по отношению к центральной, затылочной и височной областям. Локальный УПП в лобной области достоверно увеличивался на 3,2 мВ. Кроме того, у девочек, у которых межполушарные отношения были достаточно сформированы, происходило повышение УПП в правой височной области, очевидно вследствие преимущественного вовлечения правого полушария в решение пространственной задачи (В.Ф. Фокин соавт., 2002).

Изменения УПП в процессе обучения связаны отрицательной корреляцией с исходным уровнем потенциала (рис. 6.1). Средние значения локального УПП, а также изменения УПП под влиянием процедуры обучения в затылочной области были близки к нулю. Если УПП до обучения был близок к среднему значению, то он мало менялся, и чем дальше от средней находился фоновый УПП, тем больше были эти изменения (Н.Г. Городенский, С.Л. Шармина, 2000).

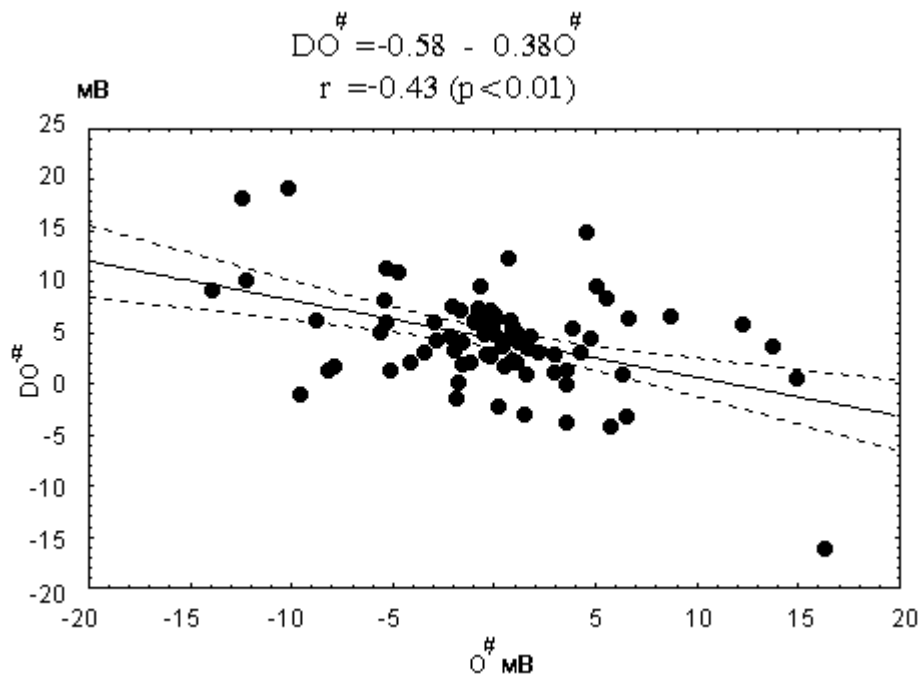


Рис. 6.1. Изменение УПП при обучении

$\text{O}^\#$ - локальный УПП в затылочной области, $\text{DO}^\#$ - изменение локального потенциала в затылочной области под влиянием обучения.

Зависимость сдвигов УПП от его предшествующего уровня выявлена также у кошек при отведении от черепа во время выработки активного оборонительного рефлекса. Сами сдвиги у животных достигали нескольких милливольт и были направлены в сторону средней арифметической величины УПП, зарегистрированной в период, предшествующий обучению. При этом дисперсия характеристик УПП после обучения была значимо меньше, по сравнению с фоном (В.Ф. Фокин, 1982).

При регистрации непосредственно от мозга многими авторами показано наличие медленных изменений УПП при выработке условного рефлекса (F. Morell, P. Neiton, 1961; V. Rowland, R. Andersen, 1971; Т.Б. Швец, 1975; Р.С. Мнухина, 1978; В.С. Русинов, 1979). Амплитудные и временные характеристики медленных изменений УПП различны на начальных и поздних стадиях выработки рефлекса. На ранних стадиях Т.Б. Швец и Р.С. Мнухина отмечают преобладание потенциалов негативного направления, тогда как на поздних стадиях доминируют позитивные сдвиги. Амплитуда изменений потенциала в некоторых случаях превышает 1 мВ (Т.Б. Швец, 1975). Следует отметить, что изменения УПП на поверхности головы, как правило, возникают синхронно со сдвигами УПП на мозге, хотя эти изменения в большинстве случаев имеют разный знак.

Таким образом, характер сдвига УПП при обучении в целом аналогичен тому, который описан при афферентной стимуляции. Это предполагает, что нейрофизиологические и биохимические механизмы, лежащие в основе такого сдвига УПП аналогичны описанным в предыдущем разделе, они определяются сопряженным характером изменений энергетического обмена и регуляции ЛМК. От баланса этих составляющих зависит величина УПП и КЩР по обе стороны мембраны ГЭБ.

6.4. Влияние гипервентиляции на показатели энергетического обмена мозга

Энергетический обмен и потребление кислорода тесно связаны между собой. Чем выше потребление кислорода, тем более интенсивно протекает энергетический метаболизм. Казалось бы, что при усилении вентиляции легких и соответственно большем поступлении кислорода с вдыхаемым воздухом энергетический обмен также возрастает. Однако это не так. При гипервентиляции - усиленном дыхании, существенно превышающем потребности организма, происходит вымывание углекислого газа из крови, что ведет к спазму сосудов сердца, мозга, кожи и других тканей и сокращению поступления кислорода к этим органам. В периферических сосудах, напротив, наблюдается вазодилатация с последующим развитием гипотонии (В.Б. Малкин, Е.П. Гора, 1990). Под влиянием этих причин развиваются изменения гомеостаза и, в частности, КЩР в крови, ткани мозга и других органов. Среди множества заболеваний, сопровождающихся нарушениями функций внешнего дыхания, значительное место занимают болезни, в патогенезе которых важную роль играет гипервентиляция (бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца и др.). У здоровых людей непроизвольная гипервентиляция, возникающая при изменении газового состава воздуха или при стрессе, может сопровождаться развитием серьезных патологических состояний. Гипервентиляция вызывает выброс адренокортикотропного гормона (АКТГ), запускающего стрессовые реакции (И.Г. Давыдова с соавт., 1988). Произвольная дозированная гипервентиляция является удобной моделью для изучения процессов, которые сопровождаются усиленной вентиляцией легких и приводят к нарушению гомеостаза у здоровых и больных людей. Вот почему произвольная гипервентиляция - одна из распространенных проб, используемых в

функциональной диагностике для выявления патологической активности головного мозга и сердца.

Гипервентиляционная проба заключается в том, что обследуемый глубоко и ритмично дышит, как правило, в течение трех минут. Изменения биохимических и физиологических процессов в организме при этом достаточно разнообразны и не полностью изучены. Выше мы приводили принципиальную схему развития таких изменений. Для нас наибольший интерес представляют процессы, происходящие в мозге. В настоящее время хорошо исследована динамика ЭЭГ при гипервентиляционной пробе. Изменения ЭЭГ у здоровых людей характеризуются повышением амплитуды и небольшим увеличением медленноволновой тета- и дельта-активности. В случаях патологии гипервентиляция способствует проявлению скрытых нарушений ЭЭГ. Так, у людей с дисфункцией стволовых отделов мозга при гипервентиляции могут появляться или усиливаться вспышки билатерально-синхронных высокоамплитудных медленных волн тета- и дельта-диапазона (Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин, 1991). Основной причиной всех этих изменений является гипоксия, обусловленная церебральной вазоконстрикцией, под влиянием которой возникает деполяризационный сдвиг мембранных потенциалов нейронов с последующим изменением ЭЭГ-активности. На ЭЭГ также влияет также развивающийся на начальном этапе гипервентиляции алкалоз в нервной ткани.

Показано, что метаболический фактор является ведущим в регуляции мозгового кровоснабжения при гипервентиляции. При сильной произвольной гипервентиляции понижение парциального давления углекислого газа в артериальной крови приводит к уменьшению концентрации водородных ионов в крови и мозговой ткани. Увеличение рН вызывает повышение тонуса региональных перикапиллярных и пиллярных сосудов и, как следствие, снижение мозгового кровотока (А-Э. Каасик, 1980). Кроме того, возможно, что в спазме церебральных сосудов при гипервентиляции определенную роль играют рефлекторные механизмы. Дерроу еще в 1944 г. (цит. по В.Б. Малкин, Е.П. Гора, 1990) было выдвинуто предположение об уменьшении под влиянием гипервентиляции холинэргической активности цереброваскулярных нервов, которое сопровождается локальным сосудосуживающим эффектом. При дальнейшем исследовании выяснено, что определенную роль в изменении мозгового кровообращения при гипервентиляции играют рефлексы со стороны блуждающего нерва (Е. Balzamo et al., 1991). Спазм сосудов носит адаптивный характер: он препятствует вымыванию углекислого газа и способствует восстановлению КЩР.

В связи с тем, что УПП мозга является информативным показателем сдвигов церебрального рН, изучение динамики УПП при гипервентиляции представляет особый интерес.

Нами обследовано 3 группы людей: 31 здоровый испытуемый в возрасте от 44 до 73 лет, больные деменциями альцгеймеровского типа - ДАТ (21 человек в возрасте от 65 до 76 лет) и их родственники первой степени родства - 15 испытуемых в возрасте от 35 до 55 лет. Оценивались параметры УПП в фоне и в процессе гипервентиляции. Все испытуемые проходили неврологическое и ЭЭГ - обследование. Больным ДАТ, кроме того, проводилось психиатрическое и КТГ обследование. Диагноз был поставлен сотрудниками отдела психической патологии позднего возраста НЦПЗ РАМН - Н.Д. Селезневой, Я.Б. Калыном (рук. проф. С.И. Гаврилова). Данные ЭЭГ у здоровых испытуемых соответствовали норме. У больных ДАТ выявлялись значительные диффузные

изменения ЭЭГ Родственники больных ДАТ были клинически здоровы, но в ЭЭГ у них имелись признаки дисфункции срединных структур мозга, а в ряде случаев – снижения порога судорожной готовности.

У здоровых испытуемых в большинстве монополярных отведений, кроме левого височного, под влиянием гипервентиляции наблюдался устойчивый сдвиг УПП положительной направленности амплитудой в среднем $2,2 \pm 0,9$ мВ при вариациях от -3 до 9 мВ (рис. 6.2). Средние значения биполярных и локальных УПП при этом достоверно не изменялись. В отличие от других монополярных отведений в левой височной области, где не было зарегистрировано достоверных сдвигов УПП, имела место отрицательная корреляция ($r = -0,51$, $p < 0,004$) между исходным УПП и его сдвигом при гипервентиляции. Отрицательная корреляция указывает на то, что характер изменений УПП зависит от его фонового уровня и направлен на поддержание стабильной величины УПП. Возможно, что в левой височной области механизм регуляции КЩР проявляет себя более активно, чем в других областях.

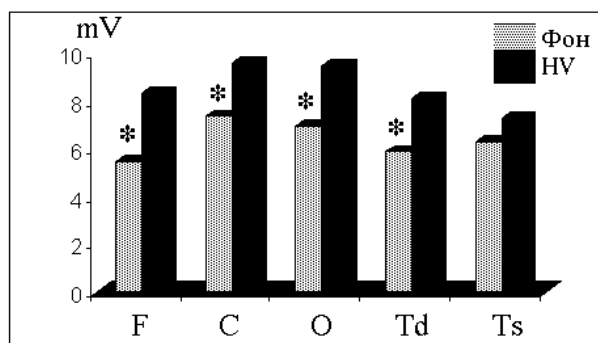


Рис 6.2. УПП мозга до и после гипервентиляции у здоровых испытуемых.

*- достоверно отличающиеся от нуля ($p < 0,05$) сдвиги УПП под влиянием гипервентиляции. F, C, O, Td, Ts – области отведения УПП

Выявленные закономерности, с некоторыми нюансами, характерны и для больных ДАТ. Сдвиги УПП позитивной полярности наблюдались в монополярных отведениях. Величина среднего сдвига УПП была меньше, чем у здоровых, и составляла $1,7 \pm 0,6$ мВ. У родственников больных ДАТ смещение УПП позитивной полярности в монополярных отведениях было выражено сильнее и составило $3,1 \pm 1,2$ мВ.

Чтобы понять, почему при гипервентиляции имеют место отклонения УПП позитивной полярности, рассмотрим возможные механизмы этих изменений. При гипервентиляции вследствие спазма церебральных сосудов развивается гипоксия мозга. Поэтому происходит переход на анаэробный обмен, и усиливается синтез молочной кислоты, приводящий через определенное время к закислению нервной ткани, что может стать причиной увеличения УПП. При гипервентиляции также возникает вазоконстрикция кожных сосудов головы, которая сопровождается снижением экстракраниального рН, и это может вызвать увеличение УПП. Кроме того, под действием гипервентиляции в периферических сосудах конечностей развивается алкалоз, в результате чего может наблюдаться негативное смещение потенциала в области руки, где располагается референтный электрод. За счет этого разность потенциалов между головой и рукой должна увеличиваться.

Для понимания природы этих реакций и объяснения действия каждого из перечисленных факторов были поставлены два дополнительных эксперимента.

Исследовались сдвиги УПП периферического происхождения при гипервентиляции. На время гипервентиляции, длительность которой составляла 1,5 мин, приостанавливали поступление крови по магистральным сосудам правой руки, на запястье которой находился референтный электрод. Для этого на правую плечевую область надевали тонометрическую манжетку, давление в которой устанавливали выше систолического (150 – 170 мм рт. ст.). Благодаря этому алкалоз в крови правой руки при гипервентиляции не развивался, что стабилизировало потенциал в области референтного электрода. Активный электрод располагался на запястье левой руки, где не были пережаты магистральные сосуды. Пережатие правой руки само по себе не вызывает сдвига УПП милливольтного диапазона. Иная картина наблюдается при гипервентиляции: в тканях непережатой руки развивается алкалоз, что приводит к снижению УПП на 2 – 3 милливольта (рис. 6.3).

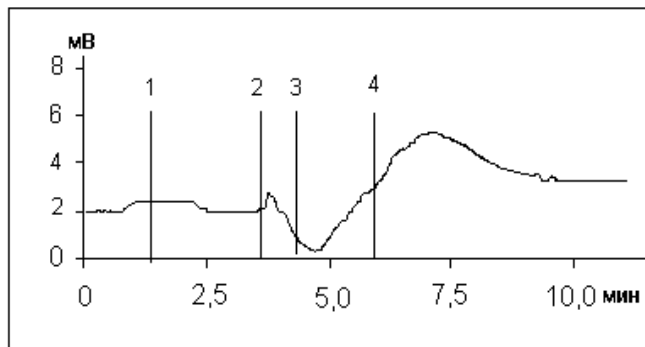


Рис. 6.3. Изменение разности потенциалов между руками в процессе гипервентиляции.

Активный электрод – на запястье левой руки, референтный электрод – на запястье правой руки

1 – пережатие правой руки тонометрической манжеткой; 2 – начало гипервентиляции; 3 – конец гипервентиляции; 4 – снятие тонометрической манжетки. Остальные объяснения в тексте

Из рис. 6.3 видно, что гипервентиляция запускает двухфазный процесс: негативной фазе соответствует алкалоз в свободной руке, после окончания гипервентиляции разность потенциалов постепенно восстанавливается. После снятия манжетки и поступления крови с более щелочным рН в правую руку, УПП нарастает, по-видимому, из-за защелачивания крови в области референтного электрода. Длительность изменений УПП больше, чем сам процесс гипервентиляции. Итак, при гипервентиляции и расположении референтного электрода на руке, а активных – на голове негативное смещение потенциала в области референтного электрода может играть некоторую роль в сдвигах УПП.

2 Исследовались сдвиги УПП экстракраниального происхождения голове во время гипервентиляции длительностью 1,5 мин. С этой целью один из активных электродов располагали на мочке уха, остальные - в стандартных областях регистрации. Для предотвращения сдвигов УПП в области референтного электрода из-за защелачивания крови в руке, эту руку во время гипервентиляции пережимали тонометрической манжеткой с давлением выше систолического. Во время гипервентиляции на мочке уха зарегистрирован сдвиг УПП

положительной полярности, примерно такой же, как и в других монополярных отведениях на голове (рис. 6.4).

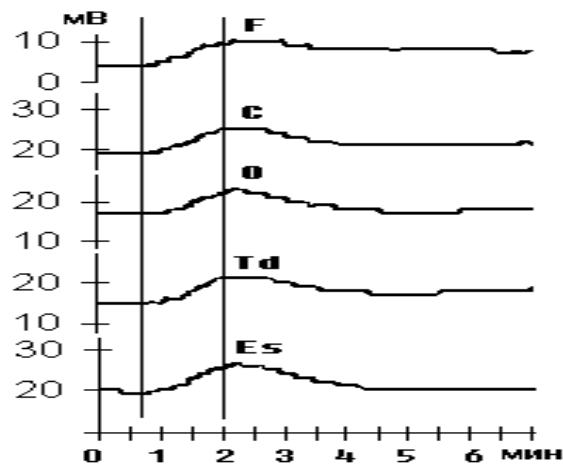


Рис. 6.4. Изменения УПП при гипервентиляции. Регистрация УПП от областей головы и левого уха.

F, C, O, Td – области регистрации УПП, Es – отведение от левого уха. Правая рука, на которой расположен референтный электрод, пережата тонометрической манжеткой. Вертикальные черточки соответствуют началу и концу гипервентиляции

Из рис. 6.4 видно, что при гипервентиляции на голове, включая и ухо, регистрируется позитивное смещение УПП до 7 мВ. Это означает, что рН крови головы, относительно периферической крови смещен в ацидотическом направлении. Такой сдвиг рН происходит в сосудистой системе головы, а не руки, где КЩР было стабилизировано благодаря ее кратковременному пережатию. Реакция УПП на гипервентиляцию существенно превышает время, в течение которого проводилась гипервентиляция. Как следует из рис. 6.4, происхождение сдвигов УПП на голове может быть как интракраниальным, связанным с накоплением лактата на границе ГЭБ в результате спазма церебральных сосудов, так и экстракраниальным, обусловленным динамикой рН на границе гисто-гематического барьера при спазме кожных сосудов головы во время гипервентиляции. Дифференцировать изменения УПП экстра- и интракраниального происхождения тем более сложно, что в обоих случаях должны наблюдаться сдвиги УПП позитивной полярности. Кроме того, существует связь кровеносных сосудов наружных покровов головы, включая и ушную раковину, с венозными синусами. В частности, задняя ушная вена соединяется через заднюю височную диплоическую вену с поперечным синусом. Изменения собственно кожных потенциалов маловероятны, так как при записи УПП при гипервентиляции не было динамики кожного сопротивления, которая свидетельствовала бы о кожно-гальванической реакции.

Согласно литературным данным (S. Tomita Gotoh, Y. Hayashida, 1996), при расположении референтного электрода на мочке уха, а активного – на вертексе в условиях гипервентиляции наблюдается небольшой негативный сдвиг УПП величиной 0,8 мВ. Авторы предполагают, что он вызван деполяризацией корковых нейронов. Однако, на наш взгляд, нельзя исключить, что при такой регистрации подобные небольшие изменения УПП могут быть обусловлены разностью однонаправленных, но неодинаковых по величине и по времени развития сдвигов постоянных потенциалов на голове и на ухе. Возникающая разность потенциалов связана с неодинаковой динамикой рН в различных частях

сосудистой системы. Против нейронного генеза изменений УПП, отводимых от поверхности головы, свидетельствуют результаты A. Lehmenkuhler et al. (1999). Авторы исследовали сдвиги УПП, регистрируемые от поверхности мозга, черепа и кожи у крыс при изменениях газового состава крови. В работе показано, что на коже выявляются изменения УПП амплитудой до 2 мВ, на черепе смещение УПП имеет ту же полярность и большую амплитуду (до 4 мВ), в то время как на мозге сдвиги УПП имеют противоположную полярность при значительной амплитуде (до 5 мВ). Реверсия знака потенциала наступала при прохождении через ГЭБ. Авторы полагают, что динамика УПП при регистрации с поверхности головы определяется потенциалами ГЭБ, имеющими диффузионную природу.

Несмотря на то, что динамика УПП на поверхности головы не зависит от изменения мембранных потенциалов нейронов и глии, она тесно связана с нейрональной активностью, поскольку отражает характер метаболизма мозговой ткани под влиянием вазоконстрикции церебральных сосудов головы. Косвенным подтверждением этого является наличие корреляционной зависимости между УПП и ЭЭГ до и во время гипервентиляции (см. раздел 8.1 «Взаимосвязь параметров ЭЭГ и энергетического обмена головного мозга»).

Однако выраженные сдвиги УПП на ухе, имеющие ту же направленность, что и на голове, указывают на возможное участие экстракраниальных сосудистых реакций в генезе изменений УПП при гипервентиляции.

Внимательное рассмотрение динамики УПП при гипервентиляции позволяет выделить два типа реакций. Реакцию первого типа можно назвать "слабой". Она характеризуется несинхронизированными сдвигами УПП различной полярности. Реакция часто начинается с негативной фазы, которая затем переходит в позитивную. В этой группе нарастание УПП достоверно только в центральной и лобной областях (сдвиги $1,5 \pm 0,68$ мВ и $1,3 \pm 0,57$ мВ соответственно).

Второй тип реакции - "сильный". Он представляет собой синхронизированный по всем отведениям сдвиг УПП положительной полярности. Значения этих сдвигов высоко достоверны и составляют в лобной области $4,69 \pm 0,99$ мВ; в центральной области - $3,61 \pm 1,03$ мВ; в затылочной - $4,46 \pm 0,87$ мВ; в правой височной области - $3,46 \pm 0,94$ мВ. Реакция "сильного" типа возникает чаще у лиц молодого возраста. Кроме того, если при стандартной процедуре гипервентиляции у некоторых субъектов развивается реакция "слабого" типа, то форсирование гипервентиляции может привести к развитию реакции "сильного" типа (рис. 6.5).

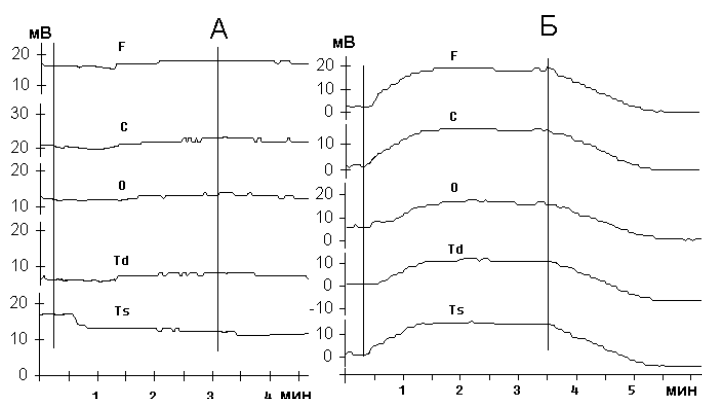


Рис.6.5 Реакция УПП на гипервентиляцию по слабому (А) и сильному (Б) типу.

Вертикальные линии – начало и конец гипервентиляции. F, C, O, Td, Ts – области регистрации УПП

Можно полагать, что при реакции "сильного" типа интракраниальные процессы маскируются имеющей ту же направленность реакцией немозгового происхождения. Скорее всего она обусловлена вазомоторной реакцией экстракраниальных сосудов. В отличие от мозга, где кровоток в существенной степени зависит от местной регуляции кровообращения, тонус экстракраниальных сосудов головы в большей мере определяется тонусом сосудодвигательных адренергических волокон, регуляция которых осуществляется преимущественно центральными механизмами, что обуславливает генерализованный характер изменений. Однако реакция «сильного» типа, очевидно, предполагает и значительные изменения кровотока и КЦР в мозге, так как при такой реакции на гипервентиляцию в ЭЭГ происходит существенная динамика. У здоровых испытуемых при реакции УПП на гипервентиляцию по "сильному" типу в ЭЭГ имеют место достоверно более выраженные изменения в виде снижения относительной спектральной мощности альфа-ритма и повышения относительной мощности тета- и дельта-активности, чем при "слабом" типе. У родственников больных ДАТ чаще наблюдалась реакция "сильного" типа большой амплитуды. При этом в ЭЭГ регистрировались разряды билатерально-синхронных тета- и дельта-волн, генерация которых связана со срединными структурами мозга (см. раздел 8.1). У родственников больных со "слабой" реакцией УПП на гипервентиляцию билатерально-синхронная активность на ЭЭГ появляется примерно в половине случаев, тогда как при реакции «сильного» типа этот феномен наблюдается практически всегда.

Происхождение реакции "слабого" типа более сложно. В этом случае наблюдаются небольшие по амплитуде сдвиги УПП и ЭЭГ, причем изменения УПП и спектральной мощности ЭЭГ коррелируют между собой. Сдвиги УПП при реакциях «слабого» типа носят асинхронный характер в разных отведениях и часто начинаются с негативной фазы, свидетельствующей о развитии алкалоза в мозге. Возможно, в силу того, что в реакциях «слабого» типа экстракраниальная вазоконстрикция выражена меньше, интрацеребральные изменения в них заметнее, чем в реакциях «сильного» типа.

Можно ли исключить влияние немозговых факторов на УПП при гипервентиляции с тем, чтобы выявить сдвиги УПП мозгового происхождения? На наш взгляд, это возможно, если исследовать УПП при биполярной регистрации или рассматривать локальные УПП. Поскольку влияние сосудистого экстрацеребрального фактора при гипервентиляции достаточно генерализовано, при биполярной регистрации роль этого фактора значительно снижается. Конечно, при этом элиминируются и одинаковые в различных отведениях сдвиги УПП мозгового происхождения. Тем не менее, зарегистрированный таким образом УПП более тесно связан с деятельностью мозга, которую можно оценить по характеристикам ЭЭГ. В частности, разность УПП между симметричными височными отведениями достоверно коррелировала с соответствующей разностью спектральной мощности альфа-ритма в этих же областях до и во время гипервентиляции ($r = 0,66$, $p = 0,026$; $r = 0,61$, $p = 0,044$, соответственно). Но коэффициент корреляции был существенно выше ($r = 0,77$, $p = 0,006$), когда рассматривались соответствующие сдвиги УПП и ЭЭГ при гипервентиляции. Увеличение коэффициента корреляции при исследовании сдвигов УПП и ЭЭГ во время гипервентиляции понятно, так как

при этом уменьшается вес посторонних факторов, влияющих на оба эти показателя.

Рассмотрение биполярных разностей УПП выявило, что, хотя у отдельных индивидуумов изменения могут достигать нескольких милливольт, знак сдвига УПП может быть различным. Усредненные сдвиги биполярных УПП у здоровых испытуемых достоверно не отличаются от нуля. Отсутствие средних тенденций свидетельствует, на наш взгляд, о зависимости этих реакций от предшествующего состояния мозговой ткани, что подтверждается высокой отрицательной корреляцией между сдвигом УПП при биполярной регистрации и фоновым уровнем соответствующего параметра УПП. Кроме того, при биполярном отведении не проявляются те мозговые реакции, которые возникают одновременно и имеют одинаковую амплитуду в обеих областях регистрации. Так как гипервентиляция оказывает достаточно генерализованное воздействие на мозг в норме, то понятно отсутствие изменений средних значений УПП в биполярных отведениях.

Итак, при гипервентиляции вследствие гипоксии возникает вазоконстрикция мозговых и экстракраниальных сосудов головы. В результате этого развивается гипоксия тканей мозга, приводящая к изменениям как нейрональной активности, так и церебрального энергетического метаболизма с развитием лактоацидоза.

Под влиянием гипервентиляции наблюдаются закономерные изменения УПП, которые в большинстве случаев имеют позитивную направленность, обусловленную ацидозом тканей головы по отношению к руке.

Изменения УПП при гипервентиляции отражают реактивность нервной и сосудистой систем по отношению к гипоксии. Выраженные сдвиги УПП позитивной направленности (3 мВ и более) свидетельствуют о высокой чувствительности к гипоксии, мощной вазоконстрикции церебральных и экстракраниальных сосудов и гипоксии мозга при гипервентиляции. Такие сдвиги сопровождаются существенной динамикой ЭЭГ. Закономерные изменения УПП при гипервентиляции могут быть использованы при проведении соответствующих функциональных проб.

6.5. Динамика церебрального энергетического обмена при чтении и мнестических процессах

В последние десятилетия произошли значительные изменения во взглядах на церебральную организацию процессов речи, чтения и памяти. Более 100 лет назад П. Брока и К. Вернике на основании данных о нарушениях речи при очаговых поражениях мозга создали представления о корковой организации речевых функций. С тех пор известно, что распознавание речи происходит в зоне Вернике, расположенной в задней части левой верхней височной извилины. Моторные механизмы речи реализуются при активации центра Брока, локализованного в задней трети нижней лобной извилины левого полушария.

Современные методы исследования локального мозгового кровотока и интенсивности потребления глюкозы мозгом, а также компьютерной ЭЭГ и вызванных потенциалов, связанных с событиями, показали, что в речевых процессах участвуют гораздо более широкие области коры, чем предполагалось ранее. Речь активирует кору мозга билатерально, хотя у правшей превалирует активация левого полушария. Восприятие речи и произнесение слов происходят с участием префронтальных и фронтальных областей коры.

В процессы чтения также вовлекаются более широкие, чем предполагалось ранее, области коры. Чтение вслух и про себя вызывает у правшей активацию

энергетического метаболизма и усиление мозгового кровотока в затылочной и префронтальной областях преимущественно в левом полушарии, теменно-височной, средней и верхней височной областях левого и в меньшей степени правого полушария (K. Gross Glenn et al., 1991; R. Leblanc et al., 1992; J. Sergent et al., 1992; C. Price et al., 1994; A.Z. Snyder et al., 1995). Изменения ЭЭГ в виде появления медленноволновой активности дельта- и тета-диапазона при чтении возникают первично в правом полушарии. Чтение вслух вызывает более выраженное, чем чтение про себя, увеличение спектральной мощности тета- и бета1-активности в височных областях (D. Galin et al., 1992).

В соответствии с этими данными была предложена новая модель корковой организации речевых функций. Согласно этой модели письменные и устные речевые сообщения поступают по зрительным и слуховым системам во вторичные сенсорные области коры и практически мгновенно передаются по мощным филогенетически новым путям в префронтальные и фронтальные области. Здесь происходит идентификация и интерпретация звуковых сигналов с участием моторных речевых программ (D. Ingvar, 1995).

При пересказе прочитанного материала, т. е. при мнестических процессах, дополнительно к центрам, участвующим в обеспечении чтения, активируются передняя префронтальная область правого и левого полушария, а в некоторых наблюдениях – правая гиппокампальная и парагиппокампальная области (R.L. Buckner et al., 1995; S. Kapur et al., 1996). Показана общая активация энергетического обмена мозга, в особенности затылочных областей, во время выполнения тестов на память (R. Duara et al., 1992).

При ряде заболеваний ЦНС, в некоторых случаях на доклинической стадии, паттерн изменения церебрального энергетического обмена при мнестических тестах нарушается. Показано, что у клинически здоровых людей, генетически предрасположенных к болезни Альцгеймера, наблюдается избыточное усиление локального мозгового кровотока в структурах головного мозга, участвующих в обеспечении процессов памяти, в последующем это структуры подвергались атрофии (S.Y. Bookheimer et al., 2000). Таким образом, состояние энергетического обмена и мозгового кровотока при выполнении мнестических тестов может быть предиктором развития заболевания.

Данные о значительных изменениях энергетического обмена при речевых и мнестических процессах позволили предположить, что при этом может меняться и УПП мозга. В этом разделе рассмотрена динамика УПП у здоровых людей при чтении вслух и пересказе прочитанного текста.

Нами обследовано 15 здоровых испытуемых правшей в возрасте от 24 до 59 лет (средний возраст $44,9 \pm 3,1$ лет). Регистрация УПП проводилась в 5 стандартных отведениях. В процессе записи контролировали кожное сопротивление, изменения которого не превышали 1 кОм. УПП регистрировали в течение 5 мин в состоянии спокойного бодрствования и затем в течение 5 мин в процессе чтения вслух. По окончании чтения УПП записывали 5 мин без нагрузки, после чего испытуемых просили пересказать прочитанный фрагмент текста. Регистрацию УПП продолжали во время пересказа текста и после его окончания также в течение 5 мин.

После завершения записи, зарегистрированные в каждом режиме значения УПП. Так как при тестах параметры УПП изменялись постепенно, то учитывались только показатели УПП, зарегистрированные через 2,5 мин после начала чтения или пересказа текста. После окончания чтения также происходило постепенное восстановление УПП, в связи с чем при усреднении учитывались только данные второй половины периода покоя перед пересказом текста. Таким

образом, у каждого испытуемого усреднялись параметры УПП в фоне перед чтением (5 мин), при чтении (2,5 мин), в фоне перед пересказом текста (2,5 минуты) и во время пересказа текста (2,5 мин). Затем проводилась статистическая обработка данных по группе, включавшая анализ стандартных параметров УПП в указанных выше режимах. Достоверность изменений УПП при нагрузках оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Данные УПП в покое и при чтении представлены на рис. 6.6.

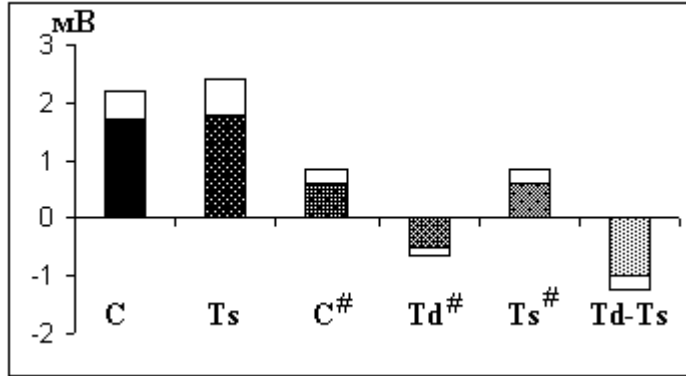


Рис. 6.6. Сдвиги УПП при чтении вслух по сравнению с фоном

По оси ординат - смещение УПП под влиянием чтения. Окрашенные столбики - среднее арифметическое, светлые столбики - стандартная ошибка. Представлены только достоверно изменяющиеся параметры УПП ($p < 0.05$)

Как видно из рис. 6.6, при чтении УПП повышаются в центральном и левом височном монополярных отведениях. При анализе локальных потенциалов также выявлено повышение УПП в центральной и левой височной областях, и снижение УПП в правой височной области. При чтении наблюдается заметное нарастание разности УПП между левой и правой височной областями.

После чтения имелась тенденция к снижению УПП в монополярных отведениях, однако исходный уровень потенциала не восстанавливался. При пересказе текста УПП снова увеличивался. Сдвиг УПП был статистически значимым по сравнению с предшествующим уровнем в центральной области ($2,11 \pm 0,72$ мВ), в затылочной области ($1,8 \pm 0,69$), а также в левой височной области ($2,04 \pm 0,8$ мВ). На отсутствие вклада собственно кожных потенциалов в динамику УПП указывала стабильность кожного сопротивления.

На рис. 6.7 приведен пример изменения УПП при чтении и пересказе текста.



Рис. 6.7. Распределение УПП по поверхности головы у испытуемой Щ. при чтении вслух и пересказе текста.

Справа - цветовая шкала

Из рис. 6.7 видно, что наиболее значительный рост УПП у данной испытуемой наблюдается в левой височной области.

Повышение УПП в левой височной и центральной областях указывает на избирательное снижение рН в этих отделах головы при чтении. Снижение рН возникает вследствие усиления энергетического обмена при активации соответствующих церебральных структур. Изменения экстракраниального кровотока и снижение в результате этого экстракраниального рН при нагрузке также могут сказываться на УПП. Такие вазомоторные реакции при чтении могут быть следствием активации вегетативной нервной системы. Однако изменения экстракраниального кровотока при вегетативных реакциях развиваются симметрично, поэтому маловероятно, что избирательное повышение УПП в левом полушарии имеет экстракраниальное происхождение. Левая височная и центральная области, в которых УПП при чтении повышается, соответствуют тем отделам мозга (височные и прецентральные области левого полушария), где с помощью ПЭТ выявлены усиление локального мозгового кровотока и рост уровня потребления глюкозы.

Для изучения возможного влияния экстракраниальных сосудистых реакций на изменение УПП при чтении было проведено дополнительное исследование. С этой целью у 5 испытуемых регистрировались изменения УПП при отведении с поверхности головы и мочке левого уха. Динамики УПП на ухе и голове имеет определенное сходство, что указывает на роль экстракраниального фактора в генезе сдвигов УПП при чтении. В то же время, у большинства испытуемых УПП в различных областях головы достоверно изменялся по отношению к уху, хотя эти изменения могли иметь у них различную направленность. Наиболее закономерно УПП повышался при чтении вслух в центральной области по отношению к уху. Это соответствует данным ПЭТ о повышении энергетического обмена в пре- и постцентральных областях при чтении.

Итак, по данным ПЭТ, ОЭКТ и УПП, при чтении и мнестических процессах происходит усиление энергетического обмена затылочных, височных и префронтальных отделов коры преимущественно левого полушария. Изменения экстракраниального кровотока, обусловленные вегетативными реакциями, также вносят определенный вклад в общее, нелокализованное повышение УПП. Анализ УПП, также как и другие методы оценки энергетического обмена, может быть полезен для изучения нейрофизиологической организации процессов чтения и памяти.

6.6. Изменения церебрального энергетического обмена при стрессе

Стресс (общий адаптационный синдром) – это совокупность стереотипных приспособительных реакций, которые возникают в организме в ответ на действие чрезвычайного раздражителя любой природы. Факторы, вызывающие реакцию стресса, получили название стрессоров. В качестве стрессоров могут выступать эмоциональное напряжение, значительные умственные и физические усилия, травмы, интоксикации, любая болезнь и т.д.

Основополагающие исследования, положившие начало концепции стресса, были сделаны канадским физиологом Гансом Селье (1960). Автор описал три основных стадии стресса: (1) тревога, (2) резистентность и (3) истощение. Он показал также, что центральную роль в механизмах стресса играет активация

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), приводящая к существенным изменениям гормонального фона в организме.

Реакция тревоги характеризует остро протекающую мобилизацию адаптационных процессов в ответ на действие стрессора. На стадии резистентности устанавливается повышенная сопротивляемость организма к стрессору. При сильном и длительном стрессе общий адаптационный синдром переходит в стадию истощения, когда резистентность организма резко падает.

В дальнейшем было обнаружено, что в регуляции активности ГГНС принимают большое участие гиппокамп и миндалина – структуры лимбической системы, участвующие в регуляции тревоги, страха и депрессии. Центральное ядро миндалины усиливает активность ГГНС (L.D Van de Kar et al., 1991; W.C. Drevets, M.E. Raichle, 1992). Оно имеет прямые проекции в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, где находятся тела нейронов, содержащих кортикотропин-рилизинг фактор - вещество, обеспечивающее выброс АКТГ гипофизом (T.S. Gray et al., 1989). Гиппокамп через кортикогипоталамический тракт имеет прямые проекции к паравентрикулярному ядру и проекции к ядрам терминальной полоски, которые также связаны с паравентрикулярным ядром гипоталамуса (A.J. Silverman et al., 1981). Гиппокамп, в целом, оказывает тормозное влияние на активность ГГНС, осуществляя контроль по механизму отрицательной обратной связи (L. Jacobson, R. Sapolsky, 1991).

Рассмотрим последовательность событий при развитии стресса. Под влиянием чрезвычайного раздражителя (стрессора) из мозгового вещества надпочечников и образований симпатической нервной системы усиливается выброс «аварийного» гормона адреналина. Повышается также активность норадренергической системы. Хотя ГЭБ препятствует попаданию в головной мозг адреналина и норадреналина, выделяемого окончаниями симпатических нервных волокон и мозговым веществом надпочечников, эти вещества способны проникать через ГЭБ в некоторых его участках – в так называемых циркумвентрикулярных областях. Адреналин и норадреналин вызывают активацию структур лимбико-ретикулярного комплекса, в частности миндалины и коры мозга. В результате этого происходит активация ГГНС, опосредованная возбуждающим медиатором - оксидом азота (NO) (S.M. McCann, 1997). Из паравентрикулярного ядра гипоталамуса выделяется кортикотропин-рилизинг фактор, запускающий выброс из гипофиза АКТГ, который увеличивает секрецию глюкокортикоидов корой надпочечников (К. Лишшак, Э. Эндречи, 1967). Эти гормоны, в частности кортизол, воздействуют на нейроны гиппокампа. В свою очередь он тормозит активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси по механизму отрицательной обратной связи.

Гормоны стресса провоцируют многообразные изменения в деятельности организма: развивается гипертрофия надпочечников, происходит инволюция вилочковой железы и лимфатических узлов, тормозится реакция воспаления, изменяется функциональное состояние ЦНС. (Подробное рассмотрение этих изменений выходит за пределы данной работы, а в этом разделе будут рассмотрены энергетические аспекты этой проблемы.)

Достижение адаптации при стрессе осуществляется прежде всего за счет перестройки энергетических обменных процессов в организме. Адреналин вызывает гипергликемию и торможение секреции инсулина. Снижение концентрации инсулина благодаря уменьшению антилиполитического эффекта обеспечивает интенсификацию липолиза под действием липолитических «стрессорных» гормонов. В результате этого энергетические потребности организма обеспечиваются за счет незетирифицированных жирных кислот. Даже

в мозге в качестве энергетического источника кроме глюкозы начинают использоваться продукты распада жирных кислот – кетоновые тела. Под влиянием кортизола усиливается глюконеогенез, структурным субстратом для которого являются главным образом аминокислоты. В целом, кортизол обладает катаболическим действием (В.М. Дильман, 1987). Защитные реакции при стрессе могут осуществляться при усилении кровотока, что обеспечивается повышением артериального давления под влиянием активации симпатoadrenalовой системы.

При стрессе закономерно изменяются функциональное состояние мозга и его энергетический метаболизм. С помощью ПЭТ у людей в этом состоянии выявлено повышение мозгового кровотока в различных отделах мозга, в частности в лобных областях (R. Soufer et al., 1998; M. Iadarola et al., 1998). Гормоны стресса глюкокортикоиды повышают возбудимость мозговых структур вплоть до снижения судорожного порога (К. Лишшак, Э. Эндреци, 1967). В гиппокампе при стрессе увеличивается активность глутаматергических нейронов, и этот эффект, по крайней мере отчасти, опосредован глюкокортикоидами, так как он уменьшается у животных с удаленными надпочечниками (B.S. McEwen, A.M. Magarinos, 1997). Глутамат является возбуждающим медиатором, который играет важную роль в процессах памяти. Это было показано, в частности на моделях посттетанической потенциации. Однако в повышенных концентрациях этот медиатор оказывает нейротоксическое действие, опосредованное избыточной активацией NMDA-рецепторов, накоплением внутриклеточного кальция и активацией Са-зависимых фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз. Под действием этих ферментов происходит деградация важнейших структур нейронов и их гибель. Нейротоксическое действие глутамата при повышении уровня глюкокортикоидов усиливается. Так, у животных в условиях естественного социального стресса, как и при хроническом введении им кортикостерона в дозе, соответствующей его повышению при стрессе, наблюдается развитие атрофических изменений в гиппокампе; результатом является нарушение процесса обучения, причем этот эффект наблюдается только у пожилых животных (S.R. Bodnoff et al., 1995). Повышенная концентрация глюкокортикоидов запускает в мозге процессы запрограммированной клеточной смерти – апоптоза.

При стрессе увеличивается роль гликолиза в энергетическом обмене. Этот фактор, а также использование мозгом в качестве энергетического субстрата кетоновых тел приводит к повышению концентрации кислых продуктов метаболизма в мозге (Н.А. Емельянов, И.А. Герасимова, 1990).

Снижение внутриклеточного рН нарушает работу дыхательной цепи митохондрий, что усиливает процессы свободно-радикального окисления (H. Nohl, V. Koltover, 1994). Кроме того, ацидоз повышает содержание внутриклеточного кальция и является фактором, способствующим апоптозу (E. Roberts, 1996; R. Gottlieb et al., 1996).

6.6.1. Исследование изменений параметров УПП мозга при стрессе, связанном с ожиданием сигнала тревоги

В нашем исследовании сравнивались параметры УПП у горноспасателей Подмосковья, работа которых связана с ликвидацией аварий в шахтах и характеризуется высоким уровнем стресса, и у контрольной группы здоровых испытуемых – строительных рабочих, чья профессиональная деятельность не сопряжена со значительным психоэмоциональным напряжением.

Характерной особенностью работы горноспасателей является ожидание сигнала "тревоги", - необходимостью внезапно и быстро переключаться с одного вида деятельности, как правило, безопасного, на другой вид, связанный с риском и опасностью для жизни при ликвидации аварии на шахтах. Постоянное ожидание сигнала тревоги приводит к развитию стресса («Методические указания по организации и проведению профессионального отбора оперативных работников военизированных горноспасательных частей», 1973).

Обследовано 13 горноспасателей (средний возраст $38,1 \pm 2,1$ лет) и 24 строительных рабочих того же возраста ($36,4 \pm 2,5$ лет). Кроме исследования УПП в обеих группах оценивали состояние вегетативной нервной системы, измеряя частоту сердечных сокращений, артериальное давление и индекс Кердо, величина которого позволяет судить о преобладании тонуса симпатической или парасимпатической нервной системы.

Анализ вегетативных показателей позволил подтвердить наличие стресса у горноспасателей. В этой группе пульс был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой нестрессированных здоровых людей того же возраста. У них был достоверно выше, чем в контроле, индекс Кердо, что свидетельствовало о большей активации симпатической нервной системы (табл. 6.1.). Показатели артериального давления в обеих группах достоверно не различались.

Таблица 6.1.

Вегетативные показатели у горноспасателей и в контрольной группе здоровых испытуемых

Вегетативные показатели	Группы	Средние значения	Ошибка средней	F-критерий	Уровень значимости (p)
Пульс	Горноспасатели	76,3	1,98	13,6	0,0008
	Контроль	65,3	1,85		
Индекс Кердо	Горноспасатели	-0,07	0,01	7,0	0,0128
	Контроль	-0,26	0,05		

У горноспасателей, находящихся в состоянии стресса, УПП был достоверно повышен во всех монополярных отведениях, отмечалось также увеличение усредненного УПП (рис. 6.8). Кроме того, у них выявлена корреляция между величиной индекса Кердо и уровнем потенциала в лобной области, измеренным монополярно ($r = 0,6$; $p < 0,05$). В контрольной группе нестрессированных здоровых испытуемых такой взаимосвязи не было.

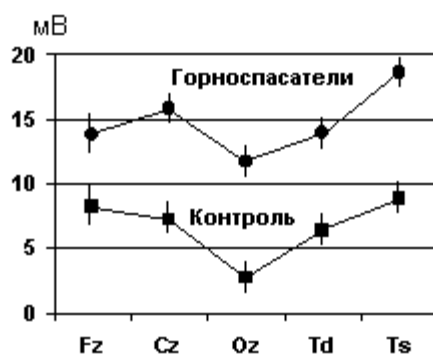


Рис. 6.8. УПП у горноспасателей и в контрольной группе здоровых испытуемых.

По оси ординат – значения УПП в мВ, по оси абсцисс – различные отведения УПП

Повышение УПП у горноспасателей, очевидно, связано с тем, что при стрессе усиливаются церебральный энергетический метаболизм и мозговой кровотоков, возрастает роль гликолиза и других метаболических путей, сопровождающихся накоплением в мозговых структурах кислых продуктов обмена. Достоверное повышение УПП отмечено во всех областях, кроме лобной, что свидетельствует об увеличении энергетического обмена и снижении рН в большинстве отделов мозга.

6.6.2. Предоперационный стресс

Практически все больные в период, непосредственно предшествующий операционному вмешательству, даже если угроза жизни мала, испытывают сильное волнение, и у них имеют место характерные признаки стресса. Показано, что в это время значительно перестраиваются биохимические процессы, электрическая активность головного мозга, а также целый ряд психофизиологических характеристик (Л.Р. Зенков, П.В. Мельничук, 1985). Естественно, что в этом случае энергетические процессы головного мозга значительно меняются, поскольку происходит активация ГГНС и связанные с этим явления.

Мы регистрировали УПП у 8 больных с пояснично-крестцовым радикулитом в возрасте 44 - 50 лет, находившихся в клинике нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Неврологическое обследование не выявило у них патологических изменений со стороны ЦНС. Измерение УПП осуществлялось в 17 отведениях по стандартной методике непосредственно перед премедикацией для оперативного лечения - декомпрессии корешков спинного мозга, сдавливавшихся грыжами дисков.

У больных имелись признаки эмоционального напряжения, связанные с предстоящей операцией. У всех УПП был существенно повышен по сравнению с возрастной нормой, кроме того, не наблюдалось достоверного повышения УПП в доминантном полушарии, по сравнению с субдоминантным (рис. 6.9).

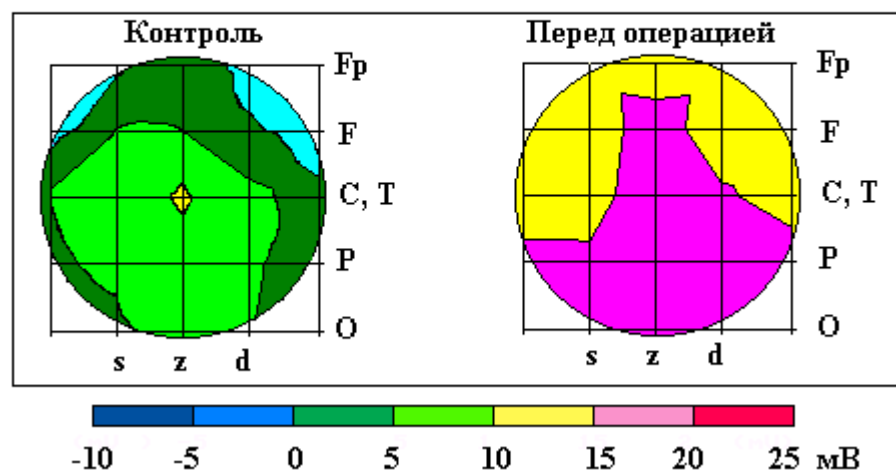


Рис. 6.9. Картирование УПП у больных с пояснично-крестцовым радикулитом перед операцией и в контрольной группе здоровых испытуемых.

Fp – нижнелобная, F – лобная, C – центральная, T – височная, P – теменная, O – затылочная области регистрации; s, z, d – левая парасагиттальная, сагиттальная и правая парасагиттальная линии соответственно. Для картирования использованы средние значения УПП по группам больных и здоровых испытуемых. Цветовая шкала УПП представлена в нижней части рисунка

Нарушения УПП у больных в состоянии предоперационного стресса имели значительное сходство с изменениями этого показателя у горноспасателей, ожидающих сигнал тревоги (см. раздел 6.6.1. Это указывает на однотипный характер изменений церебрального энергообмена, сопровождающийся закислением мозга при стрессах различной природы.

6.6.3. Исследование взаимосвязи между параметрами УПП головного мозга и уровнем гормона стресса кортизола

Для анализа причин изменений УПП при стрессе нами проводилось изучение взаимосвязи между уровнем гормона стресса кортизола и параметрами УПП мозга у 19 здоровых испытуемых обоего пола (15 женщин, 4 мужчин) пожилого возраста ($63,5 \pm 4,1$ года). Все испытуемые для исключения церебральной патологии проходили неврологическое и ЭЭГ-обследование.

УПП регистрировали в первой половине дня. Непосредственно перед нейрофизиологическим обследованием в тот же день натощак брали кровь для последующего определения кортизола. Оно производилось в сыворотке крови радиоиммунологическим методом в лаборатории клинической биохимии НЦПЗ РАМН О.А. Павловой.

Содержание кортизола в сыворотке крови в среднем составляло $451,1 \pm 55,3$ нмоль/л и не различалось достоверно у мужчин и женщин. Корреляции

между содержанием кортизола и вегетативными показателями (частотой пульса, величиной артериального давления и индексом Кердо) не наблюдалось.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) оценивались различия параметров УПП у испытуемых с низким, средним и высоким содержанием кортизола. В качестве критерия разделения на группы использовались значения нижнего и верхнего квартилей распределения величины кортизола. У испытуемых с высоким уровнем кортизола, как правило, имели место психотравмирующие ситуации: развод, смерть близких родственников.

При повышении содержания кортизола величина УПП достоверно увеличивалась в лобной, затылочной и правой височной областях, а также возрастал усредненный по всем отведениям УПП (рис. 6.10).

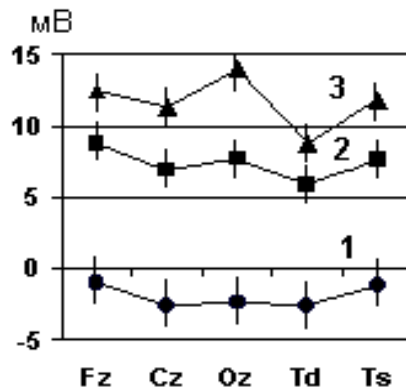


Рис. 6.10. УПП у пожилых здоровых испытуемых с (1) низким, (2) средним и (3) высоким содержанием кортизола в сыворотке крови.

По оси ординат – значения УПП, мВ, по оси абсцисс – отведения УПП

Полученные данные подтверждали представление о том, что активация ГГНС с повышением уровня кортизола сопровождается увеличением УПП, что, очевидно, является следствием перестройки церебрального энергетического метаболизма, ведущей к усилению гликолиза и развитию лактоацидоза в мозге.

За кисление мозга усиливает окислительный стресс, неблагоприятно сказывающийся на деятельности мозга, в особенности в пожилом возрасте. При старении повышение кортизола и УПП мозга связано с увеличением латенций поздних компонентов вызванных потенциалов, свидетельствующим о замедлении информационных процессов в полисинаптических афферентных системах мозга (Н.В. Пономарева с соавт., 1999).

Итак, под действием чрезвычайных раздражителей в организме развиваются адаптационные стрессовые реакции, направленные в первую очередь на мобилизацию энергетических ресурсов. Глюкокортикоидные гормоны, выброс которых опосредован активацией ГГНС, а также катехоламины запускают дополнительные пути энергообмена. В мозге усиливается кровоток, нарастает аэробное окисление глюкозы и гликолиз, в качестве энергетического субстрата кроме глюкозы используются кетоновые тела, что вызывает закисление нервной ткани и оттекающей от мозга крови. Независимо от вида стрессора у лиц, находящихся в ожидании сигналов тревоги, и при предоперационном стрессе выявлено достоверное повышение УПП, отражающее закисление мозга. Следует заметить, что гипервентиляция, которая

также является стрессом, сопровождается закономерным повышением УПП (раздел 6.4). Рост УПП связан с активацией ГГНС, о чем свидетельствует зависимость между УПП и уровнем кортизола. У людей в состоянии стресса преобладает тонус симпатической нервной системы. Взаимосвязь УПП в лобной области с индексом Кердо указывает на участие лобных отделов мозга в вегетативной регуляции.

Как уже говорилось стресс, с одной стороны, имеет адаптивное значение для организма, а с другой – может вызывать неблагоприятные последствия. Длительный ацидоз представляет опасность для нейронов, так как снижение рН нарушает работу дыхательной цепи митохондрий, что усиливает образование свободных радикалов кислорода. При окислительном стрессе увеличивается поступление кальция в нейроны, который активирует ферменты, вызывающие деградацию клеточных структур. При значительном ацидозе запускается апоптоз – запрограммированная клеточная смерть.

Применение метода регистрации и анализа УПП позволяет контролировать изменения КЩР, что может быть использовано для предотвращения повреждающего воздействия стресса на мозг.

6.7. Особенности энергетического обмена головного мозга спортсменов в ходе тренировочного процесса

УПП, отражающий энергетические процессы в мозге, может быть использован для оценки резервных возможностей спортсмена и прогноза спортивных достижений уже на стадии тренировок. Регистрация УПП совместно со стандартным набором биохимических показателей крови и мочи, функции внешнего дыхания, а также эргометрических характеристик проводилась у спортсменов Олимпийской сборной по академической гребле. Было обследовано 28 мужчин и 19 женщин в возрасте 22 - 28 лет. (В исследовании принимали участие сотрудники ИХФ АН Л.Л. Клименко, А.Ф. Конькова, А.А. Баба-Заде и др.) Показатели регистрировали до и после стандартной тренировочной нагрузки, требующей превышения порога анаэробного обмена (ПАНО). ПАНО представляет собой уровень физической нагрузки, выше которого энергетические запросы организма удовлетворяются частично, за счет анаэробного метаболизма. Переход через ПАНО при физической нагрузке вызывает существенное изменение функционального состояния, тогда как в покое и до определенного предела при двигательной активности у здоровых людей метаболизм обеспечивается за счет аэробных процессов. При очень больших нагрузках сердечно-сосудистая и легочная системы не обеспечивают аэробный обмен веществ, и метаболизм становится в значительной мере анаэробным. ПАНО является показателем, который интегрально характеризует мощность различных систем, обеспечивающих доставку и использование кислорода в организме. Величина ПАНО отражает также стрессоустойчивость, так как переход через ПАНО активирует ГГНС, запуская центральные механизмы стресса (K. de Meirleir et al., 1986).

6.7.1. УПП у мужчин-спортсменов до и после тренировочной нагрузки

Если сравнивать фоновое распределение УПП у спортсменов и мужчин того же возраста, входящих в контрольную группу, то непараметрические критерии выявляют достоверное снижение у спортсменов среднего УПП на 2,5 мВ. Относительно низкий УПП указывает на экономный, невысокий церебральный энергообмен у спортсменов до нагрузки.

Под влиянием тренировки в целом по группе не наблюдалось

статистически значимых изменений УПП, за исключением значений некоторых локальных потенциалов и УПП в биполярных отведениях. Во всех случаях изменения были негативны (А.А. Баба-Заде с соавт., 1989).

На рис. 6.11 представлены разности потенциалов после нагрузки за вычетом потенциалов до нагрузки у спортсменов мужчин.

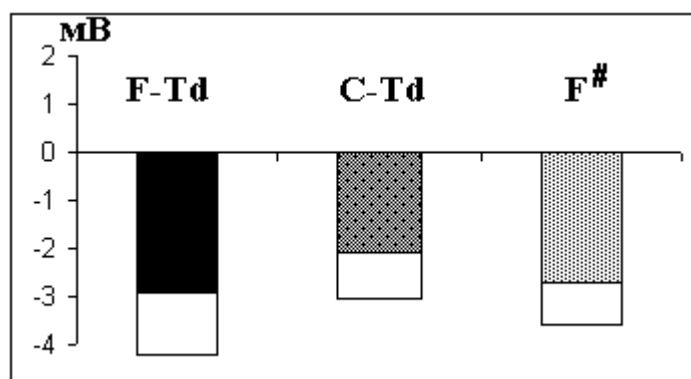


Рис. 6.11. Достоверные изменения средних параметров УПП мозга при нагрузке у спортсменов-мужчин.

По оси ординат - изменение УПП после нагрузки, окрашенные столбики - среднее арифметическое, неокрашенные - стандартная ошибка

Как видно из рис. 6.11, наибольшая динамика УПП при нагрузке наблюдалась в лобной, а также в правой височной и затылочной областях.

После нагрузки изменились биохимические показатели периферической крови: увеличилось содержание лактата на $5,1 \pm 0,46$, снизился рН на $0,21 \pm 0,0076$, примерно в 2,5 раза увеличилось соотношение $2\text{NH}_3/\text{N}$. Средняя величина ПАНО, приходящаяся на 1 кг массы, составляла $19,21 \pm 0,44$ ед.

Возникает вопрос, почему при увеличении лактата и существенном повышении кислотности крови под влиянием нагрузки УПП в среднем меняется незначительно? УПП, говоря в общем, отражает соотношение кислотности в крови, оттекающей от мозга, и в крови периферических сосудов. У спортсменов значительная физическая активность вызывает закисление периферической крови. Параллельно с этим высокая двигательная нагрузка на определенной стадии запускает центральные механизмы стресса, для которого характерна интенсификация церебральных энергетических процессов, сопровождающаяся увеличением кислотности в мозге (раздел 6.6). Увеличение продукции молочной кислоты мозгом при физической нагрузке показано экспериментально при исследовании на добровольцах, у которых оценивали концентрационные различия лактата в притекающей и оттекающей от мозга крови (K. Ide et al., 2000). Однонаправленная динамика рН в мозге и в периферической крови мало изменяет их соотношение, в результате чего и не возникает значительных изменений УПП.

У отдельных испытуемых УПП под влиянием нагрузки может изменяться по-разному. Если всех обследованных спортсменов разделить на 2 группы в зависимости от величины (больше или меньше 10 мВ) УПП после нагрузки, то между группами выявляются существенные различия в величине ПАНО, в исходных параметрах УПП и его реакциях на нагрузку.

В группе спортсменов с высоким усредненным УПП после нагрузки ($17,5 \pm 1,2$ мВ) по сравнению со спортсменами с низким УПП ($4,1 \pm 0,9$ мВ) ПАНО был значимо меньше. Величина ПАНО, приходящаяся на 1 кг массы, составляла соответственно $17,9 \pm 0,5$ и $20,2 \pm 0,6$ ед. У испытуемых с высоким

УПП после тренировки исходный УПП также был выше во всех областях, кроме лобных, а в процессе нагрузки наблюдался его дальнейший рост. Усредненный УПП до нагрузки в первой группе составлял $13,0 \pm 1,9$ мВ, во время тренировки он повышался на $4,5 \pm 1,7$ мВ. У спортсменов с низким УПП после нагрузки исходный УПП был достоверно ниже ($7,0 \pm 1,6$ мВ), при тренировке он уменьшался на $2,5 \pm 1,6$ мВ. Имелась положительная корреляция между исходным усредненным УПП и его изменениями при нагрузке ($r = 0,54, p = 0,003$).

ПАНО является показателем, позволяющим судить о физической подготовке спортсмена. Более низкий уровень ПАНО свидетельствует о худшей переносимости физических нагрузок и большей чувствительности к стрессу. Переход на анаэробный метаболизм и снижение рН крови вызывает выброс АКТГ (K. de Meirleir et al., 1986), что играет ключевую роль в активации механизмов стресса (раздел 6.6). При выраженном стрессе, когда рост кислотности в мозге более значителен, чем в периферической крови, УПП увеличивается в процессе нагрузки. Поэтому связь между низким ПАНО и ростом УПП представляется закономерной. Стресс в свою очередь может снижать психофизиологические возможности спортсмена, и чем он сильнее, тем ниже способность выполнять поставленную задачу. И, действительно, спортсмены с низким ПАНО развивали относительно низкую мощность. Это характерно для спортсменов с относительно низким анаэробным порогом и высоким УПП. Данные о положительной корреляции между исходным УПП и его динамикой при тренировке свидетельствуют о том, что высокий уровень церебрального энергетического обмена в до тренировки увеличивает вероятность стрессорной реакции на нагрузку.

При снижении УПП в процессе тренировки наблюдается обратная картина: кислотность в периферической крови нарастает более значительно, чем в мозге. У лиц с меньшим усредненным УПП, соответственно более низким уровнем церебральных энергозатрат и, как можно предполагать, более стрессоустойчивых, анаэробный порог был более высоким, и спортивные достижения также были выше. Поэтому закономерна положительная корреляция величины ПАНО с развиваемой спортсменом мощностью ($r = 0,41, p < 0,05$).

Данные о связи между ацидозом и неблагоприятными последствиями стресса при физической нагрузке используются для коррекции состояния спортсменов. Так, в двойном слепом исследовании, проведенном на нескольких сотнях спортсменов, показано, что употребление до нагрузки минеральной газированной воды, содержащей бикарбонат натрия, улучшающей буферные свойства крови, повышает переносимость нагрузки параллельно с уменьшением ацидоза крови (M. Rieu, 2000). Существуют и другие методы коррекции КЩР при физической нагрузке. Таким образом, УПП, как показатель КЩР, информативен для контроля функционального состояния спортсменов в ходе тренировок.

6.7.2. УПП у женщин-спортсменок до и после тренировочной нагрузки

Если сравнивать фоновое распределение УПП у женщин-спортсменок с контрольной группой здоровых женщин того же возраста, не занимающихся спортом, то статистически достоверные различия наблюдаются в правой височной области. У спортсменок значение УПП в этом отведении существенно выше ($10,1 \pm 1,4$ мВ) по сравнению с контрольной группой ($4,2 \pm 2,0$ мВ), что указывает на наличие стресса у спортсменок уже до нагрузки.

Под влиянием тренировки УПП в некоторых отведениях значимо

изменился: в лобной и центральной областях увеличился, а локальный потенциал в правой височной области уменьшился. Так же, как и у мужчин, величина усредненного УПП достоверно не изменилась (рис. 6.12).

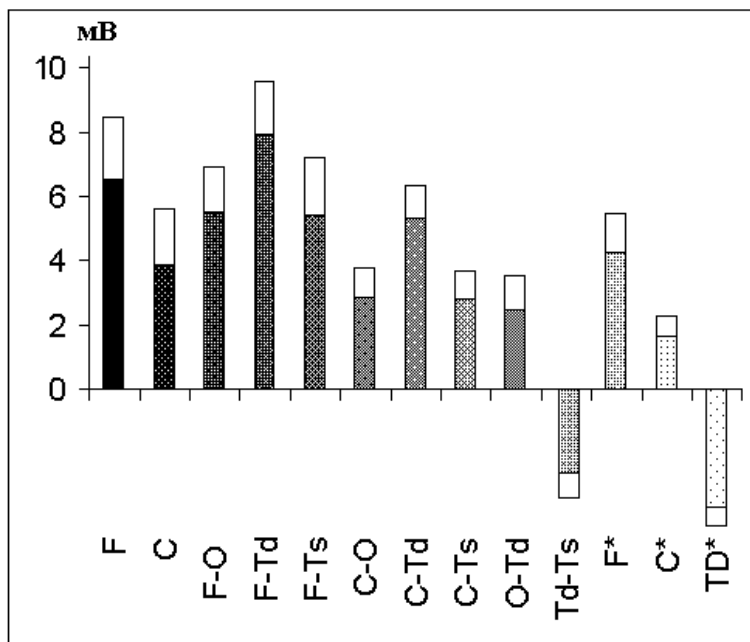


Рис. 6.12. Достоверные изменение параметров УПП после тренировочной нагрузки у женщин-спортсменок.

По оси ординат - изменения УПП после нагрузки, окрашенные столбики среднее арифметическое, неокрашенные - стандартная ошибка.

В отличие от мужчин, у женщин локальные потенциалы в лобной области под влиянием нагрузки повысились, увеличились межрегионарные различия в пределах одного полушария, тогда как межполушарные - сгладились. Это, а также повышение УПП в других областях, свидетельствует о большем росте энергетического метаболизма в мозге (большем стрессе), развивающимся под влиянием нагрузки у женщин, чем у мужчин, которая, если судить по биохимическим показателям (изменение лактата, рН в крови и др.), была примерно одинаковой по воздействию на организм. У женщин содержание лактата в крови увеличилось на $5,5 \pm 0,4$; рН снизился на $0,24 \pm 0,01$, увеличилось соотношение $2\text{NH}_3/\text{N}$ в $2,68 \pm 0,26$ раза. Однако средняя величина ПАНО, приходящаяся на 1кг массы тела, у женщин была ниже, чем у мужчин и составляла $15,1 \pm 0,46$ ед. Это указывало на меньшие энергетические резервы женщин по сравнению с мужчинами. Показатель ПАНО/кг коррелировал с выполненной спортсменками работой, приходящейся на 1 кг массы ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Женщины, как и мужчины, были разделены на две группы в зависимости от величины (меньше или больше 10 мВ) усредненного УПП после нагрузки. Средние значения УПП составляли в группах $3,1 \pm 1,4$ и $18,3 \pm 1,2$ мВ соответственно. Аналогично закономерностям, выявленным у мужчин, у женщин в этих группах имелись существенные различия в величине ПАНО, в исходных параметрах УПП и в реакции УПП на нагрузку. В группе с низким УПП после нагрузки исходные значения усредненного УПП также были низкими ($5,6 \pm 2,2$ мВ), а при нагрузке происходило их дальнейшее снижение. В группе с высоким УПП после тренировки, исходные значения УПП были

достоверно выше ($12,7 \pm 1,3$ мВ), а при нагрузке наблюдалось их увеличение. ПАНО, приходящийся на 1 кг массы тела, был значимо выше в группе с низкими средними значениями УПП и составлял $16,1 \pm 0,5$ ед по сравнению с группой с высокими средними значениями УПП, в которой ПАНО был равен $14,3 \pm 0,6$ ед.

Таким образом, у женщин, также как у мужчин, имеется связь между подъемом постоянных потенциалов мозга и переходом на анаэробный метаболизм. При стандартной физической нагрузке и низком ПАНО закисление оттекающей от мозга крови более значительно, чем периферической крови, что проявляется в повышении УПП. При высоком ПАНО и той же нагрузке наблюдается обратная зависимость, и УПП имеет тенденцию к снижению. Повышенный риск нарастания УПП в процессе тренировки имеют те спортсменки, у которых уже до нагрузки регистрируются высокие значения УПП.

Однако реакция на нагрузку у женщин в определенной степени отличается от аналогичной реакции у мужчин. Спортсменки имеют более низкий анаэробный порог, что, очевидно, обусловлено особенностями легочной и сердечно-сосудистой систем. У них еще до нагрузки присутствуют признаки стресса: УПП повышен в правой височной области. При нагрузке возникают позитивные сдвиги УПП, т. е. наблюдается рост церебральных энергозатрат. По-видимому, женщины в данной выборке, в целом, меньше готовы к предъявляемой нагрузке, по сравнению с мужчинами.

6.7.3. Корреляционный анализ УПП и биохимических показателей периферической крови у спортсменов

В принципе, в состоянии покоя прямой причинно-следственной связи между характеристиками УПП и биохимическими показателями энергетического обмена в периферической крови может и не быть. Несмотря на всю значимость для величины УПП концентрации водородных ионов, прямая корреляция между УПП и рН периферической крови может отсутствовать, поскольку неизвестным остается вопрос о содержании водородных ионов в оттекающей от мозга крови. С другими показателями энергетического обмена в периферической крови положение еще менее определено. При отсутствии нагрузки у обычных людей стабильность биохимических показателей обеспечивается буферными системами и другими механизмами регуляции, а параметры УПП могут отражать особенности церебрального метаболизма, прямо не связанного с биохимическими характеристиками периферической крови. Однако у спортсменов, находящихся длительное время в условиях непрерывных физических нагрузок, биохимические показатели периферической крови, как и выполняемая ими работа, находятся в зависимости от уровня стресса, который влияет и на биохимическую кинетику и на достижения спортсмена. Если какое-либо спортивное мероприятие является особо значимым для спортсмена, а необходимые в таких случаях психокоррекционные мероприятия не были проведены, то УПП у таких спортсменов значительно повышался. При этом, как уже говорилось, ПАНО снижался и обычно результаты таких спортсменов были ниже тех, которые показывали спортсмены с менее выраженным стрессом. Поэтому в случае стрессорных нагрузок возможны статистически достоверные корреляционные связи между УПП и некоторыми биохимическими показателями периферической крови.

Нами были выявлены многочисленные корреляции между различными показателями УПП до и после нагрузки и рядом биохимических характеристик у спортсменов. Однако анализ корреляционных матриц у мужчин и женщин

свидетельствует о том, что нет однозначной связи между характеристиками УПП и биохимическими показателями, поскольку у мужчин и женщин эти связи существенно отличаются. Кроме того, закономерности корреляционных отношений, свидетельствующих о связях биохимических показателей между собой, значительно различаются у мужчин и женщин, т.е. закономерности биохимической кинетики у них различны. Можно думать, что это обусловлено как половыми различиями, так и изначально разным уровнем стресса.

У мужчин и женщин относительно мало совпадающих коэффициентов парной корреляции между УПП и биохимическими показателями. Но в тех случаях, когда такое совпадение имеет место, значения коэффициентов корреляции близки по величине и одинаковы по знаку (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Корреляционные связи между характеристиками УПП и биохимическими показателями общие для спортсменов мужчин и женщин

	До нагрузки		После нагрузки	После-до нагрузки
	С-О	С-Td	<i>F#</i>	О-Td
АМФ м	0,42	0,46		
АМФ ж	0,47	0,48		
pH м			-0,53	
pH ж			-0,47	
P _{un} м				0,58
P _{un} ж				0,52

F# - локальный потенциал в лобной области, С-О, С-Td, О-Td – разности УПП между С – центральной, О – затылочной, Td – правой височной областями. АМФ – аденозинмонофосфат; P_{un} - фосфор неорганический; м - мужчины, ж - женщины.

Как видно из табл. 6.2, имеется три устойчивых корреляционных связи между биохимическими показателями и УПП. Из них наиболее значимой и практически полезной является связь между pH и *F#* (локальный УПП в лобной области). Видимо лобные области в большей мере, чем другие, чувствительны к стрессу, вызванному смещением кислотно-щелочного равновесия крови в кислую сторону. Известна важная роль лобной коры, в особенности, орбитальных ее отделов в регуляции гомеостаза (А.М. Вейн с соавт., 1981). В условиях стресса именно УПП в лобной области коррелирует с величиной индекса Кердо, характеризующего тонус вегетативной нервной системы (раздел 6.6). Найденная корреляционная зависимость указывает на то, что в условиях высоких двигательных нагрузок именно передние отделы мозга работают в особенно интенсивном режиме, обеспечивающим целенаправленную активность спортсмена.

6.7.4. УПП мозга и прогноз спортивных достижений

Каков может быть реальный вклад исследуемых характеристик УПП в прогностическую оценку возможности спортсмена достигнуть определенной мощности физических усилий, а также в прогноз величины ПАНО при выполнении тренировочных нагрузок?

Проведенный нами анализ показал, что и у мужчин, и у женщин высокие значения УПП после нагрузки (усредненный УПП > 10 мВ) указывают на худшую переносимость физических нагрузок, более низкий анаэробный порог и склонность к стрессовым реакциям. Такие спортсмены и до нагрузки имеют более высокий усредненный УПП, а в процессе тренировки наблюдается его дальнейшее увеличение.

Если регистрировать УПП наряду с биохимическими показателями крови (АТФ, АМФ, АДФ, лактат, рН, NH₃), характеристиками сердечно-сосудистой системы, температурой тела, то можно достаточно точно оценить физическую форму спортсмена и энергетические возможности его организма. Множественный регрессионный анализ позволил выявить, что использование всей совокупности исследованных параметров дает возможность с высокой точностью описывать ПАНО и развиваемую спортсменом мощность с помощью линейных уравнений регрессии.

Так, прогноз максимальной мощности, которую разовьет спортсмен, можно сделать достаточно точно с помощью множественного регрессионного анализа. При этом мерой такой связи является коэффициент множественной корреляции (R) и квадрат этой величины. Последняя характеристика показывает долю факторов, реально влияющих на поведение зависимой величины и включенных в уравнение регрессии.

Если в качестве независимых величин взять совокупность антропометрических, биохимических и электрофизиологических данных, то такой прогноз будет достаточно высоким. Для развиваемой спортсменом мощности $R = 0,97$, $R^2 = 0,84$. Без характеристик УПП прогноз будет менее точным: $R = 0,83$, $R^2 = 0,69$.

Некоторые закономерности могут быть получены и при вычислении линейной корреляции между двумя переменными.

После нагрузки ПАНО коррелирует с УПП во всех монополярных отведениях и с усредненным УПП (табл. 6.3).

Таблица 6.3

Коэффициенты корреляции между показателями УПП и ПАНО у спортсменов-мужчин до и после нагрузки

	До нагрузки		После нагрузки					
	C	O	{УПП }	F	C	O	Td	Ts
ПАНО	-0,39	-0,42	-0,47	-0,44	-0,55*	-0,45	-0,42	-0,44
ПАНО/ кг массы			-0,39		-0,48*	-0,42	-0,38	-0,42

В таблице указаны только достоверные коэффициенты корреляции $r < 0,05$, *отмечены коэффициенты корреляции при $r < 0,01$. {УПП} – усредненный УПП, остальные обозначения те же

Наиболее значимая отрицательная корреляция наблюдается между ПАНО и УПП после нагрузки в центральном отведении, что можно использовать для предварительного, преимущественно качественного, прогноза ПАНО.

Таким образом, УПП повышает точность прогноза мощности, развиваемой спортсменами при нагрузке, кроме того характеристики УПП можно использовать и отдельно от других показателей для предварительной оценки резервных возможностей организма. УПП позволяет характеризовать стрессоустойчивость, так как его величина тесно связана с анаэробным порогом, переход через который при нагрузке сопровождается активацией механизмов адаптации. При стрессе, возникающем при переходе на анаэробный обмен веществ, УПП после нагрузки нарастает. Такая реакция более вероятна у людей с высоким УПП до нагрузки, что, вероятно, обусловлено состоянием хронического стресса.

Заключение

Повышение функциональной активности мозга сопровождается увеличением церебрального энергетического метаболизма и мозгового кровотока. При небольших изменениях обмена дополнительно образовавшийся CO_2 вымывается усиленным кровотоком, и рН в мозге не меняется или даже повышается. В таких случаях, например при сенсорной стимуляции, изменения УПП носят разнонаправленный характер. Наблюдается отрицательная корреляция между исходным УПП и его изменениями под влиянием нагрузки, что указывает на регуляцию КЦР мозга по механизмам отрицательной обратной связи.

При более выраженном нарастании энергетического обмена усиление кровотока не компенсирует образование угольной кислоты, и рН мозга снижается. Значительный рост функциональной активности, например при стрессе, сопровождается дополнительным усилением анаэробного гликолиза, и в результате повышенной продукции молочной кислоты развивается лактоацидоз. В этих случаях УПП мозга закономерно увеличивается. Достоверное повышение УПП, связанное с нарастанием уровня кортизола, наблюдается при стрессах различного генеза. При больших физических нагрузках повышение УПП указывает на снижение стрессоустойчивости и низкую величину анаэробного порога. При гипервентиляции в результате спазма мозговых сосудов и гипоксии мозга также развивается церебральный лактоацидоз и УПП повышается. Сдвиги УПП при гипервентиляции могут варьировать, значительный рост УПП, как правило, связан с появлением пароксизмальной медленноволновой активности на ЭЭГ.

Избирательное увеличение УПП в левой височной и центральной областях выявлено при чтении, а в левой височной, центральной и затылочной областях - при пересказе прочитанного текста. Во всех этих случаях имеет место локальный или генерализованный церебральный ацидоз.

Аномально высокая активность мозга при нагрузках является признаком нейрофизиологической нестабильности, которая может быть связана с церебральной патологией. Исследование реактивности УПП во время гипервентиляции и выполнении мнестических тестов может иметь

диагностическое значение при заболеваниях, сопровождающихся снижением порога судорожной готовности, а также при атрофических процессах.

Тесная связь между активацией структур мозга и изменениями энергетического обмена при функциональных нагрузках позволяет использовать методы исследования энергетического обмена (ПЭТ, ОЭКТ, МРТ) для функционального картирования при изучении организации церебральных функций. Этим же целям служит и картирование распределения постоянных потенциалов мозга. По сравнению с визуализацией церебральной активности с помощью ЭЭГ и вызванных потенциалов картирование изменений КЩР несет дополнительную информацию об энергетическом обеспечении исследуемых функций. Следует заметить, что само по себе увеличение или снижение УПП и соответственно КЩР не дает однозначной оценки интенсивности церебрального энергетического обмена. Если увеличение УПП не сопровождается усилением мозгового кровотока, то это объясняется переходом нервной ткани на анаэробное окисление как это бывает в норме при гипервентиляции, а также при некоторых видах мозговой патологии (см. далее). В тех случаях, когда при росте УПП мозговой кровотока также усиливается, как это бывает в норме при активации мозговых структур, то есть все основания утверждать, что при этом церебральный энергообмен повышается.

Глава 7

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Оценка церебральных энергетических процессов представляет большой клинический интерес. Нарушения энергообмена играют значительную роль в развитии сосудистых и атрофических заболеваний мозга, влияют на течение неврологических расстройств. Широкое применение в терапии нервных и психических заболеваний нашли препараты, влияющие на энергетический обмен. В настоящее время исследование метаболизма глюкозы и мозгового кровотока с помощью ПЭТ, ОЭКТ, ЯМР и других методов компьютерной визуализации энергетических процессов находит все более широкое применение в клинической практике.

В настоящей главе изложены результаты применения анализа УПП мозга, а также данные методов компьютерной визуализации биохимических процессов для оценки изменений церебрального энергетического метаболизма при заболеваниях ЦНС.

7.1. Изменения церебрального энергетического обмена у больных заиканием и их динамика при лечебных гипнотических воздействиях

Невротические расстройства часто сопровождаются энергетическим дефицитом, который может возникать на разных стадиях развития заболевания. Современные методы оценки энергетического обмена создали необходимые предпосылки для углубленного изучения этой проблемы.

7.1.1. Нарушения энергетического обмена при заикании

Заикание характеризуется расстройством темпа, ритма и плавности речи. Выявлено, что с развитием заикания связаны три гена, контролирующие уровень дофамина в мозге (D. Comings et al., 1996). Они связаны также с синдромами гиперактивности, дефицита внимания и Жилия де ля Туррета. Однако наличие этих генов само по себе недостаточно для развития заикания. Необходим пусковой фактор, в качестве которого часто выступает эмоциональный стресс. В результате нарушается взаимодействие между структурами коры и подкорковыми образованиями.

Возникновение заикания возможно также на фоне органического поражения мозга. Описаны случаи заикания вследствие гематомы в правой височной доле (U. Nadar et al., 1991). Когда повреждение локализовано в левом полушарии, кроме заикания у пациентов может наблюдаться афазия.

У больных заиканием даже при отсутствии органического поражения ЦНС выявляются изменения регионарного кровоснабжения мозга, которые, как правило, характеризуются волнообразностью и обратимостью. Изменения мозгового кровообращения имеют место не только при заикании, но и при других неврозах, что дезорганизует деятельность нервных образований и играет важную роль в патогенезе расстройств. При заикании обнаружено снижение ЛМК в структурах, ответственных за беглость речи, – левой верхней и средней височных областях (B.C. Watson et al., 1992). Однако другие авторы не выявили изменений ЛМК у больных заиканием при отсутствии речевой нагрузки (R. Ingham et al., 1996).

Патогенез заикания обусловлен нарушением межцентральных, в том числе и межполушарных отношений. Показано, что система, отвечающая за беглость речи, включает нервные центры правого и левого полушария, а также нигростриарные структуры (Y. Lebrun et al., 1987).

A.R. Braun et al. (1997) обнаружили, изучая локальный мозговой кровоток с помощью ПЭТ, что в развитии заикания играют роль нарушения функциональной межполушарной асимметрии. Если в норме произнесение слов вызывает усиление кровотока в левом полушарии, то у больных заиканием кровоток нарастает в правой гемисфере или билатерально. Кроме того, произнесение слов пациентами с логоневрозом сопровождается избыточной активацией передних отделов мозга при недостаточной активации постероландических областей.

Известно, что в развитии неврозов существенную роль играет лактоацидоз, который может провоцировать усиление тревоги и возникновение панических атак. Поэтому представляет интерес выяснить, в какой мере логоневроз сопровождается устойчивыми нарушениями КЩР мозга. К сожалению, в доступной литературе нам не удалось найти данных о КЩР мозга у больных

заиканием, полученных с помощью методов компьютерной визуализации биохимических процессов.

Исследование УПП проведено нами совместно с И.И. Разыграевым и В.И. Клоповым у 26 больных логоневрозом в возрасте от 13 до 33 лет. Все больные были разделены на две группы: 13 - 20 и 21 - 33 года. Контрольные группы (20 и 25 человек) состояли из здоровых испытуемых того же возраста, что и больные логоневрозом. У больных логоневрозом по данным дисперсионного анализа отмечалось повышение усредненного УПП и УПП в монополярных отведениях. Больные логоневрозом 13-20 лет по сравнению с пациентами 21-33 лет имели достоверно более высокие значения УПП во всех монополярных отведениях, кроме лобного, различия также существовали в биполярных отведениях, связанных с затылочной областью. В группе больных 13-20 лет отличия от нормы УПП в лобном монополярном отведении не достигали статистической значимости. Результаты картирования УПП больных логоневрозом и контрольной группы испытуемых приведены на рисунке 7.1.

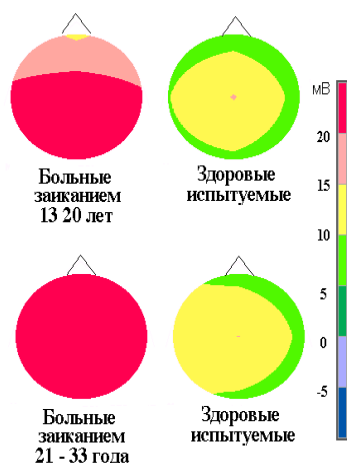


Рис. 7.1. Картирование УПП у больных логоневрозом разного возраста и в контрольных группах здоровых испытуемых.

Справа – цветовая шкала УПП. Для картирования использованы средние значения УПП по группам больных и здоровых испытуемых

Повышение УПП при заикании свидетельствует о снижении рН в большинстве областей мозга. Предполагаемый механизм этого процесса связан с усилением роли анаэробного окисления и нарастанием вследствие этого лактата и других кислых продуктов обмена на границе ГЭБ. При ацидозе нарушается работа дыхательной цепи митохондрий и усиливается образование свободных радикалов кислорода. Кроме того, под влиянием лактата в астроцитах снижается концентрация антиоксиданта глутатиона, в результате чего также повышается уровень окислительного стресса как в астроцитах, так и в нейронах (Y. Kouyama et al., 2000). Закисление мозга при логоневрозе может являться следствием стресса (раздел 6.6)), а также изменений регуляции локального мозгового кровотока. Лактоацидоз провоцирует возникновение тревоги, что усиливает речевые нарушения у пациентов (R.A. Buist, 1985). Увеличение УПП выявлено и при других видах невротических расстройств (Е.А. Корабельникова с соавт., 2000).

Рассмотрим более подробно индивидуальные особенности параметров УПП у больных заиканием. У большинства из них встречалось два вида нарушений:

уже упомянутый рост УПП в монополярных отведениях и изменение локального УПП в правой височной области, который чаще был выше нормы, хотя примерно в трети случаев всех нарушений УПП в этой области снижался. В целом, в группе больных дисперсия значений локального УПП в правой височной области была достоверно больше, чем в норме. Этот факт говорит о двух типах нарушений энергетического обмена в височной области, вероятно из-за нарушения ЛМК. У больных заиканием с повышением локального УПП в правой височной области наиболее выражены недостаточность кровообращения и накопление лактата. У больных с уменьшением УПП ниже нормы, вероятно, имеет место снижение активности нейронов в этой области.

Итак, заикание является церебральной патологией, развитие которой зависит от генетических и средовых факторов. Важную пусковую роль в манифестации заикания играет стресс. У больных в результате дисфункции дофаминергических систем мозга и их взаимодействия с другими нейротрансмиссивными системами нарушаются межполушарные и корково-подкорковые отношения. По данным анализа УПП, при заикании отмечается нарушения КЩР и закисление мозговых структур, что может способствовать поддержанию высокого уровня тревоги.

7.1.2. Динамика церебрального энергетического обмена у больных заиканием при гипнозе

Прихотерапия и, в частности гипноз, достаточно эффективны в лечении логоневрозов. Снимая стресс и тревогу, психотерапия позволяет уменьшить речевые нарушения у больных. В последние годы с помощью изучения ЭЭГ и локального мозгового кровотока выяснены некоторые механизмы влияния гипноза на мозг. При гипнозе происходит увеличение ЛМК во многих отделах мозга: в затылочных, теменных, прецентральных, префронтальных областях и в передних отделах поясной извилины (P. Maquet et al., 1999). Параллельно с увеличением кровотока в затылочной области нарастает дельта-активность ЭЭГ (P. Rainville et al., 1999). На основании этого авторы заключают, что изменение сознания при гипнозе может быть обусловлено снижением уровня arousal и облегчением возникновения зрительных образов. Повышение кровотока в лобной области они связывают с процессами памяти и переоценкой перцептивного опыта.

Гипноз проводился психотерапевтом И.И. Разыграевым у всех обследованных больных с заиканием. Во время гипноза осуществлялся мониторинг УПП. Под влиянием гипноза происходило УПП достоверно ($p < 0,05$) снижался в центральной, правой и левой височных областях. Выявлено также уменьшение усредненного УПП (рис. 7.2). Компенсаторные перестройки интенсивности энергетического обмена наблюдались не только в левой, но и в правой височной области, ответственной за просодическую речь.

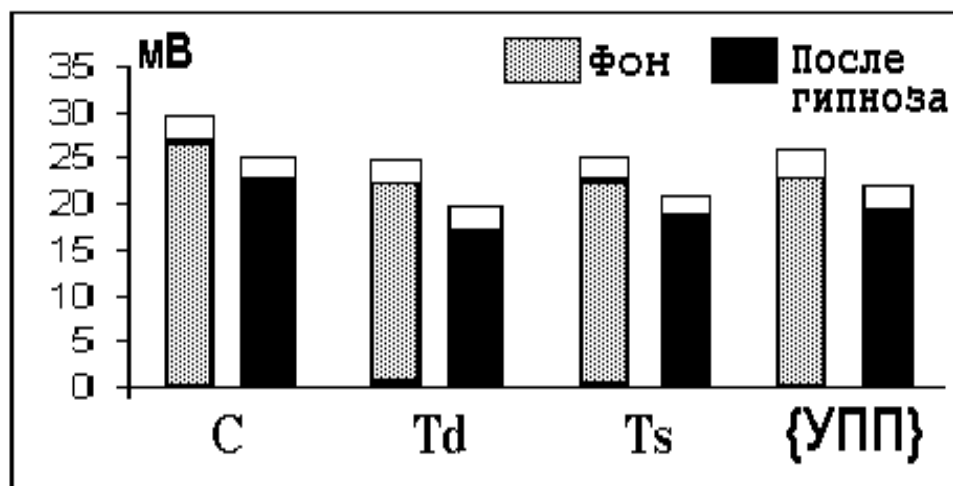


Рис.7.2. Статистически достоверные изменения УПП у больных заиканием под влиянием гипноза

Окрашенные столбики – средние значения УПП, прямоугольники над ними – стандартная ошибка. По оси ординат значение УПП в милливольтгах, по оси абсцисс – области регистрации и усредненный УПП - {УПП}. Представлены объединенные данные по двум возрастным группам больных.

При гипнозе у больных уменьшались отличия параметров УПП от нормы. Особенно заметная положительная динамика наблюдалась в старшей возрастной группе. На основании данных о динамике УПП можно полагать, что гипноз способствует нормализации энергетического обмена и КЩР в мозге больных заиканием. Это, наряду с психологическим воздействием, способствует снижению уровня тревоги, что играет роль в уменьшении речевых расстройств при заикании.

Таким образом, у пациентов, страдающих логоневрозом, выявлено умеренное повышение УПП, возникающее вследствие множественных причин, вероятно, вызывающих частичный переход на анаэробный путь энергетического обмена. У многих пациентов такие нарушения преобладали в височных областях. Гипнотическое внушение приводило к улучшению параметров УПП, что, по-видимому, связано с нормализацией КЩР в мозге.

7.2. Церебрального энергетического обмен у больных наркоманиями и их динамика при лечебных гипнотических воздействиях

В последнее время большое внимание уделяется профилактике и лечению наркоманий, которые связаны с употреблением различных веществ (опиоидов, каннобиоидов, галлюциногенов и др.) вызывающих патологическое пристрастие и оказывающих токсическое влияние на мозг. Одним из патогенных факторов является нарушение кислотно-щелочного баланса в нервной ткани. Поэтому можно предполагать, что анализ УПП будет информативным для оценки тяжести заболевания.

7.2.1. Церебральный энергетический обмен при наркоманиях

Под влиянием наркотических веществ деятельность головного мозга значительно меняется. F.E. Pontieri et al. (1997) показали, что первоначально употребление героина – наркотического вещества, производного морфина, вызывает депрессию церебрального энергетического метаболизма. При

длительном применении героина у чувствительных к нему крыс возникает активация обмена веществ в базальных ганглиях.

У наркоманов, применявших героин, развивается спонгиозная лейкоэнцефалопатия с преимущественным накоплением лактата в белом веществе. У таких больных часто имеет место митохондриальная дисфункция. Исследования ОЭКТ показали, что у 80% наркоманов в той или иной мере нарушен мозговой кровоток и повышен уровень лактата (J.D. Christensen et al., 1996; A.R. Kriegstein, 1999). Переход на анаэробное окисление связан с недостаточным обеспечением мозга кислородом. S.N. Andersen; K. Skullerud (1999) обнаружили у пациентов, применявших героин, повреждение мозга, особенно базальных ганглиев, по типу ишемии. Поэтому понятно, что интенсивность энергетического обмена у больных наркоманиями существенно отличается от нормы, и это может сопровождаться изменениями УПП мозга.

Обследовано 15 наркоманов обоего пола в возрасте от 17 до 29 лет (средний возраст $23,8 \pm 2,3$ лет), употреблявших в течение нескольких лет героин. Исследования проводились нами совместно с И.И. Разыграевым и В.И. Клоповым.

Рассмотрим сначала результаты картирования УПП в группе наркоманов по сравнению с контрольной группой здоровых людей (рис.7.3).

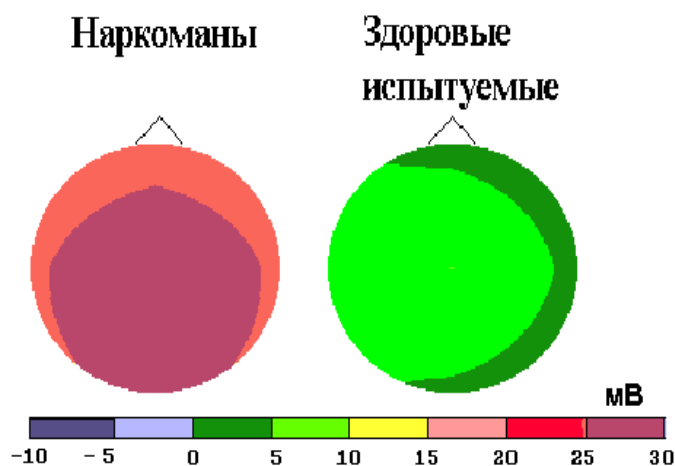


Рис. 7.3. Распределение УПП у наркоманов и в контрольной группе здоровых испытуемых.

Внизу – цветовая шкала УПП

Значения УПП в монополярных отведениях и усредненный УПП представлены в табл. 7.1

Таблица 7.1.

Параметры УПП у больных наркоманиями и в контрольной группе здоровых испытуемых того же возраста

Показатели УПП	Среднее УПП (мВ) у больных наркоманией	Среднее УПП (мВ) в норме	Уровень значимости различий
F	21,6	8,9	0,004071
C	31,1	15,1	0,000014
O	26,6	8,6	0,000005
TD	24,2	7,1	0,000056
TS	24,6	9,7	0,000301
{УПП}	25,6	9,9	0,000032

Условные обозначения см. раздел 4.5

Из табл. 7.1 и рис. 7.3 видно, что УПП во всех монополярных отведениях, а также усредненный УПП у больных в 2 - 3 раза выше, чем в контрольной группе. Нарушения встречались у большинства наркоманов, при этом увеличение усредненного УПП примерно у половины испытуемых превышало норму более чем на два стандартных отклонения. Анализ отклонений от нормы у отдельных больных показал, что локальные потенциалы в центральной области во многих случаях также значительно превышали норму. При этом локальные потенциалы в левой височной области у них часто были снижены по сравнению со здоровыми испытуемыми. У трети пациентов были инвертированы межполушарные отношения.

Таким образом, при наркоманиях наиболее типичным является рост УПП во всех монополярных отведениях. Эти данные свидетельствуют о значительных нарушениях энергетического обмена и развитии ацидоза в нервной ткани. У трети больных наблюдалась инверсия межполушарных отношений, характерная для стресса или повреждения мозга.

7.2.2. Изменения церебрального энергетического обмена у больных наркоманиями при гипнозе

Гипносуггестивное воздействие направлено в первую очередь на нормализацию психической деятельности пациентов. В какой мере у таких больных возможна коррекция метаболических процессов при психотерапии – этот вопрос остается одним из наименее изученных. Под влиянием гипноза наблюдались некоторые закономерные сдвиги УПП (рис.7.4).

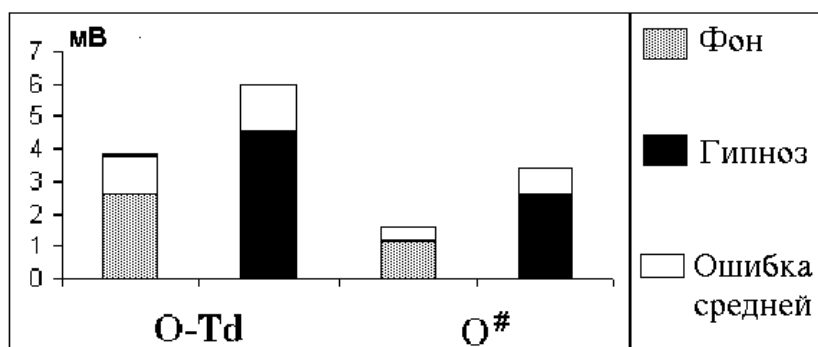


Рис. 7.4. Динамика УПП у больных наркоманиями при гипнозе.

O-Td - разность УПП между затылочным и правым височным отведениями, O# - локальный УПП в затылочной области

Из рис. 7.4 видно, что под влиянием гипноза локальный УПП в затылочном отведении достоверно возрос. Кроме того, изменилось соотношение между УПП в затылочном и правом височном отведениях.

Во время гипноза монополярные характеристики УПП, отличающиеся от нормы, мало изменились (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Достоверно отличающиеся от нормы параметры УПП у больных наркоманиями во время гипноза

Показатели УПП	Средние значения УПП в группе больных наркоманией во время гипноза	Уровень значимости отличий от нормы
F	21,4	0,002868
C	31,0	0,000005
O	27,7	0,000000
Td	23,4	0,000044
Ts	23,5	0,000476
F-O	-6,2	0,023932
O-Ts	4,20	0,028357
{УПП}	25,4	0,000013
O#	2,30	0,024939

Условные обозначения см. раздел 4.5

К тем различиям, которые существовали до гипноза, добавились значения локального потенциала в затылочной области и биполярные разности УПП, также связанные с затылочной областью.

Если сравнить индивидуальные характеристики УПП во время гипноза с контролем, то выясняется, что отклонения тех или иных показателей от нормы имели все больные. В общем, можно сказать, что те характерные отличия, которые наблюдались до гипноза, еще более усилились: это повышение УПП в монополярных отведениях, свидетельствующее о закислении мозга, локальное нарастание УПП в центральной области и снижение активности в левом доминантном полушарии. У большинства больных при гипнозе к тому же отмечены высокие значения локального УПП в затылочной области. Возможно, это вызвано тем, что под влиянием гипноза в затылочных (зрительных) областях коры происходит интенсификация энергетического обмена, связанная с возникновением зрительных образов (P. Rainville et al., 1999). У больных наркоманиями это приводит к еще большему нарастанию лактоацидоза, который сопровождается ростом УПП.

Таким образом, у большинства больных наркоманиями не происходит нормализации УПП при гипнозе, что свидетельствует о сохранении имеющихся нарушений КЩР. Видимо, гипноз хотя и оказывает лечебное воздействие на наркоманов сам по себе не достаточен для нормализации церебральных метаболических процессов. Нарушения энергетического обмена при наркоманиях имеют более выраженный и стойкий характер, чем при заикании.

7.3. Энергетический обмен мозга при болезни Альцгеймера

Нарушения энергетического обмена играют существенную роль в развитии болезни Альцгеймера (БА) - атрофического заболевания головного мозга, возникающего в позднем возрасте и приводящего к тотальному слабоумию. Болезни свойственно постепенное мало заметное начало в возрасте 40-90, но чаще после 65 лет, относительно медленное, но неуклонно прогрессирующее течение с постепенным снижением памяти, распадом высших психических (когнитивных) функций и психической деятельности в целом (G. McKhann et al., 1984; С.И. Гаврилова с соавт., 1992). Патоморфологически БА характеризуется атрофией и аномально высокой плотностью сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков (Z.S. Khachaturian, 1985).

БА является гетерогенным заболеванием, различные формы которого отличаются по клинической картине, генетике и особенностям патогенеза. Выделяют БА с ранним (в возрасте до 65 лет) и поздним началом (в возрасте 65 лет и старше), которым по ранее существовавшей отечественной классификации соответствовали болезнь Альцгеймера и сенильная деменция альцгеймеровского типа (СДАТ) (С.И. Гаврилова с соавт., 1992). БА с ранним началом называют также БА пресенильного типа.

Этиопатогенез БА сложен и до конца не выяснен, однако не вызывает сомнения, что в развитии заболевания ведущими являются генетический и возрастной факторы. Их влияние на патогенез БА в значительной мере опосредуется изменениями церебрального энергетического обмена.

7.3.1. Роль изменений церебрального энергетического обмена в патогенезе болезни Альцгеймера

Нормальное старение мозга сопровождается легким, но постоянным снижением образования энергии в мозге вследствие изменения работы различных систем, участвующих в церебральном энергообеспечении. Возникает уменьшение мозгового кровотока, повреждается ГЭБ, снижается метаболизм глюкозы и O_2 , наблюдаются нарушения работы митохондрий в нервных и глиальных клетках. В изменении метаболизма глюкозы важную роль играет десенситизация нейрональных инсулиновых рецепторов, которая особенно усиливается при стрессе под влиянием кортизола с последующей дисфункцией этих рецепторов в следствие изменения структуры и функции мембран. Снижение аэробного метаболизма глюкозы и относительное преобладание гликолиза вызывают внутриклеточный нейрональный ацидоз. Закисление способствует интенсификации свободно-радикального окисления, повреждающего мембраны, ядро и другие структуры нейронов (J. Bralet et al., 1991; S. Rehncrona et al., 1989; цит по: E. Roberts, T. Sick, 1996). Значительное снижение pH запускает механизмы апоптоза – запрограммированной клеточной смерти (D. Ding et al., 2000). Подробнее эти процессы описаны в главе 5.

Особенно значительные нарушения энергетического метаболизма у пожилых людей наблюдаются при стрессе. При этом активируются запасные пути энергетического метаболизма, связанные с использованием кетоновых тел в качестве энергетического субстрата, дополнительно усиливается гликолиз, что приводит к ацидозу и усилению свободно-радикальных процессов. Повышение выброса возбуждающего медиатора глутамата при стрессе ведет к накоплению внутриклеточного кальция, под влиянием которого активируются Са-зависимые протеазы, эндонуклеазы, фосфолипазы, вызывающие деградацию важнейших

структур нейронов. Цепь перечисленных процессов приводит к нейродегенерации и способствует развитию БА.

Установлено, что болезнь Альцгеймера с ранним началом может быть обусловлена изменением ряда генов - гена белка-предшественника амилоида, расположенного в 21-й хромосоме (A. Goate et al., 1991), гена пресенилин 1, локализованного на 14-й хромосоме (E. Rogaev et al., 1995; R. Sherrington et al., 1995) и гена пресенилин 2, расположенного в 1-й хромосоме (E. Levy-Lahad et al., 1995). Аллель 4 аполипопротеин-Е гена (АРО-Е4), локализованного на 19 хромосоме, фактором риска для БА с поздним началом (A. Saunders et al., 1993).

Различные мутации, с которыми связано развитие БА, в конечном итоге вызывают накопление в мозге бета-амилоидного протеина (β A), состоящего из 39-43 аминокислот и являющегося важнейшей составной частью сенильных бляшек. Мутации увеличивают продукцию β A или приводят к образованию β A с двумя дополнительными аминокислотными остатками. Удлинение β A запускает ускоренную агрегацию этого протеина. β A представляет собой нейротоксин, вызывающий нейродегенеративные изменения, причем его нейротоксическое действие может сопровождаться эпилептической активностью (F. LaFerla, 1995; G. Cole, S. Frautschy, 1996). У клинически здоровых родственников больных БА за много лет до развития заболевания в крови обнаружено повышение уровня β A (N.R. Graff-Radford et al., 1998). Предполагается, что клиническая симптоматика манифестирует, когда β A начинает откладываться в мозге. β A значительно усиливает нейротоксическое действие возбуждающего медиатора глутамата (M. Mattson, 1990). В результате эксайтотоксических, т. е. возбуждающих нейротоксических, влияний задолго до развития болезни у людей, генетически предрасположенных к БА, увеличивается возбудимость мозговых структур и значительно снижается их резистентность к стрессу, что сопровождается характерными для стресса нарушениями энергетического обмена. Повышение возбудимости структур мозга у людей, генетически предрасположенных к БА, проявляется в виде нарастания амплитуды поздних компонентов зрительных вызванных потенциалов, появления заостренных по форме билатерально-синхронных высокоамплитудных тета- и дельта-волн при гипервентиляции, повышения УПП мозга (Н.В. Пономарева с соавт., 1998, 1999). Обнаружено также, что у родственников больных БА при функциональных нагрузках мозговой кровотока повышается значительно больше, чем в норме (S.Y. Bookheimer, 2000). Следствием повышенной чувствительности к стрессу является описанные ранее нарушения энергетического обмена, хроническое закисление мозга, нарастание интенсивности свободно-радикальных процессов, накопление внеклеточного кальция и в конечном итоге гибель нейронов.

Церебральный ацидоз влияет на специфические механизмы развития БА. В экспериментальных работах показано, что повышенная продукция лактата в мозге нарушает процессинг белка-предшественника амилоида и способствует образованию отложений бета-амилоидного протеина (G.J. Brewer, 1997; G.J. Bosman et al., 1997).

Возникающая в результате гибели нейронов церебральная атрофия является доминирующим изменением у больных БА (А.И. Ойфа, 1987). В наибольшей степени поражаются холинергические нейроны ассоциативных теменных, височных и лобных областей коры, базального ядра Мейнерта, гиппокампа и миндаины, а также норадренергические нейроны голубого пятна (E. Masliah, L. Hansn, 1994). Амилоидная ангиопатия выражена в мелких и средних сосудах коры (D.D. Orlovskaya, A.I. Oifa, 1984).

Большинство авторов, исследовавших энергетический обмен у больных БА, указывают на снижение по сравнению с нормой интенсивности метаболизма глюкозы в теменных, височных и лобных ассоциативных корковых областях при относительной сохранности его в первичной сенсомоторной и зрительной коре, а также в мозжечке, базальных ганглиях и таламусе. Эти изменения выражены даже на ранних стадиях БА (F. Fazekas et al., 1989). У больных БА относительный метаболизм глюкозы в ассоциативных областях по отношению к проекционным намного меньше, чем в норме. У здоровых людей этот показатель и зависит от возраста. Метаболические различия менее заметны между больными БА и старыми людьми, чем между больными БА и молодыми испытуемыми. Локальный мозговой кровоток в ассоциативных областях у больных БА снижен, но значимых корреляций между скоростью кровотока и тяжестью БА или возрастом не отмечается. В связи со снижением аэробного окисления и относительным увеличением гликолиза при БА продукция лактата повышена (F. Fazekas et al, 1989; W. Heiss, 1991; N. Azari et al 1994).

У больных БА выявлены нарушения в работе митохондрий. Активность цитохромоксидазы – фермента дыхательной цепи снижена, что приводит к «ускользанию» электронов из дыхательной цепи и усилению продукции свободных радикалов кислорода (S. Chosh et al., 1997). Последние, являясь индукторами апоптоза, усиливают атрофию (C.W. Cotman, C.J. Pike, 1997).

По данным МРТ, при БА снижено образование АТФ. Энергии становится недостаточно для поддержания мембранных потенциалов нейронов и происходит частичная деполяризация мембраны. Вследствие этого даже обычные концентрации возбуждающего медиатора глутамата вызывают избыточную активацию NMDA-рецепторов, что приводит к накоплению Ca^{2+} в нейроне, активации Са-зависимых эндонуклеаз, липаз и протеаз и деградациии клеточных структур (M. Veal, 1992; J. Pettegrew et al., 1997).

Предполагается, что снижение энергетического метаболизма играет ключевую роль в нарушении синтеза ацетилхолина, так как предшественник этого медиатора, ацетил-СоА, образуется в мозге из глюкозы главным образом гликолитическим путем. Нарушение нормального процессинга белка-предшественника амилоида, являющегося репаративным белком клеточных мембран, также связано со снижением энергетического метаболизма. В норме этот белок интегрирован в клеточные мембраны и разрезается протеазами в бета-области. Этот процесс зависит от энергии АТФ. При критическом снижении синтеза АТФ у больных БА белок-предшественник амилоида не может быть встроен в клеточные мембраны и соответственно нарушается его расщепление в бета-области. Вследствие этого происходит аномальный процессинг белка, и из его бета-фрагментов синтезируется бета-амилоид, который прогрессивно накапливается в сенильных бляшках и сосудистой стенке (W. Meiruge et al., 1994).

Хотя результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о важном патогенетическом значении изменений энергетического метаболизма и КЩР мозга для развития БА, до появления методов компьютерной визуализации церебральных биохимических процессов и анализа УПП исследование изменений кислотно-щелочного баланса в мозге у больных БА было затруднено. В следующих разделах рассмотрены изменения УПП мозга у больных деменциями альцгеймеровского типа, а также связь этих изменений с биохимическими и электрофизиологическими показателями.

7.3.2. УПП головного мозга у больных деменциями альцгеймеровского типа

Нами обследовано 120 больных с разными формами БА. Пациенты проходили психиатрическое, неврологическое, ЭЭГ-и КТГ-обследования. Диагностика и определение стадий заболевания проводились сотрудниками отдела психической патологии позднего возраста Н.Д. Селезневой, И.В. Колыхаловым, Я.Б. Калыном (руководитель проф. С.И. Гаврилова). Все больные соответствовали NINCDS-ADRDA критериям для вероятной болезни Альцгеймера (J. McKhann et al., 1984). Основные результаты представленного ниже исследования опубликованы ранее (Н.В. Пономарева с соавт., 1991; С.И. Гаврилова с соавт., 1992).

У больных, страдающих деменциями альцгеймеровского типа, распределение УПП изменено по сравнению с контрольной группой здоровых испытуемых. Отличия определяются стадией и особенностями течения болезни. В общем случае на поздних стадиях заболевания наблюдаются более высокие усредненные УПП, что особенно характерно для БА с ранним началом. Нормальные или даже низкие значения могут иметь место в том случае, когда удается замедлить распад мозговой ткани или когда к атрофическим процессам в головном мозге присоединяется атрофия мышечной ткани. При этом в периферической крови также накапливается много кислых продуктов, благодаря этому соотношение концентрации водородных ионов в оттекающей от мозга и периферической крови может не отличаться от нормального или в некоторых случаях быть ниже его. Как правило, при БА нарушение церебрального гомеостаза рН выражено в большей мере, чем нарушение рН в периферической крови, поэтому значения УПП в подавляющем большинстве случаев повышены.

У больных БА пресенильного типа стадии мягкой деменции УПП в монополярных отведениях имеет тенденцию к повышению, однако отличия от нормы недостоверны. На стадиях умеренной (2а) и выраженной (2б) деменции, а также конечной стадии заболевания (3) регистрируются более высокие, чем в контрольной группе здоровых, значения усредненного УПП и УПП во всех монополярных отведениях (рис. 7.5). Достоверных отличий локальных потенциалов от нормы не выявлено. Сопоставление УПП с клиническими данными показывает, что более тяжелых нарушениях интеллекта и эмоциональной сферы наблюдаются более высокие значения УПП. Это понятно, если иметь в виду, что накопление кислых метаболитов в мозговой ткани связано с развитием атрофического процесса.

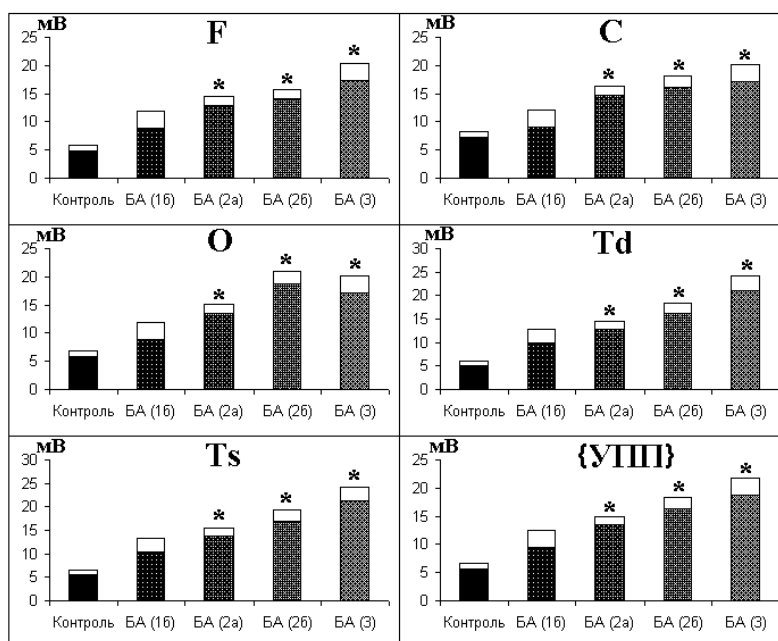


Рис. 7.5. Средние параметры УПП головного мозга у больных БА пресенильного типа и в контрольной группе здоровых испытуемых того же возраста.

По оси ординат - УПП, окрашенные столбики соответствуют средним значениям УПП, неокрашенные - стандартная ошибка. Контроль - группа здоровых испытуемых, соответствующих по возрасту больным БА. БА(1б), БА(2а), БА(2б), БА(3) - больные БА на стадиях 1б, 2а, 2б и 3 соответственно. * отмечены значения УПП у больных, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормы. F, C, O, Td, Ts, {УПП} - параметры УПП (см. раздел 4.5)

У пациентов, страдающих СДАТ и БА пресенильного типа, имеются определенные различия в распределении УПП. У больных СДАТ на стадии 2б наблюдается повышение УПП в левой височной области, снижение локального УПП в центральном отведении и повышение локального УПП в левом височном отведении (рис. 7.6). Снижение локального потенциала в центральном отведении характерно для нарушения корково-подкорковых отношений, связанных с поражением базальных ганглиев (раздел 7.4 «Энергетический обмен при паркинсонизме»). Поэтому можно предположить, что у больных СДАТ атрофические изменения преобладают в височных областях и в подкорковых структурах мозга, в то время как при БА ранним началом – в коре. Это соответствует данным КТГ и особенностям клинической симптоматики. Для БА характерны выраженная амнезия и нарушение высших корковых функций (дисграфия, диспраксия и дисгнозия) при длительной сохранности основных свойств личности и эмоциональной сферы, в то время как при СДАТ доминируют эмоционально-личностные и амнестические нарушения со сдвигом ситуации в прошлое при менее значительном расстройстве высших корковых функций (С.И. Гаврилова с соавт., 1992).

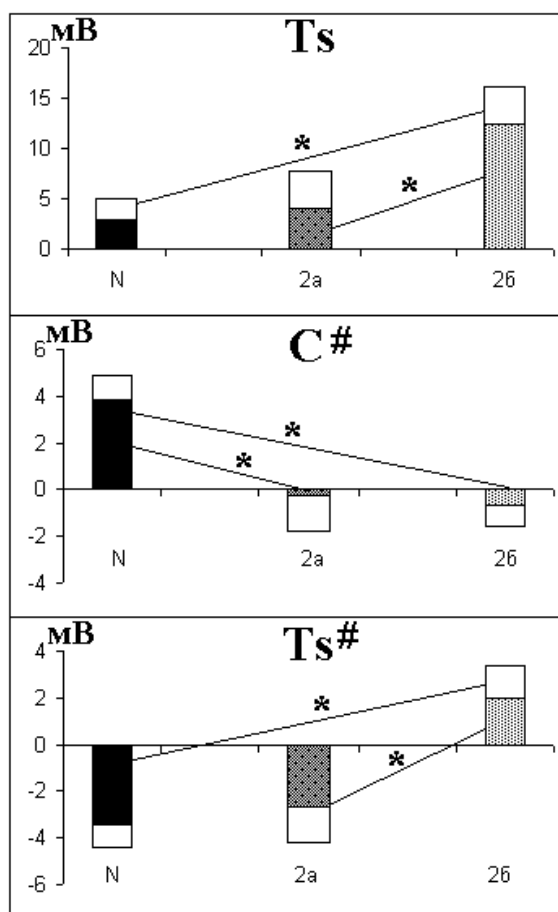


Рис. 7.6. Средние параметры УПП у больных СДАТ и в контрольной группе здоровых испытуемых того же возраста

Окрашенные столбики - среднее арифметическое УПП, неокрашенные - стандартная ошибка. N - контрольная группа здоровых испытуемых; 2а, 2б - больные СДАТ на стадиях 2а и 2б соответственно. * отмечены значения УПП у больных, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормы. Ts, C#, Ts# - параметры УПП (см. раздел 4.5)

Таким образом, существуют значимые отличия между УПП в норме и при деменциях альцгеймеровского типа. При БА пресенильного типа нарушения КЦР ацидотического характера имеют место в различных областях коры мозга, при СДАТ они в целом менее выражены и, судя по показателям УПП, наиболее заметны в левой височной области. Кроме того, снижение локального потенциала в центральной области при СДАТ указывает на изменение нейродинамики в результате подкорковых нарушений. Ацидоз способствует прогрессированию БА, усиливая аномальный процессинг белка-предшественника амилоида и повреждающий нейроны окислительный стресс.

7.3.3. Стресс и энергетический обмен при БА

При БА нарушены механизмы регуляции стрессовых реакций. Уже на ранних стадиях заболевания дегенеративный процесс затрагивает гиппокамп – структуру мозга, играющую значительную роль в мнестических процессах. Этот отдел мозга, кроме того, участвует в торможении стрессовых реакций по механизму отрицательной обратной связи. Очевидно, в связи с поражением нейронов гиппокампа при БА наблюдается гиперактивация гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой оси. Уровень гормона стресса кортизола у многих больных БА в покое повышен (С.G. Gottfries, 1995; Т. Olsson, 1995). Нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси проявляются также в дексаметазоновом тесте (С.G. Gottfries, 1995). Следствием этого может являться нарастание нарушений энергетического обмена при БА по описанным выше стрессовым механизмам. В связи с этим представляет большой интерес изучение взаимосвязи между изменениями гормона стресса кортизола и УПП при БА.

У 20 больных БА (средний возраст $63,5 \pm 1,6$ года) и 19 соответствующих им по возрасту здоровых испытуемых (средний возраст $64,3 \pm 2,0$ года) мы исследовали зависимость параметров УПП от уровня кортизола в периферической крови. Работа осуществлялась совместно с сотрудниками НЦПЗ РАМН. Диагноз БА был поставлен Н.Д. Селезневой, определение кортизола производилось О.А.Павловой. Кортизол определялся в сыворотке крови радиоиммунологическим методом. Результаты работы опубликованы ранее (Н.В. Пономарева с соавт., 1999). У больных БА уровень кортизола составлял $493,9 \pm 42,0$ нмоль/л и достоверно превышал его содержание у здоровых испытуемых того же возраста ($366,6 \pm 29,1$ нмоль/л) (рис. 7.7). Отмечалось также повышение УПП во всех монополярных отведениях. Можно предполагать, что повышение кортизола при БА является дополнительным фактором, усиливающим нарушения энергетического обмена со снижением рН, что отражается на значениях УПП

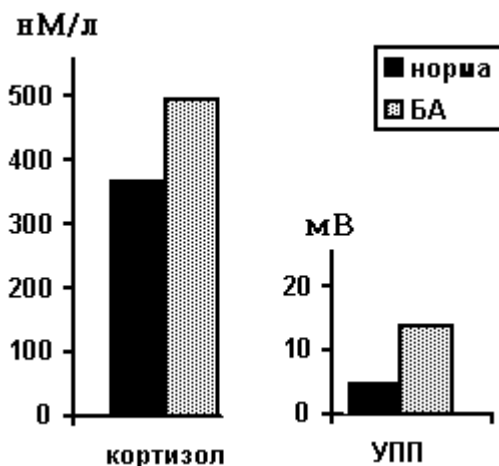


Рис. 7.7. Усредненный УПП и уровень кортизола в норме и при БА.

По оси ординат – уровень кортизола и величина УПП

Однако взаимосвязь между УПП и кортизолом, наблюдающаяся в норме, при БА выражена в меньшей степени (см. раздел 6.6. «Изменение церебрального энергетического обмена при стрессе»). Изменение характера зависимости между кортизолом и УПП, очевидно, отражает снижение влияния кортизола на церебральный энергетический обмен при БА. Действительно, другие исследования также показали, что если в норме повышение уровня глюкокортикоидов в крови приводит к снижению интенсивности потребления глюкозы в гиппокампе, то у больных БА эта зависимость нарушена (М.J. de Leon et al., 1997), что свидетельствует о десенситизации нейронов гиппокампа к глюкокортикоидам.

7.3.4. Стресс и перекисное окисление липидов при БА

Вследствие нарушений энергетического обмена при БА повышается уровень свободно-радикального окисления, которое способствует нейродегенерации, инициируя цепные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ повреждает нейрональные мембраны и может приводить к клеточной смерти (P.F. Good et al., 1996)). Образование поперечных сшивок во фрагментах белка-предшественника амилоида в результате свободно-радикальных реакций служит предпосылкой образования резистентных к протеазам отложений β -амилоида (K. Beyreuther et al., 1993). По мнению авторов, окислительный стресс представляет собой первичное событие, запускающее образование амилоида.

Одним из важнейших факторов, вызывающих нарастание свободно-радикального окисления, в частности интенсификацию ПОЛ, является закисление нервной ткани. Ацидоз снижает эффективность антиоксидантной защиты и нарушает работу дыхательной цепи митохондрий, что усиливает продукцию свободных радикалов кислорода (глава 1 «Биохимические основы церебрального энергетического обмена»). Поэтому весьма вероятно существование взаимосвязи между УПП, отражающим динамику рН, и интенсивностью ПОЛ. Для проверки данной гипотезы нами изучалась корреляция между УПП и содержанием пентана в выдыхаемом воздухе у больных БА. Пентан является конечным продуктом ПОЛ и характеризует его интенсивность. Большой интерес представляет непосредственная количественная оценка взаимосвязи энергетических и свободно-радикальных процессов в мозге при функциональной нагрузке, моделирующей легкий стресс.

Эти показатели были исследованы в покое и после звукового раздражения интенсивностью 90 дБ, которое может быть оценено как легкий стресс.

Исследование содержания пентана в выдыхаемом воздухе проводилось сотрудниками лаборатории клинической биохимии НЦПЗ РАМН (руководитель – проф. Р.Р. Лидеман) О.Н. Орловым, А.Н. Ериным. Результаты работы опубликованы ранее (В.Ф. Фокин с соавт., 1989; и др.).

В проведенном исследовании была обнаружена значимая корреляция между локальным УПП в центральной области и количеством пентана в выдыхаемом воздухе до звуковой стимуляции ($r = 0,57, p < 0,035$). Под влиянием звуковой стимуляции изменялась величина УПП и содержания пентана в выдыхаемом воздухе. Выявленная связь наблюдалась между приращением усредненного УПП и приращением пентана, а также между приращением УПП в затылочной области и приращением пентана (табл. 7.3; рис.7.8).

Таблица 7.3

Корреляция между приращением УПП и изменениями пентана в выдыхаемом воздухе под влиянием звуковой нагрузки у больных БА.

Параметры УПП	Коэффициент корреляции	Уровень значимости
F	0,680	0,007
C	0,761	0,002
O	0,883	0,0001
TD	0,753	0,002
TS	0,770	0,001
O-F	0,681	0,007
O-C	0,620	0,018

O-Ts	0,600	0,023
{УПП}	0,836	0,0001
O#	0,721	0,004

Обозначения параметров УПП стандартные, см. раздел 4,5.

Из табл. 7.3 и рис.7.8 видно, что повышение пентана коррелирует с нарастанием УПП во всех монополярных отведениях, средним УПП, а также биполярными и локальным УПП, связанными с затылочным отведением.

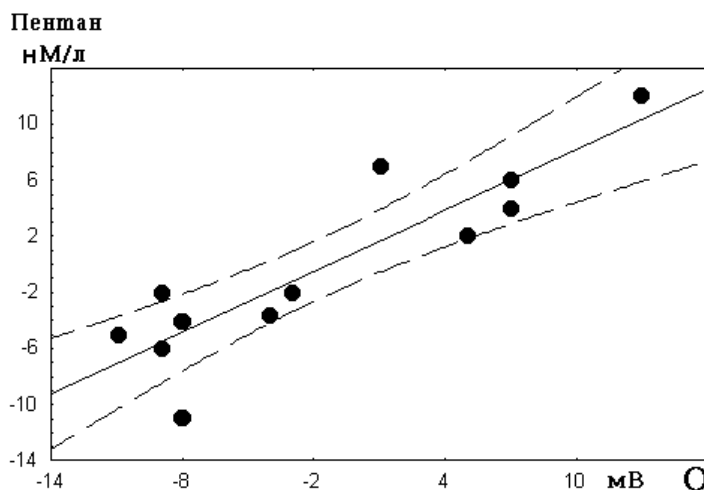


Рис. 7.8. Корреляция между приращением пентана в выдыхаемом воздухе и изменением УПП в затылочном отведении после серии звуковых раздражений.

По оси ординат – содержание пентана, по оси абсцисс – УПП. Пунктирные линии указывают 95% доверительный интервал к соответствующей линии регрессии

Полученные данные позволяют заключить, что если звуковой стресс вызывает закисление нервной ткани, увеличивая УПП, то это приводит к усилению процессов ПОЛ. Примерно в половине случаев наблюдается обратный результат: под влиянием звуковой стимуляции УПП снижается во всех тех отведениях, которые указаны в табл. 7.3, и это сопровождается падением ПОЛ. Приведенный результат подтверждает полученные *in vitro* данные о причинной связи между снижением церебрального рН и повышением интенсивности свободно-радикальных процессов (H. Nohl, V. Koltover, 1994).

7.3.5. УПП и вызванные потенциалы при БА

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) отражают процессы переработки визуальной информации в мозге. При БА ЗВП выявляют определенные нарушения в зрительной системе. У больных, как правило, не изменяется острота зрения, однако нарушаются сложные зрительные функции – зрительная память, пространственный и лицевой гнозис. Пациенты не узнают знакомых и родственников, на поздних стадиях болезни не опознают себя в зеркале, перестают ориентироваться в пространстве. Такой характер нарушений обусловлен тем, что атрофический процесс при БА поражает ассоциативные зрительные области и полисинаптические системы лимбико-ретикулярного

комплекса при относительной сохранности специфических зрительных путей и первичных зрительных полей. В соответствии с этим при БА ранние компоненты ЗВП P1, N1 (латентный период менее 100 мс) изменены незначительно. В наибольшей степени страдают поздние компоненты ЗВП (P2, N2, P3, N3), связанные по своему происхождению с ответом коры на импульсацию, поступающую по полисинаптическим системам лимбико-ретикулярного комплекса. Латентные периоды поздних компонентов ЗВП при БА увеличены (G. Harding et al., 1985; В.Ф. Фокин с соавт., 1989). Кроме того, у части больных отмечается редукция компонентов P3 и N3, что приводит к упрощению вызванного ответа. У пациентов с отсутствием названных компонентов более выражены нарушения пространственного и лицевого гнозиса (Н.В. Пономарева с соавт., 1991), что подтверждает представление о соответствии полифазности и сложности формы ЗВП с качеством обработки информации в зрительной системе (Л.Р. Зенков, П.В. Мельничук, 1985).

Анализ взаимосвязи между параметрами УПП и ЗВП проводился нами у 47 больных БА (средний возраст $61,9 \pm 1,0$ год). Регистрация ЗВП – биполярная. Однофакторный дисперсионный анализ показал, что у больных с упрощенным вызванным ответом (отсутствием компонента N3 ЗВП) УПП в затылочной области был достоверно выше ($Oz=21,6 \pm 4,9$ мВ), чем у пациентов с сохранным компонентным составом ЗВП ($Oz=11,9 \pm 1,7$ мВ). Такие изменения ЗВП наблюдаются на стадии выраженной деменции (2б) достоверно чаще, чем на начальных стадиях БА (рис. 7.9) (Н.В. Пономарева с соавт., 1991).

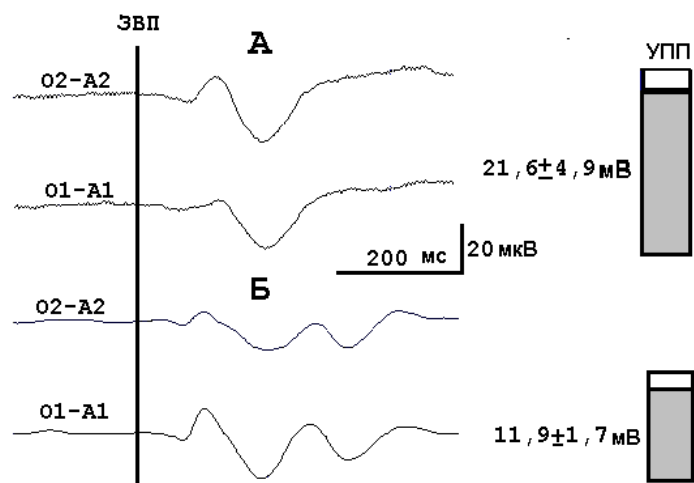


Рис.7.9. Зрительные вызванные потенциалы при значительно (А) и умеренно (Б) повышенном УПП в затылочной области у больных БА.

O₁-A₁, O₂-A₂ -затылочные отведения ЗВП в левом и правом полушарии при расположении референтных электродов на ипсилатеральных мочках уха

Полученные данные об упрощении компонентного состава ЗВП при усилении закисления мозга позволяют заключить, что развитие нейродегенерации сопровождается нарастанием ацидоза. Снижение pH подавляет нейронную активность, и в поврежденном мозге этот фактор может являться достаточным для нарушения генерации поздних компонентов ЗВП (U. Bonnet et al., 2000).

Итак, при БА существенно изменяется церебральный энергетический обмен: снижено потребление глюкозы и нарушен ее аэробный метаболизм. Важным фактором, обуславливающим эти нарушения, является снижение активности ферментов дыхательной цепи митохондрий, что вызывает «ускользание» электронов из дыхательной цепи и образование высокоактивных свободных радикалов кислорода. Свободно-радикальные процессы повреждают клеточные структуры и усиливают образование поперечных сшивок в бета-амилоиде, которые способствуют накоплению его нерастворимых отложений. Нарушение аэробного окисления глюкозы приводит к относительному преобладанию анаэробного окисления и развитию ацидоза, который подавляет нейронную активность, и кроме того, усугубляет метаболические нарушения, усиливая дисфункцию митохондрий.

Наблюдаемая при БА повышение УПП очевидно, отражает снижение церебрального рН. Нарушения УПП зависят от формы и стадии заболевания и в целом более выражены при пресенильном типе БА на более поздних стадиях заболевания. При БА с поздним началом изменения УПП указывают на менее значительное закисление мозга, чем при БА с ранним началом. Повышение УПП у пациентов, страдающих БА, является одним из проявлений стрессоподобных изменений метаболизма и сопровождается повышением уровня гормона стресса кортизола. Церебральный ацидоз интенсифицирует свободно-радикальные процессы, играющие заметную роль в патогенезе БА. Нарушения информационных процессов, по данным анализа вызванных потенциалов, более значительны при более выраженном росте УПП и соответственно снижении рН мозга.

7.4. Энергетический обмен при паркинсонизме

Под паркинсонизмом подразумевают группу заболеваний экстрапирамидной системы, для которых характерен так называемый паркинсонический синдром: акинезия, ригидность, тремор. В настоящее время выделяют первичный паркинсонизм, или болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм (сосудистый, постэнцефалитический, лекарственный, травматический и др.) и паркинсонический синдром при различных формах мультисистемной дегенерации.

Паркинсонизм, как и болезнь Альцгеймера, является нейродегенеративным заболеванием, связанным с патологическим старением (Г.Н. Крыжановский с соавт., 1995). При паркинсонизме дегенеративные изменения выявляются прежде всего в дофаминергических нейронах нигро-стриарной системы и в голубом пятне. Могут наблюдаться также атрофические изменения в корковых структурах, преимущественно в лобной области (А.М. Вейн с соавт., 1981).

Патогенез синдрома паркинсонизма связан с нарушением фазно-тонических отношений в двигательной системе в результате нарушения баланса медиаторов дофамин – ацетилхолин – серотонин. Дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции и их аксонов, иннервирующих стриатум и оказывающих тормозное влияние на холинергические нейроны хвостатого ядра, приводит к гиперактивации стриарных холинергических нейронов. При повышении уровня ацетилхолина увеличиваются тонические и снижаются фазические двигательные проявления, т. е. нарастает мышечная ригидность, а скорость движений уменьшается. При увеличении уровня дофамина (например, при приеме препаратов группы l-dopa), наоборот, скорость движений нарастает, а ригидность уменьшается (R. Hassler, 1972; Л.Р. Зенков, 1974).

Патогенез акинезии связывают с нарушением активации корковых префронтальных и дополнительных двигательных областей, что обусловлено дезинтеграцией этих отделов коры и подкорковых структур в результате поражения дофаминергических образований nigro-стриарной системы (D.J. Brooks, 1997).

Изменения энергетического обмена оказывают влияние на процесс нейродегенерации при паркинсонизме. У больных обнаружены нарушения активности ферментов митохондрий и повреждение митохондриальной ДНК, приводящие к заметному энергетическому дефициту. Повреждение митохондрий возникает в результате нарастания свободнорадикального окисления (Г.Н. Крыжановский и др., 1995). Нейротоксин метилфенил тетрагидропиридин (МФТП), который позволяет воспроизвести синдром паркинсонизма у животных, вызывает свободнорадикальное повреждение митохондрий, снижение митохондриального дыхания и в конечном итоге гибель дофаминергических нейронов (Y. Mizuno et al., 1994). У больных паркинсонизмом выявлен дефект фермента дыхательной цепи NADH-убихиноноксидоредуктазы, что нарушает прохождение электронов по дыхательной цепи, усиливает образование свободных радикалов кислорода и повышает уровень окислительного стресса (W.D. Parker et al., 1989).

По данным большинства исследователей, при паркинсонизме локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы в хвостатом ядре, вентральном стриатуме и нижнем таламусе повышены (A. Antonini et al., 1995; M. Dogali et al., 1995; M. Hirato et al., 1995; V. Molina Rodriguez et al., 1997; S. Dethy et al., 1998). Показано также преобладание метаболизма глюкозы на стороне контралатеральной более выраженным симптомам паркинсонизма. Предполагается, что повышение кровотока связано с гиперактивностью стриатных холинергических нейронов (S. Dethy et al., 1998). Лишь в единичных работах при паркинсонизме обнаружено снижение мозгового кровотока в базальных ганглиях или соответствие норме его и метаболизма глюкозы (M. Otsuka et al., 1991; M. Oishi et al., 1996).

В коре мозга снижение мозгового кровотока и метаболизма глюкозы выявлены во фронтальных, префронтальных и премоторных областях, получающих основные восходящие проекции от стриопаллидарной системы (M. Hirato et al., 1995; L. Defebvre et al., 1995; M. Oishi et al., 1996). Эти изменения энергетического метаболизма, очевидно, обусловлены недостаточностью дофамина и нарушениями нейродинамики, так как препараты l-допа восстанавливают нормальный уровень обмена глюкозы (M. Hirato et al., 1995). Именно исследования мозгового кровотока с помощью ПЭТ по $H_2^{15}O$ позволили установить, что акинезия при болезни Паркинсона связана с нарушением активации задних префронтальных и дополнительных моторных областей, участвующих в принятии решения и подготовке моторного акта (D.J. Brooks, 1997).

Данные о нарушениях церебрального энергетического обмена при паркинсонизме позволили предположить, что у больных могут иметь место отклонения в топографии УПП. Эти предположения были подтверждены в исследованиях Н.В. Пономаревой (1986).

Нами обследовано 25 больных паркинсонизмом в возрасте от 40 до 77 лет (средний возраст $56,4 \pm 2,5$ лет), из них 18 мужчин и 7 женщин, находившихся на лечении в клинике нервных болезней Московской медицинской академии им И.М.Сеченова. Диагностика проведена Р.А. Куузом. Все больные правши.

Длительность заболевания от 1 года до 12 лет. Клиническая оценка показала, что у 7 больных была ригидно-дрожательная форма заболевания, у 10 - смешанная, у 3 - дрожательно-ригидная, у 4 - акинетико-ригидная и у 1 - ригидная. Преобладание экстрапирамидной симптоматики справа выявлено у 10 человек, слева - у 12, отсутствие латерализации симптоматики - у 3.

В неврологическом статусе на первый план выступали акинетико-ригидный и дрожательный синдромы. Повышение мышечного тонуса обнаружено у всех больных, гипокинезия и тремор - у большинства пациентов. Эти изменения сопровождались характерными нарушениями позы и походки. Выявлялись гипомимия, маскообразность лица, редкое мигание. У многих пациентов отмечался монотонный голос, затухающий характер речи.

Вегетативные нарушения в виде гиперсаливации и сальности кожных покровов были у всех больных. Психические отклонения проявлялись негрубым снижением памяти и настроения, нарушением сна, а у некоторых больных (3 пациента) негрубо выраженным снижением интеллекта.

Развитие многих атрофических заболеваний, как видно на примере болезни Альцгеймера, связано с закислением тех образований, где этот процесс протекает наиболее интенсивно. Такое снижение pH приводит к росту УПП. При паркинсонизме обнаружено повышение усредненного УПП, а также УПП в лобной и затылочной областях. Наиболее значительно УПП изменен в лобной области, где выявлено не только повышение УПП в монополярном отведении, но и нарастание локального УПП. За счет этого разность УПП между нижне-лобной и центральной областями значительно повышалась (рис. 7.10). Если в норме градиент УПП между нижне-лобной областью и центральной отрицательный, то при паркинсонизме он положителен.

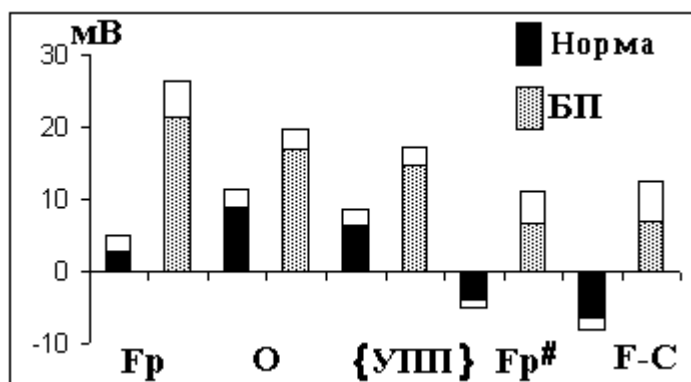


Рис. 7.10. Параметры УПП у больных паркинсонизмом достоверно отличные от нормы.

По оси ординат – УПП, мВ; окрашенные столбики - средние значения характеристик УПП, неокрашенные прямоугольники - стандартная ошибка. БП – болезнь Паркинсона. По оси абсцисс - параметры УПП, условные обозначения которых представлены в разделе 4.5

Такой характер распределения УПП у больных паркинсонизмом объясняется особенностями изменений энергетического обмена в различных областях коры. Более выраженные отклонения УПП от нормы в лобной области являются следствием значительных нарушений энергетического обмена в этом

отделе мозга. Лобные области получают основные восходящие проекции от стриопаллидарной системы. При паркинсонизме дегенеративные процессы в nigro-стриарной системе сопровождаются вторичными изменениями энергетического обмена, которые уменьшаются при приеме препаратов группы L-dopa (M. Hirato et al., 1995; L. Defebvre et al., 1995; M. Oishi et al., 1996). Кроме того, в лобных областях у больных паркинсонизмом преобладают атрофические процессы, что также влияет на энергетический метаболизм. Закисление нервной ткани, о котором свидетельствует повышение УПП, приводит к интенсификации свободно-радикальных процессов, усиливающих нейродегенерацию (E. Roberts, T. Sick, 1996).

Исследование УПП было продолжено нами после назначения больным лекарственных препаратов группы L-dopa (L-dopa, наком, мадопар) и парлодела - агониста дофаминергических рецепторов. При лечении этими препаратами в стандартных дозировках наблюдалось клиническое улучшение: регрессировали ригидность, тремор и гипокинезия. В это время проводилась повторная регистрация УПП. Было обнаружено, что параллельно с улучшением клинической симптоматики нормализовалась и форма распределения УПП. На фоне лечения препаратами L-dopa и парлоделом лобно-центральный градиент УПП у больных паркинсонизмом достоверно не отличался от нормы (рис. 7.11). Имелись достоверные различия между этим показателем до и во время лечения. Однако на фоне лекарственной терапии оставались повышенными значения усредненного УПП.

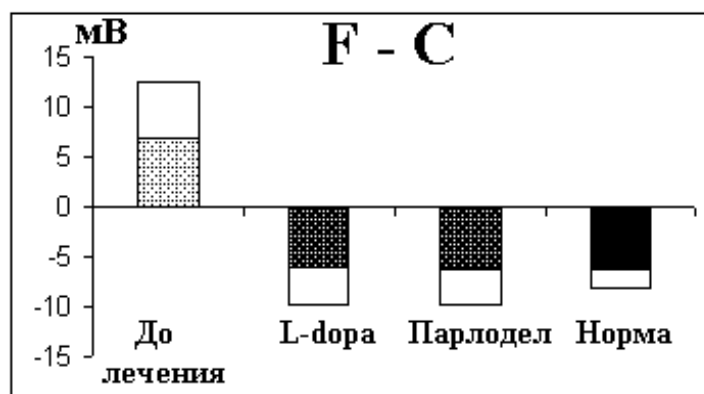


Рис. 7.11. Лобно-центральный градиент у больных паркинсонизмом до и на фоне лечения по сравнению с нормой

По оси ординат - УПП. Окрашенные столбики среднее арифметическое лобно-центрального градиента УПП (F-C). Неокрашенные столбики стандартная ошибка.

Остальные объяснения в тексте.

Итак, при паркинсонизме нарушения энергетического обмена влияют на развитие заболевания. У больных выявлен дефект фермента дыхательной цепи митохондрий – NADH-убихинооксидазы, что нарушает процессы аэробного окисления и усиливает повреждающий нейроны окислительный стресс. В хвостатом ядре и стриатуме мозговой кровотока и потребление глюкозы повышены, а в лобной и премоторной коре снижены. Эти изменения связывают с гиперактивацией холинергических нейронов стриатума, возникающими в результате снятия тормозного контроля со стороны дофаминергических нейронов.

Наблюдаемые при паркинсонизме повышение УПП мозга указывает на вероятное снижение церебрального рН. Повышение УПП наиболее выражено в лобных областях, что отражает преобладание нарушений энергетического обмена в лобной коре. Эти изменения, по крайней мере частично, связаны с нарушениями нейродинамики в результате поражения образований nigro-стриарной системы. В результате лечения препаратами группы l-dopa нормальные зональные соотношения УПП восстанавливаются, нормализуется также метаболизм глюкозы. Другим фактором, возможно вносящим вклад в выявленные нарушения, являются атрофические процессы в лобной коре. Ацидоз, о котором свидетельствует нарастание УПП, повышает интенсивность свободно-радикальных процессов в мозге и усиливает нейродегенерацию.

Регистрация УПП у больных паркинсонизмом может быть полезна для оценки тяжести нарушений энергетических процессов у больных и контроля за результатами лечения. На примере применения препаратов l-dopa и парлодела видно, что характерный признак паркинсонизма – изменение знака биполярной разности УПП между нижне-лобным и центральным отведением – на фоне лечения перестал отличаться от нормы, что свидетельствует о частичной нормализации энергетического обмена в лобных областях.

7.5. Энергетический обмен при ишемическом поражении мозга

При ишемическом инсульте – остром нарушении мозгового кровообращения, возникающем, как правило, в результате тромбоза, облитерации или эмболий мозговых сосудов, энергетический обмен в области патологического очага резко снижен (Е.И. Гусев с соавт., 1979).

Патофизиология ишемического инсульта зависит от уменьшения мозгового кровотока. Ишемия возникает в результате внезапной недостаточности кислорода и глюкозы. Происходит сбой окислительного фосфорилирования, который является ответственным за все другие патологические реакции. В результате перехода на анаэробный метаболизм усиливается производство лактата и других кислых продуктов обмена. Ионные насосы клеточных мембран инактивируются, что приводит к нарушению ионного гомеостаза. Ca^{2+} и Na^{+} проникают в клетки, тогда как K^{+} выходит из нейронов. Энергетический сбой вызывает внеклеточное накопление возбуждающей аминокислоты глутамата, в результате чего возникает гиперактивация NMDA-рецепторов глутамата. Активация развивается также из-за нарушений в системе управления, связанной с блокадой ионами магния NMDA-рецепторов. Как следствие, происходит массивное поступление в клетки Ca^{2+} , включенного в ряд энзиматических реакций с участием фосфолипаз, протеаз и эндонуклеаз, расщепляющих клеточные структуры. Реперфузия вызывает повреждение мозга свободными радикалами, образование которых резко увеличивается под действием арахидоновой кислоты, ксантинооксидазы и оксида азота. Уменьшение энергетического снабжения клеток, также как гиперактивация энзимов и продукция свободных радикалов, приводят к клеточной смерти (E. Escuret, 1995; D. Lipscomb et al., 1998).

Энергетический обмен в неокортексе может снижаться не только при расположении очага в самой коре, но также и в подкорке, в частности в таламусе, хотя здесь такое снижение выражено в меньшей степени (J. Baron et al., 1986; H. Chabriat et al., 1992). Даже при отсутствии видимых морфологических повреждений возможны нейрохимические изменения. Показано, что при кровоизлиянии в скорлупу в коре наблюдается существенный

дефицит бензодиазепиновых рецепторов, также как непосредственно в области инсульта (J. Hatazawa, E. Shimosegawa, 1998).

В ишемическом очаге начинаются процессы распада мозговой ткани, приводящие к закислению также значительного пространства вне области поражения (E. Escuret, 1995). Там меняется соотношение между системой капилляров, глиальными клетками и нейронами. Увеличивается проницаемость капилляров. В очаге усиливается нейронофагия. Деструкция развивается и в тех образованиях головного мозга, нейроны которых оказались вовлеченными в процесс ретро- и антероградной дегенерации. На этом фоне практически сразу после инсульта начинаются и репаративные процессы, которые обусловлены в первую очередь нормализацией мозгового кровообращения, хотя непосредственно в ишемическом очаге такое восстановление никогда не бывает полным.

При инсультах характеристики УПП могут меняться под влиянием деструктивных процессов в патологическом очаге, сопровождающихся гибелью капилляров, нервных и глиальных клеток, а также в результате изменения КЩР мозга в целом.

Большинство исследований УПП при нарушениях мозгового кровообращения выполнено в экспериментальных условиях при отведении постоянных потенциалов непосредственно от коры мозга, когда основным источником УПП являются мембранные потенциалы нейронов и глии.

При остром нарушении мозгового кровообращения у собаки, вызванном с помощью наложения лигатуры на среднюю мозговую артерию (СМА), в области поражения возникает значительный негативный сдвиг УПП, проходящий при ослаблении лигатуры. У животных с большими изменениями УПП наблюдается и более выраженный неврологический дефицит. Если при перевязке СМА УПП не менялся, то у животных не было неврологической симптоматики (L.U. Anthony et al., 1963). У кошек при окклюзии СМА в пораженной области УПП смещался в отрицательную сторону в среднем на $9,1 \pm 1,0$ мВ (Т. Schima et al., 1983). Изменения УПП, регистрируемые от поверхности мозга при ишемии, обусловлены главным образом падением мембранных потенциалов нервных и глиальных клеток.

У больных с очаговым поражением головного мозга при регистрации УПП с поверхности головы установлено, что ишемическое повреждение коры проявляется в виде негативного сдвига УПП на 10-20 мВ, тогда как субкортикальное поражение вызывает позитивный сдвиг потенциала (К. Sano et al., 1977; Н.В. Пономарева, 1986). Последнее понятно, так как если кровообращение в коре не нарушено, то вследствие вторичного закисления мозга УПП повышается.

Нами было обследовано 26 больных в возрасте от 34 до 72 лет с острым нарушением мозгового кровообращения или его последствиями в бассейне СМА (преимущественно поверхностных ветвей). Кортиковые ветви СМА снабжают кровью большую часть височной области, а также лобную, центральную и теменные области. Давность острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов была от 2 недель до 4 лет. Диагноз ставился на основании клинических и параклинических данных. В анамнезе у больных было острое нарушение мозгового кровообращения с развитием гемипареза и гемигипестезии в контралатеральных очагу конечностях, наблюдалось также нарушение высших психических функций. Постепенно на фоне лечения отмечался частичный регресс неврологической симптоматики.

В клинической картине выявлялись синдромы расстройств высших мозговых функций, движений и чувствительности. Синдром расстройств высших мозговых функций проявлялся при левополушарных инфарктах в виде сенсо-моторной афазии, которая в ряде случаев сочеталась с алексией, акалькулией, апраксией, при правополушарном инфаркте - в виде недооценки своего дефекта. У большинства больных отмечалось поражение черепномозговых нервов центрального характера, причем чаще оно проявлялось недостаточностью лицевого нерва, реже - подъязычного. Синдром двигательных нарушений в виде гемипареза в противоположном очагу инфаркта конечностях был у всех больных. У 13 пациентов с левополушарным поражением и у больного с правополушарным инсультом двигательный дефект был выраженным, а у 6 - гемипарез носил преимущественно рефлекторный характер: сила конечностей была снижена незначительно, тонус не изменен, выявлялась анизорефлексия, но не было патологических знаков. Синдром чувствительных нарушений, наблюдавшийся у 8 больных с левополушарным инфарктом, проявлялся правосторонней гемигепестезией. Диагностика дополнялась необходимыми параклиническими методами обследования: ЭЭГ, Эхо-ЭГ, РЭГ, рентгенографией черепа, в некоторых случаях - церебральной ангиографией.

Изучение распределения УПП у некоторых больных проводилось неоднократно в течение нескольких дней. УПП регистрировали в 17 отведениях в соответствии с международной схемой 10-20 при расположении референтного электрода на запястье правой руки. Пространственное распределение УПП у больных с инсультами характеризовалось следующими особенностями. Величина УПП в монополярных отведениях была положительна во всех областях. Средний УПП был повышен, особенно при локализации очага поражения в левом полушарии (рис. 7.12).

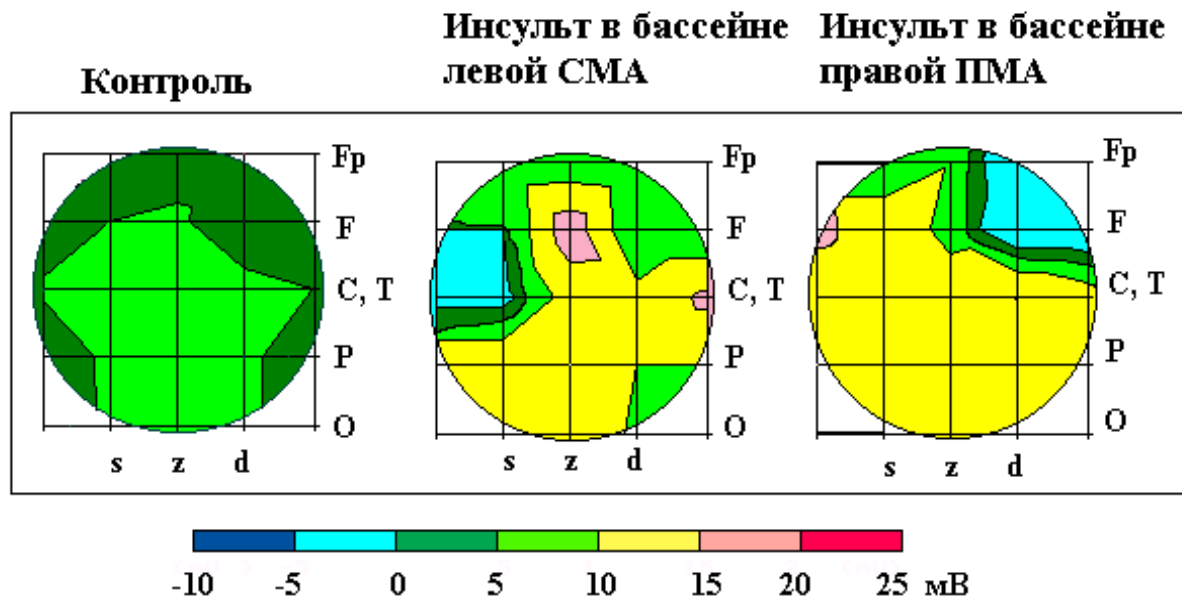


Рис. 7.12 Распределение УПП у здоровых людей и больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения.

СМА - средняя мозговая артерия, ПМА - передняя мозговая артерия. Картирование по 17 отведениям УПП. Контроль - средние значения в группе здоровых испытуемых соответствующего возраста. Представлено распределение УПП после инсульта у отдельных больных. z - сагиттальная линия, d, s - правая и

левая парасагиттальные линии. Fr - лобный полюс, F - лобная, С - центральная, Т - височная, Р - теменная, О - затылочная области

По сравнению с нормой усредненный УПП у больных после инсульта был повышен примерно в два раза и составлял $11,9 \pm 1,2$ мВ. В сагиттальном направлении характер распределения УПП не отличался от нормы: УПП был минимален в лобных областях, увеличивался к вертексу и несколько уменьшался к затылку. В парасагиттальных направлениях распределение УПП было в общем аналогичным, но значения УПП над очагом были существенно меньше, чем в норме. Кроме того, в здоровом полушарии часто был виден зеркальный очаг с более высокими значениями УПП (рис. 7.12).

Локальные УПП были достоверно снижены над областью поражения по сравнению с локальными УПП в симметричном отделе здорового полушария. Снижение потенциала над очагом поражения на поверхности головы аналогично изменениям УПП, выявленным при отведении от поверхности мозга в условиях острой ишемии. В настоящем исследовании регистрация проводилась через значительное время - от 2 недель до 4 лет после инсульта. В этот период после нарастания некротических изменений в области очага поражения развиваются крупные соединительнотканые рубцы или кисты-полости, стенки которых представлены соединительной тканью (А.Н. Колтовер, 1975; и др.). Учитывая сроки нарушения мозгового кровообращения, можно полагать, что регистрация УПП у большинства больных проводилась на стадии глиомезодермальных рубцов или кист. Очевидно, что большие размеры этих образований, нарушают нормальную структуру ГЭБ, что приводит к снижению УПП. Вероятно, уменьшение УПП связано также с нарушением кровоснабжения и значительным снижением энергетического обмена в поврежденной области. Возможно, что снижение УПП, регистрируемое на поверхности головы, в определенной мере связано с отсутствием градиента постоянного потенциала, создаваемого мембранными потенциалами вертикально упорядоченных корковых нейронов.

Таким образом, использование УПП показало наличие локальных и общемозговых изменений у больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения. Общемозговые изменения у больных с последствиями инсульта проявляются в повышении усредненного по всем отведениям УПП, которое, очевидно, отражает закисление оттекающей от мозга крови в результате накопления лактата и других продуктов анаэробного энергетического обмена из-за недостаточности мозгового кровообращения.

Локальные изменения УПП свидетельствуют о существенном снижении энергетического обмена в области постишемических кист и рубцов. Уменьшение УПП, очевидно, связано с падением потенциалов ГЭБ и нарушением структуры сосудистого русла. Применение УПП позволяет оценить величину локального поражения мозга и степень общемозговых изменений.

7.6. Церебральный энергетический обмен у больных с опухолями мозга

Энергетический обмен мозга при церебральных опухолях значительно нарушен. По данным ПЭТ, мозговой кровоток в области опухоли может варьировать в больших пределах, но в большинстве случаев отмечается его повышение (J.L. Tyler et al., 1987; K.L. Leenders, 1994). Напротив, извлечение кислорода из крови и потребление его в тканях опухоли снижаются. Уровень потребления глюкозы в области опухоли может быть как повышенным, так и сниженным. Для злокачественных опухолей более характерен гиперметаболизм глюкозы (J.V. Alavi et al., 1987; J.V. Blacklock et al., 1987), однако в единичных

случаях может наблюдаться гипометаболизм (Т. Ogawa, et al., 1991). В областях некроза в опухоли обмен глюкозы снижается (G. Di Chiro et al., 1988).

При развитии внутримозговых опухолей существенно меняется кислотно-щелочное равновесие мозговой ткани. По многочисленным данным, экстраклеточное пространство опухоли более щелочное по сравнению со здоровой мозговой тканью (J.O. Jarden, 1994). Но развивающаяся опухоль создает вокруг себя некротический очаг, который имеет более низкий рН по сравнению со здоровой тканью мозга. Кроме того, развитие глиальных опухолей сопровождаются ишемией и связанным с ней переходом на анаэробное окисление, что приводит к накоплению лактата и арахидоновой кислоты, которые также повреждают окружающие опухоль нейроны и глиальные клетки (F. Staub et al., 1996).

Распределение УПП у больных опухолями мозга может быть достаточно разнообразным в зависимости от локализации и вида опухоли, а также от стадии заболевания. Исследования, посвященные анализу УПП при опухолях, немногочисленны. К. Sano et al., (1977) при наличии менингиомы выявили кратерообразное распределение постоянных потенциалов в зоне опухоли: над ее центром УПП был значительно снижен, а на периферии повышен. Локальное снижение УПП при поверхностно расположенных внутримозговых опухолях обнаружено и в наших предыдущих исследованиях (Н.В. Пономарева, 1986).

Мы проводили дальнейшее исследование УПП на 56 больных в возрасте $43,5 \pm 2,5$ года с церебральными супратенториальными опухолями (26 мужчин и 30 женщин), находившихся на лечении в клинике нервных болезней Московской медицинской академии им И.М. Сеченова и в Институте нейрохирургии РАМН им Н.Н.Бурденко. Диагноз был подтвержден с помощью КТГ во всех случаях. Многие больные были в последующем прооперированы. По данным гистологического исследования, у 11 больных выявлены менингиомы, у 2 - арахноидэндотелиомы, у 5 - глиомы, у 3 - глиобластомы. Измерение УПП осуществлялось в 17 монополярных отведениях в соответствии со схемой 10-20.

У абсолютного большинства больных УПП в монополярных отведениях и усредненный УПП почти в 3 раза превышали норму. Усредненный УПП составлял для внутримозговых опухолей $14,0 \pm 2,3$ мВ, а для внемозговых опухолей $15,5 \pm 2,5$ мВ. Из всех обследованных нами больных только у трех усредненный УПП не отличалось от нормы. Высокий УПП свидетельствует о закислении мозга, которое, очевидно, явилось следствием выраженных некротических процессов, развивающихся в результате ишемии, и связанного с ней нарастания гликолиза с накоплением в мозге лактата.

Локализация опухолей оказывает влияние на характер распределения УПП. Независимо от вида опухоли при ее поверхностной локализации в одном из полушарий УПП над очагом поражения был ниже, чем в симметричной области неповрежденного полушария. Во многих случаях можно было видеть область с повышенными значениями УПП в симметричном отведении здорового полушария (рис. 7.13).

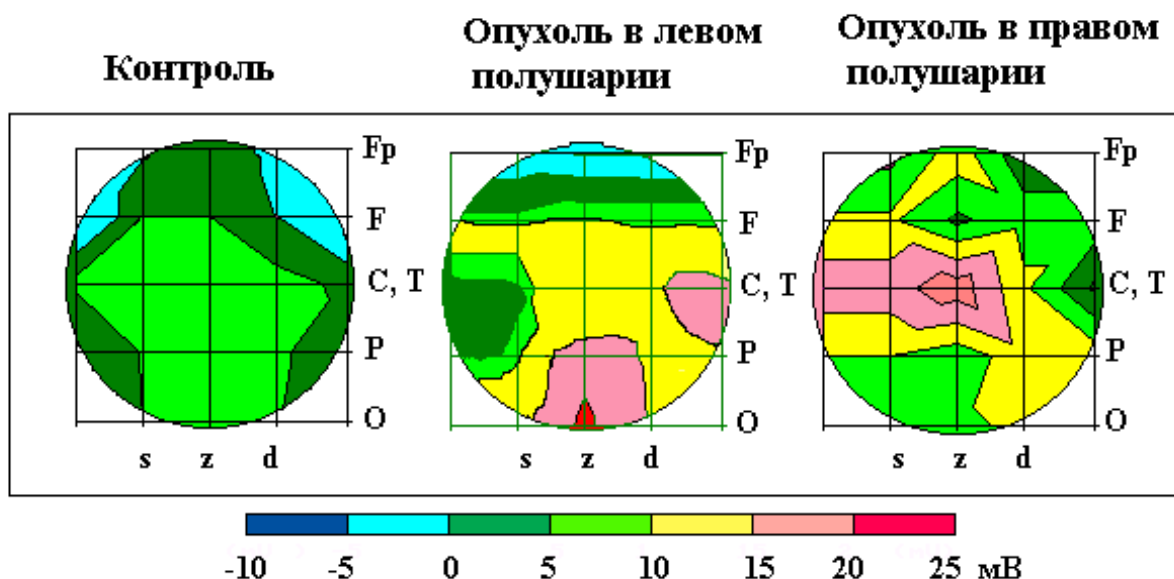


Рис. 7.13. Распределение УПП у больных с внутримозговыми опухолями по сравнению с нормой.

Картирование УПП по 17 отведениям. Контроль - средние значения по группе здоровых испытуемых, соответствующих по возрасту больным. В приведенных примерах, опухоли локализовались в височных и теменно-височных областях. Остальные обозначения те же, что на рис. 7.12

Таким образом, в области опухоли имеет место локальное снижение УПП, обусловленное, очевидно, тем, что ткань опухоли более щелочная, чем мозговая ткань. Локальное снижение УПП в области опухоли маскируется общим нарастанием постоянных потенциалов, связанным с закислением мозга вследствие некробиотического поражения, церебральной ишемии и усиления гликолиза. Регистрация УПП уступает современным методам: КТГ, МРТ, ПЭТ в точности локализации опухолей. Однако анализ УПП может быть полезен для оценки тяжести общемозговых изменений, связанных с некробиотическими процессами и нарастанием гликолиза.

7.7. Изменение энергетического обмена при премедикации и наркозе

Премедикация и наркоз являются обычными процедурами, предшествующими хирургическому вмешательству. Одной из основных задач премедикации является снижение уровня стресса, неизбежно возникающего перед операцией. Для премедикации обычно используются транквилизаторы и наркотические анальгетики, а также препараты, стабилизирующие обмен. Вещества, применяемые для наркоза, угнетают активность нервной системы, прерывают поступление болевой афферентации и делают возможным успешный ход оперативного вмешательства.

Мы исследовали влияние премедикации и наркоза на УПП у 20 больных обоего пола (8 человек, страдающих пояснично-крестцовыми радикулитами, в возрасте от 44 до 50 лет, 12 больных с опухолями головного мозга разной локализации в возрасте от 25 до 62 лет). Пациентам, страдающим пояснично-крестцовыми радикулитами, проводилось оперативное лечение – декомпрессия корешков спинного мозга, сдавливавшихся грыжами дисков. У больных опухолями проводилось оперативное удаление опухоли. Регистрацию УПП осуществляли за 15 мин до премедикации, через 30 мин после премедикации и через 10 мин после начала наркоза. Для премедикации использовали седуксен и

промедол, для наркоза - гексенал с переводом пациентов на искусственное дыхание.

Седуксен - транквилизатор, усиливающий торможение в системах мозга, где медиатором является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Показано, что транквилизаторы бензодиазепинового ряда снижают церебральный метаболизм глюкозы приблизительно на 20% (N.L. Foster et al., 1987). Промедол оказывает анальгетическое и снотворное действие. По химическому строению он может рассматриваться как аналог части молекулы морфина. В целом, вещества, применяющиеся при премедикации, снижают уровень предоперационного стресса путем торможения центральной нервной системы. В условиях предоперационного стресса показана нормализация параметров ЭЭГ и вызванных потенциалов при премедикации (Л.Р. Зенков, П.В. Мельничук, 1985).

Гексенал – препарат для общего наркоза из группы барбитуратов, оказывающих стимулирующее влияние на систему тормозного медиатора ГАМК. С помощью ПЭТ было выявлено, что барбитураты снижают церебральный метаболизм глюкозы примерно на 50% и в коре, и в подкорке (J.V. Blacklock; et al., 1987). Действие барбитуратов на энергетический обмен обусловлено ингибированием дыхательной цепи митохондрий. Поэтому можно было ожидать заметного снижения УПП и в наших исследованиях.

До премедикации больные находились в состоянии предоперационного стресса, что являлось основной причиной повышения УПП у пациентов с пояснично-крестцовыми радикулитами (см. раздел 6.6.2 «Предоперационный стресс»). При опухолях изменения церебрального энергетического метаболизма имели комплексное происхождение (см. раздел 7.6 «Церебральный энергетический обмен у больных с опухолями мозга»). При премедикации выявлено достоверное снижение УПП, отражающее уменьшение энергетического метаболизма. При наркозе происходило дальнейшее снижение УПП. Различия между усредненным УПП после премедикации и наркоза были статистически достоверными и свидетельствовали о более выраженном угнетении энергетического обмена мозга под влиянием наркоза. Снижение УПП было особенно значительно в группе больных с пояснично-крестцовым радикулитом (рис. 7.14 и 7.15).

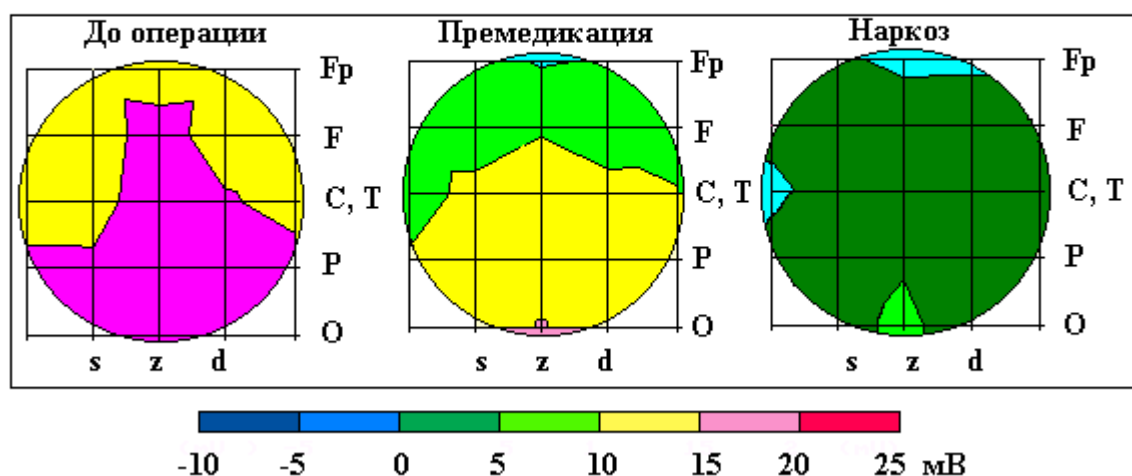


Рис. 7.14. Изменение показателей энергетического обмена у

больных, с пояснично-крестцовым радикулитом при премедикации и наркозе.

Условные обозначения те же, что и на рис. 7.12

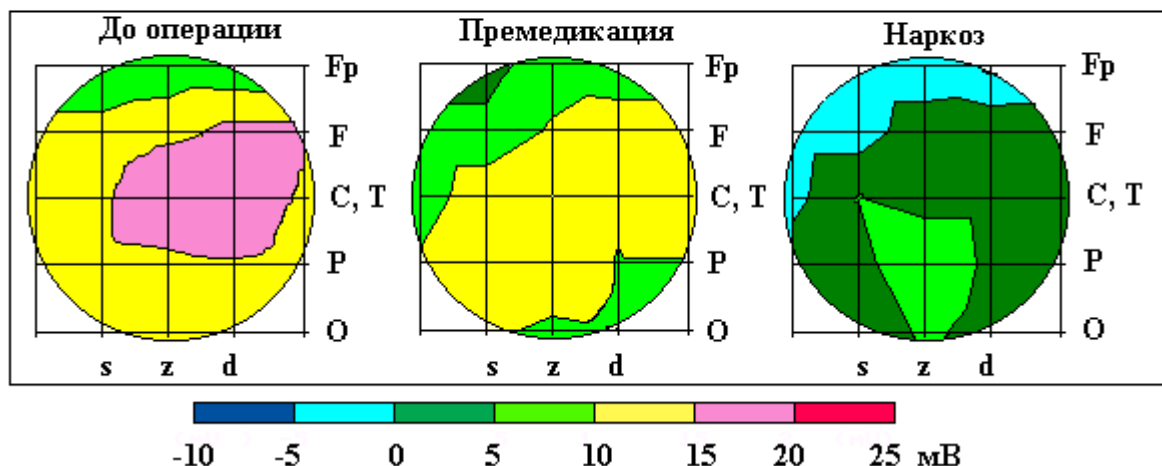


Рис. 7.15. Изменение показателей энергетического обмена у больных с опухолями мозга при премедикации и наркозе

Условные обозначения те же, что и на рис. 7.12

По данным потребления глюкозы энергетический обмен уменьшается под влиянием наркоза в два раза, УПП упал, в среднем, примерно на столько же - с 13,4 мВ до 5,0 мВ. Таким образом, два различных метода оценки церебрального энергетического обмена (ПЭТ и УПП) в случае наркоза дают близкие результаты.

Заключение

В настоящем разделе рассмотрен церебральный энергетический метаболизм при заболеваниях головного мозга, имеющих различную этиологию, механизмы развития и степень тяжести. Однако во всех случаях энергетические изменения играют заметную роль в развитии болезни. Можно выделить несколько ведущих звеньев в цепи энергетических нарушений, которые характерны для многих заболеваний ЦНС:

1. *Энергетические нарушения, связанные с первичным дефектом ферментов дыхательной цепи митохондрий.*

К таким заболеваниям относятся паркинсонизм, при котором выявлен дефект NADH-убихиноноксиредуктазы, и болезнь Альцгеймера, при которой, вероятно, страдает цитохромоксидаза.

В результате этих дефектов нормальный перенос электронов по дыхательной цепи митохондрий нарушается, усиливается образование свободных радикалов кислорода, непосредственно повреждающих структуры нейрона и запускающих апоптоз. Из-за нарушений работы митохондрий относительный вклад аэробных процессов в энергетический баланс клетки падает, а анаэробного окисления, напротив, усиливается, что сопровождается лактоацидозом. Гликолиз энергетически менее выгоден по сравнению с аэробным окислением, поэтому нарастает энергетический дефицит.

2. *Энергетические нарушения, обусловленные недостаточностью мозгового кровообращения.*

Гипоксия, являющаяся закономерным следствием низкого кровоснабжения, приводит к снижению аэробного обмена глюкозы. Анаэробный метаболизм глюкозы компенсаторно усиливается, вследствие чего накапливается лактат и снижается интранейрональный рН. Ацидоз вызывает вторичные нарушения работы дыхательной цепи митохондрий. При этом так же, как при первичных дефектах дыхательной цепи, образуются свободные радикалы кислорода, нарастает окислительный стресс, повреждающий нервные и глиальные клетки.

Недостаточность мозгового кровообращения имеет место не только при сосудистой патологии, но в качестве дополнительного патогенного фактора при многих других заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера, паркинсонизме, церебральных опухолях, наркоманиях. Эти нарушения особенно характерны для старческой патологии.

3. Энергетические нарушения, связанные со стрессоподобными изменениями метаболизма.

Стресс включен в патогенез многих заболеваний ЦНС, в частности неврозов. При повышении уровня гормонов стресса глюкокортикоидов происходит перестройка энергетических процессов, и в качестве энергетического субстрата в мозге начинают использоваться, наряду с глюкозой, кетоновые тела и некоторые аминокислоты. Катаболизм кетоновых тел закономерно приводит к ацидозу.

Как следует из этих данных, при недостаточности мозгового кровообращения, при первичных митохондриальных дефектах и стрессоподобных изменениях энергетического обмена, в целом, снижается церебральный рН, поэтому во всех этих случаях наблюдается УПП мозга повышается.

Церебральный ацидоз, который, по данным УПП, наблюдается в той или иной степени при всех рассмотренных видах патологии (заикание, наркомании, последствия острого нарушения мозгового кровообращения, БА, паркинсонизм, опухоли мозга), вызывает вторичные нарушения работы митохондрий, угнетает нейронную активность и в случаях значительных сдвигов рН приводит к гибели клеток по механизму апоптоза.

Как правило, развитие церебрального ацидоза сопряжено с энергетическим дефицитом, вследствие которого инактивируются ионные насосы клеточных мембран и развивается частичная деполяризация нейронов. В этих условиях значительно усиливается нейротоксическое действие возбуждающего медиатора глутамата. Даже обычные его концентрации становятся достаточными для гиперактивации NMDA-рецепторов, накопления Ca^{2+} в клетке и развития кальций-зависимых энзиматических реакций, расщепляющих клеточных структуры.

В случаях массивного повреждении мозга и ГЭБ, например при инсультах, УПП в области поражения падает, что отражает резкое снижение в ней энергетического обмена. При некоторых видах патологии коррекция УПП, а следовательно, и изменений рН может быть достигнута уже при психотерапевтических воздействиях. Такая нормализация обнаружена во время гипноза у больных заиканием. Вероятно, она является следствием снижения активности мозга и вымывания кислых продуктов усиливающимся мозговым кровотоком. Однако при более значительных и стойких нарушениях энергетического обмена, например при наркоманиях, гипноз не позволяет корректировать КЩР мозга.

Значительное снижение УПП при премедикации и наркозе дает возможность использовать этот метод для контроля за изменениями энергетического метаболизма под действием психотропных средств.

Обнаруженная с помощью УПП и методов компьютерной визуализации биохимических процессов высокая частота ацидоза при церебральной патологии заставляет поставить вопрос о его целенаправленной коррекции. В настоящее время регуляция рН осуществляется при реанимационных мероприятиях в условиях острой патологии. Однако при хронических заболеваниях ЦНС подходы к коррекции рН с помощью препаратов, сдвигающих церебральный рН в щелочную сторону (рН-alkaline shifter), находятся в стадии разработки (Т. Nakada, I.L. Kwee, 1993). Такое лечение показано при многих заболеваниях. Следует отметить, что препараты, улучшающие мозговое кровообращение, косвенно способствуют уменьшению ацидоза, так как усиливают аэробный и снижают анаэробный энергетический обмен.

Глава 8

СВЯЗЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ И ГЕМОДИНАМИКОЙ МОЗГА

Из материалов предшествующих глав вытекает, что церебральный энергетический обмен меняется в соответствии с изменениями функциональной активности головного мозга. Поэтому его характеристики естественно связаны с другими электрофизиологическими показателями (ЭЭГ, ВП), отражающими активность нервных клеток. Особняком стоят показатели РЭГ, которые характеризуют особенности кровотока в сосудах головы, но понятно, что между показателями кровотока и интенсивностью обмена существуют довольно тесные отношения. Перейдем к последовательному рассмотрению взаимосвязи указанных выше характеристик.

8.1. Взаимосвязь параметров ЭЭГ и энергетического обмена головного мозга

ЭЭГ интегрально отражает уровень активации мозговых структур. Ритмы ЭЭГ возникают в результате суммации ВПСП и ТПСР нейронов. В норме в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах в ЭЭГ у большинства людей доминирует альфа-ритм частотой 8-13/с, наиболее выраженный в затылочных отделах мозга и связанный с активностью зрительных центров. В передних отделах мозга преимущественно в области передних центральных извилин регистрируется бета-ритм частотой 14-40/с, связанный с сенсорными и двигательными корковыми механизмами. У здоровых людей в небольшом количестве (менее 15% от общего времени регистрации) и при амплитуде, не превышающей амплитуду альфа-ритма, представлена медленноволновая активность тета- и дельта-диапазонов, частотой соответственно 4-6/с и 0,5-3/с.

В настоящее время для количественной обработки ЭЭГ наиболее часто используется анализ Фурье, который позволяет оценивать спектральную мощность, т.е. вклад электрической активности различных частотных диапазонов в суммарную ЭЭГ.

Подробный анализ изменений ЭЭГ при различных функциональных состояниях выходит за пределы данного руководства. Однако в наиболее общем

виде связь между функциональной активностью мозга и ЭЭГ может быть охарактеризована следующим образом: при активации мозга уменьшается амплитуда ЭЭГ и возрастает ее частота, т. е. относительная спектральная мощность альфа- и бета-ритмов увеличивается, а относительная мощность медленноволновой активности дельта- и тета-диапазонов уменьшается. Напротив, снижение уровня активации в норме сопровождается ростом относительной спектральной мощности тета- и дельта-волн при редукции альфа-ритма (Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин, 1991).

Известно, что между функциональной активностью и энергетическим обеспечением мозга имеется взаимосвязь. Активация церебральных структур сопровождается повышением потребления глюкозы и усилением локального мозгового кровотока. В усилении кровотока важную роль играет внеклеточное накопление ионов водорода и калия. Между параметрами спектральной мощности ЭЭГ и кровотока, а также между ЭЭГ и уровнем потребления глюкозы имеется корреляционная зависимость. Показано, что при переходе от сна к бодрствованию повышение частоты доминирующей активности в ЭЭГ сопровождается увеличением интенсивности потребления глюкозы (D. Ingvar, 1997). Однако зависимость между кровотоком и ЭЭГ имеет достаточно сложный характер, так как динамика ЭЭГ зависит, в том числе, и от того, в каком отделе мозга изменился кровоток. Например, активация тормозных структур сопровождается повышением кровотока в этом отделе мозга, но в ЭЭГ при этом может увеличиться медленноволновая активность. Изменения церебрального энергетического обмена со своей стороны влияют на ритмы ЭЭГ. Так, снижение энергетического метаболизма, связанное с недостаточностью мозгового кровообращения, вызывает на первой стадии гиперактивацию мозговых структур в связи с нарушением обратного захвата возбуждающего медиатора глутамата и деполяризацией нейронов, а на более поздних стадиях - угнетение функциональной активности мозга.

Можно предполагать существование определенной взаимосвязи между параметрами ЭЭГ и УПП мозга, отражающего изменения КЦР и характеризующего интенсивность церебрального энергетического обмена. Применительно к человеку такая зависимость остается мало изученной. Большая часть исследований, посвященных взаимосвязи между изменениями ЭЭГ и УПП, выполнена на животных с регистрацией УПП непосредственно от поверхности мозга. В этом случае в генерацию УПП основной вклад вносят мембранные потенциалы нейронов и глии. Сдвиги УПП в таких экспериментальных условиях характеризуют изменение возбудимости нейронов. Повышение УПП при отведении от мозга связано с гиперполяризацией мембран, а негативный сдвиг УПП - с деполяризацией. В большинстве работ наблюдали при повышении УПП (гиперполяризации мембран нейронов) подавление ЭЭГ-активности, кроме медленных волн, которые могли нарастать. Снижение УПП на первом этапе сопровождалось увеличением частоты и амплитуды ЭЭГ. При дальнейшем уменьшении УПП в ЭЭГ возможно появление эпилептиформных разрядов, связанных с деполяризационным сдвигом мембранного потенциала нервных клеток. При значительном снижении УПП происходило полное подавление ЭЭГ, обусловленное значительной деполяризацией мембран нейронов (H. Caspers, E. Speckmann, 1974; E. Ohno, 1979).

Динамика УПП при отведении от поверхности головы и при регистрации от мозга существенно различается и во многих случаях может быть противоположной по знаку (A. Lehmenkuhler et al., 1999; и др.). Например, при отведении от мозга у животных при засыпании наблюдается позитивный сдвиг

УПП (Н. Caspers, 1961), а у человека при отведении от поверхности головы во время медленноволнового сна - негативное смещение УПП (L. Marshall et al., 1998). Поэтому результаты представленных выше экспериментальных работ по исследованию взаимосвязи между ЭЭГ и УПП мозга не могут быть автоматически перенесены на человека.

Данные о корреляции между изменениями ЭЭГ и УПП у человека немногочисленны. Показано, что у больных с неврологической патологией при сохранной ЭЭГ распределение УПП близко к норме, напротив, преобладание в ЭЭГ тета- и дельта-активности сопровождается значительным повышением УПП (Н.В. Пономарева, 1986). Такая взаимосвязь представляется закономерной, так как нарушения энергетического обмена с сопутствующим ацидозом приводит к появлению патологической ЭЭГ-активности. Повышение УПП, но менее выраженное, выявлено при десинхронном типе ЭЭГ. Такая зависимость, вероятно, объясняется тем, что высокий уровень активации мозга, проявляющийся в десинхронизации ЭЭГ, требует повышенного энергетического обмена, а это влечет за собой закисление нервной ткани.

Сопоставление параметров ЭЭГ и УПП мозга способствует уточнению представлений о динамике УПП в зависимости от изменений церебральной функциональной активности. В настоящей работе исследовалась взаимосвязь между параметрами спектральной мощности ЭЭГ и УПП мозга у здоровых людей, а также у родственников лиц с болезнью Альцгеймера (БА) в состоянии спокойного бодрствования и при гипервентиляции. Исследование корреляции ЭЭГ и УПП в названных группах позволяет оценить ее при более широком спектре изменений обоих показателей.

Нами было обследовано 15 здоровых испытуемых обоего пола (2 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 36 до 57 лет (средний возраст $44,7 \pm 1,8$ года), а также 14 клинически здоровых родственников больных БА первой степени родства (1 мужчина и 13 женщин) в возрасте от 33 до 55 лет (средний возраст $45,1 \pm 1,6$ лет). Психиатрическое обследование было выполнено Н.Д. Селезневой в НЦПЗ РАМН. Все испытуемые для исключения церебральной патологии проходили неврологическое обследование.

Во время записи биоэлектрической активности испытуемые сидели в кресле в расслабленном состоянии с закрытыми глазами. Регистрация ЭЭГ проводилась на 17-канальном электроэнцефалографе 4317 фирмы Nihon Kohden, Япония. ЭЭГ регистрировали монополярно с расположением референтных электродов на мочках уха, а активных – в 16 областях головы в соответствии со схемой 10-20. Данные ЭЭГ с помощью аналого-цифрового преобразователя вводили в компьютер для последующей обработки. Частота дискретизации - 128/с. После записи ЭЭГ под визуальным контролем производили удаление артефактов. Затем осуществляли спектральный анализ ЭЭГ с помощью быстрого преобразования Фурье. У каждого испытуемого обрабатывали отрезок ЭЭГ длительностью 60 с, эпоха анализа ЭЭГ составляла 4 с. Вычисляли относительную спектральную мощность ЭЭГ для каждого отведения и каждой из частотных полос (дельта 1-3,99/с; тета 4-7,99/с; альфа 8-12,99/с; бета1 13-19,99/с; бета2 20-29,99/с). В соответствии с принятыми в ЭЭГ рекомендациями Т. Gasser et al. (1982) для того, чтобы получить нормальное распределение показателей, производилось преобразование относительной спектральной мощности по формуле $\ln [x/(1-x)]$, где x – непреобразованная относительная спектральная мощность определенного частотного диапазона.

В связи с тем, что УПП регистрировали в нижне-лобной,+ центральной и затылочной областях по саггитальной линии, для сопоставления между ЭЭГ и

УПП использовали предварительные усредненные параметры ЭЭГ правого и левого полушария в тех же областях. Статистическая обработка производилась методами вариационной статистики. Достоверность различий параметров УПП и логарифмически трансформированных характеристик ЭЭГ в группах и при различных экспериментальных условиях определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязь показателей УПП и ЭЭГ оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

8.1.1. Взаимосвязь параметров УПП и ЭЭГ у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования

Рассмотрение взаимосвязи между ЭЭГ и УПП начнем с топографического распределения этих видов биоэлектрической активности. У здоровых испытуемых УПП во всех областях головы позитивен, в лобной области величина УПП ниже, а в центральной – выше, чем в других отведениях (рис. 8.1). Подробнее характер распределения УПП по поверхности головы в норме описан выше (гл. 5).

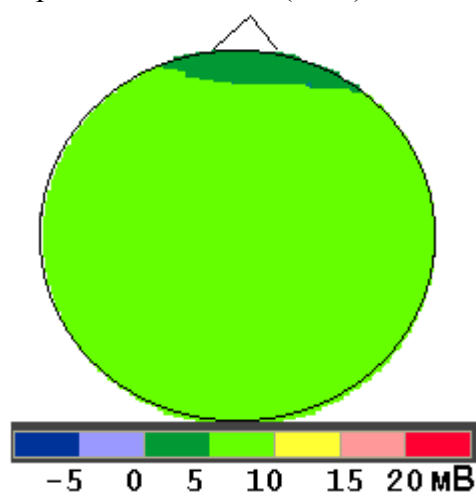


Рис. 8.1. УПП мозга у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования

Внизу - цветовая шкала УПП

У здоровых испытуемых величина относительной спектральной мощности альфа-ритма выше, чем других частотных диапазонов ЭЭГ (рис. 8.2).

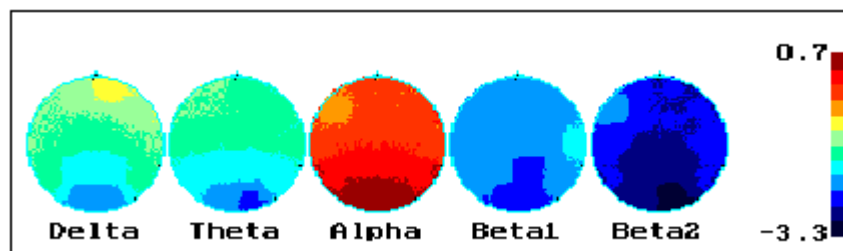


Рис. 8.2. Относительная спектральная мощность частотных диапазонов ЭЭГ у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования.

Справа – цветовая шкала относительной спектральной мощности

Между относительной спектральной мощностью альфа-активности в затылочной области и УПП в том же отделе мозга найдена положительная

корреляция ($r = 0,66$; $p = 0,008$) (рис. 8.3). Аналогичная по знаку, но менее тесная взаимосвязь обнаружена между усредненным УПП и относительной спектральной мощностью альфа-активности ЭЭГ в затылочной области ($r = 0,54$; $p = 0,039$).

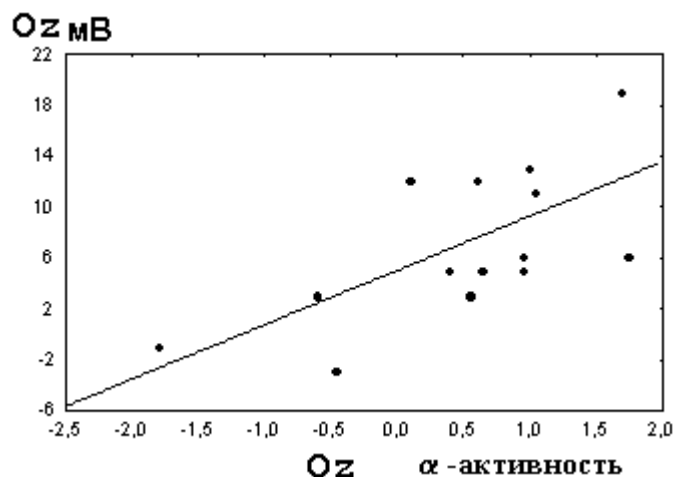


Рис. 8.3. Корреляция между относительной спектральной мощностью альфа-ритма в затылочной области и УПП в том же отделе головы у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования.

По оси ординат – значение УПП, по оси абсцисс – относительная спектральная мощность в условных единицах. Oz – затылочное отведение

УПП в центральной области коррелировал с относительной спектральной мощностью бета2-активности в том же отделе мозга ($r = 0,59$; $p = 0,02$), а также со средней относительной мощностью бета2 для всех отведений ($r = 0,56$; $p = 0,29$).

УПП в затылочной области был связан отрицательной корреляцией с величиной спектральной мощности тета- и дельта-активности в этом отделе ($r = -0,68$; $p = 0,005$ и $r = -0,63$ $p = 0,011$ соответственно) (рис. 8.4; 8.5). Усредненный по всем отведениям УПП коррелировал с относительной спектральной мощностью тета-активности в затылочной области ($r = -0,77$; $p = 0,001$), а также со средней для всех отведений относительной спектральной мощностью тета-активности ($r = -0,68$; $p = 0,006$).

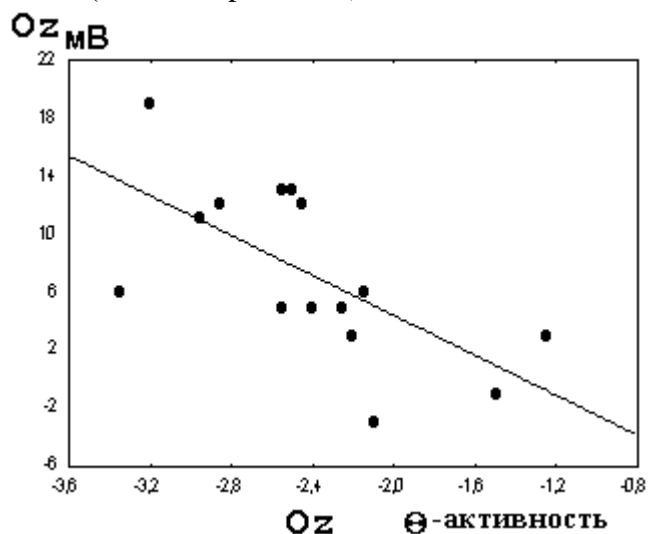


Рис. 8.4. Корреляция между относительной спектральной мощностью тета-активности в затылочной области и УПП в том же отделе головы у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования

Обозначения те же, что рис. 8.3.

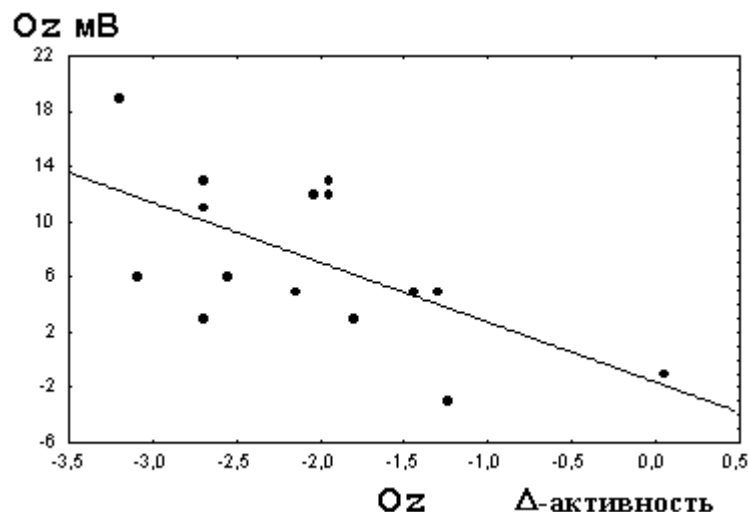


Рис. 8.5. Корреляция между относительной спектральной мощностью дельта-активности в затылочной области и УПП в том же отделе головы у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования

Обозначения те же, что рис. 8.3.

Итак, у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования повышение УПП коррелирует с увеличением относительной спектральной мощности альфа- и бета-активности и со снижением спектральной мощности медленноволновой активности тета- и дельта-диапазонов.

Нарастание относительной мощности альфа- и бета-ритма при снижении относительной мощности волн тета- и дельта-диапазонов отражает повышение функциональной активности мозга, а нарастание УПП связано с увеличением церебрального энергетического обмена. Поэтому характер корреляции между ЭЭГ и УПП свидетельствуют о том, что в норме повышение функциональной активности мозга связано с увеличением церебрального энергетического обмена. Такая взаимосвязь представляется закономерной, так как при активации мозга усиливается метаболизм глюкозы, вследствие чего в нервных клетках и ликворе увеличивается концентрация кислых продуктов обмена – угольной кислоты и лактата, образующихся в результате аэробного и анаэробного распада глюкозы. Поэтому при усилении функциональной активности мозга разность потенциалов ГЭБ и соответственно УПП на поверхности головы увеличиваются.

8.1.2. Взаимосвязь параметров УПП и ЭЭГ у здоровых испытуемых при гипервентиляции

Одной из стандартных функциональных проб, выявляющих скрытую патологическую активность в ЭЭГ, является гипервентиляция. При глубоком дыхании в результате снижения содержания CO_2 в крови возникает спазм артериол и уменьшается мозговой кровоток. Гипоксия на начальном этапе приводит к кратковременной гиперполяризации мембран нейронов, которая сменяется их деполяризацией. Деполяризационный сдвиг мембранного

потенциала обуславливает повышение возбудимости нейронов с чем главным образом связано изменение ЭЭГ. Дополнительным фактором повышения возбудимости нейронов является алкалоз, развивающийся на начальном этапе гипервентиляции в результате снижения содержания CO_2 . При гипервентиляционной пробе, длительность которой обычно составляет 3 мин, у здоровых взрослых испытуемых не происходит значительных изменений ЭЭГ за исключением небольшого увеличения амплитуды основного ритма, а также незначительного нарастания медленноволновой активности, в то время как у людей с эпилепсией или другими заболеваниями ЦНС в ЭЭГ усиливается или появляется патологическая активность (Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин, 1991).

Нами выявлено, что при гипервентиляции у здоровых людей УПП во всех монополярных отведениях, а также усредненный УПП умеренно увеличиваются (рис. 8.6). Сдвиги УПП при гипервентиляции обусловлены переходом на анаэробный обмен и закислением оттекающей от мозга крови, что вызвано спазмом артериол. Подробнее происхождении этих изменений рассматривалось в разделе 6.4 «Влияние гипервентиляции на показатели энергетического обмена мозга».

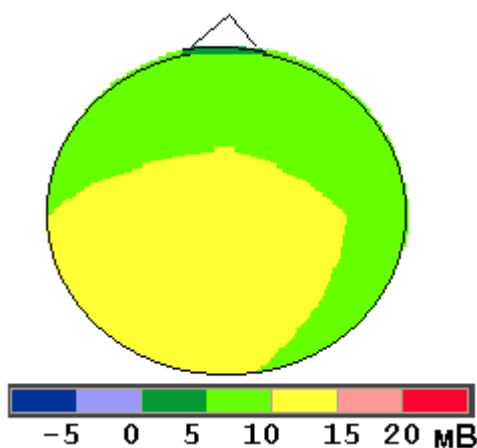


Рис. 8.6. УПП мозга у здоровых испытуемых при гипервентиляции.

Обозначения те же, что и на рис. 8.1

При гипервентиляции у здоровых людей изменения ЭЭГ были выражены слабо. Происходило небольшое, хотя и достоверное увеличение относительной спектральной мощности дельта-активности в большинстве отделов мозга за исключением левой височной области. Наблюдалось снижение относительной мощности бета1-активности в правой височной области. Изменения относительной спектральной мощности других частотных диапазонов ЭЭГ не были статистически значимыми (рис. 8.7).

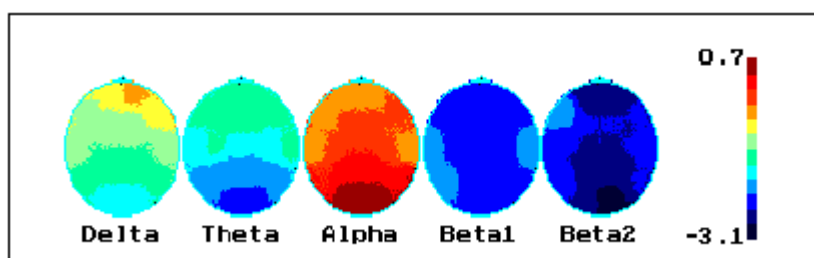


Рис. 8.7. Относительная спектральная мощность частотных диапазонов ЭЭГ у здоровых испытуемых при гипервентиляции.

Обозначения те же, что и на рис. 8.2

Существовавшая в состоянии спокойного бодрствования положительная корреляция между относительной спектральной мощностью альфа-ритма в затылочной области и УПП в том же отделе мозга при гипервентиляции сохранялась ($r = 0,55$; $p = 0,035$).

Связи параметров бета-активности с УПП при гипервентиляции не отмечалось, однако изменения бета1-активности в центральной области коррелировали со сдвигами локального УПП в том же отделе мозга ($r = 0,56$; $p = 0,031$).

Отрицательная корреляция между УПП в затылочной области и спектральной мощностью дельта- и тета-активности в той же области сохранялась ($r = -0,52$; $p = 0,047$ для тета-; $r = -0,59$; $p = 0,021$ для дельта-диапазонов).

Таким образом, при гипервентиляции у здоровых испытуемых корреляционная зависимость между УПП и ЭЭГ носила принципиально тот же характер, что и в покое. Однако связь между этими параметрами становилась менее тесной, что может указывать на появление дополнительных факторов, изменяющих существующую в фоне зависимость. Важнейшим из этих факторов является различие в механизмах, вызывающих сдвиг церебрального рН в кислую сторону, в покое и при гипервентиляции. В покое высокие значения УПП отражают снижение церебрального рН, связанное с высокой интенсивностью аэробного энергообмена. При гипервентиляции закисление мозга в существенной мере вызвано переходом на энергетически невыгодный анаэробный обмен. В этом случае зависимость между ЭЭГ и УПП приобретает более сложный характер, и линейная корреляция между этими характеристиками снижается.

8.1.3. Взаимосвязь ЭЭГ и церебрального энергетического обмена у родственников больных болезнью Альцгеймера в состоянии спокойного бодрствования

Родственники лиц, страдающие БА, являются клинически здоровыми испытуемыми с генетически обусловленным повышенным риском развития БА (см. раздел 7.3 «Энергетический обмен при болезни Альцгеймера»). В последние годы показано, что у людей, генетически предрасположенных к БА, задолго, иногда за несколько десятилетий до появления клинических симптомов имеются определенные биохимические и нейрофизиологические нарушения, связанные с последующим развитием заболевания. У родственников больных БА выявлено повышенное содержание в плазме крови аномального нейротоксического бета-амилоидного протеина, отложения которого в мозге играют существенную роль в образовании сенильных бляшек (N.R. Graff-Radford et al., 1998). При выполнении мнестических тестов локальный мозговой кровоток у людей, генетически предрасположенных к БА, нарастает в гиппокампе более значительно, чем в норме (S. Bookheimer et al., 2000). При исследовании зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) у родственников больных БА выявляется повышение латентных периодов и амплитуды поздних компонентов, что указывает на вероятность субклинической нейродегенерации и гиперактивации в полисинаптических ретикуло-лимбико-кортикальных путях (Н.В. Пономарева с соавт., 1998). В ЭЭГ при гипервентиляции обнаружена

билатерально-синхронная пароксизмальная активность. УПП в этой группе умеренно повышен (Н.В. Пономарева с соавт., 1991, 1999).

Исследование корреляции между параметрами ЭЭГ и УПП не только в норме, но и у родственников больных БА позволяет рассмотреть их взаимосвязь в широком диапазоне вариаций.

В покое у родственников больных БА имелась тенденция к повышению УПП во всех монополярных отведениях по сравнению с нормой, различия достигали уровня значимости в левой височной области (рис. 8.8).

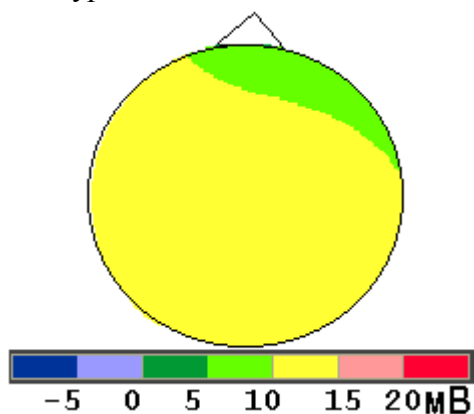


Рис. 8.8. УПП головного мозга у родственников больных болезнью Альцгеймера в состоянии спокойного бодрствования.

Обозначения те, что и на рис. 8.1

Параметры относительной спектральной мощности дельта-, тета-, альфа- и бета-активности у родственников больных БА в покое соответствовали норме (рис. 8.9).

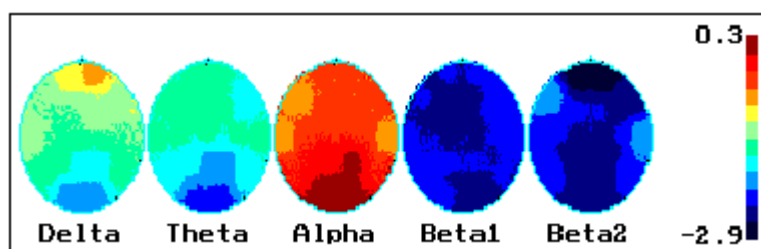


Рис. 8.9. Относительная спектральная мощность частотных диапазонов ЭЭГ у родственников больных болезнью Альцгеймера в состоянии спокойного бодрствования

Обозначения те, что и на рис. 8.2.

У обследованных нами родственников, также как и у здоровых, отмечалась в покое положительная корреляция между УПП и относительной спектральной мощностью альфа-активности. Усредненный УПП коррелировал с усредненной по всем отведениям относительной мощностью альфа-ритма ($r = 0,54$; $p = 0,048$). Кроме того, корреляция была достоверной в центральной области ($r = 0,56$; $p = 0,036$), в то время как у здоровых испытуемых – в затылочной.

Величина УПП в лобной области была связана отрицательной корреляцией с относительной спектральной мощностью дельта-активности в том же отделе мозга ($r = -0,70$; $p = 0,005$). УПП в лобной области коррелировал со средней для всех отведений относительной спектральной мощностью дельта-активности ($r =$

-0,64; $p = 0,014$). Аналогичная корреляция имелась в центральной области ($r = -0,56$; $p = 0,039$) и в правой височной области ($r = -0,54$; $p = 0,049$). Усредненный УПП был связан с величиной средней относительной мощности дельта ($r = -0,66$; $p = 0,01$) (рис. 8.10). Сходная закономерность наблюдалась у здоровых испытуемых, но в затылочной области.

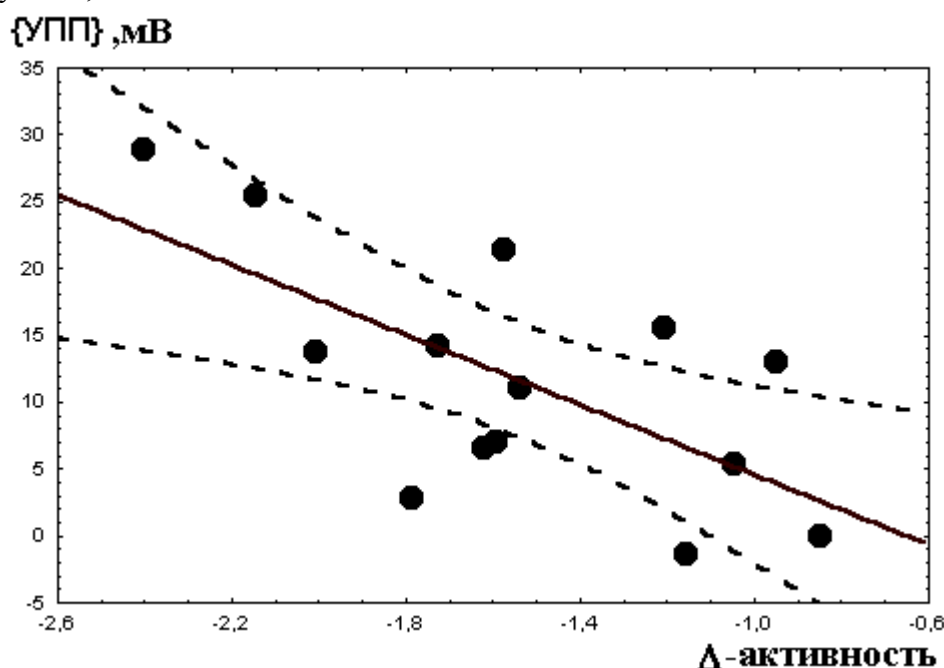


Рис. 8.10. Корреляция между усредненным УПП и средней относительной спектральной мощностью дельта-активности ЭЭГ у родственников БА в фоне.

По оси ординат – значения усредненного УПП, по оси абсцисс – средняя по всем отведениям относительная спектральная мощность дельта-активности

Таким образом, у родственников больных БА в состоянии спокойного бодрствования отмечалась тенденция к повышению УПП во всех областях, различия достигали уровня значимости в левой височной области. Такие изменения могут быть следствием повышения энергообмена и небольшого снижения рН в результате возбуждающего нейротоксического действия малых концентраций бета-амилоидного протеина, обнаруживаемого в крови родственников больных за много лет до начала заболевания (N.R. Graff-Radford et al., 1999). Однако в покое параметры ЭЭГ у них достоверно не отличались от нормы. Взаимосвязь между ЭЭГ и УПП в этой группе была меньше, но в целом имела принципиальное сходство с корреляционными зависимостями, выявленными в норме.

8.1.4. Взаимосвязь ЭЭГ и церебрального энергетического обмена у родственников больных болезнью Альцгеймера при гипервентиляции

При гипервентиляции у родственников больных БА УПП достоверно повышался в лобной и височных областях; достоверно увеличивался также усредненный УПП (рис. 8.11). По сравнению с аналогичными показателями у здоровых испытуемых по данным однофакторного дисперсионного анализа у родственников БА при гипервентиляции УПП был достоверно повышен в левой височной области ($F = 6,57$; $p = 0,0162$; где F – критерий Фишера).

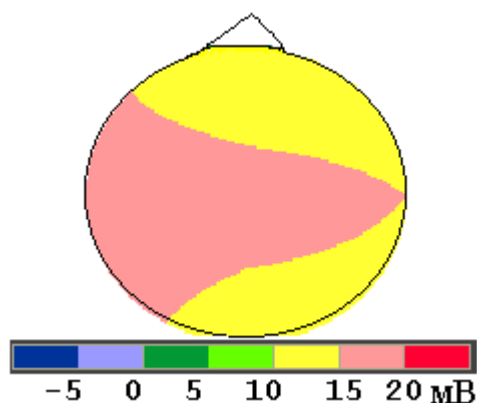


Рис. 8.11. УПШ головного мозга у родственников больных болезнью Альцгеймера при гипервентиляции
Обозначения те же, что и на рис. 8.1.

Характер ЭЭГ активности при гипервентиляции в этой группе значительно менялся. Регистрировались пароксизмальные разряды высокоамплитудных билатерально-синхронных тета- и дельта- колебаний, а также острых волн.

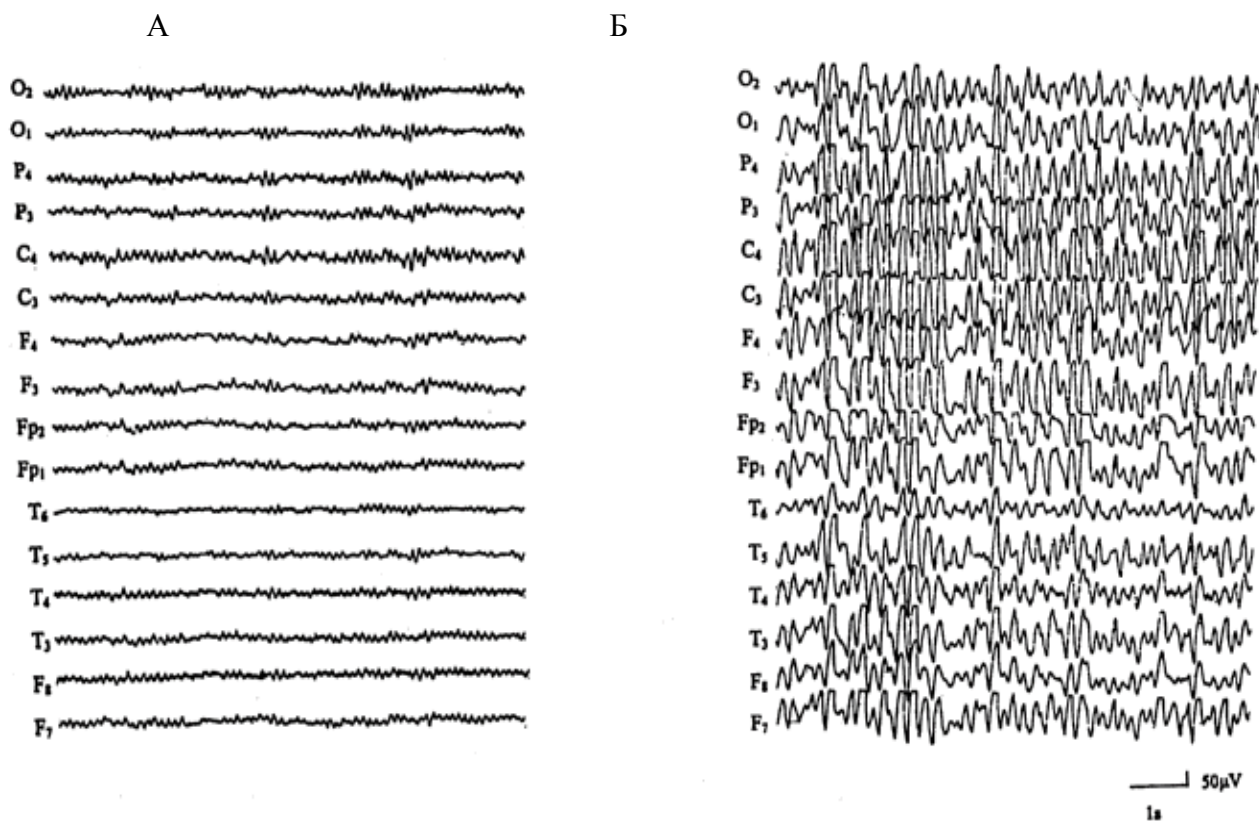


Рис. 8.12. ЭЭГ родственника больного болезнью Альцгеймера 42 лет в покое (А) и при гипервентиляции (Б)

O₁, O₂ - затылочные, P₄, P₃ - теменные, C₄, C₃ - центральные, F₄, F₃ - лобные, Fp₁, Fp₂ - нижнелобные, T₆, T₅ - задневисочные, T₄, T₃ - височные, F₈, F₇ - передневисочные отведения. Четные цифровые индексы соответствуют правому полушарию, нечетные - левому. Калибровка - 1с и 50 мкВ

Относительная спектральная мощность дельта- и тета-активности при гипервентиляции значительно увеличивалась; различия с фоном достигали уровня значимости для дельта- во всех областях, а для тета-активности – в центральном и лобном отделах. Динамика дельта-активности была несколько более выраженной в левой височной области. Относительная мощность тета- и дельта-волн у родственников БА при гипервентиляции была достоверно больше соответствующих показателей в норме. Относительная спектральная мощность альфа-активности у них снижалась по сравнению с фоном; различия достигали уровня значимости в центральных и лобных отделах мозга, в левой височной области, а также для средней по всем отведениям относительной спектральной мощности альфа-ритма. При гипервентиляции этот показатель был достоверно снижен по сравнению с нормой во всех областях (рис. 8.13).

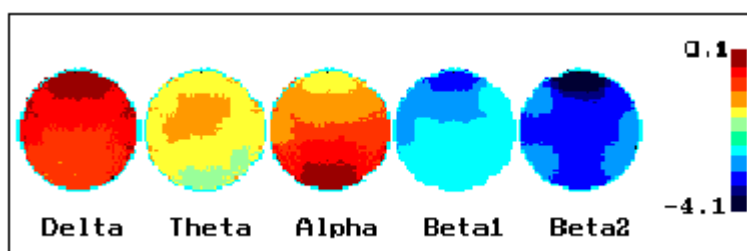


Рис. 8.13. Относительная спектральная мощность частотных диапазонов ЭЭГ у родственников больных болезнью Альцгеймера при гипервентиляции.

Обозначения те же, что и на рис. 8.2

Обращает на себя внимание, что изменения УПП и ЭЭГ были более выраженными в лобной области, чем в затылочной, и в левом полушарии, чем в правом. В норме нейрофизиологические изменения более значительны в правом полушарии. Такой характер нейрофизиологических изменений у родственников больных БА указывает на преобладание нарушений энергообмена и функциональной активности в левом полушарии по сравнению с правым.

При гипервентиляции у родственников БА характер взаимосвязи между УПП и относительной спектральной мощностью частотных диапазонов ЭЭГ принципиально менялся. Относительная спектральная мощность дельта-активности в затылочной области была связана положительной корреляцией с УПП в том же отделе мозга ($r = 0,61$ $p = 0,02$) (рис. 8.14). Средняя для всех отведений относительная спектральная мощность дельта-активности также положительно коррелировала с УПП в затылочной области ($r = 0,66$; $p = 0,01$). Напомним, что у здоровых людей в покое и при гипервентиляции, а также у родственников больных БА в покое корреляция между относительной спектральной мощностью дельта колебаний и УПП была отрицательной.

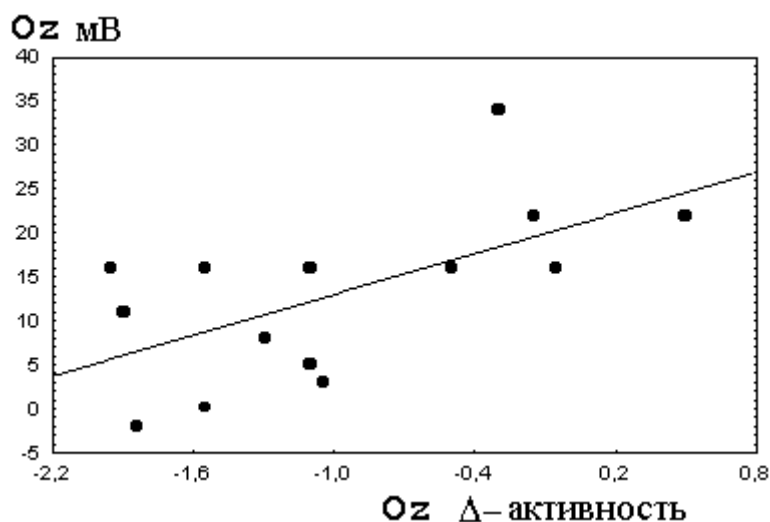


Рис. 8.14. Корреляция между относительной спектральной мощностью дельта-активности и УПП в затылочных областях у родственников больных БА при гипервентиляции

Обозначения те же, что рис. 8.3.

Между относительной спектральной мощностью альфа-активности и УПП в затылочной области корреляция не достигала 0,05 уровня значимости ($r = -0,47$; $p = 0,093$).

УПП в правой височной области был связан отрицательной корреляцией с относительной спектральной мощностью бета1-активности в том же отделе мозга ($r = -0,65$; $p = 0,012$), а также со средней для всех отведений относительной спектральной мощностью бета1-активности ($r = -0,57$; $p = 0,035$).

Таким образом, родственники больных БА представляют собой группу с нейрофизиологическими отклонениями от нормы, мало выраженными в покое и значительно усиливающимися в условиях гипервентиляции. Появление при гипервентиляции высокоамплитудных билатерально-синхронных тета- и дельта-колебаний и острых волн указывает на дисфункцию срединных структур мозга и снижение порога судорожной готовности у людей, генетически предрасположенных к БА. Такие изменения могут быть следствием латентных нейродегенеративных изменений, возникающих под действием малых концентраций бета-амилоидного протеина, нейротоксическое действие которого может сопровождаться эпилептической активностью нейронов (F. LaFerla, 1995). Более значительное, чем в норме, закисление мозговых структур, выявленное при гипервентиляции у родственников больных БА по данным УПП, очевидно отражает более выраженные, чем в норме, изменения энергетического обмена мозга.

У родственников БА при гипервентиляции возникновение пароксизмальной билатерально-синхронной медленноволновой активности коррелирует с повышением УПП, и чем больше повышен УПП, тем значительнее нарастание спектральной мощности дельта-активности. Рост УПП, очевидно, является следствием эпилептиформной активности, развитие которой приводит к значительным изменениям энергообмена и снижению рН, а следовательно, и повышению УПП (F. Plum, T. Dufy, 1977). Кроме того, нельзя исключить, что нарастание УПП связано с более выраженным, чем в норме, спазмом сосудов и гипоксией при гипервентиляции у лиц, генетически

предрасположенных к БА. Это возможно, так как при других функциональных нагрузках изменения мозгового кровотока у таких людей более значительны, чем в остальной популяции (S. Bookheimer et al., 2000). В любом случае, не вызывает сомнений, что повышение УПП связано с лактоацидозом мозга, в условиях его гипоксии и развития эпилептиформной активности у родственников БА. Можно предполагать, что такой характер взаимосвязи между ЭЭГ и УПП имеет место не только в этой группе, но и в других случаях снижения порога судорожной готовности. Так, у больных эпилепсией при наличии генерализованной эпилептической активности в ЭЭГ УПП мозга, как правило, существенно превышает норму. На рис.8.15 представлена ЭЭГ, зарегистрированная в межприступный период, с вспышкой генерализованной эпилептической активности.

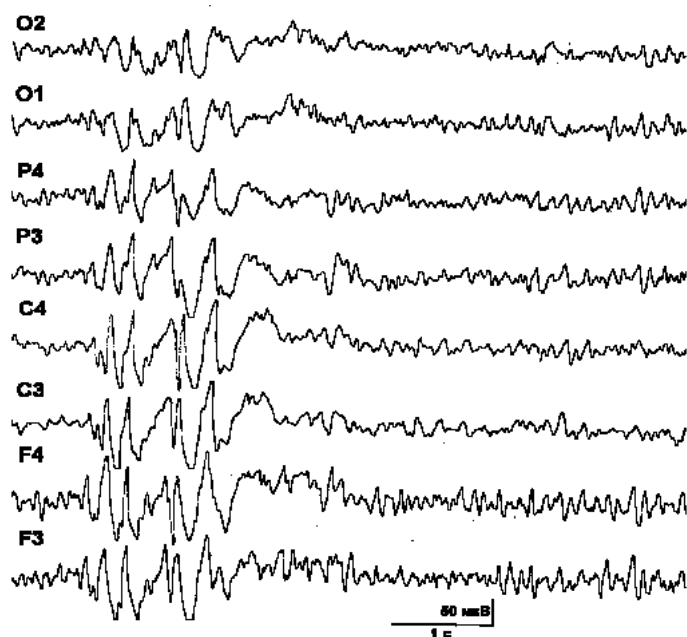


Рис.8.15. ЭЭГ у больного эпилепсией И., 31 года.

УПП этого больного значительно повышен (табл. 8.1).

Таблица 8.1

УПП головного мозга у больного эпилепсией 31 года, и в контрольной группе здоровых испытуемых

Отведения	УПП у больного И., мВ	УПП в норме, мВ
F	29	$5,9 \pm 2,3$
C	51	$10,2 \pm 3,2$
O	45	$5,9 \pm 2,7$
Td	42	$8,1 \pm 2,8$
Ts	46	$10,2 \pm 3,4$

Повышение УПП при эпилепсии отражает развитие ацидоза в мозге, возникающее вследствие характерные изменения энергетических процессов. Во время судорожных состояний увеличивается гликолиз, и в разных отделах мозга растет содержание молочной и пировиноградной кислот. Поэтому во время разрядов популяции эпилептических нейронов наблюдается сильный метаболический ацидоз в мозге (рН до 7,24). Активность митохондриальных

ферментов (сукцинатдегидрогеназы, цитохрооксидазы и глутаматдегидрогеназы), напротив, снижается. Энергия дыхательной цепи «утекает» на нефосфорилирующие процессы, связанные с эпилептогенезом (К.И. Погодаев, 1986).

Между параметрами УПП и ЭЭГ выявляется значимая корреляция. То, что корреляция достигает лишь среднего уровня, может быть связано как сложной зависимостью между функциональной активностью и энергетическим обменом мозга, так и определенным влиянием экстрацеребральных процессов на УПП мозга.

В целом, полученные данные позволяют охарактеризовать зависимость между УПП и ЭЭГ следующим образом. При низкой функциональной активности мозга и низком церебральном энергетическом обмене регистрируется низкий УПП, относительная спектральная мощность альфа-ритма понижена, а тета- и дельта-активности – увеличена. При повышении функциональной активности мозга до оптимального уровня относительная спектральная мощность альфа-ритма растет, а медленноволновой активности снижается, что сопровождается повышением энергообмена, небольшим закислением мозга и соответственно нарастанием УПП. Увеличение функциональной активности мозга, сопровождающееся депрессией альфа-ритма (десинхронный тип ЭЭГ), связано с повышением энергообмена и ростом УПП. Появление билатерально-синхронной эпилептиформной активности на ЭЭГ, при которой снижается относительная мощность альфа-ритма и увеличивается относительная мощность медленноволновой активности, сопровождается значительным ростом УПП, очевидно, связанным с переходом на анаэробное окисление и накоплением лактата в нервной ткани.

8.2 Взаимосвязь церебрального энергетического обмена и вызванных потенциалов

Интерес к изучению взаимоотношений между церебральными энергетическими процессами и функцией нервных клеток, связанных с передачей и переработкой сенсорной информации, объясняется принципиальной важностью этого вопроса и его малой изученностью. По данным ПЭТ, чем больше нервные центры участвуют в деятельности, связанной с переработкой информации, тем выше потребление глюкозы и более заметно происходит закисление нервной ткани. Однако этот вопрос не такой простой, поскольку ясно, что зависимость между экстраклеточным рН и нейронной активностью нелинейна, и нужно учитывать зависимость динамики показателей вызванных потенциалов (ВП) и УПП зависит от исходного функционального состояния головного мозга.

Настоящий раздел посвящен вопросу взаимодействия энергетических и информационных процессов. С этой целью анализируются корреляционные зависимости между характеристиками ВП разного генеза и показателями УПП.

Под ВП в электрофизиологии подразумевают определенную последовательность позитивных и негативных колебаний разности потенциалов микровольтного диапазона, возникающих в различных участках мозга в ответ на действие какого-либо афферентного стимула. В зависимости от вида стимуляции различают зрительные, слуховые, сомато-сенсорные и др. ВП. В связи с тем, что волны ЭЭГ могут маскировать ВП, в настоящее время используют технику усреднения электрических реакций мозга в ответ на многократно повторяющийся афферентный стимул. Позитивные и негативные

колебания вызванного ответа нумеруют, и их называют компонентами ВП; они описываются с помощью временных и амплитудных параметров. Временные характеристики или латентные периоды - это время от момента предъявления афферентного раздражителя до позитивного или негативного пика соответствующего компонента ВП. Амплитуду компонентов измеряют от "пика до пика" или от средней линии до максимума соответствующего компонента ВП. В зрительных вызванных потенциалах (ЗВП), как правило, выделяют три позитивных (P1; P2; P3) и три негативных (N1, N2, N3) компонента. Ранние компоненты P1 и отчасти N1 отражают ответ коры на импульсацию, приходящую по специфическим зрительным путям с относительно малым количеством синаптических переключений. Поздние компоненты (P2, N2; P3, N3) возникают в коре в ответ на импульсацию, поступающую по полисинаптическим ретикуло-лимбико-кортикальным системам мозга.

Почему характеристики УПП и вызванных потенциалов могут быть связаны между собой?

Как уже сообщалось в предыдущих разделах, УПП зависит от активности нервной ткани. Если активность нервных клеток высокая, то ткань закисляется и происходит рост УПП. При этом наибольший вклад в изменения УПП вносит кора головного мозга. Непосредственный вклад подкорковых образований в генерацию УПП вследствие их отдаленности от регистрирующих электродов сравнительно невелик, но высокая фоновая активность коры зависит от порогов возбуждения корковых и подкорковых нейронов. При низких порогах высока вероятность более высокой синхронизированной реакции на афферентный стимул. Порог возбуждения нейронов в определенной мере связан с рН межклеточной среды. Активация нейронов приводит к закислению нервной ткани, которое повышает порог возбуждения нервных клеток, тем самым снижая их функциональную активность. Происходит регуляция нейронной активности по механизму обратной связи (U. Bonnet et al., 2000).

При изучении корреляционных отношений можно ожидать появление двух видов закономерностей: во-первых, это корреляции, связанные со специфическими сенсорными системами, например между УПП в затылочной области и амплитудно-временными характеристиками компонентов ЗВП в том же отделе мозга. Во-вторых, зависимость между УПП и характеристиками ЗВП, отражающими функциональное состояние мозга в целом и связанными с неспецифическими мозговыми системами. Корреляции второго рода проявляются, в частности, при стрессе.

8.2.1. Связь УПП в затылочной области с компонентами зрительных вызванных потенциалов

Рассмотрим в начале "локальные" взаимодействия между характеристиками УПП и ЗВП в трех обследованных нами группах здоровых испытуемых обоего пола и разных возрастов (молодой - 20-39 лет, средний - 39-59, пожилой - 60-75), а также у больных БА. Все испытуемые прошли неврологическое и психиатрическое обследование. Отведение ЗВП осуществляли биполярно и монополярно. Активные электроды при монополярной и биполярной регистрации располагались в затылочных областях (точки O₁, O₂) референтные электроды - в центральных областях при биполярном отведении (точки C₃ и C₄ по системе 10-20); при монополярном отведении референтные электроды прикреплялись к мочкам ушей. Регистрацию ЗВП производили по стандартной методике на специализированном устройстве

для регистрации ВП Neuropack-2 (Nihon Kohden, Япония). Подробно методика регистрации описана ранее (В.Ф. Фокин с соавт., 1989).

При сравнении ЗВП в группах молодых и пожилых здоровых испытуемых выявлено, что латентность первого позитивного компонента P1 достоверно увеличивается с возрастом с $55,5 \pm 1,4$ до $60,4 \pm 1,0$ мс, латентность остальных компонентов имеет определенную тенденцию к росту, однако для последующих компонентов различия в латентных периодах статистически недостоверны. Латентность всех компонентов, кроме первого, в группе больных БА достоверно выше, чем в первой и второй группах. Так, латентный период первого негативного компонента N1 в группе испытуемых пожилого возраста составил $83,1 \pm 1,5$ мс, у больных БА - $94,3 \pm 4,4$ мс.

Компоненты достоверно не различались по амплитуде у здоровых людей молодого и пожилого возраста. При БА компоненты P3 и N3 имели достоверно меньшую амплитуду по сравнению с аналогичными показателями у здоровых испытуемых соответствующего возраста. Амплитуды остальных компонентов у больных БА достоверно не отличались от нормы.

У пожилых испытуемых распределение УПП по поверхности головы более сглажено, чем у людей среднего возраста (гл. 5 «Энергетический обмен при развитии и старении мозга»). У больных БА распределение УПП по поверхности головы имело четко выраженный рельеф, но при достоверно более высоких значениях УПП (подробнее см. раздел 7.3 «Энергетический обмен мозга при болезни Альцгеймера»).

Статистический анализ показал, что наибольшее количество и наиболее значимые парные корреляции наблюдаются между локальными и монополярно зарегистрированными УПП в затылочной области исключительно с амплитудными характеристиками ЗВП во всех группах.

Рассмотрим значения коэффициентов корреляции между локальными и монополярными УПП в затылочной области с амплитудами компонентов ЗВП в правом и левом полушариях (табл. 8.2).

Таблица 8.2

Корреляция между УПП в затылочном отведении и амплитудами компонентов ЗВП

Компоненты ЗВП	20-39 лет, N=18	40-59 лет, N=20	60-75 лет, N=20	БА 48-70 лет, N=20
P1d		-0,47		
P1s		-0,47		
P3d	-0,56+		0,49	
P3s			0,61	-0,45+
N3d	-0,55+			-0,68
N3s				-0,61

N – число испытуемых; d и s – правое и левое полушарие, соответственно. + - корреляции параметров ЗВП с монополярными УПП в затылочном отведении, в остальных случаях – с локальными УПП в затылочном отведении.

Из таблицы видно, что у здоровых испытуемых молодого и среднего возраста корреляции отрицательные, также как и у больных БА. Это соответствует тем реципрокным отношениям, которые существует между КЩР и возбудимостью нервных клеток. При повышенной возбудимости нейронов отмечается их высокая активность. Она сопровождается снижением рН, что в свою очередь уменьшает возбудимость нервных клеток. Поэтому отрицательная корреляция между величиной УПП и амплитудой ЗВП может быть связана со

снижением возбудимости нейронов, сопровождающимся падением амплитуды ЗВП при закислении нервной ткани, которое отражается в росте УПП.

У пожилых испытуемых увеличение амплитуды компонента РЗ коррелирует с повышением УПП, что может быть связано с изменением характера обратной связи между УПП и амплитудой ЗВП для этих компонентов, например из-за снижения чувствительности нервной ткани к закислению.

В корреляционном анализе принято оценивать влияние того или иного фактора квадратом коэффициента корреляции. Исходя из этого можно предположить, что влияние изменений КЩР, отражаемое в постоянных потенциалах, на амплитудные характеристики вызванных потенциалов не превышает, как правило, 40%. Существенным фактором, влияющим на ЗВП и УПП, может быть действие побочных продуктов обмена, сказывающихся на КЩР. Снижение рН уменьшает амплитуду фокального ответа на срезах гиппокампа и, наоборот, повышение рН увеличивает возбудимость нейронов (U. Bonnet et al., 2000). Изменение кислотно-щелочного равновесия является наиболее существенным фактором, определяющим взаимосвязь между характеристиками УПП и ЗВП.

8.2.2. Интегральная оценка взаимосвязи между распределением УПП и характеристиками ЗВП. Энергоинформационные состояния

Попытка оценить интегрально взаимосвязь между характеристиками УПП и ЗВП была сделана с помощью множественного корреляционного и регрессионного анализа. Рассмотрим, как связано все множество характеристик ЗВП с локальными УПП в затылочной и лобной областях. Подобный выбор параметров УПП был сделан для того, чтобы определить, насколько энергетические характеристики не только зрительной области, но и других отделов мозга связаны с параметрами ЗВП (табл. 8.3).

Таблица 8.3

Коэффициенты множественной корреляции в разных группах испытуемых между локальными УПП в лобной и затылочной областях и множеством амплитудно-временных параметров ЗВП

Параметры УПП	20-39 лет, N=21	40-59 лет, N=27	60-75 лет, N=27	БА 48-70 лет, N=27
F#	$R = 0,951$ $p < 0,00008$	$R = 0,490$ $p < 0,03683$	$R = 0,760$ $p < 0,01656$	$R = 0,994$ $p < 0,00012$
O#	$R = 0,754$ $p < 0,03886$	$R = 0,945$ $p < 0,00008$	$R = 0,859$ $p < 0,00549$	$R = 0,970$ $p < 0,00002$

R – коэффициент множественной корреляции; p – уровень значимости, F# - локальный УПП в лобной области, O# - локальный УПП в затылочной области. Остальные обозначения, как в таблице 8.2.

Из таблицы 8.3 видно, что существует достоверная связь множества характеристик ЗВП с локальными УПП, и что в целом, за исключением группы испытуемых среднего возраста, коэффициенты множественной корреляции для затылочной и лобной областей достоверно не различаются между собой. Необходимо понять, почему локальный потенциал в лобной области, прямо не связанной со зрительной системой, может коррелировать с характеристиками ЗВП. Высокая сопряженность параметров ЗВП с энергетическими процессами в различных областях мозга потому и возможна, что процессы в зрительной системе связаны как с энергетическими процессами в этой системе, так и с

общим функциональным состоянием головного мозга, отражением которого может быть энергообмен в отдаленных от зрительной системы нервных центрах.

Характеристики ЗВП и УПП несут различное количество информации, и этим объясняется так называемая асимметрия корреляционных связей. При изучении парных корреляций подобная проблема не возникает, поскольку парная корреляция, по определению, симметрична. Другое дело множественная корреляция, когда вариации одной переменной (называемой зависимой, или откликом) сопоставляются с вариациями некоторого множества переменных (называемых независимыми, или факторными признаками), и от состава этого множества зависит наличие и количественное выражение множественной корреляции. Например, понятно, что при наличии взаимных корреляций внутри множества независимых переменных информационная ценность такого множества снижается. Игрет роль и количество независимых переменных, поскольку ясно, что чем больше переменных, тем больше вероятность найти такой их набор, который мог бы описывать вариации зависимой переменной. Однако не при любом большом наборе переменных наблюдается высокая множественная корреляция. В силу взаимной скоррелированности различных факторов, а также различной дисперсии признаков иногда меньший набор независимых переменных может давать более высокие значения коэффициента множественной корреляции. В статистике эта проблема называется коллинеарностью.

Асимметрия корреляционных связей наглядно видна при изучении множественной корреляции и регрессии характеристик УПП и ЗВП. Если в качестве множества независимых переменных взять набор характеристик УПП, а в качестве зависимых переменных отдельные характеристики ЗВП, то количество значимых коэффициентов множественной корреляции будет существенно меньше, чем в обратном случае, когда характеристики ЗВП рассматриваются как множество независимых переменных, а показатели УПП – как зависимые. Количество независимых переменных больше во множестве характеристик ЗВП, чем в параметрах УПП.

Рассмотрим асимметрию корреляционных связей на примере выборки здоровых испытуемых молодого и среднего возраста. Нами обследовано 24 здоровых мужчины, средний возраст $34,3 \pm 1,4$ года.

Таблица 8.4

Коэффициенты множественной корреляции между характеристиками УПП и ЗВП, когда множество характеристик УПП рассматривается как набор независимых переменных

Зависимая переменная	R	$p <$	Уравнение регрессии
LN1d	0,59	0,01	нд
AN1d	0,50	0,01	$AN1d = 8,0 + 0,2(F-Td)$
AP2d	0,45	0,03	$AP2d = 14,0 + 0,3(O-Td)$

нд - коэффициенты регрессионного уравнения достоверно не отличаются от нуля. L –латентный период, A – амплитуда компонентов ЗВП. F- Td, O-Td – разности УПП между лобным и правым височным, затылочным и правым височным отведениями соответственно. Остальные обозначения те же, что и в таблице 8.2.

Из регрессионных уравнений следует, что амплитуды компонентов N1, P2, зарегистрированные в правом полушарии, связаны с разностью УПП в этом же полушарии (табл.8.4). Амплитуда компонентов ЗВП может быть описана с помощью только одного параметра УПП, причем эти параметры УПП не обязательно отражают состояние зрительной системы, но связаны с функциональным состоянием правого полушария. На основании этих данных можно предполагать, что интенсивность энергетических процессов в правом полушарии оказывает влияние на амплитудные характеристики компонентов ЗВП этого же полушария, причем, чем выше УПП в правой височной области по отношению к лобным и затылочным отделам мозга, тем ниже амплитуда компонентов ЗВП.

Теперь рассмотрим обратную ситуацию (табл. 8.5.), когда характеристики ЗВП рассматриваются как независимые переменные, а УПП - как зависимая.

Таблица 8.5.

Коэффициенты множественной корреляции между характеристиками УПП и ЗВП, когда множество характеристик ЗВП рассматривается как набор независимых переменных

Зависимая переменная	R	p<	Уравнения регрессии
C	0,57	0,01	$C = 14,3 + 0,9LP3s - 0,9LP3d$
Td	0,54	0,02	$Td = 13,7 + 0,7LP3s - 0,8LP3d$
Td-Ts	0,49	0,01	$Td - Ts = 21,3 - 0,3LN1d$
{УПП}	0,56	0,01	$\{УПП\} = 12,9 + 0,7LP3s - 0,7LP3d$
Ts#	0,52	0,03	$Ts\# = -4,3 + 0,4LP3s - 0,4LP3d$

Обозначение параметров УПП – стандартное (см. раздел 4.5), остальные обозначения те же, что в табл. 8.2, 8.4

Для таблицы 8.5 отобраны регрессионные уравнения, содержащие только одну или две переменные величины, связанные с латентными периодами ЗВП. Большинство регрессионных уравнений организованы по единому принципу, а именно: в уравнения входят две независимые переменные, представляющие временные параметры одного и того же компонента ЗВП, зарегистрированного в правом и левом полушариях, с приблизительно равными коэффициентами, но с разными знаками. Знак переменной, которая относится к компонентам ЗВП правого полушария, всегда отрицательный. Это означает, что при росте латенции поздних компонентов ЗВП правого полушария по отношению к левому происходит снижение усредненного УПП или других его характеристик. Напротив, повышение УПП наблюдается в тех случаях, когда латенции поздних компонентов ЗВП ниже в правом полушарии. Изменение соотношения амплитудных и временных параметров ЗВП правого и левого полушария характерно для развития стресса (Л.Р. Зенков, П.В. Мельничук, 1985). Можно полагать, что более короткий латентный период отражает больший уровень активации того или иного полушария. Более короткий латентный период в правом полушарии связан с более высокими значениями УПП в этом же полушарии и в мозге в целом, чем в обратной ситуации, когда латентный период меньше в левом полушарии. Это согласуется с данными о том, что при повышении уровня стресса, отражаемого в росте церебрального энергообмена, изменяется межполушарная асимметрия, при этом, как правило, усиливается активации правого полушария (см. также глава 11 «Энергетические

характеристики деятельности мозга и функциональная межполушарная асимметрия (ФМА)».

Так как регрессионные уравнения связывают воедино энергетические и информационные процессы, мы вправе говорить о некотором едином энергоинформационном состоянии головного мозга. Корреляционная зависимость имеет место между параметрами ЗВП и УПП, зарегистрированными не только в одних и тех же, но и в различных областях, что свидетельствует о влиянии общего функционального состояния на информационные и энергетические процессы в различных системах мозга. Регрессионные уравнения, в которых УПП в определенной области связан с межполушарными характеристиками ЗВП, свидетельствуют о том, что данному энергетическому состоянию соответствует набор межцентральных отношений, который включает в себя деятельность обоих полушарий.

Обращает на себя внимание, что параметры УПП связаны с амплитудно-временными характеристиками поздних компонентов ЗВП, отражающих функциональную активность неспецифических полисинаптических ретикуло-лимбико-кортикальных систем, от которых в первую очередь зависит общая регуляция энергетического обмена мозга.

Структуры, ответственные за общую регуляцию энергетического обмена мозга, это - гипоталамо-гипофизарная система, стволовая ретикулярная формация и др., которые активируются при стрессе и изменении уровня бодрствования (подробнее см. раздел 6.6 «Изменение церебрального энергетического обмена при стрессе»). Кроме того, активация этих образований перестраивает всю работу головного мозга, причем оба полушария вовлечены в эту деятельность различным образом (Т.А. Доброхотова, Н.Н. Брагина, 1977).

8.2.3. Изменение взаимосвязи между характеристиками УПП и ЗВП при различных воздействиях на организм

При различных воздействиях на организм могут меняться как показатели ЗВП и УПП, так и характер их взаимодействия. Особенно заметно меняется взаимосвязь между параметрами УПП и ЗВП после массажа биологически активных зон (БАЗ). Исследования проводились на 24 здоровых испытуемых (средний возраст $34,3 \pm 1,4$ года). Стимуляция БАЗ осуществлялась по методу А.А. Уманской путем акупрессуры следующих зон правой и левой половины тела: а) зоны выхода второй ветви тройничного нерва, б) субмастоидальной области, в) зоны грудино-ключичного сочленения. После массажа изменялись параметры УПП. Сдвиги УПП были связаны с исходными значениями отрицательной корреляцией, что указывало на регуляцию УПП по механизму отрицательной обратной связи. Достоверных изменений средних характеристик УПП не происходило, но величина сдвигов УПП по модулю была статистически значимой (для усредненного по всем отведениям УПП она составляла $3,9 \pm 0,6$ мВ). Достоверных изменений средних характеристик ЗВП не наблюдалось. Взаимосвязь между энергетическими и информационными показателями деятельности головного мозга в целом усилилась по сравнению с фоном. Если до воздействия латентные периоды ЗВП не были связаны парной корреляцией с УПП, то после массажа между этими показателями обнаруживались многочисленные корреляции (табл. 8.6).

Таблица 8.6

Коэффициенты корреляции между латентными периодами ЗВП и УПП мозга после акупрессуры биологически активных зон

	LP2d	LP2s	LN2d	LN2s	LP3d	LP3s	LN3d
F	-0,44	-0,42					
C	-0,50	-0,48	-0,42		-0,43	-0,42	
O			-0,44	-0,43	-0,48	-0,45	-0,42
Td	-0,43	-0,48	-0,48	-0,45	-0,45	-0,42	-0,42
{УПП}	-0,45	-0,46	-0,43	-0,40	-0,45	-0,43	-0,40

Обозначение параметров УПП – стандартное (см. раздел 4.5). Остальные обозначения те же, что и в табл. 8.4

Как видно из таблицы 8.6, повышение УПП коррелировало с уменьшением латентных периодов поздних компонентов вызванного ответа. Такая взаимосвязь объясняется тем, что церебральный энергообмен и отражающий его УПП увеличиваются при активации стволовой ретикулярной формации, которая сопровождается уменьшением латенций поздних компонентов ЗВП.

Количество достоверных коэффициентов множественной корреляции между УПП и ЗВП после акупрессуры также увеличивалось (табл. 8.7).

Таблица 8.7.

Коэффициенты множественной корреляции между УПП и ЗВП у здоровых испытуемых после акупрессуры биологически активных зон

Зависимая переменная	Правое полушарие	Левое полушарие
L P1	0,61	0,63
L N1	0,41	0,42
L P2	0,62	0,60
L N2	0,63	0,58
L P3	0,64	0,61
L N3	0,57	0,55
A P1	0,41	0,44
A N1	0,41	
A P2	0,63	0,60
A P3		0,41

Обозначения те же, что и в таблице 8.4.

Анализ корреляционных отношений показал реорганизацию связей между энергетическими и информационными процессами под влиянием акупрессурного массажа БАЗ и усиление взаимодействия между различными системами мозга. В отличие от состояния покоя после массажа в корреляционных отношениях участвуют не только амплитудные, но и временные характеристики ЗВП. Правое и левое полушария представлены примерно равным количеством коэффициентов корреляции.

Другая ситуация наблюдается, когда в качестве воздействия используется гипервентиляция. Нами были обследованы 17 испытуемых обоего пола, средний возраст $58,0 \pm 1,7$ года. Под влиянием гипервентиляции латентный период компонента P1 ЗВП достоверно уменьшился, амплитуда поздних компонентов

№3 ЗВП имела тенденцию к увеличению, а значения УПП во всех монополярных отведениях (кроме левой височной области) достоверно увеличились.

Количество статистически значимых парных корреляций между множеством показателей УПП до и после гипервентиляции не изменилось, оставался постоянным и характер корреляционных отношений. Множественная корреляция и регрессия также заметно не различалась в обоих случаях.

Таким образом, энергоинформационные отношения, которые существуют в норме, с одной стороны, могут меняться, как видно из примера с акупрессурой биологически активных зон, с другой стороны, могут оставаться стабильными, как в случае с гипервентиляцией, несмотря на изменения средних показателей УПП и ЗВП. Энергоинформационные отношения выступают как самостоятельная характеристика функционального состояния головного мозга, в которых для каждого энергетического уровня существует определенный тип нейрональных отношений не только внутри нервных центров, но и между различными системами мозга.

8.3. Вызванные потенциалы мозгового ствола и УПП

Рассмотрим кратко взаимосвязь между показателями слуховых вызванных потенциалов мозгового ствола (СВПМС) и УПП.

СВПМС представляет собой последовательность из семи позитивных коротколатентных компонентов, возникающих в структурах мозгового ствола при слуховой стимуляции. Латентный период первого компонента 1,5-1,8 мс, седьмого - 8,1-9,5 мс, амплитуда компонентов - не более 1 мкВ. Первый компонент возникает в связи с активностью слухового нерва, последующие обусловлены активностью структур мозгового ствола, и чем больше порядковый номер компонента, тем выше в стволе мозга расположена структура, участвующая в его генерации. Так происхождение V компонента связывают с нижними бугорками четверохолмия, а VII - с таламокортикальными проекциями (К.Я. Оглезнев с соавт., 1982).

Мы регистрировали СВПМС на специализированном устройстве для записи вызванных потенциалов Neuropack-2. Слуховую стимуляцию осуществляли с помощью наушников, через которые на оба уха испытуемого подавали щелчки с частотой 10 Гц и интенсивностью на 60 дБ выше слухового порога. Активные электроды располагали над вертексом, референтные - на мочке уха. Количество усреднений составляло 2048, эпоха анализа - 10 мс. Исследования проводились на 24 испытуемых молодого и среднего возраста (средний возраст $34,3 \pm 1,4$ года), а также в группе из 14 испытуемых пожилого возраста (средний возраст $59,0 \pm 1,6$ года).

Вначале рассмотрим множественную корреляцию между характеристиками СВПМС и УПП, выявленную у здоровых испытуемых молодого и среднего возраста (табл. 8.8).

Таблица 8.8

Коэффициенты множественной корреляции, когда амплитудные характеристики СВПМС являются независимыми переменными, а УПП - зависимыми.

Зависимая переменная	R	$p <$
F	0,84	0,018
C	0,84	0,015
Td	0,86	0,01

Ts	0,90	0,004
{УПП}	0,91	0,003
F#	0,88	0,011

Обозначения те же, что в таблицах 8.3, 8.4.

В обратной ситуации, когда в качестве независимой переменной рассматривалось множество показателей УПП, а в качестве независимой - параметры СВПМС, количество и величина достоверных коэффициентов множественной корреляции существенно ниже (табл. 8.9). Также как и в случае соотношения УПП со зрительными вызванными потенциалами, это указывает на большую зависимость, по крайней мере в норме, энергетических процессов от функциональной активности мозга, чем энергетического обмена от информационных процессов.

Таблица 8.9

Коэффициенты множественной корреляции между характеристиками УПП и амплитудами СВПМС, когда множество характеристик УПП рассматривается как набор независимых переменных

Зависимая переменная	R	$p <$
A5d	0,56	0,041
A5s	0,45	0,041

A5 d,s – амплитуда 5-го компонента СВПМС справа и слева, соответственно. Остальные обозначения те же, что в таблице 8.4.

Представляет интерес также анализ парных корреляций между характеристиками УПП и СВПМС. У испытуемых пожилого возраста значимых корреляций существенно больше, чем в молодом возрасте, хотя характер взаимосвязи в принципе тот же (табл. 8.10).

Таблица 8.10

Коэффициенты корреляции между параметрами УПП и СВПМС

	Ls1	Ld2	Ld3	Ld6	Ls6	Ad3	Ad4	Ad5	As7
F	0,56								0,72
C				-0,87	-0,87	0,71			
O	0,59								
Td		-0,54	-0,56				0,63	-0,57	
{УПП}	0,55								
C#						0,72			
O#						-0,61			

L – латентный период, A – амплитуда. Цифры от 1-го до 7-ми - номера компонентов СВПМС. Остальные обозначения те же, что в табл. 8.4

Как видно из таблицы 8.10, параметры УПП в монополярных отведениях, как правило, связаны положительной корреляцией с амплитудными

характеристиками СВПМС, и отрицательной - с латентными периодами этого вида вызванных потенциалов. В данной выборке не отмечалось корреляции параметров УПП и СВПМС с возрастом, и обнаруженная взаимосвязь между УПП и СВПМС не может быть опосредована возрастным фактором. Повышение амплитуды и уменьшение латентных периодов СВПМС отражает активацию мозгового ствола. Так, по данным J Majkowski et al. (1983), при неспецифической активации происходит укорочение латентных периодов СВПМС и повышение их амплитуды, и напротив при снижении функциональной активности мозга латенции СВПМС нарастают, а амплитуда их уменьшается. Это объясняется, по-видимому, тем, что слуховые нейроны и ретикулярные нейроны мозгового ствола тесно связаны друг с другом. С другой стороны, ретикулярная формация ствола участвует в регуляции интенсивности церебральных энергетических процессов в целом. Поэтому найденная зависимость подтверждает представление о том, что активация мозгового ствола приводит к увеличению церебрального энергетического обмена, что отражается в повышении УПП.

Итак, корреляционный анализ позволил выявить следующие основные закономерности, определяющие взаимосвязь между параметрами вызванных потенциалов и УПП головного мозга.

1. Изменения СВПМС, отражающие повышение возбудимости мозгового ствола, сопровождается активацией больших отделов коры, интенсификацией энергетического обмена в этих областях и соответственно ростом УПП. Амплитуда компонентов ЗВП, генерирующихся в коре мозга, и УПП в большинстве случаев связаны реципрокными отношениями, которые, очевидно, отражают влияние изменений кислотно-щелочного равновесия в мозге на функциональную активность нейронов.

2. Корреляция между УПП и ВП разного генеза не ограничивается взаимосвязью между функциональной активностью мозговых структур, принимающих участие в генерации вызванных потенциалов, и их энергетическим обменом. Корреляционная зависимость имеет место между параметрами ЗВП и УПП, зарегистрированных в различных областях мозга, что увязывает информационные и энергетические процессы в нервной системе в единое функциональное состояние. Это дает основание говорить о едином энергоинформационном состоянии головного мозга.

8.4. Реоэнцефалограмма и характеристики УПП

В многочисленных публикациях показана прямая связь интенсивности кровотока и энергетического обмена (гл. 1). В этих работах речь идет, в первую очередь о локальном мозговом кровотоке. Тем не менее, закономерно ожидать и наличия корреляции между характеристиками реоэнцефалограммы (РЭГ), описывающей закономерности мозгового кровотока, и УПП.

Нами было обследовано 27 здоровых мужчин в возрасте от 22 лет до 51 года. У испытуемых регистрировали УПП и РЭГ (совместно с В.М. Новоселовым). Для исключения мозговой патологии все испытуемые прошли психоневрологическое и электроэнцефалографическое обследование. Исследование РЭГ проводилось с помощью прибора РПГ2-02, работающего по тетраполярной схеме в двух стандартных отведениях - фронтомастоидальном и мастоокипитальном (РЭГ ФМ и РЭГ МО). Одновременно осуществлялась регистрация от симметричных областей правого и левого полушария, записывалась также и производная РЭГ. Производилась регистрация ЭКГ в

первом стандартном отведении. Графическая запись осуществлялась на полиграфе японской фирмы "Nihon Kohden". Проводился стандартный анализ амплитудно-временных характеристик РЭГ (Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин, 1991).

Для определения взаимосвязи между показателями мозгового кровообращения и характеристиками УПП проводился корреляционный анализ. В корреляционной матрице, содержащей коэффициенты корреляции между множеством характеристик УПП и РЭГ, определялись достоверно отличные от нуля ($p < 0,05$) коэффициенты, которые потом подсчитывались и анализировались. В таблицах 8.11 и 8.12 представлен наиболее существенный фрагмент корреляционных матриц (без коэффициентов корреляции между характеристиками РЭГ и большинством биполярных разностей УПП).

Видно, что между параметрами УПП и РЭГ в мастоокипитальном отведении существуют многочисленные корреляционные связи (табл. 8.11 А, В). Отдельные коэффициенты корреляции указывают на наличие средней или невысокой корреляционной зависимости.

Таблица 8.11 А

Коэффициенты корреляция между УПП мозга и показателями РЭГ в мастоокипитальном отведении (временные характеристики РЭГ)

Параметры РЭГ	Td-Ts	C#	Td#
$\alpha 2d$	-0,48		-0,39
$\alpha 2s$	-0,47		
$\alpha 2/\square RRd$	-0,50		-0,42
$\alpha 2/RRs$	-0,49		
$(\alpha 1 + \alpha 2\square) d$	-0,49	0,39	-0,41
$(\alpha 1 + \alpha 2)\square s$	-0,49	0,39	-0,42

$\alpha 2$ - время медленного кровенаполнения; RR – интервал ЭКГ; $(\alpha 1 + \alpha 2\square)$ - время восходящей части волны РЭГ; d, s – правое и левое полушарие. Обозначение параметров УПП – стандартное (см. раздел 4.5)

Таблица 8.11 В

Коэффициенты корреляция между УПП мозга и показателями РЭГ в мастоокипитальном отведении (амплитудные и скоростные характеристики)

Параметры РЭГ	C	O	Td	Ts	Td-Ts	{УПП}	C#	O#	Ts#
A2s		0,40							
A3s					-0,38				
A4s		0,38			-0,37				
A1/ks						0,40			
A2/ks	0,60	0,68	0,49	0,41		0,47			
A3/ks	0,40	0,42					0,42		
A4/ks	0,48	0,49					0,39		

$A2/k*RRd$					0,51			0,41	-0,42
$A2/k*RRs$	0,41	0,40							
$A4/A2s$					-0,38				
$A1/\alpha1*k\Box s$			0,41						
$A2-A1/\alpha2*k s$					0,40				

$A2$ - максимальная амплитуда волны РЭГ; $A3$ - амплитуда волны РЭГ на уровне инцизуры; $A4$ - амплитуда диастолической волны РЭГ; $A1/k$, $A2/k$, $A3/k$, $A4/k$ – нормированные амплитуды волн РЭГ; $A2/k*RR$ - средняя скорость кровенаполнения, $A4/A2$ – диастолический индекс; $A1/\alpha1*k\Box$ - максимальная скорость быстрого кровенаполнения; $A2-A1/\alpha2*k$ - максимальная скорость медленного кровенаполнения. Остальные обозначения те же, что в табл.8.11.А

Существенно меньше достоверных коэффициентов корреляции обнаружено между характеристиками УПП и РЭГ в фронто-мастоидальном отведении (табл. 8.12).

Таблица 8.12

Коэффициенты корреляция между показателями РЭГ в фронто-мастоидальном отведении и УПП мозга

Параметры РЭГ	T_s	T_d-T_s	$T_d\#$
$\alpha1s\Box\Box$			0,39
$\alpha2/\Box RRd$		-0,38	
$\alpha2/RRs$		-0,41	
$(\alpha1+\alpha2)d$	0,38	-0,43	
$(\alpha1+\alpha2)\Box s$		-0,46	

Обозначения те же, что и в таблице 8.11.

Можно предположить, что характеристики УПП и РЭГ коррелируют между собой по нескольким причинам: 1) кровоснабжение и интенсивность энергетического обмена в тех же областях мозга причинно взаимосвязаны; 2) некоторые образования мозга, например структуры ствола, оказывают существенное влияние на энергетический обмен мозга в целом, поскольку нервные образования стволовых структур, в частности ретикулярной формации, имеют большое значение для инициации изменений энергетического метаболизма в больших полушариях, как это происходит, например, при стрессе; 3) показатели УПП несут информацию об активности мозговых структур, регулирующих мозговой кровоток.

Непосредственная взаимосвязь энергетического обмена и кровоснабжения мозга отражается главным образом в положительной корреляции УПП в затылочной области с амплитудными характеристиками РЭГ в мастоокипитальном отведении, характеризующими, в частности, кровоснабжение в этом отделе мозга. Это естественно, поскольку, чем выше кровоснабжение, тем интенсивнее энергетический обмен и тем выше УПП.

Одинаковая положительная корреляция наблюдается и с артериальными, и с венозными показателями. В частности, значения А4, характеризующие кровенаполнение венул и вен, также связаны положительной корреляцией с величиной УПП в монополярных отведениях. При патологии высокий УПП, особенно в затылочном отведении, часто наблюдается при венозном застое, когда увеличивается кислотность оттекающей от мозга крови. Локальные УПП связаны преимущественно с временными параметрами РЭГ: наиболее часто отрицательная корреляция встречается с α_2 - временем медленного кровенаполнения, α_1 и $(\alpha_1 + \alpha_2)$ - суммарным временем быстрого и медленного кровенаполнения (табл. 8.11). Понятно, что чем выше интенсивность энергетического обмена, тем в общем случае выше и скорость кровенаполнения и тем меньше значения показателей α_1 и α_2 .

Следует заметить, что основные корреляционные связи характеристик УПП имеют место с параметрами РЭГ в мастоокципитальном отведении: 69 достоверно отличных от нуля коэффициентов корреляции при $p < 0,05$. При этом корреляционный анализ обнаружил только 6 достоверных коэффициентов корреляции между УПП и РЭГ в фронтотастоидальном отведении. РЭГ в мастоокципитальном отведении содержит информацию о кровоснабжении в бассейне позвоночных артерий, которые питают затылочные отделы и ствол, регулирующий энергетический обмен в различных областях мозга. Закономерно, что амплитудные параметры РЭГ положительно коррелируют с УПП в монополярных отведениях и средним УПП.

Опосредованное влияние деятельности мозга на кровоснабжение в наибольшей мере заметно при изучении корреляции межполушарной разности УПП с показателями РЭГ. Интересно, что в табл. 8.11, 8.12 таких коэффициентов корреляции больше всего. В этих таблицах представлены данные об отрицательной корреляции между временными показателями РЭГ, характеризующими скорость кровенаполнения, и межполушарной разностью потенциалов. Как показано в главе 11, межполушарная разность УПП тесно связана с уровнем стресса, при котором кровоснабжение мозга существенно меняется, сокращается время кровенаполнения сосудов вследствие повышения сосудистого тонуса и увеличения сердечного выброса. Амплитудные показатели из-за возрастания сосудистого тонуса также могут уменьшаться. По-видимому, именно этим объясняется связь между межполушарной разностью УПП и показателями РЭГ.

Кроме того, обнаружено, что превалируют корреляционные связи УПП с амплитудными характеристиками РЭГ в мастоокципитальном отведении слева (табл. 8.11 В). В настоящее время этот факт достаточно трудно объяснить. Возможно, что известную роль играет асимметрия церебрального кровоснабжения с преобладанием кровотока в левом доминантном полушарии (у правшей).

Таким образом, корреляция характеристик РЭГ и УПП подтверждает данные о взаимосвязи системы кровоснабжения мозга и энергетического обмена. Подобная корреляция является следствием как прямого, так и опосредованного взаимодействия между обеими системами.

Заключение

Исследование взаимосвязи между деятельностью мозга и его энергетическим обменом в настоящее время получило новые перспективы благодаря возможности регистрировать показатели церебрального

энергетического обмена и функциональной активности непосредственно в процессе жизнедеятельности человека. Это позволяет изучать регуляцию нейрофизиологических и энергетических процессов при различных функциональных состояниях в норме и патологии.

Максимальная относительная спектральная мощность альфа-ритма ЭЭГ, соответствующая состоянию спокойного бодрствования, наблюдается в определенном диапазоне УПП, границы которого близки к средним значениям характеристик УПП в популяции здоровых людей. Более низкая величина альфа-ритма регистрируется и при снижении, и при повышении уровня энергетического обмена. В норме снижение церебрального энергообмена, а следовательно и УПП, связано с уменьшением функциональной активности головного мозга и низкой альфа-активностью. Повышение энергообмена обусловлено ростом активации мозга, при которой также наблюдается снижение относительной спектральной мощности альфа-ритма. Эта зависимость объясняет, почему успешность различных видов деятельности максимальна при определенном уровне стрессового возбуждения, а при более низком или высоком уровне она падает. Сходная закономерность существует между стрессовым возбуждением и состоянием здоровья (Д. Эверли, Р. Розенфельд, 1985).

Значительное повышение УПП отражает сдвиги рН в кислую сторону, которые могут быть связаны с усилением анаэробного энергетического обмена и накоплением молочной кислоты. Лактат вызывает более выраженные сдвиги рН, чем углекислота, образующаяся в результате аэробного окисления. Поэтому значительный подъем УПП, как правило, связан с переходом на анаэробный обмен, что вызывает нарушения работы мозга, отражающиеся в патологической ЭЭГ активности.

Соответствие между деятельностью мозга и ее энергетическим обеспечением реализуется главным образом на клеточном уровне. При возбуждении нейронов меняется соотношение АТФ/АДФ, которое сказывается на активности ферментов основных путей энергетического обмена мозга - гликолиза и цикла Кребса. Церебральные структуры, регулирующие функциональную активность больших популяций нейронов, оказывают значительное влияние и на уровень церебрального энергетического обмена.

К таким структурам следует в первую очередь отнести стволовую ретикулярную формацию, которая регулирует деятельность больших областей коры и тем самым влияет на их энергетический обмен. Поэтому повышение энергообмена в коре тесно связано с активацией стволовых структур. Это проявляется в корреляционной зависимости параметров слуховых вызванных потенциалов мозгового ствола и УПП.

Системным фактором, связанным с регуляцией энергетического обмена, является стресс, при котором активируются структуры лимбико-ретикулярного комплекса и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Под действием стресса изменяется функциональная межполушарная асимметрия (Л.Р. Зенков, П.В. Мельничук, 1985; В.П. Леутин, Е.И. Николаева, 1988; В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, 2001). Значительное повышение функциональной активности, которое наблюдается при стрессе, как правило, сопровождается нарастанием межполушарной асимметрии. Причины этого обсуждаются в главе 11.

Для поддержания более высокого энергетического метаболизма в условиях повышенной функциональной активности необходимо усиление локального мозгового кровотока, что достигается главным образом благодаря его метаболической регуляции. ЛМК нарастает при повышении во

внеклеточной среде ионов калия и водорода, накапливающихся при активации нейронов.

С другой стороны, изменения энергетического обмена сказываются на функциональной активности мозга. Наиболее ярким примером является гипоксия, которая в зависимости от степени тяжести вызывает различные нарушения работы нервных клеток. Гипоксия в условиях гипервентиляции может провоцировать появление патологической активности в ЭЭГ вследствие изменения постсинаптических потенциалов при энергетическом дефиците. Существенными факторами, влияющими на церебральный энергетический обмен, являются изменения кровообращения или метаболические нарушения, приводящие к недостаточному поступлению кислорода и глюкозы в мозг. Связь между параметрами кровообращения и энергообменом хорошо видна в корреляционной зависимости между кровотоком и УПП. В норме рост амплитудных характеристик РЭГ связан с повышением УПП.

Другим фактором, обеспечивающим адекватное соответствие между энергетическим обменом и функциональной активностью, является отрицательная обратная связь по конечным продуктам энергетического обмена. При усилении функциональной активности мозга и нарастании энергетических процессов усиливается образование кислых продуктов энергообмена, при этом ацидоз в большинстве случаев снижает возбудимость нейронов. Тормозное влияние закисления на функциональную активность мозга видно на примере отрицательной корреляции между УПП мозга и амплитудой зрительных вызванных потенциалов.

Благодаря этим механизмам регуляции функциональная активность мозга и его энергетический обмен тесно взаимосвязаны, что позволяет говорить о едином энергоинформационном состоянии головного мозга.

Глава 9

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ИММУНИТЕТА

Иммунная система наряду с нервной играет существенную роль в процессе адаптации организма к условиям окружающей среды. Эти системы взаимодействуют между собой, хотя во многих случаях ведут себя в значительной мере автономно. Рассмотрим кратко организацию иммунной системы, которая обеспечивает защиту организма от инфекционных агентов, инородных макромолекул и собственных трансформированных клеток (например, опухолевых). Важнейшие клетки иммунной системы - лейкоциты крови возникают из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Определенные виды лейкоцитов (моноциты, гранулоциты, Т- и В- лимфоциты) принимают участие в разных иммунных реакциях.

Иммунный ответ может быть двух основных типов: неспецифический и специфический. При проникновении в организм инородного антигена в первую очередь развивается неспецифический иммунный ответ. Этот ответ включает фагоцитоз, осуществляемый моноцитами крови и тканевыми макрофагами, а также реакции воспаления, в которых принимают участие гранулоциты. Кроме того, лимфоциты, получившие название природных киллеров (natural killer), способны уничтожать вирусные агенты и некоторые виды опухолевых клеток.

Если неспецифический иммунитет оказывается недостаточным, то развивается второй уровень иммунных реакций, который отличается высокой специфичностью. Специфический иммунитет создается главным образом с помощью В- и Т-лимфоцитов. Они дают организму возможность отвечать на практически безграничный набор антигенов.

В-лимфоциты, обеспечивающие гуморальный иммунитет, вырабатываются из находящихся в костном мозге гемопоэтических стволовых клеток. Зрелые В-лимфоциты перемещаются по кровеносным и лимфатическим сосудам между лимфатическими узлами и селезенкой. При стимуляции соответствующим антигеном В-лимфоциты быстро размножаются, формируя группу идентичных клеток (клон), продуцирующих специфические антитела, называемые также иммуноглобулинами – они предназначены для нейтрализации соответствующего антигена.

Т-лимфоциты действуют на антигены непосредственно, обеспечивая клеточный иммунитет. Они также вырабатываются из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, которые созревают и дифференцируются в тимусе, а затем мигрируют на периферию. Специализированные Т-лимфоциты участвуют в регуляции работы В-лимфоцитов. Другие лейкоциты, называемые макрофагами, действуют неспецифически, усиливая способность антигенов стимулировать лимфоциты. Кроме того, система белков крови, называемых комплементом, совместно с антителами принимает участие в уничтожении антигенов. Предполагается также, что они контролируют появление раковых клеток и устраняют их.

Взаимодействие между иммунными клетками осуществляется с помощью медиаторов иммунной системы, получивших название цитокинов, важнейшими из которых являются интерлейкины. Для оценки функционального состояния иммунной системы важное значение имеет изучение пролиферативного ответа Т- и В-лимфоцитов на митогены - вещества, стимулирующие пролиферацию Т- и В-клеток. Экспериментальные данные свидетельствуют, что нервная, эндокринная и

иммунная системы регулируют деятельность друг друга и совместно участвуют в поддержании гомеостаза.

Функциональное состояние ЦНС оказывает значительное влияние на иммунитет. Клетки иммунной системы имеют рецепторы к большинству нейротрансмиттеров, нейропептидов и стероидных гормонов. С другой стороны, иммунная система может воздействовать на нервную. Так, цитокины - интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 - увеличивают медленноволновую фазу сна, снижают уровень глюкозы в крови, вызывают депрессию и чувство усталости. В нервной системе рецепторы к медиаторам иммунной системы, цитокинам, связаны с системой вторичных мессенжеров.

Мозг и иммунная системы взаимодействуют друг с другом по двум основным каналам: 1) с помощью вегетативной нервной системы и 2) нейроэндокринной системы. Вегетативные норадренергические, а также холинергические волокна иннервируют костный мозг, тимус, селезенку и лимфатические узлы. Показано, что в малых концентрациях медиатор симпатической вегетативной нервной системы норадреналин стимулирует, а в больших - подавляет многие иммунные функции. (В.В. Абрамов, 1991)

Основной нейроэндокринный путь регуляции иммунитета связан с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая закономерно происходит при стрессе и сопровождается повышением уровня глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоиды в малых концентрациях стимулируют, а в больших - ингибируют пролиферацию лимфоцитов и другие иммунные реакции.

Описаны механизмы отрицательной обратной связи, регулирующие иммунную активность, в которых участвует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Развитие иммунного ответа сопровождается повышением активности норадренергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Это приводит к секреции кортикотропин-релизинг-фактора, повышению освобождения АКГТ гипофизом, что увеличивает уровень глюкокортикоидных гормонов, тормозящих иммунные реакции.

При поражении ЦНС изменяется характер нейроэндокринной регуляции, а также активности вегетативной нервной системы. Так, разрушение переднего и вентромедиального гипоталамуса тормозит многие иммунные функции. Напротив двухстороннее разрушение гиппокампа и миндалина усиливает пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены. Существуют многочисленные работы по связям межполушарной асимметрии с иммунными реакциями. В частности, в работе G. Renoux et al. (1983) обнаружено, что частичное удаление левой фронтопариетальной мозговой коры уменьшает количество Т-лимфоцитов и ослабляет их ответ на Т-митоген, при этом активность В-лимфоцитов не меняется. Повреждение симметричной области правого полушария не влияет на иммунные реакции или усиливает их. Представляют интерес результаты, показавшие различие в иммунном статусе правой и левой. У левой нарушение иммунитета встречается в 2,5 раза чаще, чем у правой (N. Geshwind, P. Behan, 1984).

Между интенсивностью энергетического обмена в определенных церебральных структурах и активностью иммунной системы имеется взаимосвязь. Показано, что у здоровых людей и больных миалгиями локальный мозговой кровоток в моторных и соматосенсорных областях правого полушария, в поясной извилине билатерально и в таламусе связан отрицательной корреляцией с активностью естественных киллеров иммунной системы (M. Lekander et al., 2000). В электрофизиологических исследованиях показано, что высокая префронтальная

активация левого полушария коррелирует с ростом активности естественных киллеров у студентов во время экзаменов. Наоборот, устойчивая префронтальная активация правого полушария сопровождалась снижением активности естественных киллеров (R. Davidson, et al., 1999).

Из краткого обзора свойств иммунной системы и ее взаимодействия с эндокринной системой и ЦНС понятно, почему каждая приспособительная реакция сопровождается изменениями как иммунного статуса, так и церебральных энергетических процессов. Зависимость между энергетическими процессами в мозге и иммунитетом выглядит следующим образом: одним из основных звеньев, определяющих взаимодействие между церебральным энергетическим обменом и иммунной системой, является гипоталамо-гипофизарная надпочечниковая ось, активация которой при стрессе определенным образом меняет церебральный энергетический метаболизм и характеристики иммунной системы. В процессе постоянной адаптации меняется также активность вегетативной нервной системы и характер межполушарных отношений, чем в значительной мере объясняется взаимосвязь между этими двумя факторами и иммунной системой. Активация правого и левого полушария по-разному влияет на иммунные процессы (P.J. Neveu et al. 1988; В.В. Абрамов, 1991; и др.), поэтому межполушарную асимметрию следует рассматривать как особый фактор, влияющий в том числе и на иммунный статус человека. В норме, даже при отсутствии стресса, в течение суток существуют определенные колебания церебрального энергетического обмена нервных центров, связанные с изменением текущего функционального состояния головного мозга. При этом изменяются межцентральные отношения, включая и межполушарные, состояние вегетативной нервной системы и, естественно, иммунная активность. Поэтому нервно-иммунное взаимодействие не ограничивается только стрессом, но имеет место при любом уровне функционирования организма. В настоящей главе будет рассмотрена взаимосвязь между церебральными энергетическими и иммунными процессами в диапазоне естественных субстрессорных колебаний энергетического обмена у лиц разного возраста.

Исследование проводилось нами на 59 здоровых испытуемых обоего пола в возрасте от 22 до 80 лет. Так как энергетические и иммунологические показатели имеют четко выраженные возрастные различия, анализ взаимосвязи между двумя процессами проводился в трех группах испытуемых, однородных по возрастному признаку. Обследуемые были разделены на группы: лица молодого возраста (20 - 39 лет), среднего (40 - 59 лет), пожилого и старческого возрастов (60 - 80 лет).

Иммунологическое обследование выполнено в лаборатории клинической иммунологии НЦПЗ РАМН Л.В. Андросова и Т.П. Секириной (рук. лаборатории проф. Г.И. Коляскина). Иммунологическое исследование включало изучение функциональной активности лимфоцитов периферической крови, которую оценивали по величине пролиферативного ответа лимфоцитов при их стимуляции неспецифическими митогенами. Для определения функциональной активности Т-лимфоцитов применяли фитогемагглютинин (FGA) в концентрациях 1,25; 2,5; 5,0; 10,0 и 20,0 мкг/мл; конкавалином А (Кон-А) в концентрациях 1,25; 2,5; 5,0 и 10,0 мкг/мл. Для изучения функциональной активности В-лимфоцитов использовался митоген лаконосов (PWM) в концентрациях 0,001; 0,01; 0,1; 1,0 1,0 мкг/мл. Определялась продукция интерлейкина-1 и -2, а также содержание иммуноглобулинов А, М, G в крови обследуемых. Подсчитывалось также общее количество лимфоцитов (млн/мл). Подробнее методика иммунологического анализа изложена в работе Т.П. Мазниной с соавт. (1988).

При изучении взаимодействия энергетических процессов головного мозга и иммунных реакций мы ставили три задачи: подтвердить наличие взаимной сопряженности церебральных энергетических и иммунологических процессов, определить, как связана топография УПП с теми или иными иммунологическими показателями и объяснить возрастную динамику взаимосвязи между церебральными энергетическими процессами и иммунными реакциями. Для этой цели нами использовались корреляционный и дисперсионный статистический анализ.

Взаимосвязь церебральных энергетических процессов и иммунных реакций была показана с помощью метода множественной корреляции. Для целей настоящего исследования целесообразно рассматривать энергетические характеристики в качестве независимой величины, а иммунологические - зависимой, поскольку нас в первую очередь интересует влияние церебральных энергетических процессов на иммунологические реакции. Множественная корреляция выявила связь церебральных энергетических и иммунных процессов во всех трех возрастных группах (табл. 9.1).

Таблица 9.1 (А, В, С)

Взаимосвязь между характеристиками УПП и иммунологическими показателями

А. Возраст испытуемых 20-39 лет

	Т-лимфоциты+	Т-лимфоциты#	Ig A
<i>R</i>	0,68	0,60	0,66
<i>p</i> <	0,02	0,02	0,03

В: Возраст испытуемых 40-59 лет

	Т-лимфоциты+	В-лимфоциты
<i>R</i>	0,81	0,75
<i>p</i> <	0,04	0,04

С: Возраст испытуемых 60-80 лет

	Т-лимфоциты+	Т-лимфоциты#	В-лимфоциты	IL-1	Lm
<i>R</i>	0,81	0,80	0,94	0,84	0,76
<i>p</i> <	0,03	0,02	0,002	0,01	0,03

R - коэффициент множественной корреляции, *p* - уровень значимости. + - пролиферативной активности Т-лимфоцитов под воздействием FGA; # - пролиферативной активности Т-лимфоцитов под воздействием Кон-А; Ig A - иммуноглобулин А; IL-1 - интерлейкин 1; Lm - общее количество лимфоцитов.

Общим для всех трех групп является взаимосвязь церебральных энергетических процессов и функциональной активности Т-лимфоцитов. У испытуемых двух старших групп энергетические процессы коррелируют также с пролиферативной активностью В-лимфоцитов. Кроме того, в разных возрастных группах наблюдается связь УПП с содержанием иммуноглобулина А и продукцией интерлейкина 1. Таким образом, можно считать установленным

фактом наличие сопряженности между двумя процессами: церебральными энергетическими и иммунными.

Следующий вопрос - это выявление областей больших полушарий, энергетические процессы в которых тесно связаны с иммунными реакциями. В наиболее простом виде подобная связь может быть обнаружена при изучении парной корреляции иммунологических характеристик с показателями УПП. Значимые коэффициенты парной корреляции были обнаружены в основном в группах первого среднего и пожилого возраста (табл. 9.2 - 9.4).

Таблица 9.2

Коэффициенты корреляции между церебральными энергетическими и иммунологическими показателями у здоровых испытуемых 20-39 лет

Показатели иммунитета	O	Ts	Td-Ts
T-лимфоциты+		-0,50	0,57
Ig G			0,47
Ig A	-0,48	-0,52	

Ig G – иммуноглобулин G. O, Ts, Td-Ts – характеристики УПП. Остальные обозначения те же, что и в табл. 9.1.

Анализ парной корреляции показал, что у испытуемых 20-39 лет взаимосвязь параметров УПП наблюдается с теми же иммунологическими характеристиками, что и при множественной корреляции.

Корреляционные связи выявлены между иммунными показателями и межполушарной разностью УПП: при этом чем больше разность УПП между правой и левой височной областью, тем выше пролиферативная активность T-лимфоцитов, определяемая с помощью FGA. Эти результаты свидетельствуют о том, что преобладание энергетического обмена в правом полушарии по сравнению с левым связано с повышением пролиферативного ответа T-лимфоцитов. Более высокий энергетический обмен в правом полушарии часто указывает на начальные стадии стресса, при которых иммунный ответ может усиливаться (гл. 11 «Энергетические характеристики деятельности мозга и функциональная межполушарная асимметрия»).

Отрицательная корреляция имеет место между значениями УПП в затылочном и левом височном отведениях и некоторыми иммунологическими показателями. Имеются данные о том, что активация определенных корковых и стволовых структур может вызывать торможение иммунных реакций. Отрицательная корреляция между пролиферативной активностью T-лимфоцитов и УПП в левой височной и затылочной областях, очевидно, отражает преимущественно тормозное влияние соответствующих отделов коры на иммунные реакции. Так как величина УПП в затылочном отведении в определенной мере зависит и от интенсивности энергетических процессов в мозговом стволе, обнаруженная корреляция может указывать на наличие взаимосвязи между активностью этого отдела мозга и иммунными реакциями. Это подтверждается и данными литературы (В.В. Абрамов, 1988, 1991).

У испытуемых среднего возраста достоверные коэффициенты корреляции обнаружены только между УПП в правой и левой височной областях и функциональной активностью B-лимфоцитов (табл. 9.3). При этом оба коэффициента корреляции отрицательные, что может быть следствием тормозного контроля со стороны коры иммунных реакций.

Таблица 9.3

Коэффициенты корреляции между церебральными энергетическими и иммунными показателями у здоровых испытуемых 40-59 лет

	Td	Ts
В-лимфоциты	-0,54	-0,56

Обозначения те же, что в таблицах 9.1 и 9.2.

У пожилых испытуемых (табл. 9.4) сохраняются основные закономерности, выявленные в группе испытуемых молодого возраста. По коэффициентам корреляции иммунных показателей с локальными потенциалами в правой и левой височной области видно разнонаправленное влияние правого и левого полушария на иммунные реакции.

Таблица 9.4

Коэффициенты корреляции между церебральными энергетическими и иммунными показателями у здоровых испытуемых 60-80 лет

Показатели иммунитета	O	Ts	Td-Ts	F#	C#	Td#	Ts#
T-лимфоциты+	-0,72	-0,59	0,63			0,59	-0,63
T-лимфоциты#		-0,64					
В-лимфоциты			0,63			0,60	
П 1				-0,77			
Lm					0,59		

Обозначения параметров УПП стандартные (см. раздел 4.5). Остальные обозначения те же, что в табл. 9.1, 9.2.

Высокие значения межполушарной разности УПП связаны с повышением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, т.е. преобладание энергетического обмена в правом полушарии при низком энергетическом метаболизме в левой гемисфере сопровождается в молодом и пожилом возрасте повышением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. Судя по значениям локальных УПП в правом и левом височном отведениях, эти области оказывают прямо противоположное влияние на пролиферативную активность Т-лимфоцитов, что согласуется с данными литературы (В.В. Абрамов, 1988).

Рост усредненного УПП сопровождается снижением пролиферативной активности Т-лимфоцитов (рис. 9.1). Такая зависимость объясняется тем, что высокие значения УПП наблюдаются при тех стадиях стресса, когда происходит торможение иммунной активности.

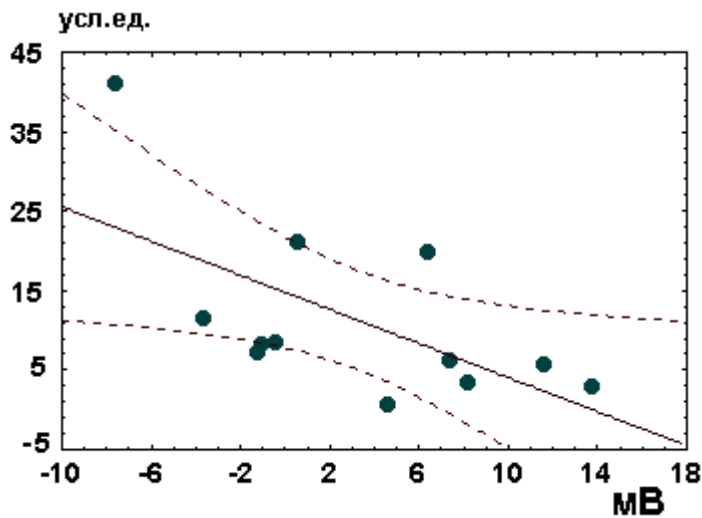


Рис. 9.1. Связь усредненного УПП с пролиферативной активностью Т-лимфоцитов у испытуемых пожилого возраста

По оси ординат – пролиферативная активность Т-лимфоцитов, по оси абсцисс – значения усредненного УПП.

Для обнаружения влияния церебральных энергетических процессов, описываемых с помощью характеристик УПП, на иммунологические показатели дополнительно был проведен однофакторный дисперсионный анализ. Для этого характеристики УПП разделялась на три подгруппы: в среднюю группу попадали значения в интервале средняя величина плюс-минус среднее квадратическое отклонение, а в две остальных - меньшие и большие значения УПП. Анализ в основном подтвердил найденные ранее закономерности. Содержательная интерпретация факторов УПП, что они отражают активность соответствующих образований мозга, оказывающих влияние на иммунные процессы. Значимые факторы были обнаружены в группах испытуемых молодого и пожилого возрастов.

В группе испытуемых молодого возраста межполушарная асимметрия энергетического обмена, отражаемая в межполушарной разности УПП, является фактором, влияющим на функциональную активность Т-лимфоцитов (рис. 9.2). Кроме того, пролиферативная активность Т- и В-лимфоцитов зависит от процессов, определяющих величину локального УПП в левой височной области.

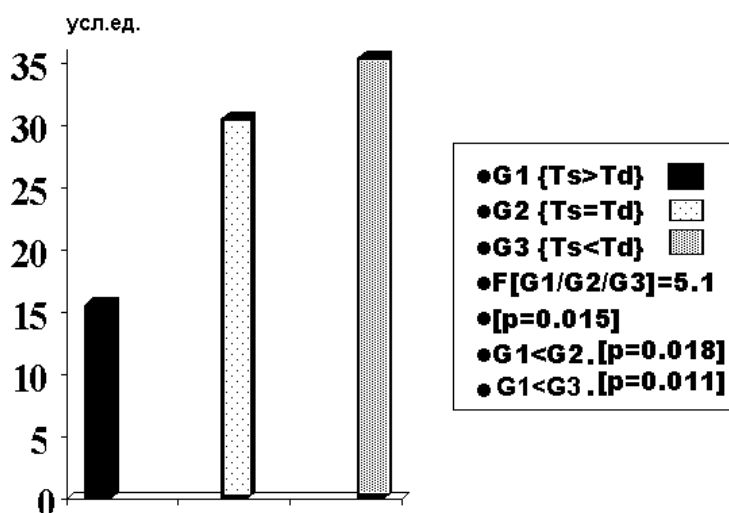


Рис. 9.2. Влияние межполушарной асимметрии на пролиферативную активность Т-лимфоцитов у испытуемых молодого возраста.

Группы G1, G2, G3 – состоят из испытуемых, у которых УПП выше, равен или ниже в левом височном отведении по сравнению с правым. F – критерий Фишера, p – уровень значимости. По оси ординат – пролиферативная активность Т-лимфоцитов.

Дисперсионный анализ в группе пожилых испытуемых выявил, что ведущими факторами, влияющими на иммунологические характеристики, являются церебральные процессы, определяющие межполушарную разность УПП, усредненный УПП, а также локальные потенциалы в лобной и центральной областях (табл. 9.5).

Таблица 9.5

Основные факторы церебрального энергетического обмена, влияющие на иммунную активность у испытуемых пожилого возраста

(Td-Ts)-фактор	F	p
Т-лимфоциты+	122,3140	0,000033
В-лимфоциты	4,6856	0,040315
{УПП}-фактор		
Т-лимфоциты+	50,98794	0,000472
В-лимфоциты	4,95994	0,035315
F#-фактор		
В-лимфоциты	4,839857	0,037405
С#-фактор		
П 2	5,407398	0,045087

F – критерий Фишера, p – уровень значимости. (Td-Ts)- фактор, {УПП}-фактор, F#- фактор, С#- фактор - характеристики энергетического обмена (УПП), от которых зависят показатели иммунитета. Остальные обозначения те же, что в табл. 9.1, 9.2, 9.4.

С ростом межполушарной разности УПП наблюдается увеличение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов (табл. 9.4). Судя по статистическим критериям, функциональная асимметрия наиболее заметно сказывается на Т-лимфоцитах (табл. 9.5). С общим подъемом церебрального энергетического обмена (усредненного УПП) активность Т- и В-лимфоцитов

падает (рис. 9.1), влияние на пролиферативную активность Т-лимфоцитов также более заметно, чем на В-клетки (табл. 9.5). Нарастание энергетического обмена в мозге в целом связано с активацией больших областей коры и может быть следствием стресса. Снижение показателей активности лимфоцитов при росте энергообмена в мозге подтверждает представления о том, что активация мозга, по-видимому, через стрессовые механизмы, оказывает тормозное влияние на иммунные процессы. Это соответствует корреляционной зависимости между уровнем гормона стресса кортизола в крови и иммунными характеристиками. Были выявлены достоверные значения коэффициента множественной корреляции, связывающие кортизол с множеством характеристик пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов ($R = 0,97$; $p < 0,002$). Общее количество лимфоцитов при росте кортизола снижается.

Из данных литературы известно, что правое полушарие более тесно связано с регуляцией иммунных процессов (В.В. Абрамов, 1988). Поэтому понятно, что, когда разность потенциалов между правым и левым полушарием увеличивается, т.е. когда энергетический обмен в правом полушарии интенсифицируется относительно левого полушария, тогда наблюдается увеличение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. Интересна также роль левого полушария в регуляции иммунологических реакций. По данным нейрофизиологических исследований известны реципрокные связи обоих полушарий, т.е. высокая нейронная активность одного из полушарий тормозит работу другого полушария. Поскольку корреляция между функциональной активностью Т-лимфоцитов с локальными УПП в правой и левой височных областях имеет различный знак (табл. 9.4), то можно говорить либо о прямом отрицательном влиянии левого полушария на активность Т-лимфоцитов, либо об опосредованном действии этого полушария на иммунную активность через торможение правого полушария.

В общих чертах можно представить следующую картину изменения энергетических и иммунных процессов в зависимости от уровня церебральной активации при развитии неспецифического адаптационного синдрома. В состоянии покоя УПП выше в левом полушарии, т.е. при относительно невысоком среднем уровне церебрального энергетического обмена он выше в левом, доминантном у правшей полушарии. При легком стрессе в правом полушарии энергообмен усиливается, наблюдается изменение межполушарных отношений, что приводит к активации функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. При дальнейшем повышении уровня активации мозга возрастает церебральный энергообмен (усредненный УПП) и снижается функциональная активность Т- и В-лимфоцитов.

Исследования выявили также различный, связанный с возрастом характер взаимодействия между церебральными энергетическими и иммунологическими процессами. Несмотря на наличие достоверной множественной корреляции, интенсивность взаимодействия в группе испытуемых среднего возраста относительно других групп более низкая. Возможно, это связано с теми перестройками, которые происходят с возрастом в иммунной системе человека.

В работе Т.В. Макаровой с соавт. (1999) показано, что возрастные изменения в иммунной системе носят разнонаправленный характер. Функциональная активность Т-лимфоцитов прогрессивно снижается, а пролиферативная активность В-лимфоцитов, наоборот, увеличивается. У пожилых людей (60-75 лет) существует тенденция к снижению Т-лимфоцитов и нарушению соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. При этом наблюдается повышение относительного содержания В-лимфоцитов без выраженного изменения уровня иммуноглобулинов классов А, М, G.

Поскольку поддержание высокой активности Т- и В-лимфоцитов требует в том числе и функциональных нейрофизиологических перестроек в пожилом возрасте, то именно в этом возрастном интервале иммунная система наиболее чувствительна к колебаниям интенсивности церебрального энергетического обмена. Этим, вероятно, объясняется низкий порог иммунной системы пожилых к действию стресса.

Заключение

Нейро-иммунное взаимодействие, позволяющее организму адаптироваться к условиям окружающей среды, осуществляется главным образом с участием эндокринной системы через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, а также через вегетативную нервную систему. При повышении уровня энергетического обмена в мозге в целом, без изменения межполушарных отношений наблюдается снижение иммунной активности, которое, вероятно, реализуется через стрессоподобный механизм и активацию ГГНС. На это указывает также корреляция уровня гормона стресса кортизола в крови с УПП и иммунными реакциями. На иммунную активность влияет характер межполушарных отношений. Увеличение активации правой височной области по отношению к левой (т.е. при легком стрессе) совпадает с повышением пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов. Этот факт подтверждает представления о неравнозначности обоих полушарий в регуляции вегетативных функций. Поскольку по данным УПП межполушарные отношения и общий церебральный энергообмен закономерно меняются под влиянием стресса (гл. 6, гл. 11), можно предполагать существование единого нервно-эндокринный механизма взаимосвязи энергетических характеристик мозга с показателями иммунного ответа.

Глава 10

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН И НЕКОТОРЫЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛИЧНОСТИ

Церебральный энергетический обмен тесно связан с функциональным состоянием (ФС) организма. В то же время в зависимости от ФС меняются многие психофизиологические характеристики личности. Это понятно, поскольку каждое ФС представляет собой единство физиологических, биохимических, гормональных и других составляющих, которые, в свою очередь, оказывают влияние на психические процессы.

10.1. Функциональные энергетические состояния мозга и процесс обучения у младших школьников

Предпосылкой успешного обучения детей является нейрофизиологическое созревание мозга, для которого необходимо его нормальное энергетическое обеспечение. Кроме того, обучение происходит наиболее успешно при определенном уровне активации мозга. Существует множество устойчивых энергетических состояний, обеспечивающих деятельность мозга на всех стадиях перехода от покоя к стрессу. Человек в состоянии бодрствования находится в одном из этих промежуточных состояний. Интенсивность энергетического обмена в этом состоянии оптимально обеспечивает какой-либо конкретный вид деятельности. Если энергетический метаболизм в силу разных причин (уровень активации коры, особенности кровоснабжения мозга и др.) выше или ниже оптимального уровня, то работа выполняется не лучшим образом. Ситуация осложняется тем, что изменение интенсивности обмена влияет на нейродинамику. Например, при легком стрессе могут инвертироваться межполушарные отношения, что влияет неблагоприятно и на проявление психической деятельности человека (подробнее см. гл. 11). Это особенно важно учитывать, когда речь идет о детях, поскольку только оптимальное энергетическое состояние может обеспечить наилучшие условия обучения.

Существуют два связанных между собой вопроса: как сказывается топография и интенсивность энергетического обмена в головном мозге на эффективность различных видов деятельности у лиц разного пола и возраста и, наоборот, как влияет деятельность человека на энергетические процессы в различных областях мозга?

В настоящем разделе рассматривается связь церебральных энергетических процессов с обучением у младших школьников. Очевидно, что обучение требует определенных энергетических затрат. Если существующий энергетический обмен с избытком обеспечивает учебный процесс, то экспериментально такую связь обнаружить достаточно трудно. Взаимосвязь между какими-либо энергетическими характеристиками и показателями обучения будет заметной только в том случае, когда существующий в мозге энергетический уровень, будет критическим для выполнения тех или иных заданий. Это происходит, если для реализации такой работы интенсивность существующего энергетического обмена недостаточна. В любой популяции в силу конституциональных и возрастных причин энергетический обмен в различных областях мозга у одних людей изначально может быть выше (или ниже), чем у других. В связи с этим успешность обучения, также как и некоторые психофизиологические характеристики могут заметно различаться. В

данном разделе рассматривается именно такая ситуация, когда результаты однократного измерения УПП сопоставляются со средней успеваемостью учеников по различным предметам и с их психофизиологическими показателями. При таком тестировании можно выявить базовые особенности церебрального энергетического обмена, которые характерны для данного учащегося.

В проведенном исследовании принимали участие 25 мальчиков и 23 девочки в возрасте 9 лет, учащиеся общеобразовательной школы, у которых при неврологическом обследовании не было выявлено нервно-психической патологии. У детей регистрировался УПП головного мозга, который сопоставлялся с рядом педагогических и психологических характеристик. Эти характеристики включали успеваемость по изучаемым предметам (чтению, русскому языку, математике, природоведению, рисованию, физкультуре и трудовому воспитанию), точность ответов, уровень внимания, различные виды памяти (слуховой, зрительной, кинестетической) и интегральную оценку памяти по всем трем видам, тонкую моторику, самооценку, уровень тревожности по отношению к взрослым и ученикам, особенности мышления и др. Кроме того, измерялись рост и масса тела, а также оценивалось состояние здоровья. Нейрофизиологические измерения выполнены Л.Л. Клименко.

Рассмотрим различия между мальчиками и девочками по физиологическим, психолого-педагогическим и антропометрическим показателям. Масса тела обследованных мальчиков была выше, чем у девочек: $31,5 \pm 0,6$ кг и $27,8 \pm 0,5$ кг соответственно.

По ряду предметов (русском языке, рисованию и труду) успеваемость у девочек в среднем была выше, чем у мальчиков (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Средние оценки по ряду школьных предметов, достоверно различающиеся у мальчиков и девочек ($p > 0,05$)

Предмет	Мальчики	Девочки
Труд	$4,1 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1$
Рисование	$3,4 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,1$
Русский язык	$3,2 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$

Девочки проявляли значимо ($p < 0,006$) более высокую тревожность по отношению к взрослым, нежели мальчики.

Распределение УПП у детей соответствовало возрастной норме, при этом в некоторых отведениях между УПП мальчиков и девочек имелись достоверные различия ($p > 0,05$) (рис. 10.1).

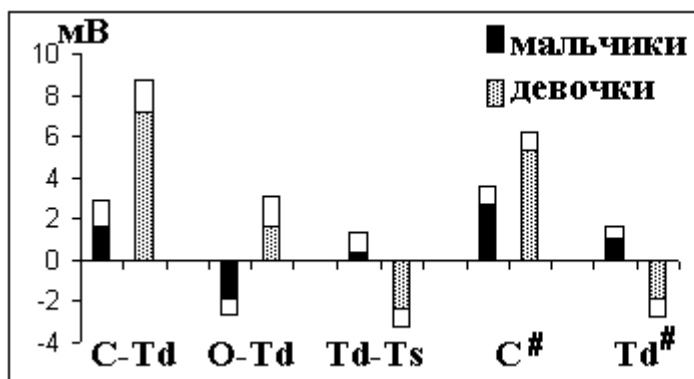


Рис. 10.1. Достоверные различия УПП у мальчиков и девочек.

По оси ординат - значение УПП; по оси абсцисс - характеристики УПП. Окрашенные столбики - средние значения показателей УПП у мальчиков, неокрашенные прямоугольники - величина стандартной ошибки

Наиболее выраженные половые различия отмечены для локального УПП в правой височной области, который был достоверно выше у мальчиков. Средние различия по межполушарной разности УПП между мальчиками и девочками были близки к достоверным, уровень значимости $p < 0,052$. У девочек межполушарная разность потенциалов достоверно отличалась от нуля и приближалась по знаку и величине к значениям характерным для взрослых: $-2,31 \pm 0,98$ мВ. У мальчиков достоверные отличия межполушарной разности УПП от нуля отсутствовали: $0,36 \pm 0,91$ мВ. Это свидетельствует о более быстром темпе созревания межполушарных отношений у девочек, чем у мальчиков.

По результатам дисперсионного анализа было выделено несколько факторов церебрального энергетического обмена, которые влияют на успеваемость учащихся и на некоторые психологические характеристики. У девочек межполушарная асимметрия энергетического обмена оказывала наибольшее влияние на успешность обучения, у мальчиков таким фактором являлась интенсивность энергетического обмена в правой височной области. Эти различия связаны, вероятно, с разной степенью зрелости межполушарных отношений и (или) с конституциональными особенностями мальчиков и девочек. Другим важным фактором, оказывавшим влияние на успеваемость, являлась средняя интенсивность энергетического обмена в мозге.

Вся популяция девочек в зависимости от разности УПП в правом и левом полушариях была разделена на три группы: с более высоким УПП в правом или левом полушарии, а также тех, у кого УПП в правом и левом полушарии не различался больше, чем на 1 мВ. На рис. 10.2 и 10.3 приведены данные успеваемости девочек этих трех групп по некоторым предметам и результаты теста на зрительно-моторную координацию.

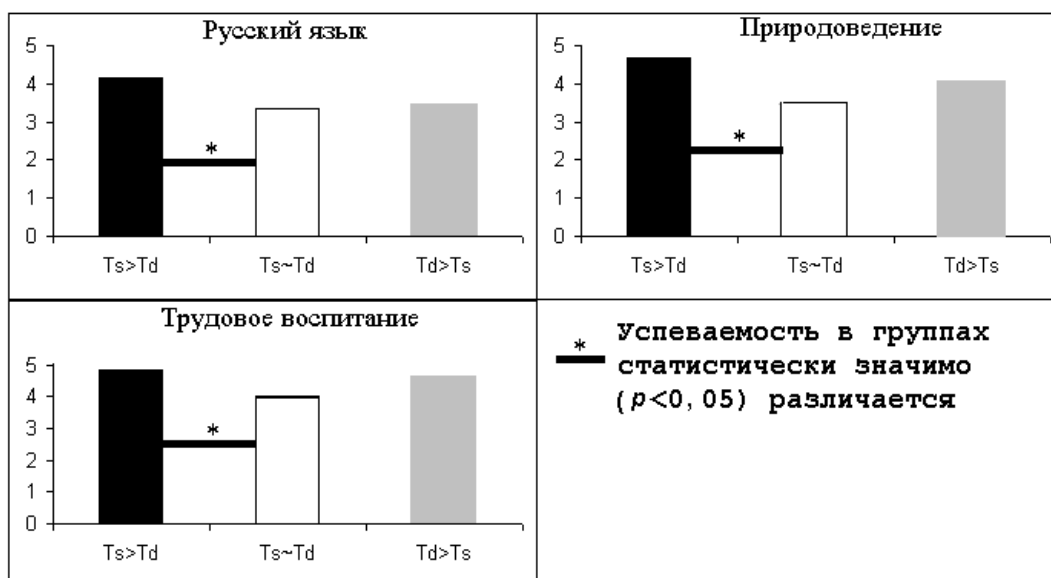


Рис. 10.2. Успеваемость у девочек с различными межполушарными характеристиками УПП

Ts>Td, Ts~Td, Td>Ts - соответственно УПП больше в левом полушарии по сравнению с правым, приблизительно равен ему или выше в правом полушарии по сравнению с левым. По оси ординат средняя успеваемость (баллы) учащихся в трех группах

Рисунок 10.2, показывает, что у девочек с преобладанием УПП в левой височной области успеваемость по русскому языку, природоведению и трудовому воспитанию была значимо выше, чем в группе детей с отсутствием межполушарных различий УПП.

По количеству ошибок, которые совершили дети при выполнении теста на зрительно-моторную координацию, также были найдены различия в указанных выше трех группах (рис.10.3).

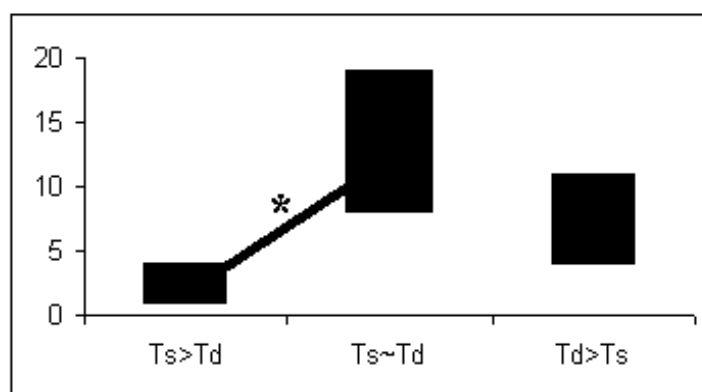


Рис. 10.3. Количество ошибок при выполнении теста на зрительно-моторную координацию у девочек с различными межполушарными характеристиками УПП.

По оси ординат - количество ошибок. Верхняя и нижняя граница прямоугольников соответствует максимальному и минимальному количеству ошибок, которые совершили дети в каждой из трех групп. Остальные обозначения те же, что и на рис. 10.2

На рисунке 10.3 видно, что наибольшее количество ошибок в тесте на зрительно-моторную координацию встречалось в группе с отсутствием межполушарных различий УПП. Так как успеваемость в этой группе также была наихудшей, можно полагать, что у этих девочек в специализированная деятельность полушарий была недостаточно сформирована.

Фактор латерализации полушарий оказывает сильное влияние на зрительную память. На рис. 10.4 представлены средние оценки памяти в трех группах. При этом критерий Фишера и уровень его значимости говорят о сильной связи межполушарной разности потенциалов и зрительной памяти. Различия между всеми тремя группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

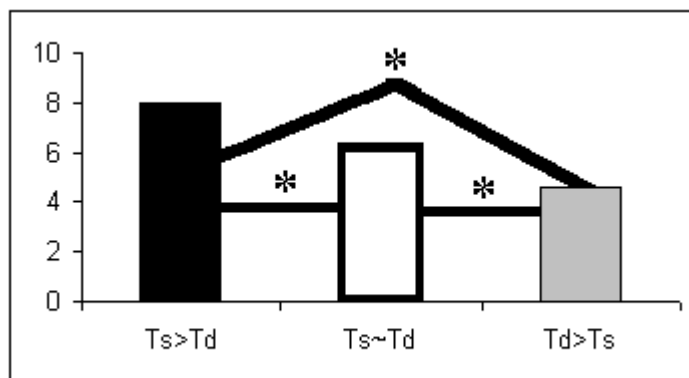


Рис. 10.4. Зрительная память в трех группах девочек с различными межполушарными характеристиками УПП.

По оси ординат - оценка зрительной памяти в условных единицах. Остальные обозначения те же, что на рис. 10.2, 10.3

Из рисунка 10.4 видно, что интенсивный энергетический обмен в левой гемисфере, по данным УПП, соответствует лучшей зрительной памяти. Высокие значения УПП в доминантном полушарии свидетельствуют о большей зрелости мозга у этих учащихся.

Коэффициент множественной корреляции R между межполушарной разностью потенциалов как зависимой переменной, и характеристиками успеваемости и психофизиологическими показателями составляет 0,83, $p < 0,002$. Подсчитанные частные коэффициенты корреляции свидетельствуют, что при контроле остальных переменных значимой является корреляция только между межполушарной разностью потенциалов и зрительной памятью ($part.r = -0,67$, $p < 0,002$), т.е. чем выше УПП в левом доминантном полушарии по сравнению с правым, тем лучше память. Это предполагает, что связь остальных учебных показателей с межполушарной разностью УПП является вторичной, поскольку отражает связь между зрительной памятью и другими характеристиками. Подсчитанные коэффициенты корреляции между зрительной памятью и учебными показателями являются высокозначимыми (за исключением корреляции с оценками по труду).

Из других факторов заслуживает рассмотрения усредненный УПП. Девочки были разделены на группы в соответствии с 95%-м доверительным интервалом для среднего УПП. Испытуемые, чьи значения были ниже или выше границ этого интервала, входили в соответственно в 1-ю и 3-ю группы. Испытуемые, чьи значения находились в границах 95%-го доверительного интервала, были включены во вторую группу. Фактор значимо влиял на

успеваемость по математике у девочек ($F = 4,09$; $p < 0,03$). Данные, представленные на рис. 10.5, показывают, что худшая успеваемость связана с наиболее низким усредненным УПП и соответственно энергообменом в мозге. Лучшая успеваемость наблюдалась при более высоких значениях усредненного УПП. Это свидетельствует о том, что для успешного обучения необходима определенная интенсивность церебрального энергетического обмена.

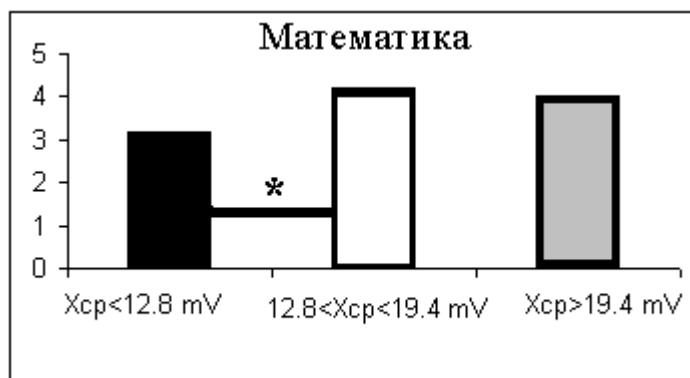


Рис. 10.5. Средние оценки по математике в трех группах девочек с разным усредненным УПП мозга

По оси ординат - оценка успеваемости. Остальные обозначения те же, что и на рис. 10.1, 10.2.

У мальчиков в принципе наблюдалась аналогичная зависимость между характеристиками УПП и психолого-педагогическими показателями, только в качестве ведущего фактора выступали значения локального потенциала в правой височной области ($Td\#$). Напомним, что локальный потенциал - это разность потенциалов в каком-либо отведении по сравнению с усредненным УПП.

При разделении мальчиков на три группы - $Td\# < -1$ мВ, $Td\# = 0 \pm 1$ мВ, $Td\# > 1$ мВ - обнаружено, что процессы энергетического обмена, которые отражаются в $Td\#$, являются фактором, влияющим на кинестетическую память. Кинестетическая память была тем выше, чем ниже УПП в правом височном отведении (рис. 10.6). Этот фактор также связан с массой тела мальчиков, которая является одним из показателей возрастного развития, причем наименьшая масса выявлена у мальчиков с наиболее высокими значениями локального потенциала в правой височной области. Напомним, что высокие значения УПП в правом полушарии характерны для детей младшего и среднего дошкольного возраста, поэтому мальчики с высоким локальным УПП в правой височной области, возможно, отстают в своем нейрофизиологическом развитии.

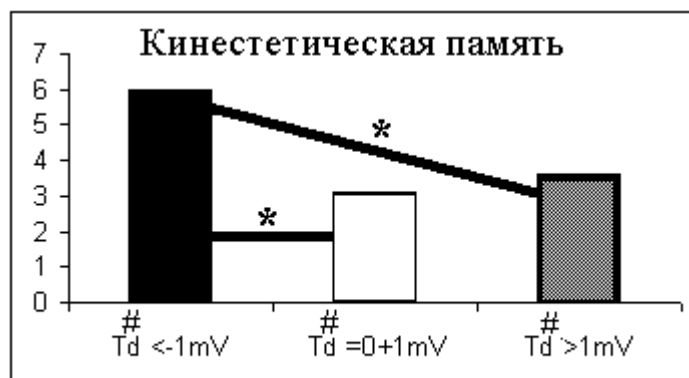


Рис. 10.6. Кинестетическая память у мальчиков, различающихся по значениям локального потенциала в правой височной области.

По оси ординат - оценка кинестетической памяти в условных единицах. Остальные обозначения те же, что и на рис. 10.3, 10.4

Если в качестве группирующих переменных взять оценки по таким дисциплинам, как русский язык, природоведение и труд, то группы мальчиков с различной успеваемостью по этим предметам будут иметь различные средние значения Td#. И в этом случае более низкий УПП в правой височной области связан с более высокой успеваемостью.

Значения Td#, а также некоторых других показателей коррелирует с продуктивностью учащихся. Чем ниже Td# и выше С#, тем лучше характеристики точности и внимания (табл. 10.2).

Таблица 10.2

Коэффициенты корреляции точности действий и внимания с характеристиками УПП

Психофизиологические характеристики	C-Td	С#	Td#
Точность действий	0,44	0,40	-0,42
Внимание	0,44	0,40	-0,42

C-Td –разность УПП между центральным и правым височным отведением; С#, Td# - локальные УПП в центральной и правой височной области.

Таким образом, существенным фактором, влияющим на успеваемость, а также на память и некоторые другие психофизиологические показатели является относительная интенсивность энергетического обмена в правом полушарии, взятая либо по отношению к аналогичному показателю в левом полушарии (как у девочек), либо по отношению к усредненному для мозга величине (как у мальчиков). Говоря в общем, чем выше этот показатель, тем ниже характеристики успеваемости, памяти и хуже психофизиологические показатели. Найдено также, что у подростков преобладание УПП в правом полушарии связано с более высоким уровнем тревожности (А.И.Боравова, Н.С. Галкина, 2001). Поскольку нейрофизиологическое созревание детей сопровождается формированием характерного для взрослых левополушарного доминирования, можно думать, что более низкая успеваемость, более низкие показатели памяти и внимания, коррелирующие с преобладанием энергетического обмена в правом полушарии, связаны с недостаточным нейрофизиологическим созреванием. В этом возрасте, по данным УПП, мозг

девочек характеризуется большей зрелостью межполушарных отношений, чем у мальчиков, и они отличаются более высокой успеваемостью.

Другим возможным объяснением обнаруженных закономерностей является большая вовлеченность правого полушария в регуляцию вегетативных функций. Можно думать поэтому, что более высокий обмен в правом полушарии отражает определенную степень напряжения вегетативной регуляции. При этом активность доминантного (левого) полушария в той или иной степени угнетается, что сказывается и на показателях успеваемости и на некоторых психофизиологических характеристиках.

Еще одним фактором, от которого зависит успеваемость, является также общий уровень церебрального энергетического метаболизма, который имеет свой оптимум. Значения УПП ниже оптимума указывают на недостаточную активность образований головного мозга, возможно в силу их недостаточной зрелости или недостаточного кровоснабжения, а значения выше оптимума, вероятно, свидетельствуют о наличии слабого или умеренного стресса.

10.2. Психофизиология успеха и избегания неудач у детей

Существуют две различные стратегии адаптивного поведения: достижение успеха и избегание неудач. Оказалось, что эти две стратегии присутствуют уже в детском возрасте и связаны с функциональной межполушарной асимметрией (В.Ф. Фокин с соавт., 2000, 2001).

Для оценки особенностей церебральных энергетических процессов, связанных с выбором этих стратегий, в наших исследованиях использовалась оценка межполушарных различий УПП.

Н.Г. Городенским и С.Л. Шарминой были обследованы 43 праворуких мальчика и 45 праворуких девочек 6 лет перед поступлением в школу. Психологическое тестирование осуществлялось с помощью лабиринта Хеккхаузена. Ребенок предварительно намечал себе цель последующего действия: время прохождения лабиринта, а в конце выполнения каждой пробы получал информацию о реальном времени его прохождения. Сопоставление запланированного и реального результата по каждой пробе позволяло ребенку пережить либо ощущение успеха, если прогноз не превышал затраченного времени, либо - неудачи, если ребенок не укладывался в намеченное им время. С помощью этой методики оценивался уровень притязаний, а именно подсчитывалось среднее количество прогнозов в 10 пробах. В этом случае большее среднее время прогнозов соответствовало более низкому уровню притязаний. Оценивались также неадекватные действия испытуемого, когда планирование осуществлялось без учета времени реального прохождения лабиринта, и стабильность выбора. Неадекватные сдвиги уровня притязаний (УП) - показатель несформированности уровня притязаний как личностной характеристики. Этот показатель связан с эмоциональной реакцией на только что полученный результат без выработки более общих индивидуальных требований к выполнению задания. В норме, при адекватно сформированном уровне притязаний, неудача в предыдущей пробе приводит к снижению уровня притязаний в последующей пробе. И наоборот, успех в предыдущей пробе способствует росту уровня притязаний в последующей пробе. Нарушения этого правила целеполагания, т.е. повышение уровня притязаний после неудачи и снижение уровня притязаний после успеха, расцениваются как неадекватные сдвиги уровня притязаний. Общее количество таких сдвигов в последних десяти пробах подсчитывалось и делилось на общее количество проб.

У мальчиков и девочек разница между (УП) и реальным уровнем достижения (УД) результата высокодостоверна и положительна. Расчеты показывают, что большинство детей примерно в полтора раза занижают свои возможности по достижению результата. Средняя разность (УП-УД) составляла $43,1 \pm 1,2$ с у мальчиков и $43,9 \pm 1,2$ с у девочек.

Исследование показало, что у мальчиков разность УПП между правой и левой височными областями была равна $-0,7 \pm 0,5$ мВ, у девочек - $-1,2 \pm 0,8$ мВ. Среднее арифметическое этих разностей достоверно не отличалось от нуля, в то время как у детей более старшего возраста существует значимое преобладание УПП в левом полушарии. Статистическая проверка методом χ -квадрат показала, что распределение этой величины носит нормальный характер.

Рассмотрим связь уровня притязаний с межполушарной асимметрией у мальчиков. Все обследованные мальчики в зависимости от значений межполушарной разности УПП были разбиты на три группы. В центральную (вторую группу) входили мальчики, которые имели значения межполушарной разности УПП в интервале: средняя арифметическая \pm стандартное отклонение. Первую и третью группы составляли мальчики с соответственно меньшими и большими значениями межполушарной разности УПП. Разбиение на группы проводилось при измерении УПП до выполнения тестирования. Сравнивались психологические характеристики во всех трех группах.

Методом однофакторного анализа обнаружено, что у разделенных таким образом детей имело место различие по среднему уровню притязаний ($F = 4,5$; $p < 0,02$); количеству неадекватных ответов ($F = 3,7$; $p < 0,03$) и стабильности выбора ($F = 6,9$; $p < 0,003$). У мальчиков с преобладанием интенсивности энергетического обмена в левом полушарии была наибольшая временная длительность прогнозов при наименьшем количестве неадекватных ответов. Противоположными характеристиками обладали дети с преобладанием УПП в правом полушарии, т.е. у них были высокий уровень притязаний (короткий временной прогноз) и наибольшее количество неадекватных ответов. Однако и в первой и третьей группах по сравнению со второй была высокая стабильность реакции. Кроме того, обнаружена небольшая, но достоверная отрицательная корреляция между межполушарной разностью УПП и уровнем притязаний ($r = -0,38$; $p < 0,01$), подтверждающая, что высоким значениям УПП в правом полушарии соответствует наиболее краткий по времени прогноз прохождения лабиринта (рис. 10.7).

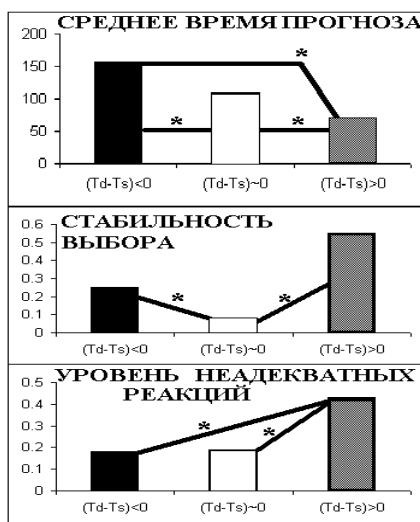


Рис. 10.7. Психологические характеристики у мальчиков с различными характеристиками функциональной межполушарной асимметрии.

По оси ординат – психологические характеристики: среднее время прогноза – секунды, стабильность выбора и уровень неадекватных реакций - в усл. ед. Остальные обозначения такие же, как на рис. 10.2

У девочек было проведено такое же, как у мальчиков разбиение на группы: преобладание интенсивности энергообмена в правом, либо в левом полушарии или отсутствие латерального преобладания. Функциональная межполушарная асимметрия распределения УПП являлась фактором ($F = 5,5$; $p < 0,0085$), связанным с общим количеством неадекватных сдвигов УП у девочек. Наибольшее количество неадекватных сдвигов наблюдалось при преобладании УПП в левом полушарии, а наименьшее в - правом (рис.10.8).



Рис. 10.8. Уровень неадекватных реакций в трех группах девочек с различными характеристиками функциональной межполушарной асимметрии.

Обозначения такие же, как и на рис. 10.2, 10.7

Таким образом, видны существенные различия по связи функциональной межполушарной асимметрии у мальчиков и девочек с неадекватными эмоциональными способами формирования уровня притязаний. Наименее адекватно реагируют мальчики, у которых УПП выше в правой височной области, и девочки, у которых УПП выше в левой височной. Обнаруженные различия обусловлены, возможно, особенностями формирования доминантного

полушария в онтогенезе у мальчиков и девочек и, как следствие, неодинаковой степенью вовлеченности доминантного полушария в процесс целепологаия. Сама процедура испытания не вызывала изменения межполушарных отношений у мальчиков: сдвиг межполушарной разности составил $0,7 \pm 0,7$ мВ. У девочек то же испытание сопровождалось значимым сдвигом межполушарной разности УПП на $2,0 \pm 0,8$ мВ, который возникал из-за относительного роста УПП в правом полушарии. Последнее обстоятельство свидетельствует об активации у девочек правого полушария при обучении прохождению лабиринта. Значительная активность правого полушария при выполнении теста, вероятно, обусловлена большей зрелостью межполушарных отношений: известно, что этот тест требует пространственной организации внимания, которая у взрослых людей реализуется преимущественно через правое полушарие. Возможно также, что активация правого полушария у девочек была связана с развитием у них адаптационного синдрома. Однако это изменение носило выраженный приспособительный характер, поскольку в этом случае у девочек снижалось количество неадекватных реакций. У мальчиков, наоборот, увеличение УПП в правом полушарии сопровождалось увеличением неадекватных реакций, но возрастал и уровень притязаний.

По нашим представлениям, разная роль правого полушария в стратегии поведения у мальчиков и девочек 6 лет обусловлена этапом формирования межполушарных отношений. Как видно из главы 5 и приведенных здесь данных, у девочек правшей раньше формируется преобладание активности в левом доминантном полушарии, что определяет особенности нейродинамики при выборе стратегии, ориентированной на достижение успеха или избегание неудач.

10.3. Психофизиология старения

Связь характеристик энергетического обмена мозга и психофизиологических показателей особенно ярко проявляется в переходные периоды развития и инволюции. При старении деятельность мозга протекает в условиях энергетического дефицита в связи с постепенным снижением мозгового кровотока, нарушением ГЭБ, изменением активности ферментов и повреждением митохондрий. Во многих случаях для обеспечения психических процессов используются дополнительные пути получения энергии, сходные с теми, которые используются при стрессе: усиливается гликолиз, в качестве энергетического субстрата используются кетоновые тела и др. Это сопровождается снижением внутриклеточного рН в нейронах что, со своей стороны, оказывает влияние на деятельность мозга и протекание психических процессов (см. раздел 5.3. «Церебральный энергетический обмен при старении»).

Для изучения влияния изменений церебрального энергетического обмена в старческом возрасте на состояние церебральных функций нами было проведено исследование УПП мозга и психологических характеристик у 28 психически здоровых женщин в возрасте 72 - 93 лет, находящихся в пансионате для престарелых. У них регистрировали УПП в 17 отведениях по схеме 10-20. Проводилось также тестирование долговременной и кратковременной памяти, ведущего аффекта (нормального или депрессивного) и социальной активности. Долговременная память на события прошлых лет, связанные со значимыми для обследуемых фактами биографии, ранжировалась по пятибалльной шкале. Состояние кратковременной памяти оценивалось по четырехбалльной шкале.

Активность ранжировалась по трехбалльной шкале с учетом выполнения женщинами необходимых действий по поддержанию порядка в своей комнате, социальных контактов и общественной деятельности. Оценивалось также, в какой мере обследуемые живут заботами сегодняшнего дня или погружены в прошлое (так называемый сдвиг ситуации в прошлое). Психиатрическое и психологическое обследование выполнено Е.Е. Букатиной).

Поскольку в обеспечении любой из перечисленных выше психических функций участвуют многие структуры головного мозга, для установления самого факта связи этих функций с церебральным энергообменом определялся коэффициент множественной корреляции, связывающий множество характеристик УПП с теми или иными психическими функциями (табл. 10.3).

Таблица 10.3.

Коэффициенты множественной корреляции между психофизиологическими характеристиками и параметрами УПП

Показатель	Коэффициент множественной корреляции	Уровень значимости
Кратковременная память	0,798	0,0079
Долговременная память	0,748	0,0070
Активность	0,663	0,0253

Из таблицы 10.3 видно, что коэффициенты множественной корреляции между множеством параметров УПП и психологическими характеристиками высокодостоверны. Для выяснения того, как сказываются особенности энергетического обмена, отраженные в показателях УПП, на психологических характеристиках обследуемых женщин, проводился однофакторный дисперсионный анализ.

Существует некоторый диапазон значений УПП, при которых психические функции реализуются оптимальным образом. Кратковременная память была лучше при усредненном УПП менее 12 мВ, чем при более высоком уровне потенциала, а также при УПП в правой височной области больше -8 мВ и меньше 14 мВ (рис. 10.9). Можно думать, что у лиц с высокими значениями УПП в мозге в целом или в правой височной области имеет место снижение церебрального рН, указывающее на скрытую гипоксию или латентную нейродегенерацию, что естественно сопровождается ухудшением кратковременной памяти.

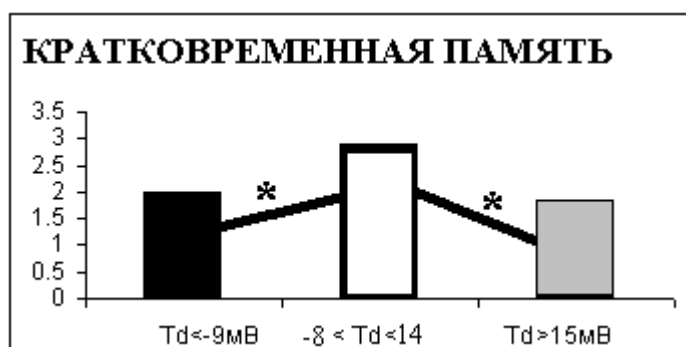


Рис. 10.9. Кратковременная память в трех группах испытуемых старческого возраста с различными значениями УПП в правой височной области.

Обозначения те же, что и на рис. 10.2 и 10.6

Долговременная различалась в зависимости от величины локального УПП в правой теменной и левой затылочной областях (рис. 10.10). Долговременная память была выше у лиц с низкими локальными потенциалами в затылочной области и высокими - в теменной.

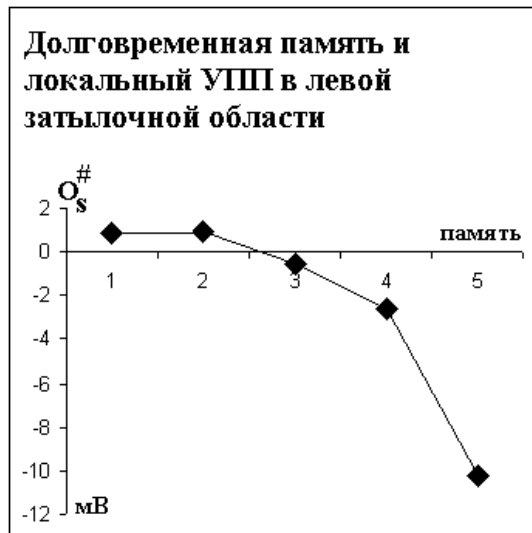


Рис. 10.10. Долговременная память и локальный УПП в затылочной области у испытуемых старческого возраста.

По шкале абсцисс - оценка долговременной памяти в баллах (наивысшему баллу соответствует наилучшая долговременная память). По оси ординат - значение УПП

Психическая активность и сдвиг ситуации в прошлое были связаны с величиной усредненного УПП (рис. 10.11).

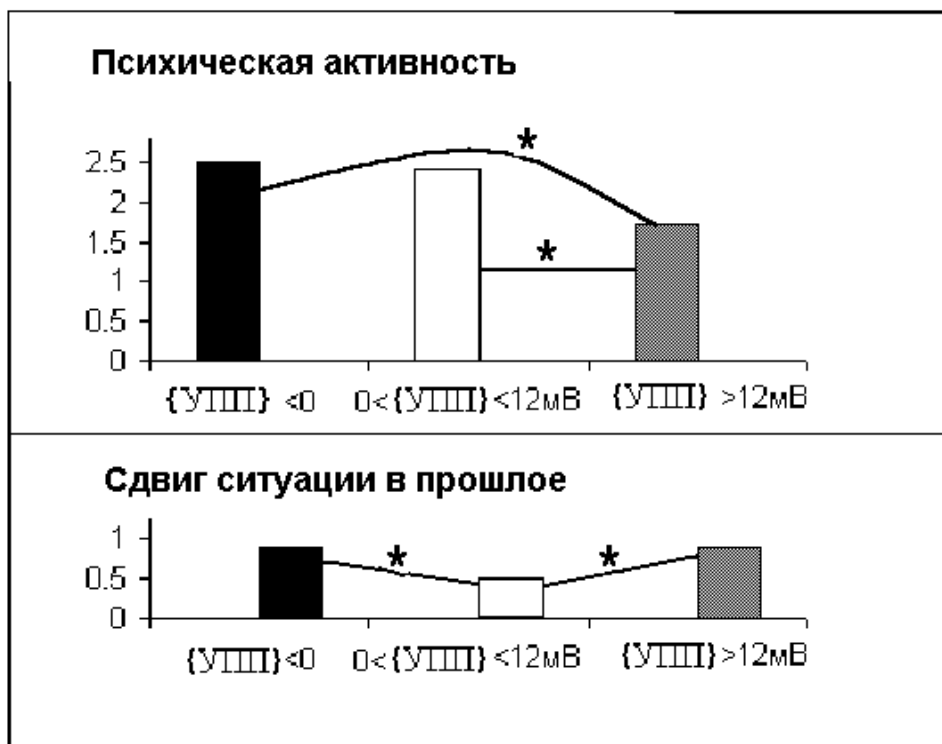


Рис. 10.11. Показатели психической активности и сдвига ситуации в прошлое у испытуемых старческого возраста с различным усредненным УПП.

По оси ординат – психометрические показатели. Остальные обозначения такие же, как на рис.10.2

Психическая активность ухудшалась при высоких значениях усредненного УПП (более 12 мВ), т. е. в случаях относительного снижения церебрального рН, которое может отражать субклиническую гипоксию мозга.

Сдвиг ситуации в прошлое наиболее редко возникал у женщин с величиной усредненного УПП в диапазоне от 0 до 12 мВ. Таким образом, существует определенный оптимум усредненного УПП, при котором сдвиг ситуации в прошлое наблюдается наиболее редко, при этом сохраняется высокая психическая активность и наилучшая кратковременная память.

Люди с депрессивным и нормальным аффектом различались по величине локального потенциала в лобной и затылочной областях, причем более высокие значения локальных УПП соответствовали депрессивному аффекту. Лобная кора вовлечена в регуляцию эмоциональных процессов, и скрытая недостаточность энергообеспечения этой области, очевидно, может приводить к нарушениям аффекта. Локальный УПП в затылочной области в определенной мере отражает изменения энергетического метаболизма в стволовых структурах, которые также участвуют в регуляции эмоций (рис. 10.12).



Рис.10.12. Эмоциональное состояние у испытуемых старческого возраста с различными значениями локального УПП в лобной и затылочной областях.

По оси ординат - значения УПП. F# и O# - локальные УПП в лобной и затылочной областях

При низких значениях локального УПП в затылочной области $-5,1 + 1,2$ мВ наблюдаются не только нормальный аффект, но и хорошие показатели долговременной памяти (рис. 10.10).

Таким образом, рост усредненного УПП и УПП в ряде областей мозга при старении сопровождается неблагоприятными изменениями памяти, психической активности, а также эмоционального состояния. Некоторые психологические характеристики оптимальны при среднем или даже низком уровне постоянных потенциалов. При нарастании УПП, отражающем накопление $[H^+]$ в мозге, усиливается свободно-радикальное окисление. Этот процесс повреждает нервные клетки, что неблагоприятно сказывается на деятельности мозга (В.Ф. Фокин с соавт., 1989).

При старении в результате снижения активности антиоксидантных систем, накопления редокс-активного железа в клетках, повреждения митохондрий и ухудшения мозгового кровотока эффективность антистрессорной защиты падает. Поэтому даже небольшое закисление мозга и соответственно повышение УПП заметно ухудшает на его работу.

Заключение

Энергетический обмен мозга, а также его взаимосвязь с психофизиологическими характеристиками меняются на разных этапах возрастного развития и старения. В детстве общий уровень энергетического метаболизма мозга является важным фактором успешного обучения. При недостаточности энергообмена, отражающейся в низком усредненном УПП, успеваемость снижается. Такая зависимость определяется необходимостью энергетического обеспечения церебральных пластических процессов, в частности активизации синаптических контактов между нейронами. Энергетические процессы также должны обеспечивать достаточный уровень активации мозга, необходимый для поддержания концентрированного внимания при обучении. Большое значение для хорошей успеваемости имеет также формирование функциональной межполушарной асимметрии. В девятилетнем возрасте мозг девочек характеризуется большей, чем у мальчиков, зрелостью межполушарных отношений, у них также выше успеваемость. Преобладание у девочек энергообмена в левом полушарии по сравнению с правым коррелирует с лучшими показателями памяти и внимания и с более высокой успеваемостью. У

мальчиков психофизиологические характеристики и показатели обучения ниже при более высоком УПП в правом полушарии. Возможно, высокий энергообмен в правой гемисфере связан с недостаточным нейрофизиологическим созреванием межполушарных отношений. Можно также предполагать, что правополушарное доминирование отражает напряжение адаптационных систем, что неблагоприятно сказывается на показателях успеваемости.

Созревание функциональной межполушарной асимметрии происходит у детей в школьном возрасте. Однако и в дошкольном периоде межполушарные отношения оказывают большое влияние на психофизиологические показатели и, в частности, на характеристики уровня притязаний. Правополушарное доминирование у мальчиков 6 лет связано с неадекватно завышенным уровнем притязаний. У девочек этого возраста уровень неадекватных реакций выше при преобладании УПП в левом полушарии.

При старении снижение церебрального энергообмена по сравнению с более ранним возрастным периодом имеет закономерный характер, обусловленный снижением мозгового кровообращения, нарушениями проницаемости ГЭБ, митохондриальной дисфункцией. Однако при умеренной выраженности этих процессов психологические характеристики остаются сохранными. У людей старческого возраста показатели кратковременной памяти и активности оптимальны при среднем или даже низком усредненном УПП. При более выраженном уменьшении мозгового кровотока и развитии гипоксии в мозге усиливается анаэробное окисление, что сопровождается закислением оттекающей от мозга крови и повышением УПП. В таких случаях показатели памяти, активности и эмоционального состояния старых людей ухудшаются.

В старческом возрасте по сравнению с детством мозг менее устойчив к ацидозу, что, очевидно, связано со снижением антиоксидантной защиты и большим нарастанием свободно-радикальных процессов при закислении нервной ткани. Если в детстве психологические характеристики в целом лучше при значениях УПП, несколько превышающих средний уровень, то в старческом возрасте даже небольшое закисление мозга и, соответственно, повышение УПП неблагоприятно сказывается на психической деятельности.

Глава 11

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МЕЖПОЛУШАРНАЯ АСИММЕТРИЯ

Понятие функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) возникло после того, как П. Брока и К. Вернике обнаружили, что симметричные образования правого и левого полушария играют в мозге различную роль. Это прежде всего относится к высшим корковым функциям - речи, гнозису, праксису. ФМА проявляется также в организации сенсорных и моторных функций. Из-за того, что речь, а также представительство ведущей руки у правшей в наибольшей степени связаны с левым полушарием, это полушарие получило название доминантного, а правое - субдоминантного. Существуют представления, что у истинных левшей доминантным является правое полушарие, хотя у левшей латерализация функций более вариабельна и, в целом, межполушарная асимметрия выражена меньше (Н.Н. Брагина, Т.А. Доброхотова, 1981). Значительный вклад в изучение функционального неравенства полушарий внесли работы Р. Сперри и М. Газзаниги, показавших, что у пациентов с перерезкой мозолистого тела правое и левое полушарие выполняют различные специализированные операции (М. Газзанига, 1974).

Упомянутые выше фундаментальные работы были проведены нейропсихологами и клиницистами на мозге с повреждением тех или иных образований. Латеральность проявлялась в виде устойчивых консервативных признаков, связанных со структурно-функциональными особенностями организации правого и левого полушария. Долгое время считали, что стационарная асимметрия является единственной формой ФМА, тем более, что существует довольно стабильное преобладание некоторых моторных и сенсорных характеристик («ведущая рука», «ведущий глаз», «ведущее ухо» и т.п.).

Однако в деятельности головного мозга имеет место и другая асимметрия, информацию о которой сообщают исследования, выполненные с помощью биохимического картирования, а также методами регистрации электроэнцефалограммы и вызванной электрической активности, локального мозгового кровотока и др. Эта асимметрия носит динамический характер и зависит от функционального состояния мозга, которое и определяет избирательное повышение активности в правом или левом полушарии. Например, преобладание спектральной мощности альфа-ритма в правом полушарии статистически достоверно в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Но на записи ЭЭГ можно выделить участки, где этого преобладания нет. Другой пример - попеременная сноподобная активность в правом и левом полушарии у дельфинов, когда качественно различная ЭЭГ регистрируется в обоих полушариях головного мозга (Л.М. Мухаметов, А.Я. Супин, 1978).

Функциональная асимметрия деятельности полушарий зависит в основном от трех факторов: асимметрии внешней среды, характера межполушарных отношений и специфических особенностей работы каждого полушария. Представления о том, что асимметрия внешней среды формирует асимметрию деятельности головного мозга и соответственно асимметрию поведенческих реакций, находится в полном соответствии с современными данными о морфо-функциональной организации головного мозга. Эти взгляды нашли экспериментальное подтверждение в работах R.L. Collins (1968-1975), а также в наших исследованиях (В.Ф. Фокин, 1982). Межполушарные взаимоотношения определяются в значительной мере теми влияниями, которые передаются по транскаллозальным связям. Из работ прошлых лет и современных исследований следует, что характер этих влияний преимущественно тормозный, хотя транскаллозальные связи могут быть и возбуждающими. Тормозные нейроны, осуществляющие транскаллозальную передачу, по преимуществу ГАМК-эргические (F. Kimura, R.W. Vaughan, 1997). Межполушарные отношения можно рассмотреть на следующем примере. Если активность одного из полушарий несколько выше, то в этом случае активность другого полушария будет тормозиться, при этом снизится и уровень тормозных влияний, идущих на первое полушарие. Это происходит до того момента, пока процессы не начнут развиваться в противоположном направлении под влиянием каких-либо воздействий, приводящих к снижению активности первого полушария. Поведение такой системы проявляется в виде переменного преобладания активности правого или левого полушария, а состояние одинаковой активности обоих полушарий будет неустойчивым. Чередование деятельности правого и левого полушария позволяет более экономно расходовать энергетические резервы.

Ярким примером такой активности является чередование фаз сна и бодрствования в правом и левом полушарии у дельфинов (Л.М. Мухаметов, А.Я. Супин, 1978).

Здесь удобно ввести понятие динамической функциональной асимметрии, под которой будем подразумевать неустойчивые различия в деятельности

симметричных образований головного мозга, проявляющиеся в неодинаковой их активности. Оценку динамической ФМА можно осуществлять с помощью электрофизиологических, биохимических, поведенческих и других показателей. Динамическая функциональная асимметрия зависит от функционального состояния и часто проявляется в статистически значимом преобладании активности в одном из полушарий.

11.1. История изучения УПП головного мозга и ФМА

Для изучения динамической ФМА успешно применяется регистрация УПП. Впервые попытка связать функциональную межполушарную асимметрию с УПП была предпринята нами. В опытах на кошках, разделенных на группы «правшей», «левшей» и «амбидекстров» в зависимости от предпочтительного использования правой или левой передней лапы в инструментальных реакциях, было показано, что у животных «правшей» и «левшей» доминантное полушарие более позитивно по сравнению с субдоминантным. Аналогичные динамические характеристики были получены на людях при биполярной регистрации постоянных потенциалов (В.Ф. Фокин, 1982; В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева; 1982). В дальнейшем было выявлено, что у правой молодой и зрелой возрасту УПП достоверно выше в левой височной области, чем в симметричном отделе левого полушария. У левшей имеет место тенденция к обратным соотношениям УПП в височных областях, однако межполушарные различия не значимы (Н.В. Пономарева, 1986). Л.Л. Клименко (1987) показала, что крысы, разделенные по предпочтению правой или левой ветви Т-образного лабиринта при выработке рефлексивных избеганий, имеют достоверно отличную от нуля межполушарную разность постоянных потенциалов. При этом полушарие, ипсилатеральное стороне избегания, более позитивно.

В современных работах при регистрации УПП с расположением активных электродов в разных областях головы, а референтного - на мочке уха, также имеются указания на связь ФМА с УПП. Например, в работе S.H. Curry; C. Pleydell Pearce, (1995) оценивался сдвиг постоянного потенциала при решении человеком задач, связанных с функциями левого или правого полушария. УПП регистрировали в течение 40 с, хотя сама когнитивная задача продолжалась дольше. Задачи заключались в классификации по семантическому базису слов-мишеней при зрительном и слуховом их предъявлении, узнавании известных лиц, опознании различных звуков. В зависимости от решаемых испытуемыми задач сдвиги УПП происходили преимущественно в областях правого или левого полушария. Авторы приходят к заключению, что нейрофизиологическое картирование с помощью УПП представляет собой метод для одновременного анализа степени активации различных корковых областей и оценки ФМА.

В другой работе для определения пространственной обработки информации в коре использовались теория калиброванных тестов и метод регистрации УПП. Испытуемые разделялись на две крайние группы - хорошо и плохо ориентирующихся в пространстве. Производилось картирование УПП во время выполнения задач по пространственному и вербально-аналитическому ориентированию. Левый фронто-центральный негативный максимум при решении вербальных задач ясно контрастировал с теменно-затылочным пиком в правом полушарии при решении пространственных задач. Низкая специализация полушарий проявлялась в виде высоких и асимметричных значений УПП в теменно-височных областях, у лиц с хорошей специализацией активация происходила симметрично в затылочных и теменно-затылочных областях. Данные подчеркивают участие правой затылочной коры в решении пространственных

задач и предполагают, что испытуемые с плохой латерализацией тратят больше энергии для их решения (O. Vitouch et al., 1997).

11.2 Современный этап изучения динамической функциональной межполушарной асимметрии с помощью УПП головного мозга

Динамические характеристики ФМА удобно исследовать с помощью УПП, поскольку энергетические процессы принимают непосредственное участие в деятельности асимметрично расположенных нервных центров. Показатели церебрального энергетического метаболизма хорошо коррелируют с различными видами сенсорных, моторных и познавательных асимметрий.

В проведенном нами обследовании принимало участие более 400 испытуемых разного пола и возраста, среди которых преобладали правши. Для оценки латерализации функций использовались стандартные тесты из соответствующих опросников (M. Annet, 1972). К правшам относили субъектов, которые считали себя праворукими и имели выраженную правостороннюю организацию двигательных функций рук. При наличии у таких испытуемых левой латеральности сенсорных функций (глаз, ухо) считалось, что это правши с левым ведущим глазом и т.д.

Достаточно часто между симметричными участками головы, расположенными парасаггитально, регистрировалась устойчивая разность потенциалов. В нашем исследовании основное внимание уделялось разности УПП между симметричными височными областями, которая в дальнейшем будет подробно проанализирована. У взрослых здоровых правшей от 17 до 50 лет регистрировалась также статистически значимая разность УПП между симметричными отделами лобных, центральных и затылочных областей, при этом в левом полушарии УПП был выше, чем в правом (рис. 11.1). Это свидетельствует о более высоком уровне обмена в левом, доминантном, полушарии, по сравнению с субдоминантным.

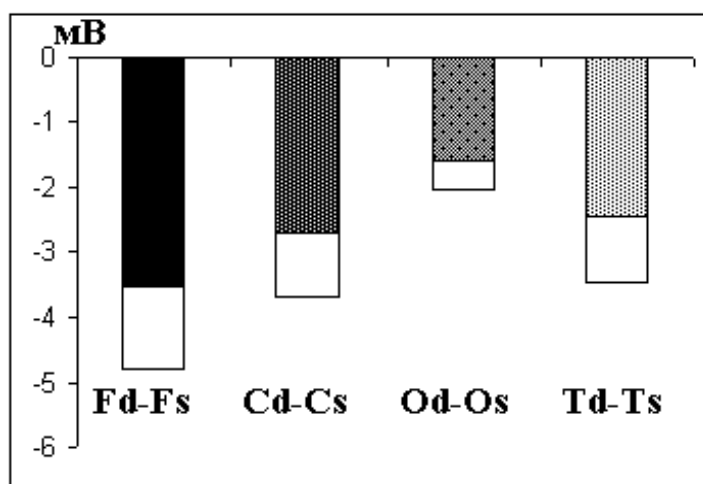


Рис. 11.1. Разность УПП между симметричными областями головы у здоровых правшей среднего возраста.

По оси ординат - УПП. По оси абсцисс – области отведения: Fd-Fs – правая и левая лобные, Cd-Cs – правая и левая центральные, Od-Os – правая и левая затылочные, Td-Ts правая и левая височные. Окрашенные столбики - среднее арифметическое значение межполушарной разности УПП в различных отведениях, неокрашенные прямоугольники - величина стандартной ошибки

Сравнение разностей УПП в центральных областях, зарегистрированных биполярно и полученных путем вычитания УПП в тех же областях при монополярном отведении, показало тождество результирующих значений УПП. С учетом того, что результаты получены на разных группах испытуемых, они свидетельствуют об эквивалентности монополярного и биполярного методов отведения УПП при анализе межполушарной разности потенциалов.

Таким образом, у взрослых правшей устойчивая разность потенциалов найдена между следующими симметричными областями: лобной, центральной, затылочной и височной. Более высокий УПП свидетельствует о преобладании энергетического обмена в доминантном полушарии. В этой же возрастной группе (испытуемых молодого и зрелого возрастов) у правшей с левым ведущим глазом отсутствуют статистически значимые различия между симметричными областями головы.

Межполушарная разность потенциалов меняется в зависимости от возраста и пола, а также от конституциональных характеристик ФМА. В настоящее время наиболее полная информация имеется по разности УПП для височных отведений у правшей.

11.3. Межполушарная разность УПП в височных областях у мужчин и женщин разного возраста

Поскольку изменение церебральных функций в онтогенезе протекает неравномерно, мы выделяем ряд возрастных интервалов, которые являются определяющими для описания динамики ФМА. Ниже приводятся значения межполушарной разности потенциалов в разных возрастных группах (см. также раздел 5.4 «Динамика УПП мозга при развитии и старении»).

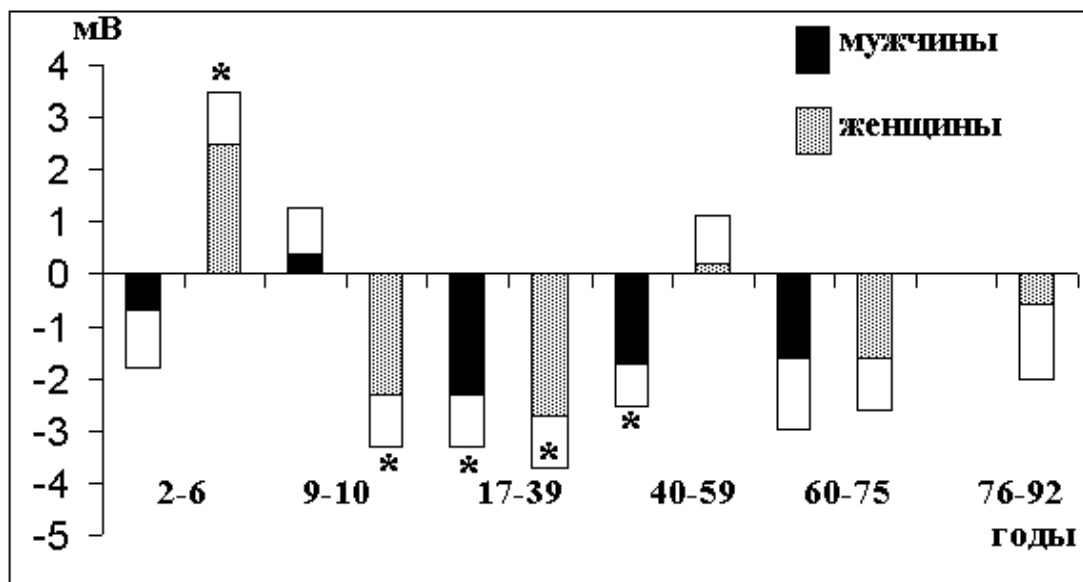


Рис 11.2. Средние значения межполушарной разности УПП в височных отведениях у правшей мужчин и женщин различного возраста.

По оси ординат - значение УПП. По оси абсцисс - возраст. Черные столбики - средние арифметические значения межполушарной разности УПП в височных отведениях у мужчин; серые столбики - то же у женщин; неокрашенные прямоугольники - стандартная ошибка.

* - достоверно отличающиеся от нуля ($p < 0,05$) значения межполушарной разности УПП.

Из рисунка видно, что межполушарная разность УПП имеет неодинаковую возрастную динамику у мужчин и женщин. У девочек раньше, к 9 годам, формируется устойчивая разность потенциалов с преобладанием УПП в левом полушарии, что согласуется с данными о более раннем у них созревании мозга. Формирование свойственных для взрослых межполушарных различий УПП является одним из факторов, определяющих успешность обучения (раздел 10.2 «Функциональные энергетические состояния мозга и процесс обучения у младших школьников»). У мужчин значимые межполушарные различия УПП формируются несколько позже, но сохраняются дольше - до 60 лет.

Достоверные различия между мужчинами и женщинами имеют место только в раннем возрасте. Это позволяет во многих случаях объединять в единую группу испытуемых разного пола. В молодом и зрелом возрастах значения УПП в левом доминантном полушарии статистически значимо выше, чем в правом. Устойчивая разность УПП между симметричными височными областями указывает на то, что височная область левого доминантного полушария и у мужчин и женщин в течение довольно значительного жизненного отрезка требует больших энергозатрат, чем соответствующая область правого полушария.

Уменьшение моторной асимметрии у здоровых испытуемых старческого возраста выявлено и при поведенческом тестировании (А.М. Полюхов, 1982). Снижение межполушарных различий, по-видимому, отражает инволюционные процессы, снижающие специализацию полушарий. Сглаживание межполушарной асимметрии очевидно связано и с изменениями мозгового кровотока, который при старении снижается более значительно в левом полушарии (А.Д. Дробинский, 1976). Дисперсия межполушарной разности УПП в височных отведениях возрастает примерно в два раза в пожилом и старческом возрасте по сравнению с этим же показателем в детском, молодом и зрелом возрастах. Это очевидно связано с повышением межиндивидуальной вариабельности межполушарной асимметрии в старческом возрасте за счет того, что инволюционные процессы могут преобладать у разных испытуемых либо в левом, либо в правом полушарии.

11.4. Динамика межполушарной асимметрии УПП у правой в течение дня

Межполушарная разность УПП меняется в течение суток, причем утомление может оказаться одним из факторов, влияющих на динамические свойства ФМА.

Мы проводили исследование УПП у 16 здоровых мужчин среднего возраста ($36,3 \pm 3,8$ лет), работающих операторами электростанций 4 раза в течение суток (в 9, 11, 17 и 19 часов) во время их рабочей смены.

В течение дня УПП постепенно повышался в правой височной области и снижался в левой. Разность потенциалов Td-Ts в 9 и в 19 часов достоверно различалась (рис. 11.3).

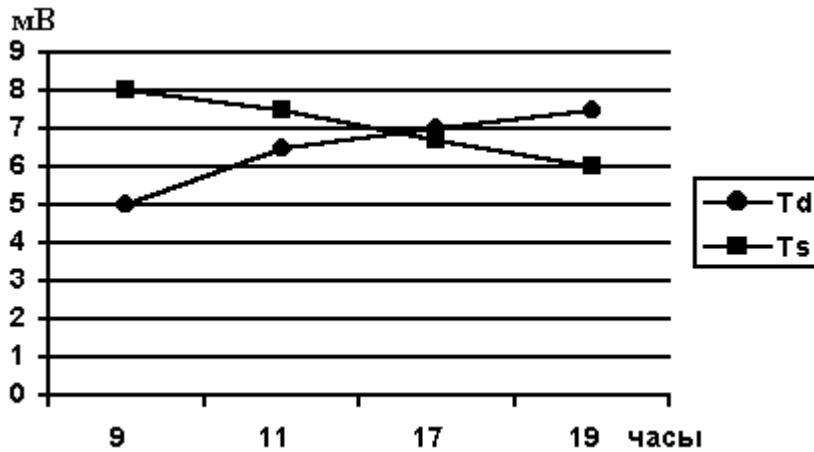


Рис. 11.3. Динамика УПП в правой и левой височных областях в разное время у операторов с суточным ритмом труда

По оси ординат - УПП, по оси абсцисс - время суток. Td, Ts - значения УПП в правой и левой височных областях, соответственно.

Итак, у здоровых испытуемых в течение дня происходит изменение межполушарной асимметрии церебрального энергообмена: утром УПП и соответственно энергообмен преобладают в левом полушарии, а вечером – в правом. Возможно, динамика асимметрии связана с развитием утомления в вечернее время либо с циркадным ритмом.

11.5. Различия в распределении УПП у правшей и левшей

Различия между распределением УПП у лиц одного пола и возраста, но с разной ФМА наблюдаются как в височных областях, что представляется наиболее логичным, так и в сагиттальных отведениях.

Если у правшей в молодом и среднем возрасте УПП в левой височной области достоверно выше, чем в правой, то у левшей того же возраста имеют место обратные соотношения уровня потенциала в височных областях. У левшей, однако, несколько меньше межполушарная разница УПП и больше индивидуальная вариабельность этого показателя, в результате чего межполушарные различия УПП статистически не значимы. Это соответствует меньшей латерализации левшей, обнаруженной в поведенческих тестах (Н.Н. Брагина, Т.А. Доброхотова, 1981; и др.). Различия разности УПП в височных областях у правшей и левшей достоверны (рис. 11.4).

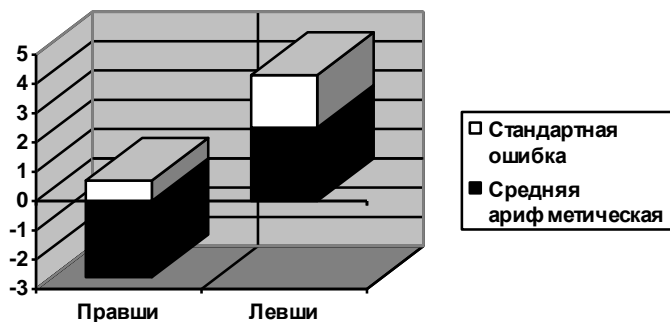


Рис 11.4. Разность потенциалов между правой и левой височными областями (Td-Ts) у правшей и левшей молодого и среднего возраста.

По оси ординат значение УПП в милливольтгах

Отличия левшей от правшей не ограничиваются межполушарными показателями. Левши имеют достоверно более высокий УПП, отражающий более высокий уровень церебральных энергетических процессов в затылочной (Oz) и теменной (Pz) областях (рис. 11.5).

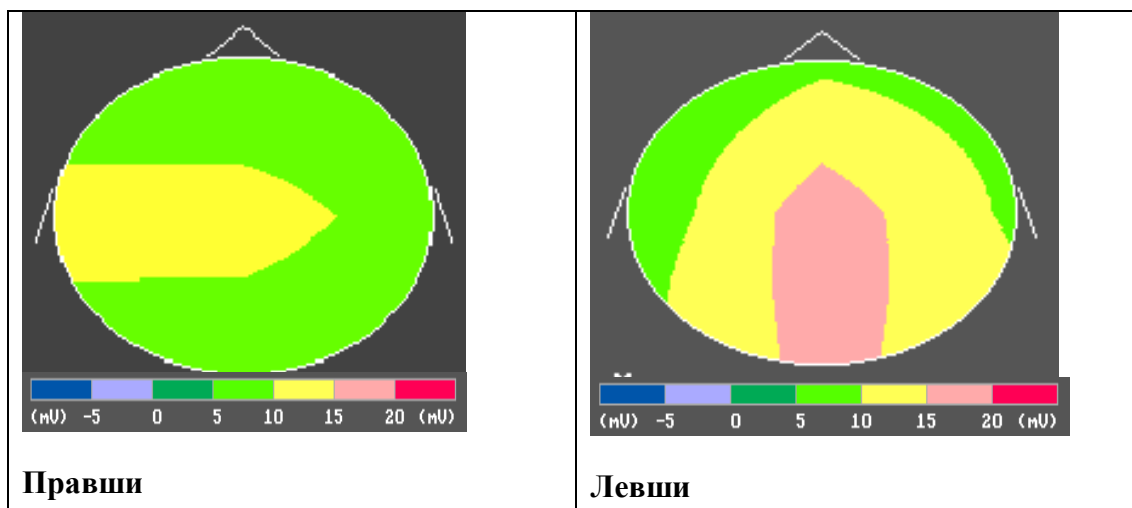


Рис. 11.5. Распределение УПП головного мозга у здоровых правшей и левшей молодого и среднего возраста.

Внизу рисунка цветовая шкала в милливольтгах

Различия УПП у правшей и левшей проявляются уже в детстве. В возрасте 8-10 лет у левшей локальный потенциал в правой височной области достоверно выше, чем у правшей (табл. 11.1).

Таблица 11.1

Различия по характеристикам УПП между группами правшей и левшей

Возраст (годы)	Пол	Отведение УПП
8 – 10	Ж	Td*
16 – 39	Ж, М	Td-Ts
16 – 39	Ж, М	P
16 – 39	Ж, М	O

М – мужчины, Ж – женщины; Td* -локальный УПП в правой височной области. Во всех случаях, представленных в таблице, УПП выше у левшей.

Итак, для левшей, по сравнению с правшами, характерна обратная по знаку, но менее выраженная асимметрия энергетических процессов в височных областях, а также более высокий уровень церебрального энергообмена в теменной и затылочной области. Это касается, прежде всего, людей молодого и среднего возраста.

11.6. Анализ связи между различными видами асимметрий и распределением УПП

Функциональную асимметрию описывают с помощью качественных и количественных показателей. Качественные показатели асимметрии, как правило, представлены бинарной характеристикой одного признака: например, правша - левша, большой палец сверху или снизу при тесте переплетения пальцев и т.д. В некоторых случаях возможны три градации: правша, левша, ам

238бидекстр. Качественные показатели связаны со стационарной асимметрией и редко или никогда не меняются на протяжении жизни человека. Количественные показатели, напротив, могут описывать как стационарную, так и динамическую асимметрию. Часто они указывают на градацию качественного признака. У правшей практически всегда правая рука сильнее левой, однако, в течение дня и при различных функциональных состояниях разность между силой правой и левой кисти будет различной. Рассмотрим несколько примеров связи распределения УПП с качественными и количественными показателями ФМА.

Как было показано ранее, параметры УПП различаются у правшей и левшей. Однофакторный дисперсионный анализ позволил выявить, что характеристики УПП мозга также зависят от сенсорной асимметрии. У испытуемых с правым ведущим глазом по сравнению с испытуемыми с левым ведущим глазом УПП и соответственно церебральный энергообмен выше в центральной, теменной и височной областях левого полушария. Кроме того, разность потенциалов между левой и правой центральными областями (Cs-Cd) в первой группе была выше, чем во второй, т.е. полушарие, контралатеральное ведущему глазу имело более высокий энергетический обмен. Закономерность, в принципе, аналогична и для сенсорной и для моторной асимметрии.

Имеются также различия УПП в зависимости от позной асимметрии. В пробе с переплетением пальцев рук в тех случаях, когда большой палец левой руки располагался сверху, что чаще встречается у левшей, испытуемые имели более высокий локальный потенциал в правой височной области, чем в случаях, когда сверху был большой палец правой руки. В позе Наполеона (поза с переплетением предплечий) в случаях, когда сверху располагалась кисть левой руки, испытуемые имели более высокий локальный потенциал в правой теменной области. Эти результаты подтверждают представления о большей интенсивности энергообмена в правом полушарии у людей с проявлениями левшества. Показатели позной асимметрии часто связаны с характеристиками УПП правого полушария, в то время как другие показатели моторной асимметрии коррелируют с межполушарной разностью УПП. Позные и двигательные реакции, отражают различные уровни построения движения, и, возможно, поэтому в их управлении принимает ведущее участие активность разных полушарий.

Достаточно тесная взаимосвязь выявлена между динамическими показателями межполушарной асимметрии (разности между динамометрическими показателями правой и левой кисти) и параметрами УПП. Разность потенциалов между левой и правой лобными областями (Fs-Fd) положительно коррелировала с разностью динамометрических показателей правой и левой кисти ($r = 0,61$; $p < 0,01$). В количественных показателях асимметрии в большей мере, чем в качественных ее характеристиках, отражается степень асимметричной деятельности полушарий мозга в момент обследования, поэтому энергетические характеристики ФМА более тесно связаны с асимметрией динамических показателей.

Межполушарная разность УПП коррелирует с другими параметрами распределения УПП. В действительности множество характеристик УПП выступает как единое целое, поскольку является отражением энергетического метаболизма целого мозга. Поэтому нами был проведен множественный

корреляционный анализ, где в качестве зависимой переменной выступала разность динамометрических показателей правой и левой руки, а независимыми переменными были различные показатели распределения УПП. В этом случае коэффициент корреляции составил 0,84; $p < 0,00177$.

Таким образом, из рассмотренного материала вытекает определенное представление о связи множества характеристик УПП и функциональной межполушарной асимметрии. При этом можно выделить несколько фактов. Коэффициент множественной корреляции выше, чем коэффициент линейной корреляции (взятый по абсолютной величине). Это означает, что хотя существует связь между разностью УПП в симметричных областях и асимметричными позными или моторными реакциями, а также ведущим глазом, эта связь в целом меньше, чем корреляция между какой-либо асимметричной реакцией организма и всей совокупностью параметров УПП, полученных при регистрации от различных областей головы. Значения коэффициентов корреляции свидетельствуют о наличии хотя и достоверной, но низкой или средней связи. После подсчета квадрата коэффициента корреляции, указывающего на долю влияний, приходящегося на разность УПП, можно говорить, что такое влияние не превышает 25% от влияния всех факторов. Это означает, что у отдельных правшей в момент обследования может регистрироваться иная разность потенциалов между симметричными областями, чем у большинства испытуемых из данной совокупности. Разность постоянных потенциалов может изменяться в связи с особенностями функционального состояния головного мозга, зависящего, в том числе, и от событий, которые предшествовали регистрации потенциалов.

Связь качественных показателей асимметрии с распределением УПП более слабая, чем корреляции с динамическими показателями асимметрии. Качественные характеристики асимметрии указывают просто на наличие асимметрично организованных нервных центров, регулирующих сенсорные и двигательные функции или совокупность функций, как в случае с правшеством и левшеством. Взаимосвязь между количественными показателями асимметрии и распределением УПП может быть весьма значительной, что видно на примере динамометрического теста, поскольку реальная степень асимметричной работы нервных центров отражается в количественных характеристиках церебрального энергообмена. В целом, в доминирующей полушарии имеет место более высокий уровень энергетического метаболизма.

11.7. Устойчивость межполушарной асимметрии УПП при различных нагрузках

Динамические показатели ФМА при функциональных нагрузках зависят от вида нагрузки, специализации полушарий и исходного состояния испытуемых.

При нагрузках, связанных со специализированной деятельностью одного из полушарий, происходит изменение динамических характеристик межполушарной асимметрии. Исследования локального мозгового кровотока, интенсивности потребления глюкозы мозгом и ЭЭГ обнаруживают большую активность правого полушария при решении визуально-пространственных задач (Т.Т. Furst, 1976), а левого полушария - при произнесении слов в уме или шепотом, а также при чтении (J.D. Grabow et al., 1979; R. Leblanc et al., 1992). При чтении преобладание энергообмена, по данным УПП, в левом полушарии по сравнению с правым усиливается (Раздел 6.4. «Динамика УПП при чтении и мнестических процессах»). Так как в фоновый УПП у правшей выше в левом полушарии, то знак межполушарной разности УПП не меняется. Напротив, при прохождении теста на зрительно-пространственное ориентирование достоверное усиливается активность

правого полушария по сравнению с левым, о чем свидетельствует изменение межполушарных различий УПП. Если до нагрузки у детей 6 лет разность УПП в височных областях (Td-Ts) составляла $-0,94 \pm 0,45$ мВ, то после прохождения теста на зрительно-пространственное ориентирование она составила $0,37 \pm 0,5$ мВ (Глава 10 «Церебральный энергетический обмен и некоторые психофизиологические характеристики личности»).

Небольшая латерализованная двигательная нагрузка сопровождается активацией энергетического обмена в полушарии, контралатеральном используемой руке. Так, у правшей 21- 43 лет при выполнении пробы быстрых нажатий правой рукой разность УПП между левой и правой центральными областями (Cs-Cd) увеличивалась на $1,53 \pm 0,5$ мВ.

Изменение разности УПП при нелатерализованных нагрузках подчиняется другим закономерностям, обусловленным развитием стрессовых реакций. Если нагрузка носит выраженный стрессорный характер, например у спортсменов в подготовительный к соревнованиям период, то изменение знака межполушарной асимметрии зависит от двух факторов - от фонового уровня межполушарной разности УПП и от самой нагрузки, поскольку сдвиг межполушарной разности УПП связан отрицательной корреляцией с фоновым УПП. Коэффициент корреляции между фоновой разностью УПП в симметричных височных отведениях и приращением этой разности под влиянием тренировочной нагрузки составил 0,82 ($p < 0,0001$). Ранее аналогичные закономерности были получены на животных, у которых вырабатывался инструментальный условный рефлекс на болевое раздражение (В.Ф. Фокин, 1982).

Перестройка межполушарных отношений играет важную роль в процессах адаптации. У здоровых правшей развитие стресса связано с активацией правого полушария. Возможно, это происходит из-за более тесных отношений правого полушария с диэнцефальными структурами, активированными при стрессе. Ранее описывались связи правого полушария с иммунологической активностью, которая также меняется при стрессе (глава 9 «Взаимосвязь УПП головного мозга с иммунологическими характеристиками»). При адаптации, связанной с резким изменением климатогеографических условий, выявлена инверсия эффекта правого уха, который наблюдается в норме у правшей при дихотическом прослушивании - симультанной подаче слов в правое и левое ухо (В.П. Леутин, Е.И. Николаева, 1988). Преимущественная активация правого полушария, по показателям двигательного-проприоцептивной памяти, имеет место в процессе адаптации к горным условиям (Р.Ю. Ильюченко, 1979). Если в покое у правшей альфа-ритм ЭЭГ в левом полушарии менее выражен в связи с большей его активацией, то в процессе адаптации отмечено преобладание альфа-ритма в левом полушарии (В.С. Иванов с соавт., 1976; В.П. Леутин, Е.И. Николаева, 1988). Поведенческие тесты подтверждают это наблюдение. В заполярных условиях доля левшей и амбидекстров была выше по сравнению с популяцией людей, проживающих в средней полосе (В.И. Хаснулин с соавт., 1983). При предоперационном стрессе выявлено значительное нарастание асимметрии поздних компонентов зрительных вызванных потенциалов (Л.Р. Зенков, П.В. Мельничук, 1985). Усиление правополушарной активности показано с помощью ПЭТ у людей после депривации сна, которую также можно рассматривать как стресс (Н.В. Вольф, 1996).

У спортсменов-гребцов Олимпийской сборной до тренировки межполушарные различия УПП были изменены по сравнению со здоровыми испытуемыми того же возраста, не испытывающими экстремальных нагрузок. У спортсменов, претендующих на высшие спортивные достижения, физические нагрузки нередко превышают адаптационный резерв, и у них исходное значение

межполушарной разности УПП часто свидетельствует об активации правого полушария, в отличие от обычных людей среднего возраста, у которых статистически значимо преобладает активность левого доминантного полушария. У мужчин-спортсменов межполушарная разность УПП в височных областях (Td-Ts) достоверно

не отличалась от нуля ($-0,73 \pm 1,2$ мВ), а у женщин она имела тенденцию к инверсии знака ($0,74 \pm 0,7$ мВ) по сравнению с нормой.

Рассмотрим более подробно, насколько стабильна межполушарная разность потенциалов и отчего зависит изменение знака этой разности.

В наших исследованиях при регистрации УПП с интервалом в 1 час у здоровых испытуемых в возрасте от 20 до 60 лет, находящихся в состоянии спокойного бодрствования, не происходило каких-либо статистически значимых изменений в распределении УПП, включая межполушарную разность.

Стабильность динамических характеристик ФМА снижалась в зависимости от интенсивности неспецифической нагрузки (табл. 11.2).

Таблица 11.2

Устойчивость межполушарной разности УПП в височных отведениях при различных нагрузках

Вид нагрузки	Отведение УПП	изменения межполушарной УПП, %	знак разности
Значительная физическая нагрузка	Td-Ts	59-49	
Гипервентиляция	Td-Ts	44-31	
Акупрессура по Уманской	Td-Ts	30	
Умеренная физическая нагрузка	Td-Ts	18	

Fd-Fs, Cd-Cs, Pd-Ps, Td-Ts, Od-Os - межполушарные разности УПП в лобных, центральных, теменных, височных, затылочных отведениях, соответственно.

Из таблицы 11.2 видно, что чем сильнее нагрузка, тем с большей вероятностью происходит смена знака межполушарной разности УПП в височных отведениях. При этом, в зависимости от силы воздействия и исходного распределения УПП, увеличивается доля обследуемых с преобладанием УПП в правом или в левом полушариях и снижается число испытуемых с примерно равными значениями УПП в обоих полушариях.

Рассмотрим более подробно динамику УПП при различных воздействиях.

1. Физическая нагрузка

У спортсменов гребцов после физической нагрузки со значительным превышением порога аэробного обмена знак разности УПП в височных отведениях сохранялся только в 41% случаев. При этом достоверного сдвига разности УПП по всем обследуемым не было. После нагрузки увеличилось количество спортсменов с преобладанием УПП в левом полушарии (рис. 11.6).

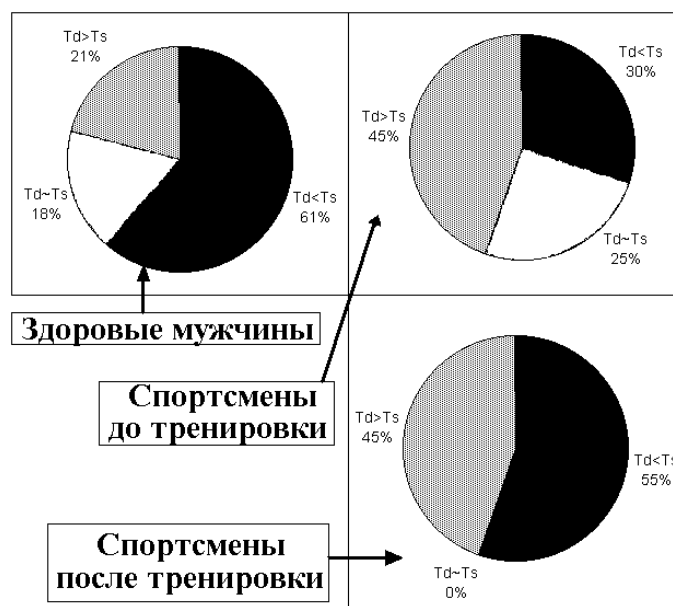


Рис. 11.6. Доли обследуемых с преобладанием УПП в левом ($T_d < T_s$) и правом ($T_d > T_s$) полушарии или без преобладания ($T_d \sim T_s$) в контрольной группе здоровых людей и у спортсменов до и после тяжелой физической тренировки

Как показывает рис. 11.6 в норме преобладают испытуемые с более высокими значениями УПП в левом полушарии, чем в правом. У спортсменов, наоборот, - УПП чаще выше в правом полушарии, чем в левом. Под влиянием нагрузки в группе спортсменов сокращается доля обследуемых с преобладанием активности в правом полушарии и возрастает число людей с более высокими значениями УПП в левом полушарии.

Принципиально та же закономерность имеет место и у спортсменок (рис. 11.7). После усиленной тренировочной нагрузки у женщин-гребцов знак разности УПП между височными отведениями сохранился у 61% спортсменок, достоверного сдвига разности УПП не наблюдалось. После нагрузки также увеличилось количество спортсменок с преобладанием УПП в левом полушарии.

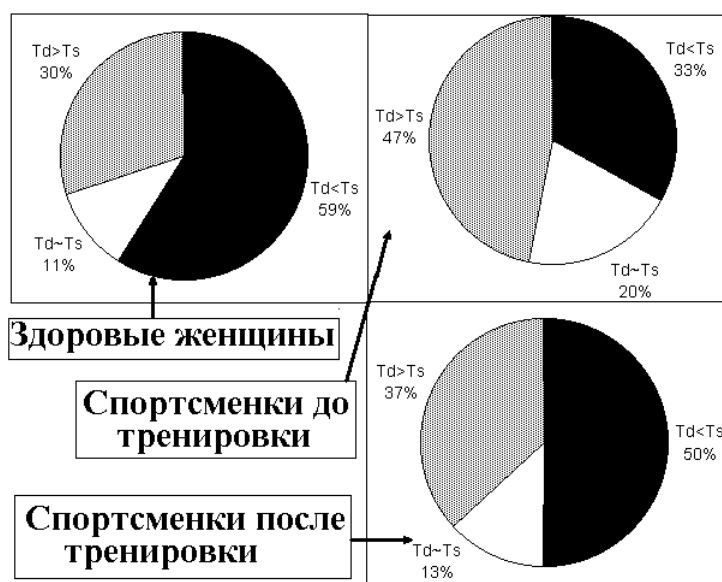


Рис. 11.7. Доли обследуемых с преобладанием УПП в левом ($Td < Ts$), правом ($Td > Ts$) полушариях или без преобладания ($Td \sim Ts$) в контрольной группе здоровых женщин и у спортсменок до и после тяжелой физической тренировки

Характерно, что у спортсменов – и мужчин, и женщин направленность сдвигов межполушарной разности УПП под влиянием нагрузки аналогична той, которая имеет место в норме. Это понятно, поскольку фоновые значения и приращение УПП под влиянием нагрузки связаны друг с другом отрицательной корреляцией. Особенно это проявляется у спортсменов-мужчин, у которых значение межполушарной разности УПП до нагрузки и приращение межполушарной разности УПП связаны сильной корреляционной зависимостью ($r = -0,82$; $p < 0,001$)

При умеренной физической нагрузке у спортсменов знак разности УПП в височных отведениях сохранялся в 82% случаев. Столь же устойчива разность УПП в центральных отведениях, однако в других областях ее устойчивость существенно ниже: в лобном - 55%, в теменном - 45%, в затылочном - 73% случаев. Таким образом, наиболее стабильна межполушарная асимметрия в височных и центральных отведениях.

Чем больше исходная разность УПП по абсолютной величине, тем значительнее сдвиг этой разности, направленный в сторону ее среднего значения. Если подсчитывать среднее значение межполушарной разности УПП в различных выборках, то достоверные изменения средних величин наблюдаются не часто, однако дисперсия этой разности после различных воздействий практически всегда достоверно снижается. Кроме того, как правило, под влиянием нагрузки сокращается количество испытуемых, у которых межполушарная разность УПП была близка к нулю с точностью до 1 мВ. Исходя из изложенных выше теоретических представлений об организации ФМА и экспериментальных данных можно сделать вывод, что в норме одинаковая активность обоих полушарий не является устойчивым состоянием. При нагрузке часто происходит инверсия исходной межполушарной разности УПП.

2. Гипервентиляционная проба

Как уже говорилось, одним из видов стандартной функциональной нагрузки является трех-минутная гипервентиляционная проба. У испытуемых среднего возраста (до 45 лет) знак разности УПП в височных отведениях

сохранялся в 56% случаев. Эти же испытуемые, получившие препарат Семакс, увеличивающий адаптационные возможности мозга, сохранили неизменным знак межполушарной разности потенциалов в 64% случаев.

Корреляция между изменением межполушарной разности УПП при гипервентиляции и ее исходным значением составила в норме $r = -0,65$; $p < 0,009$.

С возрастом лабильность ФМА при нагрузке, по-видимому, снижается. Пожилые испытуемые ($57,9 \pm 1,8$ лет) после гипервентиляции сохранили постоянным знак межполушарной разности УПП в 69% случаев. Несколько увеличилось количество испытуемых с положительной разностью потенциалов после нагрузки. Однако и до, и после гипервентиляции межполушарная разность потенциалов достоверно не отличалась от нуля, что характерно для этого возраста.

3. Акупрессура

У здоровых мужчин зрелого возраста массаж симметричных акупунктурных зон (по А.А. Уманской) также менял распределение межполушарной разности потенциалов примерно в 30% случаев. При этом межполушарная разность значимо не изменилась. После массажа увеличилось количество испытуемых с отрицательной разностью УПП. Между исходным уровнем межполушарной разности потенциалов и ее изменением после акупрессуры также выявлена достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

Таким образом, в зависимости от вида воздействия и исходного состояния человека динамика межполушарных отношений может существенно различаться. Нагрузки, связанные с преимущественным вовлечением в деятельность левого полушария (чтение, двигательная активность правой руки), приводят к повышению энергетического обмена в этом полушарии по отношению к правому, зрительно-пространственное ориентирование вызывает противоположную динамику межполушарных отношений. При нелатерализованных нагрузках изменение межполушарной разности УПП зависит от силы воздействия и исходных характеристик асимметрии. Слабые воздействия вызывают смену знака асимметрии в небольшом проценте случаев, с ростом интенсивности нагрузки процент изменений знака межполушарной асимметрии нарастает. При стрессе знак межполушарной разности потенциалов, как правило, изменяется. Исходное состояние является одним из факторов, определяющих динамику показателей в процессе воздействия, о чем свидетельствует отрицательная корреляция между исходной разностью УПП и ее изменениями при нагрузке. В опытах на животных показано, что направление сдвига УПП под влиянием различных причин определяется в значительной мере тем, превышает или нет межполушарная разность УПП среднюю арифметическую величину. В первом случае наблюдается снижение УПП, во втором - повышение. Дисперсия значений УПП после нагрузки снижается (В.Ф. Фокин, 1982). Это наблюдается и у человека, в частности, после нелатерализованной интенсивной нагрузки величина дисперсии межполушарной разности УПП меньше, чем до нее.

11.8. Устойчивость межполушарной асимметрии при нагрузках в условиях патологии

Особым вопросом является динамика межполушарной разности постоянных потенциалов при патологии. Так в наших исследованиях при деменциях альцгеймеровского типа знак межполушарной разности УПП сохранялся после гипервентиляции в 100% случаев. Легкий звуковой стресс оставлял неизменным знак межполушарной разности постоянных потенциалов.

Как и в норме, корреляция между исходной величиной межполушарной разности потенциалов и ее динамикой при нагрузке была высокой. Коэффициент корреляции составил $-0,92$. Интересно, что у клинически здоровых родственников больных болезнью Альцгеймера гипервентиляция меняла знак межполушарного градиента в 44% случаев, что соответствует норме. Измерения, выполненные с интервалом в несколько дней, показали, что у больных БА стабильная разность УПП сохраняется в 85% случаев.

Межполушарные различия у больных с опухольями мозга мало меняются при премедикации и наркозе. При обследовании этих пациентов учитывался знак межполушарной разности УПП в шести симметричных отведениях от правого и левого полушария: нижнелобном, лобном, центральном, теменном, височном и затылочном. Оказалось, что при премедикации знак разности УПП сохранялся у 96% больных, а при наркозе у 85%.

Итак, при заболеваниях головного мозга, в частности связанных со старением, показатели ФМА зависят от вида патологии, но относительно стабильны при функциональных нагрузках.

11.9. Особенности характеристик ЗВП, биохимических и иммунологических показателей в трех группах лиц с различной функциональной асимметрией

В современной литературе имеются достаточно убедительные данные о различиях в генетике, обмене веществ, иммунологических реакциях и других показателях в группах правой и левой, сформированных по сенсорным и моторным показателям (В.В. Абрамов, 1988, 1991; P.J. Neveu, 1993). В какой мере испытуемые с различной асимметрией церебральных энергетических показателей будут отличаться по перечисленным выше характеристикам? В качестве энергетических характеристик мы использовали межполушарную разность УПП между правой и левой височными областями. В первую группу входили обследуемые, у которых УПП в левом полушарии превышал значения УПП правого полушария не менее, чем на 1 мВ. Вторую группу составили испытуемые, у которых значения УПП в височных областях не различались более чем на 1 мВ. В третью - были включены обследуемые, у которых УПП в правой височной области превышал его значения в симметричной области левого полушария не менее чем на 1 мВ.

11.9.1. Характеристики ЗВП

Рассмотрим характеристики ЗВП, полученных в наших исследованиях, в указанных выше трех группах испытуемых. УПП и ЗВП регистрировали у 28 здоровых мужчин правой (средний возраст $34,3 \pm 1,3$ года). В этой выборке обнаружено статистически значимое превышение УПП в левой височной области по сравнению с правой на $2,7 \pm 1,1$ мВ. Однако у отдельных испытуемых знак межполушарной разности УПП был противоположным. После разбиения обследуемых на три группы в зависимости от преобладания или равенства УПП в симметричных височных областях, проводился дисперсионный анализ для выявления различий в этих группах по амплитудным и временным показателям ЗВП (рис. 11.8).

Обнаружены различия амплитудных и временных характеристик ЗВП. Наименьшие латентный период и амплитуда компонента N2 регистрировались в группе испытуемых с примерным равенством УПП в обоих полушариях. Наибольший латентный период этого компонента наблюдался в группе испытуемых с преобладанием УПП в левом полушарии, а наибольшая амплитуда

в группе испытуемых с преобладанием УПП - в правом. Амплитуды компонентов P3 в обоих полушариях были наибольшими в группе с преобладанием УПП в правом полушарии.

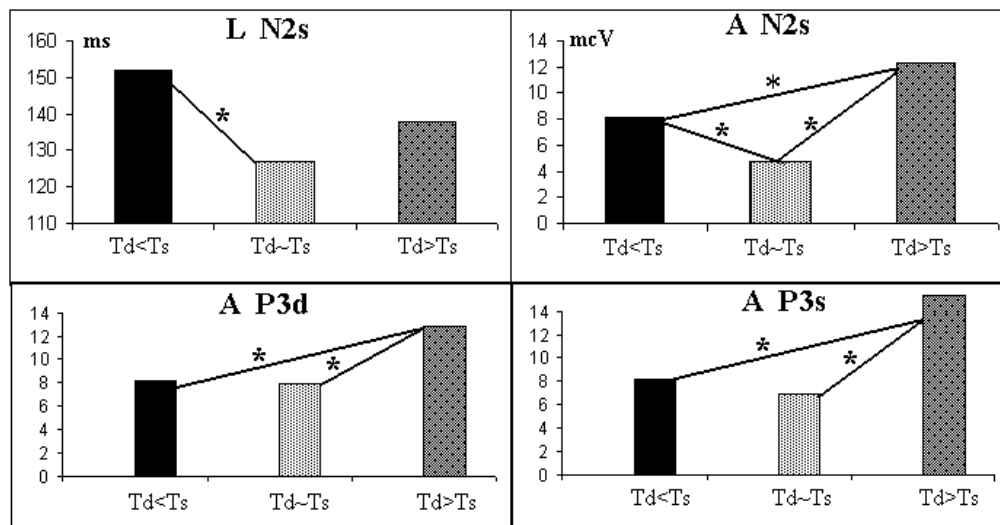


Рис. 11.8. Амплитудные и временные характеристики ЗВП в трех группах испытуемых.

L -латентный период, A - амплитуда компонентов N2 и P3, зарегистрированных в правом (d) и левом (s) полушариях. Остальные обозначения те же, что и на рис. 11.7

Межполушарная асимметрия УПП является фактором, оказывающим однотипное влияние на амплитуду компонентов P3, зарегистрированных как в правом, так и в левом полушариях. Компоненты P3 ЗВП возникают в коре мозга в ответ на афферентацию, поступающую по неспецифическим полисинаптическим зрительным системам. Их амплитуда определяется функциональной активностью коры и лимбико-ретикуло-кортикальных образований. Выявленная зависимость между энергетическим обменом в полушариях и ЗВП не может быть связана с собственно корковыми процессами, так как в последнем случае асимметрия энергетического обмена коррелировала бы с асимметрией характеристик ЗВП. Однотипную взаимосвязь повышения энергетического обмена в одном из полушарий и амплитуды компонентов ЗВП в обеих гемисферах можно объяснить только наличием избирательной связи полушарий с неспецифическими системами мозга, как это сформулировано в гипотезе Г.А. Доброхотовой и Н.Н. Брагиной (1977). Данные об отношениях между межполушарной асимметрией энергетических процессов и амплитудой позднего компонента P3 в обоих полушариях предполагают зависимость межполушарной асимметрии от уровня неспецифической активации мозга.

11.9.2. Иммунологические характеристики

При изменении знака межполушарной разности УПП иммунная активность существенно меняется. Проллиферативная активность Т-лимфоцитов под влиянием ФГА была в два раза выше в том случае, когда УПП преобладал в правом полушарии (Td>Ts) по сравнению с остальными группами испытуемых (рис. 11.9).

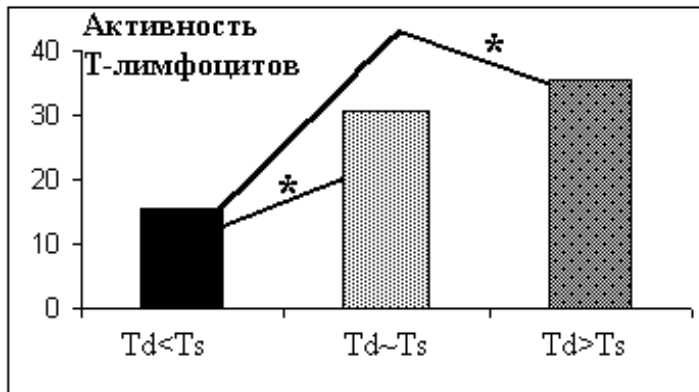


Рис. 11.9 Проллиферативная активность Т-лимфоцитов под влиянием фитогемагглютинина (ФГА) в трех группах испытуемых с различными характеристиками ФМА.

По оси ординат - пролиферативная активность Т-лимфоцитов в условных единицах. Обозначение групп такое же, как на рис. 11.7

Известно, что изменения иммунной активности под влиянием стресса имеют фазный характер. На первой стадии стресса пролиферативная активность Т-лимфоцитов усиливается и при этом, как было показано выше, увеличивается активность правого полушария. Различное влияние правого и левого полушария может быть объяснено более высокой аффинностью кортикоидных рецепторов правой гиппокампальной области по сравнению с левой. Гиппокамп участвует в регуляции иммунитета, контролируя активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Neveu P.J. et al., 1998). Поэтому естественно, что более высокие значения УПП в правом полушарии по сравнению с левым коррелируют с повышением пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

11.9.3. Биохимические показатели

В данном разделе приводятся данные по спортсменам до и после интенсивной тренировки, поскольку экстремальные нагрузки приводили к значительным сдвигам биохимических и физиологических показателей. У спортсменов, относящихся к различным группам асимметрий в зависимости от преобладания УПП в правом или левом полушарии, биохимические показатели крови и мочи до нагрузки практически не различались. Однако после физической нагрузки, идущей со значительным превышением порога анаэробного обмена (ПАНО), различия выявлялись достаточно четко.

Наиболее благоприятные биохимические показатели были в группе спортсменов с более высокими значениями УПП в левой височной области. Судя по ПАНО и по состоянию КЩР, преобладание УПП в правом полушарии после физической нагрузки указывает на более тяжелые последствия тренировочного стресса. Так, наиболее низкие значения рН периферической крови были у спортсменов той группы, где значения УПП в височной области правого полушария было выше по сравнению с левым.

Следует отдельно отметить, что группа с примерно равными значениями УПП в обоих полушариях, не обладала также оптимальными характеристиками метаболизма. В этой группе были повышены показатели катаболизма белка - отмечался высокий уровень мочевины и аминного азота. Повышенный лактат свидетельствовал о более низком ПАНО (рис. 11.10).

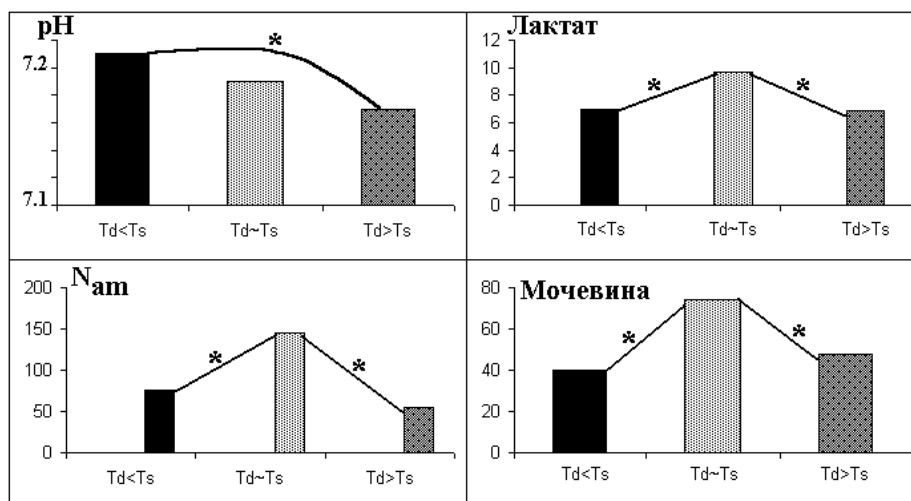


Рис. 11.10. Некоторые биохимические показатели крови и мочи после тяжелой физической нагрузки в трех группах спортсменов с различными характеристиками ФМА.

N_{am} (аминный азот), лактат и pH - определялись в крови, мочевина в моче. Концентрации биохимических показателей даны в условных единицах

Таким образом, складывается впечатление, что наилучшие биохимические показатели после перенесенной физической нагрузки встречаются у спортсменов с преобладанием УПП в левом полушарии. Конечно, эта закономерность не абсолютна. Понятно, что очень высокие значения УПП в левом полушарии также могут отражать также один из вариантов нарушения энергетического обмена. Однако в данном обследовании спортсмены с умеренным преобладанием УПП в левом полушарии по целому ряду существенных биохимических показателей отличались лучшими характеристиками от спортсменов двух других групп.

Заключение

Динамические характеристики ФМА связаны с функциональным состоянием мозга и организма в целом. По данным УПП у взрослых здоровых правшей в состоянии спокойного бодрствования энергетический метаболизм выше в левом, доминантном полушарии. У левшей, напротив, энергообмен имеет тенденцию к преобладанию в правом полушарии, у них также больше вариабельность этого показателя. Кроме того, левши по сравнению с правшами имеют более высокий энергообмен в теменно-затылочных областях мозга.

Свойственные взрослым межполушарные различия формируются к 9-10-летнему возрасту, причем у девочек раньше. Они являются показателем созревания мозга и связаны с успешностью обучения. В пожилом возрасте межполушарные различия становятся недостоверными в результате повышения вариабельности межполушарных показателей, зависящих от индивидуальных различий изменений кровотока и энергетического метаболизма в полушариях мозга при старении.

У людей среднего возраста межполушарная асимметрия энергообмена меняется в зависимости от времени дня и функциональных нагрузок. Утром и днем энергетический метаболизм у правшей преобладает в левом полушарии, вечером – в правом. При нагрузках, активирующих преимущественно левое полушарие (например, речь), преобладание энергетических процессов в нем усиливается, а при активации правого полушария (решение задач на зрительно-

пространственное ориентирование) напротив, энергообмен повышается в правой гемисфере.

Процессы адаптации тесно связаны с изменением ФМА. При умеренном стрессе активность чаще перемещается в субдоминантное полушарие, что сопровождается изменением центральной регуляции гомеостаза. Возможно, такое переключение является своеобразным отдыхом для деятельности доминантного полушария. Однако при некоторых видах патологии, а возможно и при старении, подобное переключение затруднено, что сопровождается нарушением адаптационных процессов. Динамика межполушарных отношений при нелатерализованной нагрузке связана с исходной ФМА отрицательной корреляцией, то есть регулируется по принципу отрицательной обратной связи, и зависит от интенсивности воздействия.

В данной главе были приведены доказательства того, что большая, по показателям УПП, активность одного из полушарий в височных областях, а также их равенство отражают отличающиеся друг от друга функциональные состояния. Возможно, это обусловлено не только различной ролью правого и левого полушария в организации высших психических функций, но и тем, что они образуют как бы отличные друг от друга морфо-функциональные образования с определенными различиями связей с подкорковыми структурами. Исходя из этого, более понятны особенности нейрофизиологических, биохимических, иммунологических и других характеристик у испытуемых с различными типами функциональной асимметрии.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время необходимость рассматривать энергетические характеристики деятельности мозга совместно с информационными и другими показателями не вызывает сомнений. Важным показателем энергетических процессов является накопление кислых продуктов обмена, концентрация которых отражает интенсивность метаболизма и аэробный или анаэробный его характер. Предложенный метод оценки церебрального энергетического обмена с помощью регистрации УПП мозга основан на том, что данный электрофизиологический феномен зависит от интенсивности церебрального энергетического обмена. Анализ литературного, экспериментального и клинического материала позволил впервые доказать, что основным источником, генерирующим УПП мозга, являются потенциалы сосудистого происхождения, точнее потенциалы, создаваемые гемато-энцефалическим барьером, реагирующие на концентрацию водородных ионов в оттекающей от мозга крови. Это обстоятельство дало возможность не только научно обосновать предложенную методику, но и по-новому взглянуть на работы отечественных и зарубежных авторов, посвященных регистрации УПП. В частности, в работах Н.А. Аладжаловой, выполненной по методике, близкой к нашей, дается подробное описание биоритмов (часовых, суточных) медленной электрической активности мозга. Интерпретация этого феномена с точки зрения динамики КЩР может пролить новый свет на регуляцию кислотно-щелочного равновесия в головном мозге, а именно, из этих работ можно предполагать, что стабильность церебрального КЩР весьма относительна, поскольку интегрально оцениваемая активность мозга и КЩР закономерно меняются в течение суток. Становится понятной природа изменений постоянных потенциалов при различных функциональных состояниях (фазах овуляционного цикла, гипнозе, голоде и насыщении), зарегистрированных G. Vuit (1972) на голове и в других частях тела. Такие сдвиги постоянных потенциалов, очевидно, являются следствием изменений КЩР в результате различной интенсивности обмена веществ.

Как видно из таблицы 1, рост УПП практически всегда соответствует снижению, т. е. ацидотическому сдвигу церебрального рН. В тех случаях, когда при этом усиливается локальный мозговой кровоток, например при сенсорной стимуляции или при стрессе у здоровых людей, ацидотический сдвиг и повышение УПП связаны с повышением интенсивности церебрального энергетического обмена, с активацией как аэробного, так и анаэробного его путей. Когда снижение рН не сопровождается повышением локального мозгового кровотока, ацидоз и повышение УПП являются следствием усиления гликолиза. Как правило, это бывает в условиях патологии и нарушения функциональной активности мозга при значительном росте УПП мозга и церебральном ацидозе.

Таблица 1

Изменения энергетического обмена, кислотно-щелочного равновесия и УПП мозга при различных функциональных состояниях и заболеваниях ЦНС

Состояние организма	Локальный мозговой кровоток и уровень потребления глюкозы мозгом	pH мозга по данным биохимических методов	УПП мозга
Детский возраст (8-9 лет)	Уровень потребления глюкозы повышен (Н. Chugani et al., 1987)		повышен
Сенсорная стимуляция	Повышены (А.Р. Шахнович, 1980)	Снижение pH через 10-15 сек (D. Heuser et al., 1977).	повышен
Гипервентиляция	Локальный мозговой кровоток снижен (В.Б. Малкин, Е.П. Гора, 1990)	Снижение pH мозга при продолжительной гипервентиляции. Повышение pH в периферической крови (А. Каасик, 1980).	повышен
Стресс	Локальный мозговой кровоток повышен (R. Soufer et al., 1998)	снижение pH (A. Alex et al., 1988)	повышен
Наркомания	Локальный мозговой кровоток снижен (S.N. Andersen, K. Skullerud, 1999)	повышен уровень лактата (J. Christensen et al., 1996; A. Kriegstein, 1999).	повышен
Последствия нарушения мозгового кровообращения (вне очага поражения)	Локальный мозговой кровоток снижен (H. Chabriat et al., 1992).	снижение pH (E. Escuret, 1995).	повышен
В области опухоли мозга	возможен и гипер- и гипометаболизм (J. Alavi et al., 1987; T. Ogawa, et al., 1991)	повышение pH (J.Jarden, 1994).	относительное снижение
Вне опухоли	снижение кровотока (F. Staub et al., 1996).	снижение pH вне зоны опухоли (F. Staub et al., 1996).	повышен
Болезнь Альцгеймера	снижение кровотока и метаболизма глюкозы (F. Fazekas et al., 1989; W. Heiss, 1991;).	снижение pH (A. Zauner et al., 1997).	повышен
Черепно-мозговая травма		снижение pH A. Zauner et al., 1997).	повышен
Наркоз	снижение метаболизма глюкозы (J. Blacklock; et al., 1987).		снижен

Изменение показателей (снижен, повышен) оценивается по сравнению с нормой для среднего возраста.

Знакомство с характеристиками церебрального энергетического обмена в аспекте деятельности головного мозга здоровых и больных людей позволяет выявить удивительную взаимосвязь, существующую между энергетическим метаболизмом и работой нейронов головного мозга. Принципиально эта взаимосвязь хорошо описана на разных уровнях физиологической организации. Лучше других такая зависимость исследована на уровне нейронов и нервной

ткани. Регуляция интенсивности энергетического обмена осуществляется главным образом путем воздействия конечных продуктов аэробного и анаэробного обмена на активность определенных ферментов, участвующих в гликолизе и цикле Кребса, а также через мозговой кровоток. Однако анализ работы полушарий головного мозга выявляет еще один контур регуляции, связанный со сменой доминирующего по интенсивности энергетического обмена, полушария. Такая смена может наблюдаться при стрессе, вызванном различными факторами. Подобное переключение связано, по-видимому, не только с тем, что правое полушарие, лучше левого обеспечивает адаптивное поведение в экстремальных условиях, но и, вероятно, с защитой доминантного полушария от неблагоприятного воздействия конечных продуктов энергетического обмена и запускаемых ими реакций (например, свободно-радикальных). Поскольку повреждение доминантного полушария случается достоверно чаще, судя по частоте возникновения инсультов, опухолей и т.д., можно думать, что такое переключение активности с ведущего полушария на субдоминантное является ценным завоеванием эволюции. У человека данные об инверсии межполушарной асимметрии энергетического обмена при стрессе были получены впервые методом регистрации УПП. Смена знака межполушарной асимметрии в адапционных процессах отмечалась и при исследовании ЭЭГ (В.С. Иванов с соавт., 1976).

Изучение динамики энергетического метаболизма в процессе развития и старения позволило выявить, что в норме энергетический обмен нарастает в раннем детстве, наиболее высок в возрасте 8-10 лет, а затем снижается, начиная уже со второй декады жизни. Период наибольшего подъема энергообмена приблизительно совпадает со временем интенсивного образования, в это время хорошо переносятся повышенные учебные нагрузки. Важной стороной процессов созревания мозга является формирование межполушарной асимметрии. У женщин по сравнению с мужчинами она формируется раньше, но и раньше сглаживается. В процессе старения, когда энергетический обмен мозга сравнительно низок, при перегрузках велика вероятность возникновения патологических процессов в ЦНС, в частности болезни Альцгеймера. Причиной этого является сочетанное воздействие стресса и инволюционных процессов на энергетический обмен мозга, затрагивающий, вероятно, генетический аппарат клетки. Это приводит к уменьшению мозгового кровотока, нарушению функциональной активности митохондрий, снижению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, развитию внутриклеточного ацидоза, уменьшению активности антиоксидантных систем, усилению свободно-радикальных процессов и апоптоза.

Проведенный нами анализ энерго-информационных отношений показал, что каждое функциональное состояние головного мозга представляет собой единство энергетических и информационных процессов, которое проявляется в виде высоко значимой корреляционной связи между показателями энергообмена и информационными характеристиками работы мозга, полученными с помощью ЭЭГ и ВП. Анализ энерго-информационных отношений подтверждает, что усиление функциональной активности коры сопровождается повышением энергетических процессов в соответствующих областях. В то же время, активация структур ретикулярной формации мозгового ствола связана с усилением энергетического метаболизма мозга в целом.

Тесная взаимосвязь между функциональной активностью мозга и энергетическим метаболизмом позволяет использовать методы визуализации энергетического обмена для изучения организации церебральных функций.

Картирование активации различных областей мозга с помощью УПП в процессе чтения, решения пространственных задач и др. дает возможность исследовать особенности участия правого и левого полушария в различных видах деятельности.

Анализ УПП выявляет реактивность энергообмена мозга при функциональных нагрузках: так, сдвиги УПП при гипервентиляции могут в значительной мере варьировать, причем выраженные сдвиги УПП, как правило, связаны со значительными изменениями ЭЭГ.

В нашей монографии была сделана попытка определить энергетический "коридор безопасности", когда работа мозга реализуется в благоприятных условиях. Показано, что превышение определенных параметров УПП неблагоприятно для многих видов деятельности: ухудшение психологических характеристик у пожилых людей, снижение результативности спортсменов и др. Это понятно, поскольку рост УПП отражает церебральный ацидоз, при котором увеличивается интенсивность свободно-радикальных процессов, повреждающих нейроны вплоть до их гибели. Однако и другая крайность - очень низкие или даже отрицательные значения УПП также свидетельствуют о неблагоприятной ситуации. Низкий церебральный метаболизм часто связан с нарушением деятельности мозга. В частности, у школьников он сопровождается ухудшением учебных показателей. Существенное снижение УПП у пожилых людей, как и чрезмерно высокие значения УПП, приводит к неблагоприятному прогнозу в отношении предстоящей продолжительности жизни. Причиной этого может быть снижение энергетического обмена в мозге в результате повреждения митохондрий, нарушения активности ферментных систем и т.д. Поэтому нахождение УПП в определенном интервале значений является существенным показателем нормального энергетического обеспечения головного мозга.

Интерес для теоретической и практической медицины вызывает использование методики регистрации УПП при различных заболеваниях. При многих видах церебральной патологии (инсульт, опухоли, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, наркомания, заикание), как и при стрессе, УПП повышается вследствие развития ацидоза в мозге. Степень закисления и его устойчивость к действию терапии различны. Так, при заикании психотерапевтические воздействия (гипноз) вызывают положительную динамику УПП, очевидно, снимая тревогу и избыточную активацию мозга больных. Однако при наркоманиях нормализации КЩР под влиянием гипноза не наступает. Повышение УПП, отражающее нарушение КЩР мозга, в период непосредственно предшествующий операции наблюдается и у больных с пояснично-крестцовым радикулитом, и с церебральными опухолями. Однако, причины этих изменений у больных различны: при пояснично-крестцовом радикулите сдвиги обусловлены главным образом предоперационным стрессом, при опухолях этот фактор наслаивается на метаболические нарушения, возникающие под действием опухоли. Несколько отличается динамика УПП в этих группах при премедикации и наркозе. Причины церебрального ацидоза многообразны и подробно рассматриваются в соответствующих главах. Одной из них является гипоксия, связанная с недостаточностью мозгового кровообращения и приводящая к существенному преобладанию гликолиза над кислородным окислением. Закисление нарушает функциональную активность мозга, меняет метаболизм, усиливает свободно-радикальные процессы, способствуя некрозу и апоптозу клеток. В том случае, когда при этих же заболеваниях УПП не выходит за пределы нормы, пациенты имеют менее грубые нарушения психического статуса, как это было описано у больных с болезнью Альцгеймера.

Полученные нами результаты заставляют думать, что необходимым звеном терапии при многих видах церебральной патологии должны быть препараты, корректирующие нарушения кислотно-щелочного равновесия в мозге. Высокая степень закисления мозговой ткани, особенно при инсультах, требует специальной терапии. Для коррекции таких нарушений используются различные методы нормализации кислотно-щелочного баланса. Применение методики регистрации УПП позволяет объективно оценивать последствия такого лечения. Вместе с тем, если при острой патологии в условиях реанимации этому уделяется достаточно внимания, то, к сожалению, препараты, корректирующие нарушения КЩР в мозге при других видах патологии находятся в стадии разработки (это препараты, вызывающие сдвиг рН в щелочном направлении, так называемые, рН alkaline shifter). Так как одной из распространенных причин ацидоза является недостаточность мозгового кровообращения, то лекарственные средства, его улучшающие, способствуют также нормализации кислотно-щелочного баланса в мозге. Перспективными являются также препараты воздействующие на различные звенья клеточного энергетического метаболизма, например производные янтарной кислоты, коэнзим Q₁₀ и др. Дальнейшие разработки в этом направлении представляются весьма перспективными.

Очевидно, что применение методов регистрации УПП занимает естественную нишу среди других современных методик визуализации церебральных энергетических процессов, тем более, что сама методика по теоретическому обоснованию и набору правил и приемов не выходит за рамки электрофизиологической парадигмы. Кроме того, по сравнению с современными методами визуализации биохимических реакций эта методика обладает рядом преимуществ, связанных с отсутствием каких-либо ограничений по регистрации УПП. Это открывает возможности приблизить определение энергетического обмена в мозге непосредственно к работающему человеку, если речь идет о здоровых людях, или к постели больного, в случае обследования людей, страдающих той или иной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. - Новосибирск, 1988.- 165 С.
- Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. - Новосибирск, 1991.- 167 С.
- Адрианов О.С., Шимко И.А., Герштейн Л.М., Попова Н.С., Фокин В.Ф. Нейрофизиологические и биохимические механизмы дозозависимой амфетаминовой модуляции нейронов сенсомоторной коры у развивающихся животных//Успехи физиол. наук. - 1997. - Т.28, №3.- - С.78-97.
- Аладжалова Н.А. Сверхмедленные ритмические изменения электрического потенциала головного мозга//Биофизика. - 1956.- Вып.2. - С. 127-136.
- Аладжалова Н.А. Медленные электрические процессы в головном мозге. - М. - 1962.- 240 с.
- Аладжалова Н.А. Психофизиологические аспекты сверхмедленной ритмической активности головного мозга. - М. - 1979. – 216 с.
- Алдерсонс А.А. Механизмы электродермальных реакций. - Рига, 1985. – 135с.
- Баба-Заде А.А., Озолин Н.Н., Фокин В.Ф., Клименко Л.Л., Конькова А.Ф. Анализ уровня постоянного потенциала головного мозга как метод оперативного и текущего контроля состояния спортсменов//Теория и практика физической культуры. - 1989. - №.5. - С.42-44, 64.
- Боравова А.И., Галкина Н.С. Изучение взаимосвязи индекса тревожности и межполушарной асимметрии УПП у школьников 7-8-х классов//Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии.-М. – 2001.-С. 27-40.
- Бородкин Ю.С., Лапина И.А., Гоголицын Ю.Л., Бульин В.В. Зависимость минутных сверхмедленных колебаний от уровня энергетического обмена ткани головного мозга//Физиол. журн. СССР.- 1979. - Т.65, №.3.- С.336-343.
- Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. -М. - 1981. – 288 с.
- Бредбери М. Концепция гемато-энцефалического барьера. - М. - 1983. – 480 с.
- Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования/Под ред. Г.Д.Смирнова. - М., 1962. – 456 с.
- Вартанян Г.А., Гальдинов Г.В., Акимова И.М. Организация и модуляция процессов памяти. - Л. - 1981. – 208 с.
- Вейн А.М., Голубев В.Л., Берзиньш Ю.Э. Паркинсонизм. Клиника, этиология, патогенез, лечение. - Рига, 1981. – 327 с.
- Вейн А.М., Соловьева А. Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. – М., 1981. – 318 с.
- Воронцов Д.С. Общая электрофизиология. - М. - 1961. – 487 с.

- Гаврилов Л.А. Может ли человек жить дольше? - М. - 1985. – 124 с.
- Гаврилова С.И., Изнак А.Ф., Корсакова Н.К., Фокин В.Ф., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Дыбовская Н.Р., Рощина И.Ф., Пономарева Н.В., Чайнов Н.В., Колыхалов И.В. Лонгитудинальные подходы к проблеме клинической гетерогенности деменций альцгеймеровского типа//Вестник РАМН. - 1992. - N8. - С.25-31.
- Газзанига М. Расщепленный человеческий мозг//Восприятие.Механизмы и моделию – М.,1974. – С.47-57.
- Гальдинов Г.В. Закрепление и выявление следов памяти на время при сенсорном обучении методом прямой микрополяризации мозга//Физиол. журн. СССР. - 1974. -Т.60, №6. -С. 867-876.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность. - Ростов н/Д.,1990. – 224 с.
- Геодакян В.А. Системно-эволюционная трактовка асимметрии мозга//Системные исследования. Методологические проблемы. Ежегодник. – М., 1987. – С.355-376.
- Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. - СПб., 2000. – 320 с.
- Гусев Е.И., Боголепов Н.Н., Бурд Г.С.Сосудистые заболевания головного мозга. - М., 1979. - 143с.
- Гутман А.М. Биофизика внеклеточных токов мозга. - М. - 1980. 184 с.
- Давыдова И.Г., Кассиль В.Л., Смирнова К.Д., Изменение биоэлектрической активности мозга и содержания АКТГ в плазме крови при произвольной гипервентиляции у больных злокачественными опухолями// Бюлл. эксп. биол.мед. – 1988. – Т.105, №2. – С.201-203.
- Дильман В.М. Четыре модели медицины. - Л. - 1987. – 287 с.
- Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга. - М. - 1977. – 360 с.
- Дробинский А.Д. К вопросу об асимметрии кровенаполнения полушарий головного мозга у больных ранним церебральным атеросклерозом (по данным реоэнцефалографии)// Функциональная асимметрия и адаптация человека. –М., 1976. – С.210-211.
- Емельянов Н.А, Герасимова И.А. Кортикостероиды и обмен веществ в мозгу. – Л. 1990. – 124с.
- Ещенко Н.Д. Энергетический обмен в головном мозге//Биохимия мозга/Под.ред. И.П. Ашмарина и др. - СПб. -1999. - С. 124-168.
- Зенков Л.Р. Патологические механизмы паркинсонического синдрома в свете общего системного подхода. - Паркинсонизм (вопросы клиники, патогенеза и лечения). -М, 1974. - С.66-89.
- Зенков Л.Р., Мельничук П.В., Центральные механизмы афферентации. - М.,1985. – 272 с.
- Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. - М., 1991. – 640 с.
- Иваницкий А.М., Краснушкина Н.А.Влияние поляризации постоянным током на кратковременную память человека/Сб. тез. докл.второй конф. по пробл. памяти и след. процессов. - Пушкино-на Оке. - 1970. - С.75-77.
- Иванов В.С., Корнак Л.И., Матюшенко Н.С., Павлова Л.П., Поколюхина О.А. Показатели функциональной асимметрии больших полушарий коры мозга и рук человека в оценке сдвигов функционального

- состояния в «континууме» активации//Функциональная асимметрия и адаптация. – М.,1976. – С.48-50.
- Измайлов Д.М., Обухова Л.К., Конрадов А.А., Бредбери Р.Д., Петерсон Т.Д. Корреляционный анализ взаимосвязи параметров геомагнитного поля и продолжительности жизни *D.melanogaster*// Ж. химич.физики.- 1995. - Т.14, № 11. – С.95 - 101.
- Илюхина В.А. Медленные биоэлектрические процессы головного мозга человека. - Л.- 1977.- 184 с.
- Илюхина В.А., Дамбинова С.А., Медведева Т.Г. Состояния головного мозга и их физиолого-биохимические основы// Современные проблемы клинической физиологии ЦНС.- Л. -1981.-С.18-58.
- Илюхина В.А., Заболотских И.Б. Энергодефицитные состояния здорового и больного мозга человека. - СПб.,1993. – 192 с.
- Ильющенок Р.Ю. Память и адаптацию – Новосибирск,1979. – 192 С.
- Каасик А-Э.А. О гуморальном механизме регулирования мозгового кровообращения при изменении газового состава крови //Регуляция мозгового кровообращения/Тр.4 Тбилисского симпозиума по мозговому кровообращению. - Тбилиси,1980. - С.61-64.
- Клименко Л.Л. Многоуровневая организация функциональной моторной асимметрии. Дис. ... канд. биол. наук. – М., 1986. – 155 с.
- Клименко Л.Л., Фокин В.Ф., Коломина Л.Н. Связь параметров перекисного окисления липидов с уровнем постоянного потенциала головного мозга крыс//Биофизика. - 1987. - Т.36, Вып.4. - С.689-690.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А. Асимметрия старения больших полушарий головного мозга крыс//Биофизика. - 1998. Т.43, №6. - С.1063-1066.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Фокин В.Ф. Системная организация функциональной межполушарной асимметрии и ее изменение в позднем онтогенезе крыс//Успехи геронтол. - 1998. - №2. - С. 82-89.
- Клименко Л.Л., Кудряшова Л.П., Протасова О.В., Максимова И.А., Комарова М.Н., Союстова Е.Л., Турна А.А., Матвеев Г.Н., Фокин В.Ф. Физические критерии патологических процессов. II Модулирующая роль функциональной межполушарной асимметрии в формировании иммунного ответа при системных ревматических заболеваниях// Биофизика. - 1998. - Т.43, №6. - С.1066-1071.
- Клименко Л.Л., Козлов Л.В., Кудряшова Л.П., Протасова О.В., Максимова И.А., Грызунов Ю.А., Комарова М.Н., Конрадов А.А., Турна А.А., Союстова Е.Л., Матвеев Г.Н., Фокин В.Ф.. Физические критерии патологических процессов. III Структура корреляционной связи уровня постоянного потенциала головного мозга с белками сывороточного комплимента при ревматических заболеваниях//Биофизика. - 1999. - Т.44, Вып.1. - С.128-131.
- Клименко Л.Л., Протасова О.В., Максимова И.А., Турна А.А., Матвеев Г.Н., Комарова М.Н., Фокин В.Ф.. Постоянные потенциалы головного мозга как нейрофизиологические маркеры аутоиммунного процесса//Биофизика. - 1999. - Т.44, Вып 2. - С 372-377.
- Клименко Л.Л., Грызунов Ю.А., Кудряшова Л.П., Турна А.А., Матвеев Г.Н., Протасова О.В., Максимова И.А., Союстова Е.Л., Комарова М.Н., Фокин В.Ф. Особенности медленной электрической активности головного мозга у ликвидаторов последствий аварии на

- Чернобыльской АЭС. Известия АН, сер.биол. - 1999. - №3. - С.337-342.
- Клименко Л.Л., Кудряшова Л.П., Протасова О.В., Максимова И.А., Комарова М.Н., Конрадов А.А., Союстова Е.Л., Матвеев Г.Н., Фокин В.Ф. Физические критерии биологических процессов. I. Изменение функциональной межполушарной асимметрии на разных стадиях ревматических заболеваний// Биофизика - 1999. - Т.44, Вып 3. - С. 537-539.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Конрадов А.А., Фокин В.Ф., Синхронизация изменений уровня постоянного потенциала и концентрации продуктов перекисного окисления липидов головного мозга в онтогенезе у крыс//Биофизика. - 1999. - Т.44, Вып 3. - С 540-544.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Конрадов А.А., Фокин В.Ф. Системная организация функциональной межполушарной асимметрии. Зеркало асимметрии// Биофизика. - 1999. - Т.44, Вып 5. - С. 916-920.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А. Динамика функциональной межполушарной асимметрии и половой диморфизм в онтогенезе у крыс// Биофизика. - 1999. - Т.44, Вып 5. - С. 921-923.
- Колтовер А.Н. Мозговой инсульт. Морфология и патогенез инсульта//Сосудистые заболевания нервной системы. - М,1975. - С.228-277.
- Коркушко О.В., Иванов Л.А. Гипоксия и старение. - Киев. - 1980. – 276 с.
- Крыжановский Г.Н. Карабань И.Н., Магаева С.В., Карабань Н.В. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме. - Киев, 1995.- С.187.
- Крылова Н.В., Волосок Н.И. Венозная система. Анатомия человека в схемах и рисунках. – М. –1997. – 109С.
- Кузнецова Г.Д. Изменение постоянного потенциала коры головного мозга при воздействии на нее анодом постоянного тока.// Нервные механизмы условнорефлекторной деятельности. - М.- 1963.-С.182-189.
- Ландуа Л. Учебникъ физиологии чловька. - Харьковъ,1886. – 1168 с.
- Леутин В.П., Николаева Е.И. Психофизиологические механизмы адаптации и функциональная асимметрия мозга. – Новосибирск, 1988. – 193 с.
- Лишшак К., Эндреци Э. Нейроэндокринная регуляция адаптационной деятельности. - Будапешт, 1967. – 220 с.
- Мазнина Т.П., Михеева Т.В., Лавров А.Б. и др. Т-лимфоциты супрессоры при юношеской непрерывно текущей шизофренией// Журн. невропатол., психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1988. – №7. – С.1065-1069.
- Малкин В.Б., Гора Е.П. Гипервентиляция//Проблемы космической биологии. - 1990. -Т.70.
- Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер с англ. - М., 1993. - Т.1.
- Методические указания по организации и проведению профессионального отбора оперативных работников военизированных горноспасательных частей. – М., 1973. – 52 с.
- Мецлер Д.Е. Биохимия: химические реакции в живой клетке: Пер. с англ. - М.,1980. - Т. 1-3.

- Мнухина Р.С. Изменение медленного потенциала коры и нейрональной активности при выработке условных рефлексов у кроликов//Ж. высш. нервн. деят.-1978.-Т.28, N.6.-С.1231-1238.
- Мухаметов Л.М., Супин А.Я. Электрофизиологические исследования мозга дельфинов. - М. 1978. – 178с.
- Оглезнев К.Я., Шестериков С.А., Зарецкий А.А. Слуховые стволовые вызванные потенциалы в диагностике заболеваний центральной нервной системыю – М.,1982. – 104 с.
- Ойфа А.И. Сенильный церебральный амилоидоз. - М.,1987. -С.192.
- Павлыгина Р.В., Электроэнцефалограмма и постоянный потенциал//Журн. высш. нервн. деят. - 1967. - Т.17, №4. - С.689-696.
- Полухов А.М. Моторная асимметрия в позднем онтогенезе//Физиология человека. – 1982. – Т.8, №1. – С.162-163.
- Пономарева Н.В. Пространственное распределение уровня постоянного потенциала головного мозга в норме и при органических заболеваниях ЦНС. ... Дисс.к-та. мед. наук. - М. - 1986. – 196 С.
- Пономарева Н.В., Селезнева Н.Д., Воскресенская Н.И. Взаимосвязь изменений вызванных и постоянных потенциалов головного мозга и эмоциональных нарушений при болезни Альцгеймера//Ж. невропатол. психиатр. - 1989. - Т.89, Вып9. - С.92-98.
- Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Андросова Л.В., Коляскина Г.И., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И. Нейро-иммунные взаимодействия при нормальном старении и болезни Альцгеймера//Вестник РАМН.- 1995.-№12.-С.27-32.
- Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Разыграев И.И. Клиническое применение метода анализа уровня постоянных потенциалов головного мозга//Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине.-1996.-С.37-40.
- Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Разыграев И.И. Клиническое применение метода анализа уровня постоянных потенциалов головного мозга//Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине.-1996.-С.37-40.
- Пономарева Н.В., Фокин В.Ф. Болезнь Альцгеймера: нейробиология, диагностика, терапия, профилактика//Успехи геронтол. - 1998. - Вып.2. - С.107-112.
- Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Павлова О.А., Андросова Л.В., Селезнева Н.Д. Анализ корреляции между нейрофизиологическими показателями и уровнем гормона стресса кортизола при нормальном старении// Вестник РАМН. - 1999. - N3. - С.46-49.
- Протасов В.Р., Сердюк О.А. Биоэлектрические поля: источники, характер, назначение//Успехи совр.биол. - 1982. - Т.93, Вып.2. - С.270-288.
- Разыграев И.И., Панькова С.С., Фокин В.Ф., Пономарева Н.В.. Способ определения глубины гипноза//Патент РФ №2102921. - 1998.
- Рейковский Я. Эмоциональное возбуждение//Психические состояния. - 2000. - С.246-259.
- Ройтбак А.И. Медленные отрицательные потенциалы коры и нейроглия// Современные проблемы физиологии и патологии нервной системы. - М., 1965.-С.68-92.
- Ройтбак А.И., Фанарджян В.В., Мелконян Д.С., Мелконян А.А. Глиальное происхождение отрицательных сдвигов потенциала поверхности коры мозга при ее тетаническом раздражении: микроэлектродное

- исследование и математический анализ//Нейрофизиология.-1983.-Т.15, № 5.- С.509-516.
- Русинов В.С. Поляризационно-электротоническая гипотеза образования простых форм временной связи//Журн. высш. нервн. деят.- 1979.- Т.29, №.3.-С.457-466.
- Русинов В.С. Доминанта. Электрофизиологические исследования. - М.-1969. – 232 с.
- Русинов В.С. Исследование очагов возбуждения в эксперименте и клинике//Проблемы современной нейрофизиологии. - М.-Л., - 1965.-С.73-99.
- Русинов В.С., Швец Т.Б., Эзрохи В.Л. Длительные электрические потенциалы в коре большого мозга и их функциональное значение// Длительные электрические потенциалы нервной системы. - Тбилиси,1969.-С.282-306.
- Селье Г. Очерки об адапционном синдроме.- М.,1960. – 254с.
- Синельников Р.Д., Синельников Я.Р.. Атлас анатомии человека. - М., 1992. - Т.3.
- Слинько П.П. Потоотделение и проницаемость кожи человека. - Киев, 1973. - 254 с.
- Сорохтин Г.Н. Реакции возбудимых систем на дефицит возбуждения - М.,1968. – 352 с.
- Старобинец М.Х., Пшедецкая А.Д. Постоянные потенциалы головного мозга человека при температурных воздействиях на тригминальную зону//Физиологический журнал СССР. - 1971.-Т.57, №7.-С.956-961.
- Сычев А.Г., Щербакова Н.И., Барышев Г.И. Костенко В.В. Методика регистрации квазиустойчивой разности потенциалов с поверхности головы// Физиол. чел. - 1980. - Т.6, №1. - С.178 - 180.
- Торнуев Е.В. Асимметрия электрического потенциала тела человека//Физиол.чел. - 1991. - Т.17, №1. - С.164-169.
- Фокин В.Ф., Габриэлян. А.С. Постоянные потенциалы головного мозга и межполушарная асимметрия у кошек//Журн. высш. нервн. деят. - 1981. - Т.31,№.3. - С.640-642.
- Фокин В.Ф., Городенский Н.Г., Шармина С.Л. Психофизиологические характеристики готовности к обучению и функциональная межполушарная асимметрия//Проблема теории и методики обучения. - 2000. - №5, С.33-36.
- Фокин В.Ф., Городенский Н.Г., Шармина С.Л. Функциональная межполушарная асимметрия и связанные с ней психофизиологические показатели готовности к обучению//Вестник РГНФ. - 2002. - №1, С.143-149.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Постоянные потенциалы головного мозга и моторная асимметрия у человека//Организация интегративно-пусковых механизмов деятельности мозга. Сб. научн. труд. - 1982. - Вып.11. - С.93-96.
- Фокин В.Ф. Центально-периферическая организация функциональной моторной асимметрии. Дисс. ...д-ра. биол. наук. - М. - 1982. – 470 С.
- Фокин В.Ф., Авиром В.М., Киселев В.М., Пономарева Н.В. Устройство для регистрации постоянных электрических напряжений головного мозга. Бюл. открытий, изобретений, товарн. знаков// 1984. - No 42. - Ас.1123637.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Букатина Е.Е. Уровень постоянного потенциала головного мозга человека в молодом, зрелом и

- старческом возрасте//Журн. патол. физиол. и экспер. терапии. - 1986. - №6. - С.72-74.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Орлов О.Н., Лидеман Р.Р., Ерин А.Н. Связь электрических реакций головного мозга с процессами перекисного окисления липидов при патологическом старении//Бюл. эксп. биол. - 1989. - Т.54.№.6. - С.682-684.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Соотношение уровня постоянного потенциала головного мозга и зрительных вызванных потенциалов при нормальном и патологическом старении у человека//Журн. высш.нервн.деят. - 1994. - Вып.2. - С 222-228.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Гаврилова С.И. Энергетический аспект деятельности головного мозга при нормальном старении и болезни Альцгеймера//Вестник АМН.-1994. - Вып.1. - С.39-41.
- Фокин В.Ф., Авиром В.М., Пономарева Н.В., Киселев В.Н. Способ регистрации сдвига уровня постоянного электрического потенциала головного мозга// Патент РФ. - No2007116. - 1994.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Секирина Т.П., Андросова Л.В., Коляскина Г.И., Новоселов В.М. Взаимосвязи между деятельностью головного мозга и иммунной системой у человека//Физиология человека.-1995.- Т.21, No2.-С.15-23.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Андросова Л.В., Селезнева Н.Д. Взаимодействие нервной и иммунной систем при нормальном старении и деменциях альцгеймеровского типа//Физиол. чел. - 1996. - №. - С55-59.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Оценка энергозатратных процессов головного мозга человека с помощью регистрации уровня постоянного потенциала//Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине.-1996.-С.68-72.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Андросова Л.В., Секирина Т.П., Коляскина Г.И., Гаврилова С.И., Селезнева Н.Д.. Нервно-иммунные отношения при нормальном старении и деменциях альцгеймеровского типа//Вестник РАМН.- 1996.-№4.-С 32 - 39.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Андросова Л.В., Гаврилова С.И. Межполушарная асимметрия и нейроиммунная модуляция при нормальном старении и деменциях альцгеймеровского типа// Физиол. чел. - 1997. - Т.23,№3. - С.1-5.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В.,Букатина Е.Е. Нейрофизиологические предикторы смерти//Успехи геронтол. - 1997. - Т.1. - С.61-65.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Способ оценки энергетического состояния головного мозга//Патент РФ. - 1999. - №.2135077.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Интенсивность церебрального энергетического обмена: возможности его оценки электрофизиологическим методом//Вестн. РАМН. – 2001. - №8. – С. 38 – 43.
- Хананашвили Я.А. Физиология мозгового кровообращения //Фармакологическая регуляция тонуса сосудов/Под.ред. П.А.Галенко-Ярошевского - 1999. - М. - С.426-450.
- Хаснулин В.И., Шестаков С.И., Степанов Ю.М. Функциональная асимметрия организма и приспособленность человека к жизни и работе в Заполярье//Региональные особенности здоровья жителей Заполярья. – Новосибирск, 1983. –С.62 – 67.

- Хассет Дж. Введение в психофизиологию: Пер с англ. М., 1981. – 246 с.
- Черноситов А.В. Неспецифическая резистентность, функциональные асимметрии и женская репродукция. – Ростов-на/Д, 2000. – 200 с.
- Чилингарян Л.И., Швец Т.Б. Уровень постоянного потенциала и разряды последействия, возникающие в ответ на ритмическое электрическое раздражение коры большого мозга у собак//Физиол. ж. СССР.-1970.- Т.56,№.6. - С.842-850.
- Шахнович А.Р. О гуморальном механизме регулирования адекватного кровоснабжения ткани головного мозга//Регуляция мозгового кровообращения/Тр.4 Тбилисского симпозиума по мозговому кровообращению. - Тбилиси, 1980. - С.79-83.
- Швец Т.Б. Отражение процесса формирования условного рефлекса в сдвигах уровня постоянного потенциала//Журн. высш. нервн. деят.-1975.-Т.25, №3.-С.463-470.
- Швец Т.Б. Регистрация постоянного потенциала головного мозга//Методы клинической нейрофизиологии/Под.ред. В.Б. Гречина. - Л., 1977. - С. 69-94.
- Шимко И.А., Фокин В.Ф. Зависимость модуляции таламо-кортикальных ответов и постоянного потенциала сенсомоторной коры у кроликов в период их прозревания от дозы тазепама// Журн. высш. нерв. деят. - 2000. - Т.50, №6. - С.1025-1035.
- Abbott N.J. Revest P.A. Control of brain endothelial permeability//Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. - 1991. - Vol. 3, No1. - P. 39-72.
- Abbott N.J., Revest P.A., Romero I.A. Astrocyte-endothelial interaction: physiology and pathology //Neuropathol. Appl. Neurobiol. - 1992. - Vol.18, No5. - P. 424-433.
- Adey W. R. Models of membranes of cerebral cells as substrates for information storage//Biosistems.-1977.-V.8, No.4.- P.163-177.
- Alavi J.B., Alavi A., Goldberg H.I., Dann R., Hickey W., Reivich M. Sequential computerized tomography and positron emission tomography studies in a patient with malignant glioma//Nucl. Med. Commun. – 1987. – Vol. – 8, N7. – P.457-468.
- Andersen S.N., Skullerud K. Hypoxic/ischaemic brain damage, especially pallidal lesions, in heroin addicts//Forensic. Sci. In. – 1999. – Vol. 102, N1. – P.51-59.
- Annet M. The distribution of manual asymmetry// Brit. J. Psychol. –1972. – Vol.63. – P.343-358.
- Anthony L.U., Goldring S., O'Leary J., Schwartz H. Experimental cerebrovascular conclusion in dog//Arch.Neurol., - 1963. - Vol.8,№5. - P.515-527.
- Antonini A., Vontobel P., Psylla M., Günther I., Maguire P.R., Missimer J., Leenders K.L. Complementary positron emission tomographic studies of the striatal dopaminergic system in Parkinson's disease//Arch. Neurol. – 1995. – Vol. 52, N12. – P.1183-1190.
- Attwell D., Law R., Thomas R., Heinsworth R. Flenley D. Acid-base balance/Ed. Heinsworth R. - Manchester, 1986. – 156 p.
- Azari N.P., Rapoport S.I., Grady C.L. Gender differences in correlations of cerebral glucose metabolism rates in young normal adults//Brain Res. - 1992. -Vol.574. - P.198-208.
- Balzamo E., Gayan Ramirez G., Jammes Y. Quantitative EEG changes under various conditions of hyperventilation in the sensorimotor cortex of the anaesthetized cat// Electroencephalogr Clin. Neurophysiol. – 1991. – Vol.78, N2. – С.159-165.

- Baron J.C., D'Antona R., Pantano P., Serdaru M., Samson Y., Bousser M.G. Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. A positron tomography study in man//*Brain*. – 1986. – Vol. 109, (Pt 6). – P.1243-1259.
- Bauer H., Korunka C., Leodolter M. Technical requirements for high-quality scalp DC recordings//*Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* - 1989. - Vol.72, N6. - C. 545-547.
- Baxter L.R., Phelps M.E., Mazziotta J.C. Local Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder//*Archives of General Psychiatry.* - 1987. - Vol.44. - P.211-218.
- Beal M.F. Mechanisms of excitotoxicity in neurologic diseases//*FASEB. J.* – 1992. – Vol.6, N15. – P.3338-3344.
- Bernstein J. *Electrobiologie.* - Braunschweig, 1912.
- Besson J., Woody C., Aleonard P., Thompson H., Albe-Fessard D., Marshall W. Correlation of brain d.c. shifts with changes in cerebral blood flow. - *Amer. J. Physiol.* - 1970. - Vol.218. - P.284-291.
- Beyreuther K, Pollwein P, Multhaup G et al.: Regulation and expression of the Alzheimer's beta/A4 amyloid protein precursor in health, disease and Down's syndrome// *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1993. – Vol.695. – P.91-102.
- Blacklock J.B., Oldfield E.H., Di Chiro G., Tran D., Theodore W., Wright D.C., Larson S.M. Effect of barbiturate coma on glucose utilization in normal brain versus gliomas. Positron emission tomography studies//*J. Neurosurg.* - 1987. – Vol. 67, N1. – P.71-75.
- Bodnoff S.R., Humphreys A.G., Lehman J.C., Diamond D.M., Rose G.M., Meaney M.J. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats//*J. Neurosci.* – 1995. – Vol. 15, N1, Pt 1. - P61-69.
- Bookheimer S.Y., Strojwas M.H., Cohen M.S., Saunders A.S., Pericak-Vance M.A., Mazziotta J.C., Small G.W.. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease // *N. Engl. J Med.*-2000.-Vol.343, N 7, P.450-456.
- Bosman G.J., Renkawek K., Van Workum F.P., Bartholomeus I.G., De Grip W.J. Involvement of neuronal anion exchange proteins in cell death in Alzheimer's disease//*Gerontology* – 1997. – Vol.43, N1-2. – P.67-78.
- Bradbury M., Kleeman C. The stability of of the potassium content of cerebrospinal fluid and brain//*Amer J.Physiol.* - 1967. - Vol.213. - P. 519 -528.
- Braun A.R, Varga M., Stager S., Schulz G., Selbie S., Maisog J.M., Carson R.E., Ludlow C.L. Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H₂(15)O positron emission tomography study// *Brain.* - 1997. - Vol.120, Pt. 5. - P.761-784.
- Brewer G.J. Effects of acidosis on the distribution of processing of the beta-amyloid precursor protein in cultured hippocampal neurons//*Mol. Chem. Neuropathol.* – 1997. – Vol.31, N2. – P.171-186.
- Brookhart J.M., Arduini A., Mancina M., Morussi G. Thalamo-cortical relations as revealed by induced slow potential changes//*J. Neurophysiol.*- 1958. - V.26, No.5.-P.499-525.
- Buckner R.L., Petersen S.E., Ojemann J.G., Miezin F.M., Squire L.R., Raichle M.E. Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks//*J. Neurosci.* – 1995. – Vol. 15, N1, Pt 1. – P.12-29.
- Brooks D.J. Motor disturbance and brain functional imaging in Parkinson's disease//*Eur. Neurol.* – 1997. – Vol.38, Suppl 2, - P.26-32.
- Buist R.A. Lactate: Elevated blood lactate and/or increased lactate to pyruvate ratio may be associated with clinical anxiety. The lactate to pyruvate ratio may be

- increased by alcohol, sugar, and caffeine. Anxiety neurosis: The lactate connection//Int. Clin. Nutr. Rev. – 1985. – Vol.5. –P.1-4.
- Burr H.S. Blueprint of immortality. The electric patterns of life. - London, 1972. – 192 p.
- Butt A., Jones H., Abbott N. Electrical resistance across the blood-brain barrier in anaesthetized rats: a developmental study//J. Physiol. - 1990. - Vol. 429. - P. 47-62.
- Cameron I., Kleeman C. The effect of acute hyperkalaemia on the blood cerebrospinal fluid potential difference// J.Physiol. - 1970. - Vol.207. - P.68-69.
- Cameron I., Miller R. The effect of plasma potassium concentration and arterial pH on the CSF-blood potentialdifference//Bull.Physiopath.Resp. - 1973. - Vol.9. - P.796-803.
- Caspers H., Schultze H. Die veränderungen der corticalen Gleichspannung Während der natürlighen Schlaf-Wach-Perioden beim freibeweglichen Tier//Pflugers Arch. ges. Physiol.-1959. - Bd.270, Nr.1.- S.103-120.
- Caspers H., Speckmann E.-J. Cortical DC shifts associated with changes of gas tensions in blood and tissue//Handbook of electroencephal. and Clinical Neurophysiol.- Amsterdam, - 1974. - V.10, Part.A. - P.41-65.
- Chabriat H., Pappata S., Levasseur M., Fiorelli M., Tran Dinh S., Baron J.C. Cortical metabolism in posterolateral thalamic stroke: PET study//Acta Neurol. Scand. – 1992. – Vol. 86, N3. – P. 285-290.
- Charles H.C., Lazeyras F., Krishnan K.R., Boyko O.B., Patterson L.J., Doraiswamy P.M., McDonald W.M. Proton spectroscopy of human brain: effects of age and sex//Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 1994. – Vol.18, N6. – P.995-1004.
- Chesler M.; Kaila K. Modulation of pH by neuronal activity//Trends Neurosci. - 1992. - Vol.15,N10. - P. 396-402
- Christensen J.D., Kaufman M.J., Levin J.M., Mendelson J.H., Holman B.L., Cohen B.M., Renshaw P.F. Abnormal cerebral metabolism in polydrug abusers during early withdrawal: a ³¹P MR spectroscopy study//Magn. Reson. Med. – 1996. – Vol. 35, N5. – P.658-663.
- Chugani H. T., Phelps M. E., Mazziotta J. C. Positron emission tomography study of human brain functional development// Am. Neurol. - 1987. - Vol.22, P.487-497.
- Chugani H. T. Development of regional brain glucose metabolism in relation to behavior and plasticity// Human Behavior and the Developing Brain/ Eds. G.Dawson, K.W. Fischer. - N.Y., London, 1994. - P.153-175.
- Cole G.M., Frautschy S.A. The role of β -amyloid peptide in Alzheimer's disease: prospects for treatment //Alzheimer's disease. Facts, research and intervention in gerontology. Serdi Publishing Company. - 1996. -. P. 120-131.
- Collins R.L. On the inheritance of handedness. I. Laterality in inbred mice//J. Heredity.- 1968. – Vol.59, N1. – P.9-12.
- Collins R.L. On the inheritance of handedness. II. Selection for sinistrality in mice//J. Heredity.- 1969. – Vol.60, N3. – P.117-119.
- Collins R.L. When left-handed mice lives in right-handed worlds//Science.- 1975. – Vol.87, N 4171. – P.181-184.
- Comings D.E., Wu S., Ring R. et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1//Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol.67, N3. – P. 264-288.

- Corbett R., Laptook A., Gee J., Garcia D., Silmon S., Tollefsbol G. Age-related differences in the effect of dichloroacetate on postischemic lactate and acid clearance measured in vivo using magnetic resonance spectroscopy and microdialysis// *J. Neurochem.* – 1998. – Vol.71, N3. – P.1205-1214.
- Cowen M., Ross J., McDonald R. Some aspects of the transephalic DC circuit//*Psychophysiology.* - 1967. - Vol.4,No2. - P.207-215.
- Cox I.J. Development and applications of in vivo clinical magnetic resonance spectroscopy// *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 1996. – Vol.65, N1-2. – P.45-81.
- Cullinan W., Herman J., Watson S. Morphological evidence for hippocampal interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus//*Soc.Neurosci.Abstr.* - 1991. – Vol.17. – 395.2.
- Curry S.H., Pleydell Pearce C. Use of DC recording in the demonstration of functional specialization // *J. Med. Eng. Technol.* – 1995. – Vol.19, N2-3. – P.42-51.
- Dahl A., Russel D., Nyberg-Hansen R., Rootwelt K. A comparison of regional cerebral blood flow and middle cerebral artery blood flow velocities: simultaneous measurements in healthy subjects// *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* - 1992. - Vol.12. - P.1049-1054.
- Davidson R.J., Coe C.C., Dolski I., Donzella B. Brain Behav//*Immun.* – 1999. – Vol.13, N2. – p.93-108.
- Defebvre L., Lecouffe P., Destée A., Houdart P., Steinling M. Tomographic measurements of regional cerebral blood flow in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease//*Acta Neurol. Scand.* – 1995. – Vol.92, N3. – P.235-241.
- Dethy S., Van Blercom N., Damhaut P., Wikler D., Hildebrand J., Goldman S., Asymmetry of basal ganglia glucose metabolism and dopa responsiveness in parkinsonism//*Mov. Disord.* – 1998. – Vol. 13, N2. - 275-280.
- Di Chiro G., Oldfield E., Wright D.C., De Michele D., Katz D.A., Patronas N.J., Doppman J.L., Larson S.M., Ito M., Kufta C.V. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies//*AJR Am. J. Roentgenol.* – 1988. – Vol.150, N1. - 189-197.
- Ding D., Moskowitz S.I., Li R., Lee S.B., Esteban M., Tomaselli K., Chan J., Bergold P.J. Acidosis induces necrosis and apoptosis of cultured hippocampal neurons//*Exp. Neurol.* – 2000. –Vol.162, N1. – P.1-12.
- Dogali M., Beric A., Sterio D., Eidelberg D., Fazzini E., Takikawa S., Samelson D.R., Devinsky O., Kolodny E.H. Anatomic and physiological considerations in pallidotomy for Parkinson's disease//*Acta Neurochir. Suppl. (Wien).* – 1995. – Vol.64. – P.9-12.
- Drevets W.C., Raichle M.E. Neuroanatomical circuits in depression: Implication for treatment mechanisms//*Psychopharm.Bull.* – 1992. –Vol.28. – P.261-274.
- Duara R., Barker W.W., Chang J., Yoshii F., Loewenstein D.A., Pascal S. Viability of neocortical function shown in behavioral activation state PET studies in Alzheimer disease//*J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 1992. – Vol.12, N6. - 927-934.
- Escuret E. Cerebral ischemic cascade// *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 1995. – Vol.14, N1. – P.103-113.
- Fazekas F., Alavi A., Chawluk J.B., Zimmerman R.A., Hackney D., Bilaniuk L., Rosen M., Alves W.M., Hurtig H.I., Jamieson D.G., et al. Comparison of CT,

- MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging//*J. Nucl. Med.* – 1989. – Vol.30, N10. - 1607-1615.
- Folkov B., Neil E. *Circulation.* - N.Y.,1971.
- Frahm J., Krüger G., Merboldt K.D., Kleinschmidt A. Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man//*Magn. Reson. Med.* – 1996. – Vol.35, N2. - 143-148.
- Franck G., Salmon E., Porrier R., Sadzot B., Franco G. Study of regional cerebral glucose metabolism, in man, while awake or asleep, by positron emission tomography//*Rev.Electroencephalogr. Neurophysiol.Clin.* - 1987. - Vol.17, N1. - P71-77.
- Funahashi, T. Floyd, R.A. Carney, J.M. Age effect on brain pH during ischemia/reperfusion and pH influence on peroxidation// *Neurobiol Aging.* - 1994. - Vol.15. - P.161-167.
- Furst C.J. EEG asymmetry and visuospatial performance//*Nature.* – 1976. – Vol.260. – P.254-255.
- Galin D., Raz J., Fein G., Johnstone J., Herron J., Yingling C. EEG spectra in dyslexic and normal readers during oral and silent reading//*Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1992. – Vol.82, N2. – P.87-101.
- Gasser T., Bacher P., Mocks J. Transformations towards the normal distribution of broad-band spectral parameters of the EEG// *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1982. – Vol.53, N2. – P.119-124.
- Geshwind N., Behan P. Hormones, handedness and immunity//*Immunol.Today.*-1984.- V.5,N7.-P.190-191.
- George M.S., Ketter T.A., Parekh P.I., Horwitz B., Herscovitch P., Post R.M. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women//*Am. J. Psychiatry.* - 1995. - Vol.152, N3. - P.341-351.
- Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M., Brown J., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., James L., Mant R., Newton P., Rooke K., Roques P., Talbot C., Pericak-Vance M., Roses A., Williamson R., Rossor M., Owen M., Hardy J.: Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease// *Nature.* – 1991. – Vol.349. – P.704-706.
- Goldring S., O'Leary J.-L. Summation of certain enduring sequelae of cortical activation in the rabbit//*Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol.*-1951.- V.3, No.3.-P.329-340.
- Goldring S., O'Leary J.-L. Cortical DC changes incident to midline thalamic stimulation//*Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol.*-1957.-V.9, No.4.- P.577-584.
- Goldring S., O'Leary J.-L., Huang S.H. Experimental modification of dendritic and recruiting processes and their DC after-effects//*Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol.*-1958.-V.10, No.4.- P.663-676.
- Good P.F., Werner P., Hsu A., Olanow C.W., Perl D.P. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease//*Am. J. Pathol.* – 1996. – Vol.149, N1. – P.21-28.
- Gottfries C.G. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during dementia disorders//*Aging in a changing Europe. Abstracts of III European Congress of Gerontology.* – Utrecht,1995. – N 036.0037.
- Graff-Radford N.R., Hutton M.L., Perez-Tur J., Eckman C.B., O'Brien P.C., Yonkin L.H., Yonkin S.G. Plasma A β level in first degree relatives of Alzheimer's disease patients//*Neurobiology of aging.* – 1998. – Vol.19, N4S. –S.160-161.

- Gray T.S., Carney M.E., Magnusson D.J. Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in stress-induced adrenocorticotrophin release//*Neuroendocrinology*. – 1989. – Vol.50. -P.433-446.
- Gross Glenn K., Duara R., Barker W.W., Loewenstein D., Chang J.Y., Yoshii F., Apicella A.M., Pascal S., Boothe T., Sevush S., et al//*J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 1991. – Vol.13, N4. – P.531-544.
- Gummit R.G. The distribution of direct current responses evoked by sounds in the auditory cortex of the cat//*Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol.*-1961.-V.13, No.6.- P.889-895.
- Gummit R.G., Matsumoto H., Vasconetto C. DC activity in the depth of an experimental epileptic focus//*Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol.*-1970.-V.28, No.4.-P. 333-339.
- Gur R.E., Gur R.C. Gender differences in regional cerebral blood flow//*Schizophr. Bull.* - 1990. Vol.16. - P.247-254.
- Gur R.C. et al. Sex Differences in regional cerebral glucose metabolism during the resting state//*Science*. - 1995. - Vol.267. - P.528-531.
- Hadar U., Ticehurst S., Wade J.P. Crossed anomic aphasia: mild naming deficits following right brain damage in a dextral patient//*Cortex*. – 1991. – Vol. 27, N3, P.459-468.
- Hajak G., Klingelhöfer J., Schulz Varszegi M., Matzander G., Sander D., Conrad B., Rütger E. Relationship between cerebral blood flow velocities and cerebral electrical activity in sleep//*Sleep*. - 1994. - Vol.17, N1. - P.11-19.
- Hansen A.J., Leuthen T. Extracellular ion concentration during spreading depression and ischemia in the rat brain cortex//*Acta physiol scand.* - 1981. - Vol.113, No4. - P.437-445.
- Harding G.F., Wright C.E., Orwin A. Primary presenile dementia. The use of visual evoked potential as a diagnostic indicator//*The british journal of psychiatry*. – 1985. – Vol.147, P.532-539.
- Hassler R. Correlation between chemical mediators (dopamine, serotonin, acetylcholine and GABA) muscular tone and rapidity of movement//*Rev.neurol.* – 1972. – Vol.127, N1. – P.51-63.
- Hatazawa J., Shimosegawa E. Imaging neurochemistry of cerebrovascular disease with PET and SPECT//*Q. J. Nucl. Med.* - 1998. - Vol.42,N3. - P.193-198.
- Heiss W.D., Herholz K., Pawlik G., Hebold I., Klinkhammer P., Szekely B. Positron emission tomography findings in dementia disorders: contributions to differential diagnosis and objectivizing of therapeutic effects//*Keio J. Med.* – 1989. – Vol.38, N2. – P.111-135.
- Held D., Fend V., Pappenheimer J. Electrical potential of cerebrospinal fluid//*J.Neurophysiol.* - 1964. - Vol.27. - P.942-959.
- Heuser D., Astrup J., Lassen N.A., Nilsson B., Norberg K., Siesjö B.K., Are H+ and K+ factors for the adjustment of cerebral blood flow to changes in functional state: a microelectrode study//*Cerebral function metabolism and circulation*/Eds. D.Ingvar, N. Lassen. Copenhagen, 1977. - P.216-217.
- Hirato M., Ishihara J., Horikoshi S., Shibasaki T., Ohye C. Parkinsonian rigidity, dopa-induced dyskinesia and chorea--dynamic studies on the basal ganglia-thalamocortical motor circuit using PET scan and depth microrecording//*Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*. – 1995. – Vol.64. – P.5-8.
- Hobson J.A., Stickgold R., Pace Schott E.P. The neuropsychology of REM sleep dreaming//*Neuroreport*. - 1998. - 221, - Vol.9. - R1-R14.

- Hoffmann R.F., Bonato R.A., Armitage R., Wimmer F.L. Changes in direct current potentials during sleep deprivation// J. Sleep. Res. - 1996. - Vol.5, N3. - P.143-149.
- Hoyer S. Age-related changes in cerebral oxidative metabolism. Implications for drug therapy//Drugs Aging. - 1995. - Vol.6,N3. - P. 210-218.
- Ingham R.J., Fox P.T., Ingham J.C. et al. Functional-lesion investigation of developmental stuttering with positron emission tomography//J. Speech. Hear. Res.- 1996.- Vol. 39,N6. – P.1208-1227.
- Ingvar D.H. Patterns of brain activity revealed by measurements of regional cerebral blood flow//Brain Work/Eds Ingvar D., Lassen N. - Copenhagen, 1975. - P.397-413.
- Ingvar D.H. History of brain imaging of Psychiatry//Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. –1997. – Vol.8, N2. – P.66-72.
- Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis//Endocr.Rev. – 1991. – 12. – 118-134.
- Jarden J.O. Pathophysiological aspects of malignant brain tumors studied with positron emission tomography//Acta Neurol. Scand. Suppl. – 1994. – Vol.156. – P.1-35.
- Jibiki I., Kurokawa K., Matsuda H., Fukushima T., Yamaguchi N., Hisada K. Widespread reduction of regional cerebral blood flow during hyperventilation-induced EEG slowing ('buildup'). Observation from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using technetium-99m hexamethyl-propyleneamine oxime//Neuropsychobiology. - 1992. - Vol.26, N3. - P.120-124.
- Jijiwa H., Mitarai G., Nagasaka T. Are cortical DC-potentials neuronal or metabolic?//The Research Institute of environmental medicine/Nagoya univer. Ann. repot. 1969, V.17. P.45-56.
- Johanson C., Allen J., Withrow C. Regulation of pH and HCO₃ in brain and CSF of the developing mammalian central nervous system//Brain Res. - 1988. - Vol.466,N2. - P. 255-264.
- Jrabow J.D., Aronson A. E., Greene K.L., Offord K.P. A comparison of EEG activity in the left and right cerebral hemisphere by power-spectrum analysis during language and non-language tasks// EEG and Clin. Neurophysiol. –1979. – Vol.47, N4. – P.833-835.
- Kapur S., Tulving E., Cabeza R., McIntosh A.R., Houle S., Craik F.I. The neural correlates of intentional learning of verbal materials: a PET study in humans //Brain Res. Cogn. Brain. Res. – 1996. – Vol.4, N4. – P.243-249.
- Khatchaturian Z.S. Diagnosis of Alzheimer's disease//Arch.Neurol. - 1985.- Vol.42.- P.1097-1105.
- Kimura F., Baughman R.W. GABAergic transcallosal neurons in developing rat neocortex//Eur. J. Neurosci. – 1997. – Vol.9,N6. – P.1137-1143.
- Kinzel T., Smith M. Hyperglycemia as predictor for mortality in veterans with pneumonia// Exp.Aging Res. – 1988. - V.14, No 2-3. – P.99-102.
- Korn H., Faber D.S. Electrical Field interaction in the vertebrate brain//Trends Neurosci. - 1980. - Vol.3, No.1. - P.6-9.
- Koroleva V.I., Bures J. Blockade of cortical spreading depression in electrically and chemically stimulated areas of cerebral cortex in rats//Electroencephalogr Clin Neurophysiol. _ 1980. - Vol. 48, N1. - P.1-15.

- Koyama Y., Kimura Y., Hashimoto H., Matsuda T., Baba A. L-lactate inhibits L-cystine/L-glutamate exchange transport and decreases glutathione content in rat cultured astrocytes//*J Neurosci. Res.* – 2000. – Vol.59, N5. – P.685-691.
- Kriegstein A.R., Shungu D.C., Millar W.S., Armitage B.A., Brust J.C., Chillrud S., Goldman J., Lynch T. Leukoencephalopathy and raised brain lactate from heroin vapor inhalation ("chasing the dragon")// *Neurology*, 1999 Nov, 53:8, 1765-1773.
- . LaFerla F.M. The Alzheimer's beta-amyloid peptide induces neurodegeneration and apoptotic cell death in transgenic mice// *Behavioural. Pharmacology Suppl.* 1995. – Vol.6. P.55.
- Lang W., Lang M., Podreka I., Steiner M., Uhl F., Suess E., Müller C., Deecke L. DC-potential shifts and regional cerebral blood flow reveal frontal cortex involvement in human visuomotor learning//*Exp. Brain Res.* – 1988. – Vol.71, N2. - 353-364.
- Lassen N, Ingvar D.A., Skinhy E. Brain function and blood flow// *Sci.Am.* - 1978. - Vol. 239, N4. P.2-11.
- Leblanc R., Meyer E., Bub D., Zatorre R.J., Evans A.C. Language localization with activation positron emission tomography scanning//*Neurosurgery.* – 1992. – Vol.31, N2. – P.369-373.
- Lebrun Y., Leleux C., Retif J. Neurogenic stuttering//*Acta Neurochir. (Wien).* – 1987. – Vol.85, Vol.3-4. – P.103-109.
- Leenders K.L. Parkinson's disease and PET tracer studies//*J. Neural. Transm. Suppl.* – 1988. – Vol.27. – P.219-225.
- Lehmenkuler A., Richter F., Popelmann T. Hypoxia- and hypercapnia-induced DC potential shifts in rat at the scalp and the skull are opposite in polarity to those at the cerebral cortex//*Neurosci.Let.* - 1999. - Vol.270. - P.67-70.
- Leon de M.J., George A.E., Tomanelli J., Christman D., Kluger A., Miller J., Ferris S.H. Fowler J., Brodie J.D., van Gelder P.. Pozitron emission tomography studies of normal aging: a replication of PET VI and 11-CDG// *Neurobiol. Aging.* - 1987. - Vol.8,N4. - P.319-323.
- Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M. Age-associated alterations of the mitochondrial genome//*Free Radic. Biol. Med.* - 1997. - Vol. 22, N7. - P.1259-1269.
- Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P., Romano D.M., Oshima J., Pettingell W.H., et al., Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus // *Science.*-1995.- V.269.-P. 973-977.
- Lipscomb D.C., Gorman L.G., Traystman R.J., Hurn P.D. Low molecular weight iron in cerebral ischemic acidosis in vivo//*Stroke.* – 1998. – Vol. 29, N2. – P.487-492.
- Loessner A., Alavi A., Lewandrowski K.U., Mozley D., Souder E., Gur R.E. Regional cerebral function determined by FDG-PET in healthy volunteers: normal patterns and changes with age//*J.Nucl.Med.* - 1995. - Vol.36, N.7. - P.1141-1149.
- Maquet P., Deguldre C., Delfiore G., Aerts J., Peters J.M., Luxen A., Franck G. Functional neuroanatomy of human slow wave sleep//*J.Neurosci.* - 1997. - Vol.17, N8. - P.2807-2812.
- Maquet P., Faymonville M.E., Degueldre C., Delfiore G., Franck G., Luxen A., Lamy M. Functional neuroanatomy of hypnotic state//*Biol Psychiatry.* – 1999. – Vol.45, N3. – P.327-333.
- Manaka S., Sano K. Origin of the steady potential of a brain//*Brain and Nerve.* - 1973. - Vol.25, N 10. - P.1265-1273.

- Marshall L., Mölle M., Schreiber H., Fehm H.L., Born J. Scalp recorded direct current potential shifts associated with the transition to sleep in man// *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* - 1994. - Vol.91, N5. - P.346-352.
- Masliah E., Hansn L., Structural basis of the cognitive alterations in Alzheimer's disease. /Terry RD, Katzman R., Bick KL (eds). *Alzheimer's disease.* - New York, 1994. - 179-196.
- McCann S.M. The nitric oxide hypothesis of brain aging//*Exp. Gerontol.* - 1997. - Vol. 32, N4-5. - P.431-40.
- McEwen B.S., Magarinos A.M. Stress effects on morphology and function of the hippocampus//*Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1997. - Vol. 821. - P.271-84.
- McKhann G., Drachman D., Folstein M., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease//*Neurology.*- 1984.-Vol. 34.- P.939-944.
- Medvedev S.V., Pakhomov S.V., Rokhlin A.S., Roudas M.S., Vorobyev V.A. "Rate of Occurrence" Approach to the PET Studies of the Brain Maintenance of Mental Activity // *Human Brain Mapping, Suppl. 1.* 1995. - P. 251.
- Miao K., Wondergem R., Hossler F.E., Joyner W.L. Contributions of K^+ , Na^+ , and Cl^- to the membrane potential of intact hamster vascular endothelial cells// *J. Cell Physiol.* - 1993. - Vol.156, N3. - P.550-559.
- Miura S.A., Schapiro M.B., Grady C.L. Effect of gender on glucose utilization rates in healthy humans: a positron emission tomography study// *J. Neurosci. Res.* - 1990. - P.500-504.
- Mitchell R.A., Carman C.T., Severinghaus J.W., Richardson B.W., Singer M.M., Snider S. Stability of cerebrospinal fluid pH in chronic acid-base disturbances in blood//*J. appl. Physiol.* - 1965. - Vol.20. - 523-533.
- Mizuno Y., Mori H., Konda T. Potential of neuroprotective therapy in Parkinson's disease//*CNS Drugs.* -1994. -Vol.1. -P.45-56.
- Moeller J.R., Ishikava T., Dhawan V., Spetsieres P., Mandel F., Alexander G.E., Grady C., Pietrini P., Eidelberg D. The metabolic topography of normal aging//*J.Cereb. Blood Flow Metab.* - 1996. - Vol.16, N3. - P.385-398.
- Molina Rodríguez V., Montz Andrée R., Pérez Castejón M.J., Gutiérrez Labrador R., Ferre Navarrete F., Carreas Delgado J.L., Rubia Vila F.J. Cerebral perfusion correlates of negative symptomatology and parkinsonism in a sample of treatment-refractory schizophrenics: an exploratory ^{99m}Tc -HMPAO SPET study//*Schizophr. Res.* - 1997. - Vol. 25, N1. - P.11-20.
- Mooradian A.D., McCuskey R.S. In vivo microscopic studies of age-related changes in the structure and the reactivity of cerebral microvessels//*Mech Ageing Dev.* - 1992. - Vol.64, N3. - P.247-254.
- Morell F., Neiton P. Effect of cortical polarization of a conditioned evidence response//*Exp. Neurol.*-1962.-Vol.6, N6.-P.507-523.
- Mottschall H., Loeschcke H. Messungen des transmeningeale Potentials der Katze bei Änderung des CO_2 -Drucks und der H^+ Ionenkonzentration im Blut// *Arch.Ges.Physiol.* - 1963. - Vol.277. - P.662-670.
- Mooradian A.D., McCuskey R.S. In vivo microscopic studies of age-related changes in the structure and the reactivity of cerebral microvessels//*Mech. Ageing Dev.* - 1992. - Vol.64, N3. - P. 247-254.
- Multhaup G., Ruppert T., Schlicksupp A., Hesse L., Beher D., Masters C.L., Beyreuther K. Reactive oxygen species and Alzheimer's disease// *Biochem Pharmacol.* - 1997. - Vol. 54, N5. - P.533-539.

- Murphy V.A., Johanson C.E. Acidosis, acetazolamide, and amiloride: effects on ^{22}Na transfer across the blood-brain and blood-CSF barriers//*J Neurochem.* - 1989. - Vol.52,N4. - P.1058-1063.
- Murashita J., Kato T., Shioiri T., Inubushi T., Kato N. Age-dependent alteration of metabolic response to photic stimulation in the human brain measured by P MR-spectroscopy//*Brain Res.* - 1999. - Vol.818, - P.72-76.
- Neveu P.J. Brain Lateralization and Immunomodulation //Intern. J. Neuroscience. - 1993. - Vol.70. P.135-143.
- Neveu PJ, Liege S, Sarrieau A. Asymmetrical distribution of hippocampal mineralocorticoid receptors depends on lateralization in mice//*Neuroimmunomodulation.* - 1998. - Vol.5, N1-2. - p.16-21.
- Niklasson F, Agren H. Brain energy metabolism and blood-brain barrier permeability in depressive patients: analyses of creatine, creatinine, urate, and albumin in CSF and blood// *Biol Psychiatry.* - 1984. - Vol.8. - P.1183-1206.
- Nohl H., Koltover V. An experimental approach to explain the age-related increase in oxygen radical generation during cell respiration // *Aspects of aging and disease//Proceeding of the 9th Wiener Symposium on experimental gerontology/* D.L. Knook, G. Hofecker (eds). - Wien, 1994.-P.55-57
- Nordenström B.E., Biokinetic impacts on structure and imaging of the lung: the concept of biologically closed electric circuits// *Am J Roentgenol.* - 1985. -Vol.145, N3. - P.447-467.
- Nordenström B. E. W. Exploring BCEC-systems (Biologically Closed Electric Circuits). - Stockholm, 1998. - 147p.
- Obrist W.D., Thompson H.K. Jr, Wang H.S., Wilkinson W.E. Regional cerebral blood flow estimated by ^{133}Xe inhalation//*Stroke.* - 1975. - Vol.6. - P.245-256.
- Ogawa T., Kanno I., Shishido F., Inugami A., Higano S., Fujita H., Murakami M., Uemura K., Yasui N., Mineura K., et al. Clinical value of PET with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and L-methyl- ^{11}C -methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury//*Acta Radiol.* - 1991. - Vol.32, N3. - P.197-202.
- Oishi M., Mochizuki Y., Hara M., Du C.M., Takasu T. Effects of intravenous L-dopa on P300 and regional cerebral blood flow in parkinsonism//*Int. J. Neurosci.* - 1996. - Vol.85, N1-2. - P.147-154.
- O'Leary J., Goldring S. D-C potentials of the brain//*Physiol. Rev.* - 1964. - Vol.44, N1. - P.91-125.
- Olsson T. The limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Alzheimer's disease// *Aging in a changing Europe. Abstracts of III European Congress of Gerontology.* - Utrecht, 1995. - N 036.0039.
- Osiewacz H.D. Genetic regulation of aging//*J. Mol. Med.* - 1997. - Vol.75, N10. - P.715-727.
- Otsuka M., Ichiya Y., Hosokawa S., Kuwabara Y., Tahara T., Fukumura T, Kato M., Masuda K, Goto I. Striatal blood flow, glucose metabolism and ^{18}F -dopa uptake: difference in Parkinson's disease and atypical parkinsonism//*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* - 1991. - Vol. 54, N10. - P.898-904.
- O'Tuama L.A., Philips P.C., Smith Q.R., Uno Y., Dannals R.F., Wilson A.A., Ravert H.T., Loats S., Loats Y.A., Wagner H.N. Jr. L-methionine uptake by human cerebral cortex: maturation from infancy to old age//*J.Nucl.Med.* - 1991. - Vol.32,N1. - P.16-22.
- Papenberg J., Lanzinger G., Kommerell B., Hoyer S. Comparative studies of the electroencephalogram and the cerebral oxidative metabolism in patients with liver cirrhosis//*Klin. Wochenschr.* - 1975. - Vol.53, N23. - P.1107-13.

- Pardridge W.M., Does the brain's gatekeeper falter in aging?//*Neurobiol. Aging.* - 1988. - Vol. 9, No1, P. 44-46.
- Patel N., Poo M. Orientation of neurite growth of extracellular electric fields// *J.Neurosci.* - 1982. - Vol.2, No4. - p.403-496.
- Petit Taboue M.C., Landeau B., Desson J.F., Desgranges B., Baron J.C. Effects of healthy aging on regional cerebral metabolic rate of glucose assessed with statistical parametric mapping// *Neuroimage.* - 1998. - Vol.7, N3. - 176-184.
- Pettegrew J.W., Panchalingam K., Klunk W.E., McClure R.J., Muenz L.R. Alterations of cerebral metabolism in probable Alzheimer's disease: a preliminary study// *Neurobiol. Aging.* - 1994. - Vol. 15, N1, P.117-132.
- Plum F., Duffy T. The couple between cerebral metabolism and blood flow during seizures//*Brain Work/Eds. Ingvar D., Lassen N.- Munksgaard, Copenhagen.*- 1977.-P. 197-214.
- Podreka I., Suess F., Goldenberg G. Initial experience with technetium-99m HM-PAO brain SPECT//*J. Nucl. Med.* - 1987. - Vol.28. - P.1657-1666.
- Pontieri F.E., Calò L., Di Grezia R., Orzi F., Passarelli F. Functional correlates of heroin sensitization in the rat brain//*Eur. J. Pharmacol.* - 1997. - Vol.335, N2-3. - P.133-137.
- Price C.J., Wise R.J., Watson J.D., Patterson K., Howard D., Frackowiak R.S. Brain activity during reading. The effects of exposure duration and task//*Brain.* - 1994. - Vol. 117, Pt 6. - P.1255-1269.
- Prichard J., Rothman D., Novotny E., Petroff O., Kuwabara T., Avison M., Howseman A., Hanstock C., Shulman R. Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation//*Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America.* - 1991. - Vol.88, N13. - P.5829-5831.
- Rabary O., Boussofara M., Grimaud D. Acid-base equilibrium and the brain//*Ann. Fr. Anesth. Reanim.* - 1994. -Vol.13. - P.111 -122.
- Rainville P., Hofbauer R.K., Paus T., Duncan G.H., Bushnell M.C., Price D.D. Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion//*J. Cogn. Neurosci.* - 1999. - Vol.11, N1. - P.110-125.
- Rango M., Castelli A., Scarlato G. Energetics of 3.5 s neural activation in humans: a ³¹P MR spectroscopy study//*Magn. Reson. Med.* - 1997. - Vol.38, N6. - P.878-883.
- Rapoport S.I., Ohata M., London E.D. Regional cerebral blood flow and glucose utilization following opening of the blood-brain barrier and during maturation of the rat brain// *Fed.Proc.* - 1981. - Vol.40. - P.2322-2325.
- Rapoport S., London E. //Brain metabolism during aging of the rat and dog: implication for brain function in man during aging and dementia//*Aging. Neural aging and its implication in human neurological pathology/Eds. R.Terry, C.Bolis, G.Toffano.* - N.Y.,1982.- Vol.18. - P.79-88.
- Rapoport S.I., Ohata M., Takel H. Brain metabolism and blood flow during development and aging of the Fisher-344 rat//*The Aging Brain/Ed. S. Hoyer.* - Berlin, Heidelberg, N.Y.,1982. - P.86-101.
- Regina A., Roux F., Revest P.A. Glucose transport in immortalized rat brain capillary endothelial cells in vitro: transport activity and GLUT1 expression//*Biochim. Biophys. Acta.* - 1997. - Vol.1335, No1-2. - P.135-143.
- Renoux G., Bizière K., Renoux M., Guillaumin J.M., Degenne D. A balanced brain asymmetry modulates T cell-mediated events//*J. Neuroimmunol.* - 1983. - Vol.5, N3. - P.227-238.

- Revest P.A., Jones H.C., Abbott N.J. Transendothelial electrical potential across pial vessels in anaesthetised rats: a study of ion permeability and transport at the blood-brain barrier//*Brain Res.* - 1994. - Vol.652, No1. - P.76-82.
- Revest P.A., Abbott N.J. Membrane ion channels of endothelial cells// *Trends Pharmacol Sci.* - 1992. - Vol.13, No11. - P.404-407.
- Rieu M.La performance sportive et les bicarbonates// *L'information Sante des eaux du bassin de Vichy.*- 2000, N3.- P.3-4.
- Robert A.M., Schaefferbeke M., Schaefferbeke J., Robert L. Aging and brain circulation. Role of the extracellular matrix of brain microvessels//*C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* - 1997. - Vol.191,N2. - P.253-260.
- Roberts E.L. Jr., Sick T.J. Aging impairs regulation of intracellular pH in rat hippocampal slices//*Brain Res.* - 1996. - Vol.735, N2. - P.339-342.
- Rogaev E.I., Sherrington R., Rogaeva E.A., et al., Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene//*Nature.*-1995.-Vol. 376.-P. 775-778.
- Rosenthal M., Somjen G. Spreading depression, sustained potential shifts and metabolic activity of cerebral cortex of cats//*J. Neurophysiol.* - 1973. - V.36, N 4. - P.739 - 749.
- Rowland V., Andersen R. Brain steady potential shifts//*Progr.Physiol. Psychol.*- 1971.-Vol.4.- P.37-51.
- Rubenstein E. Relationship of senescence of cerebrospinal fluid circulatory system to dementias of the aged// *Lancet.* - 1998. - Vol.351, N9098. - P.283-285.
- Sano K., Manaka S., Hori., Miyaka H. Shinizu H. Clinical application of stationary potential of the brain//*Electroencephal.Clin.Neurophysiol.* - 1977, - Vol.43, N4. - P.507.
- Saunders A., Strittmatter W., Schmechel D. et al. Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimers disease//*Neurology.* - 1993. - Vol.43. - P. 1467-1472.
- Schima T., Hossmann K., Daye H. Pial arterial pressure in cats following middle cerebral artery occlusion//*Stroke.* - 1983, - V14, No5. - P.713-716.
- Sherrington R., Rogaev E., Liang Y. et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease.-*Nature.*-1995.-V. 375.-P. 754-760.
- Sengar A.R., Gupta R.K., Dhanuka A.K., Roy R., Das K. MR imaging, MR angiography, and MR spectroscopy of the brain in eclampsia //*AJNR Am. J. Neuroradiol.* - 1997. - Vol.18, N8. - P.1485-1490.
- Sergent J., Zuck E., Luvesque M., MacDonald B. Positron emission tomography study of letter and object processing: empirical findings and methodological considerations//*Cereb. Cortex.* - 1992. - Vol. 2, N1. - P.68-80.
- Siebert G., Gessner B., Klasser M. Energy supply of the central nervous system//*Biblhca. Nutr. Dieta.* - 1986. - No38. - P.1-26.
- Siegel G., Schneider W. Anions, cations, membrane potential and relaxation//*Vasodilatation/Eds.P.Vanhoutte, I.Leusen.* - N.Y.1981. - 285-305.
- Silverman A.J., Hoffman D.K., Zimmerman E.A. The descending afferent connections of the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN)//*Brain Res. Bul.* - 1981. - Vol.6. -P.47-61.
- Skinner J.E., Reed J.C., Welch K.M., Nell J.H. Cutaneous shock produces correlated shifts in slow potential amplitude and cyclic 35 adenosine monophosphate level in the perietal cortex of the consciousrat//*J. Neurochem.*-1978.-V.30,No. 4.-P.699-704.

- Snyder A.Z., Abdullaev Y.G., Posner M.I., Raichle M.E. Scalp electrical potentials reflect regional cerebral blood flow responses during processing of written words//Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1995. – Vol. 92, N5. – P.1689-1693.
- Soininen H., Partanen J., Laulumaa V., Pääkkönen A., Helkala E.L., Riekkinen P.J. Serial EEG in Alzheimer's disease: 3 year follow-up and clinical outcome//Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. - 1991. - Vol.79, P.342-348.
- Somjen G. Electrogenesis of sustained potentials//Progr.Neurobiol.-1973.- V.1, No.3. - P.199-237.
- Somjen G., Rozenthal M. Evoked sustain potentials and oxidation of intramitochondrial enzymes in normal and in pathological states//Origin of cerebral field potentials: Internat.Symposium. - Muenster, 1979. - P.164-174.
- Sorensen S., Severinghaus J. Effect of cerebral acidosis on the CSF-blood potential//Amer.J. Physiol. – 1970. – Vol.219. – P.68-71.
- Stanness K.A., Guatteo E., Janigro D. A dynamic model of the blood-brain barrier In Vitro// Neurotoxicology. - 1996. - Vol.17 N2., - P.481-496.
- Staub F., Winkler A., Haberstock J., Plesnila N., Peters J., Chang R.C, Kempfski O., Baethmann A. Swelling, intracellular acidosis, and damage of glial cells//Acta Neurochir Suppl (Wien). – 1996. – Vol.66. – P.56-62.
- Swain J.A., McDonald T.J., Robbins, R.C., Balaban R.S. Relationship of cerebral and myocardial intracellular pH to blood pH during hypothermia// Am. J. Physiol. - 1992. - Vol.260. - P.1640-1644.
- Takahashi K. Regional cerebral blood flow and oxygen consumption during normal human sleep//No To Shnkei. - 1989. - Vol.41, N9. - P.919-925.
- Tomita Gotoh S., Hayashida Y. Scalp-recorded direct current potential shifts induced by hypocapnia and hypercapnia in humans// Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1996. – Vol.99, N1. – P.90-97.
- Tschirgi R.D., Taylor J.L. Slowly changing bioelectric potential associated with the blood-brain barrier//Amer. J.Physiol.-1958.-V.195,No.1.- P.7-22.
- Trapp S., Lückermann M., Kaila K.; Ballanyi K. Acidosis of hippocampal neurones mediated by a plasmalemmal Ca²⁺/H⁺ pump//Neuroreport. - 1996. - Vol.7,No12. - P.2000-2004.
- Tyler J.L., Diksic M., Villemure J.G., Evans A.C., Meyer E., Yamamoto Y.L., Feindel W. Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography//J. Nucl. Med. – 1987. – Vol. 28, N7. – P.1123-1133.
- Ulfert G., Schmidt U., Hoyer S. Glucose and energy metabolism of rat cerebral cortex during aging//The aging brain/Ed. S.Hoyer. - Berlin, Heidelberg, N.Y., - P.102-111.
- Van de Kar L.D., Piechowski R.A., Rittenhouse P.A., Gray T.S. Amygdaloid lesions: Differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion//Neuroendocrinology. – 1991. – Vol.54. – P.89-95.
- Vannucci S., Seaman L., Brucklacher R., Vannucci R. Glucose transport in developing rat brain: glucose transporter proteins, rate constants and cerebral glucose utilization//Mol. Cell. Biochem. - 1994. - Vol.140,N2. - P.177-184.
- Vannucci R.C., Towfighi J., Vannucci S.J. Hypoxic preconditioning and hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat: pathologic and metabolic correlates//J Neurochem. - 1998. - Vol.71, No3. - P.1215-1220.
- Vitouch O., Bauer H., Gittler G., Leodolter M., Leodolter U. Cortical activity of good and poor spatial test performers during spatial and verbal processing studied with Slow Potential Topography//Int. J. Psychophysiol. – 1997. – Vol.27, N3. – P.183-199.

- Vornov J.J., Thomas A. G., Jo D. Protective effects of extracellular acidosis and blockade of sodium/hydrogen ion exchange during recovery from metabolic inhibition in neuronal tissue culture//*J Neurochem.* - 1996. - Vol.67, No6. - P. 2379-2389
- Wadhvani K.C., Koistinaho J., Balbo A., Rapoport S.I. Blood-nerve and blood-brain barrier permeabilities and nerve vascular space in Fischer-344 rats of different ages//*Mech. Ageing. Dev.* - 1991. - Vol.58, No2-3. - P.177-190.
- Warach S., Gur R.C., Gur R.E., Skolnick B.E., Obrist W.D., Reivich M. The reproducibility of the 133 Xe inhalation technique in resting studies: Task order and sex related effects in healthy young adults//*J Cereb Blood Flow Metab.* - 1987. - Vol.7. - P.702-708.
- Watanabe K. Exchange steady potential by sensory stimulation, convulsive and sleep state//*Fukushima Med. J.* - 1977. - V.27, No.5. - P.263-274.
- Watson B.C., Pool K.D., Devous M.D., Freeman F.J., Finitzo T. Brain blood flow related to acoustic laryngeal reaction time in adult developmental stutterers//*J. Speech Hear Res.* - 1992. - Vol. 35, N3. - P.555-561.
- Weinberger D.R. SPECT imaging in psychiatry: introduction and overview//*J Clin Psychiatry.* - 1993. - Vol.54 Suppl. - P.3-5
- Weedon A.P., Stacey T.E., Canning J.F., Ward R.H., Boyd R.D. Maternofetal electrical potential difference in conscious sheep: effect of fetal death or acidosis//*Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1980. - Vol.138, N4. - P. 422-428.
- Welch K., Araki H. Features of the choroid plexus of the cat, studied in vitro//*Fluid Environment of the brain/Cserr H., Fenstermacher J., Fencel V.* - N.Y., 1975. - P.157-165.
- Welch L.W., Nimmerrichter A., Kessler R., King D., Hoehn R., Margolin R., Martin P.R. Severe global amnesia presenting as Wernicke-Korsakoff syndrome but resulting from atypical lesions //*Source. Psychol. Med.* - 1996. - Vol.26, No2. - P.421-425.
- Wilson D.F., Pastuszko A., DiGiacomo J.E., Pawlowski M., Schneiderman R., Delivoria-Papadopoulos M. Effect of hyperventilation on oxygenation of the brain cortex of newborn piglets//*J. Appl. Physiol.* - 1991. - Vol.70. - P.2691-2696.
- Woody C., Marshall W., Besson J., Thompson H., Aleonard P., Albe-Fessard D., Brain potential shift with respiratory acidosis in the cat and monkey//*Amer. J. Physiol.* - 1979. - Vol.218. - P.275-283.
- Yamaguchi T., Kanno I., Uemura K., Shishido F., Inugami A., Ogawa T., Murakami M., Suzuki K. Reduction in regional cerebral metabolic rate of oxygen during human aging//*Stroke.* - 1986. - Vol.17, N6. - 1220-1228.
- Zauner A., Dopperberg E.M., Woodward J.J., Choi S.C., Young H.F., Bullock R. Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries//*Neurosurgery.* - 1997. - Vol.41. - P. 1082-1091.

Предметный указатель

- Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) 9-11,13, 19, 36, 42, 76, 127, 132,199
Акупрессура 190, 191, 242, 245
Алкалоз 13, 15-18, 43, 48, 71, 101, 103, 104, 107
Альцгеймера болезнь см. Болезнь Альцгеймера
Амбидекстры см. Функциональная межполушарная асимметрия
у правой, левой и амбидекстров
Амилоид 19, 140-142, 146, 147, 150, 175, 176, 180
Аминокислоты 9-13, 19, 73, 114, 140, 156, 165
Апоптоз 19, 20, 115, 120, 140, 142, 165, 256, 257
Артерии головы 37, 42, 49, 50, 57, 73, 74, 90, 157, 197
Артефакты электродные 31, 59, 65, 69
Артефакты биологические 60, 63, 65, 69
Астроциты 37, 42, 133
Асфиксия 35, 36
Атрофия церебральная
Ацетил-коэнзим А 10, 142
Ацидоз 12, 13, 15-20, 43, 48, 53, 57, 64, 77, 85, 92, 109, 115, 119, 120, 124, 129,
132, 133, 139-141, 146, 147, 150, 151, 155, 165, 166, 169, 180, 181, 200, 220, 255-
257
 Метаболический 15, 71
 респираторный 39, 109
Барбитураты 10, 163
Белки 9-11, 14, 19, 22, 33, 70, 73, 202, 250
Белок-предшественник амилоида 19, 140-142, 145, 147
Бета-окисление жирных кислот 9, 10
Бикарбонаты 14,19, 39, 123
Болезнь Альцгеймера (БА) 139-151, 165, 169-180, 184-186, 247
Буферные свойства крови 14, 19, 123, 125
Вазодилатация 42,100
Венозный отток 43, 49, 58, 80
Вены головы 38, 39, 41, 47, 49-51, 53-58,75, 105
Визуализация биохимических процессов в организме 21-23
Возбудимость 116, 141, 185, 186, 200
Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) 29, 30, 167
Возбуждение 29, 33, 34, 46, 93, 183, 198, 199
Вызванные потенциалы (ВП) 186-194
 связь с УПП 186-192
Газообмен 14, 19
Гамма-лучи см. фотоны
Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) 11-16, 19, 20, 28, 29, 32, 37-41, 45, 47-51,
55-59, 69-71, 74, 77, 91, 100, 105, 106, 114, 133, 140, 159, 160, 166, 173, 224, 228
Гены
 аполипопротеина-Е 141
 белка-предшественника амилоида 140
 пресенилин 1 140
 пресенилин 2 140
Гипервентиляция 100-107, 173-175. 177-191, 199, 242, 245, 246, 255, 256
Гиперполяризация нейронов 29, 37, 46, 94, 169, 173

- Гипертиреоз 12
- Гиперфронтальное распределение мозгового кровотока 72
- Гипноз 32, 134-139, 166, 254, 257
- Гипоксия 12, 45, 101, 103, 108, 109, 129, 165, 173, 180, 199, 225, 226
- Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНС) 113, 114, 117, 119-121, 203, 211, 249
- Гладкомышечные клетки 42
- Гликолиз 9-13, 16, 17, 19, 52, 53, 76, 115, 117, 119, 129, 140, 142, 161, 162, 165, 181, 199, 224, 255, 257
- Глия см нейроглия
- Глутамат 19, 75, 156, 166, 168, 181
 - нейротоксическое действие 141
- Глюкоза 9-11, 17, 19, 202
 - церебральный метаболизм 11-13, 16, 19-22, 30, 52, 53, 79, 81, 85, 91, 94, 109, 112, 114, 119, 130, 168, 173, 182, 199, 241, 256
 - в раннем возрасте 69-71, 80
 - в зрелом возрасте 71-72, 92
 - при старении 72-78, 85
 - при церебральной патологии 140, 142, 150, 152, 155, 156, 160, 163, 165
- Глюкокортикоиды
- Гомперца закономерность
- Градиенты УПП
- Дексаметазоновый тест
- Деполяризация нейронов
- Диабет сахарный
- Диффузионный потенциал
- Доминантный очаг
- Дыхательная цепь
- Жирные кислоты
- Заикание см. Логоневроз
- Закисление см. Ацидоз
- Звуковая стимуляция
- Зрительная кора первичная ассоциативная
- Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП)
 - Связь с УПП
- Изотопы см. Радиоизотопы
- Иммунитет
 - иммуноглобулины
 - интерлейкин-1
 - Т- и В- лимфоциты
 - функциональная активность
 - связь с УПП
- Импеданс
- Импульсная активность 29, 30, 33, 149, 183
- Индекс Кердо см. Кердо индекс
- Инсулт см. Острое нарушение мозгового кровообращения
- Ионные каналы 18, 24, 42
- Ионы
 - Калия 16, 20, 21, 28, 29, 35, 36, 38, 40, 41, 47, 95, 36, 109, 156, 199
 - Водорода 10, 13-16, 19, 20, 23-25, 28, 38, 39, 41-43, 47-49, 52, 54, 56, 95, 96, 101, 125, 143

- кальция 17, 75, 115, 120, 140-142, 156, 166
- натрия 40-42, 74, 123, 156
- концентрация 13, 14, 16, 17, 20, 22, 24, 27,-29, 35, 36, 38, 39, 41-43, 47-49, 52, 54, 56, 74, 95, 96, 101, 114, 115, 122, 125, 133, 142, 143, 168, 173, 176, 202, 203, 250
- подвижность 28, 38
- Ишемия мозга 12, 18, 20, 36, 77, 86, 100, 136, 156, 157, 159, 160, 161
- Камера Ангера 23
- Капилляры 15, 37, 41, 42, 47, 49, 51, 56, 57, 69, 101, 156, 157
 - электрические свойства 15, 41, 51, 56
- Картирование УПП
 - у здоровых
 - у спортсменов
 - у больных инсультами
 - у больных неврозами
 - у наркоманов
 - у больных болезнью Альцгеймера
 - у больных паркинсонизмом
 - у правшей
 - у левшей
 - при различных функциональных состояниях
 - при функциональных нагрузках
- Катаболизм
- Катехоламины см. Нейромедиаторы адреналин и норадреналин
- Квазиустойчивая разность потенциалов
- Кердо индекс
- Кетоновые тела
- Кислород
- Кислотно-щелочное равновесие
- Кислотно-щелочной баланс см. Кислотно-щелочное равновесие
- Коллимации
- Кора больших полушарий
- Кортизол
- Коэнзим Q
- Креатинфосфат
- Лактат см. Молочная кислота
- Левши см Функциональная межполушарная асимметрия
 - у правшей, левшей и амбидекстров
- Лизосомы
- Ликвор
- Лимбико-ретикулярный комплекс
- Лимфоциты см. Иммуитет Т и В-лимфоциты
- Логоневроз
- Локальный мозговой кровоток см. Мозговой кровоток
- Локальные УПП
- Магнитно-резонансная томография (МРТ)
- Магнитное поле
- Макроэргические соединения
- Межполушарная разность УПП
 - у здоровых
 - у спортсменов

у больных инсультами
 у больных неврозами
 у наркоманов
 у больных болезнью Альцгеймера
 у правшей
 у левшей
 при различных функциональных состояниях
 при нагрузках

Мембраны клеточные

Мембранные потенциалы нейронов

Менингит

Методы визуализации биохимических процессов

Мигрень

Мнестические процессы

и локальный мозговой кровоток

связь с УПП

Митохондрии

Митохондриальная дисфункция

Мозговой кровоток

Мозжечок

Молочная кислота

Монополярное отведение УПП

Наркоз

Наркомания

Неврозы

Нейроглия 11, 15, 16, 18, 30, 35-37, 40, 44-46, 51-53, 55, 56, 68, 70, 73, 95, 96, 106, 140, 156, 157, 160, 165, 169

Нейромедиаторы 11. 74

Адреналин 74, 114

Ацетилхолин 75, 142, 151

Гамма-амино-масляная кислота (ГАМК) 13, 163, 230

Глутамат 24, 114, 140, 142

Дофамин 131, 134, 151, 152, 154

Норадреналин 74, 114, 142, 202, 203

Нейротрансмиттерная регуляция ЛМК 74

Нейроэнергометр 59, 62, 68

Некроз 19, 21, 160, 257

Неполяризуемые электроды 31, 38, 44, 58, 59, 62, 67

Нервный импульс

Нервный центр

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ)

Окисление глюкозы

анаэробное

Аэробное

Окислительное фосфорилирование

Омега-потенциалы

Онтогенез

динамика УПП

Опухоли мозга

распределение УПП

Острое нарушение мозгового кровообращения

Оубаин
 Очаг стационарного возбуждения
 Паркинсонизм
 распределение УПП
 Пентан
 Перекисное окисление липидов (ПОЛ)
 связь с УПП
 Пировиноградная кислота
 Пируват см. Пировиноградная кислота
 Позитроны
 Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)
 Поляризация коры
 Полярография
 Порог анаэробного обмена (ПАНО)
 связь с УПП
 Последствия нарушения мозгового кровообращения
 Постоянные потенциалы
 Потенциалы постоянного тока
 Потенциалы гемато-энцефалического барьера
 Капилляров
 Мембранные
 сосудов
 Почки
 Правши см. Функциональная межполушарная асимметрия
 Прогнозирование продолжительности жизни
 Психологические характеристики
 связь с УПП
 Психотерапевтическая коррекция
 Радиоактивность
 Радиоактивные вещества
 Радиоизотопы для визуализации биохимических реакций
 Технеций
 Таллий
 Кислород
 Фосфор
 Ксенон
 Разность потенциалов ГЭБ
 Различия между мужчинами и женщинами
 по распределению УПП
 по уровню потребления глюкозы мозгом
 Разрешающая способность
 Распространяющаяся депрессия (РД)
 Реоэнцефаллография (РЭГ)
 связь с УПП
 Речь
 Родственники больных болезнью Альцгеймера
 Сверхмедленная электрическая активность
 Свободно-радикальные процессы
 Свободные радикалы кислорода
 Сенильная деменция альцгеймеровского типа
 распределение УПП

- Сенильные бляшки
- Сенсорная стимуляция
- Синаптическая пластичность
- Скорость метаболизма глюкозы
- Смерть мозга
- Смертность
 - связь с церебральным энергетическим обменом
- Сон
- Сонные артерии
- Спектральная мощность альфа-ритма см. ЭЭГ Альфа-активность
- Спино-мозговая жидкость см. ликвор
- Сопротивление электрическое
- Сосуды
 - потенциалы сосудов
- Средняя мозговая артерия
- Стресс
 - стадии
 - распределение УПП
- Стрихнизация коры
- Таламус
- Ток высокой частоты
 - , постоянный
- Торможение
 - распределение УПП
- Тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП) 29, 30, 167
- Транспортная функция ГЭБ 14-16, 19, 37, 40, 70, 73, 74
- Тромбоциты
- Углекислота
- Уравнение Нернста
- Уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга
 - Распределение УПП
 - в норме
 - у детей
 - у взрослых
 - при старении
 - у спортсменов
 - у больных болезнью Альцгеймера
 - у больных инсультами
 - у больных неврозами
 - у наркоманов
 - у больных паркинсонизмом
 - у правой
 - у левой
 - при различных функциональных состояниях
 - связь с различными видами асимметрий
 - изменение при нагрузках
 - связь с иммунитетом
 - связь с вызванными потенциалами см. Вызванные потенциалы связь с УПП
 - связь с ЭЭГ см. Электроэнцефалограмма
 - связь с УПП

Усилитель постоянного тока
 Условный рефлекс
 динамика УПП
 Усредненный УПП
 Флавопротеиды
 Фотостимуляция
 Функциональная активность мозга
 Функциональная межполушарная асимметрия (ФМА)
 стационарная
 динамическая
 формирование в онтогенезе
 и энергетический обмен
 и межполушарная разность УПП
 и обучение
 и стресс
 и функциональные состояния
 качественные характеристики
 количественные характеристики
 у правой, левой и амбидекстров
 у спортсменов
 связь с иммунитетом
 Функциональное состояние
 Хемиосмотическая теория Митчела
 Хеморецепторы продолговатого мозга
 Хлорсеребряные электроды
 Чтение
 и локальный мозговой кровоток
 связь с УПП
 Цикл Кребса см. Цикл трикарбоновых кислот
 Цикл лимонной кислоты см. Цикл трикарбоновых кислот
 Цикл трикарбоновых кислот
 Циклотроны
 Цитохромы
 Цитохромоксидаза
 NADH-дегидрогеназы
 Флавопротеиды
 Фотоны
 Цитохромы
 Черепно-мозговая травма
 Чтение и пересказ
 Шкала энергообмена
 Эксайтотоксины
 Электрическое сопротивление кожи
 Электродный потенциал
 Электроны
 Электрохимический потенциал
 Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)
 Альфа-активность
 Бета-активность
 Тета-активность

Дельта-активность

связь с УПП

Эндотелий капилляров

электрические характеристики

Энергетический метаболизм мозга

Энерго-информационное состояние головного мозга

Энергодефицитные состояния

Эпилептические судороги

Эпилептический очаг

Эталонные значения УПП

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

ЯМР спектроскопия см. Магнитно-резонансная томография

Яремная вена

Direct current potential (DC-potential) см. Уровень постоянного потенциала

pH

Крови

ЦСЖ

При старении

Регуляция

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ - аденозиндифосфорная кислота;

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота;

БАЗ - биологически активные зоны,

ВПСП - возбуждающие постсинаптические потенциалы;

ВП - вызванные потенциалы;

ГАМК - гамма-амино-масляная кислота;

ГГНС - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система,

ГЭБ - гемато-энцефалический барьер;

КТГ - компьютерная томография;

КЩР - кислотно-щелочное равновесие;

ЛМК - локальный мозговой кровоток;

МРТ - магнитно-резонансная томография;

ОЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография;

ПАНО - порог анаэробного обмена;

ПИР - повреждение при ишемии/реперфузии;

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография;

РД - распространяющаяся депрессия;

РЭГ - реоэнцефалограмма;

СМГ - скорость метаболизма глюкозы;

ТПСП - тормозные постсинаптические потенциалы;

УПП - уровень постоянного потенциала головного мозга;
ФМА – функциональная межполушарная асимметрия;
ФС - функциональное состояние,
ЦСЖ - цереброспинальная жидкость;
ЭЭГ - электроэнцефалограмма;
ЯМР - ядерный магнитный резонанс;
рН - отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов