

ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» РАМН

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОНАУК

**Функциональная асимметрия
Нейропластичность
Нейродегенерация**

*Материалы Всероссийской научной конференции
с международным участием*

Под редакцией
С.Н. Иллариошкина и В.Ф. Фокина

Москва
18–19 декабря 2014 года

УДК 611.8+612.82
ББК 28.0
Ф94

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОНАУК.

Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация (Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием). – М.: Научный мир, 2014.– 1032 с.

ISBN 978-5-91522-407-9

Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» посвящены фундаментальным и социально значимым проблемам в исследовании работы мозга: анализу структурно-функциональных, нейрофизиологических, иммунных, молекулярно-генетических и биохимических основ асимметрии и пластичности мозга человека и животных, а также одной из фундаментальных проблем современной неврологии – проблеме нейродегенерации. Сборник материалов объединяет работы специалистов по теоретическим и фундаментальным проблемам современной биологии и медицины со специалистами в области нейродегенеративных заболеваний, прогресс в лечении которых напрямую связан с развитием фундаментальных научных направлений. Проект поддержан грантом РФФИ 14-04-20095.

ISBN 978-5-91522-407-9

© ФГБУ «Научный центр
неврологии» РАМН, 2014
© Научный мир, 2014

Предисловие

Уважаемые коллеги!

Всероссийская научная конференция с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» посвящена фундаментальным и социально значимым проблемам в исследовании работы мозга: анализу структурно-функциональных, нейрофизиологических, иммунных, молекулярно-генетических и биохимических основ асимметрии и пластичности мозга человека и животных, а также одной из фундаментальных проблем современной неврологии – проблеме нейродегенерации. Уникальность данной конференции состоит в объединении специалистов по теоретическим и фундаментальным проблемам современной биологии и медицины со специалистами в области нейродегенеративных заболеваний, прогресс в лечении которых напрямую связан с развитием фундаментальных научных направлений. ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, на базе которого проводится конференция, объединяет специалистов по фундаментальным и прикладным проблемам и обладает большим опытом в проведении подобных конференций. Он является головным учреждением Научного совета РФ по неврологии, а также проблемной комиссии «Структурно-функциональные основы организации мозга в норме и патологии», Научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии. Проведение раз в два года итоговых конференций по заявленной тематике позволяет ведущим ученым в области нейронаук координировать свои исследования, обмениваться их результатами и обсуждать перспективы развития ведущих научных направлений. Тем более, что за эти два года был заметен ощутимый прогресс в развитии молекулярных и генетических подходов при изучении не только проблем нейродегенерации, но также и при изучении функциональной межполушарной асимметрии и пластичности. Эти новые подходы будут также отражены в материалах и докладах конференции. Многие проекты по заявленной проблеме были поддержаны грантами РФФИ, РГНФ, Минобрнауки. Проведение данной конференции поддержано грантом РФФИ № 14-04-20095.

Профессор, д.м.н.
С.Н. Иллариошкин





Часть 1

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ





Памяти В.В. Абрамова посвящая

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ В НОРМЕ И ПРИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Абрамова Т.Я.

ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии,
Новосибирск, Россия
tatjana-abramova@mail.ru

Введение

Связи между иммунной и нервной системами, проявляющиеся как в интактном организме, так и в процессе формирования иммунного ответа, а также фенотипическое и функциональное сходство указанных систем, позволяют обоснованно говорить об их интеграции, объединении в структурно-функциональный блок. Это и послужило причиной проведения исследований, определяющих характер взаимодействий между иммунной системой и высшей нервной деятельностью у здоровых людей. Нами было теоретически обосновано и экспериментально разработано положение о формировании иммунологической разнородности среди здоровых людей на основе билатерально-асимметричной организации мозга – как фактора, обуславливающего указанную разнородность [4].

Материалы и методы

При комплексном психологическом, нейровегетативном и иммунологическом обследовании 123 условно-здоровых женщин среднего возраста ($43,2 \pm 1,6$ года) сначала был установлен характер распределения по функциональной межполушарной асимметрии (ФМА), который свидетельствовал о преобладании в выборке лиц с доминантным по четырем парным функциям (двум сенсорным и двум моторным) левым полушарием [5, 6]. Сравнительный анализ параметров исследуемых адаптационных систем также свидетельствовал о различиях между группами здоровых женщин с различной ФМА. Женщины с преимущественно доминантным правым полушарием характеризовались высоким уровнем «общих способностей»



на фоне значимого снижения активности первой и второй сигнальных систем относительно двух других групп. Кроме того, в данной группе, относительно двух других групп (с доминирующим левым полушарием и активностью обоих полушарий) было установлено значимое увеличение длины теломерных районов концевых отделов ДНК в гранулоцитах. Следует отметить, что по данным литературы существует сопряженность длины теломерных районов ДНК в гранулоцитах и стволовых клетках [4]. Группы здоровых женщин не различались по нейровегетативным параметрам в покое, а при нагрузке на отделы первая группа женщин, с доминантностью левого полушария имела параметры ВНС, свидетельствующие об умеренном снижении гуморально-метаболической составляющей сердечного ритма. Эта же группа здоровых женщин характеризовалась снижением параметров Т-клеточного звена иммунной системы ($CD4^+$; $CD8^+/CD25^-$ лимфоцитов). Кроме того, у здоровых женщин с доминирующим левым полушарием было определено снижение относительного содержания Т-клеток памяти в популяции $CD4^+CD45RO^+$ относительно здоровых женщин с доминантным правым полушарием. Выявленная недостаточность Т-клеточного звена в группах здоровых людей с доминирующим левым полушарием не являлась абсолютной, поскольку, очевидно, компенсировалась снижением уровня апоптоза в клеточном цикле $CD4^+$ клеток, а также выраженной тенденцией к накоплению $CD4^+CD28^+$, $CD4^+HLADR^-$ и повышению содержания T_0 лимфоцитов ($CD4^+/IFN\gamma^+/IL4^+$; $CD8^+/IFN\gamma^+/IL4^+$;) в этой группе.

Результаты и их обсуждение

Нами установлено, что среди здоровых женщин, разделенных по четырем парным функциям на три группы, количественно преобладает группа с доминированием левого полушария мозга. Для здоровых женщин с доминантностью левого полушария мозга характерно относительное снижение психических функций (активности сигнальных систем, «общих способностей»), здоровые люди с различной ФМА характеризуются сбалансированностью отделов ВНС и иммунной системы.

В рамках концепции об интеграции нервной и иммунной систем Абрамовым В.В. было выдвинуто предположение «о динамической дезинтеграции указанных систем», в основе которой лежит «автономизация» функций иммунной системы. Дезинтеграция проявляется в результате хронического влияния неблагоприятных факторов среды, повышающих вероятность возникновения иммунодефицитной, аллергической, аутоиммунной и онко-патологий. Предполагалось, что нарастание структурно-функциональных отклонений разных отделов ЦНС сопровождается все более выраженными нарушениями иммунной системы и, наоборот, восстановление структуры и функции одной из указанных частей способно оказать позитивное влияние на другие части [1, 2].

Для проверки этой гипотезы были проведены исследования, направленные на установление особенностей нейроиммунного взаимодействия между психофизиологическими, нейровегетативными и иммунологическими характеристиками у больных с инфекцией вирусом простого герпеса (ВПГ), бронхиальной астмой (БА), ревматоидным артритом (РА) и раком желудка (РЖ). При этом главный ак-

цент делался на выяснении соответствующей роли функциональной асимметрии мозга, как базового феномена, определяющего особенности психической деятельности, а также вегетативной и иммунологической активности. Следует отметить, что важным условием при обследовании здоровых людей была сопоставимость пациентов по полу, возрасту, а у больных также по варианту, степени тяжести и длительности течения заболевания.

Следующим этапом исследований было определение характера нейроиммунных взаимодействий при иммунодефицитном состоянии у больных с инфекцией вирусом простого герпеса (ВПГ), рецидивирующей формой простого герпеса 1 и 2 типа [7].

Известно, что 90% населения являются носителями ВПГ, а у 20% патоген манифестируется в форме рецидивирующей инфекции. Вирус пожизненно персистирует в сенсорных ганглиях вегетативной нервной системы (ВНС), нейронах гипоталамуса и спинного мозга. Нами было установлено преобладание среди больных инфекцией ВПГ лиц с активностью правого полушария в группе женщин. Более того, для пациенток с преимущественной активностью правого полушария характерен более ранний дебют болезни – не различаясь по возрасту, пациентки этой группы значительно опережают по длительности заболевания женщины с доминирующим левым полушарием. Кроме того, эти пациентки характеризовались дисбалансом звеньев иммунной системы – относительно низкими показателями моноцитарно-макрофагального звена, но повышением эффекторных функций Т-клеток. Следует отметить, что все изменения, выявленные при анализе параметров иммунной системы у больных инфекцией ВПГ с различной доминантностью полушарий головного мозга, являются относительными и не выходят за пределы нормативных значений. Больные инфекцией ВПГ женщины двух других групп значительно различались по функциональной активности отделов ВНС в покое и при нагрузках, с относительным повышением активности ПОВ группе больных женщин с активностью левого полушария. В то же время, персистенция вируса в сенсорных ганглиях вегетативной нервной системы у женщин, больных инфекцией ВПГ, относительно здоровых, сопровождается значимым снижением силы, подвижности нервных процессов и активности сигнальных систем. У женщин, страдающих инфекцией ВПГ, относительно здоровых, отмечено снижение когнитивных функций, выражающееся в статистически значимом снижении показателей «общих способностей», кратковременной памяти и реминисценции памяти. При сравнении иммунных параметров больных ВПГ и здоровых установлено относительное снижение некоторых функциональных показателей, в частности, снижение уровней цитокинов. Как у мужчин, так и у женщин с рецидивирующей инфекцией ВПГ относительно здоровых доминирует активность парасимпатического отдела (ПО) ВНС, что может являться результатом влияния на ВНС ВПГ. Выявленное нами снижение секреции $IFN\gamma$ и $IL-1\beta$, по данным литературы, может привести к снижению высвобождения норадреналина и повышению секреции ацетилхолина. Ваготония, в свою очередь, приводит к нарушению фагоцитоза гранулоцитами, снижению продукции провоспалительных цитокинов, что

является элементом холинергического воспалительного рефлекса [7]. Учитывая практически тотальное носительство вируса, можно предположить, что сравнивая здоровых и больных инфекцией ВПГ, мы сравниваем «эффективный» и «неэффективный» варианты нейроиммунного взаимодействия. При анализе клинических вариантов инфекции ВПГ обращает на себя внимание выраженная связь между исследуемыми системами и клиническими проявлениями болезни. Так, в качестве примера можно привести данные, иллюстрирующие зависимость частоты рецидивирования инфекции ВПГ от уровня «общих способностей», частоты присоединения ОРВИ к исследуемой инфекции от вегетативного статуса.

Учитывая, что у больных инфекцией ВПГ выявлены изменения типологических свойств нервной системы, когнитивных функций, дисбаланс отделов ВНС, а также отклонения в параметрах иммунной системы, можно предположить, что неэффективность иммунной системы в элиминации патогена обусловлена у данных пациентов изменением нейроиммунного взаимодействия, нарушением интеграции систем.

Таким образом, среди больных инфекцией ВПГ женщин установлено преобладание лиц с доминантным правым полушарием головного мозга, умеренное подавление психических функций во всех трех группах больных, активация отделов ВНС, а также дисбаланс основных звеньев иммунной системы, что является свидетельством изменения нейроиммунного взаимодействия, нарушения интеграции систем.

Следующим этапом нашей работы было определение характера нейроиммунного взаимодействия при таких патологиях как бронхиальная астма (БА) и ревматоидный артрит (РА), которые представляет собой классический пример психосоматических заболеваний, в основе которых лежат не только иммунные нарушения, но и психофизиологические причины [9, 10]. Имеющиеся в настоящее время концепции психосоматической патологии свидетельствуют о том, что социальная дезадаптация является основной причиной их возникновения. Вместе с тем следует напомнить, что клинический подход к оценке здоровья предлагает рассматривать любую болезнь как нарушение сложившегося равновесия между организмом и средой.

Среди больных бронхиальной астмой женщин по ФМА выявлено относительно здоровых увеличение пациенток группы 3, с преимущественной активностью правого полушария. Две другие группы женщин больных БА – левополушарные и с умеренной активностью обоих полушарий характеризовались выраженным подавлением психофизиологических характеристик нервной системы (снижением силы и подвижности нервных процессов) на фоне повышения инертности тормозных процессов. Для обеих этих групп установлено также значимое снижение нейровегетативных параметров, в частности активности парасимпатического отдела ВНС в покое, но умеренная активация, относительно аналогичных групп здоровых, парасимпатической активности при нагрузке на парасимпатический отдел (ПО). В обеих группах также установлен дисбаланс отделов иммунной системы – значимое повышение содержания В-клеток, на фоне моноцитарно-макрофагального дефицита. К особенностям можно отнести дефицит Т-клеток в группе

«левополушарных» и активация их относительно аналогичной группы здоровых в группе больных БА женщин с умеренной активностью обоих полушарий. В группе «правополушарных» больных БА женщин установлено выраженное подавление функций нейровегетативного отдела в покое – активности симпатического (СО) и парасимпатического отделов ВНС по временным и спектральным параметрам и централизация управления сердечным ритмом (ИН) при функциональной нагрузке на СО. Только в группе с преимущественной активностью правого полушария выявлено повышение активности первой сигнальной системы, сопровождающееся выраженной тенденцией к повышению активности второй сигнальной системы. Для этой группы также характерен дисбаланс в иммунной системе – количественной активацией В-клеток и снижением показателей фагоцитоза при увеличении содержания HLA-DR⁺ моноцитов. Таким образом, среди больных бронхиальной астмой женщин установлен дисбаланс функционирования нервной системы, с преимущественным угнетением психических функций, подавление активности отделов ВНС в покое и наличие ответа на нагрузку, а также дисбаланс в функционировании звеньев иммунной системы, что свидетельствует о выраженных изменениях нейроиммунного взаимодействия.

На следующем этапе работы исследовался характер нейроиммунного взаимодействия в группах женщин больных ревматоидным артритом [3]. Было установлено значимое увеличение среди больных доли пациенток с доминантностью правого полушария. Кроме того, для больных РА женщин с доминантностью правого полушария установлен более ранний дебют заболевания и меньший уровень активности заболевания относительно группы с доминантным левым полушарием. В группе «левополушарных» женщин-«правшей», соответственно, выявлен более высокий уровень активности воспалительного процесса.

Обращает на себя внимание, зависящий от характера ФМА, дефицит основных Т-клеточных субпопуляций: снижение CD8⁺ в группе с левосторонней и CD4⁺ в группе с правосторонней доминантностью полушарий. Дефицит был статистически значимым и касался не только относительного содержания указанных субпопуляций, но и клеток памяти, клеточного цикла и активационных маркеров. Помимо дисбаланса основных Т-клеточных субпопуляций, противоположного по вектору, обнаруженному ранее у здоровых, группы больных РА женщин с различной доминантностью значимо различаются по параметрам гуморального и моноцитарно-фагоцитарного звеньев, а также по показателям ВНД и ВНС. При сравнении параметров исследуемых систем больных и здоровых установлено выраженное снижение психофизиологических параметров, характеризующих силу и подвижность и повышение параметров, характеризующих инертность нервной системы у больных РА женщин с доминирующим левым полушарием. В этой же группе установлено выраженное снижение когнитивных функций, а также параметров иммунной системы, характеризующих Т-клеточное и моноцитарно-макрофагальное звенья иммунной системы на фоне значимого повышения ЦИК. Со стороны ВНС установлено выраженное снижение параметров парасимпатического и симпатического отделов.

Таким образом, среди больных ревматоидным артритом женщин установлено преобладание лиц с доминантным правым полушарием головного мозга. Состояние основных адаптационных систем при РА можно оценить как истощение, в разной степени выраженное у пациенток с различной доминантностью полушарий головного мозга.

Рак желудка занимает второе место по распространенности и смертности в структуре онкозаболеваний в стране и мире. Единственный эффективный метод лечения – хирургический. Известно, что для полной реализации злокачественного процесса клеткам опухоли необходимо преодолеть не только внутриклеточный генетический контроль, но и избежать внеклеточного контроля со стороны иммунной системы, находящейся в интегративных взаимодействиях с нервной. При обследовании 113 женщин, больных раком желудка (средний возраст – 57,7 года), был установлен не отличающийся от здоровых характер распределения по ФМА [8]. Больные РЖ женщины с различной функциональной асимметрией мозга достоверно не различались по гистологическому типу опухоли и наличию метастазов в регионарных л/узлах и отдаленных метастазов (N и M по классификации TNM, 1996 г.). В то же время, указанные группы женщин значительно различались по глубине инвазии опухоли (T) – в группе 3 с доминантностью правого полушария достоверно чаще встречается T1 относительно женщин из групп 1 и 2 (с преимущественной активностью левого и умеренной активностью обоих полушарий, соответственно). Отдаленные результаты лечения прослежены у 46 пациенток. Не получено данных о влиянии ФМА на параметры выживаемости больных после симптоматических и паллиативных операций. В то же время после радикальных операций по поводу РЖ показатели двухлетней выживаемости у женщин из группы 3 с доминантным правым полушарием достоверно выше относительно двух других групп. Указанная группа 3 пациентов отличалась от других групп тенденцией к повышению активности первой сигнальной системы, повышению ВПР (параметра симпатического отдела) также на уровне тенденции и значимым повышением относительного содержания CD3⁺, CD4⁺ Т-лимфоцитов. Как и при других патологиях, установлено подавление когнитивных функций относительно здоровых женщин с аналогичной доминантностью во всех исследуемых группах.

Сравнительный анализ психофизиологических, нейровегетативных и иммунологических параметров здоровых и больных РЖ, в сопоставимых по возрасту и функциональной асимметрии группах, показал наличие различий между группами с доминантным левым полушарием – рост инерционных процессов в нервной системе и значимые различия по параметрам вегетативной нервной системы, свидетельствующие о значительном снижении характеристик сегментарного отдела и повышение активности надсегментарного отдела в покое и при нагрузках. В данной группе пациентов установлен дисбаланс отделов иммунной системы: подавление клеточного звена и фагоцитарной активности на фоне выраженной тенденции к повышению уровня IgG. В группе 2 с умеренной активностью обоих полушарий не установлено различий относительно аналогичной группы здоровых женщин по параметрам иммунной системы, при этом группа больных ха-

рактировалась снижением временных параметров ВНС, свидетельствующих о снижении активности парасимпатического отдела в покое и при нагрузке на ПО. Третья группа пациенток с преимущественной активностью правого полушария не отличалась от аналогичной группы здоровых по исследуемым параметрам иммунной системы. Со стороны ВНС в покое также не было установлено различий, однако при нагрузке на симпатический отдел выявлена (на уровне выраженной тенденции) активация симпатической активности, а при нагрузке на парасимпатический отдел – активация ПО, также на уровне тенденций. Наличие ответа на нагрузки вегетативной нервной системы у больных с активированным правым полушарием сочетались с улучшением некоторых клинических параметров [8].

Выводы

Ответ на неопластический процесс со стороны психологической и вегетативной сферы, а также иммунной системы сопряжены с повышением инерционных процессов в нервной системе, подавлением когнитивных функций, а также зависящим от характера доминантности, подавлением или отсутствием реакции ВНС и дисбалансом или отсутствием ответа отделов иммунной системы.

Комплекс полученных данных свидетельствует о наличии зависимости между клинической манифестацией иммунопатологических процессов и степенью расогласования в функционировании основных адаптационных систем, достигающей наибольшей выраженности при онкопатологии, что свидетельствует о патогенетическом значении межсистемной дезинтеграции.

Литература

1. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. - Новосибирск: Наука, СО РАМН. - 1988. - 165 с.
2. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Егоров Д.Н. и др. Высшая нервная деятельность и иммунитет. Новосибирск: СО РАМН. - 2001. - 123 с.
3. Абрамова Т.Я. Клинико-иммунологические особенности ревматоидного артрита у больных правой и амбидектров. Автореферат дисс...на соискание ученой степени к.м.н. Новосибирск: ГУ НИИ КИ СО РАМН. - 1995. - 19 с.
4. Абрамова Т.Я. Характеристика иммунной системы у здоровых людей с разными показателями высшей нервной деятельности. Новосибирск: ГУ НИИ КИ СО РАМН, 2004. - 286 с.
5. Брагина Н.Н., Доброхотова Г.А. Функциональная асимметрия человека. – М.: Медицина. - 1988. - 237 с.
6. Леутин В.П., Николаева Е.И. Психофизиологические механизмы адаптации и функциональная асимметрия мозга. – Н.: «Наука» СО. 1988. - 189 с.
7. Меледина И.В. Характеристика состояния иммунной и нервной систему мужчин и женщин с рецидивирующей инфекцией вирусом простого герпеса. Автореферат дисс...на соискание ученой степени к.м.н. Новосибирск: ГУ НИИ КИ СО РАМН, 2009. - 22 с.

8. Соловьёва И.Г., Стенина А.С., Княжева М.А., Соколов А.Б., Абрамова Т.Я., Чердынцева Н.В., Козлов В.А., Абрамов В.В. Функциональная асимметрия мозга и иммунная система: влияние на клинко-патологические характеристики рака желудка//Российский иммунологический журнал.- 2012.- том 6 (14).- №3 (1).- С. 139-140.
9. Смык А.В., Абрамова Т.Я., Соловьёва И.Г., Непомнящих В.М., Труфакин С.В., Кожевников В.С. Психофизиологические и иммунологические характеристики больных бронхиальной астмой и здоровых женщин с различной функциональной асимметрией мозга//Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук, 2012. – №3 (85), часть 2. – С. 194-199.
10. Alexander G.E. Central mechanisms of initiation and control of movement. /G.E. Alexander.// Disiases of Nervous System. Clinical Neurobiology A.K.Asbari [et.al.] – 2 nd ed. – New York; W.B. Sanders, 1992. – P. 285-308.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И МАТЕРИНСКОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС ПРАВШЕЙ И АМБИДЕКСТРОВ ПОСЛЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССА

*Авалиани Т.В., Ключева Н.Н., Апраксина Н.К.,
Константинов К.В., Цикунов С.Г.*

ФГБУ Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО
РАМН, Санкт-Петербург, Россия
tanaavaleeani@mail.ru

Введение

Стресс, связанный с угрозой для жизни, вызывает у крыс депрессивно-подобные нарушения и отрицательно влияет на поведение их потомства [1, 2, 3]. Фармакологические воздействия в период беременности и даже до зачатия могут негативно отразиться на развитии потомства. В Физиологическом отделе им. И.П. Павлова проводятся исследования механизмов произвольной саморегуляции функционального состояния ЦНС в условиях биоакустической коррекции (БАК). Данный метод лечения способствует восстановлению когнитивных функций, снижению тревожности и депрессивности у больных [5]. Нарушенное стрессом поведение крыс в тесте «Открытое поле» при биоакустической коррекции нормализуется: восстанавливается структура поведения (целостность), акты, определяющие двигательное, исследовательское и эмоциональное поведение, соответствуют норме [4]. Мы предполагаем, что данное немедикаментозное воздействие способно предотвратить нарушение материнского поведения и обменных процессов у стрессированных особей. Реакция на стресс и последующее восстановление функций зависит от индивидуальных особенностей организма, в частности от межполушарной функциональной асимметрии (МФА) особей.

Цель данного исследования – анализ материнского поведения и липидного обмена у стрессированных крыс с различной МФА после биоакустической коррекции.

Материалы и методы

Для определения моторной преференции тестирование проводили на большой выборке крыс-самок после 48-часовой пищевой депривации по методу Петер-

сона [9]. Задача животного сводилась к доставанию семени подсолнечника из горизонтальной трубки, позволявшей использовать только одну конечность при попытке получения пищи. Опыт продолжали до совершения животными 10 последовательных завершённых взятий подкрепления. Половозрелым самкам правшам ($n=6$) и амбидекстрам ($n=6$) вживлялись электроды во фронтальные и затылочные области коры под золетилловым наркозом (0,6 мл/кг). В качестве контроля использовали 18 крыс (правши и амбидекстры), которые подвергались ложной операции. Стресс у крыс ($n = 12$ правшей + 12 амбидекстров) моделировали помещением в террариум с тигровым питоном, где крысы соперничали за гибель сородича. Пережившие гибель партнера животные находились за прозрачной перегородкой еще 30–40 минут. Через неделю после стресса в течение 5 дней (2 сеанса в день по 10 мин) проводили биоакустические сеансы у 6-ти крыс правшей и 6-ти крыс амбидекстров. Процедуры БАК заключались в предъявлении звуков в диапазоне от 800 до 4000 Гц, согласованных с собственной биоэлектрической активностью головного мозга (от правой затылочной области) в реальном времени. Согласование звуков с ЭКоГ осуществлялось за счет установления соответствия между значениями периодов колебаний ЭКоГ и множеством звуковых сэмплов, где каждому периоду колебания ЭКоГ в диапазоне от 1 до 30 Гц соответствовал звуковой сэмпл с определенной частотой основного тона. Соответствие частот основных тонов звуковых сэмплов периодам колебаний ЭКоГ было линейным.

Через 2 недели после стресса у части крыс обеих групп проводили забор крови и печени для биохимического исследования. В сыворотке крови определяли общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ). В образцах печени, после предварительной экстракции липидов, определяли ХС и ТГ. Содержание липидов исследовалось ферментативными методами с использованием наборов фирмы Randox (Англия).

Через месяц после операции экспериментальных и контрольных самок подсаживали к самцам в соотношении (3:1). Беременных самок содержали в индивидуальных клетках. Все самки были первородящие. Анализ материнского поведения проводили на первые–вторые сутки после рождения крысят. Регистрировали время сбора помета, разбросанного в шахматном порядке по клетке. Определяли индекс выживаемости и индекс лактации (отношение выживших крысят на четвертые и двадцать первые сутки по отношению к родившимся). При анализе полученных результатов применяли непараметрический Mann-Whitney тест с уровнем надежности $p \leq 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ материнского поведения на первые–вторые сутки после родов выявил достоверные различия у стрессированных животных в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Для сбора крысят в гнездо стрессированным самкам требовалось достоверно больше времени, чем контрольным крысам. После проведения у стрессированных крыс сеансов БАК этот показатель материнского поведения приближался к норме. Лучше на данное воздействие реагировали самки-амбидек-

Таблица 1

Среднее время сбора самками одного крысенка в гнездо (сек)

	Контроль	стресс до беременности	стресс +БАК до беременности
Самки правши	8,5±2,0	46,0±16,2**	18±6,0*#
Самки амбидекстры	26,1±15,2	83,0±30,0**	36,2±6,0#

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ – уровень значимости по сравнению с контролем;

$p \leq 0,05$ – уровень значимости по сравнению с группой стрессированных крыс

стры. Время сбора у стрессированных крыс-правшей после сеансов БАК также уменьшилось, но не соответствовало показателям контрольных крыс.

Всех животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных.

Сеансы БАК, проведенные у крыс после стресса, способствовали к возрастанию индекса жизнеспособности у потомства (табл. 2). Различия между группой правшей и амбидекстров не выявлено.

У стрессированных крыс анализировали обмен липидов до и после сеансов БАК. Степень выраженности изменений показателей обмена у самок зависела от МФА животных (табл. 3). У правшей после стресса в большей степени изменялись показатели липидов в плазме крови, а у амбидекстров – в печени.

Изменение соотношений липидов различной плотности в плазме крови после стресса (отношение ХС ЛПВП/ХС и Кат= (ХС- ХСЛПВП)/ХСЛПВП), как и их восстановление после сеансов БАК, регистрировалось в обеих группах. Но у крыс амбидекстров после сеансов БАК эти показатели были даже лучше, чем до стресса.

Выводы

Нормальное развитие и поведение крыс в зрелом возрасте определяется не только генетическими факторами, материнской заботой и воздействиями в пост-

Таблица 2

Индекс жизнеспособности потомства (отношение живых крысят на 4 сутки к родившимся крысятам)

	Контроль	стресс до беременности	стресс +БАК до беременности
Самки правши	100%	61%**	96%
Самки амбидекстры	94%	45%**	94%

** $p \leq 0,01$ – уровень значимости по сравнению с контролем

Таблица 3

Показатели липидного обмена у самок крыс

	Контроль		Стресс		Стресс+БАК	
	Правши	амби- декстры	правши	амби- декстры	правши	амбидекстры
ХС плазмы (мг/дл)	56,5±3,8	69,9 ±2,8	49,25±4,2	74.8±5,0	58,5±4,3	51,08±4,2**
ТГ плазмы (мг/дл)	67±4,8	54,2 ±3,8	131,75± 8,8**	60,0±4,0	51,0±4,1*	97,12±12,9**
ХС ЛПВП плазмы (мг/дл)	24,45±1,1	24,8 ±0,9	20,0±1,7*	23,1±2,5	25,8±1,4	29,06±2,2**
ХС ЛПВП % ХС	43±1,0	35,8±0,2	39,5±0,2*	30,75±1,25*	44,15±0,85	51,08±4,2**
$K_{ат} = \frac{ХС - ХС_{ЛПВП}}{ХС_{ЛПВП}}$	1,31±0,01	1,81±0,02	1,55±0,01*	2,26±0,13**	1,27±0,02	0,756±0,011***
ХС печени (мг/г ткани)	2,75±0,4	3,8 ±0,2	3,875±0,3*	4,7±0,5*	2,65±0,3	2,38±0,6**
ТГ печени (мг/г ткани)	117,5±10,2	64,7 ±2,3	131,25±9,8	27,0±4,0***	125±11,1	121±9,3***

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ – уровень значимости по сравнению с контролем

натальный период, но также состоянием матери до и в период беременности, которое, в свою очередь, находится под влиянием таких факторов как заболевания, применение лекарственных препаратов, стрессовые воздействия [6, 8, 11]. Поэтому нами предпринята попытка разработать метод постстрессовой коррекции, который не оказал бы негативного воздействия на потомство.

Показано, что время поддержания физического контакта с выводком коррелирует со временем, потраченным на чистки, их частотой и длиной латентного периода реакции на детеныша вне гнезда или агрессивной реакции на чужака [7, 10]. Это позволяет оценивать материнское поведение по одному удобному для измерения параметру. Мы в своей работе использовали время сбора разбросанных по клетке крысят в гнездо самками с различной МФА. Самки-правши собирали крысят в гнездо значительно быстрее, чем амбидекстры, как в контроле, так и после витального стресса. Сеансы БАК в большей степени нормализовали этот показатель материнского поведения у самок-амбидекстров. Выявлено, что особенности нарушений липидного обмена у самок крыс после стресса зависят от МФА особи. Причем, в данном исследовании показано, что и восстановление показателей липидного обмена при биоакустической коррекции происходит раз-

личным образом, в зависимости от МФА крысы. Анализ биоакустического воздействия, как метода немедикаментозной коррекции, необходим с точки зрения предотвращения возможного отрицательного влияния на потомство. Выявленные особенности реакций животных с различной МФА требуют разработки индивидуального подхода к срокам и количеству сеансов БАК после витального стресса, как для нормализации состояния самой особи, так и для последующего влияния на потомство.

Литература

1. Авалиани Т.В., Апраксина Н.К., Лазаренко Н.С., Цикунов С.Г. Особенности поведения потомства от крыс-амбидекстров с психогенной травмой после витального стресса // Журн. Эвол. биохим. и физиол. - 2013. - №6. - С. 410-411.
2. Авалиани Т.В., Быкова А.В. Особенности поведения потомства от крыс с различной межполушарной функциональной асимметрией в моделях эмоционального стресса // Асимметрия. - Москва. - 2012. - С. 7-9.
3. Авалиани Т.В. и др. Влияние материнского фактора на двигательное поведение и обмен липидов у крыс, подвергнутых витальному стрессу // Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. - 2013. - №1. - С. 44-52.
4. Авалиани Т.В. и др. Коррекция функционального состояния самок крыс методом ЭЭГ-зависимого акустического воздействия в модели витального стресса // Журн. «Нейрокомпьютеры» Изд-во Радиотехника.- Москва. - 2014. - №7. - С. 5-11.
5. Константинов К.В., Грицишина М.А., Нефедова Г.Э. Восстановление когнитивных функций у больных с органическими поражениями головного мозга в комплексной медицинской реабилитации // Клиническая медицина. - 2012. - №5. - С. 36-39.
6. Шишелова А.Ю. Опыт материнства оказывает существенное влияние на формирование поведения потомства крыс в раннем постнатальном онтогенезе // Журн. Высш. Нерв. Деят. - 1999. - Т.49, №1. - С. 68-76.
7. Chiang C., Johnson R.K., Nielsen M.K. Selection for maternal behavior in mice: direct and correlated responses // Applied Animal Behaviour Science. - 2002. - V.79, No.4. - P. 311-323.
8. Lesage J. et al. Darnaudery M. Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes glucose intolerance and feeding behaviour disturbances in the aged rat // J Endocrinol. - 2004. - V. 181, No. 2. - P. 291-296.
9. Peterson G. M. Mechanisms of handedness in the rat // Comp. Physiol. Monogr. - 1934. - V.9. - P. 1-67.
10. Rosenblatt J.S. Siegel H.J. Maternal behavior in laboratory rat. R.W. Bell and W.P. Smothermal (eds.) Maternal influences and early behavior. N.Y.: Spectrum Publishing. Medical and Scientific Books. - 1980. - P.155-200.
11. Spauwen J. et al. Early maternal stress and health behaviours and offspring expression of psychosis in adolescence // Acta Psychiatr Scand. - 2004. - V. 110, No.5. - P. 356.



ОСОБЕННОСТИ СВЯЗИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА С ЛАТЕРАЛЬНОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИЕЙ МОЗГА И ЖЕРТВЕННОСТЬЮ У ЛИЦ СО СКЛОННОСТЬЮ К ОТКЛОНЯЮЩЕМУСЯ ПОВЕДЕНИЮ

*Антропова Л.К. *, Куликов В.Ю. *, Андронникова О.О. **, Козлова Л.А. **

*ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет,

**Новосибирский государственный педагогический университет,

Новосибирск, Россия

doc.alk@mail.ru

Введение

Современное общество характеризуется комплексом социальных явлений, среди которых особое беспокойство вызывает рост различных форм отклоняющегося поведения среди молодежи и подростков, в том числе и студентов, проявляющегося в росте преступлений против личности и влекущих за собой тяжелые последствия для здоровья.

Отклоняющееся поведение имеет сложную и многофакторную природу, изучение которой может быть реализовано только с позиций системного подхода, раскрывающего иерархию факторного влияния и учитывающего специфику взаимодействия параметров как биологического, так и социально-психологического уровней. Оно рассматривается как устойчивое поведение личности, отклоняющееся от наиболее важных социальных норм и причиняющее реальный ущерб обществу или самой личности, а также сопровождающееся ее социальной дезадаптацией[3].

Несомненно, отклоняющееся поведение формируется на определенном нейрофизиологическом и психоэмоциональном уровнях, составными и базовыми элементами которых является латерализация психических функций головного мозга и развитие эмоционального интеллекта.

Как самостоятельное явление, эмоциональный интеллект выделен сравнительно недавно, однако важность учета его формирования как параметра, определяющего успешность адаптации индивида к социальной среде, личностного



и профессионального роста, сомнений не вызывает. Мы рассматриваем эмоциональный интеллект как способность к распознаванию и управлению эмоциями, эмоциональную гибкость и стабильность, способность к сопереживанию и партнерству, как составной элемент «психофизиологического портрета» индивида.

Цель работы – оценить взаимосвязь эмоционального интеллекта с жертвенной позицией и межполушарной специализацией мозга у студентов с разной склонностью к отклоняющемуся (девиантному) поведению.

Задачи работы: 1) оценить структуру распределения индивидов по профилю функциональной сенсомоторной асимметрии и латерализации психических функций, уровню эмоционального интеллекта и склонности к отклоняющемуся поведению и жертвенности; 2) проанализировать структуру взаимосвязей между эмоциональным интеллектом, межполушарной асимметрией, склонностью к отклоняющемуся поведению и склонностью к жертвенности.

Испытуемые и методы

Обследовано 166 студентов 1-го и 2-го курсов факультета гуманитарного образования НГТУ и НГМУ. В экспериментальную выборку входили 46 мужчин и 120 женщин в возрасте 17–24 лет (средний возраст $18,6 \pm 0,15$). Исследование проводилось в 2013 году в осенний период в рамках свободной выборки. Испытуемые не имели хронических заболеваний и расстройств в сенсорной, моторной и психической сферах. Исследование проходило в два этапа. На первом этапе проводилась оценка профиля функциональной сенсомоторной асимметрии (ФСМА), который складывался из выявления ведущей руки, ноги, глаза и уха [6], а также определялся тип функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) [2]. На втором этапе исследования выявлялся уровень параметров эмоционального интеллекта [4]; склонность к отклоняющемуся поведению (по А.Н. Орел) и жертвенной позиции личности [1]. Экспериментальный материал обрабатывался с использованием пакета статистических программ «Statistika v.7.0». Достоверными считались данные при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования определяли распределение респондентов по сенсомоторным предпочтениям и преобладанию латерализации психических процессов. При обработке и анализе собранного материала было отмечено, что чаще всего у испытуемых встречается правый сенсомоторный профиль. Его доля в структуре межполушарных различий составила 72%. Левый и смешанный профиль встречались в 7% и 21% случаев соответственно.

Сравнение результатов распределения респондентов по доминированию психических функций показало, что в выборке преобладали лица с правополушарной асимметрией (49%) и амбидекстрией (47%). Левополушарная организация психических процессов встречалась у 4% респондентов. Кроме того, при амбидекстрии лишь в 3% выявлено равное распределение психических функций между полушариями. У 97% студентов преобладали показатели правополушарной асимметрии.

Как видно, правополушарная асимметрия психических процессов распространена больше, чем левополушарность и амбидекстрия. Даже в случае амбидекстрии доминировали праволатеральные показатели асимметрии. Хотя, как правило, амбидекстрия распространена больше, чем односторонность по ведущему полушарию. По-видимому, преобладание параметров правополушарной асимметрии обусловлено изменением психоэмоционального состояния студентов в период адаптации к обучению и изменением в результате этого межполушарных взаимоотношений за счет активации симпатoadреналовой системы, связанной с гипоталамусом и правым полушарием [5]. Показательно, что более выраженная правополушарная асимметрия наблюдалась у студентов 1-го курса по сравнению с второкурсниками ($p < 0,005$).

Результаты анализа взаимосвязи профиля функциональной сенсомоторной асимметрии и полушарной латерализации психических функций («Типология 2») показали отсутствие взаимосвязи моторной асимметрии и самооценки особенностей поведения. Возможно, отсутствие такой взаимосвязи обусловлено тем, что самооценка особенностей поведения относится к гораздо более сложному уровню организации поведения, чем моторная реакция.

Далее определяли уровень эмоционального интеллекта (ЭИ), склонность к отклоняющемуся поведению (СОП) и жертвенности, проявляющейся на эмоциональном, поведенческом, когнитивном уровнях, и общий показатель жертвенности [1].

При анализе полученного материала (методика IPIP) выделено три группы испытуемых по уровню эмоционального интеллекта. *Первая группа* 30 человек (53% мужчин, 47% женщин). Это лица с низкими показателями уровня эмоционального интеллекта (120–200 баллов). *Вторая группа* 105 человек (23% мужчин, 77% женщин). В эту группу вошли респонденты со средними показателями уровня ЭИ (200–260 баллов). *Третью группу* составили 31 человек (3% мужчин и 97% женщин) с показателями высокого уровня ЭИ (260–340 баллов).

По латеральной организации психических процессов в группе с низким эмоциональным интеллектом достоверно преобладали амбидекстры, в группах со средним и высоким уровнем ЭИ – студенты с праволатеральной асимметрией. Особенностью обследованных групп является большее количество мужчин (53%) в группе с низкими показателями уровня ЭИ и меньшее (3%) – в группе с высокими показателями ЭИ.

Исследование склонности к отклоняющемуся поведению в целом (в общей группе) выявило высокий процент респондентов, демонстрирующих склонность к тем или иным типам девиантного поведения. Ведущими шкалами СОП являлись: агрессивное (15%), аддиктивное (14%), самоповреждающее поведение (14%), склонность к нарушению норм и правил (13%). Кроме того, значительное количество испытуемых показало склонность к делинквентному поведению (12%). Причем у 13% респондентов выявлен высокий «внутренний контроль».

Таким образом, у обследованных студентов доминировали правый сенсомоторный профиль, праволатеральная асимметрия психических процессов и амбидекстрия с преобладанием правополушарных показателей, сопровождающихся

разным уровнем эмоционального интеллекта и склонностью к отклоняющемуся поведению.

В исследовании взаимосвязи между латеральными показателями («Типология 2») и параметрами эмоционального интеллекта (методика IPIP) была выявлена достоверная взаимосвязь между типом ФМА и отдельными шкалами эмоционального интеллекта в общей группе и в группах студентов с разным уровнем эмоционального интеллекта.

Так, в общей группе студентов и группе со средним уровнем ЭИ обнаружена слабая обратная зависимость между доминированием левого полушария и параметром «роль эмоций в принятии решения» ($r = -0,183$ $p < 0,018$ и $r = -0,197$ $p < 0,040$ соответственно). В группе лиц с низким эмоциональным интеллектом выявлена более сильная отрицательная связь «доминирования левого полушария» с параметром «отзывчивость к несчастью» ($r = -0,38$ $p < 0,05$), а в группе с высоким эмоциональным интеллектом – с «отзывчивостью на радость» ($r = -0,366$ $p < 0,043$). Следовательно, полученные результаты показывают низкую роль левого полушария в регуляции эмоционального интеллекта.

Таким образом, между левым полушарием и показателями ЭИ обнаружена обратная зависимость: чем выше доминирование левого полушария, тем меньше проявлений эмоционального интеллекта, причем выявленные взаимосвязи более сильные в маргинальных группах (с низким и высоким эмоциональным интеллектом) по сравнению с аналогичными параметрами у испытуемых, имеющих средний уровень ЭИ.

На следующем этапе исследования анализировали взаимосвязи ЭИ и СОП. Действительно ли люди с более высоким эмоциональным интеллектом менее склонны к отклоняющемуся поведению. Был проведен линейный регрессионный анализ, в котором в качестве независимых переменных последовательно использовались отдельные показатели СОП, при этом зависимыми переменными выступили как отдельные параметры, так и интегральный показатель эмоционального интеллекта. Результаты анализа приведены в следующей таблице.

Как видно из таблицы, между параметрами СОП и показателями ЭИ имеются связи различной степени выраженности и направленности, зависящие от уровня параметров ЭИ.

В общей группе студентов между такими шкалами СОП как «социальная желательность», «склонность к соблюдению норм и правил», «делинквентное, самоповреждающее поведение» достоверных взаимосвязей не выявлено. Не выявлено достоверных взаимосвязей также по шкалам теста эмоциональный интеллект IPIP: «выражение положительных эмоций» «внимание к эмоциям» и «эмоциональное участие».

Слабо значимые связи обнаружены между «внутренним контролем эмоций» (шкала СОП) и отдельными шкалами ЭИ: «выражение негативных эмоций» и «роль эмоций в принятии решений».

В группе студентов с низким уровнем эмоционального интеллекта по-прежнему между шкалами СОП: «социальная желательность», «соблюдение норм

Таблица

**Связь между показателями СОП и эмоциональным интеллектом
по группам с разным уровнем эмоционального интеллекта по методике IPIP**

Показатели	r-Пирсона p-level			
	Общая группа n=166	1 группа низкий ЭИ n=30	2 группа средний ЭИ n=105	3 группа высокий ЭИ, n=31
Социальная желательность & Отзывчивость на радость	r=0,1302 p=0,156	r= -0,0067 p=0,982	r=0,2497 p=0,028*	r= -0,0602 p=0,757
Социальная желательность & Отзывчивость к несчастью	r= -0,1669 p=0,068	r= -0,4279 p=0,127	r=0,2246 p=0,050*	r=0,2201 p=0,251
Склонность к нарушению норм и правил & Отзывчивость к несчастью	r= -0,0900 p=0,329	r=0,2830 p=0,327	r= -0,0469 p=0,686	r= -0,4996 p=0,006*
Склонность к аддиктивному поведению & Роль эмоций в принятии решений	r=0,2017 p=0,027*	r=0,1487 p=0,612	r=0,2061 p=0,072	r=0,2351 p=0,220
Склонность к аддиктивному поведению & Отзывчивость на радость	r= -0,1692 p=0,065	r=0,0685 p=0,816	r= -0,2588 p=0,023*	r=0,2724 p=0,153
Склонность к аддиктивному поведению & Отзывчивость к несчастью	r= -0,0170 p=0,854	r=0,1473 p=0,615	r=0,1028 p=0,373	r= -0,5168 p=0,004*
Склонность к аддиктивному поведению & Эмпатия	r= -0,1044 p=0,257	r=0,3195 p=0,265	r= -0,2341 p=0,040*	r=0,1730 p=0,370
Склонность к самоповреждающему поведению & Эмпатия	r=0,0289 p=0,754	r=0,6388 p=0,014*	r= -0,0796 p=0,491	r= -0,0087 p=0,964
Склонность к агрессивному поведению & Отзывчивость к несчастью	r= -0,1399 p=0,127	r=0,3045 p=0,290	r = -0,2553 p=0,025*	r= -0,2193 p=0,253
Внутренний контроль & Выражение негативных эмоций	r=0,2699 p=0,003*	r=0,6770 p=0,008*	r=0,0443 p=0,702	r=0,4227 p=0,022*
Внутренний контроль & Внимание к эмоциям	r= -0,1028 p=0,264	r= -0,2672 p=0,356	r= -0,2411 p=0,035*	r= -0,1079 p=0,578
Внутренний контроль & Роль эмоций в принятии решений	r=0,2326 p=0,011*	r=0,6716 p=0,009*	r=0,0958 p=0,407	r=0,1736 p=0,368

Таблица (окончание)

Внутренний контроль & Отзывчивость на радость	r=0,0584 p=0,527	r=0,4613 p=0,097	r=-0,2309 p=0,043*	r=-0,2285 p=0,233
Внутренний контроль & Отзывчивость к несчастью	r=0,2111 p=0,021*	r=0,565 p=0,035*	r=0,1418 p=0,219	r=0,0372 p=0,848
Внутренний контроль & Интегральный эмоциональный интеллект	r=0,1521 p=0,097	r=0,6161 p=0,019*	r= -0,0345 p=0,766	r=0,0551 p=0,777
Склонность к делинквентному поведению & Отзывчивость на радость	r=-0,1496 p=0,103	r=0,0484 p=0,869	r= -0,2388 p=0,036*	r=-0,2960 p=0,119
Склонность к делинквентному поведению & Отзывчивость к несчастью	r= -0,0210 p=0,820	r=0,2499 p=0,389	r= -0,0030 p=0,979	r= -0,4156 p=0,025*
Социальная женская роль & Отзывчивость на радость	r=0,1812 p=0,048*	r= -0,209 p=0,473	r=0,1687 p=0,142	r=0,3466 p=0,065
Социальная женская роль & Отзывчивость к несчастью	r=0,1941 p=0,034*	r= -0,5670 p=0,034*	r= -0,3346 p=0,033*	r=0,1749 p=0,364

и правил», «делинквентное поведение», как и в общей группе, достоверных взаимосвязей не выявлено. Не выявлено достоверных связей также по шкалам теста на эмоциональный интеллект IPIP: «выражение положительных эмоций», «внимание к эмоциям». Но в отличие от общей группы появились связи по шкалам «самоповреждающее поведение» и «эмоциональное участие», причем все связи стали сильными и с более высоким уровнем достоверности.

В группе со средним интеллектом количество шкал СОП, между которыми не выявлены достоверные взаимосвязи, уменьшилось, осталось два параметра: «склонность к нарушению норм и правил» и «склонность к самоповреждающему поведению». Не выявлено достоверных взаимосвязей также по шкалам теста эмоциональный интеллект IPIP: «выражение положительных эмоций», «выражение отрицательных эмоций», «внимание к эмоциям», «внутренний контроль эмоций» и «эмоциональное участие». Иными словами, связей выявлено больше, но изменилась их направленность и сила.

В группе испытуемых с высоким эмоциональным интеллектом выявлены сильные отрицательные связи параметров СОП («склонность к нарушению норм и правил», «склонность к аддиктивному поведению», «внутренний контроль эмоций») с показателем эмоционального интеллекта «отзывчивость к несчастью». Это проявляется в формировании «внутреннего контроля» при выражении негативных эмоций, в формировании отрицательных связей и уменьшении «склонности к нарушению норм и правил и аддиктивному поведению», снижению «внутреннего контроля эмоций» в ситуации «отзывчивость к несчастью».

Таким образом, прослежена динамика связей параметров эмоционального интеллекта с показателями СОП. В группе с низким ЭИ, обнаружены сильные связи ЭИ и СОП в период адаптации студентов к учебному процессу. У студентов со средним уровнем ЭИ они проявляются слабо, возможно это связано с более совершенными механизмами адаптация студентов 2-й группы (средний уровень ЭИ) по сравнению со студентами 1-й группы (низкий уровень ЭИ). В группе с высоким уровнем ЭИ остается высоким показатель «внутреннего контроля» при «выражении негативных эмоций», однако индивиды проявляют большую устойчивость к ситуациям, провоцирующим девиантное поведение.

Для анализа связей отдельных параметров СОП, жертвенности, интегрального показателя латеральности с отдельными параметрами и совокупным показателем ЭИ проведен факторный анализ. Было получено три фактора с наибольшим факторным весом.

Наибольшие веса в первом факторе получили компоненты «общая жертвенность» (0,741) и связанные с ней показатели СОП: «склонность к нарушению норм и правил» (0,569), «аддиктивное поведение» (0,533), «делинквентное поведение» (0,50), «агрессивное поведение» (0,511), «роль эмоций в принятии решения» (0,503), «внутренний контроль» (0,755) и «социальная желательность» (-0,607). Эти результаты подтверждают ранее полученные закономерности и свидетельствуют о наличии связи между параметрами склонности к отклоняющемуся поведению, жертвенности, а также о наличии такой связи с эмоциональным интеллектом: испытуемые в большей мере обнаруживают не высокий уровень ЭИ (-0,447). Этот фактор можно назвать фактором «общая жертвенность».

Второй фактор с большим факторным весом «высокий эмоциональный интеллект» (0,829) включает параметры ЭИ: «выражение положительных эмоций» (0,605), «эмоциональное участие» (0,657), «эмоциональная осведомленность» (0,536), «внимание к эмоциям» (0,536), «отзывчивость на радость» (0,657), «отзывчивость к несчастью» (0,571). Его можно назвать фактором «высокого эмоционального интеллекта».

Наконец, третий фактор с большим весом включал параметры: «левополушарная специализация» (0,821), «низкий эмоциональный интеллект» (0,648), «склонность к нарушению норм и правил» (0,513), «склонность к аддиктивному поведению» (0,540), «склонность к самоповреждающему поведению» (0,619), «склонность к агрессивному поведению и насилию» (0,527) и «склонность к делинквентному поведению» (0,620). Этот фактор можно назвать фактором связи левополушарной специализации мозга со склонностью к отклоняющемуся поведению без проявлений жертвенного поведения.

Выводы

1. Нами установлены связи отдельных параметров эмоционального интеллекта с типом ФМА, с показателями СОП и жертвенности. Существуют варианты этих взаимосвязей, которые выделены с помощью факторного анализа.

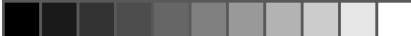
Согласно нашим данным, у лиц с правополушарной специализацией возможны два варианта проявлений эмоционального интеллекта: высокий и низкий уровень ЭИ. При высоком уровне эмоционального интеллекта у студентов с правополушарной асимметрией имеются высокие показатели эмоционального интеллекта без ассоциации с жертвенным поведением и склонностью к отклоняющемуся поведению. Во второй группе испытуемых с правосторонней специализацией мозга, с низким эмоциональным интеллектом, сформирована жертвенная позиция, неспособность к эмоциональному отклику, эмпатии.

Испытуемые с левополушарной специализацией мозга, обнаружили низкий эмоциональный интеллект, неумение управлять собственными эмоциями, склонность к отклоняющемуся поведению, но без склонности к жертвенному поведению.

2. Из полученных нами данных также следует, что высокий эмоциональный интеллект наблюдается у лиц с правополушарной асимметрией, что целесообразно принимать во внимание при прогнозировании поведения индивида в условиях различного профессионального и социального окружения.

Литература

1. Андронникова О.О. Жертвенная позиция личности и факторы ее формирования: теоретический и эмпирический анализ: монография. Саарбрюккен, Германия: Изд-во LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG.- 2009. - 117 с.
2. Жариков Е.С. Золотов А.Б. Как приблизить час открытий: Введение в психологию научного труда. Кишинев: Штиница. - 1990. - 334 с.
3. Змановская, Е.В. Девиантология: Психология отклоняющегося поведения. М. -2003. - 288 с.
4. Князев Г.Г., Митрофанова Л.Г., Бочаров В.А. Валидизация русскоязычной версии опросника Л. Голдберга Маркеры факторов «Большой пятерки». Вопросы психологии. - 2010. - Т. 31. № 5. - С. 100-110.
5. Левашов О.В. Современные подходы к изучению функциональной асимметрии полушарий мозга // Асимметрия. - 2012. - Т.6, № 4. - С. 40-50.
6. Леутин В.П. Функциональная асимметрия мозга: мифы и действительность.- СПб: Изд-во: Речь. - 2008.-368 с.



ДИНАМИКА МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ ЭЭГ ПРИ БОС-ТРЕНИНГЕ

*Асланян Е.В., Кирой В.Н., Столетний А.С., Лазуренко Д.М.,
Бахтин О.М., Миняева Н.Р.*
НИИ нейрокибернетики ЮФУ,
Ростов-на-Дону, Россия
evaslanyan@sfedu.ru

Введение

В последние годы все больший интерес исследователей вызывает проблема создания систем связи между мозгом и компьютером, так называемых brain-computer-interface (BCI), использующих параметры биоэлектрической активности мозга для управления разного рода техническими устройствами. Такие системы направлены на разработку новых нетрадиционных средств коммуникации человека с внешним миром. Решению этой задачи сегодня уделяется огромное внимание, особенно за рубежом. Она очень актуальна для лиц, утративших в силу болезни или травмы способность к естественным способам общения (например, при полном параличе), но обладающих сохранным интеллектом [16, 6, 15, 11, 7, 8].

Наиболее перспективным направлением в этой области является использование в качестве управляющих команд показателей суммарной биоэлектрической активности мозга – ЭЭГ. Однако решение этой задачи сталкивается с целым рядом проблем – с поиском параметров, пригодных для управления, с созданием систем для выделения показателей из общей активности мозга с последующим анализом их в режиме реального времени и, наконец, со способностью пользователя произвольно генерировать или изменять эти параметры и удерживать их в течение какого-то времени.

В литературе приводятся сведения о том, что способность произвольно управлять параметрами биоэлектрической активности собственного мозга – тренируемое свойство [14], а эффективность управления определяется уровнем мотивации пользователя [6], его функциональным состоянием [12, 9, 17] и его индивидуальными особенностями используют процедуру биологической обратной связи – БОС (Biofeedback), предполагающую предъявление человеку информации о состоянии и изменении его собственных физиологических процессов.



Процедура БОС-тренинга достаточно широко используется как при лечении различных психофизиологических расстройств, так и при восстановлении адаптационных возможностей организма и считается одним из наиболее перспективных нелекарственных средств регуляции функционального состояния [4]. Однако почти во всех исследованиях БОС-тренинг используется как вспомогательная процедура, предназначенная исключительно для контроля и визуализации результатов основного тренинга (например, быстрой релаксации, максимального напряжения мышц и т.д.). Сравнительный анализ тренируемости тех или иных ЭЭГ-показателей и влияния на нее психологических особенностей личности практически не проводился. Кроме того, в качестве контролируемых ЭЭГ-параметров используется, как правило, абсолютная мощность основных частотных диапазонов или их соотношение в тех или иных областях коры. Способность к управлению уровнем межполушарной асимметрии, а также степень влияния на нее индивидуально-типологических особенностей практически не исследована. Остается открытым и вопрос о возможности изменения контролируемых параметров в достаточно локальных областях коры.

Рассмотрение всех этих вопросов и стало целью данной работы.

Испытуемые и методы

В исследовании приняли участие 17 добровольцев (13 девушек и 4 юноши, средний возраст 21 год), студенты Южного федерального университета. Перед началом тренингов все участники проходили психологическое обследование, включающее тесты Айзенка, Стреляу, Спилбергера-Ханина, корректурную пробу, а также тесты на определение типа психомоторной организации и руки. По совокупности результатов этих тестов и с использованием факторного анализа все обследуемые были разбиты на 2 группы: в первую вошли 11, а во вторую – 6 человек.

Для организации БОС-тренинга и регистрации ЭЭГ использовали реабилитационный психофизиологический комплекс «РЕАКОР» фирмы Медиком МТД (г. Таганрог). Обследуемый располагался в экранированной затемненной камере в кресле, в удобной для него позе. Информация об эффективности его работы в виде цветного изображения, на 50 % закрытого черными квадратами, предъявлялась на экран монитора, расположенного на расстоянии 1 м на уровне глаз обследуемого. Задачей было очистить изображение от шума, изменив соотношение альфа-ритма в сенсомоторных областях коры в пользу левого или правого полушария. Для организации БОС-тренинга в качестве контролируемых параметров (КП) использовали альфа-индекс в отведениях С3 и С4. Тренировали 2 сценария: левополушарный (ЛПс), когда требовалось увеличить разницу $\alpha\text{С3}-\alpha\text{С4}$ и правополушарный (ППс) для разницы $\alpha\text{С4}-\alpha\text{С3}$. Для каждого сценария проводили 12 тренингов (по одному в день в течение 3 недель). Схема тренинга представлена на рис. 1.

Исходный (ИсФ) и итоговый (ИтФ) фоны использовались для контроля функционального состояния мозга во время работы; фоны перед тренингами – для расчета среднего уровня КП, с которого начиналось управление изображением на

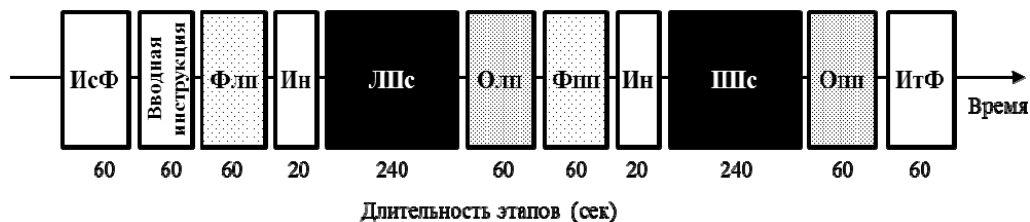


Рис. 1. Схема процедуры БОС-тренинга. ИсФ – исходный фон, ИтФ – итоговый фон, ЛПс и ППс – тренировки соответственно по левополушарному и правополушарному сценариям, Флп и Фпп – фоны перед тренингами, Ин – инструкции, Олп и Опп – отдых после тренингов

экране; отдых после работы – для снятия эффекта последействия. Каждый тренинг предварялся инструкцией, в которой объяснялась задача и предлагался возможный вариант ее решения – выполнение воображаемых движений левой (для ЛПс) или правой (для ППс) руками.

ЭЭГ регистрировали монополярно от 14 областей коры (F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2) по системе 10×20 с референтными электродами, расположенными на мочках ушей. Частота дискретизации сигнала составляла 250 Гц, полоса пропускания от 1 до 70 Гц. Для удаления сетевой наводки использовался режекторный фильтр 50 Гц. На разных этапах работы в анализ отбирали не содержащие артефактов немозгового происхождения ЭЭГ-эпохи длительностью 1 с, по которым рассчитывали амплитудные спектры (СпА) в диапазонах тета (4–7 Гц), альфа (8–13 Гц), бета-1 (14–19 Гц), бета-2 (20–30 Гц), гамма-1 (31–48 Гц) и гамма-2 (52–70 Гц) частот. Для каждой частотной полосы рассчитывали коэффициент асимметрии (Кас) по формуле $Кас = (ПП - ЛП) / (ЛП + ПП) * 100\%$. Рост величины Кас соответствовал усилению правополушарного доминирования, а снижение – левополушарного, смена знака указывала на смену доминирующего полушария. Статистическое сравнение СпА и Кас проводили с использованием многофакторного дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA, реализованного в пакете прикладных программ Statistica 10. Дизайн анализа включал следующие факторы: ГРУППЫ (уровни: 1 и 2 гр.), ЭТАПЫ (Начало и Конец тренингов), СОСТОЯНИЯ (ИсФ, ИтФ, ЛПс, ППс), ПОЛУШАРИЯ и R1 (отведения × ритмы). При $p \leq 0,05$ различия считались достоверными, при $0,05 < p \leq 0,08$ – констатировалось наличие жесткого тренда.

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего, для оценки эффективности тренинга по каждому сценарию был проведен анализ динамики КП в процессе обучения, для чего по результатам 12 тренингов методом Lineartrend рассчитывались персональные тренды. Оказалось, что изменения тренируемых показателей носили скачкообразный характер, были ин-

дивидуальны и различались для разных сценариев. Кроме того, у разных людей различалась длительность период адаптации, что делало невозможным традиционное сравнение с первым тренингом, поскольку эффективное обучение начиналось в разные дни. Поэтому для дальнейшего анализа ЭЭГ-перестроек, связанных с процессами управления активностью собственного мозга, на трендах выбирались тренинги, соответствующие началу (Н) и окончанию (К) обучения, между которыми фиксировалась положительная динамика КП. Чтобы оценить локальность происходящих при обучении изменений и их вклад в общую картину биоэлектрической активности мозга анализ ЭЭГ проводили для 6 частотных диапазонов и 14 областей коры.

Анализ показал, что у 2-й группы обследуемых в целом наблюдались более выраженные различия между полушариями, чем у испытуемых 1-й группы (табл. 1).

На начальном этапе обучения ни у одной из групп обследуемых в фонах (ИсФ и ИтФ) достоверных различий между полушариями в целом не наблюдалось. К концу цикла тренингов они появились только у 2-й группы. Во время самих тренингов у 1-й группы достоверные различия наблюдались только к концу обучения, тогда как у второй они регистрировались с самого начала.

Отсутствие у обеих групп обследуемых выраженных различий между ИсФ, регистрируемым перед каждым тренингом, и ИтФ, фиксируемым после работы,

Таблица 1

**Результаты 3-факторного анализа межполушарной асимметрии
(только Main effects)**

Группа	Этап	Состояние	df	F	p-level	Mean	
						s	d
1	Н	ИсФ	1; 2336	0,70	0,40	12,98	12,86
		ИтФ	1; 2766	0,48	0,49	13,15	13,24
		ЛПс	1; 3222	0,64	0,42	12,72	12,82
		ППс	1; 3442	0,76	0,38	13,07	13,17
	К	ИсФ	1; 2228	0,70	0,40	13,49	13,03
		ИтФ	1; 2200	0,48	0,49	13,83	13,31
		ЛПс	1; 3496	18,08	0,00	13,26	12,75
		ППс	1; 3398	22,28	0,00	13,66	13,08
2	Н	ИсФ	1; 1374	1,82	0,18	11,97	11,71
		ИтФ	1; 1434	0,00	0,94	12,28	12,30
		ЛПс	1; 1928	6,39	0,01	11,40	11,81
		ППс	1; 1682	10,04	0,00	10,97	10,42
	К	ИсФ	1; 1428	15,01	0,00	12,12	11,38
		ИтФ	1; 1356	24,59	0,00	12,61	11,64
		ЛПс	1; 1864	28,53	0,00	11,62	10,75
		ППс	1; 1870	16,66	0,00	11,78	11,12

df – числа степеней свободы, F – критерий Фишера, p – уровень значимости, Mean – средние значения СПА для левого (s) и правого (d) полушарий. Жирным выделены достоверные различия ($p \leq 0,05$). Остальные обозначения в тексте.

указывает на устойчивость функционального состояния в течение одной процедуры тренинга. Последнее, в свою очередь, позволяет утверждать, что выявленные изменения межполушарных отношений связаны не со сдвигами общего уровня активированности коры мозга, а с характером выполняемой работы. В процессе тренинга у обследуемых и 1, и 2 групп усиливалось левополушарное доминирование.

Наблюдаемое в процессе БОС-тренинга усиление левополушарного доминирования сразу в разных зонах коры может быть связано с тем, что сама процедура произвольного мысленного воспроизведения различных движений (согласно инструкции) является комплексным процессом и требует участия практически всего мозга. Считается (Боброва, 2007), что правое полушарие участвует в управлении медленными движениями, такими, как поддержание позы, тогда как левое полушарие регулирует преимущественно динамичные движения, например, тонкую моторику руки, последовательность движений, жесты (что и требовалось от обследуемых воспроизвести в процессе работы). А тот факт, что перестройки были связаны в первую очередь с быстрыми (бета и гамма) частотами и затрагивали преимущественно передние области коры, указывает на активный характер деятельности, требующий постоянного удержания внимания (Свидерская, 2002).

Характер доминирования в альфа-частот в центральных областях коры (контролируемые параметры) изменялся слабо. Однако ранее нами было показано, что изменения пространственно-временной организации биоэлектрической активности мозга, наблюдаемые при мысленном воспроизведении движений, схожи с таковыми при их реальном выполнении (Kiroietal., 2012) [10], а при реальном выполнении движений разными руками происходит достоверное смещение доминирования (в том числе, в центральных областях коры), которое не всегда приводит к смене доминирующего полушария (Асланян и др., 2014) [1]. Исходя из этого, была отдельно проанализирована динамика Кас на разных этапах обучения.

Проведенный анализ подтвердил результаты, полученные при оценке характера межполушарных взаимодействий, и показал, что в процессе обучения навыкам произвольного управления активностью собственного мозга происходит существенное усиление влияния левого полушария (табл. 2).

Однофакторный анализ показал, что в ИсФ и ИтФ достоверное смещение асимметрии влево происходило в большинстве областей коры практически во всех частотных диапазонах (рис. 2). Исключение составляет только гамма-диапазон (особенно гамма-2), для которого наблюдалось смещение асимметрии право. Последнее могло происходить либо в задних (1 гр.), либо в передних (2 гр.) областях коры, однако не всегда это приводило к смене доминирующего полушария.

Напомним, что используемые нами в процессе обучения БОС-сценарии были фактически направлены именно на тренинг смещения доминирования в сторону левого (в ЛПс) или правого (в ППс) полушария. Полезный результат при этом мог достигаться разными способами: усилением исходного доминирования в тренируемом полушарии или его ослаблением в противоположном, либо сменой доминирующего полушария.

Таблица 2

**Изменения в процессе БОС-тренинга Кас у разных групп обследуемых
к концу обучения по сравнению с началом
(результаты 3-факторного анализа, только Maineffects)**

ГРУППА	СОСТ.	df	F	p-level	Уср. Кас		Направ. измен.
					Н	К	
1	ИсФ	1; 2282	19,43	0,00	-0,01	-1,36	←
	ИтФ	1; 2483	19,80	0,00	0,19	-1,13	←
	ЛПс	1; 3359	74,00	0,00	0,45	-1,73	←
	ППс	1; 3420	63,26	0,00	0,18	-1,82	←
2	ИсФ	1; 1401	9,33	0,00	-1,58	-2,77	←
	ИтФ	1; 1395	30,89	0,00	-0,42	-2,60	←
	ЛПс	1; 1896	205,58	0,00	1,48	-3,35	←
	ППс	1; 1776	1,72	0,19	-2,26	-1,80	→

Обозначения, как в табл. 1.

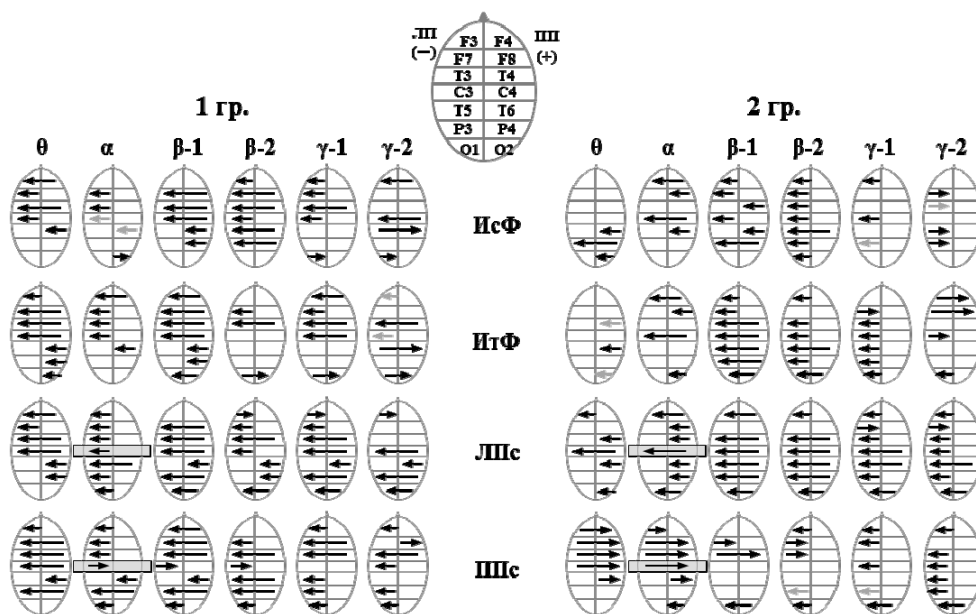


Рис. 2. Характер изменений Кас у разных групп обследуемых в процессе БОС-тренинга. Черная стрелка – достоверные различия между началом и концом обучения; серая – тренд; длинная стрелка – смена полушария; короткая – сохранение исходного доминирования. В рамке выделены контролируемые параметры (КП)

Анализ полученных результатов показал, что при ЛПс (когда требовалось увеличить разницу $\alpha C3-\alpha C4$) в контролируемых отведениях наблюдалось смещение Кас влево, которое либо приводило к усилению исходного доминирования альфа-частот в С3 (1 гр.), либо к смене доминирующего полушария (2 гр.). Однако эти изменения, хоть и имели необходимую направленность, маскировались общемозговыми перестройками. При этом в обеих группах наблюдалось некоторое усиление влияний правого полушария в лобных областях коры в гамма-диапазоне. Это могло быть связано с тем, что практически все (кроме одного) участники обследования были правшами, и организация мысленного движения левой рукой требовала у них дополнительного коркового контроля.

При реализации ППс сценария (когда нужно было увеличить разницу $\alpha C4-\alpha C3$) изменения КП также соответствовали тренируемым: происходило смещение Кас вправо. Причем, если у 1-й группы оно наблюдалось только в заинтересованных областях и выражалось в ослаблении исходного левополушарного доминирования, то у 2-й группы оно затрагивало все передние области в широком (до бета-2) диапазоне частот, зачастую со сменой доминирующего полушария.

Выводы

1. Можно утверждать, что в целом имеет место эффект обучения, причем в обеих группах и по обоим сценариям. Следовательно, межполушарная асимметрия может произвольно изменяться человеком в заданную сторону, а значит, динамика этих изменений может использоваться в качестве управляющего параметра в системах типа brain-computer-interface (BCI).

2. У части обследуемых (1-я гр.) изменение межполушарных отношений удалось получить в достаточно локальной области (в данном случае – только в центральной). Это позволит использовать для управления вместе с центральными и другие, пространственно удаленные области коры, что позволит увеличить алфавит потенциально пригодных для управления команд.

3. На динамику и эффективность тренинга существенное влияние оказывают индивидуально-типологические особенности контингента. Поэтому для повышения надежности создаваемых систем управления они должны быть индивидуально ориентированными и учитывать типовые и личностные качества пользователя.

Литература

1. Аслаян Е.В., Кирой В.Н., Лазуренко Д.М., Бахтин О.М., Миняева Н.Р. Спектральные характеристики ЭЭГ в динамике произвольной двигательной активности // Журн. высш. нервн. деят. 2014. Т. 64, № 2. С. 147-158.
2. Боброва Е.В. Современные представления о корковых механизмах и межполушарной асимметрии контроля позы (обзор литературы по проблеме) // Журн. высш. нервн. деят. 2007. Т. 57, № 6. С. 663-678.
3. Свицерская Н.Е. В поисках нейрофизиологических критериев измененных состояний сознания // Журн. высш. нервн. деят. 2002. Т. 52, № 5. С. 517-530.

4. Федотчев А.И., Бондарь А.Т. Метод двойной обратной связи от ЭЭГ ритмов пациента для коррекции функциональных расстройств, вызванных стрессом. Журн. высш. нерв. деят. 2008. Т. 58. № 3. С. 376-381.
5. Birbaumer N., Ghanayim N., Hinterberger T., Iversen I., Kotchoubey B., Kübler A., Perelmouter J., Taub E., Flor H. A spelling device for the paralysed // *Nature*. 1999. V. 398. P. 297-298.
6. Birbaumer N., Kubler A., Ghanayim N., Hinterberger T., Perelmouter J., Kaiser J., Iversen I., Kotchoubey B., Neumann N., Flor H. The thought translation device (TTD) for completely paralyzed patients // *IEEE Trans. Rehabil. Eng.* 2000. V. 8. P. 190-192.
7. Curran E.A., Stokes M. J. Learning to control brain activity: A review of the production and control of EEG components for driving brain-computer interface (BCI) systems. *Brain Cogn.* 2003. V. 51. P. 326–336.
8. Dornhege G., Millán J.R., Hinterberger T., McFarland D., Müller K.-R. (Eds.) *Toward Brain-Computer Interfacing*. MIT Press. Cambridge. MA. 2007.
9. Ince N.F., Tewfik A.H., Arica S. Extraction subject-specific motor imagery time-frequency patterns for single trial EEG classification // *Computers in Biology and Medicine*. 2007. V. 37, I. 4. P. 499-509.
10. Kiroi V.N., Vladimirskii B.M., Aslanyan E.V., Bakhtin O.M., Minyaeva N.R. Electrographic Correlates of Actual and Imagined Movements: Spectral Analysis // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012. V. 42, No. 1. P. 21-27.
11. Millán J.R. *Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. MIT Press. Cambridge. 2002.
12. Model D., Zibulevsky M. Learning subject-specific spatial and temporal filters for single-trial EEG classification // *NeuroImage*. 2006. V. 32, I. 4. P. 1631-1641.
13. Neuper C., Müller G., Kübler A., Birbaumer N., Pfurtscheller G. Clinical application of an eeg-based brain-computer interface: A case study in a patient with severe motor impairment. *EEG and Clin. // Neurophysiol.* 2003. V. 114, No.3. P. 399-409.
14. Perelmouter J., Birbaumer N. A binary spelling interface with random errors // *IEEE Trans. Rehabil. Eng.* 2000. V. 8. P. 227-232.
15. Pfurtscheller G., Neuper C., Guger C., Harkam W., Ramoser R., Schlögl A., Obermaier B., Pregenzer M. Current Trends in Graz Brain-computer Interface (BCI) // *IEEE Trans. Rehab. Eng.* 2000. V. 8, No. 2. P. 216-219.
16. Wolpaw J.R., Birbaumer N., McFarland D.J., Pfurtscheller G., Vaughan T.M. Brain-computer interfaces for communication and control // *EEG and Clin. Neurophysiol.* 2002. V. 113, No.6. P. 767-791.
17. Yoon J.W, Roberts St.J., Dyson M., Gan J.Q. Adaptive classification for Brain Computer Interface systems using Sequential Monte Carlo sampling // *Neural Networks*. 2009. V. 22, No. 9. P. 1286-1294.

Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ № 12-06-00034.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ МОЗГА И ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У СПОРТСМЕНОВ

*Бердичевская Е.М., Швыдченко И.Н., Тамбовцева А.А.,
Степукова А.С., Кужильная Ю.А.*

ФГБОУ ВПО Кубанский государственный университет
физической культуры, спорта и туризма,
Краснодар, Россия
emberd@mail.ru

Введение

Одним из основных показателей функционирования нервной системы, определяющих психологическую и двигательную индивидуальность, является профиль функциональной асимметрии мозга (ФАМ) [5, 8, 11, 19].

В настоящее время существует множество доказательств того, что ФАМ тесно связана с иммунной реактивностью [2, 17]. Согласно клиническим наблюдениям, у левшей повышена частота иммунологических нарушений – проявлений различных аутоиммунных и аллергических заболеваний [1, 3]. Установлена связь ФАМ с патогенетической разнородностью иммунологических заболеваний психосоматической природы, вариантами клинических проявлений и эффективностью их лечения [1, 16].

Экспериментально было показано, что эффект, оказываемый различными полушариями мозга на иммунную систему, является результатом асимметричного контроля симпатической нервной системы [20].

Обратную связь иммунной системы с нервной опосредуют цитокины – эндогенные медиаторы полипептидной природы. Продуцируемые на периферии клетками иммунной системы, а также глиальными клетками в самом мозге, цитокины функционируют как медиаторы афферентного пути и являются частью нейро-эндокринно – иммунной сигнальной системы. Известно, что цитокины, помимо регуляции иммунных функций, могут модулировать активность нервной и эндокринной систем, влиять на метаболические процессы в мозге, а также индуцировать поведенческие сдвиги, изменять физическое и психическое здоровье [7].

Продукция и эффекты цитокинов во многом зависят от латерализации мозга и обуславливают межиндивидуальные различия [20]. Показано, что молекулярно-генетическая основа ФАМ связана с асимметричной экспрессией mRNA в головном мозге таких цитокинов, как интерлейкин (IL)1b, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF) α [15, 22, 23, 30].

Межполушарная асимметрия и межполушарное взаимодействие изменяются под воздействием регулярных физических нагрузок [5]. Известно, что физические нагрузки могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на иммунную систему и восприимчивость к отдельным заболеваниям [29]. В настоящее время установлено, что длительные напряженные физические нагрузки вызывают системную секрецию широкого спектра провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [24, 27]. Изменения временных характеристик цитокинемии, вызванной физической нагрузкой, коррелируют с окислительными ответами нейтрофилов, количество которых в крови увеличивается даже после кратковременных физических упражнений небольшой интенсивности [28]. Нейтрофилы обеспечивают первую линию противоинфекционной защиты, а также играют ключевую роль в воспалительном процессе. Кроме того, нейтрофилы, согласно современным данным, могут функционировать как важный источник цитокинов и хемокинов, участвовать в регуляции адаптивного иммунного ответа, а также вовлекаться в разнообразные физиологические и патологические процессы в организме [18, 21]. Предполагают, что существуют коммуникации между нервной и эндокринной системами, цитокинами и нейтрофилами при физической нагрузке. Однако исследования в этой области немногочисленны. Кроме того, характер цитокинового и нейтрофильного реагирования на регулярную физическую нагрузку во взаимосвязи с индивидуальным профилем ФАМ ранее вообще не изучался. Расшифровка молекулярных механизмов, лежащих в основе иммунного реагирования на физическую нагрузку с учетом профиля ФАМ, имеет существенное фундаментальное значение для понимания механизмов нейроиммунного взаимодействия и раскрытия принципов парной деятельности отделов центральной нервной системы. Кроме того, знание клеточных и молекулярных основ нейроиммунного ответа на физическую нагрузку будет способствовать расширению наших представлений о физиологических механизмах адаптации организма.

Целью настоящей работы явилось исследование особенностей врожденного иммунитета у спортсменов с различными профилями ФАМ.

Испытуемые и методы

В исследовании приняли участие 44 спортсмена обоего пола (14 девушек и 30 юношей) различной спортивной специализации и квалификации (от 1-го взрослого разряда до мастера спорта). Средний возраст спортсменов составил $19,59 \pm 0,82$ лет, спортивный стаж – $8,55 \pm 4,05$ лет. Все участники были полностью информированы о целях исследования и подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Критериями включения в исследование также служили: тип индивидуального профиля асимметрии (ИПА), отсутствие острых воспали-

тельных заболеваний и обострений хронических заболеваний, отсутствие иммунопатологии. ИПА изучали комплексным способом: анкетированием и тестированием [4, 6]. В процессе тестирования определяли характер и степень доминирования отдельных сенсорных и моторных систем (рук, ног, зрения и слуха). В зависимости от ИПА спортсмены были разделены на четыре группы: I – юноши-правши, $n=14$; II – юноши-левши, $n=16$; III – девушки-правши, $n=8$; IV – девушки-левши, $n=6$. В группу «левши» спортсмены отбирались с преимущественно левым ИПА при различной комбинации правых и левых признаков асимметрии, но обязательно – с ведущей левой рукой, в группу «правши» – с абсолютным доминированием по всем четырем признакам. Группы I и II были разделены на две подгруппы с учетом квалификации юношей-спортсменов: Ia, IIa – высококвалифицированные (кандидаты в мастера спорта и мастера спорта) и Ib, IIb – спортсмены низкой квалификации (от I до III взрослого спортивного разряда). У всех спортсменов проводили комплексный анализ анамнестических данных и клиническую оценку объективного статуса. Состояние вегетативного тонуса определяли по индексу Кердо. Психофизиологическое состояние оценивали с использованием методики диагностики самооценки уровня ситуационной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина. Среди факторов врожденного иммунитета исследовали реактивность нейтрофилов и уровень провоспалительных цитокинов в крови. Функциональную активность нейтрофилов оценивали в ЭДТА-стабилизированной венозной крови, используя модифицированные методики [9, 10]. Определяли относительное и абсолютное количество нейтрофилов в крови. Исследовали способность нейтрофилов к фагоцитозу опсонизированного зимозана А с определением относительного и абсолютного количества активно фагоцитирующих нейтрофилов (%ФАН и ФАНабс, соответственно). Оксидазную активность оценивали морфологически по количеству формазан-позитивных клеток (ФПК) и среднему цитохимическому индексу (СЦИ) в спонтанном и стимулированном зимозаном А NBT-тесте. Рассчитывали коэффициент мобилизации (КМ) как отношение %ФПК (СЦИ) в стимулированном NBT-тесте к %ФПК (СЦИ) в спонтанном NBT-тесте. Уровень провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6 и IL-8 в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-наборов (ООО «Цитокин», Россия) согласно инструкции. Измерения оптической плотности образцов проводили на микропланшетном фотометре Multiskan FC (ThermoFisherScientific, Финляндия). Концентрация цитокинов рассчитывалась автоматически по калибровочной кривой. Чувствительность метода составляла для IL-1b – 6,25 пг/мл; IL-6 – 5 пг/мл; IL-8 – 20 пг/мл. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7 (StatSoftInc., США). Данные описывали медианой и интерквартильным размахом (25-й – 75-й процентиля). Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием непараметрических критериев Крускала–Уоллиса для множественных сравнений и критерия Манна–Уитни для парного сравнения групп. Наблюдаемые различия считались неслучайными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Так как абсолютное большинство спортсменов имели неотягощенный клинико-иммунологический анамнез, нами не было выявлено достоверных различий в частоте встречаемости инфекционной патологии вирусного и бактериального генеза в зависимости от профиля ФАМ. Тем не менее, частота встречаемости рецидивов простого герпеса у левшей обоего пола была выше, чем у правшей (девушки: левши – 33,3%, правши – 15,4%; юноши: левши – 47%, правши – 28,6%). Так же юноши- левши, в отличие от правшей, в 2 раза чаще отмечали связь ОРВИ с соревнованиями/тренировками (левши – 41,2%, правши – 23,8%).

У спортсменов-левшей наблюдался более выраженный тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). В то же время вегетативный тонус в значительной мере зависел от пола спортсмена и его тренированности. Так, наиболее выраженный тонус парасимпатического отдела ВНС был выявлен у квалифицированных юношей-правшей, а симпатического – у квалифицированных девушек-правшей. У спортсменов низкой квалификации (менее тренированных) тонус ВНС зависел в основном от половой принадлежности. Не установлено статистически значимых различий при сравнении уровня ситуационной и личностной тревожности у спортсменов с разным профилем ФАМ.

Установлено, что относительное и абсолютное количество нейтрофилов не отличалось во всех исследуемых группах спортсменов. Выявлено также отсутствие статистически значимых различий по функциональным показателям нейтрофилов при сравнении юношей-спортсменов с левосторонним и правосторонним профилями ФАМ и при сравнении юношей и девушек одноименного профиля. Известно, что количественные и функциональные характеристики нейтрофилов спортсменов зависят от их тренированности и специализации, продолжительности и интенсивности физических нагрузок [25, 26, 29]. Исследование функциональной активности нейтрофилов у юношей-спортсменов с различным профилем ФАМ в зависимости от их тренированности позволило установить, что у высококвалифицированных юношей-левшей фагоцитарная активность нейтрофилов была на 47,1% выше, чем у спортсменов-левшей низкой квалификации ($p < 0.05$). Кроме этого выявлены различия в относительном количестве формазан – позитивных нейтрофилов между высококвалифицированными спортсменами левшами и правшами. В связи с небольшим количеством девушек-спортсменок, принявших участие в иммунологическом исследовании, при анализе данных не учитывалась их спортивная квалификация. Однако в отличие от юношей, нейтрофилы девушек с разным профилем ФАМ обладали различными функциональными характеристиками, независимо от тренированности спортсменок. У девушек-правшей установлена низкая способность нейтрофилов к фагоцитозу опсонизированного зимозана по сравнению с левшами. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наблюдалась значительная вариабельность показателей и тенденции к усилению спонтанной и стимулированной оксидазной активности нейтрофилов у девушек «правшей». Выявленные различия в функционировании нейтрофилов между спортсменами разного пола могут быть связаны с тем, что при физических

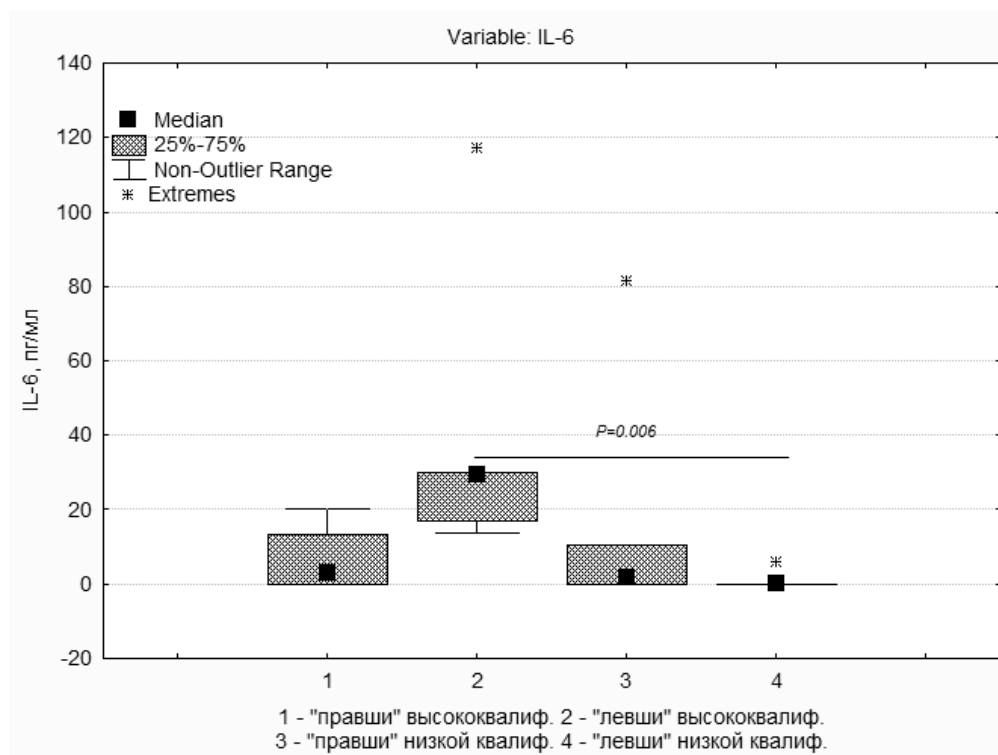


Рис. Концентрация IL-6 в плазме крови юношей-спортсменов в зависимости от профиля функциональной асимметрии мозга и спортивной квалификации

нагрузках важную роль в регуляции нейтрофильных функций играют адренергические рецепторы [13, 14], а β_2 -адренергическая регуляция функций нейтрофилов обладает выраженным половым диморфизмом [12].

Не было установлено достоверных различий в уровнях провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6 и IL-8 в плазме крови спортсменов с различным профилем ФАМ. Однако наблюдалась значительная вариабельность в концентрациях IL-1b у девушек-левшей и IL-6 – у юношей-левшей. Сравнивая концентрацию IL-6 у юношей с учетом их спортивной квалификации, мы обнаружили, что физические нагрузки оказывают существенное влияние на уровень IL-6 у юношей-левшей (рисунок): у спортсменов высокой квалификации концентрация IL-6 была значительно выше, чем у низкоквалифицированных ($p < 0.01$).

Выводы

Проведенные исследования показали, что существуют индивидуальные особенности вегетативного, психофизиологического и иммунного статуса спортсме-

нов, зависящие от профиля ФАМ. Вместе с тем, заметный вклад в систему нейроиммунных взаимодействий вносят факторы, связанные с половой принадлежностью, а также с характером систематических спортивных нагрузок.

Литература

1. Абрамов С.В. Нейроиммунологические параметры больных ревматоидным артритом. Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд.мед.наук. Новосибирск: ФГБУ НИИ КИ СО РАМН. - 2012. - 19 с.
2. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. Новосибирск: Наука. - 1996. - 98 с.
3. Абрамова Т.Я., Смык А.В., Соловьева И.Г. и др. Психофизиологические и иммунологические характеристики больных бронхиальной астмой и здоровых мужчин с различной функциональной асимметрией мозга. Медицинская иммунология. - 2012. - № 1-2. - С. 75-80.
4. Бердичевская Е.М. Роль функциональной асимметрии мозга в возрастной динамике двигательной деятельности человека. Автореф. дисс... на соискание ученой степени докт.мед.наук. Краснодар. - 1999. - 50 с.
5. Бердичевская Е.М., Гронская А.С. Функциональная асимметрия и спорт. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. Научное издание. М.: Научный мир, 2009. С. 647-691.
6. Брагина Н. Н., Доброхотова Т. А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина. 1988. 240 с.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. - СПб: ООО Издательство Фолиант. - 2008. - 552 с.
8. Леутин В.П., Николаева Е.И. Функциональная асимметрия мозга. Мифы и действительность. СПб.: Речь. 2008. 368 с.
9. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. Комплексное трехуровневое исследование системы нейтрофильных гранулоцитов с возможной диагностикой ИДС при различной патологии: Методические рекомендации № 96/11. - Краснодар. - 1996.- 22 с.
10. Нестерова И.В. и др. Способ прогнозирования развития генерализованных осложнений при остром деструктивном панкреатите. Патент РФ №2393771 от 10.07.2010.
11. Corballis M.C. Left brain, right brain: facts and fantasies // PLoS Biol. - 2014. - V. 12, No.1. - P. e1001767.
12. Coupade C., Gear R.W., Dazin P.F. et al. Beta 2-adrenergic receptor regulation of human neutrophil function is sexually dimorphic // British J. of Pharmacol. - 2004. - V. 143. - P.1033-1041.
13. Giraldo E., Hinchado M.D., Ortega E. J. Combined activity of post-exercise concentrations of NA and eHsp72 on human neutrophil function: role of cAMP // Cell Physiol. - 2013. - V. 228, No. 9. - P. 1902-1906.
14. Hinchado M.D., Giraldo E., Ortega E. J. Adrenoreceptors are involved in the stimulation of neutrophils by exercise-induced circulating concentrations of Hsp72: cAMP

- as a potential “intracellular danger signal” // *Cell Physiol.* 2012. V. 227, No.2. P. 604-608.
15. Jiao X.Y., Shen Y.Q., Li K.S. The correlation between cytokine production by cerebral cortical glial cells and brain lateralization in mice // *Neuromodulation.* - 2008. - V. 11, No. 1. - P. 23-32.
 16. Koh K.B., Sohn S.-H., Kang J.I. et al. Relationship between neural activity and immunity in patients with undifferentiated somatoform disorder // *Psychiatry Research: Neuroimaging.* - 2012. - V. 202, No.3. - P. 252-256.
 17. Meador K.J., Loring D.W., Ray P.G. et al. Role of cerebral lateralization in control of immune processes in humans // *Ann Neurol.* 2004. V. 55, No. 6. P. 840-844.
 18. Mocsai A. J. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond // *Exp. Med.* - 2013. - V. 210, No. 7. - P. 1283-1299.
 19. Morton B.E. Left and right brain-oriented hemisphericity subjects show opposite behavioral preferences // *Front. Physiol.* - 2012. - V.3. - P. 407.
 20. Neveu P.J. The Production and Effects of Cytokines Depend on Brain Lateralization // *Neuroimmune Biology.* - 2008. - V. 6. - P. 549-563.
 21. Scapini P., Cassatella M.A. Social networking of human neutrophils within the immune system // *Blood.* - 2014. - V. 124, No. 5. - P. 710-719.
 22. Shen Y.-Q. et al. Interleukine-1beta and interleukine-6 levels in striatum and other brain structures after MPTP treatment: influence of behavioral lateralization // *J. Neuroimmunol.* - 2005. - V. 158, No.1-2. - P. 14-25.
 23. Shen Y.-Q. et al. Asymmetrical Distribution of Brain Interleukin-6 Depends on Lateralization in Mice // *Neuroimmunomodulation.* - 2005. - V. 12. - P. 189-194.
 24. Shin Y.O., Lee J.B. Leukocyte chemotactic cytokine and leukocyte subset responses during ultra-marathon running // *Cytokine.* - 2013. - V. 61. No.2. - P. 364-369.
 25. Shvydchenko I. et al. The functional features of neutrophils in sportsmen with different level of training loadings // *Immunology.* - 2012. - V. 137. Suppl.1. - P. 203-204.
 26. Shvydchenko I. et al. Effect of exercise on cytokine production by neutrophils. *Front. Immunol. Conference Abstracts: 15th International Congress of Immunology (ICI).* Doi: 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00491.
 27. Sugama K. et al. Urinary excretion of cytokines versus their plasma levels after endurance exercise // *Exerc. Immunol. Rev.* - 2013. - V. 19. - P. 29-48.
 28. Suzuki K. et al. Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise // *J. Appl. Physiol.* - 1996. - V. 81. - P.1213-1222.
 29. Walsh N.P. et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise // *Exerc. Immunol. Rev.* - 2011. - V. 17. - P. 6-63.
 30. Xin G., Su Y., Gao Y.L. et al. Lipopolysaccharide enhances asymmetrical production of cytokines and nitric oxide by left and right cerebral cortical microglial cells in BALB/C mice // *Cell Biochem. Funct.* - 2011. - V. 29, No.1. - P. 50-54.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и Администрации Краснодарского края, проект № 13-04-96560p_юг_a.

ПОЛУШАРНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ РЕАКТИВНЫХ ПЕРЕСТРОЕК МОЗГА ПРИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАГРУЗКАХ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ (фМРТ-исследования)

*Болдырева Г.Н. *, Жаворонкова Л.А. *, Шарова Е.В. *,
Дубровская Л.П. **, Корниенко В.Н. ****

* Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук,
**Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
*** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Научно-исследовательский институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко,
Москва, Россия
GBoldyreva@nsi.ru

Введение

Одним из аспектов изучения механизмов работы мозга является исследование его полушарной специфичности при осуществлении различного рода деятельности. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), отражающая изменение уровня оксигенации в активируемых участках мозга, позволяет получить точные маркеры включения различных церебральных структур при функциональных нагрузках.

В настоящей работе представлены обобщенные результаты исследования гемодинамических церебральных перестроек у праворуких здоровых людей при работе (сжатие-разжатие пальцев в кулак), выполняемой отдельно правой (ведущей) и левой (неведущей) рукой, т.е. при преимущественной активации доминантного или субдоминантного полушария. Проанализированы фМРТ-реакции при реальных и воображаемых движениях. В эксперименте с реальными движениями приняло участие 20 человек: 10 мужчин и 10 женщин, средний возраст 25.5+6.5 лет. В серии с представлением движений участвовали 13 человек: 6 мужчин и 7 женщин, средний возраст 24.5+5 лет. Определение ведущей руки прово-

дилось по опроснику Аннетт с выполнением двигательных проб. Каждый испытуемый давал информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом ИВНД и НФ РАН.

Материалы и методы

Исследования проводились в Институте нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко РАМН на МР-томографе *GEHealthcare* (США) с напряженностью магнитного поля 3Т. Использовалась блоковая парадигма, усреднялись результаты пятикратного применения каждой пробы. Данные фМРТ(+*BOLD* эффект) обрабатывались по программе *SPM8* в среде *Matlab7.0*.

В нашей предыдущей работе [1] анализ гемодинамических сдвигов при формировании реальных и воображаемых движений основывался на сопоставлении частоты встречаемости фМРТ-ответов в разных структурах мозга при этих видах двигательной нагрузки. В настоящем исследовании для выявления полушарной специфичности реактивных церебральных перестроек анализ фМРТ-ответов базировался на сопоставлении объема зон активации, регистрирующихся в разных структурах мозга при выполнении двигательных заданий правой или левой рукой. Для определения пространственного нахождения активированных зон (MNI координаты) и их объема (Vox) использовалось приложение *AutomatedAnatomicalLabeling (AAL)*. Были проанализированы индивидуальные и групповые фМРТ реакции на двигательные нагрузки. Анализ индивидуальных ответов проводился при уровне достоверности $p < 0.005$ (с *FWE*), групповых – при уровне достоверности $p < 0.001$ (без *FWE*). Сравнение ответов в разных мозговых структурах при выполнении двигательных проб правой и левой рукой осуществлялось с помощью парного t-теста (*pairedt-test*), учитывающего индивидуальные особенности гемодинамических церебральных перестроек исследуемых испытуемых.

Результаты и их обсуждение

Анализ среднегрупповых фМРТ-ответов при выполнении движения правой и левой рукой (рис. 1) выявил топографическое сходство основных зон активации, регистрирующихся в сенсомоторной области (прецентральная и постцентральная извилины) контралатерального по отношению к работающей руке полушария, дополнительной моторной зоне (медиальные отделы верхних лобных извилин) и в ипсилатеральном полушарии мозжечка. Можно отметить большую выраженность ответа в дополнительной моторной зоне, ответственной за подготовку к выполнению движения, и большее включение обоих полушарий мозжечка при работе неведущей, левой рукой.

Общий объем активации при работе правой рукой был несколько выше, чем левой (581 и 534 Vox, соответственно). Эти различия касались в основном объема активации соматосенсорной зоны (135 и 92 Vox, соответственно). Объем активации дополнительной моторной зоны при работе как правой, так и левой рукой был больше в контралатеральном полушарии по сравнению с ипсилатеральным: при правосторонней нагрузке – 60 и 25 Vox, при левосторонней – 53 и 30 Vox, соответ-

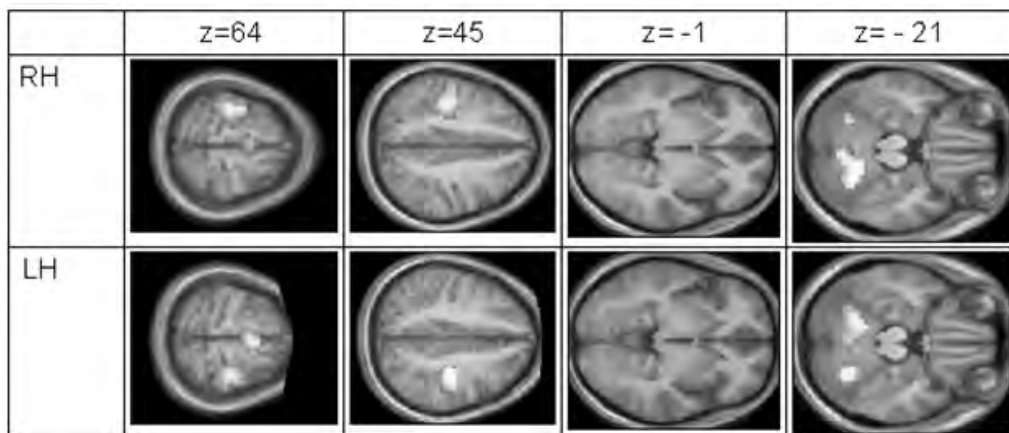


Рис. 1. Усредненные по группе фМРТ-ответы, наложенные на усредненное по группе T1-изображение мозга, при выполнении движения: RH – правой, LH – левой рукой. N=20, $p < 0,001$, $T > 3,58$

ственно. Объем активации мозжечка в ипсилатеральном полушарии при право- и левосторонней нагрузке имел близкие значения – 208 и 186 Vox, а в контралатеральном полушарии был больше при работе левой рукой – 44 Vox, чем правой – 12 Vox. Последний факт отражает меньшую полушарную специализацию мозжечка при левосторонней нагрузке.

Использование парного t-теста показало, что наиболее значимыми различиями характеризуется контралатеральная по отношению к работающей руке сенсомоторная зона в виде ее большей активации при работе правой рукой по сравнению с левой. Различий в активации ипсилатеральной сенсомоторной зоны при право- и левосторонней нагрузке не было выявлено. Важно подчеркнуть, что использование парного t-теста при анализе индивидуальных фМРТ позволило обнаружить различия в активации при работе правой и левой рукой в структурах, которые не были выявлены при групповом анализе данных. Было установлено, что в контралатеральном полушарии при правосторонней нагрузке дополнительно активируется нижняя теменная извилина, прилегающая к основному фокусу активации, а при левосторонней – верхняя лобная извилина. фМРТ-ответы островковой зоны и скорлупы в контралатеральном полушарии были более интенсивными при работе левой рукой по сравнению с правой. Активация таламических структур контралатерального полушария также была большей при левосторонней нагрузке.

Таким образом, сопоставление реактивных перестроек при право- и левосторонних двигательных пробах показало, что наряду с топографическим сходством основных корковых фМРТ-ответов были обнаружены признаки неидентичности структурного обеспечения этих видов движения. Это выразилось в большей диф-

фузности фМРТ-ответов при работе левой рукой, что может быть обусловлено менее автоматизированным характером выполнения этой двигательной пробы.

При мысленном представлении выполнения движений включение в реакцию разных структур мозга резко варьировало. Анализ усредненных по группе фМРТ-ответов (рис. 2) показал, что в отличие от реального движения при представлении выполнения двигательной задачи как правой, так и левой рукой отмечалось билатеральное включение сенсомоторной зоны, более выраженное в ипсилатеральном полушарии. При представлении движений правой рукой в контралатеральном полушарии выявлялись дополнительные зоны активации в теменной и лобной коре (обозначено стрелками на рис. 2). Резко ослабевал ответ в мозжечке, особенно при представлении движений левой рукой. Это ослабление было обусловлено отсутствием моторного компонента выполнения данного задания.

В целом представление движения правой рукой сопровождалось более интенсивной реакцией мозга по сравнению с левой. Однако статистическая обработка результатов на данном этапе работы не выявила достоверность отмеченных различий, что может быть объяснено недостаточным объемом исследуемой выборки испытуемых.

Использование парного t-теста показало, что представлению движений, выполняемых левой рукой, в большей степени, чем при правосторонней нагрузке сопутствовало включение ассоциативных зон – медиальная часть теменных из-

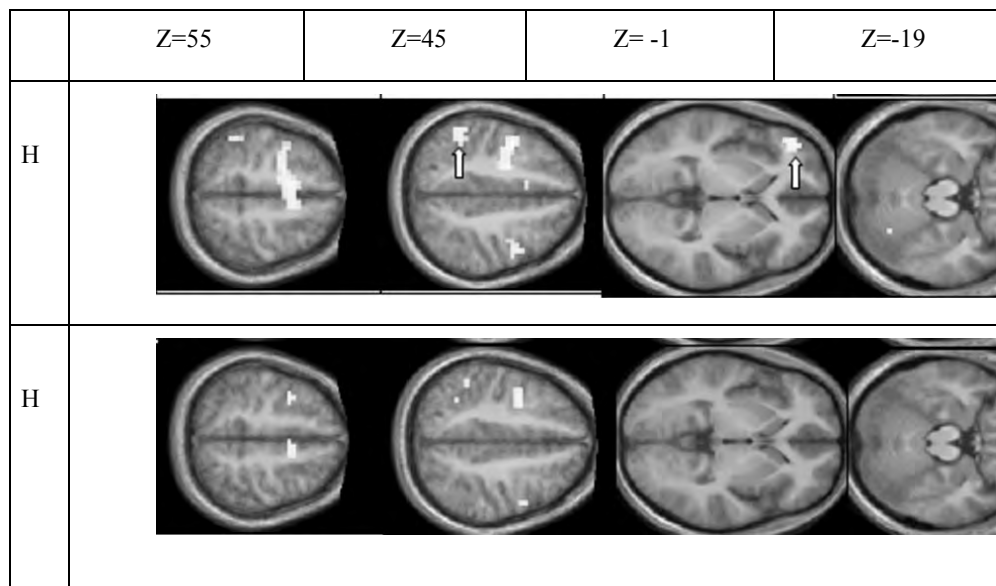


Рис. 2. Усредненные по группе фМРТ-ответы, наложенные на усредненное по группе T1-изображение мозга, при представлении выполнения движения: RH – правой, LH – левой рукой. N=13, $p < 0,005$, $T > 3,05$

вилины, находящаяся в межполушарной щели – предклинье справа и слева. Характерным при этой двигательной парадигме было большее, чем при реальных движениях включение в реактивный процесс лобных долей. Это согласуется с данными ряда авторов об участии этих отделов мозга в имитации двигательной нагрузки [2,3]. Причем в наших исследованиях было обнаружено, что если при представлении движения правой рукой в реактивный процесс включалась лобная область только левого полушария, то при более сложной левосторонней нагрузке наблюдалась активация лобных отделов с обеих сторон. Наряду с усилением активации лобных долей, представление движений как правой, так и левой рукой сопровождалось ослаблением, по сравнению с реальным выполнением движения, активации таламуса контралатерального полушария. Это может отражать принадлежность таламических структур к системе обеспечения реальных движений.

В целом фМРТ-ответ при воображаемых движениях левой, неведущей у исследуемых нами праворуких испытуемых рукой по сравнению с правой, так же как и при реальных движениях, носил более диффузный характер, включая в себя большее количество ассоциативных зон коры мозга.

Выводы

1. Полученные нами данные статистической обработки результатов исследования реактивных гемодинамических перестроек мозга с использованием парного t-теста свидетельствуют о том, что особенности структурного обеспечения двигательных реакций, в частности его полушарная специфичность, определяются степенью сложности исследуемых двигательных парадигм и разным включением моторных и когнитивных программ в их реализацию.

2. Обнаруженные особенности фМРТ-реакций при реальных и воображаемых движениях, выполняемых отдельно правой и левой рукой, могут рассматриваться в качестве эталона для оценки характера и степени нарушения функциональной анатомии мозга больных с двигательными расстройствами.

Литература

1. Болдырева Г.Н. и др. Структурно-функциональные особенности работы мозга при выполнении и представлении двигательных нагрузок у здоровых людей (ЭЭГ и фМРТ исследования) // Журн. высш. нервн. деят. - 2013. - Т.63, №3. - С. 316-327.
2. Yuan H. et al. Negative Covariation between Task-related Responses in Alpha/Beta-Band Activity and BOLD in Human Sensorimotor Cortex an EEG and fMRI Study of Motor Imagery and Movement // NeuroImage. - 2010. - V.49, No.3. - P. 2596-2604.
3. André J.S. Motor imagery of complex everyday movements. An fMRI study // NeuroImage. - 2007. - V. 34, No. 2. - P. 702-713.

Работа выполнена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-04-12061-офи-М-2013) и Российского гуманитарного научного фонда (проект № 11-06-01-060).



ВЗАИМОСВЯЗЬ МОТИВАЦИИ УСПЕХА И БОЯЗНИ НЕУДАЧИ С АГРЕССИВНОСТЬЮ И УРОВНЕМ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОДРОСТКОВ

Боравова А.И.

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия

Введение

Одним из важнейших регуляторов поведения и деятельности человека является мотивационная сфера. Термином «мотивация» обозначается система факторов, предопределяющих поведение (потребности, мотивы, цели, намерения и др.), а также динамический процесс внутреннего психологического и физиологического управления поведением, который включает его инициацию, направление, организацию и поддержку [3]. Ответ на вопрос о мотивации поступков сводится к выявлению и описанию причин устойчивых изменений поведения. Причинное объяснение поступков является одним из вопросов мотивации деятельности. У человека есть два разных мотива, функционально связанных с деятельностью, направленной на достижение успеха. Это две независимые мотивационные тенденции: стремление к успеху и стремление избежать неудачи. Преобладание одной из тенденций качественно меняет всю стратегию поведения личности. Мотив достижения отражает потребность личности всеми доступными средствами достичь цели, добиться желаемого результата. Мотивация избегания неудачи рассматривается как выработанный в психике механизм избегания ошибок, неудач. Потребность в достижении включает необходимость преодолевать препятствия и добиваться высоких показателей; совершенствоваться; соперничать и опережать других; повышать уровень своих возможностей и тем повышать самоуважение. Достижение цели это столкновение с препятствием. Способность достичь поставленной цели, преодолеть какое-либо препятствие иногда порождает агрессивные действия. Агрессивность личностно характеризует человека, определяет его отношение к людям. В порождении и регулировании агрессивного поведения рассматриваются две различные мотивационные тенденции. Тенденция к агрессии



выступает в виде склонности человека оценивать многие ситуации и действия других как угрожающие ему и реагировать на них собственными агрессивными действиями. Индивидуальная предрасположенность оценивать собственные агрессивные действия как нежелательные, вызывающие сожаление и угрызания совести, представляет тенденцию к подавлению агрессии.

В выяснении физиологической сущности индивидуальных особенностей эмоциональной сферы человека важное место занимает изучение медленных потенциалов головного мозга [1]. Известно, что в регуляции процессов мотивационного возбуждения и эмоционального напряжения принимают участие медленные потенциалы. Показано, что уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга отражает индивидуальные особенности общего и локального уровней энергозатрат, связанных с возрастом и с функциональными состояниями, например, со стрессом [6, 7, 8].

Задачи настоящей работы включали: 1) изучение влияния мотивационной тенденции достижения на показатели агрессивности и 2) в изучение взаимозависимости этих факторов от уровня постоянного потенциала головного мозга в раннем подростковом возрасте.

Испытуемые и методы

Были обследованы школьники (30 человек) 7–8 классов общеобразовательной школы Москвы. Средний возраст составил $13,3 \pm 0,7$ лет (12–14 лет), мальчиков было 12, а девочек 18 человек. В проведенный анализ включены только праворукие испытуемые. Данная выборка соответствует ранее изучавшейся в нашей работе, посвященной нейрофизиологическому анализу агрессивности [1].

Психологическое тестирование

Использовался Тест Басса–Дарки совместно с личностными тестами психических состояний: проводилась оценка уровня тревожности по Ч. Спилбергеру, оценка эмоциональной неустойчивости подростков по Г. Айзенку, проективная методика в виде компьютерной версии цветового теста Люшера в дихотомическом режиме выбора (Н.Н. Страхов, Г.Ф. Страхова). Мотивация успеха и боязни неудачи определялась с помощью опросника А.А. Реана [5].

Регистрация уровня постоянного потенциала (УПП)

УПП у подростков измеряли на 5-канальном приборе «Нейроэнергокартограф» с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов. Активные электроды размещали на голове по схеме 10x20, референтный электрод – на запястье правой руки.

Расположение электродов: вдоль сагиттальной линии – нижне-лобное (Fpz), центральное (Cz), затылочное (Oz) отведения; парасагиттально – височные отведения (T4(Td), T3(Ts)). Регистрация проводилась после мероприятий, направленных на элиминацию артефактов электродного и кожного происхождения. Расположение электродов указано по энцефалографической классификации, в круглых скобках приведены обозначения, использующие топографическое описание.

Рассчитывался усредненный (по 5-ти отведениям) УПП и межполушарная разность УПП в височных областях (Ts-Td). Высчитывался также локальный УПП: разность между УПП в какой-либо области и средним значением УПП.

По современным представлениям, на УПП влияют два фактора.

Первый фактор: состояние кислотно-основного баланса по обе стороны гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Возникающая разность потенциалов на границе ГЭБ зависит от интенсивности энергетического обмена в прилегающей к капиллярам нервной ткани, поскольку при увеличении энергетического метаболизма при интенсивной работе нервных клеток образуются ионы водорода и возникает разность потенциалов, обусловленная разностью концентраций водородных ионов в крови и нервной ткани. Возникающая на границе ГЭБ медленная электрическая активность в интегрированном виде может быть зарегистрирована на поверхности головы.

Второй фактор: скорость кровотока. Теоретические представления основаны на уравнении Гельмгольца–Смолуховского по расчету так называемого дзета-потенциала, а также современных представлениях о деформации потоком крови сосудистой стенки, сопровождающейся изменением электрических характеристик сосудов и капилляров. Эти потенциалы можно зарегистрировать при расположении электродов вдоль крупных сосудов, таких как средняя мозговая артерия или сагитальный синус. Современное представление о происхождении УПП изложено в работах [8, 9].

Результаты и их обсуждение

По количеству набранных баллов испытуемые были разделены на две группы. В первую вошли те, у кого диагностировалась боязнь неудачи, а также тенденция мотивации на неудачу (14 человек). Вторая состояла из школьников (16 человек), у которых количество баллов соответствовало тенденции мотивации на успех или наблюдалось наличие отчетливого полюса надежды на успех (рис. 1). Чем большую сумму баллов набирает испытуемый, тем больше у него выражена мотивация на достижение успеха.

Как видно на рис. 1, среднегрупповые показатели агрессивности, полученные с помощью теста Басса–Дарки, выше в группе с мотивацией на неудачу, чем в группе с мотивацией на успех.

Результаты регрессионного анализа указывают на то, что из всех индексов, полученных в тесте Басса–Дарки на агрессивность, на индивидуальные показатели теста мотивации успеха и боязни неудачи сильное влияние оказывает лишь индекс враждебности (парциальная корреляция: $-0,480331$; $R^2: 0,394636$; $p < 0,009681$). Индекс враждебности складывается из переменных *обида* и *подозрительность*. Как показало распределение средних значений этих переменных в группах, различающихся по мотивации, при установке на неудачу значения всех переменных статистически достоверно выше. Для индекса враждебности уровень значимости равен $p = 0,0004$, для переменной «подозрительность» $p = 0,00005$, для переменной «обида» $p = 0,047$ (критерий Манна–Уитни при $p < 0,01$ и $p < 0,05$). Сравнение сте-

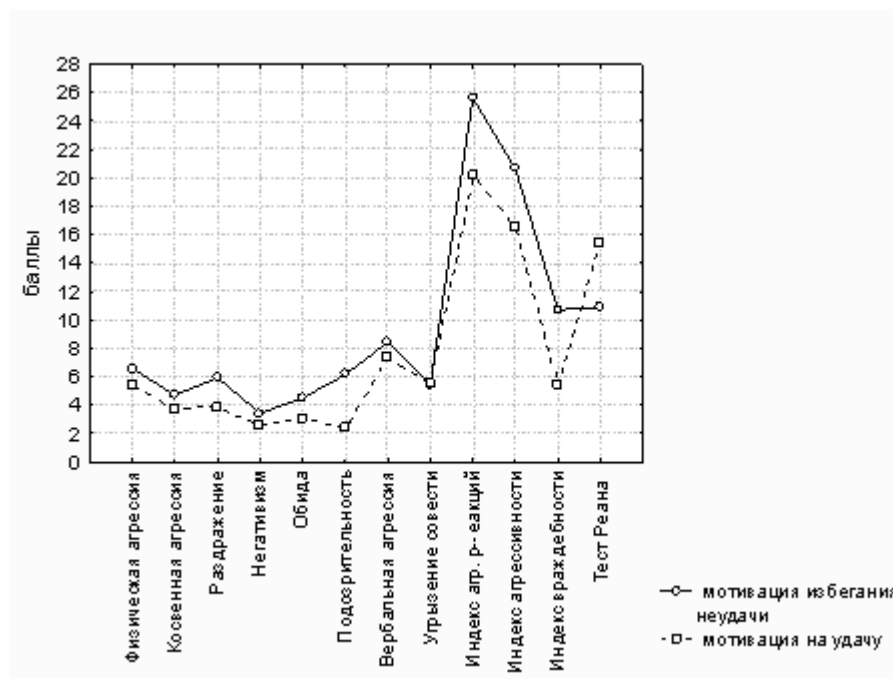


Рис. 1. Сравнение средних показателей теста Басса–Дарки между группами с мотивацией избегания неудачи и мотивацией на успех

пени влияния активности регистрируемых областей на индекс враждебности с помощью регрессионного анализа показало сильное влияние только локального уровня постоянного потенциала правой височной области, соответствующего разности между значениями УПП височного отведения справа и усредненным УПП всех отведений активности (парциальная корреляция: 0,446542, $p < 0,017$).

Результаты корреляции между индивидуальными показателями враждебности и мотивации с данными УПП доказывают существование статистически значимой умеренной зависимости. Как следует из табл. 1, указанная связь наблюдается не только между локальным УПП правой височной области и индексом враждебности, но и его составляющей – обидой. Между УПП и данными теста мотивации на успех/неудачу прослеживается обратная зависимость.

Выявляется прямая зависимость локальных УПП правой височной области (Td) с индивидуальными значениями вербальной агрессии и со значениями выраженности негативизма и обиды (табл. 2).

С целью выявления влияния двух изучаемых нами факторов – уровня агрессивности и разнонаправленности мотивации на обнаруженные взаимозависимые переменные были сформированы две группы по индексу агрессивности. При этом

Таблица 1
Коэффициенты корреляции Спирмена между индивидуальными показателями теста Реана, переменными теста Басса–Дарки и локальными УПП затылочной и височной областей (уровень значимости коэффициентов корреляции $p < 0,05$)

Переменные	Обида	Подозрительность	Индекс враждебности	Тест Реана
Обида		0,62	0,84	- 0,4
Подозрительность	0,62		0,9	-0,63
Индекс враждебности	0,84	0,9		- 0,62
Тест Реана	- 0,4	- 0,63	- 0,62	
Локальный УПП в затылочном отведении		- 0,4		0,41
Локальный УПП в правом височном отведении	0,41		0,37	- 0,38

Таблица 2
Коэффициенты корреляции Спирмена между УПП правой височной области и переменными теста Басса–Дарки на агрессивность (уровень значимости коэффициентов корреляции $p < 0,05$)

УПП	Физическая агрессия	Негативизм	Обида	Вербальная агрессия
УПП (Td)	0,46			0,42
Локальный УПП (Td)	0,48	0,42	0,41	0,41

в одну были включены испытуемые неагрессивные, а в другую вошли подростки с уровнем агрессии, соответствующим нормально допустимым и повышенным значениям. Первая состояла из 16 человек, вторая – из 14 человек.

На рис. 2 представлено сравнение средних значений переменных в группах, различающихся по агрессивности и направленности мотивации, с помощью многофакторного дисперсионного анализа. Видно, что у более агрессивных испытуемых наблюдаются более высокие среднегрупповые значения индекса агрессивности, индекса агрессивных реакций, степени выраженности вербальной агрессии, однако по сравнению со всеми другими группами наибольшие показатели наблюдаются при мотивации на успех. Индекс враждебности, наоборот, ниже при мотивации достижения успеха, в подгруппах агрессивных он несколько выше, а наибольшая его величина отмечается у агрессивных при мотивации избегания неудачи.

В этих же подгруппах, образованных в зависимости от мотивации и агрессивности, получено распределение выраженности таких эмоционально личностных характеристик как интроверсия /экстраверсия и эмоциональная устойчивость – неустойчивость (нейротизм), а также локальной активности правой височной области (рис. 3).

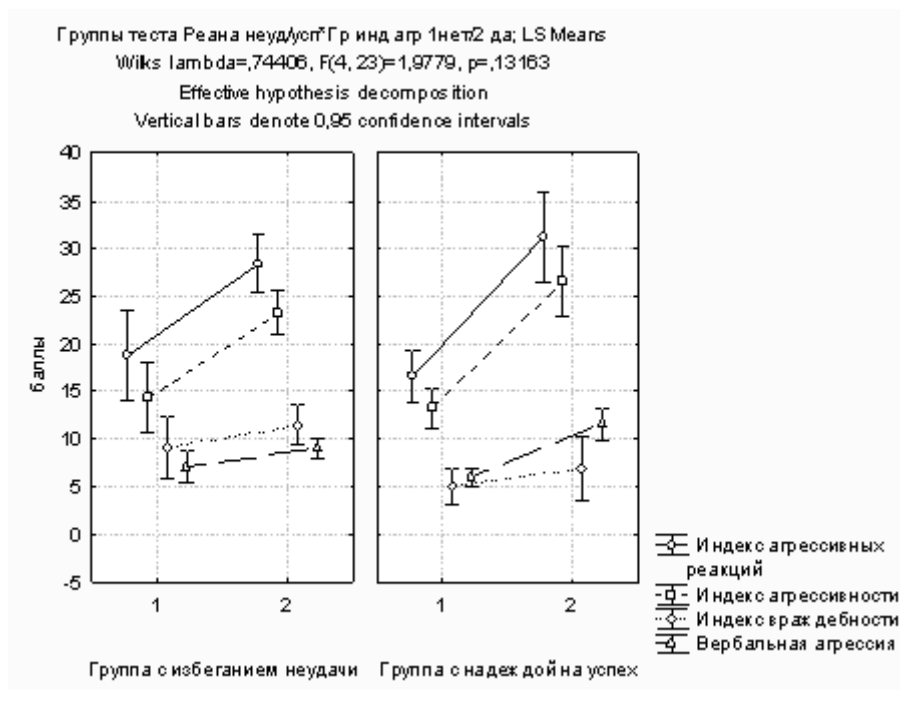


Рис. 2. Соотношение усредненных показателей индексов теста Басса–Дарки на агрессивность в группах с мотивацией избегания неудачи и мотивацией на успех с разделением испытуемых на подгруппы неагрессивных (1) и агрессивных (2)

Что касается интроверсии/экстраверсии следует отметить, что наибольший уровень экстраверсии, соответствующий значительной степени выраженности, имеет место в подгруппе агрессивных с мотивацией на успех. Отмеченное свойство статистически значимо ($p < 0,004$, $p < 0,03$) отличает их от всех остальных подгрупп, которые также относятся к экстравертам, но представляют умеренных экстравертов, при этом максимальные значения умеренной экстраверсии наблюдаются в подгруппе агрессивных с мотивацией избегания неудачи. Показатели нейротизма у испытуемых с мотивацией на успех достоверно ниже ($p < 0,0001$, $p < 0,001$, $p < 0,015$). В соответствии с оценочной таблицей они относятся к субъектам с высокой эмоциональной устойчивостью (8–9,5 баллов). У испытуемых с мотивацией боязни неудачи в подгруппах неагрессивных и агрессивных отмечается высокая эмоциональная неустойчивость (15–16 баллов) [4].

При мотивации достижения успеха в подгруппе агрессивных имеет место наибольший уровень локального УПП в Td а в подгруппе неагрессивных отмечаются наименьшие значения локальный УПП в Td. Различия достоверны ($p < 0,007$). В группе с мотивацией боязни неудачи независимо от агрессивности уровни локального УПП в правой височной области статистически не различаются. Вместе с

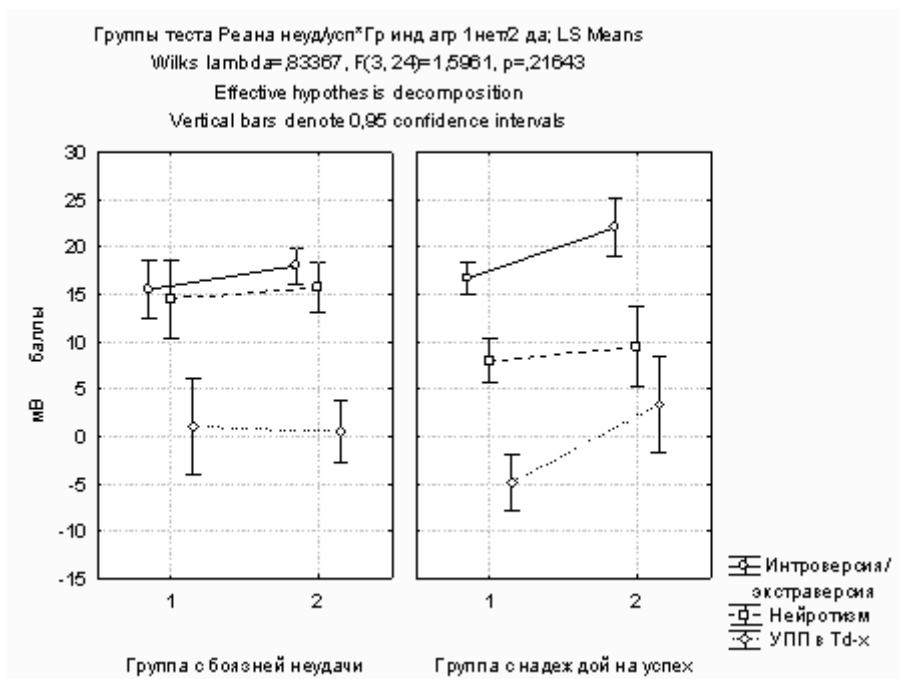


Рис. 3. Распределение усредненных показателей подросткового теста Г. Айзенка на выявление особенностей темперамента и локального уровня активности по УПП в правой височной области в подгруппах неагрессивных (1) и агрессивных (2) испытуемых с разной направленностью мотивации достижения

тем, их значения достоверно значимо выше по сравнению с подгруппой неагрессивных с надеждой на успех ($p < 0,045$ и $p < 0,015$).

Известно, что комплекс различных внешних и внутренних факторов влияет на формирование мотива агрессивного поведения. Имеет значение не только наличие потенциально конфликтной ситуации, но и чувствительность субъекта к возникшим обстоятельствам, значение опыта эмоционально тяжелых переживаний своей неудачи с чувством безысходности и утраты надежд в достижении определенной цели. Ранее нами было показано, что у подростков данной выборки доминирует вербальная агрессия. Вербальная агрессия – это типичная форма агрессивного поведения в подростковом возрасте. Она отражает дисгармонию внутриличностного развития подростка и его социальное неблагополучие. Такие черты характера как импульсивность, вспыльчивость, стремление доминировать порождают напряженность в отношениях, вызывают враждебные отношения с окружающими. Изучение эмоционально личностных особенностей школьников указывает на прямую зависимость уровня агрессивности и враждебности от сте-

пени выраженности экстраверсии, нейротизма. Установлено, что риск агрессии возрастает у подростков, отличающихся высокой эмоциональной неустойчивостью и значительной выраженностью экстраверсии [1].

В настоящей работе обнаружено сочетание наибольшей выраженности вербальной агрессии с более высокой степенью экстраверсии и локальной активностью правой височной области. Височные доли отвечают за устойчивость настроения, понимание и владение языком, распознавание социальных кодов (выражение лица и голосовые интонации), а также за хранение наших переживаний. Вербальная агрессия наряду с косвенной агрессией и проявлениями негативизма представляет основу психологического воздействия с многообразными разновидностями принуждения и выражает негативные чувства через форму (крик, визг) или через содержание (оскорбления, ругань, распускание слухов) речи. Экстраверсия в противоположность интроверсии соответствует обращенности внимания человека на то, что происходит вокруг. Кроме того, найдено, что с повышением мотивации достижения успеха выраженность враждебности снижается, хотя в подгруппах агрессивных подростков независимо от мотивационной направленности показатели несколько выше, чем в подгруппах неагрессивных. Выявленное соотношение степени выраженности враждебности и его составляющей – обиды сочетается с оценками нейротизма, которые при мотивации избегания неудачи соответствуют умеренной экстраверсии и достоверно отличаются от значений в противоположных группах. При мотивации достижения успеха и у агрессивных и неагрессивных подростков его значения соответствуют высокой эмоциональной стабильности.

Принимая во внимание тот факт, что при мотивации достижения успеха более выраженной агрессивности сопутствует невысокая враждебность, можно предположить, что в данном случае повышенная агрессивность несет конструктивное начало. В противоположность этому усиленная агрессивность при мотивации боязни неудачи является деструктивной, поскольку ей сопутствует высокий уровень враждебности [2].

Враждебность – реакция отношения, которой сопутствуют негативные чувства и негативная оценка людей и событий, включающие обиду и подозрительность. Обида – это зависть и ненависть к окружающим за действительные и вымышленные действия. И если враждебные намерения вербализуются, то приобретают форму негативных и уничижительных высказываний. В то же время враждебность, подозрительность это и средство защиты ребенка от мнимой угрозы «нападения». Эмоциональная неустойчивость, показанная в данной работе у подростков с преобладанием мотивации боязни неудачи, указывает на преобладание восприимчивости к стимулам, вызывающим беспокойство, и объясняет выраженность настороженности, подозрительности и как следствие неумение сотрудничать, избегание социальных контактов.

Полученные результаты указывают на роль активности правой височной области в механизме регуляции эмоций успеха-неуспеха, участвующих в процессе регуляции деятельности. Мотив достижения успеха связан с продуктивным выполнением деятельности, а мотив избегания неудачи – с тревожностью и защитным поведением.

Выводы

1. У подростков 12–14-летнего возраста, учащихся 7–8 классов общеобразовательной школы, мотивация достижения успеха и боязнь неудач статистически значимо соотносится с враждебностью, включающей обиду и подозрительность.
2. При мотивации на боязнь неудачи значения показателей агрессивности выше, чем при мотивации на достижения успеха.
3. Уровень мотивации находится в обратной зависимости от локального уровня постоянного потенциала правой височной области. При мотивации на достижения успеха локальный УПП в правой височной области ниже, чем при мотивации избегания неудач.
4. Наименьшие значения локального УПП в правой височной области наблюдаются в подгруппе неагрессивных подростков с надеждой достижения успеха. Наибольшая активность в правой височной области регистрируется у подгруппы агрессивных подростков.

Литература

1. Боровова А.И., Галкина Н.С., Фокин В.Ф. Особенности УПП головного мозга при подростковой агрессии // Асимметрия. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 39-50.
2. Кузнецова С.О., Абрамова А.А. Психологические особенности агрессивности в подростковом возрасте: Электронный ресурс // Психологическая наука и образование psyedu.ru. – 2014. – №1.
3. Немов Р.С. Психология: Учебник для студентов высш. пед. учеб. заведений. Кн.1. – М.: изд-во Просвещение. – 1995. – 567 с.
4. Ратанова Т.А., Шляхта Н.Ф. Психодиагностические методы изучения личности: Учебное пособие. – М.: Московский психолого-социальный институт: Флинта. – 2000. – 264 с.
5. Реан А.А. Практическая психодиагностика личности: Учебное пособие. – СПб.: изд-во С.-Петербург. ун-та. – 2001. – 224 с.
6. Городенский Н.Г., Шармина С.Л. Динамика межполушарной асимметрии УПП головного мозга и мотивация достижения успеха у детей старшего дошкольного возраста: Механизмы структурной, функциональной и нейрохимической пластичности мозга: Материалы конференции НИИ мозга, РАМН. – 1999. – С. 23.
7. Пономарева Н.В. и др. Анализ корреляции между нейрофизиологическими показателями и уровнем гормона стресса кортизола при нормальном старении анализ корреляции между нейрофизиологическими показателями и уровнем гормона стресса кортизола при нормальном старении // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1999. – № 3. – С. 46-48.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. – М.: Антикдор. – 2003. – 287 с.
9. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кунцевич Г.И. Электрофизиологические корреляты скорости движения крови по средней мозговой артерии здорового человека // Вестник РАМН. – 2013. – №10. – С.57-60.

РОЛЬ СИММЕТРИЧНОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРОВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ В ВЫБОРЕ МЕТОДА ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Бородулина И.В., Гуца А.О., Федин П.А., Шварц П.Г.

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,

Москва, Россия

uor Pavel@mail.ru

Введение

Функциональные нарушения мочеиспускания являются типичным проявлением большинства неврологических заболеваний и наблюдаются у 10–90% больных в зависимости от характера и распространенности поражения нервной системы. Эти расстройства носят функциональный характер и являются отражением процессов, происходящих в нервной системе. Одним из наиболее перспективных нефармакологических методов лечения нейрогенных расстройств мочеиспускания является электростимуляция и нейромодуляция мочевого пузыря и мышц тазового дна.

Наиболее перспективным направлением в электростимуляции нижних мочевых путей является чрезкожная электростимуляция нервов (TENS). Различают надлобковую (Fall M. et al., 1984), дерматомов S2-S3, пенильную/клиторальную (Nakamura M., 1984, Kirkham A.P., 2001), тиббиальную (McGuire E.J., 1983) и пудендальную (Vodusek D.B., 1988) виды электростимуляции. Метод отличается малой (игольчатые электроды) или неинвазивностью (пластинчатые электроды), простотой выполнения и портативностью оборудования. Несмотря на это механизм действия данного метода лечения до настоящего времени вызывает много споров.

Целью исследования было определение роли функциональной асимметрии корковых и подкорковых центров мочеиспускания на этапе восстановления функций нижних мочевых путей у больных, перенесших ишемический инсульт.

Испытуемые и методы

Было обследовано 35 больных (мужчин – 14, женщин – 21) в возрасте от 63 до 79 (среднее значение – $72 \pm 12,3$ года). Из них 12 перенесли ишемический инсульт (ИИ) в лобной доле слева, 10 – страдали мультиинфарктной гипертензивной энце-

фалопатией (МИГЭ), у 13 была выявлена субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (САЭ) с выраженным лейкоареозом. Исследование ССВП с nn. pudendidexteretsinister и nn. pudendidexteretsinister проводили на приборе Viking Select (Nicolet, США) по стандартной методике, регистрировали корковый и периферический ответы. При стимуляции n. pudendus пластинчатые электроды устанавливали симметрично на две половины дорзальной поверхности пениса или клитора (в зависимости от пола пациента) поочередно, кроме этого использовали кольцевые пенильные электроды для стимуляции двух срамных нервов одновременно.

Исследование проводилось в 3 этапа. 1-й этап – нейроанатомический – включал определение зон головного мозга, на которые может воздействовать метод тибиальной стимуляции. Наиболее подходящей моделью для изучения роли отдельных структур головного мозга в регуляции патологического мочеиспускания являются малые инфаркты головного мозга, размеры и локализацию которых регистрируют при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). В исследовании были включены 40 больных, перенесших ишемический инсульт, в т. ч. 21 мужчины и 19 женщин в возрасте от 31 до 75 лет (средний возраст – $56,8 \pm 13,5$ лет), имеющих нейрогенные расстройства мочеиспускания. МРТ головного проводили в режимах T1 и T2 на приборе SiemensSymphony (1,5 Тл) с определением локализации очагов ишемии. Регистрировали сторону поражения (слева, справа), поражения коры головного мозга по полям Бродмана (Brodmannarea – BA). 2-й этап исследования – нейрофизиологический.

Целью нейрофизиологической составляющей исследования было изучение афферентного и центрального звеньев регуляции мочевого функции методом соматосенсорных потенциалов (ССВП) nn. pudendidexteretsinister у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью на фоне острой и хронической ишемии головного мозга. Результаты, полученные при проведении соматосенсорных потенциалов (ССВП) nn. pudendidexteretsinister на приборе Viking, Nicolet сравнивали с показателями, полученным при выполнении аналогичных исследований nn. tibialisposteriordexteretsinister. Полученные результаты легли в основу выбора метода электролечения (тибиальная или пудендальная нейромодуляция), а также стороны стимуляции (левый, правый или оба нерва одновременно).

3-й этап – электростимуляция нижних мочевых путей. Выяснив особенности нервной проводимости структур центральной нервной системы в каждом отдельном случае с помощью метода ССВП, происходит выбор метода лечения. Для стимуляции тибиального и срамного нервов мы использовали прибор Biobravo®, (MTR + Vertriebs GmbH Германия). Для тибиальной стимуляции у 10 пациентов с МИГЭ использовали программу № 3 с параметрами стимуляции: частота импульсов – 30 Hz, длительность импульсов – 200 мсек, амплитуда – от 5 до 25 мА в зависимости от ощущения стимула больным. Использовали поверхностные накожные электроды. Больные получали от 10 до 20 сеансов нейромодуляции с периодичностью 1 раз в 7 дней.

Для пудендальной электростимуляции у 12 больных, перенесших ИИ и 13 больных, страдающих САЭ, использовали программу № 5 с параметрами стимуляции:

частота импульсов – 3–40 Hz, длительность импульсов – 250–200 мсек, амплитуда – от 5 до 25 мА в зависимости от ощущения стимула больным. Оценка симптомов в динамике производилась дневником мочеиспускания и шкалой силы позыва.

Результаты и их обсуждение

При нейроурологическом обследовании выявлены следующие синдромы и единичные (изолированные) симптомы нижних мочевых путей (СНМП): ноктурия у 2-х больных, псевдодиссинергия у 1-го больного, снижение сократительной активности детрузора (СССД) у 7 больных, острая задержка мочи у 4-х больных, нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ) у 17 больных, и смешанная симптоматика у 9 больных. У больных с ноктурией выявлялись очаги ишемии в области предклинья (ВА 19), левых отделах варолиевого моста и островка Рейля справа, отмечался выраженный лейкоареоз. У больного с псевдодиссинергией выявлены очаги в прецентральной извилине (ВА 44) и нижних отделах теменной доли (ВА 40) справа на фоне лейкоареоза. У больных с СССРД выявлены очаги в парагипокампальной извилине (ВА 34) и области клина (ВА 19) слева, средней лобной (ВА 6) и нижнетеменной (ВА 40) извилинах слева, лентикулярном ядре слева, коре предклинья слева, таламусе с обеих сторон, островке Рейля (ВА 13), прецентральной извилине справа (ВА 44), нижней лобной извилине (ВА 47) справа, лучистом венце с обеих сторон. ОЗМ отмечалась при поражении средней височной извилине (ВА 21) справа и лентикулярном ядре справа, зонах Бродмана ВА 6, ВА 13, ВА 44, ВА 47, ВА 21, ВА 9 справа. В ряде наблюдений отмечался лейкоареоз с преобладанием среднего и заднего. НДГ была выявлена у больных с единичными очагами в лентикулярном ядре слева, зонах Бродмана ВА 6, ВА 13, ВА 44, ВА 9, ВА 32, ВА 8, ВА 10, ВА 47, ВА 40, ВА 41, subcallosalgyrus слева, продолговатом мозге и мозолистом теле слева, а также в редких случаях ВА6, ВА 8, ВА 10 справа, передней доле мозжечка, центральных отделах варолиевого моста и лентикулярном ядре справа и задней доле мозжечка слева и справа.

Смешанная (ирритативная и обструктивная) симптоматика выявлялась при сочетанном поражении левой передней с правой задней долями мозжечка; сочетанным поражением в зонах Бродмана ВА6, ВА8 справа и ВА13, ВА47 слева; лентикулярного ядра слева с переходом на бедро внутренней капсулы в сочетании с очагами в левых отделах ствола мозга; ВА19 и ВА41 слева с многочисленными очагами в обоих полушариях большого мозга и лейкоареозом; ВА 6, ВА 47, ВА40 справа и ВА 13, ВА 44, ВА 41, ВА21 слева; двустороннем поражении таламуса и лентикулярного ядра; ВА 40 справа, ВА 19 и передней доли мозжечка слева.

Одностороннее ишемическое поражение различных отделов головного мозга слева в большинстве случаев (65%) приводило к возникновению ирритативной симптоматики, в то время как преимущественное поражение структур мозга, расположенных справа (87%) к обструктивным симптомам. Восстановление функций мочевого пузыря при правостороннем поражении проходило в течение острого и раннего восстановительного периода, что косвенно указывало на парность центров (моторных), отвечающих за сократительную активность детрузора. Вос-

становление функции накопления мочи при левостороннем поражении головного мозга в 50% случаев не происходило, что указывало на левостороннюю локализацию центров, тормозящих сократительную активность детрузора. Асимметрия выявлена лишь на корковом уровне регуляции нижних мочевых путей. Сочетание левосторонних с правосторонними поражениями, наблюдаемых у больных с повторными инсультами сопровождалось сочетанием обструктивных и ирритативных симптомов (93%). Частота возникновения и выраженность СНМП возрастает при наличии распространенного лейкоареоза.

Полученные результаты легли в основу выбора метода электролечения (тибиальная стимуляция при моторных формах гиперактивного мочевого пузыря или пудендалная нейромодуляция при сенсорных формах), а также продолжительности курса лечения (лобные повреждения, включая передний лейкоареоз – длительное лечение до 6 месяцев, стволовые и подкорковые очаги ишемии - короткие курсы по 10–15 сеансов).

В результате исследования у больных САЭ было отмечено увеличение латентности коркового ответа ($51,4 \pm 10,9$ мсек) и времени центрального проведения, корковый ответ выделен лишь у 8 пациентов (60%) при стимуляции как nn. pudendodexteretsinister, так и nn. pudendodexteretsinister. У этих больных при использовании кольцевых электродов периферические ответы практически не выделялись. Было выявлено увеличение латентности пиков L37, P37 и N45 и времени центрального проведения (ЦВП). У пациентов с МИГЭ корковый ответ выделен лишь при использовании поочередной стимуляции справа и слева у 10 пациентов (100%), отмечалось уменьшение амплитуды коркового пика. В группе ИИ было отмечено увеличение латентности (42,9 мсек) и снижение амплитуды ответа (2,5 мкВт). Периферические ответы не выделялись, следовательно, не возможно было определить и время ЦВП. На периферии отмечалась выраженная асимметрия при стимуляции правого и левого большеберцовых и срамных нервов.

Выраженность изменений на ССВП при стимуляции n. pudendussin/dex и nn. pudendodexteretsinister, свидетельствует о различных изменениях проведения нервных импульсов при ИИ, МИГЭ, и САЭ, что позволяет предположить различные механизмы формирования схожих на первый взгляд нарушений мочеиспускания при каждом конкретном заболевании.

При ИИ и МИГЭ в лобной доле необходимо стимулировать неизменную, противоположную ишемическому поражению сторону (левый срамной нерв стимулируется при левостороннем ИИ и левый большеберцовый нерв при лакунарном инфаркте слева). При невозможности установить точную связь конкретного инфаркта с развитием нарушений мочеиспускания (МИГЭ) рекомендуется стимуляция обоих большеберцовых нервов. Результаты симметричного увеличения ЦВП при САЭ указывают на необходимость стимуляции обоих пудендалных нервов, т.к. данное повреждение сопровождается, как правило, гиперсенсорной формой гиперактивного мочевого пузыря.

Эффект от стимуляции в виде уменьшения выраженности ирритативной симптоматики на 2/3 отмечен у 9 (90% при использовании тибальной нейромодуля-

ции) больных с моторной и 18 (72% при использовании пудендальной стимуляции) больных с гиперсенсорной формами ГАМП. Время наступления эффекта 3–4 сессия стимуляции. Побочных эффектов не отмечено. Производилось обучение больных методике самостоятельных электростимуляций в амбулаторном режиме.

Более выраженный эффект от тибиальной стимуляции, вероятно обусловлен воздействием на рефлексы, замыкающиеся на уровне ядра Баррингтона, а пудендальная стимуляция активирует участки коры больших полушарий. Наличие выраженного лейкоареоза затрудняет воздействие на корковые центры мочеиспускания.

Выводы

В настоящее время для симптоматического лечения пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания используется широкий арсенал методов электронейро/миостимуляции, различающихся по физическим свойствам и «точкам приложения» (непосредственное влияние на мышечный аппарат нижних мочевых путей или нервные центры и проводники, участвующие в контроле над работой мочевого пузыря и уретры).

К сожалению, до настоящего времени механизмы лечебного воздействия большинства видов стимуляции не раскрыты до конца. Еще меньше данных касается особенностей проведения электростимуляции мочевого пузыря при различных по патогенезу заболеваниях (демиелинизация, ишемия, дегенерация). Ряд методов для своего выполнения требует выполнения сложных нейрохирургических или полостных операций, что делает их трудноисполнимыми в амбулаторных условиях и непрофильных стационарах. Наиболее доступными в плане освоения и выполнения являются неинвазивные методы тибиальной нейромодуляции и пудендальной стимуляции. Они являются эффективными и легко переносимыми методами коррекции императивных нарушений мочеиспускания у неврологических больных (в том числе при сосудистых заболеваниях головного мозга).

Литература

1. Fall M. Does electrostimulation cure urinary incontinence? // J Urol. – 1984. – 131. – P. 664-667.
2. Kirkham A.P. et al. The acute effects of continuous and conditional neuromodulation on the bladder in spinal cord injury // Spinal Cord. – 2001. – 39. – P. 420-428.
3. McGuire E.J. et al. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol. - 1983. – 121. – P. 78-79.
4. Nakamura M, Sakurai T. Bladder inhibition by penile electrical stimulation. Br J Urol. – 1984. - 56. - P. 413-415.
5. Vodusek D.B. et al. Detrusor Inhibition on selective Pudendal Nerve Stimulation in the Perineum // Neurourol Urodyn. – 1988. - 6. - P. 389-393.

ОСОБЕННОСТИ ЗРИТЕЛЬНО-ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ФУНКЦИЙ СТУДЕНТОК, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ХУДОЖЕСТВЕННОЙ ГИМНАСТИКОЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ

Будыка Е.В., Григорян Э.В., Ефремова А.А., Прошкина Е.Н., Ефимова И.В.
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия
ev-mgu@yandex.ru

Введение

Зрительно-пространственные функции человека и их особенности активно исследуются в нейропсихологии индивидуальных различий [4, 9, 17]. Они представляют собой комплексные формы отражения пространственных характеристик стимулов и осуществляются на разных уровнях: сенсорном, моторном, перцептивном, мнестическом, семантическом [2, 3, 7, 8, 11].

Как известно, нейропсихологический анализ предполагает исследование мозговых механизмов и выделение основных нейропсихологических факторов, обеспечивающих звенья конкретной высшей психической функции. Для зрительно-пространственных функций системообразующим фактором является «пространственный», связанный с симультанным способом переработки различной информации, используемой для ориентации во внешнем и внутреннем пространстве [7]. Перечисленные выше уровни реализации зрительно-пространственных функций определяют те процессы, посредством которых осуществляется в данный момент восприятие пространственных отношений и ориентация в пространстве.

Обширный материал для формирования знаний о мозговой организации зрительно-пространственных функций дает анализ клинической феноменологии [2, 3, 7, 8, 11]. Именно он послужил основанием для заключений о межполушарных различиях мозговой организации пространственных функций. Несмотря на то, что накопленные клинические данные свидетельствуют о преимущественной роли правого полушария в реализации пространственных функций [2, 7], в настоящее

время считается, что полноценное отражение пространственно организованного мира обеспечивается совместной деятельностью правого и левого полушарий с их специфическими вкладами в нее [3, 8, 11].

Разноречивые сведения о роли полушарий в реализации пространственных функций получены у здоровых испытуемых. Одни авторы признают за индивидуумами с преобладанием правого полушария (т.е. с левосторонними признаками асимметрии в моторной и сенсорной системах) большую успешность в решении наглядно-образных, включая пространственные, задач [14]. Другие, наоборот, указывают на худшие показатели таких лиц [16, 18]. Это, видимо, обнаруживает сложность и самих рассматриваемых процессов, и их мозговых механизмов, а также подтверждает актуальность продолжения исследований в данном направлении.

Различные сферы деятельности человека предъявляют к зрительно-пространственным функциям и их различным компонентам и уровням осуществления разные требования. Общеизвестно, что одной из сфер с особыми требованиями к пространственным функциям, является спортивная деятельность [1, 5, 6, 9]. Учитывая, что художественная гимнастика как ациклический сложнокоординированный вид спорта, базирующийся на восприятии, запоминании и выполнении движений с пространственно ориентированными элементами, основное внимание в настоящей работе было уделено анализу зрительно-пространственных функций представительниц именно данного вида спорта.

Исследователями признается генетическая обусловленность координационных способностей, важных для занятий художественной гимнастикой и обеспечивающих, в частности, успешность выполнения движений в пространстве [12]. Исходя из этого, на наш взгляд, оправданным является поиск связей показателей пространственных функций лиц, занимающихся художественной гимнастикой, с особенностями их межполушарной функциональной асимметрии, также в большей степени генетически заданными [13].

Цель настоящего исследования – сопоставление характеристик зрительно-пространственных функций студенток, занимающихся в группах начальной подготовки по художественной гимнастике, с особенностями межполушарной функциональной асимметрии и успешностью освоения элементов данного вида.

Испытуемые и методы

В исследовании участвовали 73 студентки I–III курсов различных факультетов МГУ имени М.В. Ломоносова, возраст испытуемых – 18–20 лет. Изучали разные составляющие зрительно-пространственных функций, в частности, некоторые характеристики зрительно-пространственного гнозиса и пространственно-конструктивной деятельности, качество и скоростные показатели их осуществления, особенности выполнения пространственных функций на гностическом и мнестическом уровнях. Для этого использовали тест ориентации линий А. Бентона, а также методику копирования и воспроизведения по памяти фигур Рея–Остеррица [8, 10, 15]. При проведении последней пробы фиксировали следующие показатели: время при копировании фигуры по образцу, время при повторном вос-

произведении по памяти, стратегию при копировании и стратегию при воспроизведении по памяти. По общепринятой классификации стратегии описывались как нормативная, фрагментарная, хаотичная [10, 15] и оценивались в баллах. Высший балл получали лица, обладающие нормативной стратегией (4–5 баллов) при воспроизведении фигуры. Лица, имеющие фрагментарную или хаотичную стратегии, получали 2–3 и 0–1 балл соответственно. Кроме того, подсчитывалось количество ошибок при копировании фигуры и ошибок при воспроизведении по памяти [15].

Особенности функциональной межполушарной асимметрии анализировали по схеме Е.Д. Хомской, И.В. Ефимовой и определяя латеральную организацию моторной и сенсорных (слухоречевой и зрительной) систем, а также профиль латеральной организации (ПЛО) моторных и сенсорных функций [4, 17].

Успешность освоения обследованными студентками двигательных умений и навыков художественной гимнастики оценивалась по результатам выполнения зачетных упражнений, включающих базовые элементы вида. Поскольку результатом обучения является умение осуществлять приобретенные двигательные навыки в пространственной композиции, специально анализировались связи рассматриваемых характеристик с оценками за выполнение пространственно-ориентированных элементов художественной гимнастики.

При статистическом анализе результатов экспериментального исследования деление обследованной выборки на группы проводили разными способами, в частности: 1) на основании типа ПЛО, определяемого по совокупности признаков асимметрии моторных и сенсорных функций; 2) по латеральным признакам в моторной мануальной системе, т.е. на основании совокупности оценок асимметрии рук по субъективным и объективным показателям; по признакам асимметрии в сенсорных системах отдельно – 3) в слухоречевой и 4) в зрительной. Статистическую обработку осуществляли при помощи непараметрических методов (U-критерия Манна–Уитни), корреляционный анализ данных проводили с помощью критерия Спирмена. Использовали программу Statistica 6.0.

После анализа признаков функциональной асимметрии в различных системах для каждого испытуемого был описан индивидуальный вариант ПЛО моторных и сенсорных функций. Затем все испытуемые были распределены по типам ПЛО [17]. В обследованной выборке 46% студенток относились к типу «праворукие», «чистых» правшей было 30%, меньше всего было леворуких (7%), что в целом соответствует данным представленным в литературе [2, 4, 9, 17].

Результаты и их обсуждение

Обнаруженное в настоящей работе соотношение типов ПЛО характерно для выборки представительниц художественной гимнастики. По мнению ряда авторов [1, 5, 9, 17], большинство гимнасток относится к «смешанным» типам латеральной организации и являются праворукими с разными вариантами асимметрии сенсорных функций или амбидекстрами. Последние успешнее выполняют тесты на двуручную координацию [1, 4].

Результаты, полученные с помощью теста Бентона, свидетельствовали о том, что все испытуемые с ним справились. Было проанализировано время выполнения и количество допущенных ошибок. Обнаружено, что лица с симметрией и левосторонними признаками асимметрии в зрительной системе допускали значительно ($p < 0,05$) больше ошибок (средний балл составил 1,6) в тесте Бентона, чем испытуемые с правым ведущим глазом (средний балл 0,7).

Среди обследованных испытуемых были выделены группы студенток с наибольшим и наименьшим временем выполнения теста Бентона. Обнаружено, что в группе с более высокой скоростью работы (т.е. меньшим временем), лучшее качество (т.е. меньшее количество ошибок) также отмечалось у испытуемых с правосторонними признаками зрительной асимметрии ($p < 0,05$). Описанные результаты позволяют сделать заключение о большей успешности решения пространственных задач в некоей системе координат (что предполагает методика Бентона) лицами с правосторонними признаками асимметрии в зрительной сфере.

Представленное подтверждается и результатами выборочного корреляционного анализа. Так, в группе лиц с выраженным мануальным правшеством (средний суммарный балл оценки преобладания руки составил 8,7) найдена сильная отрицательная связь ($p < 0,05$) между числом ошибок при выполнении теста Бентона и количественной оценкой зрительной асимметрии (по суммарному баллу). Это свидетельствует о том, что с «накоплением» у испытуемых с ведущей правой рукой правосторонних признаков асимметрии в зрительной сфере число ошибок при выполнении теста Бентона снижалось, т.е. повышалось качество выполнения зрительно-пространственных заданий.

Как было сказано выше, для характеристики пространственно-конструктивной деятельности испытуемых были проанализированы стратегии при копировании фигуры Рея–Остеррица по образцу и при ее воспроизведении по памяти. Испытуемые с нормативной стратегией были выделены в одну группу, другую группу составили лица с фрагментарной и хаотичной стратегиями. Однозначных связей между типом стратегии копирования или воспроизведения и особенностями функциональной асимметрии не прослеживалось. В то же время в группе лиц с нормативной стратегией, как при срисовывании фигуры, так и при повторении ее по памяти были выявлены статистически достоверные различия в количестве ошибок у лиц с различными признаками зрительной асимметрии. Значимо большее количество ошибок и в той, и в другой сериях исследования допускали испытуемые с симметричными и левосторонними латеральными признаками в зрительной сфере ($p < 0,05$) по сравнению со студентками, имеющими правый ведущий глаз. Описанные результаты могут быть сопоставлены с тем, что показано обследованными испытуемыми при выполнении теста Бентона и изложено выше. Сопоставление свидетельствует о том, что и в тесте Бентона, и при использовании нормативной стратегии в пробе Рея–Остеррица качество выполнения было выше у девушек с правосторонними латеральными признаками в зрительной системе.

По данным общего корреляционного анализа, прослеживалась отрицательная корреляция между оценкой (в баллах) индивидуального варианта ПЛЮ и баллом

за стратегию при рисунке фигуры Рея–Остеррица по памяти ($r = -0,22$ при $p < 0,05$), что отражает преимущество лиц с симметричными и левосторонними признаками в моторной и сенсорных системах по стратегии пространственно-конструктивной деятельности на мнестическом уровне. Кроме того, выборочный корреляционный анализ показателей «неправоруких» девушек свидетельствовал о том, что при «появлении» в индивидуальном ПЛЮ правосторонних признаков сенсорной асимметрии балл за стратегию при воспроизведении фигуры по памяти снижался, что свидетельствовало об ее ухудшении.

Был проведен выборочный корреляционный анализ между стратегиями копирования и воспроизведения и признаками асимметрии внутри групп с правосторонними признаками в трех системах (мануальной, слухоречевой и зрительной) и аналогичных групп с симметричными и левосторонними признаками, т.е. для шести групп. Значимые связи (при $p < 0,01$ и $p < 0,05$) анализируемых показателей были обнаружены только в группах испытуемых с симметричными и левосторонними признаками в каждой из трех указанных систем. Обобщение выявленных корреляций и их интерпретация кратко сводятся к тому, что лица с симметрией и левосторонними признаками в каждой из проанализированных систем, имеющие одновременно минимальную степень правшества в других системах, демонстрировали лучшие стратегии выполнения конструктивно-пространственной деятельности (и по образцу, и по памяти).

В соответствии с целью исследования проводился корреляционный анализ оценок за освоение обследованными студентками двигательных умений и навыков художественной гимнастики, результатов выполнения пространственных тестов, признаков функциональной асимметрии в разных системах и типов ПЛЮ. Как указывалось выше, анализировались и оценки за выполнение пространственно-ориентированных элементов художественной гимнастики. Все оценки выставались экспертной комиссией.

Корреляционный анализ обнаружил тесную положительную связь ($r = +0,67$ при $p < 0,05$) оценок за усвоение базовых навыков художественной гимнастики с оценками за выполнение их пространственно-ориентированных элементов. Это подтверждает значение для занятий художественной гимнастикой соответствующего уровня развития двигательных функций.

По данным корреляционного анализа, существует связь успешности усвоения элементов художественной гимнастики со стратегией копирования фигуры Рея–Остеррица ($r = +0,32$ при $p < 0,05$), а также с числом ошибок при воспроизведении фигуры Рея–Остеррица по памяти ($r = +0,33$ при $p < 0,05$). Описанные зависимости свидетельствуют о том, что чем лучше показатели выполнения модельной пространственно-конструктивной деятельности, тем успешнее обследованные студентки осваивают элементы художественной гимнастики.

Обнаружена также отрицательная корреляция ($r = -0,28$ при $p < 0,05$) между показателями успешности выполнения пространственно-ориентированных элементов художественной гимнастики и количеством ошибок при воспроизведении фигур Рея–Остеррица по памяти. Это означает, что испытуемые с более высокими

показателями зрительно-пространственной памяти лучше выполняют пространственно-ориентированные движения художественной гимнастики.

Выводы

1. Описана специфика латеральной организации моторных и сенсорных функций студенток, занимающихся в группах начальной подготовки по художественной гимнастике, которая заключается в преобладании в данной выборке лиц с правосторонними признаками асимметрии в мануальной и ножной моторных, слухоречевой и зрительной системах.

2. Выявлено, что особенности зрительно-пространственных функций и конструктивно-пространственной деятельности у обследованных девушек в большей степени определяются асимметрией в мануальной и зрительной системах.

3. Обнаружено, что разные характеристики зрительно-пространственных функций по-разному связаны с признаками функциональной асимметрии, в частности, качество выполнения выше у испытуемых с правосторонними признаками в мануальной и зрительной системах.

4. Отмечены лучшие показатели зрительно-пространственной памяти при выполнении конструктивно-пространственной деятельности у амбидекстров и леворуких испытуемых.

5. Показано, что лучшее освоение специфичных для художественной гимнастики двигательных умений и навыков, включающих пространственно ориентированные элементы, прослеживалось у обследованных студенток с более высокими показателями зрительно-пространственной памяти.

Литература

1. Бердичевская Е.М., Гронская А.С. Функциональные асимметрии и спорт // Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. – М.: Научный мир. - 2009. – Глава 24.
2. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. – М.: Медицина. – 1988. – 240 с.
3. Деглин В.Л., Ивашина Г.Г., Николаенко Н.Н. Роль доминантного и недоминантного полушарий мозга в изображении пространства: Хрестоматия по нейропсихологии. – М.: МПСИ. – 2004. – С. 174-180.
4. Ефимова И.В. Амбидекстры: Нейропсихология индивидуальных различий. – СПб.: КАРО. – 2007. – 160 с.
5. Ефимова И.В. Межполушарная асимметрия мозга и двигательные способности // Физиология человека. - 1996. - №1. – С. 50-57.
6. Леутин В.П., Николаева Е.И. Функциональная асимметрия мозга: мифы и действительность. – СПб.: Речь. - 2005. - 368 с.
7. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных поражениях мозга. – СПб.: Питер. - 2008. - 624 с.
8. Меликян З.И. Особенности переработки зрительно-пространственной инфор-

- мации у детей в норме и с задержкой психического развития: автореферат дисс. ... кандидата психол. наук. – М. - 2002. - 23с.
9. Москвин В.А., Москвина Н.В. Межполушарные асимметрии и индивидуальные различия человека. – М.: Смысл. - 2011. - 367 с.
 10. Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших дошкольников. Под общей ред. Т.В. Ахутиной, О.Б. Иншаковой. – М.: В. Секачев. - 2013. – 132 с.
 11. Николаенко Н.Н. Современная нейропсихология. – СПб.: Речь. - 2013. - 267 с.
 12. Павлова Е.В. Совершенствование системы спортивного отбора в художественной гимнастике на основе показателей развития координационных способностей: автореферат дисс. ... кандидата педагогических наук. - Сургут. - 2008. - 24 с.
 13. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. Учебник. – М.: Аспект Пресс. - 2000. - 447 с.
 14. Реброва Н.П., Чернышева М.П. Функциональная межполушарная асимметрия мозга человека и психические процессы. – СПб.: Речь. - 2004. - 96 с.
 15. Семенович А.В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. – М.: ИЦ «Академия». - 2002. - 232 с.
 16. Хомская Е.Д., Гасимов Ф.М. Особенности пространственной ориентации испытуемых с различными профилями межполушарной асимметрии мозга // Вестник Моск. ун-та.: серия 14 Психология. – 1991. - № 4. – С. 62-67.
 17. Хомская Е.Д., Ефимова И.В., Будыка Е.В., Ениколопова Е.В. Нейропсихология индивидуальных различий. – М.: ИЦ Академия. - 2011. - 160 с.
 18. Чуприков А.П., Волков Е.А. Мир леворуких. – Киев: Ин-т нейропсихиатрии А.Чуприкова. - 2008. - 88 с.



МЕЖПОЛУШАРНАЯ АСИММЕТРИЯ И ИЗУЧЕНИЕ ИНОСТРАННОГО ЯЗЫКА

Васильева Н. М., Левашов О.В.**, Нгуен М.****

*Московский Государственный Областной Университет,

**ФГБУ НЦН РАМН,

***GuruLanguageCentre,

Москва, Россия

Хо Ши Мин, Вьетнам

olevashov@gmail.com

Введение

Как известно, любой язык включает в себя грамматику, лексику и просодию, т.е. звучание слов, интонацию, ударение, акцент, тембр. Однако как распределены в коре головного мозга нейронные структуры, ответственные за овладения этими элементами при изучении иностранного языка, до конца не ясно.

Так, В.В. Иванов [1], руководствуясь данными американских неврологов, утверждает, что речь на родном языке обеспечивается у правшей структурами левого (доминантного полушария), а для изучения иностранного языка необходимы структуры правого полушария. Однако автор не уточнил, какие функции языка при этом имелись в виду – грамматические, лексические или просодические.

В данной статье обсуждается проблема латерализации функции восприятия просодических элементов речи, важных для различения тонких звуковых различий между словами, а также для понимания эмоционального содержания речи.

Просодические элементы иностранного языка

Термином «просодия» обычно обозначают комплекс звуковых (фонетических) явлений в речи на сверхсегментном уровне, в отличие от уровня единиц сегментного уровня, т.е. фонем. К ним относятся высота тона, длительность, интенсивность, паузы, ритм и тембр.

В то же время в большинстве языков некоторые элементы просодии – фонематические единицы – выполняют и смысловоразличительную функцию. Например, на основе длительности и очень быстрых изменений интонации в пределах фонемы можно различить отдельные слова, например, в английском языке – seat/sit, beat/bit, ship/sheep.



Очевидно, что чем больше в языке таких тонких различий в фонематических единицах, тем труднее воспринимается данный язык на слух, особенно в слитной разговорной речи.

Большое значение просодические элементы языка имеют в так называемых «тональных» языках. Тональные языки, в которых смысл слова меняется в зависимости от интонации (мелодии) их произнесения, широко распространены в Африке, Восточной Азии и Южной Америке, но очень редко встречаются в Европе. Интерес исследователей к тональным языкам связан с тем, что для различения слов в этих языках необходимо иметь тонкий музыкальный слух.

Ярким представителем тонального языка является вьетнамский язык, в котором выделяют 6 тонов (интонаций в произнесении слова) (рис. 1). Например:

- высокий ровный (*ma*) (означает «призрак»);
- нисходящий плавный: падение тона со среднего на низкий уровень (*mà*) (означает «который»);
- нисходяще-восходящий: падение со среднего на низкий и подъём до высокого; долгота гласного, придыхательная фонация (*mã*) (означает «лошадь»);
- восходяще-нисходящий: в среднем регистре; может сопровождаться гортанной смычкой на тональном переломе (*mả*) (означает «могила»);
- восходящий: в высоком регистре, часто сопровождается гортанной смычкой (*má*) (означает «мама»);
- резко нисходящий: быстрое падение с высокого на низкий, ларингализация, часто краткость гласного (*mạ*) (означает «рисовый побег»).

Вариации по высоте звучания в «тональной» речи звучат как элементы музыкальной мелодии и обычно с трудом воспринимаются европейцами. Причина в том, что подавляющее большинство европейских языков не являются «тональными», а также в том, что не все европейцы обладают хорошим музыкальным слухом.

Межполушарная асимметрия при изучении иностранного языка

До сих пор актуальным остается вопрос о трудности изучения различных языков. Например, существует система оценки трудности изучения различных языков для европейца. В этой системе русский язык попадает в третью (из четырех) категорию сложности, наряду с японским, китайским и вьетнамским!



Рис. 1. Кодирование значения интонацией в тональном языке (вьетнамский язык).

В то же время для самих русскоязычных учеников разные языки даются с той или иной трудностью. Это может объясняться тем, что: 1. Даже европейские языки, не будучи тональными, имеют явные просодические элементы, для восприятия которых необходима работа правого, а не левого полушария (речь здесь снова идет о праворуких). 2. Каждый человек имеет ту или иную латерализацию мозговых функций и с некоторой вероятностью может быть отнесен к «правополушарным» (художники, музыканты, спортсмены.) или «левополушарным» (юристы, бухгалтеры, писатели).

Возникает практический вопрос – каким языком быстрее овладеет тот или иной ученик, и что он должен знать о своих сенсорных способностях при правильном выборе иностранного языка для его изучения?. Еще один практический вопрос – как подобрать оптимальную методику обучения для данного ученика с конкретной латерализацией функций мозга?

В качестве примера рассмотрим некоторые фонематические элементы во французском языке. В этом языке выделяют четыре назальных гласных, что совершенно непривычно для русскоязычного ученика. Трудным для слухового восприятия является также гласный переднего ряда в словах fleur, seul, peur. Однако такие тонкие звуковые различия легко улавливаются на слух вьетнамцем, для которого «тональное восприятие» является естественным. В некотором смысле французский язык на слух кажется ближе к тональным языкам, он более «музыкален», чем, например, немецкий язык.

В силу этого можно ожидать, что ученики «правополушарного» типа будут успешнее изучать французский язык, а ученики «левополушарного» типа – английский и немецкий язык.

Мозг и язык

Согласно современным знаниям, музыкальные способности связаны с работой правого (субдоминантного) полушария. Например, поражения правого полушария часто вызывают полное нарушение способности узнавать и воспроизводить мелодии, даже у профессиональных музыкантов, т.е. амузию [2]. В литературе также описан синдром диспросодии (или апросодии), когда у пациента нарушаются просодические элементы речи, например, появляется иностранный акцент или речь становится монотонной, лишенной эмоций. Как отмечают многие авторы, амузия и апросодия обычно проявляются при поражениях правого полушария (см., например, работу [3]). В этой работе описан случай диспросодии в виде монотонной речи у пациента после поражения зоны правого полушария в области теменно-височной коры. Если восприятие просодических элементов языка осуществляется нейронными структурами правого полушария, то можно также ожидать, что поражения правого полушария у носителей тональных языков будут вызывать более серьезные нарушения понимания и воспроизведения речи, чем у европейцев.

Поскольку язык и музыкальные способности тесно связаны, то не исключена возможность в клинике нарушений речи за счет специальной музыкальной тре-

нировки улучшить речь у больных с нарушением речи при афазии, а также при болезни Альцгеймера и деменции [3].

Заключение

Как оказалось, вопрос о специализации мозга человека при овладении им иностранным языком далеко еще не изучен. Однако рассмотрение имеющихся в литературе данных позволяет предположить следующее.

1. Наличие в любом языке «просодических» элементов требует от учеников достаточно развитых структур правого полушария, ответственных за восприятие мелодий и музыки. Чем больше в конкретном языке «просодики», тем труднее им овладеть европейцу со средним музыкальным слухом.

2. При выборе методики обучения желательно предварительно определить «полушарность» ученика, чтобы потом сделать акцент в обучении на визуальные, звуковые или логические методы.

Литература

1. Иванов В.В.. Чет и нечет. Асимметрия мозга и знаковых систем. – М.: Сов. Радио. - 1978.
2. Спрингер С., Дейч Г. Левый мозг, правый мозг. – М.: Мир. - 1983.
3. Bautista R., Ciampetti M. Expressive aprosody and amusia as a manifestation of right hemisphere seizures // *Epilepsia*. – 2003. – V.44(3). – P. 466-467.



ФОКАЛЬНАЯ ТРАВМА ЛЕВОГО ПОЛУШАРИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ВЫЗЫВАЕТ ЧАСТИЧНОЕ НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИЙ ЛЕВЫХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Генрихс Е.Е. *, Стельмашук Е.В. *, Барсков И.В. *, Оборина М.В. *,
Новикова С.В. *, Крупенин П.М. *, Хаспеков Л.Г. *, Исаев Н.К. ***

*ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,

** МГУ имени М.В. Ломоносова,

НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,

Москва, Россия

estelmash@mail.ru

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) головного мозга является важнейшей медико-социальной проблемой ввиду значительной распространенности и тяжести медицинских, социальных и экономических последствий. В России, как и во всем мире, отмечается продолжающийся рост как частоты ЧМТ, так и смертности от нее среди трудоспособного населения. По данным ВОЗ, распространенность ЧМТ в мире характеризуется ежегодным ростом на 2%. Начальные этапы развития ЧМТ сопровождаются ухудшением мозгового кровотока и метаболизма, снижением поглощения кислорода и истощением высокоэнергетических фосфатов. В настоящее время не разработано достаточно эффективного фармацевтического лечения последствий ЧМТ. Поэтому необходим комплексный подход к изучению на различных моделях механизмов патогенеза ЧМТ, особенно в сопоставлении степени повреждения головного мозга с развитием неврологических нарушений, что и явилось целью данной работы.

Материалы и методы

В работе использована предложенная ранее [4] и модифицированная нами модель фокальной открытой ЧМТ у крыс. Исследование выполнено на крысах-самцах линии Вистар весом от 180 до 250 г. Перед операцией животных наркотизировали внутривенным введением 3%-ного раствора хлоралгидрата в дозе 330 мг/кг. Для создания травмы в трепанационное отверстие, высверленное в левой



лобной части черепа над зоной сенсомоторной коры, помещали подвижный тефлоновый поршень диаметром 4 мм и ходом 2,5 мм, по которому с высоты 10 см ударял скользящий по направляющему рельсу груз весом 50 г. Локализацию зоны сенсомоторной коры определяли по данным, представленным в работе [5].

Поведенческие тесты стимулирования конечностей проводили за сутки до операции и затем на 7-е сутки после нанесения ЧМТ. Для оценки неврологических нарушений, вызванных ЧМТ, использовали 12-балльную шкалу [3] в модификации Jolkkonen et al. [6]. Итоговая оценка в ней – сумма баллов в шести тестах, определяющих ответ задних и передних конечностей на тактильную и проприоцептивную стимуляцию при наличии определенных рефлексов. Для оценки нарушений в работе конечностей использовали следующую систему подсчета: 2 балла – полное выполнение испытания, 1 балл – выполнение испытания с задержкой более 2 с или не полностью, 0 баллов – отсутствие ответа на стимулирование конечности. Результаты выражались как среднее \pm стандартная ошибка измерения.

Гистологическое исследование выполняли на седьмые сутки после травмы. Для этого мозг животных фиксировали погружением в смесь формалин–этиловый спирт–уксусная кислота в пропорции 2:7:1 на 24 ч, после чего переносили на сутки в 70% этиловый спирт для последующей гистологической обработки по общепринятым гистологическим методикам. Срезы окрашивали гематоксилином и ванадиевым кислым фуксином, что позволяет специфически идентифицировать поврежденные, еще не погибшие нейроны [1].

Обращение с животными и экспериментальные процедуры с ними были выполнены в соответствии с директивами Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований.

Результаты и их обсуждение

Использованная нами модель ЧМТ позволила получать стандартный по размерам и локализации корковый очаг повреждения, который сопровождается выраженным неврологическим дефицитом, соответствующим клиническим проявлениям травмы головного мозга.

Перед индукцией ЧМТ у всех крыс оценивали ответ задних и передних конечностей на тактильную и проприоцептивную стимуляцию (см. методы). Интактные здоровые крысы выполняли этот тест без отклонений и набирали в нем максимально возможное число баллов (12) как для левых, так и для правых конечностей. Через неделю после нанесения травмы в левом полушарии в зоне сенсомоторной коры оценка функции правых конечностей, подчиненных этому полушарию, показала значительные функциональные нарушения. В тесте животные набирали в среднем $5,8 \pm 0,2$ баллов ($n=82$, n – количество животных). Аналогичная оценка функции левых конечностей, не подчиненных поврежденному полушарию, выявила у 26% животных функциональные нарушения, которые выражались в отклонении от нормального результата (12 баллов) более чем на 1,5 балла. В среднем эти животные набирали в тесте $10 \pm 0,2$ баллов ($n=21$, n – количество животных). Прослеживалось некоторая зависимость выраженности нарушений

функций левых лап от степени повреждения правых. Так, снижение функции на 1,5 балла левых лап наблюдалось только у животных, у которых правые лапы набирали в тесте не более 7,5 баллов.

Известно, что симметричные области моторной коры двух полушарий связаны между собой через мозолистое тело. Стимулы, нанесенные на поверхность первичной моторной коры, приводят к дискретным движениям групп мышц на противоположной (контралатеральной) стороне, а удаление части первичной моторной коры (пирамидной области) вызывает различные степени паралича представленных в этой области коры мышц.

Различие в доминантности полушарий головного мозга у крыс, выраженное в «леворукости» и «праворукости», было впервые обнаружено в 1930 году [7]. Оказалось, что немногим более половины крыс (52%) использовали только правую лапу для добычи корма. Эту группу животных назвали правшами. Около трети крыс (31%) предпочитали пользоваться левой лапой для добычи корма, а 17% животных не показало особых предпочтений, одинаково пользуясь как левой так и правой лапами. По другим данным, процент правшей у крыс составляет 55, а левшей – 45% [2]. Мы показали, что при левостороннем фокальном повреждении коры головного мозга у 26% крыс наблюдалось значительное функциональное повреждение не только правых, но и левых лап. Можно предположить, что у крыс с такими нарушениями доминантным является левое полушарие, так как известно, что повреждение премоторной коры головного мозга у человека проявляется в работе контралатеральной очагу руки, а при повреждении левого (доминантного) полушария – в работе обеих рук.

Кроме того, нарушение функций левой лапы при травмировании левого полушария, вероятно, может происходить из-за формирования очага повреждения и в правом полушарии, вследствие распространения ударной волны в ткани мозга при нанесении травмы. Это предположение подтверждают предварительные результаты, полученные нами при гистологическом исследовании головного мозга крысы с сильными нарушениями функций правых и левых лап при левостороннем повреждении головного мозга. Данные показали, на 7 день после левосторонней травмы очаг повреждения развивается не только в левом (рис. 1, А-Б), но и в правом полушарии (рис. 1, В-Г). Следует отметить, что правый очаг меньше по размеру, но в нем присутствуют поврежденные нейроны, выявленные окрашиванием гематоксилином/ванадиевым кислым фуксином (рис. 1, В-Г). Подобных нейронов в левом очаге обнаружить не удалось. Наличие этих нейронов указывает на различие механизмов развития очагов в левом и правом полушариях.

Выводы

Полученные данные указывают на то, что односторонняя травма сенсомоторной коры головного мозга может вызывать нарушение функций не только контралатеральных, но и ипсилатеральных очагу конечностей, вероятно, вследствие развития вторичного очага поражения в нетравмированном полушарии головного мозга.

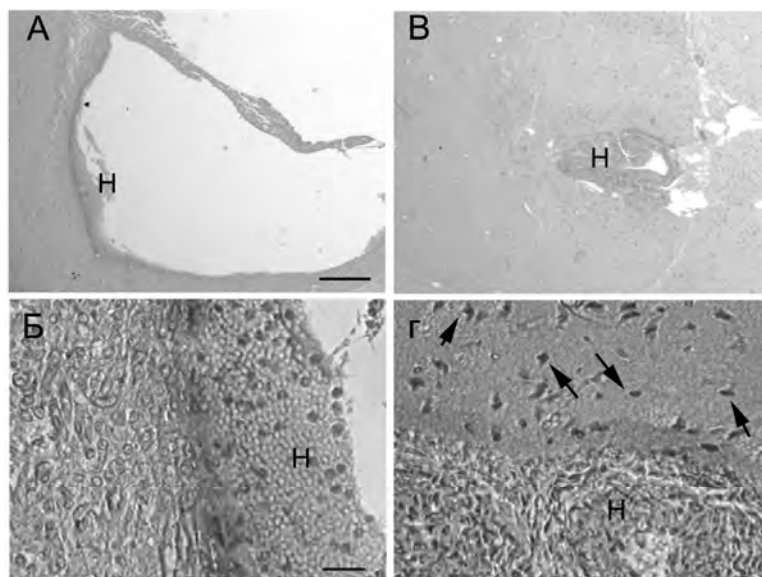


Рис. 1. Очаги повреждения в головном мозге крысы, инициированные фокальной открытой травмой левого полушария головного мозга. А, Б – очаг в левом полушарии, В, Г – очаг в правом полушарии. Н – зона некроза. Стрелки указывают на поврежденные нейроны. Окраска гематоксилином и ванадиевым кислым фуксином. Масштаб: А, В – 300 мкм, Б, Г – 50 мкм

Литература

1. Викторов И.В., Барсков И.В. Методика окрашивания ишемических нейронов головного и спинного мозга // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. 1993. № 2. С. 53.
2. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. Под ред. Н.Н. Боголепова, В.Ф. Фокина. - М: Научный мир. - 2004. - 728 с.
3. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M. et al. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats // Stroke. 1989. V.20. P. 1383-1390.
4. Feeney D.M., Boyeson M.G., Linn R.T. et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat // Brain Res. 1981. V.211. P. 67-77.
5. Hicks S.P., D'Amato C.J. Locating corticospinal neurons by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase // Exp. Neurol. 1977. V.56. P. 410-420.
6. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakumi S. et al. Behavioral effects of the alpha(2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats // Eur. J. Pharmacol. 2000. V.400. P. 211-219.
7. Tsai L.S., Maurer S. "Right-handedness" in white rats // Science. 1930. V.72, No.1869. P. 436-438.

Работа поддержана грантом РФФИ № 12-04-00025-а.

ВАРИАНТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТРЕНИНГОВ ПАРАМЕТРАМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Дёмин Д.Б., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В.
Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН,
Архангельск, Россия
denisdemin@mail.ru

Введение

С помощью методов адаптивного биоуправления на основе биологической обратной связи человек может научиться регулировать свое функциональное состояние. Одним из перспективных методов немедикаментозной коррекции сосудистой дистонии является метод биоуправления параметрами variability сердечного ритма, при котором происходит усиление вагусных влияний на ритм сердца и снижение явлений симпатикотонии [5, 9]. В литературе обсуждались изменения биоэлектрической активности некоторых зон головного мозга при «сердечно-сосудистом обучении» животных. Было установлено, что передача условного зрительного сигнала во время регуляции частоты сердечбиений является вызванной обучением модификацией нервных импульсов на этот сигнал. Эти «изменяемые» норадренергические нейроны, сконцентрированные в основном в ядрах голубого пятна – *n. subpretectalis*, получают информацию безусловного сигнала, а затем трансформируют свою активность в соответствии с природой поступающего условного сигнала [6]. По результатам других работ [7], у здоровых добровольцев при управляемом снижении симпатического тонуса происходило усиление метаболической активности в передней части поясной извилины коры головного мозга и в червемозжечка. При этом изменение вегетативных показателей с помощью релаксации без элемента биоуправления и плацебо-эффекты были связаны с активностью других зон головного мозга. Использование в качестве управляемых показателей статистических и спектральных параметров variability сердечного ритма [5] позволяет дать интегративную оценку вегетативной регуляции организма на уровне баланса периферических и центральных структур нервной регуляции деятельности сердца.

Цель работы – изучение вариантов изменения функциональной активности головного мозга подростков при биоуправлении параметрами ритма сердца.

Испытуемые и методы

В исследовании принимали участие 140 подростков 15–17 лет обоих полов. Испытуемых выбирали на добровольной основе с отсутствием в анамнезе травм головного мозга и неврологических нарушений. От всех подростков и их родителей было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Исследования проводили в комфортной, привычной для испытуемых обстановке в период с 9 до 14 часов. Перед исследованием проводили опрос для исключения лиц с возможными нарушениями режима труда и отдыха, наличием социально обусловленных стрессовых состояний (напряжения, дискомфорта или утомления). В виде рекомендации испытуемым давали установку на поддержание состояния спокойствия и расслабленности с целью возможной унификации их психологического состояния. Сеансы биологической обратной связи (БОС) проводили по авторской методике Поскотиновой Л.В. – патент на изобретение № 2317771 [5]. Для реализации принципа БОС в процессе регистрации электрокардиограммы во II стандартном отведении на аппаратно-программном комплексе Варикард (Рамена, Рязань) обследуемый получал на экране монитора информацию о состоянии общей мощности спектра variability сердечного ритма (дисперсии кардиоинтервалов) [1] в виде линейного графика и цифровых показателей. В динамике сеанса обновление указанных показателей происходило каждые 4 секунды по принципу скользящего окна, общая продолжительность БОС-тренинга составляла 5 минут. Перед началом исследования подростка инструктировали о том, что изменение графика на экране монитора зависит от его внутреннего состояния, цель тренинга – увеличение общей мощности спектра (повышение графика). Состояние, отражающее изменение выбранного параметра, формировалось посредством стратегии «свободного поиска» – создания положительно окрашенных мысленных образов в сочетании со спокойным глубоким дыханием с эффективным плавным выдохом и мышечной расслабленностью. На этапе обработки результатов, успешность выполнения процедуры биоуправления оценивали по динамике показателей variability сердечного ритма (BCP): общей мощности спектра (TotalPower, m^2) и индекса напряжения регуляторных систем (Stress Index, усл. ед.).

В данном исследовании с каждым подростком был проведен один сеанс БОС-тренинга по вышеописанной методике [5], для контроля направленности церебральных изменений во время сеансов оценивали биоэлектрическую активность головного мозга. Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами на ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03 (НПКФ Медиком МТД, Таганрог) монополярно от 16 стандартных отведений с ушными референтными электродами, установленных по международной системе 10–20 в полосе 1–35 Гц. Схема сеанса включала четыре этапа:

- 1) 5-минутная запись ЭЭГ с закрытыми глазами (регистрация фона) с одновременной регистрацией параметров BCP;

2) 5-минутная процедура БОС проводимая с открытыми глазами по вышеописанной методике [5] без регистрации ЭЭГ;

3) регистрация реакции последействия (воспроизведение комфортного состояния без сигналов обратной связи) – 5-минутная запись ЭЭГ с закрытыми глазами (повторение первого этапа);

4) 2-минутная запись ЭЭГ с закрытыми глазами (заключительный фон).

При оценке ЭЭГ каждого испытуемого, выделяли безартефактные отрезки записи длительностью 60 секунд на каждом этапе исследования, спектр анализировали по дельта- (1.6–4 Гц), тета- (4–7 Гц), альфа- (7–13 Гц), бета₁- (13–24 Гц) диапазонам. Для количественной оценки спектра ЭЭГ в каждом частотном диапазоне проводили усредненную для каждого испытуемого оценку максимальной амплитуды (мкВ), индекса (%), абсолютных значений мощностей (мкВ²), доминирующих частот.

Статистическую обработку полученных результатов проводили непараметрическими методами с помощью компьютерного пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для проверки статистической гипотезы разности значений использовали критерии Wilcoxon для двух связанных выборок и Mann-Whitney для двух независимых групп. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали за 0.05.

Результаты и их обсуждение

При первичном анализе динамики абсолютных значений мощностей альфа-активности до и после сеанса биоуправления (см. рис.), подростки были разделены на две группы: 1 группа с повышением мощности альфа-активности после сеанса биоуправления ($n=82$) и 2 группа со снижением мощности альфа-активности ($n=58$).

Наши предыдущие исследования [4] показали, что направленное произвольное управление вегетативной регуляцией с целью мобилизации функциональных резервов парасимпатической активности у подростков становится обычно возможным после 3–4 сеансов обучения, когда у испытуемых минимизируется рефлекс на обстановку исследования и устанавливается ассоциативная связь между изменениями графика движения параметров ВСП и внутренним состоянием. Но даже при однократном сеансе в рамках текущего исследования – более 85% лиц смогли успешно выполнить процедуру БОС. Критерием эффективности служило снижение индекса напряжения и увеличение общей мощности спектра ВСП, при этом испытуемые достигали состояния общей расслабленности, покоя, психического комфорта и эмоционального равновесия.

Динамика показателей ВСП была сходной в обеих группах подростков – общая мощность спектра значимо повышалась ($p<0.001$) в процессе БОС-тренинга в сравнении с фоновыми значениями, при этом индекс напряжения значимо снижался ($p<0.001$). Увеличение общей мощности спектра ВСП в процессе кардиотренинга свидетельствует об увеличении синхронизации процессов дыхания и сердечной деятельности, и усилении влияния парасимпатического отдела нервной системы на ритм сердца [1].

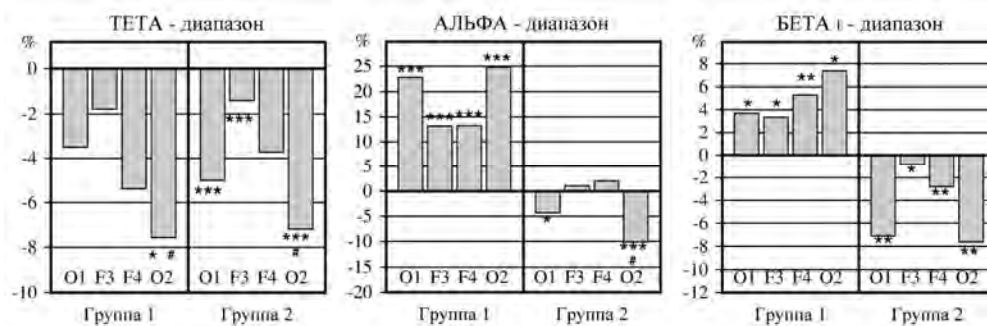


Рис. Прирост / снижение (в процентах) абсолютных значений мощности основных частотных диапазонов ЭЭГ в динамике сеанса биоуправления у подростков.

F3; F4; O1; O2 – левые и правые лобные и затылочные отведения ЭЭГ. Группа 1 – с повышением мощности альфа-активности, Группа 2 – со снижением мощности альфа-активности в динамике сеанса биоуправления. Статистически значимое отличие между показателями фонового состояния и этапа последействия БОС-тренинга: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; # между показателями в симметричных отведениях слева и справа

В проведенных исследованиях обнаружено, что перестройки параметров ЭЭГ при произвольной регуляции характеристик ВСР могут происходить как за счет изменения амплитуды отдельных составляющих спектра ЭЭГ, так и изменения степени их представленности (индекса) в биоэлектрической активности. В соответствии с направленностью динамики мощности альфа-активности у подростков в 1 группе, амплитуда и индекс альфа-диапазона также повышались на этапе последействия БОС ($p < 0.001$). При этом восстановление симпатических влияний на ритм сердца на этапе заключительного фона происходило параллельно с компенсаторным снижением альфа-активности в 1 группе подростков, что может свидетельствовать о высокой реактивности мозговых структур этих лиц в ответ на процедуру БОС-тренинга.

Во 2 группе подростков происходило снижение рассматриваемых характеристик альфа-активности как после выполнения процедуры кардиотренинга по предложенной методике, так и на этапе заключительного фона ($p < 0.05-0.001$). Несмотря на достижение состояния субъективной расслабленности при эффективном завершении процедуры биоуправления, у испытуемых лиц происходили активные изменения биоэлектрических процессов в мозговых структурах. Поиск новых когнитивных вариантов изменения активности параметров ритма сердца, видимо, сопровождался у этих лиц усилением активирующих влияний ретикулярных структур на функцию коры головного мозга, что может обуславливать некоторое снижение альфа-активности в общем паттерне ЭЭГ после окончания процедуры биоуправления. Принципиальная разница между ответами, возникающими

в работе структур головного мозга при биоуправлении параметрами ритма сердца и при релаксационных методиках, описана у других авторов [7].

Динамика средних значений β_1 -активности в целом была сходна изменениям в альфа-диапазоне, более значимые изменения происходили у подростков в 1 группе ($p < 0.01$). Повышение β_1 -активности у данных лиц на этапе последствия (3 этап), может являться признаком усиления концентрации внимания в процессе формирования биологической обратной связи. Результаты некоторых исследований показали, что мотивация к успешности выполнения вербальных заданий с элементами новизны и тестов на зрительно-пространственные отношения положительно связана с высокой активностью бета-диапазона ЭЭГ. Также предполагается, что эта активность связана с отражением деятельности механизмов сканирования структуры внешнего стимула, осуществляемой нейронными сетями, продуцирующими высокочастотную активность ЭЭГ [6].

Средние показатели тета-активности снижались как на этапе последствия БОС, так и на этапе заключительного фона практически у всех обследованных лиц ($p < 0.05 - 0.001$). Как известно, основную роль в генезе тета-ритма играют промежуточный мозг и лимбическая система – т.е. структуры, непосредственно участвующие в детекции и регуляции эмоций [3]. Наблюдаемая депрессия тета-активности может быть обусловлена стабилизацией психоэмоционального состояния испытуемых лиц при выполнении процедуры БОС-тренинга.

Картина процентного изменения абсолютных значений мощности основных частотных диапазонов ЭЭГ до и после сеанса биоуправления в целом повторяет колебание средних значений амплитуд и индексов (см. рис.). В большинстве случаев обращает внимание наличие значимой (статистически подтвержденной) правосторонней асимметрии в динамических изменениях рассматриваемых частотных диапазонов. Мощность тета-ритма снижается в среднем у всех подростков, более отчетливо в затылочных отделах. Приросты мощности альфа- и β_1 -активности распространяются до префронтальных областей у подростков 1 группы, а снижение мощности колебаний ЭЭГ в этих диапазонах отмечены во 2 группе в затылочных отделах преимущественно справа.

Увеличение мощности альфа-активности над всеми точками конвекситальной поверхности скальпа отражает усиление синхронизирующих влияний таламических структур и некоторое снижение десинхронизирующих влияний ретикулярных структур ствола на кору головного мозга, что в целом отражает процесс относительного снижения уровня напряжения и психофизиологической активности. При функциональных перестройках в заданных условиях процедуры, происходит формирование нового алгоритма работы ритмозадающих систем за счет снижения активности глубоких подкорковых структур (тета-активность), на фоне возбуждения структур, ответственных за сосредоточение и поисковую активность в новых условиях (бета-активность). Это также является фактором оптимизации возрастного становления нейрофизиологических функций у подростков.

Правосторонняя асимметрия функциональной топографии мозга в ответ на процедуру биоуправления, видимо, вызвана преобладающей скоростью форми-

рования внутренних моделей в правом полушарии на ранних стадиях обучения когнитивному навыку [3], при этом эмоционально окрашенная деятельность независимо от ее знака вызывает более генерализованные сдвиги ЭЭГ также в правом полушарии. Кроме того, в некоторых работах [2] показано, что произвольная регуляция частоты сердечных сокращений сопровождается изменениями электрической активности в передних отделах правого полушария при незначительных изменениях в левом.

Изменения при БОС-тренинге, усиливающим парасимпатические влияния на ритм сердца, происходят посредством возбуждения парасимпатических центров передних отделов гипоталамуса, а как следствие активируются и лобные отделы коры [3]. Роль лобных долей в работе с когнитивной новизной была подтверждена в экспериментах, проведенных с применением методов функциональной нейровизуализации [8], когда при обучении новым навыкам было отмечено повышение активности относительно исходных значений в префронтальной области коры правого полушария (средняя лобная извилина).

Выводы

По результатам работы выявлено, что способность испытуемого-подростка к саморегуляции с целью усиления вагусных влияний на ритм сердца также определяет степень его воздействия и на функции центральных структур вегетативной регуляции. Достижение успеха в подобном кардиотренинге формируется различными вариантами изменений биоэлектрической активности мозга подростка, которые обусловлены индивидуальным выбором когнитивной стратегии.

Процессы перестройки биоэлектрического паттерна ЭЭГ в ходе кардиотренинга наиболее отчетливо проявляются в правом полушарии, при этом часто с вовлечением префронтальных областей.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Рябыкина Г.В. Современное состояние исследований по вариабельности сердечного ритма в России // Вестник аритмологии. -1999. - № 14. - С. 71-75.
2. Глазкова В.А., Свицерская Н.Е., Королькова Т.А. Пространственная организация корковой электрической активности при произвольной регуляции частоты сердечных сокращений // Физиология человека. -1996. -Т. 22, № 5. - С. 104-108.
3. Голдберг Э. Управляющий мозг: Лобные доли, лидерство и цивилизация: пер. с англ. -. М.: Смысл. - 2003.
4. Демин Д.Б., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В. Сравнительная оценка изменений структуры ЭЭГ при кардиотренинге у подростков приполярных и заполярных территорий Севера // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2014. - Т. 100, № 1. - С. 128-138.
5. Поскотинова Л.В., Семенов Ю.Н. Способ коррекции вегетативных дисбалансов с помощью комплекса для обработки кардиоинтервалограмм и анализа вариабельности сердечного ритма «Варикард 2.51», работающего под управле-

- нием компьютерной программы ISCIM 6.1 (BUILD 2.8), с использованием биологической обратной связи. Патент 2317771 РФ. Оpubл. 27.02.2008. Бюл. № 6.
6. Сороко С.И., Трубачев В.В. Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления. - СПб.: ИЭФБ РАН. - 2010.
 7. Critchley H.D., Melmed R.N., Featherstone E. Brain activity during biofeedback relaxation. A functional neuroimaging investigation // Brain. - 2001. - V. 124, No.5. - P. 1003-1012.
 8. Gold J.M. PET validation of a novel prefrontal task: Delayed response alteration // Neuropsychology. - 1996. - V. 10. - P. 3-10.
 9. Lehrer P.M., Vaschillo E., Vaschillo B. Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow // Psychosomatic Medicine. - 2003. - V. 65. - P. 796-805.

Работа выполнена при поддержке гранта Президиума УрО РАН № 12-У-4-1019.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЦИРКУМПОЛЯРНОМ РЕГИОНЕ

Депутат И.С., Грибанов А.В.

Институт медико-биологических исследований,
Северный Арктический федеральный университет имени М.В. Ломоносова,
Архангельск, Россия
i.deputat@narfu.ru

Введение

В настоящее время в мировом научном сообществе большое внимание уделяется проблеме сохранения функциональных возможностей организма в период геронтогенеза [1, 2, 6]. При этом изучение системных возрастных перестроек психической деятельности невозможно без определения мозговых изменений в процессе старения, которые, в свою очередь, изменяют межполушарные отношения [7, 11].

В исследованиях, посвященных феномену межполушарной асимметрии, большое внимание уделяется влиянию длительного стресса на изменение ее характеристик [3,4,1]. В связи с этим приобретает актуальность исследование особенностей функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) у пожилых северян, так как сохранение гомеостаза в организме человека, проживающего на Севере, связано с постоянным увеличением энергозатрат и приводит к формированию северного стресса [5].

Одним из нейрофизиологических критериев ФМА считают уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга, который отражает энергетические характеристики работы мозга, демонстрирующие устойчивые различия в работе полушарий. Известно, что в генезе УПП мозга принимают участие в основном сосудистые потенциалы гематоэнцефалического барьера, а также вносят некоторый вклад мембранные потенциалы нейронов и глии. Энергетические потребности мозга осуществляются преимущественно за счет аэробного катаболизма глюкозы. В случае снижения поступления глюкозы, а также при повышенном уровне возбуждения мозга возникает необходимость в дополнительной энергии, и в качестве источника энергии используются резервные механизмы энергообмена (продукты

окисления жирных кислот) с увеличением роли анаэробного гликолиза. Постоянный потенциал можно расценивать как меру интенсивности энергозатратных процессов в головном мозге, что делает его удобным инструментом для исследования изменения энергетического метаболизма ЦНС в процессе старения [9].

Цель данной работы – исследование межполушарной асимметрии с помощью такого метода функциональной нейровизуализации нейрофизиологических процессов головного мозга как нейроэнергокартирование [9, 10]. Этот метод основан на измерении уровней постоянного потенциала головного мозга, распределение которого в полушариях определяет тип и выраженность функциональной асимметрии.

Испытуемые и методы

В поперечном (одномоментном) исследовании принимали участие 33 женщины пожилого возраста (простая случайная выборка). Возраст испытуемых – 60–74 года, средний возраст составил 67 лет. Все участники исследования были правшами. Обследование проводилось с их информированного согласия.

Межполушарная асимметрия оценивалась посредством анализа разности уровня постоянного потенциала (УПП) между симметричными областями мозга, который регистрировали, обрабатывали и анализировали с помощью 12-канального аппаратно-программного диагностического комплекса «Нейроэнергометр-КМ» в монополярных отведениях. Длительность экспериментального измерения составляла 15 минут, в этот период осуществлялся контроль значений кожного сопротивления (не выше 30 кОм) в местах отведений УПП. Полученные характеристики распределения УПП сравнивались со среднестатистическими эталонными значениями для соответствующего возрастного периода, встроенными в программное обеспечение комплекса «Нейроэнергометр-КМ».

Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета программ «SPSS 17 for Windows». Распределение признаков на нормальность проводилось с использованием критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для выявления различий между показателями сравниваемых групп использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок, в тех случаях, когда распределение показателей не соответствовало критериям нормальности, использовали его непараметрический аналог – критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Для описательной статистики признаков использовали медиану (Me) и интервал значений от первого ($Q1$) до третьего квартиля ($Q3$).

Результаты и их обсуждение

В результате исследования выявлено, что межполушарная асимметрия у пожилых жительниц Севера имеет некоторые отличия от среднестатистических эталонных значений для соответствующего возрастного периода, встроенных в программное обеспечение комплекса «Нейроэнергометр-КМ».

Известно, что при нормальном старении межполушарные различия энергетического обмена в целом уменьшаются, а индивидуальная вариабельность

этих показателей увеличивается [9]. В исследуемой нами группе эта тенденция сохраняется.

Исходя из эталонов, встроенных в программное обеспечение «Нейроэнергометра», в пожилом возрасте в некоторых отделах межполушарные различия могут быть сглажены, но по ряду показателей остается преобладающим левое полушарие. Остается выраженной левополушарная направленность, оцениваемая по разности потенциала между левым и правым височными отведениями. Также доминирование по левополушарному типу наблюдается и по показателям лобных отведений. Сглаживание межполушарной асимметрии наблюдается в центральных и теменных отведениях.

В исследуемой группе наблюдается снижение разности постоянного потенциала, в сравнении с эталоном, в теменных отведениях (Pd–Ps), составляющее 0,7 mV, а разность постоянных потенциалов в височных отведениях (Td–Ts), указывает на сохранение тенденции к левополушарному доминированию. В лобных отведениях (Fd–Fs) в исследуемой группе показатель разности УПП близится к нулю (0,33mV), тогда как эталон указывает на преобладание левого полушария в этом возрасте (-1,4 mV). В центральных отведениях данный показатель практически приближен к эталонному, разница составила 0,06 mV, в сторону снижения.

Обратимся к сравнительному анализу разности потенциалов по основным отведениям. Разность потенциалов между отведениями говорит о неравномерности латерализации функций головного мозга у женщин исследуемой группы. При определении уровня постоянного потенциала принято, что межполушарная асимметрия оценивается по височным отведениям (Td–Ts). Полученные нами результаты указывают на преобладание левого полушария в исследуемой группе. Разность потенциалов между правым и левым лобными (Fd–Fs) и теменными (Pd–Ps) отведениями говорит о преобладании левого полушария. Наблюдается сглаженность межполушарной асимметрии исходя из разности в центральных отведениях (Cd–Cs) (рис.).

Снижение межполушарных различий может быть связано с инволюционными процессами, уменьшающими специализацию полушарий. Сглаживание межполушарной асимметрии при нормальном старении возможно связано и с изменениями мозгового кровотока, который снижается более значительно в левом полушарии.

В два раза в пожилом и старческом возрасте увеличивается дисперсия межполушарной разности УПП в височных отведениях по сравнению со значениями этого же показателя в детском, молодом и зрелом возрастах. Это связывают с повышением межиндивидуальной вариабельности межполушарной асимметрии в пожилом возрасте за счет того, что инволюционные процессы могут преобладать у разных испытуемых либо в левом, либо в правом полушариях [9].

Известно также, что с изменением ФМА тесно связаны процессы адаптации. При остром и хроническом стрессе может происходить снижение или инверсия полушарного доминирования и активность чаще перемещается в субдоминантное полушарие, давая возможность доминантному полушарию «отдохнуть». Однако при старении подобное переключение затруднено и может сопровождаться нарушением адаптационных процессов [3, 8].

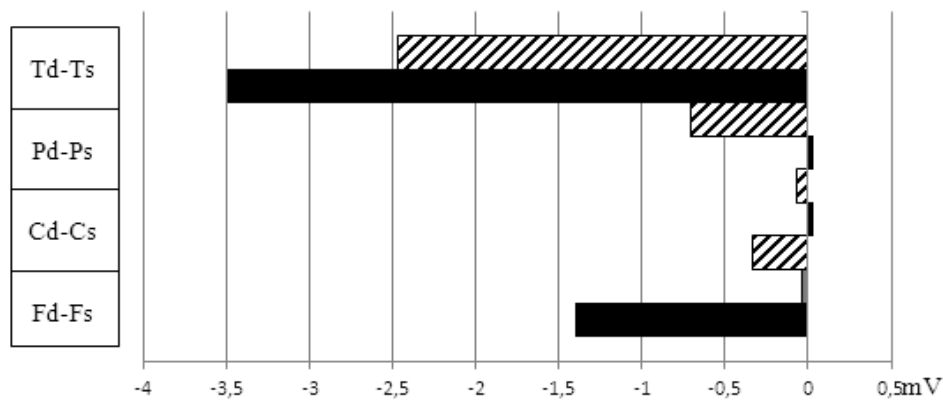


Рис. Разность уровня постоянного потенциала головного мозга у пожилых женщин Севера в сравнении с эталонными значениями
Условные обозначения: ■ – эталон (средняя полоса) ▨ – женщины

При эталонах, соответствующих сглаженности межполушарных различий в центральных и теменных отведениях и левополушарном доминировании в лобных и височных, у женщин-северян отмечено сглаживание межполушарной асимметрии в центральных отведениях, а также наблюдается левополушарное доминирование в теменных и в лобных отведениях.

Выводы

Показано, что межполушарное взаимодействие у пожилых женщин-северянок изменено в сравнении с нормативными данными, что выражается в повышении индивидуальной вариабельности показателей межполушарных различий в исследуемой группе.

Литература

1. Анисимов В.Н. Горячие точки современной геронтологии // Природа. 2007. №1. С. 52-60.
2. Демин А.В. Особенности поструральной нестабильности у лиц пожилого и старческого возраста // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки». 2013. № 2. С. 13-19.
3. Леутин В.П., Николаева Е.И. Фомина Е.В. Функциональная асимметрия мозга и незавершенная адаптация: Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. - М. : Научный мир, 2004. С. 429–457.
4. Пономарева Н.В. и др. Влияние стресса на межполушарное взаимодействие при нормальном старении и болезни Альцгеймера // Асимметрия. - 2007. - Т. 1, № 1. - С. 20-26.

5. Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера. – Сыктывкар. - СПб.: Политехника-сервис. - 2009. - 264 с.
6. Руководство по геронтологии и гериатрии: под ред. В.Н. Ярыгина и А.С. Мелентьева. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2010. - Т. 2. - 784 с.
7. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. - М. : Научный мир. - 2009. - 836 с.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Динамические характеристики функциональной межполушарной асимметрии: Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия: под ред. Н.Н. Боголепова и В.Ф. Фокина. - М. : Научный мир. - 2004. - 728 с.
9. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. - М. : Антикдор. - 2003. - 288 с.
10. Шмырев В.И., Витько Н.К., Миронов Н.П., Соколова Л.П. Нейроэнергокартирование (НЭК) – высокоинформативный метод оценки функционального состояния мозга: Методические рекомендации. - М. - 2010. - 21 с.
11. Hommet C., Destrieux C., Constans T., Berrut G. Aging and hemispheric cerebral lateralization // Psychol. Neuropsychiatr. Vieil. - 2008. - V. 6, No. 1. - P. 49-56.
12. Craig A.D. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? // Trends in Cognitive Sciences. - 2005. – No. 9 (12). - P. 566-571.

Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ на 2014–2016 гг., № 2025 Северному (Арктическому) федеральному университету имени М.В. Ломоносова.

МЕЖПОЛУШАРНАЯ АСИММЕТРИЯ СПЕКТРОВ МОЩНОСТИ ЭЭГ У ДЕТЕЙ-СЕВЕРЯН МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

*Джос Ю.С. *, Рысина Н.Н. **, Нехорошкова А.Н. **

*Институт медико-биологических исследований САФУ имени М.В. Ломоносова,
Архангельск, Россия,

**Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
им.А.Л.Поленова, Санкт-Петербург, Россия
u.jos@narfu.ru

Введение

Исследования общих закономерностей развития и специфики функционирования организма на разных этапах развития требуют учета как морфофункциональной зрелости отдельных физиологических систем, так и механизмов, обеспечивающих адаптивное реагирование на внешние воздействия в различных возрастных периодах [12]. Школьный возраст характеризуется интенсивным созреванием центральной нервной системы (ЦНС) [3, 10]. К концу младшего школьного возраста происходят существенные преобразования в коре больших полушарий и как следствие этого значительно изменяется характер электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Именно в задней ассоциативной (теменно-височно-затылочной) области коры происходят выраженные структурные преобразования, что отражает усложнение внутри- и межполушарных связей [15] и повышение уровня межполушарного взаимодействия в каудальных отделах [2, 5]. Совершенствование ансамблевой организации нейронных сетей и развитие горизонтальных связей приводят к увеличению частоты основного ритма и распространению его на теменные [2] и передние отделы мозга [10, 17]. При этом в 9–10 лет происходит резкое уменьшение амплитуды и представленности медленноволновой генерализованной активности [2, 7]. В этом возрасте отмечается ослабление роли фронтальных отделов в контроле и регуляции деятельности [1], что сопровождается снижением пространственной синхронизации альфа-ритма между симметричными лобными областями [10]. Вместе с тем к 10 годам возрастает пространственная синхронизация альфа-ритма в теменно-височных областях [2]. Выраженные внутрикорковые связи устанавливаются в правом полушарии в направлении от длинных к корот-

ким [16], что отражает процессы функциональной дифференциации ранее интегрированных подсистем [18]. Ряд авторов отмечает усиление межполушарного взаимодействия лобных и центральных областей по тета-ритму, которое отражает эмоционально-мотивационную активацию [1, 17]. Сходные изменения пространственного паттерна синхронизации отмечаются также и в бета-диапазоне, за исключением формирования задневисочного фокуса в левом полушарии, что можно рассматривать как показатель снижения генерализованной активации [2, 6].

Экстремальные климатогеографические условия северных территорий влияют на изменения основных физиологических показателей и становятся причиной нарушения ведущих механизмов адаптации. Значимым ритмообразующим фактором на территории Северо-Арктического региона является фотопериодизм, который определяет цикличность биологических функций. Дефицит освещенности и низкий уровень поступления прямой солнечной радиации в осенне-зимний период, а также увеличение длительности светового дня, наступающее в северном регионе в летний период, приводят в первую очередь к усилению нагрузки на ЦНС [11]. Наиболее чувствительными к негативным воздействиям окружающей среды являются дети.

Известно, что среди коренных жителей Севера возрастает количество людей, у которых ведущим является правое полушарие, либо оба полушария равноценны [8]. По мнению авторов, правополушарность в высоких широтах связана с адаптивными перестройками в организме человека, а естественный отбор закрепляет преобладание этих особенностей в популяции коренных жителей, живущих под постоянным воздействием экстремальных факторов среды [8, 14].

Изучение межполушарной функциональной асимметрии в онтогенезе представляет большой научный и практический интерес, поскольку дает представление о развитии межполушарных отношений и латерализации различных психических и физиологических функций в различных возрастных периодах [9].

Поэтому цель нашей работы заключалась в изучении особенностей межполушарной асимметрии спектральных характеристик ЭЭГ у мальчиков и девочек 9-10 лет, проживающих в условиях Северо-Арктического региона, в зависимости от продолжительности светового дня.

Испытуемые и методы

Исследование биоэлектрической активности головного мозга проведено у 50 школьников 9–10 лет (23 мальчиков и 27 девочек). Все дети были правшами. Исследования проводили в динамике, 4 раза в год, в периоды нарастающей (март), максимальной (июнь), убывающей (сентябрь) и минимальной (декабрь) длительности светового дня.

Для регистрации, обработки и анализа биоэлектрической активности головного мозга применялся комплекс компьютерный многофункциональный «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» (ООО «Нейрософт», Иваново). Активные электроды накладывались в соответствии с международной схемой «10-20», монополярно в 16 стандартных отведениях – лобных (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8), центральных (C3, C4),

височных (Т3, Т4, Т5, Т6), теменных (Р3, Р4), затылочных (О1, О2). Референтные электроды располагались на мочках ушей.

Оценку биоэлектрической активности головного мозга проводили в комфортной, привычной обстановке в период с 9 до 14 часов. Электроэнцефалограмму регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. При оценке ЭЭГ каждого испытуемого, выделяли безартефактные отрезки записи, спектр анализировали по дельта- (1,6–4 Гц), тета- (4–7 Гц), альфа- (8–13 Гц), бета1- (13–20 Гц) диапазонам. Для количественной оценки спектра ЭЭГ в каждом частотном диапазоне оценивали максимальную амплитуду (мкВ), полную мощность (мкВ²) и доминирующую частоту ритма (Гц). Для исследования структуры взаимосвязей изучаемых переменных использовали факторный анализ.

Результаты и их обсуждение

Проведенный факторный анализ полной мощности спонтанной биоэлектрической активности головного мозга в состоянии покоя позволил выявить специфику структуры внутренних взаимосвязей в различных условиях естественной освещенности. При анализе учитывалась суммарная доля дисперсии каждого фактора. Критерий сферичности Бартлетта составлял $p < 0,05$ для каждой представленной факторной модели, что свидетельствует о статистической значимости представленных результатов. Вывод факторных нагрузок 0,7 и более.

Выявлены различия в динамике полной мощности дельта-ритма у мальчиков (табл. 1) и девочек (табл. 2).

В период увеличения и уменьшения светового дня среди мальчиков преобладает влияние левого полушария на формирование дельта-ритма, при этом второй фактор правого полушария имеет небольшую факторную нагрузку. В летний и зимний периоды отмечено преобладание правого полушария. Таким образом, для мальчиков характерно чередование полушарий головного мозга в генерации дельта-ритма. Среди девочек отмечен более плавный переход в формировании дельта-ритма от доминирования левого полушария к правому в летне-осенний период.

В сезонной динамике тета-ритма у мальчиков весной и осенью в первый, наиболее значимый фактор были объединены практически все области левого полушария. В летний период наибольший вклад в генерацию тета-ритма у мальчиков вносят симметричные центральные (С3, С4), теменные (Р3, Р4) и затылочные (О1, О2) области, в то время как в зимний период выявлено влияние лобно-височных областей обоих полушарий. Наибольшие значения факторной нагрузки приходились на лобно-височные области правого полушария (табл. 3).

У девочек отмечено преобладание фактора левого полушария в весенний период, увеличение вклада лобных, теменно-центральных и затылочной областей правого полушария в летне-осенний период и влияние как левого, так и правого полушария в генерации тета-ритма в зимний период (табл. 4).

Таким образом, для мальчиков 9–10 лет характерно динамичное изменение межполушарной асимметрии низкочастотных дельта- и тета-ритмов с преобладанием левополушарной активности в весенний и осенний периоды, что может отражать напряжение процессов адаптации к изменению продолжительности светового дня.

Таблица 1

Факторная структура дельта-ритма у мальчиков в зависимости от сезонов года

Сезоны	Весна		Лето	Осень			Зима	
Отведения	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 1	Фактор 2
FP1	0,890							0,823
FP2			0,887			0,812		
F3	0,918			0,872				
F4		0,866	0,755			0,749		
C3	0,911			0,902				0,763
C4		0,900	0,780			0,945	0,825	
P3	0,945			0,847				
P4		0,920	0,841		0,938		0,915	
O1	0,837			0,839				0,778
O2		0,809	0,806			0,862	0,808	
F7	0,950				0,824			
F8		0,816	0,817		0,786		0,847	
T3	0,971							
T4		0,910	0,731		0,768		0,761	
T5	0,888			0,915				
T6		0,840	0,801				0,752	
%дисперсии	59,0	23,6	74,4	56,6	18,0	11,8	59,9	13,8

Таблица 2

Факторная структура дельта-ритма у девочек в зависимости от сезонов года

Сезоны	Весна		Лето		Осень		Зима	
Отведения	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
FP1	0,688						0,772	
FP2		0,796					0,903	
F3	0,905					0,869	0,817	
F4		0,753			0,886			0,732
C3	0,930		0,588			0,824	0,820	
C4		0,716		0,770	0,894			0,883
P3	0,783		0,725			0,831	0,726	
P4				0,702	0,781			0,893
O1			0,753			0,786		
O2			0,846					0,871
F7	0,848					0,880	0,894	
F8		0,824					0,864	
T3	0,871		0,829			0,956	0,818	
T4		0,761		0,783	0,831			0,876
T5	0,901		0,726			0,933	0,726	
T6				0,885	0,838			0,912
%дисперсии	66,5	14,5	66,7	10,2	68,3	12,4	69,2	14,0

Таблица 3

Факторная структура тета-ритма у мальчиков в зависимости от сезонов года

Сезоны Отведения	Весна		Лето		Осень		Зима	
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
FP1	0,938				0,878		0,924	
FP2						0,869	0,958	
F3	0,905				0,931		0,809	
F4		0,859		0,760		0,888	0,914	
C3	0,838		0,724		0,924			
C4		0,820	0,713			0,737		0,750
P3	0,734		0,847		0,942			0,820
P4		0,915	0,827					0,897
O1			0,873		0,899			0,885
O2		0,805	0,808					0,925
F7	0,968			0,889	0,975			
F8		0,754				0,881	0,926	
T3	0,935			0,838	0,973			
T4		0,809					0,900	
T5	0,878			0,841				
T6		0,902						
%дисперсии	72,2	13,9	78,4	7,4	55,8	23,4	61,8	15,9

Таблица 4

Факторная структура тета-ритма у девочек в зависимости от сезонов года

Сезоны Отведения	Весна			Лето		Осень		Зима
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1
FP1	0,933			0,855			0,908	0,889
FP2		0,779		0,706				0,753
F3	0,907			0,847			0,782	0,954
F4		0,806				0,850		0,937
C3	0,868			0,812			0,706	0,972
C4		0,846			0,809	0,890		0,916
P3				0,796		0,816		0,912
P4			0,789		0,903	0,938		0,957
O1			0,878	0,781		0,766		0,906
O2			0,736			0,893		0,885
F7	0,891			0,885			0,916	0,937
F8		0,868			0,798	0,727		0,813
T3	0,866			0,865			0,900	0,939
T4		0,850			0,827	0,834		0,932
T5	0,795			0,904			0,888	0,940
T6					0,923	0,737		0,935
%дисперсии	66,2	16,2	6,8	74,1	9,3	75,9	10,9	83,3

При анализе динамики факторной структуры альфа-ритма у мальчиков (табл. 5) и девочек (табл. 6) выявлено равномерное влияние правого и левого полушария на формирование альфа-ритма во все сезоны года. Синхронизация данного ритма распространяется от центрально-затылочных областей к лобно-теменным зонам.

Выраженная сезонная асимметрия фотопериодизма северного региона, проявляющаяся длинным световым днем в весенне-летний период и короткой продолжительностью дня в осенне-зимний период приводит к изменениям функционального состояния центральной нервной системы у детей младшего школьного возраста.

Выводы

Развитие детей младшего школьного возраста происходит на фоне адаптации к комплексу суровых факторов Севера и характеризуется особыми темпами возрастного формирования биоэлектрической активности головного мозга, что проявляется низкой частотой (8–9 Гц) и недостаточной выраженностью альфа-ритма в затылочных и теменных областях коры больших полушарий, наличием более высокого уровня тета- и дельта-активности. Климатогеографические условия Севера определяют возрастную специфику формирования биоэлектрической активности головного мозга. Фотопериодизм является одним из наиболее значимых факторов

Таблица 5

Факторная структура альфа-ритма у мальчиков в зависимости от сезонов года

Сезоны	Весна		Лето		Осень		Зима	
Отведения	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
FP1		0,933			0,876		0,910	
FP2		0,787			0,729		0,901	
F3		0,855	0,854		0,849		0,847	
F4		0,717	0,777		0,721		0,819	
C3	0,717		0,869		0,844			
C4	0,735		0,781					
P3	0,873			0,823				0,804
P4	0,852			0,838				0,911
O1	0,917			0,877		0,952		0,846
O2	0,850			0,957		0,850		0,895
F7		0,878	0,906		0,935		0,890	
F8			0,817				0,790	
T3			0,922		0,894			
T4	0,804		0,880		0,800		0,807	
T5	0,771		0,889					
T6	0,816				0,701			
%дисперсии	81,7	7,0	76,0	10,2	71,0	8,1	70,7	11,4

Таблица 6

Факторная структура альфа-ритма у девочек в зависимости от сезонов года

Сезоны	Весна		Лето		Осень		Зима	
Отведения	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 1	Фактор 2
FP1	0,890				0,836			0,775
FP2		0,912			0,815			0,733
F3	0,900			0,739	0,826			0,774
F4		0,962	0,712		0,824			0,733
C3	0,752			0,768	0,784		0,816	
C4		0,778		0,751				
P3				0,784		0,850	0,901	
P4				0,750		0,933		
O1						0,715		0,801
O2				0,890		0,707		0,906
F7	0,924				0,789		0,745	
F8		0,943	0,909		0,899			
T3	0,850		0,755		0,813		0,850	
T4		0,861	0,898		0,838		0,771	
T5	0,707						0,885	
T6			0,792				0,780	
%дисперсии	46,1	22,5	71,6	7,0	74,5	7,1	75,8	7,8

в изменении темпов возрастного развития мозга [4]. Выявление межполушарной асимметрии низкочастотных ритмов у мальчиков в периоды нарастания и убывания светового дня в виде преобладания активности левого полушария в генерации дельта- и тета-ритмов позволяет предположить напряжение процессов адаптации ЦНС к изменению условий естественной освещенности. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о различных стратегиях адаптации ЦНС у мальчиков и девочек к сезонным изменениям окружающей среды.

Литература

1. Безруких М.М., Мачинская Р.И., Фарбер Д.А. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга и формирование познавательной деятельности в онтогенезе ребенка. Физиология человека. -2009. - Т 35, № 6. - С. 10-24.
2. Вильдавский В.Ю. Спектральные компоненты ЭЭГ и их функциональная роль в системной организации пространственно-гностической деятельности детей школьного возраста. дисс ...канд. биол.наук. Москва. - 1996. - 209 с.
3. Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития: диссд-ра биол. наук. - Москва. - 2000. - 261 с.

4. Джос Ю.С., Грибанов А.В., Багрецова Т.В. Биоэлектрическая активность головного мозга у детей-северян 9–10 лет при различной длительности светового дня // Экология человека. – 2014, № 7. - С. 37–43.
5. Жаворонкова Л.А. Правши-левши: межполушарная асимметрия биопотенциалов мозга человека. - Краснодар. - 2009. - 240 с.
6. Королева Н.В., Колесников С.И., Воробьев С.В. Электроэнцефалографический атлас эпилепсий и эпилептических синдромов у детей. - М.: Литтерра. - 2011. - 256 с.
7. Королева Н.В., Колесников С.И., Долгих В.В. Динамика электроэнцефалографических показателей у детей с различными типами ЭЭГ // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007, № 2 (54). - С. 49–51.
8. Кривошеков С.Г., Леутин В.П., Чухрова М.Г. Психофизиологические аспекты незавершенных адаптаций. - Новосибирск. - 1998. - 100 с.
9. Полянская Е.А. Возрастные особенности межполушарной функциональной асимметрии в динамике психомоторной активности. дисс...канд. психол. наук. - Ростов-на-Дону. - 1998. – 140 с.
10. Развитие мозга и формирование познавательной деятельности ребенка: Под ред. Д.А.Фарбер, М.М.Безруких. - М.: Издательство Московского психолого-социального института. - Воронеж: Издательство НПО "МОДЕК". - 2009. - 432 с.
11. Рожков В.П., Бекшаев С.С., Сороко С.И. Сезонные перестройки гемодинамики и биоэлектрической активности мозга у детей и подростков Европейского Севера. Ульяновский медико-биологический журнал. - 2012. - № 3. - С.104–115.
12. Фарбер Д.А., Безруких М.М. Методологические аспекты изучения физиологии развития ребенка. Физиология человека. - 2001. - Т 27, № 5. - С. 8–16.
13. Фефилов А.В. Возрастные особенности частотно-специфических характеристик ЭЭГ. дисс. ...канд. психол. наук. - Москва. - 2003. - 206 с.
14. Хаснулин В.И., Степанов Ю.М., Шестаков В.И. Функциональные асимметрии и адаптация человека на Крайнем Севере (сообщение первое): Бюллетень Сибирского отделения РАМН. - 1983. - № 2. - С. 27–30.
15. Цехмистренко Т.А., Васильева В.А. Структурные преобразования ассоциативных зон коры больших полушарий как морфологическая основа формирования когнитивных функций мозга человека от рождения до 20 лет // Физиология человека. - 2001. - Т 27, № 5. - С. 41–48.
16. Brown T.T., Jernigan T.L. Brain Development During the Preschool Years // Neuropsychology Review. - 2012. V. 22, No. 4. - P. 313–333.
17. Kahana M.J., Seelig D., Madsen J.R. Theta returns // Curr Opin Neurobiol. - 2001. - V.11, No. 6. - P. 739–44.
18. Thatcher R.W., Walker R.A., Giudice S. Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages // Science. - 1987. - V.236, No. 4805. - P. 1110–1113.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ на 2014 год Северному (Арктическому) федеральному университету имени М.В. Ломоносова (№ 4.2792.2014).

ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНАНТИОМОРФНЫХ РАЗЛИЧИЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ОДНОСТОРОННЕЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

*Добрых В.А. *, Мун И.Е. *, Ю К.В. *, Уварова И.В. *, Тен Т.К. *,
Макаревич А.М. ***

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
** 301 Военный клинический госпиталь,
Хабаровск, Россия
sdobrykh@yandex.ru

Введение

Функционирование ряда билатеральных структур организма человека и животных, обладающих собственной нарушенной симметрией, прямо или косвенно связано с морфофункциональной межполушарной асимметрией головного мозга. Доказано существование энантиоморфной функциональной и морфологической асимметрии основных гомеостатических адаптационных систем – эндокринной, иммунной и кроветворной, которая может отчасти определяться известной латерализацией регулирующих их функционирование структур мозга (гипоталамической, лимбической и других) [1,16].

Биоэнантиоморфы парных эндокринных органов (надпочечники, щитовидная железа, половые железы) различаются особенностями иннервации, строения, функционирования и регуляции [15]. Выявлена асимметрия фенотипических и функциональных параметров костномозговых клеток у мышей проявляющаяся в том, что «левые» клетки обладают большим гемопозитическим потенциалом, чем «правые». Установлена функциональная асимметрия долей тимуса: при стрессе у крыс обнаружено усиление пролиферативной активности тимоцитов правой доли, связанной, вероятно, с большей чувствительностью соответствующих рецепторов к стимулирующему действию кортикостерона [1,13]. У млекопитающих выявлено разное количество нервных ветвей, идущих по бронхам из дорсального легочного сплетения к правому и левому легким, а также то, что концентрация катехоламинов в нервных терминалях и варикозных расширениях отделов правого легкого достоверно выше, чем в аналогичных отделах левого легкого. В пределах же каждого из легких различия не столь значимы [8,10]. Таким образом, латерализация

функций организма определяется не только существующей структурно-функциональной асимметрией нейро-эндокринной системы, но и наличием энантиоморфных морфофункциональных различий, прямо не связанных с деятельностью мозга. Биологический смысл такой латерализации остается неясным [1,14].

Морфофункциональная симметричность внутренних парных органов, не имеющая такого существенного значения для жизнедеятельности, как симметричность органов движения, вероятно, в принципе, может быть нарушенной в большей степени, чем симметричность органов локомоторной системы [7].

Логично предполагать, что и патологические процессы, возникающие в парных органах, принципиально должны в чем-то быть неодинаковыми. Для такой версии существуют конкретные фактические предпосылки. Так, описано нарастание морфофункциональной асимметрии долей щитовидной железы при формировании аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба [9]. В эксперименте показана функциональная асимметрия регионарных лимфоузлов и разная активность воспалительного процесса в левых и правых конечностях [1]. Выявлены энантиоморфные различия частот возникновения односторонних воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и почек [5].

Цель работы – изучение энантиоморфных особенностей возникновения и течения односторонней внебольничной пневмонии (ВП) у молодых мужчин.

Испытуемые и методы

Анализировали локализацию односторонней ВП за период с 1998 по 2013 г. у мужчин, военнослужащих по призыву, пациентов пульмонологического отделения 301 Окружного военного клинического госпиталя г. Хабаровска. Возраст более чем 95% обследованных – в интервале 18–26 лет. В общей сложности изучены данные 8625 пациентов.

Так как одним из существенных факторов нарушения адаптации является медико-географический компонент, связанный с меридиональным и/или широтным перемещением военнослужащих [2], были проанализированы 1332 медицинских карты пациентов, прибывших на Дальний Восток из разных регионов России и заболевших ВП в 2009–2012 гг. По признаку постоянного места жительства все обследованные были распределены на 3 группы: 1. Жители регионов Дальневосточного федерального округа (ДВФО) (n=469), 2. Жители Сибири и Урала (n=505), 3. Жители Европейской части России (n=358).

Известно, что сдвиги параметров космо- и геофизических процессов существенно влияют на формирование конституциональных особенностей организма человека и животных в целом и на становление морфофункциональной латерализации, во многом зависящей от конкретных характеристик этих факторов, действующих на геном на ранних этапах развития (феномен гелиогеофизического импринтинга) [2,6]. Исходя из этих предпосылок, мы провели сопоставление месяца рождения пациентов и относительной частоты ПВП у 689 наших пациентов, отобранных методом случайной выборки в 2010–2012 гг.

На первом этапе работы проведено исследование соотношения частот правосторонней и левосторонней внебольничной пневмонии (ПВП и ЛВП) во временной динамике и в связи с действием ряда факторов внешней и внутренней среды. На втором этапе работы проведено сопоставление ряда клинических и лабораторных характеристик течения ПВП и ЛВП.

Показатели солнечной и геомагнитной активности определяли по общепризнанным в научных исследованиях и прикладной метеорологии критериям – величинам чисел Вольфа (количество пятен на Солнце за определенный период) и по значениям Ар-индекса [2]. Эти величины были взяты из материалов официального сайта международного центра по прогнозированию космической погоды (www.swpc.noaa.gov).

Помимо этого, у случайно отобранных 318 пациентов частоты возникновения ПВП и ЛВП сопоставляли с «рукостью», определявшейся по критериям Луганского сенсibilизированного опросника [12], а у 300 других пациентов – с их эритроцитарными антигенами систем АВ0 (группами крови) и антигенами группы резус.

Частоту тяжелого течения ПВП и ЛВП оценивали в случайно выбранной группе из 3623 пациентов по сравнительным показателям клинического течения и по показателям мокроты и цитогрaмм периферической крови. У 346 из этих пациентов также оценивали показатели образцов базального трахеобронхиального секрета (БТС).

При статистической обработке результатов различия абсолютных и относительных показателей в сравниваемых группах оценивались с помощью методов Манна–Уитни, Фишера, критерия знаков, а связь между ними – путем расчета коэффициентов линейной парной корреляции по Пирсону. Использовались ресурсы программы MicrosoftOfficeExcel 2003. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Относительное количество случаев ПВП составило в общей популяции обследованных 54,4%, что было близко величинам преобладания правого легкого над левым по ряду известных морфофункциональных характеристик. Как известно, вес правого легкого составляет 52,1%, его объем 53% от всего веса и объема легочной ткани, объем воздуха, вентилируемый правым легким, как и капиллярный кровоток равны примерно 55% всего объема и кровотока, поглощение кислорода правым легким также составляет около 55%, а отложение в нем ингалируемых аэрозольных частиц равно 57% [3,11].

Установленная нами усредненная частота ПВП (54,4%) находилась в этом известном диапазоне значений морфофункциональных параметров, определяющих «преобладание» правого легкого над левым (52–57%), вероятно, и по количественному распределению аэрогенно или гематогенно попадающих в легкие возбудителей инфекции. Можно считать поэтому, что усредненная «удельная» резистентность (или восприимчивость) к инфицированию и развитию воспалительного процесса обоих легких, в общем, одинакова.

За период наблюдений (1998–2012 гг) среднегодовая частота ПВП варьировалась в пределах 43–67%, и ее значения за отдельные годы достоверно различались между собой ($p < 0,05$).

Сопоставление среднегодовой динамики частоты ПВП и солнечной активности, хотя и не выявило их тесной связи, показало, что в годы, когда частота ПВП превышала средний уровень 54,4% величины чисел Вольфа были достоверно ниже, чем в годы ее более низких значений ($p < 0,05$).

Среднегодовые показатели геомагнитной активности и частота ПВП за годы наблюдений аналогичным образом не имели между собой тесной связи. При сопоставлении среднесезонных значений показателей за эти годы было установлено, что частота ПВП, равная 58% и более возникает при значениях Ар индекса превышающих 10,0 в 20% ($n=15$), а частота ПВП менее 58% встречается при этих величинах Ар-индекса уже в 54,5% случаев ($n=33$) ($p < 0,03$).

Таким образом, была установлена общая тенденция более частой встречаемости ПВП при относительно низкой среднегодовой солнечной и геомагнитной активности и, напротив, снижения частоты ПВП при высокой гелиогеомагнитной активности. Действие «фактора правого сдвига» как бы нивелировалось повышением силы влияния солнечной и геомагнитной активности.

Исследование связи соотношения ПВП и ЛВП и времени года заболевания показало, что частота ПВП в зимний сезон составила 53,3% ($n=2832$), весной – 56,6% ($n=1904$), летом – 54,4% ($n=2183$), осенью – 56,6% ($n=1706$). Статистическая значимость различия частот ПВП отмечена при сопоставлении зимнего и весеннего периодов ($p < 0,03$), зимнего и осеннего ($p < 0,04$), а также в объединенной группе заболевших в зимний и летний сезоны в сравнении с пациентами, перенесшими ВП в период межсезонья ($p < 0,008$). Эти различия не были достоверно связаны со среднесезонными значениями чисел Вольфа и Ар-индекса. Возможно, связь времени года и частоты ПВП реализовывалась через действие других потенциально значимых внешних условий (колебания гравитации, продолжительность дня, атмосферное давление, влажность и т.д.) [2,6]. Косвенно эту связь подтверждает то, что «фактор правого сдвига» в большей степени действовал именно в период межсезонья, когда отмечается значительная нестабильность многих метеорологических параметров.

Рассматривая динамику частот локализации ВП в не имеющих энантиоморфных различий долях каждого легкого за период 1998–2008 гг., мы не нашли никакой связи этих показателей с величинами чисел Вольфа и Ар-индекса, в то время как изменения частот ВП в правом и левом легком, как отдельных энантиоморфных единицах, такую связь, как показано выше, имели.

В таблице представлены данные о локализации ВП у новобранцев, прибывших служить на Дальний Восток из разных регионов России.

Представленные в таблице данные показывают, что у жителей Дальневосточного Федерального Округа (ДФО) частота ПВП была существенно ниже, чем у жителей областей, расположенных западнее. Отмеченные различия были достоверны между группами пациентов из регионов ДВФО и Сибири-Урала ($p < 0,02$), ДВФО

Таблица

Локализация односторонней ВП в зависимости от места постоянного проживания пациентов

Территория постоянно-го проживания	Число ПВП	Число ЛВП	Правосторонняя пневмония (%)
Дальний Восток	213	256	45,4%
Сибирь и Урал	268	237	53,1%
Европейская часть России	200	158	55,9%

и Европейской части России ($p < 0,01$), ДВФО и объединенной группы «Сибирь-Урал+Европейская часть» ($p < 0,01$). Между группами пациентов «Сибирь-Урал» и «Европейская часть» различия частоты ПВП не были достоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, отмечена общая тенденция нарастания относительной частоты ПВП с увеличением расстояния между местами постоянного проживания и службы пациентов.

Причинами установленного факта могут быть как существующие региональные различия характеристик гелиогеофизических влияний, так и факт их резкого изменения при переезде, что могло, предположительно, по-разному влиять на системы противoinфекционной защиты правого и левого легкого [2,6].

Динамика частоты ПВП в зависимости от месяца рождения пациентов показана на рисунке.

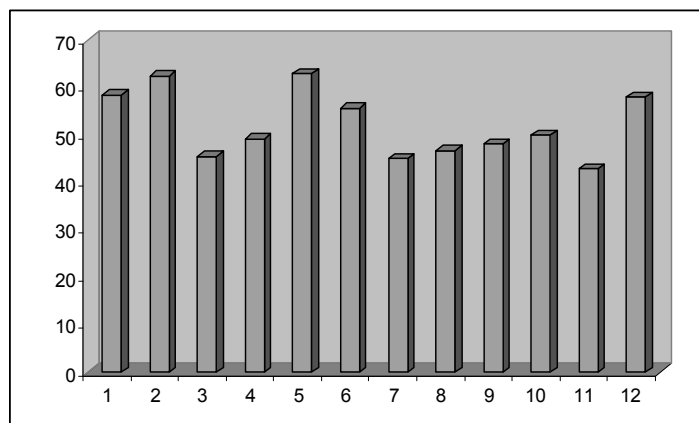


Рис. Частота ПВП (%) у пациентов, родившихся в разные месяцы года (соответственно, с января по декабрь)

По представленным на рисунке данным заметна относительно высокая частота ПВП у пациентов, родившихся в зимние месяцы и в мае-июне. У родившихся зимой частота ПВП была достоверно выше, чем у других пациентов ($p < 0,05$).

Обнаруженная закономерность, с учетом имеющихся научных данных, позволила предположить, что формирование функциональной латерализации легких (и, вероятно, того или иного соотношения право-левых ВП в будущем), должно происходить в первые недели внутриутробного развития, а основными модулирующими факторами при этом являются именно гелиогеофизические влияния, способные в отличие от погодных факторов непосредственно воздействовать на внутренние органы и на геном [2,4,6]. Рассчитав за последние 12 лет среднемесячные значения чисел Вольфа и Ар-индекса и зная дату рождения пациентов (и, следовательно, месяц зачатия пациентов), мы сопоставили частоту ПВП с показателями гелиогеомагнитной активности в месяц зачатия и в последующие 3 месяца развития эмбриона.

Значения коэффициентов линейной парной корреляции частоты ПВП и чисел Вольфа были: в месяц рождения – $-0,43$, в месяц зачатия – $0,11$, при возрасте эмбриона 4 недели – $0,009$, 8 недель – $0,17$, 12 недель – $0,07$ (p для всех коэффициентов $> 0,05$). Эти данные свидетельствовали об отсутствии достоверной связи частоты ПВП и солнечной активности в месяц зачатия и на 4, 8, 12 неделях развития эмбриона.

Величины коэффициентов парной корреляции частоты ПВП и Ар-индекса составили: для месяца рождения – $0,29$, для месяца зачатия – $0,47$, при возрасте эмбриона 4 недели – $0,53$, 8 недель – $0,53$, 12 недель – $0,06$. При 4 и 8 недельном сроках развития эмбрионов выявленная корреляционная связь оказалась достоверной ($p < 0,05$).

Мы отметили явное сходство динамики кривых частот ПВП и значений Ар-индекса на 4-й и 8-й неделях развития эмбриона, полностью отсутствовавшее при проведенном нами сопоставлении аналогичных показателей, рассчитанных для месяца зачатия и 12-ой недели развития эмбрионов. Таким образом, соотношение частот ПВП и ЛВП достоверно различалось в зависимости от месяца рождения пациентов. Отмеченную связь частоты ПВП с величинами Ар-индекса (но не чисел Вольфа) на 4–8-й неделях развития эмбрионов можно объяснить тем, что параметры магнитного поля Земли, в принципе, сильнее фактора солнечной активности влияют на процессы, происходящие в биосфере [2].

Была выявлена достоверная положительная связь частоты ПВП с наличием к пациентов эритроцитарных антигенов А и резус ($p < 0,05$). Связи локализации ВП и «рукости» пациентов мы не обнаружили.

Общая частота тяжелого течения ПВП и ЛВП не различалась (соответственно $3,3\%$ и $3,8\%$ ($p > 0,05$)). В осенний и весенний периоды различия частот тяжелой ПВП и ЛВП (латерализация по тяжести) были достоверно выше, чем зимой и летом ($p < 0,04$). Отмечены более высокий уровень лейкоцитоза, нейтрофилеза и палочкоядерного сдвига периферической крови у пациентов с ПВП в сравнении с ЛВП ($p < 0,01$), а в образцах БТС при ПВП отмечено более высокое содержание лимфоцитов ($p < 0,01$). В то же время других различий показателей клинического и лабораторного исследования при ПВП и ЛВП не выявлено.

Выводы

1. Соотношение частоты право- и левосторонней локализации ВП представляет собой непостоянную величину, связанную с гелиофизической, геомагнитной активностью, временем года, местом постоянного проживания, месяцем рождения пациентов, эритроцитарными антигенами систем АВ0 и резус.

2. Динамичность этого соотношения отражает фенотипические особенности пациентов и неодинаковую реакцию систем противoinфекционной защиты энантиоморфно различающихся правого и левого легких на модулирующие влияния внешней среды.

3. Различия течения ПВП и ЛВП у молодых мужчин выражены не резко; они связаны с сезонными факторами и проявляются энантиоморфной не идентичностью тяжести течения заболевания и особенностями воспалительного процесса по данным цитогрaмм периферической крови и трахеобронхиального секрета.

Литература

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Повещенко А.Ф., Козлов В.А. Функциональная асимметрия иммунной, кроветворной и нейроэндокринной систем. – В кн. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. – М.: Научный мир, 2009. – С. 274-302.
2. Андрoнова Т.И., Деряпа Н.Р., Соломатин А.П. Гелиометеотропные реакции здорового и больного человека. – Л.: Медицина, 1982. – 245 с.
3. Ахарансон Е.Ф., Бен-Давид А., Кингберг М. (редакторы). Загрязнение воздуха и легкие: пер. с англ. – М.: Атомиздат, 1980. – 176 с.
4. Бианки В.Л., Филиппова Е.Б. Взаимодействие эндогенной и экзогенной асимметрии // Вестник ЛГУ, серия Биология. – 1982. – № 1(3). – С. 53-54.
5. Добрых В.А. Очерки клинической патосимметрии. – Хабаровск: Изд-во ГБОУ ВПО ДВГМУ, 2013. – 198 с.
6. Дубров А.П. Симметрия биоритмов и реактивности. – М.: Медицина, 1987. – 174 с.
7. Заренков Н.А. Биосимметрия. – М.: Книжный дом ЛИБРОКОМ, 2008. – 313 с.
8. Карпенкова Т.В. Макро-микроанатомия источников иннервации сердца и легких у пушных зверей клеточного содержания: Автореф. канд. дисс. – Омск, 2004. – 26 с.
9. Катерлина И.Р., Рымар О.Д., Насонова Н.В. и др. Асимметрия щитовидной железы и головного мозга у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: в кн. Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии мозга: Материалы Всероссийской конференции. – М., 2010. – С. 157-161.
10. Криштоп В.В., Филатов Ю.Г. Морфофункциональная характеристика региональных особенностей биоаминового обеспечения паренхимы легких крыс в стадии эсируса // Журнал фундаментальных исследований. – 2007. – №7. – С. 55-56.

11. Крофтон Дж., Дуглас А. Заболевания органов дыхания: пер. с англ. – М.: Медицина, 1974. – 723 с.
12. Чуприков А.П., Гнатюк Р.М. Диагностика леворукости и латеральных признаков: Луганский сенсibilизированный опросник: Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. – 2009. – С. 638-646.
13. Gontova L.A., Abramov V.V., Kozlov V.A. The role asymmetry of nervous and immune systems in the formation of cellular immune of mice // *Neuroimmunomodulation*. – 2004. – V.11, No. 6. – P. 385-391.
14. Dane S., Akar S., Hasibeyoglu I., Varoglu E. Differences between right- and left – femoral bone mineral densities in right- and left – handed men and women // *International J. of Neuroscience*. – 2001. – V. 111, No. 3-4. – P. 187-192.
15. Edwards F.V., Jones C.T. Anatomic control of adrenal function // *J. Anat.* – 1993. – V. 83, No. 2. – P. 291-305.
16. Harris J.A., Guglielmotti B., Bentivoglio M. Diencephalic asymmetries // *Neurosci Biobehav Rev.* – 1996. – V. 20, No. 4. – P. 637- 643.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ ПОЛУШАРИЙ КАК ФАКТОР, ПРЕДОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭКСТРАВЕРСИИ-ИНТРОВЕРСИИ

Дробница И.П.

Челябинский государственный педагогический университет
drobnitza@rambler.ru

Введение

Экстраверсию-интроверсию (ЭИ) традиционно относят к базовым чертам индивидуальности [2]. При этом существующие теоретические модели нейрофизиологических механизмов ЭИ недостаточно удовлетворительны и пока не привели к появлению диагностической системы, позволяющей осуществлять предикцию ЭИ по мозговым параметрам.

Описываемая в данной статье модель природных основ ЭИ стала возможной за счет создания когнитивного подхода к определению сущности ЭИ. Представляется, что эту индивидуальную черту можно охарактеризовать как количественное преобладание либо внешней, либо внутренней активности. Исходным фактором, детерминирующим этот баланс, можно считать постулируемый многими психологами фактор строгости-нестрогости критерия принятия решения о запуске действия. Отличие предлагаемой нами трактовки сводится к уточнению индивидуализирующей роли критерия.

Традиционная трактовка предполагает, что строгий критерий принятия решения приводит к блокировке запуска внешней регуляции, что выражается в интроверсии.

В нашей трактовке строгий критерий запуска программы действий в условиях, когда субъект находится в состоянии высокой мотивированности, может привести к появлению активности, направленной на уточнение программы действий, достаточной для преодоления планки строгости критерия. Эта активность может осуществляться двояким образом: как через *внешний* контур уточнения образа реальности и образа действий, предполагающий изменения взаимодействия с окружающей ситуацией и окружающими людьми, так и через *внутренний* контур уточнения образа реальности и образа действий, использующий внутримозговую активность.

Таким образом, согласно нашей гипотезе, строгий критерий может приводить как к интроверсии, так и к экстраверсии, тогда как в традиционной версии он приводит только к интроверсии. Косвенным подтверждением высказанной гипотезы является известное наблюдение, фиксирующее тот факт, что способные люди (что имеет корреляцию со строгостью критерия принятия решения) чаще бывают среди представителей крайних типов: экстравертов и интровертов, чем среди представителей среднего типа.

Мера строгости критерия принятия решения о запуске действия, как представляется, не является единственным фактором, предопределяющим ЭИ. Можно сослаться на факторы, близкие по механизму, но не тождественные данному фактору. Имеются в виду: а) показатель меры строгости критерия принятия решения о прогнозе ситуации (отсутствие прогноза соответствует состоянию тревожной неопределенности, притормаживающей процесс принятия решения о внешних действиях);

б) показатель меры строгости критерия принятия решения о том, что ситуация значима для субъекта и заслуживает запуска внешней активности (это обуславливает меру мотивированности, одним из компонентов которой является порог запуска эмоций).

Кроме высокой строгости двух указанных критериев, рождающих характеристики тревожности и низкой эмоциональной возбудимости, на сдвиг баланса «внешняя активность-внутренняя активность» в сторону внутреннего полюса может влиять специфика межполушарных отношений [1]. Стало классическим положение, что существуют два мозговых механизма переработки информации: элементный и целостный. При этом превалирует представление, что каждый из этих механизмов локализован в одном из полушарий: элементный – в левом, а целостный – в правом.

Однако факт наличия людей с эквипотенциальными полушариями, внешне проявляемых как амбидекстры с речевыми центрами в каждой из мозговых гемисфер, позволяет предположить, что в каждом из полушарий представлены оба механизма. При этом у разных людей мера их представленности по полушариям должна быть отличной. На одном полюсе оказываются почти симметричные по пропорции двух отражательных механизмов полушария (в результате чего внешние функции становятся амбилатеральными), а на другом – почти полностью специализированные полушария (в результате – выраженные асимметрии по моторным и сенсорным функциям).

В первом случае, эквипотенциальные половины мозга, обладающие почти равной представленностью двух мозговых механизмов, создают продукты отражения, высоко изоморфные отражаемой реальности и при этом незначительно отличающиеся друг от друга. Человек, мозг которого имеет такое индивидуальное своеобразие не может избежать этапа внутренних межполушарных «прокруток» информации, что усиливает баланс «внешняя активность-внутренняя активность» в сторону внутреннего полюса, то есть интроверсии. Избежать этого «перетягивания каната», по-видимому, можно только при специальных условиях межполушарного взаимодействия, создающих резкое неравенство полушарий.

Во втором случае две половины мозга вследствие высокой специализации имеют различающиеся информационные «полуфабрикаты». Результатом взаимодействия полушарий этого типа является создание средневзвешенного итогового продукта, проверить истинность которого легче при помощи внешних перемен во взаимодействии с объектом отражения, то есть через внешнюю обратную связь, чем при помощи внутримозговой активности по моделированию ситуации с использованием прошлого опыта. Соответственно, можно предположить, что высокая специализированность полушарий предрасполагает к экстравертированности, но лишь при условии нетревожности, к достаточно высокой мотивированности и к специальным условиям межполушарных взаимоотношений, создающих благоприятные условия для информационного синтеза «полуфабрикатов».

Первой сложностью на пути создания модели природных основ ЭИ является необходимость учета большого количества детерминирующих факторов. Вторая сложность заключается в том, что факторы могут менять свой детерминационный эффект через опосредование. Для иллюстрации сошлюсь на приведенный выше пример. Строгий критерий принятия решения в сочетании с невысокой мотивированностью (например, вследствие малой эмоциональной возбудимости) приведет к интровертированности, заключающейся в незапуске программы внешней активности, тогда как столь же строгий критерий в сочетании с нетревожностью, эмоциональной возбудимостью и высокой специализацией полушарий ради создания удовлетворительной по качеству программы внешних действий приведет к запуску программ внешней исследовательской активности, что создаст экстравертированную картину поведения.

Это обстоятельство, которое можно обозначить эффектом комбинаторности действия факторов, затрудняет использование метода факторного анализа в качестве инструментария при создании модели природных основ ЭИ. Это относится и к методу корреляционного анализа. Коррелирующими с ЭИ оказываются не сами по себе отдельные показатели мозговых характеристик, а определенные выводные комбинаторные показатели, которые к тому же проявляют себя по разному, получая опосредование от других факторов.

Дополнительной сложностью является нелинейность связей. Например, можно гипотетически допустить, что мера строгости критерия принятия решения в нейрофизиологической плоскости связана с такой характеристикой как сила-слабость нервной системы [3]. Ведь полюс слабости коррелирует со сниженными пороговыми чувствительности: абсолютной и дифференциальной, – что облегчает фиксацию факта несовпадения с заданной планкой критерия. Однако слабость нервной системы, имея связь с повышенным уровнем активированности, предрасполагает к запредельному торможению. Если это торможение не доходит до стадии генерализации (когда человек впадает в поведенческий ступор), а лишь доходит до стадии, когда начинается запредельное торможение детекторов блока принятия решения, тогда человек со слабым типом нервной системы демонстрирует предельную легкость принятия решений о запуске внешних действий. Такая картина может быть сравнительно перманентной, и в таком случае она соответ-

ствуется поведенческому стилю экстраверта-экзальтанта. Либо такая картина может появляться эпизодически, и в таком случае это соответствует поведенческому стилю интроверта, про которого в известной поговорке говорится, что «в тихом омуте черти водятся».

Цель работы – экспериментальное подтверждение предложенной нами модели нейрофизиологических механизмов экстраверсии-интроверсии.

Испытуемые и методы

Экспериментальное подтверждение выдвинутой гипотезы было получено с помощью изучения графического облака распределения показателя ЭИ и показателя силы-слабости нервной системы. Облако распределение имело U-образную тенденцию при размещении показателя ЭИ по оси абсцисс, а показателя силы-слабости по оси ординат, где меньшим значениям соответствует полюс силы. Эта конфигурация означает, что для индивидуумов с сильным типом нервной системы кривая распределения показателя ЭИ концентрируется вокруг средних значений ЭИ, а для представителей слабого типа нервной системы кривая распределения отличается от нормальной и имеет два пика, расположенных в области низких значений ЭИ (интроверсия) и высоких значений ЭИ (экстраверсия).

Исследование было проведено на выборке 200 взрослых человек (праворуких и амбидекстров). Индивидуально-психологические характеристики замерялись опросниками FPI, EPI, 16 PF, Кейерси, Леонгарда–Шмишека, Зворыкина и рисуночным тестом РНЖ. Латеральные замеры были выполнены с помощью анкеты Аннет, пробы на аплодирование, миокинетического теста Мира-и-Лопеса, теппинг-тесту для двух рук, пробы на определение ведущего глаза по прицеливанию, ведущей ноги по ширине шага и морфологическим асимметриям лица.

Согласно нашей гипотезе, важным фактором, предопределяющим баланс «внутренняя активность – внешняя активность» является мера эквипотенциальности полушарий. Традиционно этот показатель определяется по показателю меры амбидекстрии, то есть степени сходства продуктивности двух рук при выполнении тонких моторных заданий. Согласно нашей модели, одного такого показателя для определения меры эквипотенциальности-специализированности полушарий (Э/С) недостаточно, так как каждое из полушарий имеет особую меру представленности каждого из двух механизмов: элементного и целостного. Соответственно, следует оценивать меру Э/С полушарий отдельно для каждого из этих механизмов.

Амбидекстрию (Э/С по тонкой моторике, в которой лучше себя проявляет правая рука) можно предположительно отнести к показателю Э/С полушарий по представленности элементного компонента отражения. Для замера Э/С полушарий по представленности целостного компонента отражения нужен иной показатель, определяющий меру успешности двух рук в целостной (недифференцированной) моторике, в которой лучше себя проявляет левая рука. В качестве такого показателя был выбран замер отличия в точности воспроизведения длины линеограмм миокинетического теста Мира-и-Лопеса, рисуемых вслепую после тренировки.

Исходная длина линеограммы (отрезка) составляет 40 мм. Согласно инструкции, испытуемый проводит карандашом определенное количество раз по линеограмме (отрезку), запоминая это движение, а далее, не прерывая движения, он определенное количество раз проводит по отрезку, скрытого от его глаз специальным экраном, стараясь рисовать его вслепую как можно точнее. Левая рука, как правило, лучше справляется с задачей сохранения точности длины отрезка, рисуемого вслепую по памяти. Следует отметить, что оба показателя меры Э/С (как по тонкой моторике, так и по целостной моторике) в нашем исследовании имели корреляционную связь с показателем пола испытуемых. Наше исследование показало, что женщины чаще демонстрируют эквипотенциальность в тонкой моторике (данный факт неоднократно отмечен в научной литературе), а мужчины – в целостной моторике.

Выраженность двух этих показателей у каждого испытуемого позволяет отнести данного испытуемого к одной из пяти подгрупп: Э по каждому из двух показателей; С по каждому из двух показателей; средние значения по каждому из двух показателей; Э по показателю дифференцированной моторики в комбинации с С по целостной моторике (правое полушарие имеет более полную представленность двух механизмов, чем левое); С по показателю дифференцированной моторики в комбинации с Э по целостной моторике (левое полушарие имеет более полную представленность двух механизмов, чем правое). Число испытуемых в этих подгруппах колебалось от 13 до 17.

Результаты и их обсуждение

Для каждой подгруппы были рассчитаны формулы линейной множественной регрессии для целевого показателя ЭИ по методике 16PF. При этом когнитивная модель, созданная на начальном (теоретическом) этапе исследования позволила сконструировать комбинаторные показатели, составленные из замеров межполушарных особенностей, не имеющих по отдельности корреляционной связи с целевым показателем ЭИ, но создающих эту связь благодаря взаимодействию друг другом. Характеристики получившихся моделей линейной регрессии представлены в таблице.

В формулу линейной регрессии для первой группы, в которую вошли испытуемые с тенденцией к специализированности полушарий, вошли следующие показатели: (неконгруентность показателей «поза Наполеона» и «перекрест пальцев»)*; (стандартизированный показатель стабильности доминирования одной из рук в субтесте «зигзаги») (0,708); $C/Эдифф + C/Эцел$ (0,576).

В формулу линейной регрессии для второй группы, в которую вошли испытуемые с тенденцией к эквипотенциальности полушарий, вошли следующие показатели:

сила нервной системы по теппинг-тесту левой руки (-0,438); модуль разницы тонуса двух рук по субтесту «Линеограммы в вертикальной плоскости» (0,494); (конгруентность показателей «поза Наполеона» и «перекрест пальцев»)*; (стандартизированное значение показателя меры автономности движений двух рук в суб-

Таблица

Подгруппы	R	R-квадрат	Скор. R-квадрат	Стд. ошибка	Дурбин-Уотсон	Знч.	Кол-во чел
Сдифф+Сцел	0,949	0,901	0,881	0,311	2,186	0,000	13
Эдифф+Эцел	0,914	0,836	0,799	0,473	1,954	0,000	17
Сдифф+Эцел	0,916	0,840	0,796	0,375	1,825	0,000	15
Эдифф+Сцел	0,842	0,710	0,613	0,652	1,358	0,009	13

тесте «зигзаги») (0,374). Значимость показателя конгруентности-неконгруентности выполнения двух поз: позы Наполеона и перекреста пальцев в качестве предиктора индивидуально-психологических характеристик отметил С. Mohr с соавт. [4].

Проинтерпретировать полученные результаты можно следующим образом: у людей, полушария которых имеют тенденцию к специализированности, экстраверсия более вероятна в случае высоких значений обоих показателей специализации в сочетании с отсутствием доминирования одного из полушарий по выполняемым функциям (моторный контроль двух поз: позы Наполеона и перекрест пальцев) при доминировании одного из полушарий по тону. Это соответствует ситуации, когда два полушария неравнозначны как в когнитивном, так и в энергетическом плане, и при этом ни одно из них не берет на себя интеграционную функцию и, следовательно, не становится носителем внутреннего контроля принимаемых решений.

У людей, полушария которых имеют тенденцию к эквипотенциальности, экстраверсия более вероятна в случае, когда нарушается равенство похожих между собой полушарий, а именно: одно из полушарий доминирует по выполняемым функциям (моторный контроль двух поз: позы Наполеона и перекрест пальцев) в сочетании с автономностью работы полушарий, – при энергетической разнице полушарий и при слабости нервных процессов в правом полушарии, которая, в соответствии с нашими данными, коррелирует с эмоциональной возбудимостью.

В формулу линейной регрессии для третьей и четвертой групп, в которую вошли испытуемые с тенденцией к неравноправной представленности двух механизмов в пользу одного из полушарий, вошли три одинаковых показателя. Два из них в обеих подгруппах имеют сходный знак коэффициента: разброс длин линейнограмм в общей совокупности проб (-0,526 для группы Сдифф+Эцел; -0,432 для противоположной группы), неконгруентность показателей поза Наполеона и перекрест пальцев + левый показатель позы Наполеона)* (стандартизированное значение показателя меры автономности движений двух рук в субтесте «зигзаги») (-0,791 и -0,461). Противоположный знак в двух подгруппах имеет коэффициент показателя доминирующей ноги. Для группы с более полноценной представленностью двух механизмов в левом полушарии (Сдифф+Эцел) экстраверсия более

вероятна при более широком шаге правой ноги (0,368), а для противоположной группы – правой ноги (-0,508). Это свидетельствует о том, что в ситуации, когда одно из полушарий имеет более выровненную представленность двух когнитивных механизмов, более быстрые внутримозговые «прокрутки», предрасполагающие к экстраверсии, становятся возможными за счет большего тонуса такого полушария, проявленного размашистостью шага контрлатеральной ноги, при наличии большей меры автономности в работе полушарий.

Выводы

Можно констатировать, что показатель «экстраверсии-интроверсии» имеет в качестве предикторов определенные сочетания моторных асимметрий, действующих опосредовано в зависимости от таких характеристик как сила-слабость нервной системы, мера эквипотенциальности/специализированности полушарий, энергетическое доминирование полушарий, а также характер межполушарных взаимодействий.

Литература

1. Дробница И.П. Сущность понятия «экстраверсия-интроверсия» с позиций теории функциональной асимметрии мозга: Вестник Челябинского государственного педагогического университета. Серия 2. Педагогика. Психология. Методика преподавания. - 2004. - № 8. - С. 150-155.
2. Юнг К.Г. Психологические типы. - Минск: ООО «Попурри». - 1998. - 656 с.
3. Gray J.A. Strength of the nervous system, introversion-extraversion, conditionability and arousal // Behav Res Ther. - 1967. 5(3). - P. 151-169.
4. Mohr C., Thut G., Landis T., Brugger P.J. Hands, arms, and minds: interactions between posture and thought // Clin Exp Neuropsychol. - 2003. - 25(7). - P.1000-1010.

МНОГОАГЕНТНЫЕ МОДЕЛИ И АСИММЕТРИЯ СТРУКТУР ПАМЯТИ

Ежов А.А., Терентьева С.С.

ГНЦ РФ Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований,
Москва, Россия

ezhov@triniti.ru, terenteva_lana@mail.ru

Введение

В работах [10,11,12] предложена и исследована многоагентная модель памяти с агентами, названными лево- и правополушарно доминантными. Такие понятия вместе с характером взаимодействия между агентами были соотнесены с работами по математической психологии В.Лефевра [3]. Результаты исследования модели были доложены на конференции «*Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга*» в 2010 г. [1], в частности, были отмечены те из них, которые, по мнению авторов, могли бы оказаться полезными для формулировки эвристических моделей асимметрии мозга. Действительно, исследование механизмов памяти может проводиться при помощи теоретических экспериментальных методов: число последних постоянно растет и теперь, наряду с электроэнцефалографией и позитрон-эмиссионной томографией включает такие новые средства как магнитоэнцефалография, функциональная магнито-резонансная томография, транскраниальная магнитная стимуляция и др. С другой стороны, существуют различные теоретические подходы к описанию механизмов памяти, например, конекционизм, голография и даже квантовая механика [26]. К ним, вероятно, можно присоединить многоагентное моделирование, особенно в случае необходимости учета *внешних факторов* (в случае модели [10,11,12] – экономического неравенства). Многоагентный подход совсем недавно был успешно использован Дэвид-Бареттом и Дунбаром для описания возникновения социальной стратификации и элитных группировок [7], а также для подтверждения предположения теории социального мозга: о том, что большой мозг необходим для существования в большой социальной группе [8]. Мы интерпретировали результаты исследования многоагентной модели [10,11,12], предложив соотнести две системы памяти агентов с памятью, локализованной в левом гиппокампе и правой дорсолатеральной префронтальной коре [13]. В настоящей работе приводится ряд новых аргументов в пользу такой интерпретации и обсуждаются ее особенности.

Предлагаемая модель

В модели [10,11,12] рассматриваются популяции агентов, выживание которых определяется сохранением двух ресурсов (*материального* и *ментального*), первый из которых с разной вероятностью предлагается агентам в разных нишах (например, профессиональных), а другой уменьшается каждый раз, когда агент меняет нишу. Две *фундаментальные стратегии* агентов соответствуют: 1) безусловному принятию («Ассерпт») предложению потребления материального ресурса в любой нише (с переходом в нее – «Go»), а вторая 2): заключается в безусловном удержании ниши («Stay») и отказе от перехода в другие ниши («Reject»). Эти стратегии были названы в работе [10] *лево- и правополушарно доминантными* соответственно. Аргументом в пользу такой интерпретации послужил, в том числе, вид Булевых функций описывающих стратегии агентов: первая из них содержала операцию отрицания (*логическое левое полушарие*), а вторая – нет. Соотнесение доминантности полушарий с принадлежностью агентов к первой и второй этической системе (по Лефевру [3]) позволило определить характер *парных взаимодействий* агентов двух типов в условиях их *конкуренции* и *кооперации*. Эти взаимодействия в сообществах конкурирующих левополушарных агентов приводят к их эффективному *отталкиванию*, а в сообществах кооперирующихся правополушарных агентов – к эффективному *притяжению*. В результате, равновесные распределения агентов по нишам оказались подобными распределениям ферми- и бозе частиц, в которых аналогом эффективной температуры являлся параметр, определяющий степень неравномерности предложения материального ресурса по нишам (параметр, определяющий *неравенство*) [10]. Важной особенностью поведения популяций правополушарных и левополушарных агентов является существование *критического значения параметра неравенства*, при котором в системе происходит фазовый переход, вследствие чего для левополушарных агентов появляется выделенная *кодировка описания историй* их перемещений по нишам, использующая параметры «Stay» и «Go», а для правополушарных – использующая параметры «Ассерпт» и «Reject» [12]. Если наделить агентов *памятью на события*, то первая кодировка могла бы позволить левополушарным агентам подсчитывать число переходов в новые ниши, при которых они теряют ментальный ресурс (который, с точки зрения их фундаментальной стратегии, является для них неприоритетным, но столь же жизненно необходимым), а правополушарным агентам – подсчитывать, сколько раз они шли на потребление материального, не приоритетного для них ресурса. Эти кодировки памяти, являются *неполными* при описании историй агентов, поскольку являются *бинарными*, в то время как *число различных событий*, которые могут происходить с каждым агентом, равно *трем*: 1) агент безусловно принимает предложение получить материальный ресурс в своей нише (наилучший для него вариант) – это событие кодируется *парой*: «Ассерпт» & «Stay»; 2) агент принимает решение получить материальный ресурс в другой нише – код события «Ассерпт» & «Go»; 3) агент отказывается от получения этого ресурса в другой нише – код события «Reject» & «Stay».

В работе [13] была выдвинута гипотеза, что бинарные кодировки {«Accept», «Reject»} и {«Stay», «Go»} могут использоваться в системах памяти, расположенных в *правой дорсолатеральной префронтальной коре* и в *левом гиппокампе*, соответственно. Предположительно, эти структуры могли бы либо дополнять друг друга, либо кооперируя между собой, либо конкурируя. Рассмотрению этих возможностей и посвящена данная работа.

Интерпретация модели

Goldman-Rakic P.C. и др. [14] было экспериментально установлено, что дорсолатеральная префронтальная кора взаимодействует с гиппокампиальной формацией (обе эти структуры ответственны за декларативную память) по множественным каналам связей. Авторы [14] предполагают, что по этим каналам, возможно, передается специфическая информация от префронтальной коры к гиппокампу. Посредством их кора может получать информацию о записях памяти в гиппокампе (см. [23,32]). Предполагается [21], что эти две области мозга играют важную роль в таком заболевании, как шизофрения: именно, что патофизиология заболевания может быть связана с изменением *функционального взаимодействия* между этими структурами. При решении сенсоромоторных задач, с помощью измерений кровоснабжения частей мозга выявлена вовлеченность дорсолатеральной префронтальной коры и гиппокампа, причем с выраженной *асимметрией*: и у здоровых людей и у больных шизофренией активируется *правая* дорсолатеральная префронтальная кора и деактивируется *левый* гиппокамп [21]. При решении задач, требующих использования *кратковременной памяти*, такая антикорреляция активности сохраняется у больных, но не наблюдается у здоровых людей.

Конечно, не только функциональная связь между двумя этими структурами, но и сами по себе, гиппокамп и дорсолатеральная префронтальная кора характеризуются асимметрией в норме и в патологии. Например, одним из показателей шизофрении является уменьшение объема *левого* гиппокампа [28]. В некоторых работах выделяются четыре теории гиппокампа [2], среди них: теория когнитивной карты (в которой гиппокамп предполагается местом обработки и хранения пространственной информации), стандартная теория консолидации (гиппокамп, как место промежуточного хранения декларативной памяти), теория множественных следов (гиппокамп как место хранения адресов долговременной памяти) и теория тета-регулируемого внимания, в которой гиппокамп – это компаратор личной и следовой информации).

Важно, что гиппокамп проявляет свойства *асимметрии*. Действительно, недавние исследования, проведенные на мышах [19] позволили авторам этой работы сделать предположение о том, что *левый гиппокамп и правый гиппокамп существенно отличаются в процессе обучения и запоминания*. Авторы [19] полагают, что правый гиппокамп может генерировать постоянный сигнал или контекст, с которым процесс обучения в левом гиппокампе может осуществлять сравнение. Эксперименты показывают, что сигналы от левого гиппокампа могут усиливать связи между нейронами (что соотносится с обучением), а сигналы от правого – нет.

Для интерпретации свойств модели [10,11,12] нам важны свидетельства того, что гиппокамп является *детектором новизны*. Известно [27], что левый гиппокамп связан с запоминанием словесной информации. У здоровых людей кодировка словесной информации сопровождается активацией левого гиппокампа, но также и связана с реорганизацией в правом гиппокампе и парагиппокампальной извилине. Связь активации левого гиппокампа с общей степенью новизны была продемонстрирована, в частности, Dolan R.J. и Fletcher P.C. [9]. Также, с помощью функциональной магнито-резонансной томографии было обнаружено, что *левый гиппокамп является детектором новизны разного типа* [31]: новизны восприятия (визуальные характеристики образа) и новизна экземпляра, отражающая семантические характеристики стимула (грамматический статус в системе правил). В многоагентной модели [10,11,12] новизна может быть связана с фиксированием фактического перехода агента в новую нишу, для чего достаточно запоминание *части истории агента* в переменных кода «Stay» & «Go».

Обратимся теперь к дорсолатеральной префронтальной коре. Известно, что процесс генерации речи включает переход от энграм, представляющих предшественников речи («мысли», «намерения»), которые как минимум частично расположены в дорсолатеральной префронтальной коре [5,6,22]. Далее, процесс *выбора действия* активует *правую дорсолатеральную префронтальную кору*, в которой происходит сравнение результатов предполагаемых вариантов действия [24]. Henson R.N.A. и др. [17]

предполагают, что эта область активируется при извлечении эпизодической (т.е. декларативной) памяти и осуществляет мониторинг извлечения памяти [17]. Экспериментальные исследования Knoch D. и др. [18] продемонстрировали, что транскраниальная магнитная стимуляция правой дорсолатеральной префронтальной коры *подавляет отказ* от несправедливого раздела в классической «Ультимативной игре» [16]. Поскольку код {«Accept», «Reject»} становится специфичным для агента с доминантным правым полушарием мозга можно предположить, что он может быть использован в этой области мозга. Гипотеза о представлении памяти в префронтальной коре поддерживается рассуждениями, приведенными в работе Wood J. и Grafman J. [34]. Префронтальная кора выполняет много высших когнитивных функций, таких как речь, рассуждение, планирование и социальное поведение. Согласно [33], помимо этого она играет и репрезентативную роль в мозге: репрезентации определяются как «записи памяти, локализованные в нейронных сетях кодирующих информацию и при своем возбуждении позволяют осуществить доступ к этой информации». Wood J. и Grafman J. [33] пишут:

«... префронтальная кора хранит уникальные формы знания, ... являющиеся набором целенаправленных событий, структурированных в последовательности и представляющих тематическое знание, мораль, абстракции, концепции, социальные правила, особенности событий, их границы и грамматику».

Последнее также может свидетельствовать в пользу возможной связи префронтальной коры и представлениями об историях событий, рассмотренных в многоагентной модели.

Обсуждение

В настоящее время широко принята точка зрения, согласно которой память не едина, а множественна и реализуется в различных структурах мозга, как минимум, имеет *дуальный* характер. Дуальные теории памяти основаны на введении различных дихотомий, таких как декларативная /процедурная память, явная/неявная память, и т.д, хотя реальная картина, по-видимому, более сложна и память имеет множественный характер [30]. Дуальная теория декларативной и процедурной памяти связывает их с гиппокампом и стриатумом, соответственно [29]. Более того, декларативная и недеklarативная память функционально независимы и носят совершенно различный характер [20]. Однако, они могут *взаимодействовать* друг с другом. Различные теории предполагают, что это взаимодействие имеет характер скорее конкуренции, чем кооперации [20]. Фактически, механизмы памяти в гиппокампе и стриатуме конкурируют [20]. Разные системы памяти различаются также тем, что они могут модулироваться внешними факторами, например, отвлекающими [20]. Более того, как отмечается Poldrack R.A. и Packard M.G. [25]:

«...проводимые в настоящее время исследования ограничены тем, что они не объясняют, как различные социальные, экологические и физиологические параметры влияют на взаимодействие между двумя конкурирующими системами памяти».

Многоагентная модель [10,11,12] действительно, в принципе, способна предоставить средство учета влияния таких факторов. Она рассматривает две системы памяти: первая использует код {«Stay», «Go»} и может быть сопоставлена с системой, детектирующей новизну («Go» соответствует переходу в новую нишу), а вторая фиксирует принятие («Accept») или отказ («Reject») от предложения. Мы предполагаем, что гиппокамп может быть структурой, реализующей первую функцию (отмечая при этом, что исследования Blackford J.U. и др. [4] показывают, что только миндалина ответственна за новый необычный стимул). С другой стороны, вовлеченная в принятие решений префронтальная кора может рассматриваться как структура регистрирующая принятие или отказ от предложения [15]. Мы предполагаем, что дорсолатеральная префронтальная кора может оказаться местом, в котором для хранения информации используется неполный {«Accept», «Reject»} код. Хотя эта область не имеет прямой связи с гиппокампом (рассматриваемым как место для памяти, использующей {«Stay», «Go»} код, она может взаимодействовать с ним через вентромедиальную префронтальную кору. Многоагентная модель [10,11,12] предполагает, что в определенной ситуации (при высоком неравенстве) первый код становится специфичным для правополушарных агентов, а второй – для левополушарных.

Тогда можно предположить, что в таких обстоятельствах правая дорсолатеральная кора выигрывает в соревновании с правым гиппокампом, а левый гиппокамп доминирует над левой дорсолатеральной префронтальной корой. Пара победителей и оказывается важным объектом в шизофрении. Гиперактивность правой дорсолатеральной коры наблюдается и при депрессии (чем больше депрессия, тем больше гиперактивность), при этом левая дорсолатеральная кора гипоактивна [15].

Возвращаясь к представлениям о множественной памяти можно предположить, что память может быть частично расположена в разных структурах, которые должны кооперировать в представлении истории событий – неполные бинарные записи в левом гиппокампе и правой дорсолатеральной коре только совместно могут представить их полное представление.

Почему же в определенных условиях (например, при шизофрении) работа памяти сопровождается сохранением *повышенной активации* правой дорсолатеральной префронтальной коры и *пониженной активацией* левого гиппокампа, если эти две структуры предлагается рассматривать как дополнительные в представлении полной памяти?

Возможно, часть памяти может подавляться в интересах снятия запрета на принятие решения. Обращаясь к многоагентной модели это можно проинтерпретировать следующим образом. Отказ от признания и фиксирования новизны ниши, в которую попадает агент (подавление активности левого гиппокампа правой дорсолатеральной префронтальной корой), может помочь агенту сохранить ментальный ресурс (создавая иллюзию, что новое место работы не отличается, по сути, от старого, что не уязвляет идентичность субъекта и не наносит ему травмы – не снижает ментальный ресурс). В простых опытах с нажатием новой нужной клавиши левый гиппокамп может деактивироваться просто чтобы не фиксировать несущественные события, не представляющие интереса с точки зрения новизны.

Литература

1. Ежов А.А., Терентьева С.С. Асимметрия мозга, неравенство и многоагентные модели. Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. Материалы Всероссийской конференции. М.: Научный мир. 2010. С. 20 – 24.
2. В.И.Крюков. Роль гиппокампа в долговременной памяти: системно-динамический подход // Журнал ВНД. 2007. Т. 57. №3. Р. 261-278.
3. Лефевр В.А. Алгебра совести. М.: Когнито-Центр. 2003. 426 с.
4. Blackford J.U., Buckholtz J.W., Avery, S.N., Zald, D.H. A Unique Role for the Human Amygdala in Novelty Detection // NeuroImage. 2010. V.50. P. 1188-1193.
5. Crow T.J. Nuclear schizophrenic symptoms as a window on the relationship between thought and speech. Br J Psychiatry. 1998. V. 173. P. 303–11.
6. Crow T.J. Auditory hallucinations as primary disorders of syntax: an evolutionary theory of the origins of language // Cogn Neuropsychiatry. 2004. V.9. P. 125–45.
7. David-Barrett D., Dunbar R. I. M. Social Elites Can Emerge Naturally When Interaction in Networks Is RESTRICTED // Behavioral Ecology. 2013. V. 25. P. 58-68.
8. David-Barrett, D., & Dunbar, R. I. M. Processing Power Limits Social Group Size: Computational Evidence for the Cognitive Costs of Sociality // Proc. of the Royal Society B, 2013. V. 280. P. 0131151.
9. Dolan R.J., Fletcher P.C. Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding // Nature. 1997. V.388. P. 582-585.

10. Ezhov A. A., Khrennikov A. Yu. Agents with Left and Right Dominant Hemispheres and Quantum Statistics // *Physical Review E*. 2005. V. 71. P. 1-8.
11. Ezhov A. A., Khrennikov A. Yu. On Ultrametricity and a Symmetry between Bose-Einstein and Fermi-Dirac Systems. *AIP Conference Proceedings*. 2006. V. 826. P. 55-64.
12. Ezhov A. A., Khrennikov A. Yu., Terentyeva S. S. Indication of a Possible Symmetry and Its Breaking in a Agent-Based Model Obeying Quantum Statistics // *Physical Review E*. 2008. V. 77. P. 1-12.
13. Ezhov A.A., Terentyeva S.S. Agent-Based Model Heuristics in Studying Memory Mechanisms // *Psychology*. 2014. V. 5 , No.5. P. 369-379.
14. Goldman-Rakic P.S., Selemon L.D., M.L.Schwartz M.L. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey // *Neuroscience*. 1984. V.12, No.3. P.719-743.
15. Grimm S., Beck J., Schuepbach D., Hell D., et al. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder // *Biological Psychiatry*. 2008. V. 63. P. 369-376.
16. Güth W., Schmittberger R., Schwarze B. An Experimental Analysis of Ultimatum Bargaining. *Journal of Economic Behavior and Organization*. 1982. V.3, No.4. P. 367-388.
17. Henson R.N.A., Shallice T., Dolan R.J. Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: a functional MRI test of the monitoring hypothesis // *Brain*. 1999. V.122. P. 1367-1381.
18. Knoch D., Gianotti L. R., Pasquale-Leone A. et al., Disruption of Right Prefrontal Cortex by Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induces Risk-Taking Behavior // *The Journal of Neuroscience*. 2006. V. 26. P. 6469-6472.
19. Kohl M.M., Shipton O.A., Deacon R.M., Hemisphere-specific optogenetic stimulation reveals left-right asymmetry of hippocampal plasticity // *Nature Neuroscience*. 2011. V. 14. P. 1413-1415.
20. Krupa, A. K. The Competitive Nature of Declarative and Nondeclarative Memory Systems: Converging Evidence from Animal and Human Brain Studies // *UCLA Undergraduate Science Journal*. 2009. V. 22. P. 39-46.
21. Meyer-Lindenberg A.S., Olsen R.K., Kohn P.D., et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry*. 2005.V. 62, No.4. P. 379-386.
22. Mitchelland R.L.C., Crow T.J. Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? // *Brain*. 2005. V. 128. P. 963–978.
23. Mölle M., Born J. Hippocampus whispering in deep sleep to prefrontal cortex--for good memories? // *Neuron*. 2009. V. 61, No.4. P. 496-498.
24. Morris R.W., Dezfouli A., Griffiths K.R., Balleine B.W. Action-value comparisons in the dorsolateral prefrontal cortex control choice between goal-directed actions // *Nature Communications*. 2014, V.5 Article number: 4390

25. Poldrack R. A., Packard M. G. Competition among Multiple Memory Systems: Converging Evidence from Animal and Human Brain Studies // *Neuropsychologia*. 2003. V.41. P. 245-251.
26. Ricciardi L. M., Umezawa H. Brain Physics and Many-Body Problems // *Kibernetik*. 1967. V.4. P. 44-48.
27. Richardson M.P., Strange B.A., Duncan J.S., Dolan R.J. Preserved Verbal Memory Function in Left Medial Temporal Pathology InVves Reorganization to Right Medial Temporal Lobe // *Neuroimage*. 2003. V. 20. P. S112–S119
28. Seidman L.J., Faraone S.V., Goldstein J.M., et al. Left hippocampal Vume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives // *Arch Gen Psychiatry*. 2002. V. 59, No. 9. P.839-849.
29. Squire L. R. Memory and the Hippocampus: A Synthesis from Findings with Rats, Monkeys, and Humans // *Psychological Review*. 1992. V. 99. P. 195-231.
30. Squire L. R. Memory Systems of the Brain: A Brief History and Current Perspective// *Neurobiology of Learning and Memory*. 2004. V. 82. P.171-177.
31. Strange B.A., Fletcher P.C., Henson R.N.A., Friston K.J., Dolan R.J. Segregating the functions of human hippocampus. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA*. 1999. V. 96. P. 4034-4039.
32. Wierzynski C.M., Lubenov E.V., Gu M., Siapas A.G. State-dependent spike-timing relationships between hippocampal and prefrontal circuits during sleep // *Neuron*. 2009.V. 61, No.4. P. 587-596.
33. Wood, J. N., & Grafman, J. Human Prefrontal Cortex: Processing and Representational Perspectives. *Nature Reviews //Neuroscience*. 2003. V.4. P.139-147.
34. Wood, J. N., & Grafman, J. Human Prefrontal Cortex: Processing and Representational Perspectives. *NatureReviews //Neuroscience*. 2003. V.4. P.139-147.



ПУСКОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО- МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

*Жаворонкова Л.А. *, Максакова О.А. **, Жарикова А.В. *,
Шевцова Т.П. ***, Кушнир Е.М. ****

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,

**НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко,

***Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

Lzhavoronkova@hotmail.com

Введение

Межполушарная асимметрия больших полушарий является фундаментальным свойством мозга человека и отражает сложную целостную систему взаимодействия множества образований мозга, являясь одной из самых «человеческих» проблем в современной нейронауке. Учет знаний о механизмах формирования и нарушения межполушарной асимметрии важен при выработке подходов при реабилитации пациентов с разными формами церебральной патологии, в том числе черепно-мозговой травме ЧМТ).

Асимметрия мозга имеет свои особенности у праворуких и леворуких индивидов (правшей и левшей), в основе этих различий лежат морфо-функциональная, нейрохимическая и др. асимметрии. Известно также, что межполушарные различия обеспечиваются не только за счет различий кортикальных систем правого и левого полушарий, но и подкорковых структур. У правшей в процессе эволюции в левом полушарии произошла кортикализация психических процессов, а подкорковые образования стали играть роль пейсмекеров. В правом полушарии этого не произошло, и обеспечение психических процессов продолжает осуществляться при более важном участии глубинных образований, в частности, диэнцефальных, имеющих с ним более тесные функциональные связи, чем с левым полушарием [2, 3, 4, 8 и др.]. В отличие от этого у левшей сформировалось более «симметричное» распределение кортикальной активации со стороны подкорковых структур мозга.



Как у левшей, так у правшей (о которых в дальнейшем будет идти речь), асимметрия мозга может изменяться – функциональная (динамическая) асимметрия, которая зависит от характера деятельности человека (когнитивная, моторная и др. виды деятельности), от функционального состояния (засыпание, сопровождающееся уменьшением асимметрии) и других условий. Асимметрия мозга изменяется также в процессе онтогенеза – она нарастает в процессе взросления человека, достигает максимума в зрелом возрасте и снижается при старении [2, 3, 4, 8, 10]. Формирование “патологической” (устойчивой) асимметрии может происходить под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, например, радиации. Выявлено у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС значения асимметрии мозга ниже, чем у здоровых людей соответствующего возраста [15]. Помимо этого было выявлено, что у 50-летних ликвидаторов многие биологические параметры соответствовали людям 65-летнего возраста [1]. Оба эти факта свидетельствуют о раннем (ускоренном) старении мозга и организма человека в результате воздействия радиации. Помимо этого «патологическая» межполушарная асимметрия может формироваться при различных формах органическом поражении одного из полушарий мозга (инсульт, черепно-мозговая травма и др.), что сопровождается специфическими нарушениями моторных, когнитивных и других функций в зависимости от латерализации поражения мозга.

В то же время известно, что у пациентов, перенесших ЧМТ, может наблюдаться поражение обоих полушарий, например, лобно-височных отделов левого и затылочно-теменных правого полушария, что сопровождается комплексом специфических психо-эмоциональных нарушений – посттравматический Корсаковский синдром [5]. Раскрытию механизмов нарушения работы мозга пациентов с последствиями ЧМТ в большой степени способствовали достижения диффузно-тензорной магниторезонансной томографии, которые показали, что при травматическом поражении в наибольшей степени поражаются проводящие пути, причем в большей степени дистантные связи, в том числе межполушарные (облысение мозолистого тела) [6, 9, 11]. Все это позволило авторам высказать предположение, что функциональное разобщение различных областей и полушарий мозга является одним из ведущих факторов в патогенезе ЧМТ.

Использование направленной реабилитации с учетом механизмов формирования, нарушения и восстановления межполушарной асимметрии мозга здоровых людей и пациентов с церебральной патологией, представляется важным при выборе реабилитационных подходов на разных этапах реабилитационного процесса пациентов с ЧМТ.

Цель настоящего исследования – анализ эффекта специальных реабилитационных подходов, использующих резервные возможности пациента в разные сроки после ЧМТ – в ранние сроки (первые недели и месяцы, до 6-ти месяцев) после ЧМТ и в более поздние сроки (более 6-ти месяцев после ЧМТ). В исследование было включено 43 пациента с последствиями после ЧМТ в сопоставлении с нормативными данными (30 здоровых испытуемых).

Испытуемые и методы

Использовался комплекс методов исследования – ЭЭГ, стабилосография и клинические шкалы – FIM, шкала Берга и др. Исследования показали, что наиболее эффективной является реабилитация, использующая поэтапную активацию полушарий (при условии восстановленного сознания) в разные сроки после ЧМТ – сначала правого полушария и после этого – левого. Преимущественная активация правого полушария в сочетании с активацией дизэнцефальных отделов мозга, может быть запущена разными реабилитационными подходами (латерализованная фармакотерапия, ароматерапия и др.), среди которых важной и эффективной является вертикализация пациентов с последующим использованием стабилотренинга. Это, как правило, сопровождается не только восстановлением позного контроля и других моторных функций, но и нормализацией циклов сон-бодрствование, эмоционального статуса, метаболических и др. процессов. Последующее использование специальных реабилитационных подходов, направленных преимущественно на активацию левого полушария сопровождается восстановлением высших психических функций, в том числе, речи, коммуникативных способностей и пр.

Важная роль включения в реабилитационный курс моторных функций была замечена А.Р. Лурия и он использовал такой подход при реабилитации пациентов с разными формами поражения мозга, используя профессиональные моторные навыки для запуска восстановительного процесса. Обоснование эффективности и правомерности такого подхода было подтверждено экспериментальными исследованиями на животных. В них была показана определяющая роль моторного обучения (тренинга) в процессах нейрогенеза, а также принципиальная возможность трансформации стволовых клеток, образующихся в зубчатой фасции гиппокампа, в специализированные нейроны неокортекса. Было обнаружено, что нейрогенез в большей степени проявлялся именно у тех особей, которые вели активную поисковую деятельность в сочетании с повышенной двигательной активностью [12]. Наряду с этим в исследованиях на пациентах с последствиями ТЧМТ, получены данные трактографии о принципиальной возможности формирования новых аксональных путей в результате направленной реабилитации, включающей моторное обучение [14].

Использование стабилотренинга, в основе которого также лежит моторное обучение – способность произвольно поддерживать и изменять произвольную позу, при включении его в реабилитационный курс пациентов с ЧМТ, выявило его важную роль в восстановлении нарушенных функций. Проанализированные реактивные перестройки ЭЭГ у здоровых людей в процессе их вертикализации выявили большую активацию правого полушария с преимущественным включением дистантных связей (рис. 1). Это может лежать в основе интегрирующего эффекта стабилотренинга, а также его положительной роли в восстановлении нарушенных функций при реабилитации пациентов с ЧМТ и с другими формами церебрального патологического процесса [7, 15].

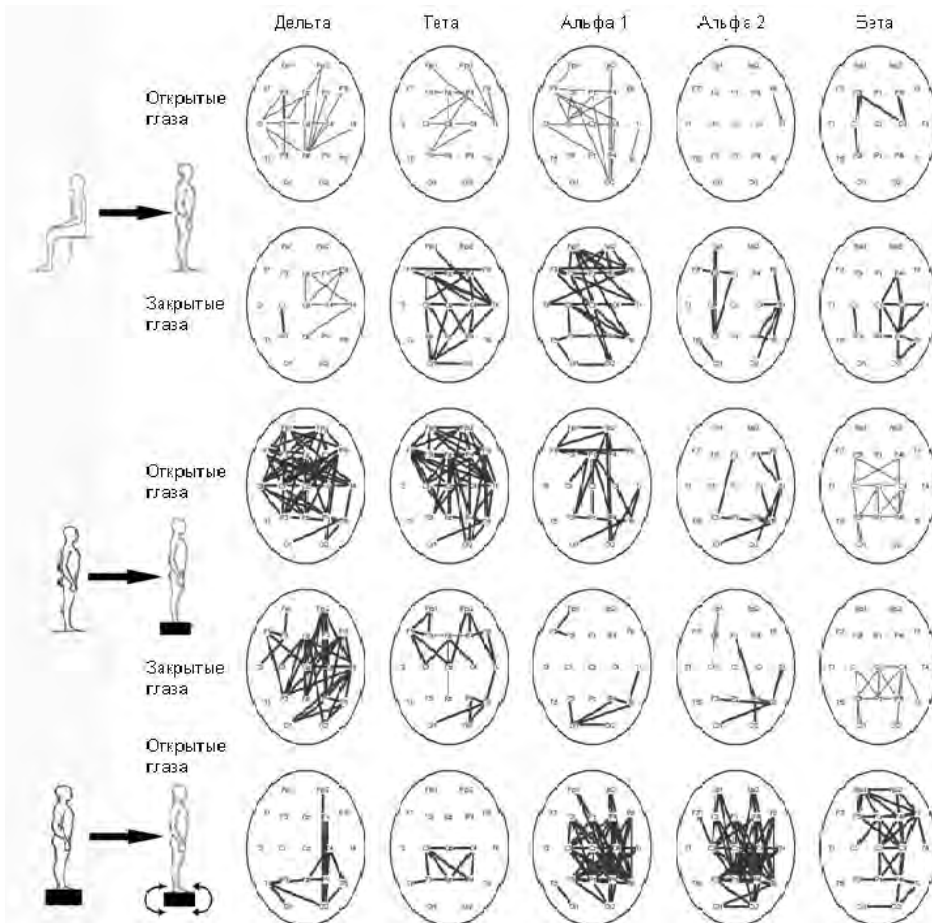


Рис. 1. Реактивные перестройки когерентности ЭЭГ здоровых людей при их вертикализации (переход из состояния сидя в состояние стоя на полу и на стабилотформе)

Результаты и их обсуждение

Известно, что пациенты с последствиями ЧМТ, при выписке из клиники при формальном восстановлении нарушенных функций, выявленном при клиническом осмотре, как правило, не сразу способны полностью адаптироваться к социальной среде. Именно поэтому представлялось важным выявить нейрофизиологические механизмы особенностей интеграции различных афферентных стимулов у пациентов с последствиями и здоровых людей в условиях моделирования жизненных ситуаций. Такими моделями являются двойные задачи, при выполне-

нии которых необходимо одновременно выполнять две конкурентные задачи, как правило, моторную и когнитивную.

Анализ реактивных перестроек раздельного и одновременного выполнения моторных и когнитивных задач здоровыми испытуемыми представлен на рис. 2. Показано, выполнение моторного компонента сопровождается преимущественной активацией правого полушария, а когнитивная задача – левого. При одновременном выполнении двух задач выявляются оба компонента, что, вероятно, может способствовать восстановлению как моторных, так и когнитивных функций и быть перспективным подходом при реабилитации пациентов с ЧМТ.

Оказалось, что при выполнении двойных задач, одна часть испытуемых выполняла их лучше, чем изолированные, а другая – хуже. Сопоставление реактивных перестроек интегральных показателей когерентности ЭЭГ в каждой из этих групп – «успешных» и «неуспешных» испытуемых по сравнению с фоном, представлено на рис. 3.

Было обнаружено, что определяющим механизмом успешности одновременного выполнения двух конкурентных задач является избирательная синхронная



Рис. 2. Особенности реактивных перестроек когерентности ЭЭГ при изолированном выполнении моторной задачи (по сравнению с фоном) – М, при выполнении счета – С и при одновременном выполнении двух задач, моторной и когнитивной – двойные задачи

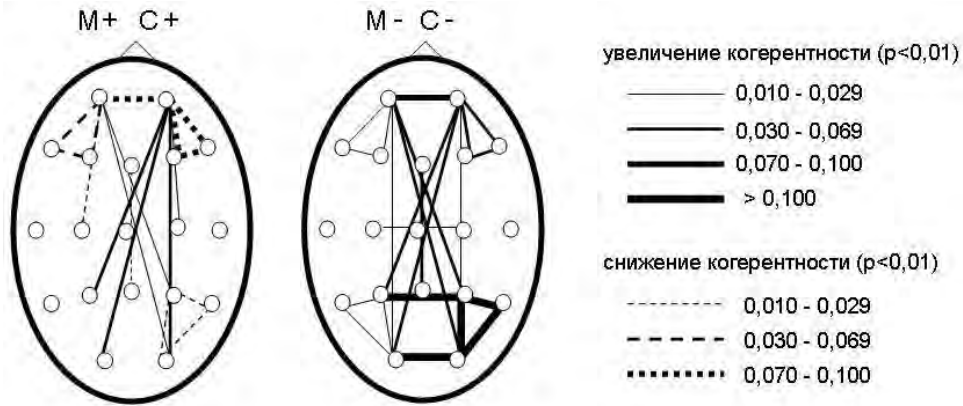


Рис. 3. Особенности реактивных перестроек средних уровней когерентности ЭЭГ у «успешных» и «неуспешных» здоровых испытуемых по сравнению с фоном

активация (увеличение когерентности ЭЭГ) для длинных диагональных связей между ассоциативными областями мозга – лобными и затылочно-теменными, что сочеталось со снижением активации локальных нервных сетей. Вероятно, именно такой тип реагирования мозга обеспечивает наиболее быстрое распределение внимания (и его переключение) между разными видами деятельности и является наиболее экономным вариантом обработки информации, поступающей по разным афферентным каналам. Это предположение подтверждается данными фМРТ исследований, показавшими, что длинные связи в плане метаболизма являются энергетическими более экономными, чем короткие [13]. В отличие от этого у «неуспешных» испытуемых наблюдалось дополнительное включение большого числа локальных нервных сетей. Такой тип реагирования мозга представляется менее экономным и совершенным, выполняется с меньшей скоростью и сопровождается низкой способностью интегрировать сложную афферентную информацию. На более поздних этапах реабилитации мы к моторной задаче “подключали” также и когнитивную (арифметический счет, генерация слов и др. задачи) и пациентам необходимо было одновременно решать две задачи, с чем приходится постоянно сталкиваться в повседневной жизни.

У пациентов с травматическим поражением мозга при выполнении двойных задач был выявлен «гиперсинхронный» тип реактивных перестроек с преимущественной активацией локальных нервных сетей (для высокочастотных ритмов ЭЭГ) в сочетании со снижением активации для большого числа дистантных, в том числе диагональных, связей (рис. 4). Можно полагать, что у пациентов с последствиями ЧМТ такой тип реагирования мозга на интенсивные информационные

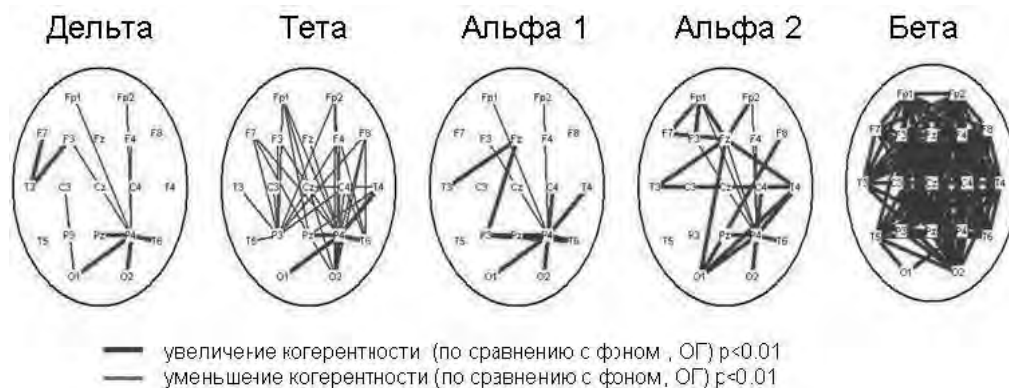


Рис. 4. Реактивные перестройки когерентности ЭЭГ у пациента И. с последствиями ЧМТ при выполнении двойной – моторной и когнитивной задачи

нагрузки становится преобладающим (или единственным), что может быть причиной снижения их адаптивных способностей, высокой утомляемости и, нередко, неспособности возвратиться к прежней профессиональной деятельности.

Сходный с ЭЭГ «гиперсинхронный» тип реагирования мозга у пациентов с последствиями ЧМТ был выявлен также и по данным фМРТ-исследований [11]. Авторы трактуют «гиперактивацию» как результат включения компенсаторных процессов мозга с использованием локальных, преимущественно корковых нервных сетей, в результате преимущественного поражения дистантных (корково-подкорковых) связей, что, однако, является мало эффективным (продуктивным) видом деятельности мозга и сопровождается сниженной адаптацией пациентов с последствиями ЧМТ в повседневной социальной среде. Как долго сохраняются выявленные изменения, возможно ли добиться восстановления способностей мозга человека к нормальному функционированию после ЧМТ – задача дальнейших исследований.

В некоторых исследованиях последних лет показано, что включение в реабилитационный курс пациентов с разными формами церебральной патологии одновременного выполнения моторных и когнитивных нагрузок может способствовать образованию новых аксональных связей, в том числе дистантных, что сопровождается эффективным восстановлением нарушенных функций [14].

Выводы

1. На первых этапах реабилитации пациентов с последствиями ЧМТ эффективным является включение стабилотренинга, сопровождающееся большей активацией правого полушария, что служит запускающим фактором для восстановления нарушенных функций.

2. На более поздних этапах реабилитации предлагается подключение к моторной задаче дополнительно когнитивных заданий – двойные задачи, что сопровождается также активацией и левого полушария, способствуя восстановлению, как моторных, так и когнитивных функций с тенденцией к восстановлению исходной межполушарной асимметрии мозга, нарушенной в результате ЧМТ.

Литература

1. Алишев Н.В., Свистов А.С., Рыжман Н.Н., Драбкин Б.А., Вашкевич А.А., Николаева Н.А. Показатели биологического возраста и ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий: Успехи геронтологии. 2006. Т. 18. №2. С. 110-124.
2. Болдырева Г.Н. Электрическая активность мозга человека при поражении диэнцефальных и лимбических структур. Москва: Наука. 2000. 181 с.
3. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1981. 287 с.
4. Жаворонкова Л.А. Особенности межполушарной асимметрии ЭЭГ правой и левой как отражение взаимодействия коры и регуляторных систем мозга. Доклады РАН, 2000. Т.375. № 5. С.696-699.
5. Жаворонкова Л.А. Максакова О.А., Жарикова А.В., Флеров И.М., Щекутьев Г.А., Найдин В.Л. Эффект включения стабилотренинга в реабилитацию больных с посттравматическим Корсаковским синдромом // Журн. неврологии и психиатрии. 2010. Т.110. №1. С. 42-48.
6. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н. и др. Динамическое исследование структуры мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с помощью диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии при диффузном аксональном повреждении// Журн. вопр. нейрохирургии. 2010. Т. 3 . №1. С. 3-10.
7. Устинова К.И., Черникова Л.А., Иоффе М.Е., Слива С.С. Нарушения обучения произвольному контролю позы при корковом поражении различной локализации: к вопросу о корковых механизмах регуляции позы // Журн. высш. нервн. деят. 2000. Т. 50. №3. С. 421-433.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Андросова Л.В., Гаврилова С.И. Межполушарная асимметрия и нейроиммунная модуляция при нормальном старении и деменциях альцгеймеровского типа // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 3. С. 20-24.
9. Bigler E.D., Wilde E. Quantitative neuroimaging and the prediction of rehabilitation outcome following traumatic brain injury // Front. Hum. Neurosci. 2010. V. 4. P. 228-230.
10. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model // Psychol. Aging. 2002. V. 17, No.1. P. 85-100.
11. Cao C, Slobounov S. Alteration of cortical functional connectivity as a results of traumatic brain injury revealed by Graph theory, ICA and LORETA analysis of EEG signals // IEEE Trans Neural Syst Reh Eng. 2010. V. 18, No.1. P. 11-19.

12. Gao X., Enikolopov G., Chen J. Direct isolation of neural stem cells in adult hippocampus after traumatic injury // *J. Neurotrauma*. 2008. V. 25, No. 8. P. 985-995.
13. Liang X, Zou Q, He Y, Yang Y. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain // *Proc Nat Acad Sci USA*. 2013. V. 110, No.5. P. 1929-1934. doi: 10.1073/pnas.1214900110.
14. Sidaros A., Engberg A., Sidaros K., Liptrot M.G., Herning M., Petersen P., Paulson O.B., Jernigan T.L., Rostrup E. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study // *Brain*. 2008. V.131. P. 559-572.
15. Zhavoronkova L.A., Kholodova Y.B., Belostockij A.P. Reduced EEG coherence asymmetry in Chernobyl accident survivors // *Span. J. of psychology*. 2008. V.11, No. 2. P. 363-373.

СПОСОБ РАСЧЕТА КОЭФФИЦИЕНТА АСИММЕТРИИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Жеребцова В.А., Коржук Н.Л., Индюхин А.А., Индюхин А.Ф., Андрианов П.А.
ФГБОУ ВПО Тульский государственный университет,
Тула, Россия
pbs.tula@rambler.ru

Введение

Функциональное состояние, механизмы регуляции физиологических систем и интегративная деятельность человека в первую очередь отражаются в характеристиках динамических образований центральной нервной системы (ЦНС). Изменения в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при неврологических нарушениях (НН) – нарушениях зрения и слуха, задержке психического развития – выражаются, прежде всего, в значениях уровней и частот синхронизации биоэлектрической активности головного мозга. Из-за тяжести последствий НН у детей (по официальной оценке, они дают более 52% детской инвалидности) является актуальной задачей ранней диагностики. Диагностика таких нарушений опирается прежде всего на электрофизиологические и психофизиологические исследования – электроэнцефалографию, вызванные потенциалы, различные сенсомоторные реакции. Существующие компьютерные диагностические системы используют для численной оценки синхронизации функции когерентности, которые ввиду сложности расчета и зависимости от многих приводящих параметров неудобны для массовых обследований [3, 6].

В статье предложена скрининговая система [4] неврологической диагностики на основе нового подхода к определению частот и уровней синхронизации.

Рассматривается также способ определения коэффициента асимметрии биоэлектрической активности в русле предложенного подхода и разрабатывается алгоритм дифференциальной диагностики неврологических нарушений по характеру изменения коэффициента в стандартных частотных диапазонах.

Испытуемые и методы

В качестве экспериментального материала были использованы записи «фоновой» ЭЭГ четырех групп детей, снятые с помощью компьютерно-диагностической системы «Нейрокартограф» монополярным методом; дети находились в

состоянии покоя с закрытыми глазами. Записи получены в ГУЗ Тульской области «Детский центр психоневрологии». Комплект из 16-ти электродов располагался по стандартной схеме «10–20%». Индифферентные электроды устанавливались на мочке левого уха. Рассмотренные группы детей в возрасте от 4 до 17 лет, имели следующее распределение по нарушениям: «Норма» – 29 человек (19 мальчиков – средний возраст 6,94 года, 10 девочек – средний возраст 6,1 года), «Минимальная мозговая дисфункция» – 33 человека (25 мальчиков – средний возраст 6,84 года, 8 девочек – средний возраст 6,5 лет), «Нарушения зрения» – 19 человек (11 мальчиков – средний возраст 7 лет, 8 девочек – средний возраст 6,75 года), «Нарушения слуха» – 22 человека (9 мальчиков – средний возраст 6,67 года, 13 девочек – средний возраст 8,15 года). Для всех были получены уровни и частоты синхронизации в диапазонах дельта, тета, альфа, и бета по 120 парам отведений (для 16 каналов регистрации).

Негрубые нарушения центральной нервной и сенсорных систем (зрения, слуха, минимальная мозговая дисфункция (ММД)) с клинической точки зрения – это, прежде всего, неадекватность взаимосвязей в коре головного мозга [1]. Для их выявления разрабатывается портативный прибор, содержащий усилитель сигналов и микроконтроллер с программным обеспечением и позволяющий автоматически (без участия врача-специалиста) с определенной вероятностью сформировать заключение о принадлежности обследуемого ребенка к определенной группе НН.

Работа системы основана на математической модели самонастраивающегося фильтра (СНФ) [4, 5]. На рис. 1 представлена блок-схема типового звена диагностической системы. Методика применения СНФ для определения параметров синхронизации биоэлектрической активности головного мозга опирается на такие устойчивые понятия электрофизиологии, как частотный диапазон (альфа, бета, тета, дельта), амплитуда и частота ритма. Ввиду различной функциональной (физиологической) нагрузки биоэлектрической активности в указанных частотных диапазонах оценка синхронизации для каждого из них осуществляется отдельно, для чего сигнал каждого канала сначала подается на фильтры диапазонов Φ .

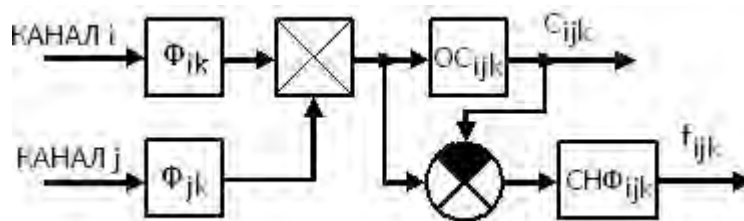


Рис. 1. Структурная схема устройства определения уровня C_{ijk} и частоты f_{ijk} синхронизации для одного частотного диапазона: Φ_{ik} и Φ_{jk} – фильтры диапазона k , выходные сигналы которых подаются на блок произведений; OC_{ijk} – осреднитель

Выходные сигналы блоков произведений при наличии в сигналах каналов **i** и **j** общих синусоидальных составляющих (т.е. в случае наличия процессов синхронизации) будут содержать некоторый уровень постоянного сигнала.

Величина постоянного сигнала определяется осреднителем по формуле

$$U_n = U_{n-1} \frac{n-1}{n} + \frac{U_{bn}}{n}, \quad (1)$$

где U_n – выходной сигнал осреднителя на n -м шаге решения рекуррентного уравнения;

U_{bn} – выходной сигнал блока произведений.

Уровень синхронизации C_{ijk} в заданном частотном диапазоне определяется как частное от деления уровня постоянного сигнала на выходе соответствующего осреднителя на корень квадратный из максимума абсолютного значения уровня постоянного сигнала из всех возможных сочетаний каналов регистрации.

Структурная схема СНФ представлена на рис. 2. Узкополосный СНФ представляет собой систему из сумматоров, усилителей с регулируемыми коэффициентами и линий задержки, реализующую рекуррентное уравнение

$$Y_i = b_0 \cdot x_i + b_2 \cdot x_{i-2} - a_1 \cdot Y_{i-1} - a_2 \cdot Y_{i-2} \quad (2)$$

Коэффициенты уравнения (2) рассчитываются на каждом шаге решения уравнения по формулам:

$$b_0 = \frac{2 \cdot \omega_j \cdot \tau}{\omega_p^2 \cdot \tau^2 + 2 \cdot \omega_j \cdot \tau + 4};$$

$$b_2 = -\frac{2 \cdot \omega_j \cdot \tau}{\omega_p^2 \cdot \tau^2 + 2 \cdot \omega_j \cdot \tau + 4};$$

$$a_1 = \frac{2 \cdot \omega_p^2 \cdot \tau^2 - 8}{\omega_p^2 \cdot \tau^2 + 2 \cdot \omega_j \cdot \tau + 4};$$

$$a_2 = \frac{\omega_p^2 \cdot \tau^2 - 2 \cdot \omega_j \cdot \tau + 4}{\omega_p^2 \cdot \tau^2 + 2 \cdot \omega_j \cdot \tau + 4},$$

где ω_p – резонансная частота полосового фильтра;

ω_{Π} – полоса пропускания фильтра.

Значение резонансной частоты ω_p изменяется пропорционально выходному сигналу регулятора. Математическая модель регулятора имеет вид

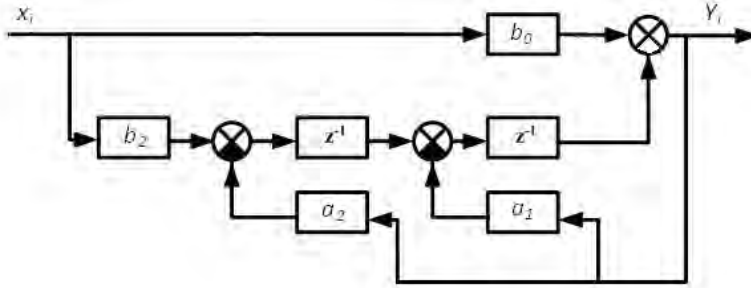


Рис. 2. Структурная схема СНФ

$$\begin{aligned}
 u_{\Phi Д1i} &= (B\text{sign}(x_i) - B\text{sign}(y_i))B\text{sign}(y_i - y_{i-1}); \\
 u_{\Phi Д2i} &= (B\text{sign}(x_i - x_{i-1}) - B\text{sign}(y_i - y_{i-1}))B\text{sign}(y_i); \\
 u_{y_i} &= k_Y(u_{\Phi Д1i} + u_{\Phi Д2i}); \\
 u_{C_i} &= u_{y_{i-1}} + u_{C_{i-1}} + u_{y_i} + u_O; \\
 u_{y_{O_i}} &= \begin{cases} u_{C_i}, & \text{если } u_{y_{O \min}} < u_{C_i} < u_{y_{O \max}} \\ u_{y_{O \min}}, & \text{если } u_{C_i} < u_{y_{O \min}} \\ u_{y_{O \max}}, & \text{если } u_{C_i} > u_{y_{O \max}} \end{cases};
 \end{aligned}$$

$$u_i = u_{y_{O_i}},$$

где $B = 1$; $\text{sign}(x)$ – функция знака числа x .

По определенным в соответствии со схемой рис. 1 уровням и частотам синхронизации для всех рассмотренных групп пациентов были рассчитаны коэффициенты межполушарной асимметрии биоэлектрической активности [1, 2] по следующим формулам:

$$K_{AC} = \frac{0,5 + 0,5 \sum_{i=1}^m \text{sign}(U_{Лi} - U_{Пi})}{\sum_{i=1}^m i}; \quad (3)$$

$$K_{ACЧ} = \frac{0,5 + 0,5 \sum_{i=1}^m \text{sign}(f_{СЛi} - f_{СПi})}{\sum_{i=1}^m i}; \quad (4)$$

где $U_{\text{лп}}, U_{\text{пп}}$ – уровни синхронизации пар отведений левого и правого полушария;
 $f_{\text{спл}}, f_{\text{спп}}$ – частоты синхронизации;
 sign – функция знака числа;

$$m = \frac{N^2}{2} - \frac{N}{2};$$

$N=16$ – количество каналов регистрации.

В расчете коэффициентов асимметрии использовались четыре группы пар отведений: внутрислоушарные левого полушария (ЛП), внутрислоушарные правого полушария (ПП), каудальные левого полушария (КЛ), каудальные правого полушария (КП). Каудальными правого полушария мы называем пары отведений, одно из которых расположено в правом полушарии, а другое в левом таким образом, что второе отведение ближе к затылку, каудальными левого полушария – соответственно, противоположно ориентированные.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 и 2 приведены средние значения коэффициентов асимметрии, полученные по четырем (ЛП, ПП, КЛ, КП) и двум (ЛП, ПП) группам пар отведений.

Анализ данных табл. 1 и 2 показывает, что по коэффициентам асимметрии частот синхронизации четыре группы пациентов отличаются незначительно. Коэффициенты асимметрии по уровням синхронизации для наглядности представлены на рис. 3 и 4.

Как видно из рис. 3 и 4, по уровням синхронизации асимметрия в экспериментальных группах имеет существенные отличия. В частности, графики в группах «норма» и «зрение» легко дифференцируются друг от друга. Различия между группами «слух» и «ММД» могут быть обнаружены при рассмотрении коэффициента асимметрии по двум группам пар (рис. 4). Для построения алгоритма определения принадлежности пациента к «норме» или группе неврологических

Таблица 1

Средние значения коэффициентов асимметрии в стандартных частотных диапазонах для четырех экспериментальных групп по четырем группам отведений

Диапазон	Уровень синхронизации				Частота синхронизации			
	дельта	тета	альфа	бета	дельта	тета	альфа	бета
норма	0,526	0,473	0,48	0,518	0,811	0,507	0,512	0,752
слух	0,504	0,494	0,486	0,514	0,839	0,519	0,494	0,74
зрение	0,463	0,514	0,482	0,492	0,909	0,51	0,494	0,772
ммд	0,503	0,497	0,505	0,496	0,761	0,524	0,515	0,701

Таблица 2

Средние значения коэффициентов асимметрии в стандартных частотных диапазонах для четырех экспериментальных групп по двум группам отведений

Диапазон	Уровень синхронизации				Частота синхронизации			
	дельта	тета	альфа	бета	дельта	тета	альфа	бета
норма	0,506	0,525	0,516	0,521	0,833	0,568	0,523	0,77
слух	0,516	0,511	0,485	0,459	0,864	0,573	0,508	0,768
зрение	0,477	0,496	0,524	0,515	0,925	0,586	0,538	0,78
ммд	0,537	0,51	0,519	0,486	0,764	0,569	0,541	0,707

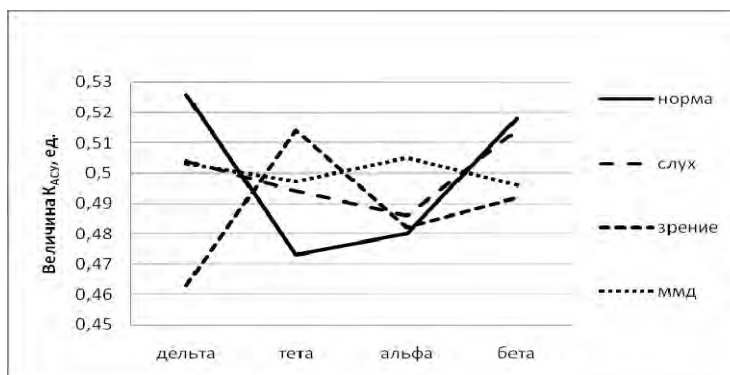


Рис. 3. Изменение K_{ACU} по стандартным частотным диапазонам с учетом внутри – и межполушарных взаимодействий

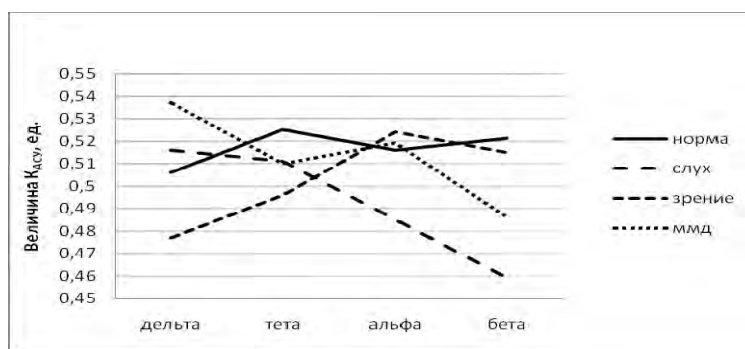


Рис. 4. Изменение K_{ACU} по частотным диапазонам с учетом внутриполушарных взаимодействий

нарушений необходимо учитывать значения коэффициента асимметрии во всех четырех стандартных частотных диапазонах.

Выводы

1. Предложена расчетная формула для расчета коэффициентов асимметрии биоэлектрической активности головного мозга по частотам и уровням синхронизации.

Формула может быть использована как в составе скринингующей системы диагностики неврологических нарушений, так и в нейрофизиологических исследованиях.

2. На основе экспериментальных записей ЭЭГ трех групп детей с различными неврологическими нарушениями можно сделать вывод о возможности использования предложенного коэффициента асимметрии для диагностики.

Литература

1. Жеребцова В.А. Исследование межполушарных взаимодействий у детей с сенсорной депривацией: дисс. ... канд. биол. наук. – Ростов-на-Дону. – 1998.
2. Жеребцова В.А., Индюхин А.Ф., Халимова И.Г. Исследование функциональной асимметрии мозга детей в аспекте ее электрофизиологических маркеров и эффективности нейрореабилитации // Медицинская техника. – 2000. – № 3. – С. 37-40.
3. Иванов Л.Б. Об информативности применения когерентного анализа в клинической электроэнцефалографии // Журнал высшей нервной деятельности. – 2011. – Т. 61, № 4. – С. 499-512.
4. Индюхин А.А. Скринингующая система диагностики неврологических нарушений на основе самонастраивающегося фильтра. Дисс. ... канд. техн. наук. – Курск. – 2013.
5. Коржук Н.Л., Индюхин А.А., Индюхин А.Ф., Савельев В.В. Способ электроэнцефалографической диагностики неврологических нарушений // Известия ЮФУ: Тематический выпуск «Медицинские информационные системы». – Таганрог: Изд-во ТТИ ЮФУ. – 2010. – № 8 (109). – С. 121-127.
6. Кулаичев А.П. Об информативности когерентного анализа // Журнал высшей нервной деятельности, 2009. – Том 59, № 6. – С. 766-775.

БИЛАТЕРАЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ МОЗГА ПОСРЕДСТВОМ МУЗЫКОТЕРАПИИ В НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Журавкина И.В., Шипкова К.М.***

*Московский Городской психолого-педагогический университет,

** ФГБУ Московский НИИ психиатрии МЗ РФ, Московский психолого-социальный университет,
Москва, Россия

zuravi@yandex.ru и shipkova@list.ru

Введение

Благодаря исследованиям в области межполушарной асимметрии и доказательствам способности коры мозга к значительной функциональной перестройке расширяются возможности нейропсихологической реабилитации больных с очаговыми поражениями мозга. Показано, что восстановительная терапия и восстановительное обучение стимулируют механизмы нейропластичности и активизируют структурные изменения в веществе мозга, в связи с чем терапевтический потенциал и эффективность реабилитационных технологий представляется очень высокими [5].

В настоящее время место и значение музыкотерапии (МТ) остается узким местом в нейропсихологической реабилитации высших психических функций. В статье представлен метод количественной оценки диапазона модуляции голоса, показана эффективность индивидуальной МТ, избирательное воздействие ее форм – рецептивной, активной и вокалотерапии – на когнитивную и эмоциональную сферу больных с локальными поражениями мозга. Приведено описание влияния курса МТ на восстановление речи больного с сенсорной афазией. Количественная оценка степени восстановления речи показала выраженные, положительные изменения в речевой сфере, а также в психоэмоциональной и когнитивной сферах.

Мы предприняли попытку изучения влияния индивидуальной музыкотерапии на восстановление речевых функций при сенсорной афазии, возникающей при поражении задней трети верхней височной извилины левого полушария (зона Вернике), которая приводит к потере способности различать звуковые единицы языка и понимать речь. При этом музыкальный слух сохраняется. Мы исходили

из предположения, что МТ будет оказывать опосредованное воздействие на речь, путем активизации сохранных звеньев речевой функции, которые обеспечиваются работой правого полушария (ПП) – просодия речи, интонационно-голосовая выразительность, образное слуховое восприятие и т.п. Мы также приняли во внимание, что МТ будет активно воздействовать на эмоциональную сферу, создавая благоприятный фон для восстановления речи.

Задачи исследования

1. Изучение влияния индивидуальной формы рецептивной, активной МТ на регресс речевых нарушений при поражении левого полушария (ЛП).
2. Исследование потенциала направленного воздействия музыки на коррекцию эмоционального фона с помощью методики «музыкальный бионормалайзер».

Испытуемые и методы

Пилотный проект осуществлялся на базе ФГБУ Центр патологии речи и нейрореабилитации г. Москвы в течение 2,5 месяцев. В исследовании принял участие пациент А., 22 года, образование неполное высшее, правша, инвалид 2-ой группы. После полученной черепно-мозговой травмы у больного более 1 года отмечались грубые нарушения речи по типу сенсорной афазии и негрубая эфферентная моторная афазия. Понимание речи было возможно только при опоре на чтение. Обращенную речь пациент не понимал. Экспрессивная речь строилась по типу «телеграфного стиля». Отмечалось замедление темпа деятельности, инертность, эмоциональное уплощение, гипомимичность, изменение характера: раздражительность, несдержанность.

Проводилось стандартизированное нейропсихологическое исследование по А.Р. Лурия (1973). Использовались: методика количественной оценки речи при афазии (Л.С.Цветкова и соавт., 1983); «музыкальный бионормалайзер» [6]¹; метод количественной оценки диапазона модуляции голоса [1]; музыкальное тестирование – определение музыкальности по Б.М. Теплову [4]².

Курс МТ включал в себя рецептивную и активную формы, в том числе вокалотерапию (ВТ) [7], в виде индивидуальной программы, составленной с учетом структуры дефекта.

Рецептивная форма МТ для больного строилась на прослушивании произведений, в которых акцент был сделан на упражнение различения тембровой

¹Технология, в которой используется зависимость между цветом и выбором тональности. Позволяет корректировать текущее психоэмоциональное состояние, выявленное цветовым тестом Люшера, путем прослушивания конгруэнтных музыкальных произведений.

²Метод Б.М. Теплова позволяет выявлять три основные музыкальные способности: 1. ладовое чувство (способность эмоционально различать ладовые функции звуков мелодии); 2. способность к слуховому представлению (способность произвольно пользоваться слуховыми представлениями, отражающими звуковысотное движение); 3. музыкально-ритмическое чувство (способность двигательным переживать музыку, чувствовать эмоциональную выразительность музыкального ритма и точно воспроизводить его).

окраски, тренировку слухового восприятия, звуковую стимуляцию, активацию зон мозга, участвующих в переработке музыкальной информации, как в правом, так и в левом полушариях, которые так же задействованы и в других видах познавательной деятельности:

- записи с естественными звуками природы;
- дифференцированные звуки различных музыкальных инструментов с предъявлением изображения (скрипки, трубы) или инструмента (пианино, гитара): определение видов звука, различение тембровой окраски;
- музыкальные фрагменты с солирующими партиями ударных инструментов для активизирования слухового внимания на ритмическом паттерне (например: «Болеро» Ж.М. Равеля, «Волшебные колокольчики» В.А. Моцарта – оркестровая запись);
- произведения с четкими метrorитмическими структурами в среднем темпе разных жанров: марш, полька, вальс (например: марш И. Дунаевского «Песня о Родине», С. Рахманинов «Итальянская полька», И. Штраус «Сказки венского леса»);
- вокальные сольные произведения в исполнении мужских и женских голосов в темпе *andante*, *adagio*, *largo* на русском языке (например: ария Снегурочки из одноименной оперы Н.А. Римского-Корсакова в исполнении И. Масленниковой, песня «Журавли» Я. Френкеля в исполнении Д. Хворостовского).

В активную форму МТ входили двигательные ритмические упражнения, танцы, игра на ударных шумовых инструментах и с монозвуком (металлофон), элементарная игра на фортепиано совместно с музыкотерапевтом в 4 руки. Методы были направлены на активизацию афферентно-эфферентных связей в разных видах восприятия, содействовали процессу моторного растормаживания.

ВТ начиналась с выборочных дыхательных упражнений по А.Н. Стрельниковой [8], направленных на формирование певческого низкого диафрагмально-реберного дыхания с продолжительным выдохом и активным вдохом. В ВТ использовалась резонаторно-акустическая настройка, распевания на развитие голосовой модуляции и интонации, на активизацию фонации и звукообразования, а также работа над структурой дефекта. Например, в песенке «Кто пасется на лугу» А. Пахмутовой, используя картинки по тексту (предъявление предметных изображений по Л.С. Цветковой), мы формировали процесс восстановления связи между образом и словом во время пения.

Разучивание и исполнение наиболее желанных и любимых песен под аккомпанемент фортепиано или в сопровождении фонограммы проходило всегда радостно, эмоционально, с активным творческим самовыражением. В процессе разучивания много времени уделялось показу и сопряженному пению. В связи с тем, что у больного было сохранно чтение, для исполнения ему предлагались напечатанные тексты песен.

В ВТ работа шла не только над артикуляционной стороной речи, но и над передачей мелодии, ритма, темпа и логического интонационного ударения во

фразах, экспрессии и эмоций - в целом, над активацией просодической стороны речи. ВТ способствовала формированию и восстановлению:

- диафрагмального ритмичного дыхания;
- фонационного и артикуляционного звукообразования;
- звучанию восходящих и нисходящих тонов;
- образованию интонационных мелодических речевых конструкций;
- активации и сенсбилизации слухового восприятия, метро-ритмических и кинестетических ощущений в речевой просодии;
- регуляции работы мышц связочного рече-голосового аппарата (нижней челюсти, языка, мягкого неба, губ);
- гармонизации психоэмоционального состояния.

Результаты и их обсуждение

Исходное музыкальное тестирование показало в целом позитивное, адекватное, эмоциональное отношение пациента к музыкальному искусству. Он чувствовал темп и настроение в произведениях разного характера (*при прослушивании 1ч. Лунной Сонаты Бетховена* сказал: «медленная,...драма, слезы»; *слушая «Шутку» И.С.Баха: «быстрая,..веселая»*). Личные предпочтения соответствовали музыкальной направленности, характерной для молодого поколения: русский рок, арэнби, хип-хоп. Мелодический, гармонический, динамический слух был в норме, однако, отмечалась спутанность воспроизведения метро-ритмических конструкций (например, неточность акцента на первую долю). Вследствие неактивного, ключичного дыхания больной имел слабый, приглушенный голос, тусклую тембровую окраску. Модуляция голоса не выходила за пределы тритона между ФА и СИ малой октавы. Отмечалась вялость артикуляционного аппарата, неточность интонирования и произношения слогов при вокализации.

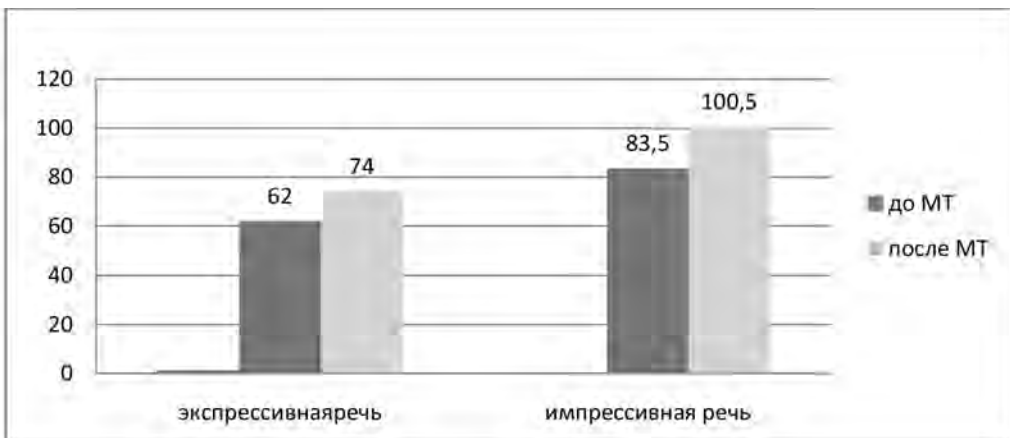


Рис. 1. Динамика восстановления экспрессивной и импрессивной речи

По окончании курса МТ у больного зафиксированы значительные улучшения речи (рис. 1). Речевой сенсорный дефект перешел из грубой в среднюю степень выраженности. До начала МТ количественная оценка экспрессивной и импрессивной речи в сумме составила 144,5 балла, а после МТ – 174,5 балла, увеличившись таким образом на 30 баллов. При этом прирост восстановления понимания (импрессивной) составил 17 баллов, а устной -12 баллов. Прогресс свидетельствует о том, что произошел регресс нарушений речевого слуха, то есть тренинг музыкального слуха стимулировал процесс восстановления речевого.

По итогам заключительного музыкального тестирования у больного активизировалось диафрагмальное дыхание, окреп голос, появилось тембровое окрашивание, стало точнее и выразительней ведение мелодической и интонационной линии, улучшилось качество прочтения и пропевания слов песен. Для анализа изменений возможностей голоса, использовали метод количественной оценки диапазона модуляции голоса путем тоново-частотного сопоставления интервалов при поступлении больного и по завершении курса МТ (рис. 2).

Перед курсом МТ больной мог с трудом вокализовать в интервале тритона ($FA^{m8}=174,6\text{Гц}$ – $SI^{m8}=246,9\text{Гц}$). По окончании курса этот интервал расширился до малой септимеры ($MI^{m8}=164,8\text{Гц}$ – $PE^1=293,6\text{Гц}$), диапазон модуляции голоса вырос на 2 тона: на полтона вниз и полтора вверх. Расширение звуковых возможностей голоса сигнализирует о работе истинных голосовых складок, их вибрации, и способствует восстановлению тонального контура речевой мелодики, которая необходима для эмоционально-экспрессивных выражений, смысловых и синтаксических значений, служит для организации фразы. Развитие модуляции опирается на приемы по регуляции и ритмизации дыхания, на силу голоса,

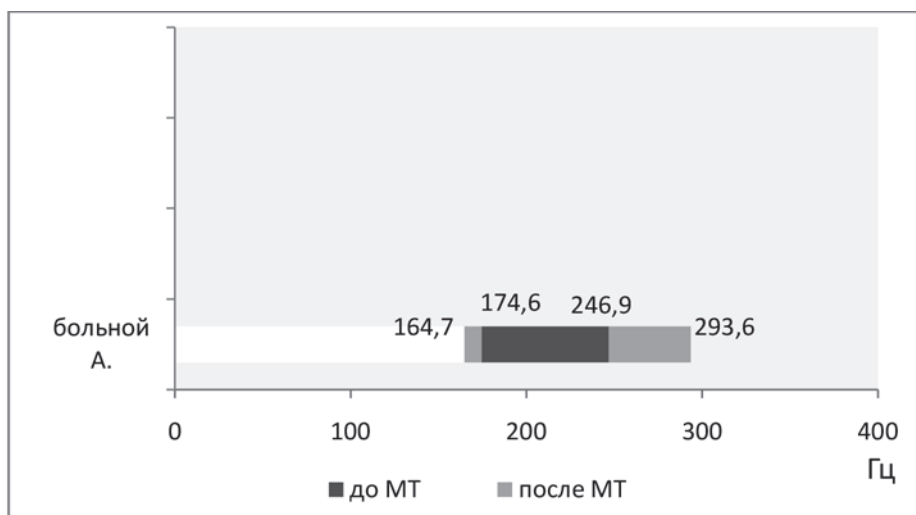


Рис. 2. Количественная оценка изменения диапазона модуляции голоса

которые также формируются в процессе МТ-занятий. Из этого следует, что МТ активизирует процесс восстановления элементов речевой просодии, необходимой больным, у которых страдают суперсегментные единицы речи.

Коррекционное воздействие музыки в сфере эмоций и психосоматического состояния наглядно отразили цветовые выборы (МЦВ) [2]. На первом занятии МТ цветовой выбор свидетельствовал о высокой работоспособности, мотивации, поисковой активности, потребности в расширении сферы деятельности, интересах и стремлении к контакту. По первым выборкам нашего пациента можно отнести к типологическому кругу лиц – экстравертов, отличающихся независимостью суждений, с интуитивным, эвристическим стилем мышления (выбор цветового ряда по МЦВ: терракотовый, желтый, зеленый, фиолетовый, синий, серый, коричневый, черный). На промежуточном этапе проявилась тревожность, скрывающаяся ранимость, напряженность, вызванная неудовлетворенной потребностью в свободе выбора, (желтый, терракотовый, зеленый, фиолетовый, серый, коричневый, синий, черный). Скорректировать эмоциональный настрой пациента и проанализировать взаимосвязь ладо-гармонического восприятия музыки и эмоций стало возможным через прослушивание рекомендуемых произведений по технологии «Бионормалайзер» в течении всего курса МТ. МЦВ после МТ: желтый, терракотовый, зеленый, синий, фиолетовый, коричневый, серый, черный).

Однако нужно отметить, что для удержания гармоничного состояния больного необходимо создать более пролонгированное музыкально-психотерапевтическое действие, используя музыкальные произведения по вышеуказанной методике.

По данным нейропсихологического исследования, больной имел помимо речевых нарушений, динамическую апраксию и расстройство слухо-моторной координации движений: трудности оттормаживания движений, соизмерения ударов по силе. Трудности в воспроизведении ритмических рисунков отмечались и во время музыкального тестирования. На МТ с пациентом занимались на ложках, металлофоне, фортепиано, шагали маршем, танцевали парные медленные танцы и в стиле диско, – все это позволило углубить восприятие движения, пространства и времени, стимулировать концентрацию внимания и самоконтроль, активировать моторные зоны большого мозга, зоны правого полушария, отвечающие за оценку длительности интервалов и интенсивность музыкальной информации, комплементарно с зонами левого полушария, обеспечивающими восприятие ритма. В результате, улучшилась ритмичность и координация в движениях тела, появилась гибкость и пластика. Простые ритмы, используя счет с проговариванием, пациент стал воспроизводить без ошибок. Влияние МТ на широкий спектр когнитивных процессов, помимо речи, может объясняться тем, что звуковысотный анализ запускает операционные механизмы перекодировки музыкального языка в пространственные схемы, которые являются опорой в гностико-практической и мнестической сферах [3].

Описанные результаты свидетельствуют, что индивидуальная МТ способствует не только снижению, как это неоднократно показано в исследованиях, выраженности депрессии, выравниванию эмоционального фона, повышению работо-

способности и регуляции, но может содержательно и дифференцированно воздействовать на степень выраженности и структуру дефекта речевой функции при локальных поражениях головного мозга, обеспечивая полисенсорную межмодальную интеграцию полушарий. Для нейропсихологической реабилитации МТ является таким же существенным и равноправным методом, как восстановительное обучение и эрготерапия. Индивидуальную МТ как метод реабилитации больных при очаговых поражениях головного мозга следует шире использовать в клинической практике.

Выводы

1. Исследование подтвердило, что МТ оказывает продуктивное направленное воздействие на познавательные процессы через активизацию тех звеньев когнитивных функций, которые обеспечиваются работой правого полушария.
2. МТ оказывает положительный генерализованный эффект, выражающийся в повышении показателей в целом ряде когнитивных процессов, что указывает на целесообразность ее применения при когнитивной реабилитации.
3. Использование методики «музыкальный бионормалайзер» высвобождает, вытесняют не до конца пережитые чувства и переживания, что приносит внутреннее облегчение и оказывает сильное психотерапевтическое воздействие, усиливая мотивацию на восстановление функций.

Литература

1. Журавкина И.В., Шипкова К.М. Музыкалотерапия в восстановлении речи // Журн. Рефлексотерапия и комплементарная медицина. – 2014. – №2(8), – С. 47-52.
2. Собчик Л.Н. Модификация восьмицветного теста Люшера. – С.-Петербург: Речь. – 2010. – 112с.
3. Таллина О.А. Развитие музыкальных способностей: Автореф. дисс. канд. психол. наук. – М. -1995. – 24 с.
4. Теплов Б.М. Психология музыкальных способностей. Хрестоматия. Психология музыки и музыкальных способностей. -М.: АСТ- Минск Харвест. – 2005. – 717 с.
5. Черникова Л.А. Нейрореабилитация: современное состояние и перспективы Развития // Журн. РМЖ. - 2005. - Т.13, № 22. - С.57-58.
6. Шушарджан С.В. Методы музыкальной терапии: пособие для врачей. – М. - 2004. – 44 с.
7. Шушарджан С.В. Музыкалотерапия и резервы человеческого организма. – М.: АОЗТ Антидор. - 1998. – 363 с.
8. Щетинин М. Дыхательная гимнастика А.Н. Стрельниковой. - М.: Метафора. - 2007. – 127 с.

АНАЛИЗ СПЕКТРА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ ПРАВШЕЙ В СОСТОЯНИИ СПОКОЙНОГО БОДРСТВОВАНИЯ И ПРИ ПАССИВНОМ РАССМАТРИВАНИИ БЕЛОГО ЛИСТА

Звёздочкина Н.В., Антипов В.Н., Кузьмичева М.С.
Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Институт фундаментальной медицины и биологии,
Казань, Россия
nataly_ksu@mail.ru

Введение

С точки зрения представлений о системной организации нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе реализации интегративной деятельности мозга, а также с точки зрения специфики функционирования полушарий наибольший интерес представляют исследования полушарных особенностей пространственной синхронизации биопотенциалов отдельных ритмических составляющих ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования и при выполнении различных видов деятельности [5]. Количественный анализ ЭЭГ позволяет оценивать тонические характеристики корковой активности в различных функциональных состояниях, что может стать основой для создания базы нормативных данных, позволит объективно оценивать выраженность отклонений от нормы в клинической практике [1, 3].

Цель исследования заключается в изучении спектральной характеристики ЭЭГ у правшей в состоянии покоя при закрытых глазах и в состоянии активного бодрствования при пассивном рассматривании белого листа. Были поставлены следующие задачи: изучить характеристики спектра ЭЭГ в состоянии покоя при закрытых глазах; оценить параметры электрической активности мозга при пассивном рассматривании белого листа; выявить межполушарные особенности спектра ЭЭГ у здоровых лиц (правшей).

Испытуемые и методы

В исследовании приняли добровольное информированное участие практически здоровые девушки (12 человек), правши, в возрасте 17–18 лет, студентки первого курса Казанского университета. Регистрация ЭЭГ проводилась в стандартных отведениях с помощью компьютерного электроэнцефалографа Нейрон-Спектр-1 фирмы Нейрософт (Россия) монополярно от 8 симметричных отведений правого и левого полушарий: затылочных (O1, O2), височных (T3, T4), центральных (C3, C4), лобных (F1, F2), расположенных по международной схеме «10-20». После пятиминутного периода адаптации к экспериментальной обстановке в течение минуты регистрировали электрическую активность мозга с закрытыми и открытыми глазами при пассивном рассматривании белого листа. Первичные данные записи ЭЭГ обрабатывались с помощью пакета стандартной программы Нейрон-Спектр.NET. После удаления артефактов единичные отрезки ЭЭГ (по три эпохи анализа), 5 секунд каждый, обрабатывались методом спектрального анализа в программе BrainLoc. Расчет и графическое оформление данных проводилось с использованием программного пакета STATISTICA 6.0.

Анализировали характеристики спектра ЭЭГ: доминирующую частоту, спектральную мощность, индекс ритма, коэффициенты индексов межполушарной асимметрии, выраженные в процентах. Процент выраженности коэффициента асимметрии индексов определяли для симметричных отведений по соотношению:

$$[(I(\text{лев.}) - I(\text{прав.}) / I(\text{лев.}) + I(\text{прав.}))] \times 100\%$$

Исходная электрическая активность головного мозга девушек, участников эксперимента, была близкой по своим параметрам. При закрытых глазах, как правило, мы наблюдали I тип «нормальной» ЭЭГ по классификации Е.А. Жирмунской [4]. В фоновой записи над обоими полушариями регистрировали умеренно модулированный альфа-ритм со средней доминирующей частотой $9,9 \pm 1,6$ Гц и индексом 62%. Его максимальная амплитуда над левым полушарием составила в среднем $43 \pm 9,8$ мкВ (при открытых глазах – $25 \pm 1,6$ мкВ), над правым полушарием – $59 \pm 12,3$ мкВ (при открытых глазах – $30 \pm 2,3$ мкВ). При открывании глаз сдвиг частоты альфа-пика (ИЧМПА), который отражает изменение активации, происходит преимущественно справа в затылочном отведении (рис. 1).

Как видно из рис. 2, полная мощность альфа-ритма доминирует при закрытых глазах, наблюдается правосторонняя асимметрия в затылочном отведении. Асимметрия указывает на отсутствие соразмерности, сходства потенциала в одноименных структурах двух полушарий мозга. Альфа-ритм менее выражен во фронтально-центральных и темпоральных отведениях. При открывании глаз и фиксации взгляда на белом листе индекс во всех отведениях снижается, в затылочном – почти в 3 раза, и составляет $21 \pm 3\%$.

Полная мощность низкочастотного бета-ритма при закрытых глазах также доминирует справа в O1A1; при рассматривании белого листа снижается с 35 до 10 мкВ². Мощность высокочастотного бета-ритма значительно не изменяется при

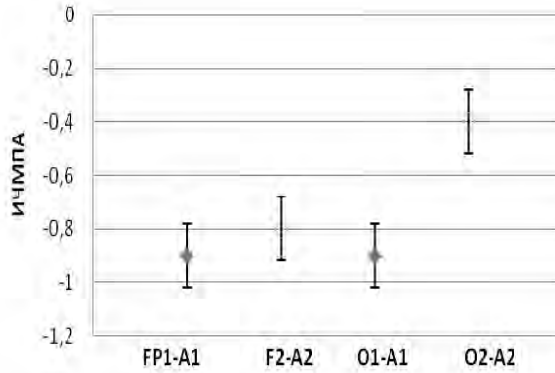


Рис. 1. Индекс частоты максимального пика (ИЧМПА) альфа-ритма в лобных (FP1, FP2) и затылочных (O1, O2) отведениях при закрытых (темные ромбики) и открытых (светлые ромбики) глазах

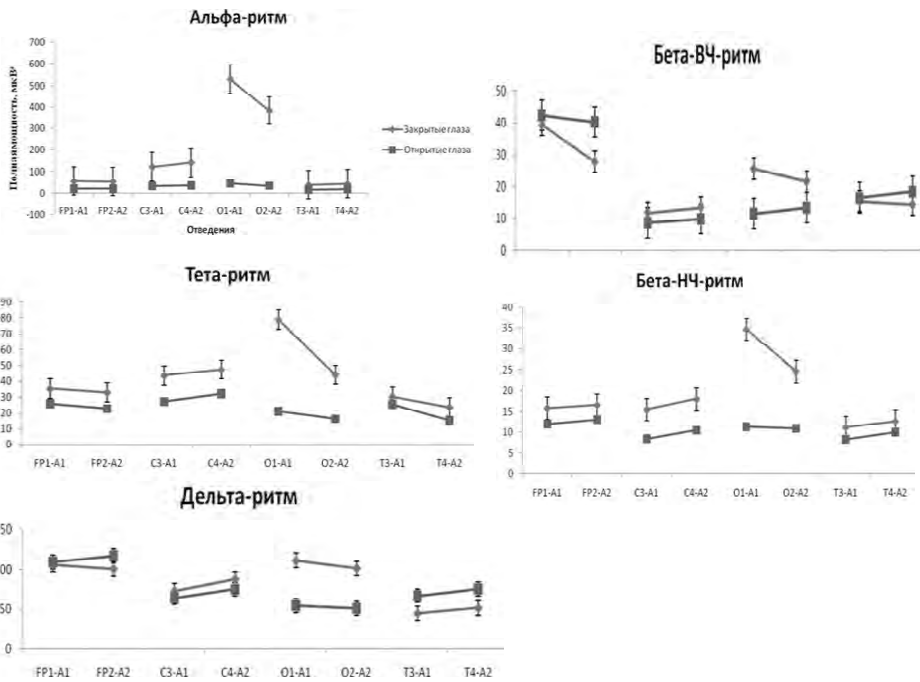


Рис. 2. Усредненный график полной мощности ритмов ЭЭГ при функциональных пробах (закрытые глаза – светлые ромбики; открытые глаза – черные квадраты). По горизонтали – отведения: лобные (FP1, FP2), центральные (C3, C4), затылочные (O1, O2) и височные (T3, T4); по вертикали – параметры полной мощности (мкВ²)

функциональных пробах. Мощность тета- и дельта-ритмов имеют сходную динамику: достоверно значимые изменения имеются при закрытых глазах справа в затылочном отведении; при открывании глаз и фиксации взора на белом листе выраженной асимметрии во всех отведениях не обнаруживается.

Анализ коэффициентов индексов основных ритмов ЭЭГ выявил разнонаправленные изменения в региональных областях мозга. Положительное значение кАИ соответствует левосторонней асимметрии, а отрицательное – правосторонней.

Коэффициент асимметрии альфа-индекса при открывании глаз увеличивается слева в центрально-затылочных отведениях, в височных областях – в правом полушарии. Коэффициент асимметрии высокочастотного бета-индекса справа в затылочно-височном отведении увеличивается; низкочастотный индекс бета-ритма слабо выражен во всех регионах, и преобладает в правом полушарии (рис. 3).

Коэффициент дельта-индекса при закрытых глазах выражен справа в затылочном отведении; в других отведениях незначительно колеблется в правом полушарии; коэффициент индекса тета-ритма более выражен слева в височном отведении; при открывании глаз, особенно в височном отведении.

Таким образом, у правшей между полушариями существуют конкурентные, суммарно-реципрокные отношения. Учет современных данных о механизмах генерации и функциональной значимости ритмических составляющих ЭЭГ рас-

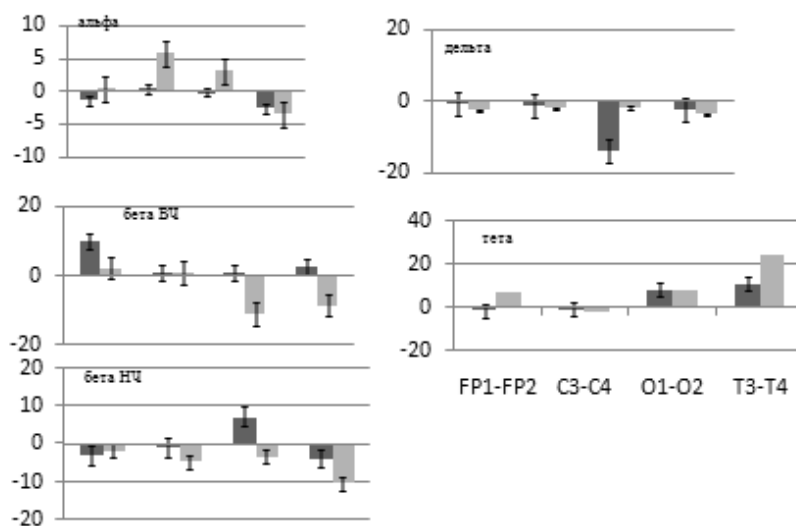


Рис. 3. Графики процентного распределения коэффициентов асимметрии индексов (кАИ) основных ритмов ЭЭГ при закрытых (темные столбики) и открытых (светлые столбики) глазах. По вертикали – % выраженности коэффициента асимметрии индексов: альфа, бета ВЧ, бета НЧ, дельта и тета-ритмов. По горизонтали – отведения.

ширяют возможности для более глубокого понимания роли различных структур мозга в формировании специфических функциональных объединений областей мозга в процессе выполнения той или иной формы деятельности.

В норме наблюдается наличие функциональной асимметрии с незначительным превышением амплитуды в правом полушарии, что является следствием функциональной асимметрии мозга, связанной с большей активностью левого полушария [7]. Динамика полушарного доминирования и инверсия межполушарных отношений наиболее закономерно происходит при смене функционального состояния. При этом часто происходит переход от левополушарной к правополушарной активации, в некоторых случаях возможен обратный переход. Вероятно, подобная смена межполушарных отношений связана с предотвращением энергетического истощения и носит компенсаторный характер [8].

Различные показатели межполушарной асимметрии головного мозга могут быть использованы как своего рода маркеры функциональных состояний, личностных особенностей, когнитивных процессов и психических нарушений [2, 8]. Понимание и выработка методов регуляции межполушарных отношений открывает возможности управления функциональными состояниями человека. В этом смысле большой интерес представляет асимметрия основного ритма ЭЭГ человека – альфа-ритма.

Выводы

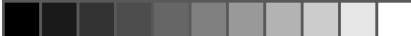
1. Выявлена правосторонняя асимметрия полной мощности альфа-, тета- и низкочастотных бета- ритмов ЭЭГ в состоянии покоя при закрытых глазах; при открывании глаз и рассматривании белого листа наблюдается депрессия ритмов во всех отведениях без четко выраженной асимметрии.

2. Анализ процентного распределения коэффициентов асимметрии индексов основных ритмов ЭЭГ показал, что при открытых глазах преобладает левосторонняя асимметрия альфа-ритма в центрально-затылочном отведении, и тета-ритма – в височном. Правостороннее доминирование установлено для низкочастотного бета-ритма; индекс дельта-ритма не имеет достоверно асимметричных значений.

3. Учитывая, что у правшей в норме возможна активация как правого, так и левого полушария, следует учитывать функциональное состояние, степень сенсорной нагрузки, которые, как известно, влияют на активность межполушарных отношений.

Литература

1. Болдырева Г.Н. Электрическая активность мозга человека при поражении диэнцефальных и лимбических структур. – М.: Наука, МАИК Наука/Интерпериодика. – 2000.
2. Егоров А. Ю. Нейропсихология и паттерны аддиктивного поведения: в кн. Руководство по аддиктологии. Наркология и аддиктология. – СПб: Речь. – 2007.
3. Жаворонкова Л.А. Правши-левши (Межполушарная асимметрия электрической активности мозга человека). – М: Наука. – 2006 г. – С. 121-130.



4. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. – М. – 1991.
5. Свидерская Н.Е., Шлитнер Л.М. Когерентные структуры электрической активности коры головного мозга человека // Физиология человека. – 1990. – Т.16, № 3. – С. 12-20.
6. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. Отв. ред. Фокин В.Ф. – М.: Научный Мир. – 2009. – 836 с.
7. Поворинский А.Г. Пособие по клинической электроэнцефалографии. – Л.: Наука, Ленингр. отделение. – 1987. – 64 с.
8. Фокин В.Ф. Динамическая функциональная асимметрия как отражение функциональных состояний // Асимметрия. – 2007. – №1. – С. 4-9.





ПРАЙМИНГ-ЭФФЕКТЫ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕЖПОЛУШАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Ковязина М.С.

Факультет психологии МГУ имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия
KMS130766@mail.ru

Введение

Методика прайминга (от англ. глагола *to prime* – инструктировать заранее, давать предшествующую установку и т.п.) изначально была предложена в парадигме когнитивных исследований для изучения зрительного восприятия и применялась в экспериментах на зрительно-моторные координации [5, 6]. Однако со временем стало понятно, что экспериментальные возможности прайминга шире [7, 3, 4].

В настоящее время прайминг чаще всего используют как методику исследования произвольной памяти. Экспериментальная ценность методики прайминга заключается еще и в том, что она соответствует принципу двойной стимуляции, то есть позволяет исследовать именно межполушарную асимметрию и межполушарное взаимодействие. Процедура предъявления стимулов построена таким образом, что стимулы (прайм и мишень) могут предъявляться би- и монолатерально.

Испытуемые и методы

В эксперименте участвовали 55 здоровых испытуемых и 79 пациентов с различной патологией головного мозга (32 больных с патологией левого полушария, 30 больных с патологией правого полушария и 17 больных с различной патологией мозолистого тела (МТ)). Среди больных с односторонними поражениями головного мозга присутствовали больные с нарушениями мозгового кровообращения и больные эпилепсией.

Процедура проведения методики. Перед участником ставилась задача бинарной классификации. Предъявлялись мужская и женская фотографии людей усредненной внешности (это и были стимулы-мишени). В зависимости от того, какую фотографию участник видит, ему нужно было нажать на правую или левую клавишу на клавиатуре. В ряде проб перед предъявлением стимулов-мишеней на короткое время (10 мс) предъявлялся прайм. В роли праймов выступали те же



фотографии, то есть прайм мог быть конгруэнтен (релевантен) или неконгруэнтен (нерелевантен) стимулу-мишени. В центре экрана находилась точка фиксации, на которую испытуемых просили смотреть на протяжении эксперимента. Испытуемые находились в 60 см от экрана. На 10 мс предъявлялся прайм (или темный экран – для варианта с отсутствием прайма). Затем после паузы в 500 мс (темный экран) на 1500 мс предъявлялся стимул-мишень, на который испытуемому нужно было реагировать. После чего проба заканчивалась паузой в 1000 мс.

Таким образом, получилось 10 условий предъявления для каждой из двух фотографий: 1 условие – нет прайма – мишень слева; 2 условие – нет прайма – мишень справа; 3 условие – прайм слева – мишень слева, конгруэнтные; 4 условие – прайм слева – мишень справа, конгруэнтные; 5 условие – прайм слева – мишень слева, неконгруэнтные; 6 условие – прайм слева – мишень справа, неконгруэнтные; 7 условие – прайм справа – мишень слева, конгруэнтные; 8 условие – прайм справа – мишень справа, конгруэнтные; 9 условие – прайм справа – мишень слева, неконгруэнтные; 10 условие – прайм справа – мишень справа, неконгруэнтные).

Результаты и анализ прайминг-эффектов

Здоровые участники продемонстрировали следующие результаты: в ситуации отсутствия прайма (условия 1 и 2) время реакции при предъявлении стимула-мишени в левое полуполе зрения было значительно меньше ($U = 474,5$ при $p = 0,001$). При предъявлении релевантных (конгруэнтных) праймов и стимулов-мишеней (условия 3, 4, 7, 8) отмечалось значительное уменьшение времени реакций, по сравнению со временем реакций при предъявлении стимулов-мишеней в отсутствие праймов в аналогичное полуполе зрения (условие 3: $U = 42,5$ при $p = 0,001$; условие 4: $U = 13$ при $p = 0,001$; условие 7: $U = 95$ при $p = 0,001$; условие 8: $U = 20$ при $p = 0,001$). Во всех предъявлениях нерелевантных (неконгруэнтных) праймов и стимулов-мишеней (условия 5, 6, 9, 10) отмечается значительное увеличение времени реакций по сравнению со временем реакций при предъявлении стимулов-мишеней в отсутствие праймов в аналогичное полуполе зрения (условие 5: $U = 17$ при $p = 0,001$; условие 6: $U = 52$ при $p = 0,001$; условие 9: $U = 9,5$ при $p = 0,001$; условие 10: $U = 13,5$ при $p = 0,001$). Таким образом, у здоровых испытуемых при конгруэнтном прайме время реакции значительно уменьшалось по сравнению с отсутствием прайма. При неконгруэнтном прайме время реакции увеличивалось по сравнению с пробами, в которых прайм отсутствовал.

Больные с патологией левого полушария продемонстрировали следующие результаты: в условиях 1 и 2, когда праймы не предъявлялись, у больных с патологией левого полушария отсутствовали статистически значимые различия между временем реакции при предъявлении стимулов-мишеней в левое или правое полуполя зрения ($U = 385$, $p = 0,088$). При этом оба времени реакции значительно увеличивались по сравнению с временем реакции в группе здоровых испытуемых (условие 1: $U = 58$, $p = 0,001$; условие 2: $U = 79,5$, $p = 0,001$). В ситуации предъявления и праймов, и стимулов-мишеней в правое полуполе зрения (то есть в поврежденное левое полушарие) время реакции на стимулы-мишени не отличалось

от времени реакции на стимулы в отсутствии праймов (условие 2) вне зависимости от того, какой прайм (конгруэнтный или нет) предъявлялся (условие 8: $U = 431,5$, $p = 0,28$; условие 10: $U = 404,5$, $p = 0,149$). То есть, испытуемый как бы «не видит» праймов и реагирует так, как если бы их не было. Однако когда праймы предъявлялись в сохранное правое полушарие, а стимулы-мишени предъявлялись в левое, время реакции значительно увеличивалось по сравнению с ситуацией отсутствия праймов (условие 4: $U = 32$, $p = 0,001$; условие 6: $U = 3$, $p = 0,001$), вне зависимости от того, какой прайм (конгруэнтный или нет) предъявлялся. В условиях когда и праймы и стимулы-мишени предъявлялись в неповрежденное правое полушарие (в левое полуполе зрения), время реакции на мишени имело нормальную тенденцию, то есть уменьшалось при предъявлении конгруэнтных праймов и увеличивалось при предъявлении неконгруэнтных праймов (условие 3: $U = 123$, $p = 0,001$; условие 5: $U = 109,5$, $p = 0,001$). Когда праймы предъявляются в правое полуполе зрения (в поврежденное левое полушарие), а стимулы-мишени в сохранное правое полушарие, то время реакции не отличается от времени реакции при предъявлении стимулов-мишеней в правое полушарие без праймов (условие 7: $U = 476$, $p = 0,629$; условие 9: $U = 436,5$, $p = 0,311$), вне зависимости от того, какой прайм (конгруэнтный или нет) предъявляется.

Больные с патологией правого полушария продемонстрировали следующие результаты: у больных с патологией правого полушария отсутствовали статистически значимые различия между временем реакции при предъявлении стимулов-мишеней без праймов в левое или правое полуполе зрения ($U = 370$, $p = 0,237$). При этом оба показателя времени реакций значительно увеличились по сравнению с аналогичными показателями времени реакций в группе здоровых испытуемых (условие 1: $U = 5$, $p = 0,001$; условие 2: $U = 5$, $p = 0,001$). В условиях, когда стимулы-мишени подавались в поврежденное правое полушарие (то есть в левое полуполе зрения), вне зависимости от того, подавались ли праймы в это же полуполе зрения или нет и были ли они конгруэнтными или нет, время реакции увеличивалось по сравнению с ситуацией отсутствия праймов (условие 3: $U = 21,5$, $p = 0,001$; условие 5: $U = 4$, $p = 0,001$; условие 7: $U = 10$, $p = 0,001$; условие 9: $U = 16,5$, $p = 0,001$). Во всех условиях когда стимулы-мишени подавались в левое полушарие (в правое полуполе зрения) вне зависимости от того, подавались ли праймы в это же полуполе зрения и были ли они конгруэнтными, время реакции уменьшалось по сравнению с ситуацией отсутствия праймов (условие 4: $U = 5$, $p = 0,001$; условие 6: $U = 2,5$, $p = 0,001$; условие 8: $U = 5$, $p = 0,001$; условие 10: $U = 1$, $p = 0,001$).

Больные с поражениями МТ продемонстрировали следующие отклонения от прайминг-эффектов, наблюдаемых в группе здоровых испытуемых: при отсутствии праймов (условия 1, 2) у больных с поражениями МТ отсутствовали значимые различия между временем реакции при предъявлении стимулов-мишеней в левое и правое полуполе зрения ($U = 99$, при $p = 0,122$) за счет статистически незначимого (на границе критической значимости) ускорения реакций пациентов при предъявлении стимулов в правое полуполе зрения и замедления реакций при

предъявлении стимулов в левое полуполе зрения. В условиях 1 и 2 время реакций больных с патологией МТ статистически значимо не отличалось от таких же показателей здоровых испытуемых (условие 1: $U = 386,5$ при $p = 0,283$; условие 2: $U = 338,5$, при $p = 0,087$). В условиях предъявления праймов и стимулов-мишеней, вне зависимости от того, конгруэнтные они или нет, в правое полуполе зрения (условия 8, 10) наблюдалось значимое уменьшение времени реакции по сравнению с условием 2 (предъявлением стимулов-мишеней в правое полуполе зрения без праймов) (условие 8: $U = 13$, при $p = 0,001$; условие 10: $U = 10,5$ при $p = 0,001$). То есть пациенты реагирует на любой прайм, как на правильный. Релевантный прайм оценивается правильно, а нерелевантный – недооценивается. Необходимо отметить, что при выполнении условия 10 (неконгруэнтные праймы и стимулы-мишени в правом полуполе зрения) наблюдается уменьшение времени реакции по сравнению с группой здоровых участников ($U = 1$, при $p = 0,001$), тогда как при выполнении условия 8 (конгруэнтные праймы и стимулы-мишени в правом полуполе зрения) статистически значимых отличий от группы здоровых не наблюдается ($U = 423$, при $p = 0,555$). Таким образом, пациенты адекватно реагируют на наличие релевантных праймов ускорением времени реакций до показателей нормы. Однако на наличие нерелевантных праймов пациенты реагируют точно таким же временем реакций, то есть ускоряются до времени реакций на верный (конгруэнтный) прайм. Иными словами, левое полушарие «реагирует» на любой прайм, как конгруэнтный. Статистически значимых отличий времени реакций в условиях предъявления стимулов-мишеней и праймов, вне зависимости от того, конгруэнтные они или нет, в левое полуполе зрения (условия 3, 5) от времени реакций при предъявлении стимулов-мишеней в левое полуполе зрения без праймов (условие 1) не наблюдалось (условие 3: $U = 133$, при $p = 0,708$; условие 5: $U = 89,5$, при $p = 0,06$). Таким образом, человек как бы не замечает и не реагирует на наличие любых праймов. Иными словами, правое полушарие «не видит» праймов. На первый взгляд, такие ответы пациента можно назвать игнорированием. Однако если бы это было игнорирование, то не замечались бы и стимулы-мишени, а не только праймы. Кроме того, в клинической нейропсихологии симптомы игнорирования описаны при поражениях правого полушария головного мозга, то есть ответы «не видит праймов» должны наблюдаться и в группе испытуемых с патологией правого полушария. Но таких ответов в этой группе испытуемых нет. Есть еще один довод – в условиях 4 и 6 испытуемые с патологией МТ реагируют на праймы, как бы замечают их. То есть правое полушарие «видит» праймы. Скорее всего, в данной ситуации можно говорить о том, что в условиях «изолированной» работы правого полушария имеют место нарушения, связанные с влиянием произвольно запомненной информации на текущую деятельность испытуемого.

Во всех условиях, когда праймы и стимулы-мишени, вне зависимости от того, конгруэнтные они или нет, предъявлялись в разные полуполя зрения (условия 4, 6, 7, 9), наблюдалось увеличение времени реакций по сравнению с временем реакций в условиях 1 и 2, в которых праймы отсутствовали (условие 4: $U = 5$, при $p = 0,001$; условие 6: $U = 1$, при $p = 0,001$; условие 7: $U = 1$, при $p = 0,001$; условие

9: $U = 11$, при $p = 0,001$). Во всех этих условиях вклад межполушарного взаимодействия в ответы испытуемых возрастает, что позволяет анализировать изменение этого вклада по сравнению с группой здоровых испытуемых. Изменение связано не столько с увеличением времени реакций (по сравнению со здоровыми испытуемыми и с условиями 1,2), сколько с тем, что испытуемые реагируют на любые праймы, как на неконгруэнтные (неправильные). В данном случае, неконгруэнтные праймы оцениваются испытуемым правильно, а конгруэнтные – переоцениваются.

Заключение

Нами составлена сводная таблица ответов для больных с патологией головного мозга (табл.).

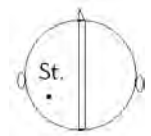
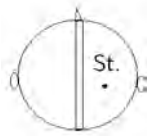
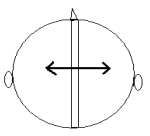
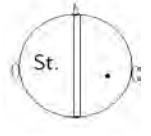
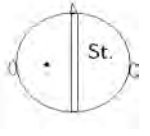
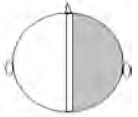
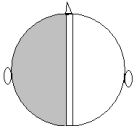
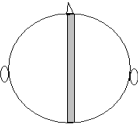
Обратимся к таблице и проанализируем ответы испытуемых в условиях 4, 6, 7, 9. Как уже отмечалось, в этих условиях вклад межполушарного взаимодействия в ответы возрастает. Отличие прайминг-эффектов от нормальных, проявляющееся в виде увеличения времени реакций на стимулы-мишени при предъявлении любых праймов, то есть в виде ответов «праймы оцениваются как неконгруэнтные», отмечается у испытуемых всех групп. Причем, испытуемые с патологией МТ демонстрируют только такие ответы, что позволяет сделать вывод о причинно-следственной связи ответа «праймы оцениваются как неконгруэнтные» с нарушением межполушарного взаимодействия, вызванного патологией комиссуры. Такие ответы могут рассматриваться как первичные симптомы нарушения межполушарного взаимодействия, вызванного патологией МТ. В научной литературе неоднократно подчеркивалось, что межполушарное взаимодействие страдает не только при патологии комиссур головного мозга, но и при патологии его правого и левого полушарий [2, 1]. Полученные нами результаты подтверждают такую точку зрения. Ответы «праймы оцениваются как неконгруэнтные» присутствуют и у испытуемых с односторонними поражениями головного мозга.

Варианты ответов испытуемых, свидетельствующие об отсутствии прайминг-эффектов, то есть выражающиеся в виде ответов «не видит праймов», встречаются только у больных с патологией левой гемисферы. Отличие прайминг-эффектов от нормальных, проявляющееся в виде уменьшения времени реакций на стимулы-мишени при предъявлении любых праймов, то есть в виде ответов «праймы оцениваются как конгруэнтные», встречаются только у больных с патологией правого полушария мозга. Следовательно эти ответы могут рассматриваться как симптомы патологии соответствующих полушарий головного мозга.

Проанализируем ответы испытуемых, данные в условиях 3, 5, 8, 10. Результаты больных с патологией правого и левого полушарий подтверждают сделанные выше выводы. Особого внимания заслуживают прайминг-эффекты испытуемых с патологией МТ, проявление и сочетание которых очень напоминает симптоматику больных с «расщепленным» мозгом. А именно, при предъявлении стимулов-мишеней и праймов в левое полуполе зрения (в правое полушарие мозга), наблюдается отсутствие прайминг-эффектов, то есть испытуемые с патологией МТ дают ответы, характерные для больных с патологией левого полушария мозга.

Таблица

Варианты ответов испытуемых всех групп («st»-стимул-мишень; «-»-прайм)

Условия Группы испытуемых				
	Условия 8, 10	Условия 3, 5		
	Условия 4,6	Условия 7,9		
Патология правого полушария 	праймы оцениваются как конгруэнтные	праймы оцениваются как неконгруэнтные	праймы оцениваются как конгруэнтные	праймы оцениваются как неконгруэнтные
Патология левого полушария 	не видит праймов	как в норме	праймы оцениваются как неконгруэнтные	не видит праймов
Патология МТ 	праймы оцениваются как конгруэнтные	не видит праймов	праймы оцениваются как неконгруэнтные	праймы оцениваются как неконгруэнтные

При предъявлении стимулов-мишеней и праймов в правое полуполе зрения (в левое полушарие), испытуемые с патологией МТ демонстрируют прайминг-эффекты, характерные для больных с патологией правого полушария мозга. Закономерность такого сочетания симптомов похожа на аномию или дископию-дисграфию. Однако, это сочетание нельзя назвать в полном смысле латерализованным, так как выявленные симптомы относятся к разным психическим процессам и связаны с нарушениями разных нейропсихологических факторов. Что же стоит за ответами «праймы оцениваются как конгруэнтные» и «не видит праймов»?

Обратимся к описанным выше полушарным симптомам у испытуемых с патологией правого или левого полушарий мозга (см. табл.). Ответы «праймы

оцениваются как конгруэнтные» наблюдаются в условиях 8, 10, 4, 6, то есть когда праймы предъявляются в разные полуполя зрения (в разные полушария), а стимулы-мишени – только в правое полуполе зрения (в неповрежденное левое полушарие). Следовательно, правая гемисфера «контролирует» деятельность, связанную с праймами или контекстную мнестическую деятельность. Патология правого полушария приводит к нарушению качественной обработки праймов, что свидетельствует о более выраженной дисфункции задних отделов полушария. Сами же ответы свидетельствуют о наличии прайминг-эффектов или об изменении способа реагирования в ситуациях появления праймов, по сравнению со способом реагирования в ситуациях их отсутствия, то есть происходит научение.

Ответы «не видит праймов» наблюдаются в условиях предъявления праймов в правое полуполе зрения (в поврежденное левое полушарие), а стимулов-мишеней – в разные полуполя зрения (в разные полушария). Можно сделать вывод, что левое полушарие «контролирует» деятельность, связанную со стимулами-мишенями или основную (текущую) зрительно-моторную деятельность. Патология левого полушария приводит к трудностям выработки нового и более адекватного способа реагирования, что свидетельствует, скорее всего, о дисфункции передних отделов полушария. Появление праймов (новых стимулов) не приводит к изменениям времени реакций по сравнению с ситуациями отсутствия праймов.

Таким образом, анализ прайминг-эффектов, наблюдаемых при патологии МТ и полушарий головного мозга, продемонстрировал, что в нейропсихологический синдром патологии МТ входят симптомы дисфункции передних отделов левого полушария и задних отделов правого полушария мозга.

Литература

1. Симерницкая Э.Г. Доминантность полушарий. - М.: Изд-во МГУ. - 1978. - 98 с.
2. Трауготт Н.Н. Межполушарное взаимодействие при локальных поражениях головного мозга // Нейропсихологический анализ межполушарной асимметрии мозга / под ред. Е.Д. Хомской. - М.: Наука. - 1986. - С. 14-22.
3. Hermans D., Spruyt A., De Houwer J., Eelen P. Affective priming with subliminally presented pictures // Canadian Journal of Experimental Psychology. - 2003. - V. 57, No.2. - P. 97-114.
4. Leuthold H., Kopp B. Mechanisms of priming by masked stimuli: Inferences from event-related brain potentials // Psychological Science. - 1998. - V. 9. - P. 263-269.
5. Meyer D.E., Schvaneveldt R.W. Facilitation in recognizing pairs of words: evidence of a dependence between retrieval operations // Journal of Experimental Psychology. - 1971. - V. 90, No.2. - P. 227-234.
6. Stone M., Ladd S.L., Gabrieli J.D. The role of selective attention in perceptual and affective priming // American Journal of Psychology. - 2000. - V.113, No.3. - P. 341-358.
7. Tulving E., Kapur S., Craik F.I.M., Moscovitch M., Houle S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 1994. - V.91, No.6. - P. 2016-2020.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЭГ В УСЛОВИЯХ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА

Комиссаров В.И., Масалева И.О.

Курский государственный медицинский университет,
Курск, Россия
komvi@mail.ru

Введение

В предыдущих исследованиях [5, 6] было показано, что в условиях психоэмоционального напряжения наблюдаются изменения исходно сбалансированной функциональной сопряженности проекционных зон больших полушарий, которые следует рассматривать как результат компенсаторной перестройки системной организации работы структур коры мозга в условиях эмоционального стресса. Между тем исследования неврологического статуса и психофизиологических характеристик дают основания полагать, что состояние глубокой тревоги и депрессивные сдвиги, развивающиеся у больных при эндоскопических операциях [7, 8 и др.], существенно отличаются в различных возрастных группах. В то же время возрастные особенности сдвигов межполушарных отношений спектральных характеристик ЭЭГ в этих условиях остаются малоизученными. Поэтому их исследование представляет актуальную задачу и стало целью настоящей работы.

Испытуемые и материалы

Поскольку отрицательные эмоции сопровождаются рассогласованием системной деятельности мозга, в настоящей работе был сопоставлен характер основных спектральных диапазонов ЭЭГ различных проекций левого и правого полушарий у пациентов разных возрастных групп в условиях эмоционального стресса. В качестве модели состояния отрицательного эмоционального напряжения служила предоперационная ситуация у больных, направленных на хирургическое лечение по поводу хронического калькулезного холецистита.

Обследовано 166 женщин в возрасте от 20 до 59 лет, из них 106 женщин с хроническим калькулезным холециститом до операции и после нее (основная группа); 30 женщин с хроническим калькулезным холециститом, лечившихся

консервативно (группа сравнения). Контрольная группа состояла из 30 здоровых женщин без болевого синдрома, соматической и неврологической нозологии.

С учетом влияния возраста на соматический статус и когнитивную сферу все группы были поделены на две равные по численности подгруппы. Первую подгруппу составили молодые женщины (возраст от 20 до 44 лет), вторую подгруппу составили женщины зрелого возраста (от 45 до 59 лет). В основной группе пациенток ЭЭГ регистрировали дважды: до операции и после (на пятый день после операции).

Запись ЭЭГ проводилась в экранированной, звукоизолированной и светозащитной кабине. Во время регистрации ЭЭГ обследуемые находились в состоянии спокойного бодрствования, с закрытыми глазами, полулежа в кресле с подлокотниками. Регистрировали фоновую ЭЭГ в течение 3 минут.

Для регистрации ЭЭГ использовали 16-канальный аппаратно-программный электроэнцефалографический комплекс Мицар-ЭЭГ-201 фирмы Мицар (Санкт-Петербург). Электроэнцефалограф через плату аналогово-цифрового преобразователя соединялся с персональным компьютером (процессор Pentium-III, 800МГц, 128 Мб ОЗУ). Запись ЭЭГ проводилась на жесткий диск.

ЭЭГ регистрировалась монополярно стандартным способом по международной схеме «10-20%» в 16 отведениях: Fp1 (1), Fp2 (2), F3 (3), F4 (4), F7 (5), F8 (6), C3 (9), C4 (10), P3 (13), P4 (14), T3 (7), T4 (8), T5 (11), T6 (12), O1 (15), O2 (16). Анализировалась спектральная мощность альфа-, бета1-, бета2-, дельта- и тета-ритмов. Оценивались средние значения спектральной мощности этих ритмов ЭЭГ для каждого из изучаемых отведений левого и правого полушарий.

Статистическая обработка данных и графические построения проводились с помощью программных пакетов STATISTICA v.6.0 и Microsoft Office Excel 2007. Для анализа полученных результатов применялись параметрические методы статистики (двухвыборочный двусторонний t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых переменных).

Результаты и их обсуждение

Анализ спектральной мощности альфа-ритма левого полушария у лиц молодого возраста всех трех групп не выявил различий; существенные сдвиги были обнаружены в диапазонах бета1- и дельта-ритмов у пациенток основной группы. Анализ спектральной мощности изучаемых ритмов ЭЭГ левого полушария у женщин зрелого возраста показал, что в основной группе и частично в группе сравнения происходит увеличение показателей альфа-ритма в 87% всех отведений, то есть практически во всех, за исключением височного.

Существенные изменения для ЭЭГ левого полушария больных основной группы зрелого возраста отмечались и в диапазоне бета1-ритма, что не было характерно для пациенток группы сравнения. Важно отметить, что если у молодых лиц этой группы наблюдалась депрессия бета1-ритма, то у основной группы зрелого возраста, напротив, в этом диапазоне происходит усиление спектральной мощности. Кроме того, в основной группе лиц зрелого возраста почти во всех отведени-

ях ЭЭГ за исключением СЗ наблюдается четкое снижение значений спектральной мощности тета-ритма. Особенно это характерно для отведения P3.

Обращает на себя внимание тот факт, что эти сдвиги характерны только для лиц основной группы и не выявлены в группе сравнения. В группе сравнения показатели спектральной мощности тета-ритма были практически такими же, как и в контрольной группе (здоровые лица). Таким образом, спектральные характеристики изучаемых проекций коры головного мозга действительно выражают разный уровень активации мозговых структур, что хорошо согласуется с данными литературы [2].

Особый интерес представляло сравнение показателей спектральной мощности изучаемых отведений ЭЭГ левого полушария до и после оперативного вмешательства. Оказалось, что у пациенток молодого возраста основной группы после эндоскопической операции не происходит значительных изменений в характере распределения спектральной мощности изучаемых отведений. В качестве примера можно привести сопоставление показателей спектральной мощности до и после операции для альфа-диапазона, которые остаются практически на прежнем уровне. Лишь в диапазонах бета1- и тета- ритмов в данной группе отмечается небольшое увеличение показателей спектральной мощности, которое касается в основном фронтальных отведений. Следует отметить, что такая направленность сдвигов изучаемых показателей приближала их к соответствующим показателям ЭЭГ контрольной группы.

Сдвиги сопоставляемых показателей спектральной мощности ЭЭГ у больных зрелого возраста основной группы после оперативного вмешательства характеризуются снижением спектральной мощности альфа-ритма в большинстве регистрируемых отведений. Такой же диффузный характер имеют изменения изучаемых показателей и в диапазонах бета-1 и бета-2. На этом фоне в основной группе зрелого возраста после эндоскопической операции также отмечается угнетение дельта-ритма и некоторое усиление тета-ритма. Однако следует отметить, что, несмотря на определенную положительную динамику спектральных характеристик ЭЭГ у таких больных, сдвиги изучаемых показателей в основной группе и после оперативного лечения существенно отличаются от аналогичных показателей здоровых лиц.

Показатели спектральной мощности бета2-ритма на ЭЭГ правого полушария (также как и в левом полушарии) у основной группы больных молодого возраста практически были такие же, как у здоровых испытуемых. Отсутствовали изменения характера спектральной мощности в ЭЭГ правого полушария и для тета-ритма, а относительно небольшое усиление дельта-ритма отмечалось только в двух лобных отведениях Fp2 и F8.

Учитывая, что количественные показатели взаимоотношений ЭЭГ имеют четкие межполушарные особенности [1, 3, 4], кроме исследования спектральной мощности ЭЭГ левого полушария аналогичный анализ был выполнен и для ЭЭГ правого полушария. Анализ показателей спектральной мощности ЭЭГ правого полушария испытуемых молодого возраста в диапазонах альфа-, бета1- и бета2-ритмов свидетельствует, что их величина в группе сравнения существенно не от-

личается от аналогичных показателей здоровых лиц за исключением затылочного отведения, где она возрастает. В основной же группе отмечается усиление спектра мощности в альфа-диапазоне в отведениях P4, T6, O2 и на этом фоне отмечается снижение сравниваемых характеристик в диапазоне бета-1, которое наиболее существенно для отведений Fp2, F8 и P4.

После оперативного вмешательства в основной группе больных молодого возраста изменения спектральных показателей ЭЭГ правого полушария отмечены, главным образом, для бета2-, дельта- и тета- ритмов. Эти сдвиги также касаются височно-теменных и лобных отведений и свидетельствуют о сохранении у таких больных состояния психоэмоционального напряжения и после операции.

Исследование спектральных характеристик ЭЭГ правого полушария у женщин зрелого возраста также выявило наиболее существенные изменения изучаемых показателей у лиц основной группы, тогда как показатели здоровых испытуемых и больных группы сравнения мало отличались друг от друга. Наиболее четко это наблюдалось в диапазонах альфа-ритма и несколько слабее для бета1- и бета2- ритмов. В диапазоне дельта-ритма сдвиги средних значений спектральной мощности для большинства изучаемых отведений ЭЭГ были статистически незначимы, хотя и в этом случае тоже наблюдалась тенденция к их увеличению (в основном в лобных отведениях).

Известно, что межполушарная асимметрия ЭЭГ играет важную роль в процессах реабилитации психоэмоционального напряжения [3]. Это положение хорошо согласуется с выявленными особенностями спектральных характеристик ЭЭГ правого полушария у лиц зрелого возраста до и после операции. В этом случае наблюдалась вполне определенная депрессия альфа-ритма. Уменьшение значений спектральной мощности этого диапазона отмечалось в 7 отведениях ЭЭГ из 8. Такой же генерализованный характер носили изменения спектральной мощности бета1- и бета2-ритмов, которые характеризовались активацией этого частотного диапазона. Особенно это было выражено в отведениях Fp2, F4, F8 ($P < 0,05$). Кроме того, заметные изменения спектральной мощности почти во всех отведениях ЭЭГ правого полушария у испытуемых зрелого возраста основной группы отмечались после операции и для диапазонов дельта- (наблюдалось угнетение волн) и тета- ритмов (усиление). Однако следует отметить, что, несмотря на такую динамику значений спектральных характеристик ЭЭГ, полученные показатели не достигают величины спектральной мощности здоровых лиц.

Выводы

1. Установленные в работе особенности межполушарной асимметрии спектральных характеристик ЭЭГ у больных основной группы коррелируют с достоверно более высокой частотой у них микроочаговой неврологической симптоматики и проявлениями вегетативной дисфункции.
2. На основании полученных результатов можно утверждать, что в условиях предоперационного стресса возрастные особенности системной деятельности мозга (переход в более старшую возрастную группу), существенно меняют ха-

рактиктер межполушарной асимметрии спектральных характеристик ЭЭГ. Этот факт, вероятно, выражает снижение адаптационных возможностей компенсации психоэмоционального напряжения.

Литература

1. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А. Характеристика межполушарных взаимоотношений ЭЭГ в оценке функционального состояния мозга человека // Журн. Высш. Нервн. Деят. 1989. Т. 39. №2. С. 215-221.
2. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Доброхотова Т.А. Отражение разных уровней регуляции мозговой деятельности человека в спектрально - когерентных параметрах ЭЭГ // Журн. Высш. Нервн. Деят. 1992. Т. 42. № 4. С. 439-445.
3. Древис Ю.Г., Свицерская Н.Е., Бутнева П.С., Королькова Т.А., Петухова Е.Г. Пространственная упорядоченность электрических процессов мозга как показатель его функциональной организации // Журн. Высш. Нервн. Деят. 1994. Т. 44. № 6. С. 926-932.
4. Жаворонкова Л.А. Особенности динамики межполушарных отношений ЭЭГ в процессе восстановления нервно - психической деятельности. Журн. Высш. Нервн. Деят. 1990. Т. 40. № 2. С. 238-243.
5. Комиссаров В.И., Масалева И.О. Особенности межполушарной асимметрии взаимоотношений ЭЭГ проекционных зон коры головного мозга в условиях предоперационного стресса. Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. М.: Континент-Пресс. 2012. С. 75-78.
6. Комиссаров В.И., Масалева И.О. Характер межполушарной асимметрии функциональных взаимоотношений ЭЭГ проекционных зон коры мозга при эмоциональном стрессе. XXII съезд физиологического общества им. И.П.Павлова. Тезисы докладов. Москва-Волгоград. Волжск.ГМУ. 2013. С. 240-241.
7. Смудевич А.Б., Андрищенко А.В., Романов Д.В. Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости афобазола) // Психические расстройства в общей медицине. 2006. № 6. С. 10-16.
8. Fitzsimons D. et al. Patient anxiety while on a waiting list for coronary artery bypass surgery: a qualitative and quantitative analysis // Heart Lung. 2003. V. 32, No.1. P. 23-31.



ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ЛОКАЛЬНОГО МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЕ ПРАВОГО И ЛЕВОГО ПОЛУШАРИЙ КРЫС

Конорова И.Л., Кислухин В.В.

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия
konorova.irina@yandex.ru

Введение

Несмотря на очевидность функциональной межполушарной асимметрии мозга, вопрос о наличии в нем в состоянии покоя асимметрии кровотока, сопряженного с метаболическими и другими потребностями структурных элементов, остается спорным [13]. Большинство клинических исследований с использованием ультразвуковой доплерографии крупных экстра- и интракраниальных сосудов, а также перфузионной компьютерной томографии свидетельствует об отсутствии межполушарной асимметрии мозгового кровотока в норме [6, 10, 20]. Это объясняется комплексом физиологических механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения, который посредством магистральных и крупных мозговых артерий обеспечивает относительное постоянство кровотока, кровяного давления и кровенаполнения сосудистой системы мозга [8, 15]. Также немаловажную роль играют условия постоянства общего сопротивления сосудистой системы мозга и соотношений объемов и давлений жидких сред, заключенных в жестко ограниченной полости черепа, а также наличие хорошо развитой системы коллатеральных путей для перетекания крови из одного сосудистого бассейна в другой [7]. Асимметрия в пределах 12%, выявляемая, в частности, в стадии компенсации у больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения, рассматривается как физиологическая норма [10], а асимметрия сверх того – как показатель патологии [14].

С другой стороны, известно, что гетерогенность функциональной активности головного мозга, то есть относительная независимость от соседних областей функционирования сравнительно небольших участков (групп нейронов) мозговой ткани, отражается динамической мозаикой непрерывно меняющихся величин ло-



кального мозгового кровотока (лМК), регулируемого наряду с нейро-астроцитарной деятельностью мелкими пияльными артериями и внутримозговыми артериолами [9]. Известно также, что лМК в функционально активных областях значительно возрастает за счет перетекания крови из соседних, менее активных в функциональном отношении участков, в которых он синхронно снижается на фоне стабильного, реже, несколько увеличенного кровотока в целом. Различия лМК в соседних областях могут составлять до $\pm 60\%$ от среднего уровня кровотока через мозг в целом, что было показано в хронических экспериментах на животных с вживленными электродами [2]. Сопоставление в клинических условиях уровня постоянного потенциала головного мозга и данных перфузионной компьютерной томографии продемонстрировали сопряженность электрофизиологических показателей и характеристик локального мозгового кровотока в различных областях мозга [12]. Однако зарегистрировать изменения лМК в близлежащих участках мозга, следовательно, и их межполушарные различия можно, лишь уменьшая объем исследуемой области. Мы предположили, что при наличии межполушарной асимметрии лМК выявить ее можно было бы, используя метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), который широко применяется в клинике для функциональной диагностики состояния микроциркуляторно-тканевых систем у человека [4]. Такая попытка проводилась на животных и показала наличие у половины из них стойкой (на протяжении длительной его регистрации) межполушарной асимметрии лМК в первичной сенсомоторной коре [1]. Использование миниатюрных игольчатых световодов диаметром менее 1 мм позволяет оценить перфузию ткани в объеме 0,05–0,50 мм³. Кроме того, благодаря последним достижениям компьютерных технологий в области спектрального анализа колебаний кровотока в микрососудистом русле и разработке адекватных функциональных проб, стало возможным анализировать не только уровень перфузии ткани, но и выделять для анализа отдельные регуляторные факторы, контролирующие микрогемодинамику в ней [5, 19].

К настоящему времени показано, что в процессе самоорганизации, при постоянно меняющихся условиях функционирования, микроциркуляторное русло кровотока находится под многоуровневым контролем эндотелиальной активности, нейрогенного и миогенного механизмов контроля, пульсовых и дыхательных ритмов. Все они, образуя положительные и отрицательные обратные связи, в синергическом взаимодействии выполняют единую функциональную задачу – непрерывное и своевременное обеспечение энергетических и других потребностей снабжаемой кровью ткани. Локальные физиологические потребности мозговых структур обуславливаются модуляцией лМК посредством периодических изменений диаметра просвета артериол под воздействием активных механизмов контроля сосудистого тонуса (эндотелиального, нейрогенного и миогенного). Пассивные же пульсовые и дыхательные ритмы гасятся (демпфируются) в проксимальных отделах сосудистой системы мозга [3, 9]. Проявление пассивных ритмов на уровне микроциркуляции, как полагают, может быть только следствием функционирования активных механизмов контроля [5].

Целью данной работы было исследование методом ЛДФ со спектральным анализом ЛДФ-граммы особенностей лМК и контролирующих его флуктуации активных регуляторных факторов в представительстве задней конечности сенсомоторной коры правого и левого полушарий головного мозга лабораторных крыс.

Материалы и методы

Содержание животных и постановка экспериментов проводились в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 11.10.1983 г. и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г., а также с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Работа выполнена на 9 самцах крыс Wistar весом 380 ± 50 г под нембуталовым наркозом (1,25% пентобарбитал натрия в дозе 45 мг/кг внутривенно). Пентобарбитал натрия был выбран для наркоза в связи с минимальным его эффектом увеличения в мозге регионарного сосудистого сопротивления и снижения кровотока, в отличие от других препаратов, что важно при оценке регуляторных механизмов лМК. С целью стабилизации и лучшей управляемости показателей внешнего дыхания, всем животным была выполнена трахеостомия. Температуру тела поддерживали на уровне $36,5\text{--}37,0^\circ\text{C}$ с помощью подогреваемого столика, контроль осуществляли посредством ректального термометра (TSD202F) системы для электрофизиологических исследований (MP150, BIOPAC Systems, Inc, USA). В ходе эксперимента регистрировали системное АД (средний уровень составил 119 ± 16 мм рт. ст.) с помощью катетерного микродатчика электроманометра системы (TSD104A, BIOPAC), введенного в левую бедренную артерию.

Используя двухканальный лазерный доплеровский флоуметр той же системы (C150, BIOPAC), исследовали лМК одновременно в правом и левом полушариях мозга крыс в представительстве задней конечности сенсомоторной коры. Для этого голову животного фиксировали в стереотаксической установке (Dual new standard™ stereotaxic 51503, Stoelting). Симметрично относительно сагиттального шва в проекции области HL (2 мм дорсальнее и 3 мм латеральнее брегмы по стереотаксическому атласу коры мозга крысы [18]), бором (диаметр 1,2 мм) истончали теменную кость до внутренней плотной пластины. Не вскрывая полость черепа, чтобы не нарушить постоянства соотношений объемов и давлений заключенных в ней жидких сред, микроманипулятором устанавливали в подготовленные углубления 2 игольчатых световода (TSD144, 1x25 mm) с внутренним диаметром 0,8 мм. Регистрировали лМК в тканевых перфузионных единицах (TPU).

Для выделения колебаний, составляющих записываемую ЛДФ-грамму (рис. 1А), проводили ее Фурье-преобразование стандартным методом с использованием фиксированного окна и получали плотность спектральной мощности (рис. 1Б). Спектрально-частотному анализу колебаний кровотока подвергали 12-минутные отрезки записи. На кривой спектральной мощности выделяли 3 низкочастотных интервала, соответствующих ритмическим колебаниям, обусловленным активностью механизмов контроля тонуса сосудов и характеризующих их вклад в текущее состояние сосудистого сопротивления [5, 19]. Для крыс эти интервалы соот-

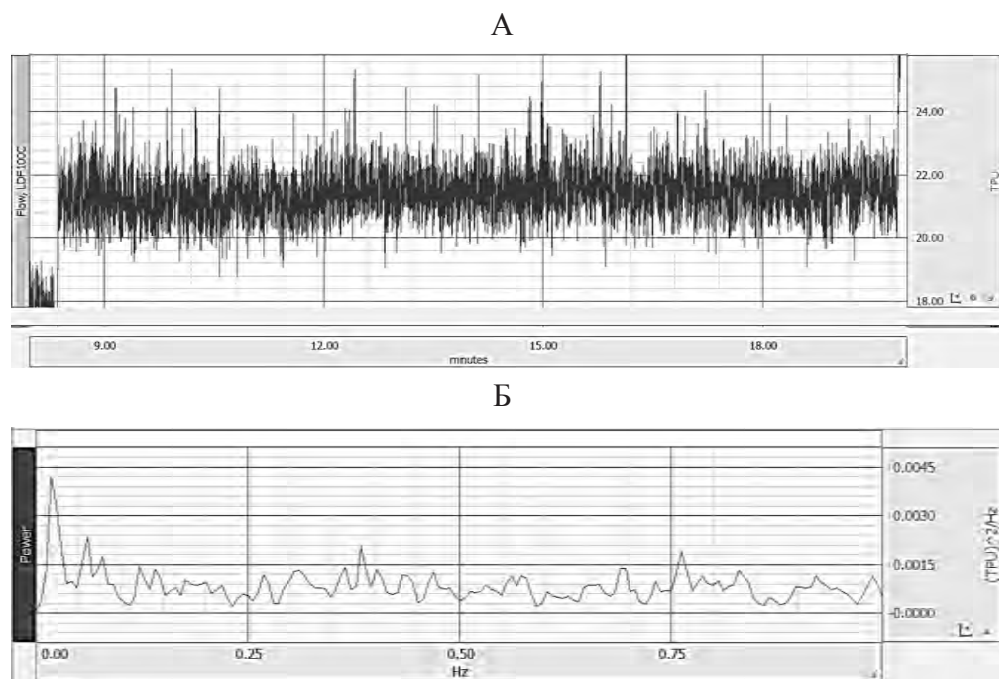


Рис. 1. Пример ЛДФ-граммы локального мозгового кровотока (А) и ее спектральной мощности (Б), записанной с области НЛ сенсомоторной коры головного мозга крысы

ветствуют следующим диапазонам частот: диапазон выброса эндотелием вазодилататора NO лежит в пределах 0,01–0,04 Гц; диапазон симпатических адренергических влияний на гладкие мышцы артериол – в пределах 0,04–0,15 Гц; диапазон местной реакции гладкомышечных волокон прекапилляров на внутрисосудистое давление – 0,15–0,4 Гц [17].

Расчет площади под кривой внутри каждого частотного интервала и нормирование ее на площадь под всей кривой спектральной мощности позволяет представить количественную характеристику каждой составляющей в виде столбика. Статистическую обработку результатов проводили при помощи стандартного пакета программ Statistica 6,0 (2001). При ненормальном распределении данных результаты представляли в виде медианы значений и межквартильного интервала (Ме [25%; 75%]). Для проверки гипотезы о различии независимых выборок использовали Mann-Whitney U-тест и t-тест. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что средний уровень лМК в симметричных участках области НЛ первичной сенсомоторной коры мозга крыс Wistar, на-

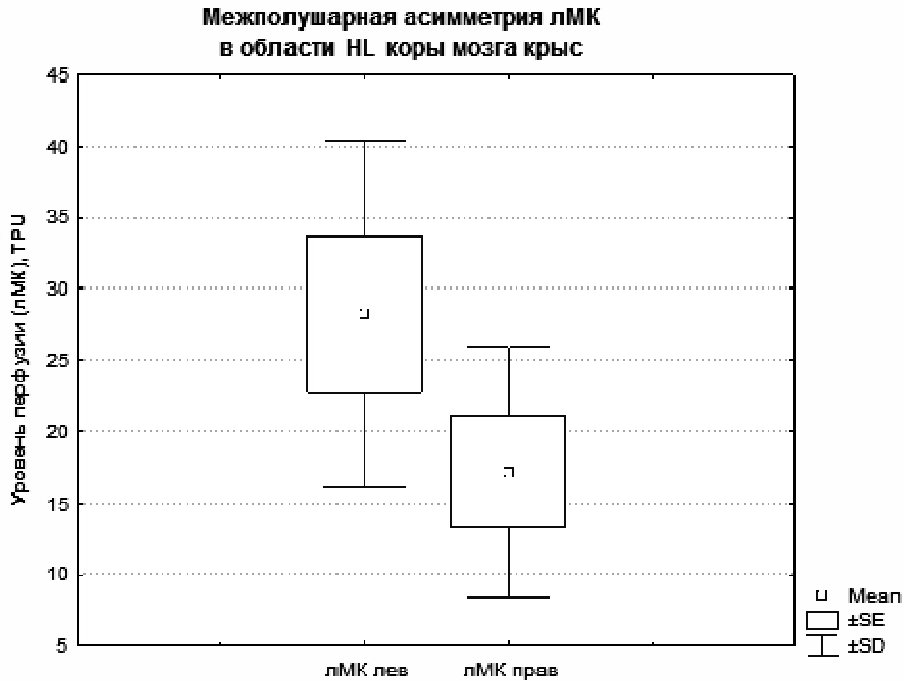


Рис. 2. Показатель уровня перфузии области НЛ сенсомоторной коры головного мозга крыс с межполушарной асимметрией лМК

ходящихся под нембуталовым наркозом, составляет 25.9 ± 14.1 и 20.3 ± 16.3 TPU, соответственно, в левом и правом полушарии. Нами не выявлено статистически значимого межполушарного различия ни между уровнем перфузии исследуемой области в целом, ни между активностью анализируемых механизмов контроля сосудистого тонуса.

Сравнительная оценка индивидуальных особенностей перфузии области НЛ выявила у 5 (56%) из 9 животных наличие межполушарной асимметрии лМК ($23.5 [21.4; 37.8]$ и $17.7 [11.8; 20.3]$ TPU, соответственно, в левом и правом полушарии), а у остальных 4 крыс (44%) не выявила ($22.9 [8.7; 46.2]$ и $22.8 [8.5; 45.6]$ TPU соответственно). Это соответствует полученным ранее литературным данным [1]. Критерием наличия асимметрии мы считали различие уровня лМК в правом и левом полушарии более 12% (рис. 2). Выявленная асимметрия не была связана с влиянием системной гемодинамики, поскольку уровень АД у животных в той и другой группе был идентичным ($114 [105; 131]$ и $115 [108; 134]$ у крыс без и с асимметрией лМК, соответственно). У животных с межполушарной асимметрией показатель лМК в представительстве задней конечности, независимо от его среднего уровня, в левом полушарии был выше на $39.1 \pm 20.7\%$ ($t = 2.92$; $n = 5$; $p = 0.049$), чем в правом.

Согласование физиологических процессов в живой системе обеспечивается ритмичностью функционирования структур организма. Причем характерной чертой временной организации биосистем служит одновременное присутствие колебаний разных частот в рамках одного процесса [11]. Проведенный нами спектрально-частотный анализ колебаний кровотока в области НЛ коры мозга крыс, у которых не обнаружено межполушарной асимметрии лМК, выявил в правом полушарии статистически значимо большие ($U=0,00$; $p=0,031$) амплитуды нейрогенных колебаний, чем в левом (рис. 3А). Это является проявлением снижения тонической активности симпатических сосудосуживающих нервов и как результат снижения жесткости артериолярной стенки справа. Согласно литературным данным [5], увеличение амплитуды нейрогенных колебаний при отсутствии различий в активности миогенного механизма контроля, что имело место у указанной категории животных, является индикатором снижения сосудистого сопротивления (тонуса). В правом полушарии также наблюдалось незначительное преобладание эндотелиального влияния, способствующее вазодилатации.

У животных, у которых в левом полушарии по сравнению с правым в состоянии покоя отмечались большие величины лМК, статистически значимых различий в активности исследованных механизмов регуляции выявлено не было. Тем не менее, в левом полушарии имело место незначительное снижение адренергического симпатического влияния (на $28,1 \pm 23,4\%$), и наблюдалась тенденция к

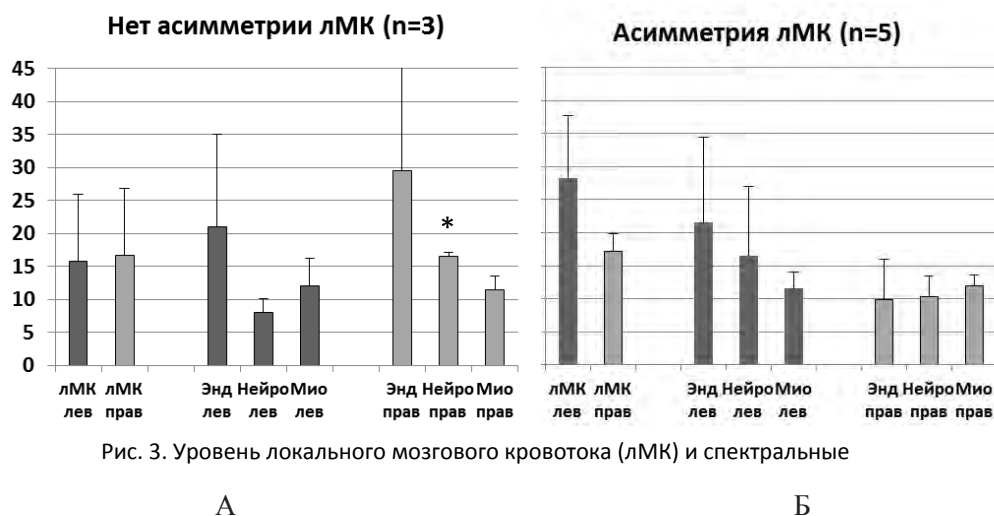


Рис. 3. Уровень локального мозгового кровотока (лМК) и спектральные

А

Б

Рис. 3. Уровень локального мозгового кровотока (лМК) и спектральные характеристики эндотелиального (Энд), нейронального (Нейро) и миогенного (Мио) влияния на тонус микрососудов в области НЛ сенсомоторной коры мозга крыс (А) без межполушарной асимметрии лМК и (Б) с асимметрией. * – $p < 0.05$, Mann-Whitney U -test. Черные столбики – левое полушарие, серые – правое полушарие.

увеличению (на $50,1 \pm 28,8\%$) влияния эндотелиального модулирующего фактора (рис. 3Б), снижающего тонус пиаальных артериол. Характерно, что в обеих группах отсутствовала межполушарная асимметрия миогенного влияния.

Выводы

Использование метода ЛДФ-исследования системы гемомикроциркуляции первичной сенсомоторной коры мозга крыс позволяет выделить две группы животных с различным кровоснабжением коркового представительства задней конечности. У одних крыс (44%) в условиях функционального покоя исследованной области перфузия в правом и левом полушариях осуществляется симметрично, а у других (56%) выявляется межполушарная асимметрия: тканевый кровоток преобладает в левом полушарии. Спектрально-частотный анализ колебаний лМК выявил особенности функционирования симпатической части вегетативной нервной системы в этих группах. Симметричное кровоснабжение у одних крыс обеспечивается асимметричным симпатическим адренергическим влиянием: в правом полушарии снижен уровень тонической активности – имеет место односторонний нервный механизм функциональной вазодилатации. Преобладание уровня лМК в левом полушарии у других крыс имеет место без выраженной асимметрии симпатических влияний. Не исключен эндотелиальный механизм этой сосудистой реакции.

Таким образом, методом ЛДФ со спектрально-частотным анализом колебаний лМК выявлена асимметрия контроля состояния тонуса пиаальных и корковых артериол со стороны вегетативной нервной системы. Однако окончательное прояснение природы межполушарной асимметрии лМК требует дальнейших экспериментальных исследований.

Литература

1. Александрин В.В. Вейвлет-анализ локального мозгового кровотока в симметричных областях правого и левого полушарий крыс: Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. – М.: Научный мир. – 2010. – С. 6-9.
2. Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга. – Л. – 1983.
3. Клосовский Б.Н. Циркуляция крови в мозгу. – М.: Медгиз. – 1951. – 371 с.
4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. – М.: Книжный дом Либроком. – 2013. – 496 с.
5. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Ред. А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров: руководство для врачей. – М.: Медицина. – 2005. – 256 с.
6. Лелюк В.Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление. – С.Э.М.: Реальное время. – 2004. – 324 с.
7. Москаленко Ю.Е. Кровоснабжение головного мозга: в кн.: Физиология кровообращения: Физиология сосудистой системы. Ред. Б.И.Ткаченко. – Л.: Наука. – 1984. С. 352-381.

8. Мчедlishvili Г.И. Функция сосудистых механизмов головного мозга: Их роль в регулировании и в патологии мозгового кровообращения. – Л.: Наука. – 1968. – 203с.
9. Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция крови: Общие закономерности регулирования и нарушений. – Л.: Наука. – 1989. – 296 с.
10. Мычка В.Б. и др. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией // Кардиологический вестник. – 2006. – №1. – С.29-31.
11. Романов Ю.А. От хронобиологии к хронотопобиологии. Вестник Российской академии медицинских наук. – 2000. – № 8. С. 8-11.
12. Фокин В.Ф. и др. Межполушарная асимметрия регуляции локального мозгового кровотока у больных дисциркуляционной энцефалопатией // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 6. – С. 13-16.
13. Червяков А.В. К вопросу об асимметрии мозгового кровотока. Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности. – М.: Научный мир. – 2008. – С.116-125.
14. Brint S.U., Al-Khalidi H.R., Vatel B., Hier D.B. MCA flow asymmetry is a marker for cerebrovascular disease // *Neurol Res.* – 1996. – V. 18, No2. – P. 163-167.
15. Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation.* – San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. – 2009. – 59 p. Doi: 10.4199/C00005ED1V01Y200912ISP002.
16. Hicks S.P., D'Amato C.J. Locating corticospinal nervous by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase // *Exp Neurol.* – 1977. – V. 56. – P. 410-420.
17. Li Z. et al. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flow motions in anaesthetized rats – an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals // *Phys Med Biol.* – 2006. – V. 51, No. 10. – P. 2681-2694.
18. Schober W. The rat cortex in stereotaxic coordinates // *J Hirnforsch.* – 1986. – V. 27, No.2. – P. 121-143.
19. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 1999. – V.46, No.10. – P. 1230-1239.
20. Stegagno L. et al. Cerebral blood flow in essential hypotension during emotional activation // *Psychophysiology.* – 2007. – V.44, No.2. – P. 226-232.



АСИММЕТРИЯ АЛЬФА-ПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ВО ВРЕМЯ РЕШЕНИЯ ШКОЛЬНЫХ ЗАДАЧ РАЗНЫХ СЕМАНТИЧЕСКИХ ОБЛАСТЕЙ

Константинова М.В., Ермаченко Н.С., Анисимов В.Н., Латанов А.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

konstantinovamaria216@yandex.ru

Введение

Успешное решение задач зачастую зависит от наличия опыта, а также от степени интереса. Л.С. Выготский [1] писал, что функции интереса состоит в подготовке организма к усвоению новой реакции и в объединении различных элементов усваиваемого материала, то есть интерес тесным образом связан с вниманием и принимает активное участие в создании семантической среды для человека.

Для решения ментальных задач человек может использовать две стратегии мышления: дивергентное (творческое) и конвергентное мышление. Конвергентный процесс вовлечен в прямое решение поставленной задачи, генерацию «общего решения». Дивергентное же мышление «растекается» по различным направлениям, его результатом является генерация разнообразия возможных ответов [8]. Кроме этого процесс обработки задачи может не отражаться в сознании – решение приходит в виде инсайта. Сначала человек находится в состоянии «тупика»; ответ приходит внезапно, распознавание его правильности происходит мгновенно, что сопровождается сильным эмоциональным ответом [10].

М. Юнг-Биман и соавт. [10] в МРТ-исследованиях обнаружили, что инсайт сопровождается повышением активности в верхней височной извилине правого полушария (эта активация специфична для инсайта), префронтальной коре и передней поясной извилине (эти участки мозга активны также и во время генерации неинсайт-решений). Верхняя височная извилина правого полушария ассоциирована с процессом понимания отдаленно-связанной информации [11]. По данным ЭЭГ-исследований, решение задач с вовлечением инсайта сопровождается усилением альфа-активности в правой задней теменно-затылочной коре за 1,4–0,4 секунды до того момента, когда ответ «дойдет» до сознания [10].



Во время выполнения задания на дивергентное мышление при высоком внутреннем процессе обработки информации [3] альфа-синхронизация наблюдается в теменных зонах правого полушария, тогда как во время выполнения задач на конвергентное мышление этого не происходит [7]. Эта правополушарная синхронизация может быть связана с повышением уровня внутреннего внимания, требующегося для рекомбинации удаленной семантической информации [4, 5, 6, 12].

Генерирование оригинальных идей во время выполнения творческого задания сопровождается сравнительно высоким уровнем альфа-синхронизации (как в нижнем (8–10 Гц), так и в верхнем (10–13 Гц) поддиапазонах) в лобных областях и с диффузными очагами альфа-активности в теменных зонах. В верхнем альфа-диапазоне у испытуемых, генерирующих более оригинальные идеи, межполушарные различия хорошо выражены в центрально-теменных и теменно-затылочных областях правого полушария (в этих областях уровень альфа-синхронизации выше, чем в левом полушарии). Напротив, у людей, выдающих менее оригинальные идеи, межполушарные различия не наблюдаются [5].

М. Юнг-Биман [9] выдвинул гипотезу, что оба полушария отличаются размерами семантических полей. Понятие «семантическое поле» образовано по аналогии с «рецептивным полем», и под ним понимают группу нейронов, активирующихся при восприятии предъявляемой информации. Правое полушарие обладает семантическими полями большего размера, чем левое, и реагирует на незначимые и второстепенные смысловые единицы. Левое полушарие, напротив, имеет более узкие семантические поля, активирующиеся на контекстно-значимую информацию. Таким образом, в зависимости от особенностей задания активируется сильнее то одно, то другое полушарие.

Целью настоящего исследования является описание функционального состояния человека, действующего в «своей» семантической среде, и у человека, проявляющего заинтересованность в данной задаче, но оперирующем не в «своем» информационном поле, а также у человека, действующего без какого-либо интереса.

Испытуемые и методы

В экспериментах принимали участие 12 испытуемых (6 женского и 6 мужского пола) в возрасте 15–17 лет, все правши (по собственной оценке), учащиеся 9–11 классов с профилирующими предметами «биология» (школьники-биологи, шб.) и «физика» (школьники-физики, шф.). Испытуемые решали школьные задания четырех типов: тесты (по биологии и физике) и олимпиадные задачи (по биологии и физике). На решение каждого типа задач отводилось 30–40 мин. Во время выполнения заданий регистрировали ЭЭГ.

Во время эксперимента испытуемый находился в положении сидя, его голову нежестко фиксировали при помощи подбородной подставки. Текст задания отображали черными буквами на белом фоне при разрешении экрана 1024×768 пикселей, шрифт -Calibri 30 или 40 кеглей, размер букв – для текста тестового задания 1,27 угл. град., для текста вариантов ответа и текста олимпиадных заданий 0,89 угл. град. Текст предъявляли на мониторе (SamsungSyncMaster 940N, LCD, 19»),

расположенном перед испытуемым (расстояние до глаз 45 см). Перед предъявлением следующего слайда с заданием в середине экрана на 1–1,5 с предъявляли фиксационный кросс-стимул. Во время решения тестов школьник нажимал кнопку на клавиатуре с цифрой, соответствующей выбранному варианту ответа. После выполнения теста проводили процедуру контроля: регистрировали ЭЭГ во время выполнения «псевдозадания», представляющего собой произвольные нажатия на одну из клавиш клавиатуры в ответ на предъявление на мониторе зеленого круга (экспозиция 500 мс, размер 1,4 угл. град.). Период предъявления круга соответствовал среднему времени решения одного тестового задания. При решении олимпиадных задач испытуемый записывал ответы на лист бумаги. Для контроля регистрировали ЭЭГ во время выполнения «псевдозадания» – рисование кружков в строчку примерно со скоростью письма.

Во время выполнения задач и в контроле регистрировали монополярную ЭЭГ от 8 мостиковых электродов (Ag/AgCl), расположенных по системе «10–20%» (стандартные отведения F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2), относительно объединенного ушного электрода (Ag/AgCl). Для регистрации ЭЭГ использовали аппаратно-программный комплекс «Мицар-ЭЭГ-202» (ООО «Мицар», Россия), включающий 32-канальный электроэнцефалограф и программу WinEEG. Регистрацию биопотенциалов осуществляли в диапазоне 0–150 Гц, для фильтрации сетевой наводки применяли режекторный фильтр для диапазона частот 45–55 Гц. Частота оцифровки биопотенциалов составляла 500 Гц.

Анализ данных проводили в программной среде Matlab (TheMathworks, Inc., Natic, MA) с использованием программы EEGLAB (Delorme, Makeig, 2004). При анализе ЭЭГ проводили: цифровую фильтрацию исходных сигналов на частоте 2–30 Гц, выделение эпох сигналов при выполнении заданий (длина эпохи 4, начало 1-й эпохи через 2000 мс после включения задания); выделение эпох сигналов в контрольных сессиях (длина эпохи 4, эпохи «нарезались» подряд, без перекрытия), исключение фрагментов с артефактами (с помощью визуального анализа эпох исключались эпохи с амплитудой более 100 мкВ) в среднем удаляли 40–60% эпох от общего количества; вычисление спектров по методу Welch P.D. [13]. Частотный диапазон спектра составлял 256 Гц. Спектры рассчитывали для каждой выделенной эпохи. По спектрам вычисляли усредненную спектральную мощность потенциалов ЭЭГ (мкВ^2) в верхнем альфа-диапазоне (10–13 Гц).

Методом многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) оценивали влияние факторов «испытуемый» (F1), «задание» (F2, с уровнями «контроль», «задание по биологии», «задание по физике»), «отведение» (F3, с уровнями лобные, центральные, теменные и затылочные) и «латерализация» (F4, с уровнями «слева», «справа») на спектральную мощность потенциалов ЭЭГ исследуемого диапазона альфа-активности. Кроме того, оценивали межфакторное взаимодействие факторов «задание»/«отведение» (F23), а также «задание»/«латерализация» (F24). Многомерный дисперсионный анализ применяли к выборкам данных отдельно для двух групп испытуемых (шб. и шф.), группируя показатели мощности по блокам «контроль–биология–физика», «биология–контроль» (Б–К), «физика–кон-

троль» (Ф–К) и «биология–физика» (Б–Ф). С использованием t-критерия Стьюдента оценивали достоверность различий мощности альфа-активности во время решения разных типов заданий.

Результаты и их обсуждение

Мы выявили высоко достоверное влияние на спектральную мощность факторов «испытуемый», «отведение» и взаимодействия факторов «задание/латерализация». Влияние F1 свидетельствует о высокой вариабельности мощности верхнего альфа-диапазона среди участников нашего исследования, влияние F3 – о разной степени вовлеченности исследуемых областей мозга при выполнении экспериментальных задач, влияние F24 – о разной степени активности полушарий в решении того или иного типа задач.

При решении олимпиадных задач для групп шб. и шф. наблюдаются симметричные эффекты мощности в зависимости от задания. Так, при выполнении заданий «профильного» предмета наблюдается высокий уровень мощности по сравнению с выполнением «непрофильного» предмета (рис. 1 Б, 2 Б) в лобных и центральных отведениях, в отведении P4, а также в затылочных отведениях: O2 – у шб. и O1 – у шф. (для блока Б–Ф шб: $F_{1,3589} = 254,78$, $p < 0,0001$, шф: $F_{1,8283} = 30,35$, $p < 0,0001$). У шб. во время решения биологии мощность выше, чем в контроле ($F_{1,2480} = 100,12$, $p < 0,0001$) (рис. 1 А). У шф. различий с контролем не выявлено, тогда как мощность во время решения задач по физике достоверно выше ($F_{3,6059} = 9,13$, $p < 0,003$) (рис. 2, Б). У шб. во время решения олимпиадных задач по биологии мощность достоверно выше в правом полушарии в центральных, теменных и затылочных отведениях, и в отведении P4 по сравнению с P3 во время решения физики (для блока Б–Ф–К $F_{24,2,4005} = 3,62$, $p < 0,027$). У шф. во время решения физики межполушарные различия недостоверны (для блока Б–Ф–К $F_{24,2,9481} = 0,30$, $p < 0,741$).

Мощность в контроле выше, чем при решении тестовых задач, как у шб. ($F_{2,5463} = 71,93$, $p < 0,0001$), так и у шф. ($F_{2,7361} = 115,468$, $p < 0,0001$). У шб. мощность выражена сильнее во время решения теста по физике, однако по данным факторного анализа, наблюдаемый эффект нельзя связать с типом задания ($F_{1,4799} = 0,18$, $p < 0,674$).

Феномен высокой мощности альфа-активности в лобных отведениях можно объяснить высоким уровнем процесса семантической селекции информации [9], который выше при выполнении более информационно значимого (профильного) задания для испытуемого. Задачи школьных олимпиад требуют творческого подхода и решений, не лежащих на поверхности, следовательно, для их успешного выполнения нужны широкие семантические поля [9]. Наличие более высокой альфа-активности в теменном отведении правого полушария во время решения профильной задачи (рис.1, 2) по сравнению с решением непрофильной предположительно связано с высоким уровнем дивергентного мышления [4, 5, 6, 12]. Таким образом, можно выдвинуть гипотезу, что данный тип мышления сильнее выражен при выполнении профильного задания по сравнению с непрофильным, так как в связи с большей тренировкой в решении задач по биологии (у биологов)

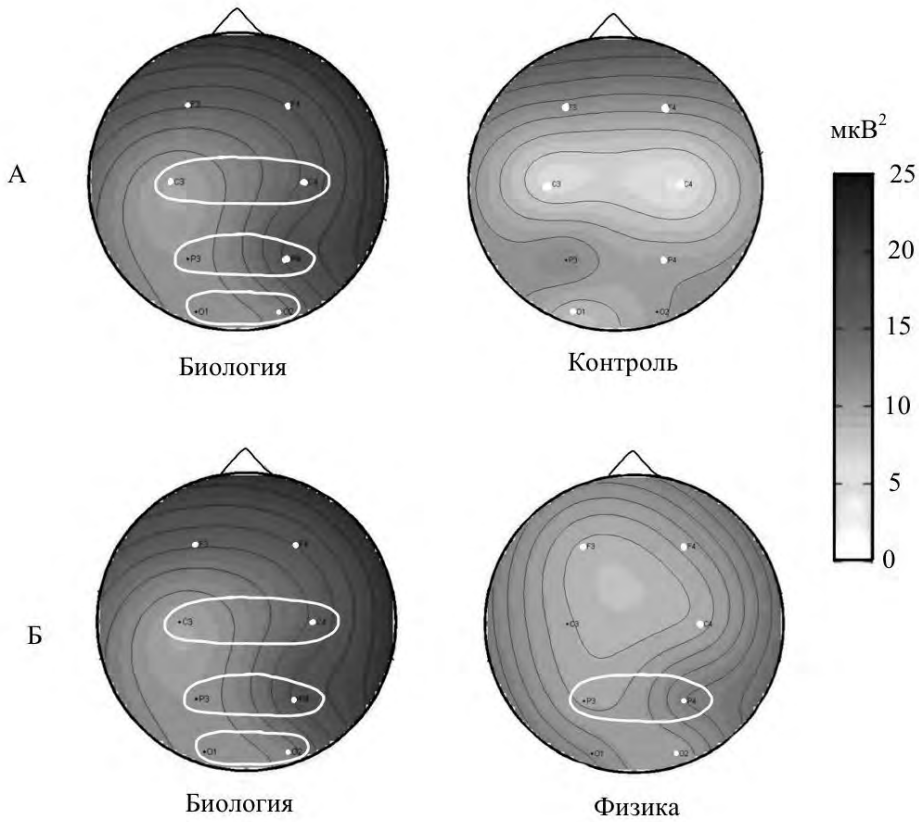


Рис. 1. Усредненная мощность ЭЭГ в диапазоне 10–13 Гц у испытуемых шб. во время решения олимпиадных задач по Б, Ф и в К. Достоверные различия ($p < 0,05$) при сравнении решения Б и К (А), а также при сравнении решения Б и Ф (Б), показаны белыми кружками. Отведения, в которых наблюдаются достоверные межполушарные различия отмечены белыми эллипсами

или по физике (у физиков) сформировались обширные и в большем количестве семантические поля для конкретной области знаний. Кроме того высокую мощность в отведении Р4 при решении «профильной» задачи можно объяснить тем, что иногда решение приходило в виде инсайта [10]. И в связи с большим количеством семантических полей для «профильной» области знаний инсайт чаще возникал при оперировании в «своей» семантической среде.

Наблюдаемый эффект в центральных отведениях (рис. 1, 2) во время решения профильных задач можно интерпретировать как активный процесс ингибирования информации, мешающей деятельности оперативной памяти [2]. Этот процесс закономерно выражен сильнее во время выполнения более информационно значи-

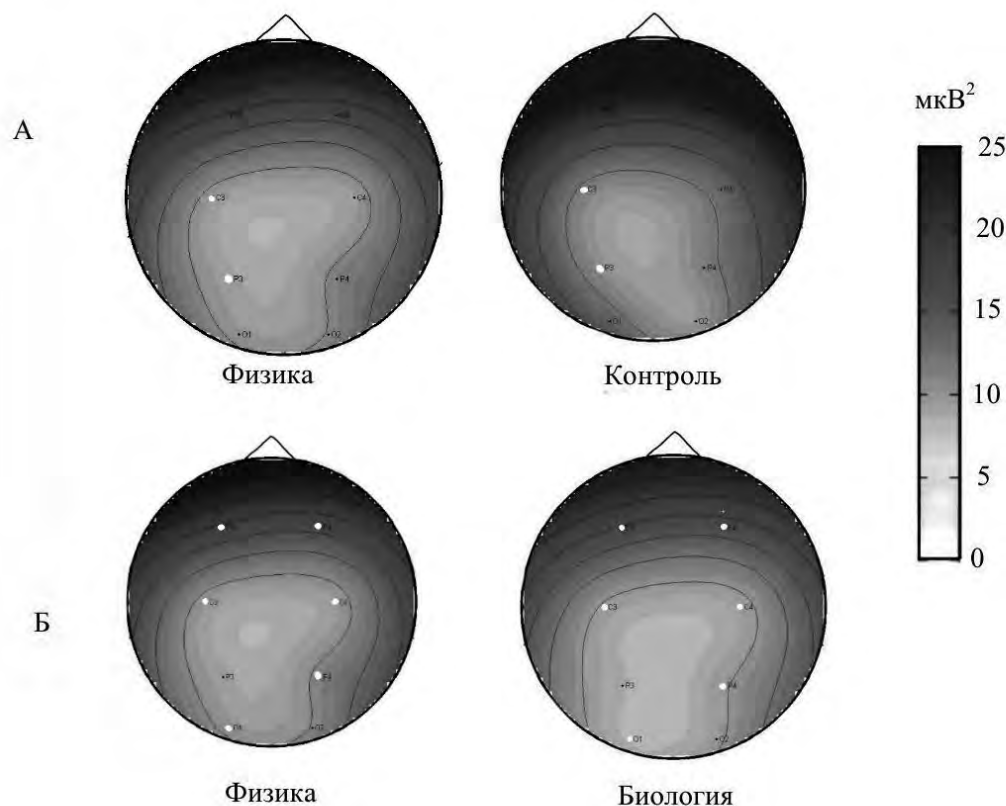


Рис. 2. Усредненная мощность ЭЭГ в диапазоне 10–13 Гц у испытуемых шф. во время решения олимпиадных задач по Б, Ф и в К. А – сравнение решения Ф и К, Б – сравнение решения Б и Ф. Остальные обозначения как на рис. 1

мых задач. В затылочных областях идет процесс вытормаживания интерферирующей информации от зрительной системы [5, 10].

По сравнению с контролем у шб. мощность выше во время решения биологии (рис. 1 А). У шф. различий с контролем не выявлено (рис. 2 Б), тогда как мощность во время решения задач по физике достоверно выше. Данный эффект можно связать со структурой самих задач. Задачи по биологии – это задачи, вовлекающие преимущественно дивергентное мышление. Во время перечисления разнообразных свойств живых организмов, поиска связи между той или иной особенностью организма и каким-либо проявлением его жизнедеятельности мышление «растекается» по различным направлениям, генерируется большое количество разнообразных вариантов. Для решения олимпиадной задачи по физике нужно исполь-

зовать как дивергентное мышление, так и в значительной степени конвергентное, например, для проверки правильности вычислений. Важно отметить, что по данным литературы, конвергентное мышление не сопровождается увеличением амплитуды сигнала в альфа-диапазоне.

Наблюдаемые межполушарные различия во время решения олимпиадных задач (рис. 1, 2) также можно связать с особенностями заданий. Согласно литературным данным [5], выполнение более творческих задач по сравнению с менее творческими сопровождается выраженными межполушарными различиями с высоким уровнем альфа-активности в правом полушарии в центральных и теменных областях. Предположительно, при решении задач по биологии на протяжении всего времени выполнения испытуемый использует главным образом дивергентное мышление, что сопровождается высокой альфа-активностью в правом полушарии. Поэтому в связи с доминированием данной стратегии в решении по сравнению с решением задач по физике биологические задачи можно считать более творческими. Таким образом, полученные нами данные согласуются с литературными сведениями [4, 5, 6].

Мощность ЭЭГ в контрольной сессии выше, чем при решении тестов как у шб., так и у шф. Наблюдаемый эффект можно объяснить тем, что тесты не требуют генерации разнообразных идей. Также в связи с тем, что условия тестового задания находятся перед глазами испытуемого на протяжении всего времени решения, можно сказать, что во время тестов преобладает низкий уровень обработки информации [3], что сопровождается невысоким уровнем мощности.

Выводы

Обобщая полученные результаты, можно сделать следующие выводы:

- ментальная деятельность в знакомой и незнакомой семантической среде имеет свои психофизиологические корреляты;
- динамика мощности верхнего альфа-диапазона ЭЭГ у школьников отражает выполнение профильной и непрофильной учебной ментальной задачи;
- амплитудная динамика ЭЭГ в верхнем альфа-диапазоне отражает стратегии мышления при решении задач с разной семантической структурой;
- при решении биологических задач доминирует стратегия дивергентного мышления, а при решении физических задач используются стратегии как конвергентного, так и дивергентного мышления.

Литература

1. Выготский Л.С. Психология. - М.: ЭКСМО-Пресс. - 2000. - 1008 с. (первое издание 1965).
2. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward // Nat. Rev. Neurosci. - 2003. - V.4. - P. 829–839.
3. Benedek M., Bergner S., Konen T., Fink A., Neubauer A.C. EEG alpha synchronization is related to top-down processing in convergent and divergent thinking// Neuropsychol. - 2011. - V.49. -P. 3505-3511.

4. Fink A., Grabner R.H., Benedek M., Neubauer A.C. Divergent thinking training is related to frontal electroencephalogram alpha synchronization // *Eur. J. of Neurosci.* - 2006. - V.23. - P. 2241-2246.
5. Fink A., Graf B., Neubauer A.C. Brain correlates underlying in creative thinking: EEG alfa activity in professional vs. novice dancers // *NeuroImage.* - 2009. - V.46. - P. 854-862.
6. Fink A., Grabner R.H., Benedek M., Reishofer G., Hauswirth V., Fally M., Neuper C., Ebner F., Neubauer A.C. The creative brain: investigation of brain activity during creative problem solving by means of EEG and fMRI // *Human Brain Mapping.* - 2009. -V.30. - P. 734-748.
7. Goel V., Vartanian O. Dissociating the roles of right ventral lateral and dorsal lateral prefrontal cortex in generation and maintenance of hypotheses in set-shift problems // *Cereb. Cortex.* - 2005. - V.15. - P. 1170-1177.
8. Guilford J. P. Three faces of intellect // *Am. Psychol.* - 1959. - V.14. - P.469-479.
9. Jung-Beeman M. Bilateral brain process for copenhending natural language// *Trends Cogn. Sci.* - 2005. - V.9. - P. 512-518.
10. Jung-Beeman M., Bowden E.M., Haberman J., Frymiare J.L., Arambel-Liu S., Greenblatt R., Reber P.J., Koinios // *J. Neural activity when people solve verbal problems with insight // PLOS Biol.* - 2004. - V.2. - P. 500-510.
11. Kircher T.T.J., Brammer M., Andreu N.T., Williams S.C.R., McGuire P.K. Engagement of right temporal cortex during linguistic context // *Neuropsychol.* - 2001. - V.39. -P. 798-809.
12. Von Stein A., Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization // *Int. J. Psychophysiol.* - 2000. - V.38. - P. 301-313.
13. Welch P.D. The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms // *IEEE Transactions on Audio Electroacoustics.* - 1967. - V.15. - P. 70-73.



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСИММЕТРИИ ПРИ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ ГИМНАСТОК

Крайнова Т.В., Бердичевская Е.М.

ФГБОУ ВПО Кубанский государственный университет физической культуры,
спорта и туризма,
Краснодар, Россия
emberd@mail.ru

Введение

Проблема исследования и учета функциональных сенсорных и моторных асимметрий и индивидуального профиля асимметрии (ИПА) в целом все более актуальна для многих спортивных дисциплин: анатомии и физиологии, биомеханики, психологии, медицины, теории и методики физического воспитания, спортивной тренировки, оздоровительной и адаптивной физической культуры [3, 4, 13].

Для разработки новых подходов к обучению с учетом индивидуальных особенностей спортсмена принципиально важно, что оптимальная адаптация его организма наблюдается лишь при использовании нагрузок, ориентированных на максимальное развитие генетически обусловленных индивидуальных задатков и, в первую очередь, ЦНС [2]. Известно, что совершенствование тренировочного процесса во многих видах спорта требует детализации сведений об организации проявлений двигательной деятельности, а успешность решения двигательной задачи связана с особенностями ее латеральной организации [8, 9]. Итоги наших двадцатилетних исследований проблемы проявлений симметрии – асимметрии в избранных видах спорта [7] позволяют констатировать, что ИПА спортсмена и его отдельные (моторные и сенсорные) компоненты являются важнейшими и, как подтверждают многочисленные результаты специальных исследований, не связанных с физиологией спорта, генетически обусловленными предикторами индивидуальных различий двигательной деятельности, отражают специфику межполушарных взаимоотношений, регламентирующих функциональные характеристики спортивной техники и в том числе спортивных поз [3, 4, 5, 8, 14].



Сложность проблемы заключается в том, что традиционно исследователи отмечают и изучают явные признаки только функциональной асимметрии спортивной техники, роль правшества - левшества в эффективности спортивной деятельности [3, 4, 8]. Поэтому и в наших предыдущих сообщениях внимание было акцентировано на механизмы асимметрии поз в таких вида спорта, как стендовая пулевая стрельба («абсолютное правшество»), гребля на каноэ и греко-римская борьба («право»- и «левостоечники»), где позный контроль в значительной степени определяет спортивный результат [5, 6, 7]. Показано, что в процессе спортивного совершенствования в указанных видах спорта закрепляется асимметричный стереотип основной стойки, характеризующийся высоким качеством поддержания равновесия.

Однако кроме видов спорта с асимметричной техникой, существует много видов спорта с техникой, наоборот, стремящейся к симметрии. К ним можно отнести и эстетическую гимнастику. В России эстетическая гимнастика до последнего времени рассматривалась, в основном, только как форма оздоровительной физической культуры для женщин. Реалии большого спорта свидетельствуют, что на современном этапе развития в Европе и мире она относится и к спорту высших достижений [10]. В данном виде спорта очевиден рост требований к симметрии двигательных действий. Так, в 2012 г. в Международные правила соревнований по эстетической гимнастике внесены изменения: для достижения высокого спортивного результата стало необходимым продемонстрировать в соревновательной программе не менее 50% технических элементов (равновесий, прыжков, движений тела) на неведущую ногу и в неудобную сторону [11]. Положение «О двусторонней работе» делает проблему научно-обоснованного поиска путей коррекции симметрии-асимметрии весьма актуальной.

Современная практика формирования сборных команд по эстетической гимнастике в России основана до сих пор на привлечении кандидатов и мастеров спорта по художественной гимнастке, прошедших за время многолетней спортивной карьеры этапный спортивный отбор, сопровождающийся освоением асимметричного стереотипа движений с предпочтением выполнения элементов только в «удобную» сторону.

Цель нашей работы – изучение функциональных асимметрий у высококвалифицированных спортсменок, специализировавшихся в художественной гимнастике и затем перепрофилированных в эстетическую гимнастику.

Испытуемые и методы

Для оценки наиболее типичных проявлений функциональной асимметрии обследовались 24 спортсменки высокой квалификации (КМС, МС и МСМК) в возрасте 17–18 лет. Они входят в состав ведущих команд России по эстетической гимнастике, неоднократно выступавших на Российских и международных турнирах. ИПА изучали комплексным способом: анкетированием и тестированием. В итоге, для оценки латеральности парных органов использовали 43 теста, выявляющих асимметрию моторики рук, ног, зрения и слуха. Определяли не только сторону, но

и степень доминирования, рассчитывая коэффициент асимметрии (в %) для каждого парного органа [13], а также величину моторной, сенсорной асимметрии и интегральный коэффициент асимметрии, отражающий степень функциональной межполушарной асимметрии человека в целом.

Для выявления особенностей поддержания вертикальной позы обследовали 10 квалифицированных спортсменок из вышеуказанной группы. В качестве тестирующего упражнения был выбран одноопорный элемент «боковое равновесие», который выполняется в соревновательных программах детьми и квалифицированными гимнастками, являясь основой для освоения более сложных равновесий. Для объективной оценки устойчивости в поддержании имитационной позы использовали методику компьютерной стабиллографии, основанную на графической регистрации колебаний центра давления тела с помощью стабиллоанализатора «Стабилан – 01» (ОКБ «Ритм», Таганрог, 2008). Первичный анализ статокинезиограммы (СКГ) проводили по 6 классическим показателям при последовательном выполнении бокового равновесия с опорой на левую и правую ногу. Кроме того, использовали векторный показатель – качество функции равновесия (КФР, %). Для статистического анализа полученных данных применяли компьютерную программу Stadia-7.1 Достоверность различий определяли методами непараметрической статистики для связанных выборок.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что специфические требования, предъявляемые тренировочным процессом к организму спортсменок, много лет специализировавшихся ранее в художественной гимнастике, где преобладают асимметричные двигательные действия, оказали существенное влияние на характер и степень функциональной моторной асимметрии (рис. 1.). Вместо необходимой для эстетической гимнастики симметричности у 100% гимнасток ведущей являлась правая рука, а у 92% – правая нога, причем степень доминирования в двигательных действиях была значительно выше, чем у нетренированных девушек. Особенно обращает внимание полное отсутствие амбидекстров и левшей по показателю «рукости», отсутствие спортсменок с ведущей левой ногой и значительное уменьшение случаев амбидекстрии ног. Правый ведущий глаз отмечен у 75% гимнасток, левый – у 17%. В то же время значительно чаще встречаются представители с ведущим левым ухом и амбидекстрией слуха, что, по мнению психологов, может свидетельствовать о художественных наклонностях человека [3, 4].

Анализ вариативности ИПА по сочетанию его моторных и сенсорных компонентов также подтвердил, что у квалифицированных гимнасток в рейтинге профилей асимметрии на первом месте находятся «абсолютные» правши – девушки с сочетанием функционального доминирования правой руки, ноги, глаза и уха (42%). Второе место в рейтинге заняли спортсменки с ведущей правой рукой, ногой и глазом, но левым ухом (22%). Данные варианты ИПА априори неадекватны требованиям эстетической гимнастики, предъявляемым к симметричности спортивной двигательной деятельности.

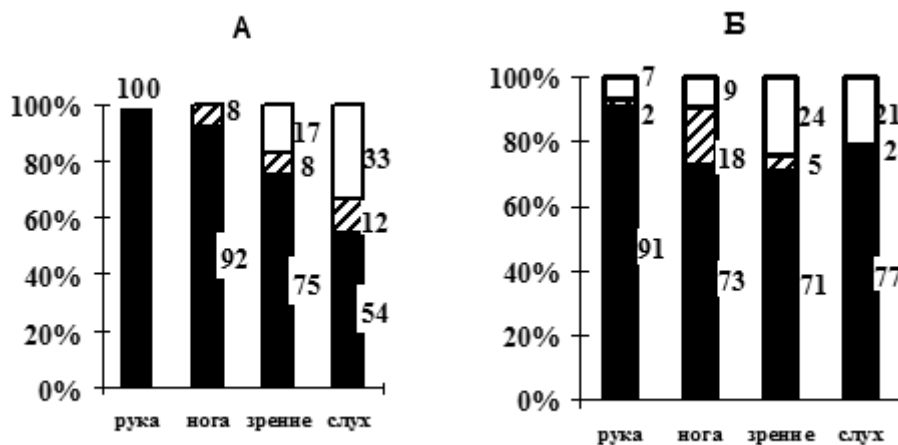


Рис. 1. Межполушарное распределение моторных и сенсорных функций у квалифицированных спортсменок, перепрофилированных для специализации в эстетической гимнастике (А), по сравнению с незанимающимися спортом девушками (Б). Обозначения: черный цвет – правши, белый цвет – левши, полосы – амбидекстры

Поскольку у исследуемых гимнасток ведущей являлась правая нога, спортсменкам, вероятно, было удобнее выполнять правый шпагат и большую амплитуду при выполнении махов, удержаний и других движений правой ногой. При этом левая нога была опорной.

Объективный анализ характеристик СКГ в аспекте сравнения качества равновесия при опоре на правую и левую ногу подтвердил, что у высококвалифицированных гимнасток, несмотря на попытки симметризации движений в процессе освоения элементов эстетической гимнастики, асимметрия сохранялась в виде лучшей устойчивости по всем показателям для поддержания «бокового равновесия» при опоре на левую ногу (рис. 2.; $p < 0,05$).

Асимметрия статической устойчивости по среднеквадратичному отклонению центра давления тела (ЦД) во фронтальной плоскости (Q_x , мм; 26%) была выражена больше по сравнению с таким же показателем в сагиттальной плоскости (Q_y , мм; 13%). Коэффициент асимметрии для среднего радиуса отклонения ЦД (R , мм), средней скорости перемещения ЦД ($V_{ср.}$, мм/с) и индекса скорости перемещения ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскостях (I_v , мм²/с) составлял 18, 13 и 12%, соответственно. Асимметрия статической устойчивости ярче всего проявлялась в показателях длины пути ЦД за единицу площади (LFS, 1/мм²) и КФР (34 и 43%). Видимо, это связано со спецификой обучения данной спортивной позы исключительно в опоре на левую ногу в процессе многолетней специализации в

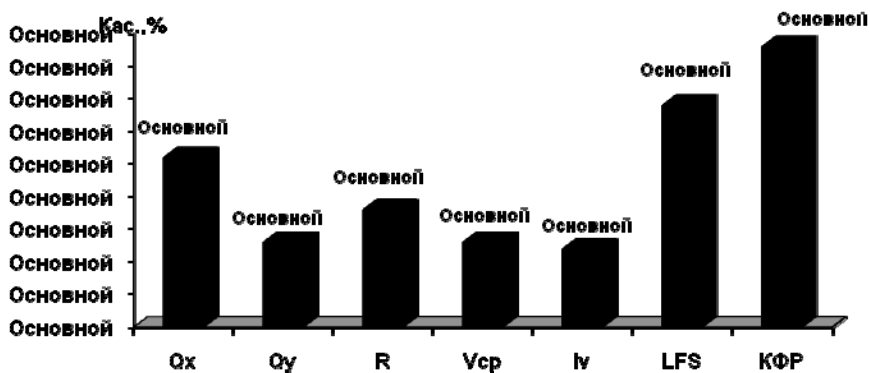


Рис. 2. Коэффициент асимметрии (в %) при выполнении «бокового равновесия» высококвалифицированными спортсменками, перепрофилированными для специализации в эстетической гимнастике

художественной гимнастике и соответственными адаптационными изменениями в системе центрального позного контроля.

Таким образом, анализ результатов исследования профиля функциональной асимметрии и показателей СКГ у высококвалифицированных гимнасток при выполнении базового «бокового равновесия» выявил выраженную асимметрию моторных функций, что противоречит принципам эстетической гимнастики (элементы должны качественно выполняться в опоре и на правую, и на левую ногу).

Полученные данные актуализируют проблему симметризации двигательных действий - важного фактора успешности выступлений в эстетической гимнастике, поиск путей и методов своевременной коррекции существующей асимметрии путем введения тренировочных инноваций, учитывающих индивидуальные особенности моторной и сенсорной асимметрии гимнасток. Однако, как показало наше исследование, перепрофилирование высококвалифицированных гимнасток, уже достигших юношеского возраста, в видах гимнастики, которые (в соответствии с правилами соревнований) являются антагонистами в вопросе симметрии-асимметрии, в этом отношении малоэффективно.

Опираясь на данные литературы о возможности коррекции функциональных асимметрий человека [4, 12] и учитывая, что младший школьный возраст является сенситивным для освоения элементов равновесия [1], следует предположить, что целенаправленное формирование симметричных двигательных стереотипов и сглаживание индивидуальной моторной асимметрии рационально начинать уже на этапе начальной спортивной подготовки. К тому же известно, что в возрасте 8-11 лет и профиль межполушарной асимметрии еще окончательно не сформирован и поддается коррекции, особенно его моторные компоненты [1, 3, 4].

Кроме того, особенности статической устойчивости гимнасток в позах, имитирующих элементы техники, часто используемые в эстетической гимнастике,

могут быть рекомендованы для оперативного контроля характеристик статического равновесия, а также служить индикатором характера и степени функциональной асимметрии различных спортивных вертикальных поз с целью их дифференцированной и индивидуальной коррекции. Важно, что предлагаемый нами подход к решению проблемы симметрии-асимметрии в спорте направлен также на симметричное, гармоничное развитие организма девочек, формирование правильной осанки, сглаживание негативных последствий множества асимметричных упражнений, используемых согласно общепринятой программе физического воспитания в общеобразовательной школе, в практической деятельности различных организаций, специализирующихся в реализации оздоровительных форм физической культуры.

Выводы

1. Решение проблемы функциональной симметрии – асимметрии в физиологии спорта требует предварительного детального анализа требований избранного вида спорта к симметрии либо асимметрии спортивной техники.

2. Специфические требования, предъявляемые тренировочным процессом к организму спортсменов, много лет осваивавших асимметричные движения в удобную сторону, присущие художественной гимнастике, существенно усиливают степень функциональных моторных асимметрий.

3. Перепрофилирование высококвалифицированных гимнасток, достигших юношеского возраста, в видах гимнастики, которые (в соответствии с правилами соревнований) являются антагонистами в вопросе симметрии-асимметрии спортивной техники, малоэффективно.

4. Выявленные закономерности являются научным обоснованием для дальнейшего совершенствования состава и технологии применения комплекса специальных упражнений с целью симметризации двигательных навыков у юных спортсменов, начиная с начального этапа тренировочного процесса.

Литература

1. Аганянц Е.К., Бердичевская Е.М., Мартынов Ю.Н. Возрастные особенности формирования статической устойчивости при функциональной асимметрии. Человек в мире спорта. Новые идеи, технологии, перспективы. М.: Физическая культура, образование и наука. 1998. Т.1. С. 40-42.
2. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта. – М.: Советский спорт. 2009. 267с.
3. Бердичевская Е.М. Функциональная межполушарная асимметрия и спорт. Хрестоматия «Функциональная межполушарная асимметрия». Научное издание. Коллектив авторов М.: Научный мир. 2004. С. 636-671. http://cerebral-asymmetry.narod.ru/FMA_book.htm
4. Бердичевская Е.М., Гронская А.С. Функциональная асимметрия и спорт. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. Научное издание. Коллектив авторов. М.: Научный мир. 2009. С. 647-691. http://cerebral-asymmetry.narod.ru/Rukovod_book.htm

5. Бердичевская Е.М., Гронская А.С., Хачатурова И.Э., Ставинова В.А. Физиологические механизмы вертикальной устойчивости в спорте с позиций функциональной асимметрии. Теория и практика физической культуры. 2009. №7. С. 20-23.
6. Бердичевская Е.М., Мишенин А.Ю. Особенности постурального контроля у борцов греко-римского стиля, предпочитающих правостороннюю стойку. Физическая культура, спорт – наука и практика. 2012. №3. С. 51-55.
7. Бердичевская Е.М., Безверхий П.Н., Борисенко Т.В., Мишенин А.Ю., Сапогова Е.А., Семенюков А.А., Скрынникова Н.Г., Хачатурова И.Э., Царегородцева Л.В. Профиль функциональной межполушарной асимметрии как фактор эффективной деятельности и прогнозирования в спорте. Материалы XVI Международной конф. по нейрокибернетике. Т.1. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ. 2012. С. 241-244.
8. Замчий Т.П., Ложкина-Гамецкая Н.И., Спатаева М.Х. Асимметрия в поддержании вертикальной позы у спортсменов разных специализаций. Современные проблемы науки и образования. 2014. №3. С. 611-617.
9. Иванов О.И., Ракова Е.В., Сентябрьев Н.Н., Анцыперов В.В. Влияние тренировки на формирование двигательных асимметрий у юных прыгунов в воду. Современные проблемы науки и образования. 2014. № 3. С. 603-609.
10. Морозова Л.П. Развитие эстетической гимнастики как вида спорта и средства физического воспитания учащейся молодежи. Наука и школа. 2012. Т.5. №5. С. 116-118.
11. Правила соревнований по эстетической гимнастике для детей. Международная федерация эстетической групповой гимнастики (IFAGG). Всероссийская федерация эстетической гимнастики (ВФЭГ). М.: ВФЭГ. 2012. 42с. <http://vfeg.ru/v2/dos/rus/Rules-2012.pdf>.
12. Семенюков А.А., Бердичевская Е.М. Новые подходы в тренировке юных футболистов 12–13 лет с учетом различных проявлений функциональной межполушарной асимметрии. Актуальные проблемы современного футбола: сборник научных трудов, посвященный 25-летию кафедры теории и методики футбола и регби. Краснодар: ООО «Просвещение». 2011. С. 163-170.
13. Чермит К.Д. Симметрия – асимметрия в спорте. М.: Физическая культура и спорт. 1992. 255 с.
14. Шестаков М.П. Использование стабилотрии в спорте. М.: ТВТ Дивизион. 2007. 112 с.



НЕЙРОХИМИЧЕСКАЯ АСИММЕТРИЯ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Курбат М.Н.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика
Беларусь
vwmisha@mail.ru

Проведя обобщение современных научных сведений, касающихся проблемы химической асимметрии, можно отметить, что биологически активные вещества неравномерно распределены между структурами ЦНС, а также правой и левой половинами мозга относительно среднесагиттальной плоскости. К примеру, в левом бледном шаре, базальных ядрах серотонина больше, чем в правых. Если доминирующим является правое полушарие, то выявляются обратные количественные соотношения серотонина между системами правого и левого полушарий. Дофамина больше в правой миндалине. У крыс в хвостатых и прилежащих ядрах обнаружено одинаковое количество норадреналина. Норадреналина в правом обонятельном бу- горке у крыс больше, чем в левом, и, наоборот, больше в левом таламусе [2, 4].

Имеются данные относительно содержания норадреналина, дофамина, холинацетилтрансферазы, гаммааминомасляной кислоты (ГАМК), а также свободных жирных кислот в полушариях мозга. Содержание перечисленных соединений в левом полушарии выше, чем в правом. Для лобной доли характерно повышенное содержание N-ацетиласпартата и креатина в правом полушарии, а для теменной доли преобладание этих веществ и инозитола в левом полушарии головного мозга [5].

Цель настоящего исследования – провести комплексное сравнительное изучение содержания отдельных свободных аминокислот (АК), биогенных аминов и их производных в симметричных отделах лобных, теменных и затылочных долей коры больших полушарий белых беспородных крыс-самцов.

Изучение нейрохимической асимметрии у интактных животных выполнено на восьми белых беспородных крысах-самцах массой 200–240 г. Животные умерщвлялись методом одномоментной декапитацией гильотинным способом. Затем вскрывалась черепная коробка, головной мозг извлекался, отмывался от крови охлажденным 0,9% NaCl и на холоду выделяли лобную, затылочную и теменную кору правого и левого полушария используя стандартные анатомические ориен-



тиры [1]. После этого отдел мозга немедленно замораживался в жидком азоте, где хранился до исследования.

Определение свободных аминокислот и биогенных аминов осуществлялось методом обращенно-фазной ВЭЖХ в безбелковых хлорнокислых экстрактах образцов ткани мозга [3].

Для приготовления экстрактов тканей для исследования методом ВЭЖХ использовали стандартный метод пробоподготовки, основанный на осаждении белков растворами сильных кислот. Пробы ткани депротеинизировали 0,2М раствором хлорной кислоты, содержащей внутренние стандарты. Среда для гомогенизации ткани содержала 0,2 мМ дельта-аминовалериановой кислоты (внутренний стандарт для определения свободных аминокислот и их производных), 2 мкМ ванилиновой кислоты (внутренний стандарт для определения биогенных аминов и их метаболитов), а также 50 мг/л ЭДТА и 50 мг/л $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ в качестве антиоксиданта. Образцы ткани вносили в среду в соотношении 1:10 (масса/объем) и гомогенизировали в микропробирках Эппендорфа 1,5 мл с помощью специально подогнанного к форме пробирок тefлонового пестика. Гомогенаты центрифугировали при 16000g в течение 15 мин при 4°C, после чего супернатант немедленно отсасывали пипеткой и помещали в морозильную камеру для хранения.

Количественная и качественная идентификация свободных АК и их дериватов проводилась обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией 0,4% о-фталевым альдегидом и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислотой в 0,4М Na-боратном буфере, pH 9,4, а также флуоренилметилкарбомоилхлоридом (FМОС), и детектированием по флуоресценции (231/445 нм для первичных аминокислот и 265/313 нм – для содержащих вторичную аминогруппу).

Метод разделения катехоламинов, серотонина и их метаболитов, а также АК-предшественников (тирозина, триптофана и 5-окситриптофана) представляет собой модификацию использованного выше, за исключением того, что вместо электрохимического детектирования нами применено детектирование по природной флуоресценции, которое отличается несколько меньшими требованиями к точности условий определения и качеству материалов.

Для оценки нейрохимической асимметрии содержания метаболитов в симметричных отделах ЦНС предлагается формула для расчета индекса асимметрии Li, нашедшего широкое применение при функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионной, магнитно-резонансной, компьютерной томографии, магнитоэнцефалографии и др.) ряда физиологических процессов в структурах мозга. Согласно этой формуле:

$$Li = (QLH - QRH) / (QLH + QRH),$$

где Li – индекс асимметрии, QLH – числовое значение показателя в левом полушарии, QRH – числовое значение показателя в правом полушарии. При этом индекс асимметрии может принимать значение от -1 до +1. Ограничением для использования данного уравнения является условие, что все измеряемые величины имеют положительное значение ($QLH \geq 0$; $QRH \geq 0$ и, соответственно $QLH + QRH \geq 0$).

Таблица

Индексы асимметрии симметричных долях коры больших полушарий
у интактных животных (Медиана [нижний квартиль; верхний квартиль])

Показатель	Лобная кора	Теменная	Затылочная кора
1	2	3	4
CA	-0,127 [-0,291; 0,017]	0,155 [0,027; 0,164]	-0,139 [-0,183; -0,018]
Asp	0,034 [-0,045; 0,064]	-0,067 [-0,175; 0,069]	-0,050 [-0,098; 0,001]
Glu	0,002 [-0,071; 0,044]	-0,009 [-0,163; 0,032]	-0,019 [-0,060; 0,037]
Asn	-0,023 [-0,067; 0,017]	-0,052 [-0,139; 0,060]	-0,077 [-0,119; -0,028]
Ser	0,002 [-0,043; 0,037]	-0,087 [-0,122; 0,023]	-0,057 [-0,122; 0,027]
aAAA	-0,003 [-0,078; 0,023]	0,031 [-0,073; 0,053]	-0,036 [-0,105; 0,070]
Gln	-0,018 [-0,056; 0,017]	-0,009 [-0,047; 0,008]	-0,025 [-0,076; 0,076]
His	0,020 [-0,057; 0,071]	0,074 [-0,084; 0,131]	-0,040 [-0,133; 0,012]
Gly	-0,091 [-0,146; 0,079]	-0,242 [-0,435; 0,120]	-0,079 [-0,125; 0,010]
3MHis	-0,008 [-0,151; 0,278]	-0,149 [-0,345; 0,047]	-0,039 [-0,119; 0,019]
PEA	-0,084 [-0,130; 0,063]	-0,041 [-0,255; 0,056]	0,012 [-0,083; 0,100]
Thr	-0,049 [-0,083; 0,006]	-0,046 [-0,071; 0,018]	-0,046 [-0,112; 0,019]
1MHis	0,320 [0,033; 0,387]	0,060 [-0,293; 0,409]	-0,276 [-0,354; 0,138]
Ctr	0,153 [0,006; 0,202]	-0,054 [-0,108; 0,046]	-0,055 [-0,112; -0,002]
Arg	0,054 [-0,064; 0,123]	0,002 [-0,297; 0,382]	-0,114 [-0,235; -0,034]
bAla	0,013 [-0,069; 0,068]	-0,025 [-0,104; 0,164]	-0,022 [-0,128; 0,012]
Ala	-0,021 [-0,078; 0,022]	-0,076 [-0,151; 0,133]	-0,063 [-0,133; 0,037]
Tau	-0,014 [-0,053; 0,015]	0,025 [0,004; 0,064]	0,004 [-0,112; 0,033]
bABA	0,223 [0,052; 0,343]	0,007 [-0,258; 0,467]	0,257 [-0,065; 0,762]
GABA	0,024 [-0,173; 0,131]	0,018 [-0,114; 0,239]	-0,060 [-0,126; 0,029]
Tyr	0,020 [-0,089; 0,095]	-0,000 [-0,131; 0,111]	-0,095 [-0,160; -0,029]
aABA	-0,008 [-0,076; 0,117]	0,005 [-0,030; 0,107]	-0,087 [-0,138; 0,003]
EA	0,069 [-0,045; 0,195]	0,093 [-0,099; 0,273]	-0,071 [-0,151; -0,002]
Val	-0,027 [-0,059; 0,009]	-0,066 [-0,130; 0,089]	-0,086 [-0,148; -0,012]
Met	0,036 [-0,103; 0,098]	-0,013 [-0,231; 0,235]	-0,064 [-0,173; -0,044]
Ctn	0,069 [0,016; 0,107]	-0,119 [-0,197; -0,016]	-0,171 [-0,231; -0,071]
Trp	0,039 [-0,036; 0,061]	-0,041 [-0,170; 0,174]	-0,091 [-0,158; 0,030]
Ile	-0,040 [-0,069; 0,032]	0,032 [-0,145; 0,217]	-0,119 [-0,153; -0,007]
Phe	0,042 [-0,047; 0,105]	-0,007 [-0,208; 0,186]	-0,115 [-0,164; -0,037]
Leu	0,022 [-0,135; 0,095]	0,015 [-0,230; 0,214]	-0,095 [-0,164; -0,038]
Orn	0,135 [-0,007; 0,186]	-0,004 [-0,219; 0,115]	-0,066 [-0,097; -0,037]
Lys	0,042 [-0,068; 0,081]	-0,014 [-0,132; 0,121]	-0,103 [-0,135; -0,058]
DOPA	0,014 [-0,136; 0,084]	0,016 [-0,087; 0,313]	-0,179 [-0,268; -0,014]
Tyr1	0,031 [-0,052; 0,074]	0,044 [-0,113; 0,179]	-0,085 [-0,160; -0,033]
NE	0,047 [-0,075; 0,073]	0,015 [-0,111; 0,104]	0,082 [-0,113; 0,128]
MHPG	0,208 [-0,156; 0,290]	0,098 [-0,079; 0,207]	-0,064 [-0,168; 0,148]
5-HTP	0,133 [-0,268; 0,231]	0,045 [-0,345; 0,290]	-0,135 [-0,261; 0,021]
NM	0,027 [-0,047; 0,229]	-0,134 [-0,231; 0,743]	0,131 [-0,015; 0,253]
DOPAC	0,005 [-0,308; 0,266]	0,097 [-0,162; 0,364]	0,097 [0,020; 0,226]
DA	0,140 [-0,678; 0,462]	0,217 [-0,619; 0,766]	-0,154 [-0,415; 0,219]
5-HIAA	0,077 [-0,144; 0,173]	0,031 [-0,157; 0,215]	-0,045 [-0,332; 0,159]
Trp1	0,079 [-0,092; 0,098]	0,025 [-0,233; 0,297]	-0,117 [-0,186; -0,014]
HVA	-0,286 [-0,536; -0,108]	-0,086 [-0,230; 0,020]	-0,147 [-0,220; -0,045]
5-HT	-0,041 [-0,077; 0,176]	0,166 [-0,250; 0,293]	-0,126 [-0,402; 0,163]

если $Li > 0$ – левостороннее доминирование;
если $Li < 0$ – правостороннее доминирование.

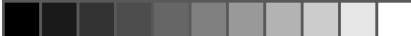
Статистические данные по расчету коэффициента асимметрии приведены в таблице.

Результаты настоящего исследования подтверждают наличие закономерных различий между определенными нейронными образованиями в распределении основных МА медиаторов и их метаболитов и позволяют судить об уровнях этих соединений и скорости их обновления на разных уровнях центральной нервной системы. Кроме того, они указывают на необходимость учета фактора латеральной асимметрии при изучении нейрохимической организации мозга. Однозначная трактовка полученных данных затруднительна, поскольку в литературе отсутствуют определенные мнения о влиянии распределения моноаминов и их метаболитов в парных структурах мозга на функциональную моторную асимметрию. Вместе с тем, на данном экспериментальном материале не удалось обнаружить существенных билатеральных различий в других исследованных структурах, которые могут играть определяющую роль в проявлении моторной асимметрии. Поэтому было бы преждевременным утверждение о наличии четких соответствий между двигательными и нейрохимическими показателями функциональной латерализации мозга. Очевидно, что для правильной трактовки полученных результатов с общих позиций межполушарной асимметрии необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература:

1. Анатомия крысы: под редакцией академика Ноздрачева А.Д. СПб.: Издательство «Лань». 2001. 464 с.
2. Будилин С.Ю. и др. Асимметрия содержания дофамина в прилежащем ядре и моторное предпочтение у крыс. Журнал высшей нервной деятельности. 2007. Т. 57. № 5. С. 598–603.
3. Дорошенко Е.М. и др. Содержание свободных аминокислот в тромбоцитах: взаимоотношения с аминокислотным пулом плазмы крови. Здравоохранение Беларуси, 1994. №12. С.20–23.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань. 2002. 208 с.
5. Kurup R.K., Kurup P.A. Hypothalamic digoxin and hemispheric chemical dominance: relation to alcoholic addiction, alcoholic cirrhosis, and acquired hepatocerebral degeneration. *Int. J. Neurosci.* 2003. Vol. 113. P.1105–1125.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант № М13-030 от 16.04.2013.



НАРУШЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ЛЕВЫМ И ПРАВЫМ ПОЛУШАРИЕМ КОРЫ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ДИСЛЕКСИИ

Левашов О.В.

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия
olevashov@gmail.com

Введение

Дислексия определяется как стойкая неспособность научиться бегло читать и понимать текст при адекватной методике обучения и отсутствии нарушений интеллекта [2].

По симптоматике дислексия напоминает легкий вариант алексии – синдром, который еще в конце 19 века Кусмауль назвал «чистой словесной слепотой» (см. обзор в [6]). При этом он отметил, что этот синдром не связан с расстройствами речи. Позднее алексию исследовали Дежерин и Ханшелвуд [6]. Они установили, что алексия является разновидностью зрительной агнозии, но не речевым нарушением.

В настоящее время феномен дислексии активно исследуется во всем мире. Это связано с увеличением количества выявленных случаев дислексии у учеников с нормальным интеллектом, обучающихся в обычных школах.

В этой статье приводятся результаты двух экспериментов по оценке эффективности различных зрительных операций у детей с дислексией.

Эксперимент 1

На предварительном этапе эксперимента использовали разнообразные известные по литературе тесты, которыми обычно пользуются логопеды – проективные рисуночные тесты, перспективные изображения, кубики Коса, зрительная классификация, узнавание перечеркнутых и наложенных фигур, оценка слуховой и зрительной памяти и т.п.

Эти тесты не выявили значимых различий между дислексиками и детьми того же возраста с нормальным чтением. Поэтому в нашей работе были применены другие тесты, часть которых была разработана в нашей практике работы с дислексиками [4].



Методика

В нашем основном эксперименте использовались следующие тесты

1. Поиск слов в буквенных таблицах 9x9, в которых значимые слова были замаскированы, т.е. были окружены «дистракторами» – случайными сочетаниями букв.
2. Поиск выхода из лабиринта без прослеживания пути рукой.
3. Поиск целевых букв в строках из случайных сочетаний букв (по типу кор-ректурной пробы).
4. Чтение слов в обычных строках без пробелов между словами, а также поиск и чтение строк со «спрятанными» словами, т.е. когда между словами вставлялись случайные буквы и испытуемый видел перед собой сплошную строку без пробелов (тест Мюнстерберга [4]).
5. Использовалась компьютерная программа, разработанная вместе с Р.Румянцевой, позволяющая на короткое дозированное время предъявлять на экране монитора простые фразы с ошибками в отдельных словах (ошибки в виде перестановок соседних букв, замены одной гласной на другую и т.п.).

Процедура. Измерялось время выполнения отдельных заданий и количество ошибок, а также количество слов, найденных в таблицах со спрятанными словами за 2 мин. В компьютерной программе оценивалось минимальное время, когда испытуемый начинал отчетливо выделять хотя бы одну ошибку.

Испытуемые. Участвовало семь испытуемых 10–11 лет, которых по сниженной скорости чтения можно было отнести к дислексикам, а также один дислексик 13 лет, с которым логопеды работали несколько лет, имевший стойкое снижение скорости чтения (примерно 50–55 слов в минуту) и явные признаки дисграфии. В качестве контрольной группы использовали двух детей в возрасте 10 лет без нарушений чтения (скорость чтения – 100–130 слов в мин).

Результаты и их обсуждение

Обнаружено, что дислексики выполняют все эти тесты существенно хуже хорошо читающих учеников:

1. Время чтения абзаца сплошных строк у дислексиков примерно в 3–4 раза больше, чем у детей в норме того же возраста.
2. Чтение «спрятанных» слов было еще хуже – время чтения одной строки примерно в 4–5 больше нормы.
3. Время поиска пути в лабиринтах у дислексиков примерно в 2 раза больше.
4. Кол-во слов в квадратной таблице букв, выделенных за 2 минуты, примерно в 2 раза меньше у дислексиков, чем у хорошо читающих детей того же возраста.
5. При компьютерном предъявлении предложений с опечатками минимальная экспозиция для выявления опечаток (ошибок) для дислексиков была 6–10 с. Это существенно больше, чем аналогичное время для хорошо читающих испытуемых – 1–2 с.

Первые четыре теста предполагают использование процедуры обработки целого массива букв и выделения в нем «части».

Так, при чтении сплошной строки необходимо иметь в поле зрения всю строку (целое) и сегментировать его на «части» – по несколько букв и в разных местах строки, чтобы найти реально существующее слово.

Та же ситуация имеет место и во втором тесте.

Третий тест – Поиск пути в лабиринте – это, в принципе, та же задача - нужно держать в поле зрения весь лабиринт и работать с его локальными фрагментами при поиске «локальных проходов», при этом визуально отмечая и запоминая те направления и фрагменты пути, которые заводят в тупик.

Четвертый тест также требует способности одновременно держать в поле зрения всю матрицу и выделять в ней те или иные фрагменты, проверяя их на предмет того, являются ли они реальными словами или набором букв.

Наконец, пятый тест – самый сложный в силу его компьютерной природы – требует от испытуемого за короткий интервал времени рассмотреть текст, опознать в нем все слова и сопоставить их с эталонами для поиска несоответствий, т.е. ошибок.

Таким образом, полученные результаты показывают, что у дислексиков процедура одновременной работы с «целым» и с «частью» выполняется неэффективно.

Эксперимент 2

Чтобы проверить предположение о неэффективности процедуры «сегментации целого на части» был разработан еще один простой тест, имеющий прямую ассоциацию с известной игрой в составление коротких слов из букв длинного слова.

Стимулы. В качестве стимула использовалось две строки, каждая из 12 букв, которые использовались в обеих строках в равном числе. В одном случае частотные буквы (а, о, н, р, с, е, и) располагались в центре строки, а в другом – по краям (слева и справа), тогда как остальные буквы (такое же число) были малочастотными (х, ь, ц, ч, у, э, ш, я). Стимульные буквы были выбраны по частотному словарю [5].

Процедура. Испытуемому давалась инструкция: «Составьте как можно больше слов из этих букв». Время ограничивалось 3,5 минутами.

Испытуемые. Участвовали те же ученики, что и в первом эксперименте, а также двое взрослых испытуемых, которые точно знали о наличии у них дислексии.

Результаты и их обсуждение

Различия между дислексиками и контрольной группой оказались заметными: дислексики не могли составить больше двух слов, тогда как обычные ученики составляли 8–9 слов за то же время. Интересно, что дислексики часто составляли «псевдослова» (например, РУТА, УСОП, ПАРАТ, ФРОТ), чего не отмечалось у здоровых учеников.

В данной группе дислексиков не удалось найти различия между двумя разными стимульными строками, поскольку сам по себе тест оказался для них трудным. Однако такое различие обнаружилось у двух взрослых дислексиков. В случае «простой» строки, в которой частотные буквы находились в начале и в конце строки и были более доступны, количество составленных слов было 5–7, а для

«сложной» строки, в которой частотные буквы были «спрятаны» в центре строки, количество составленных слов не превышало двух. Этот результат напоминает результат дислексиков из Эксперимента 1 в тесте «спрятанные слова».

Общее обсуждение результатов экспериментов

Полученные данные подтверждают, что при дислексии процедура одновременной обработки «целого» и «части» осуществляется неэффективно-дислексикам трудно одновременно держать под зрительным контролем всю строку и одновременно выделять в ней отдельные буквы, чтобы составить из них новое слово. Предложенный здесь тест с двумя строками оказался весьма простым, быстрым и эффективным. Он может быть рекомендован при экспресс-анализе нарушений чтения у испытуемых любого возраста. Результаты всех проведенных экспериментов показывают, что у детей с дислексией резко снижена способность «сегментации» входного изображения, т.е. одновременно обрабатывать «целое» и его «часть». м

Интересно, что при дислексии человек затрудняется при обработке полученного цифрового снимка делать операцию «кроп» (от англ. *crop*) [А. Абрамович, личное сообщение]. Эта операция состоит в том, что на исходном снимке стягивается прямоугольная рамка и вырезается часть снимка внутри рамки, которая выглядит более привлекательной по композиции. Понятно, что при этой операции необходимо одновременно работать с целым и частью, контролируя размер и местоположение рамки на исходном изображении и сравнивая качество исходного и «кропированного» изображения).

Можно с большой долей вероятности предположить, что для сегментации изображения необходимо взаимодействие левого и правого полушария (ПШ) коры. Действительно, по данным одного из наиболее авторитетных нейропсихологов в области зрительных нарушений – Е.П.Кок [1] – правое ПШ (у праворуких) выполняет «целостный» анализ входного изображения, а при его поражениях левое ПШ не справляется с анализом всей визуальной сцены и демонстрирует «фрагментарность восприятия», т.е. может анализировать только «часть» всего входного изображения. Такой синдром часто обозначают как «симультанная агнозия».

На базе этих данных автор в свое время выдвинул гипотезу о разделении функций левого и правого ПШ и об их взаимодействии при анализе сложных визуальных сцен [3]. Согласно этой гипотезе, правое ПШ «держит под контролем» все входное изображение и управляет всем анализом, отдавая для локального анализа левому ПШ ту или иную значимую «часть» целостного изображения. Вся процедура обеспечивается за счет движения глаз и смещения внимания в наиболее информативные точки. Таким образом, правильное и быстрое узнавание сложных визуальных сцен и изображений требует непрерывного взаимодействия правого и левого ПШ.

Заключение

Полученные в данной работе результаты о значительном по сравнению с нормой снижении эффективности выполнения текстовых заданий у дислексиков говорят в пользу следующей гипотезы:

Для правильного и быстрого чтения зрительной системе необходимо непрерывно выполнять «визуальную сегментацию», т. е. одновременно видеть «целое» (весь текстовый абзац, строку текста или длинное слово в тексте) и выделять «часть» этого целого, т.е. в строке выделять отдельные слова, а при чтении длинного слова – разбивать его на сегменты и распознавать их для точного понимания смысла слова (или для точного звукового воспроизведения при чтении).

Литература

1. Кок Е.П. Зрительные агнозии. - М.: Наука. - 1967.
2. Корнев Н. Нарушения чтения и письма у детей. – СПб. - 1997.
3. Левашов О.В. Вычислительные модели сенсорных систем. - М.: ВИНТИ. - 1989.
4. Левашов О.В. Нарушения зрительного восприятия при дислексии. Теории и гипотезы: В сб. Изучение нарушений письма и чтения. – 2004. - С.146-156.
5. Ляшевская О.Н. , Шаров С.А. Частотный словарь современного русского языка (на материалах Национального корпуса русского языка). - М.: Азбуковник. - 2009.
6. Тонконогий И.М. Введение в клиническую нейропсихологию. - .Л.: Медицина. - 1973 .



АСИММЕТРИЯ ВОСПРИЯТИЯ ДВИЖЕНИЯ НА ПЕРИФЕРИИ ПОЛЯ ЗРЕНИЯ

Левашов О.В. , Павлов С.Ф.

ФГБУ Научный Центр Неврологии РАМН
Москва, Россия
olevashov@gmail.com

Введение

Зрительное восприятие движения является одной из базовых функций зрения человека, наряду с восприятием пространства и формы. Нейронные механизмы, реализующие эти функции, до сих пор до конца не изучены в силу их сложности и ограниченности методик исследования. Однако есть данные об общей структуре «мозгового компьютера», которые говорят о латерализации этих базовых функций, т.е. об их функциональной межполушарной асимметрии. Так, известно, что восприятия глубины и цвета точнее реализуется структурами правого полушария, а зрительное узнавание букв и слов – структурами левого полушария (см. обзор в [1]). В то же время мы не нашли в литературе данных об асимметрии восприятия движения, т.е. пока складывается впечатление о дублировании механизмов восприятия движения в правом и левом полушарии.

Особый интерес представляет зрительное восприятие движения периферическим зрением. Оно важно во многих реальных жизненных случаях, например, при вождении транспортного средства в потоке других машин, а также во многих видах спорта (теннис, футбол, хоккей и т.д.).

В этой статье описана разработанная нами установка для восприятия движения на далекой периферии поля зрения и приводятся результаты по оценке асимметрии зрительного восприятия движения в различных направлениях.

Испытуемые и методы

Испытуемые. В первой сессии участвовало 6 испытуемых (поровну мужчины и женщины), все праворукие. Во второй сессии - трое из той же группы испытуемых.

Для исследования восприятия движения нами была разработана специальная установка, позволяющая предъявлять испытуемым стимулы на далекой периферии поля зрения.



Аппаратура. Установка имеет в своем составе направляющую длиной 120 см, расположенную параллельно глазам испытуемого, по которой влево и вправо от центра могут сдвигаться две подставки, каждая с двумя светодиодными линейками, расположенными вертикально и горизонтально. Генерация, управление и запись результатов производится с помощью скоростного контроллера OMRON. Стимулы генерируются за счет поочередного включения светодиодов в том или ином направлении, что воспринимается человеком как «кажущееся движение» (КД) в одном из четырех направлений (вправо, влево, вверх и вниз). Параметры стимуляции могут варьироваться - длительность импульсов включения светодиодов от 2 до 10 мс, с интервалом между импульсами от 20 до 100 мс. Амплитуда смещения стимула также может варьироваться за счет включения разного числа светодиодов – от 2 до 10 – что соответствует смещению стимула на 2–10 см (или на угловое расстояние от 3 до 12 угловых градусов, при среднем расстоянии до стимула 50 см).

Стимулы. Испытуемый воспринимал стимулы как кратковременное смещение точечного светового стимула в одном из четырех направлений. На предварительной стадии эксперимента для каждого испытуемого задавали длину стимула от 2 до 5 импульсов, варьируя при этом и «скважность», т.е. интервал времени между двумя импульсами. Задача состояла в том, чтобы затруднить восприятие КД и оценить по количеству ошибок асимметрию восприятия КД. Расстояние до стимулов от глаз испытуемых составляло примерно 60 см, а расстояние стимулов от центральной точки фиксации – 50 см. Такое расположение испытуемого и стимулов обеспечивало экспозицию стимулов на дальней периферии поля зрения (угол экспозиции стимула не менее 65 град.). В каждой серии испытуемому стимулы предъявляли в случайном порядке, ему давалось 40 попыток, в результате чего каждый стимул предъявлялся по 10 раз. Каждый испытуемый участвовал в нескольких сериях (максимум в 7–8, но не менее, чем в 4 сериях).

Процедура. В первой сессии использовали только стимулы, движущиеся по горизонтали, а во второй – только по вертикали (но на далекой периферии). Испытуемый должен был фиксировать центральную светящуюся точку фиксации, а после показа стимула нажимать на «панели ответов» соответствующие 4 кнопки для горизонтального и другие 4 кнопки для вертикального движения. В конце каждой серии экспериментатор считывал с панели контроллера результат и записывал количество правильных ответов.

Результаты и обсуждение

Движение по горизонтали. Трое из шести испытуемых показали доминирование правого полуполя зрения (ППЗ): у испытуемого О.Л. отмечено 73% правильных ответов для ППЗ против 46% в ЛПЗ, у испытуемого С.П., соответственно 85 и 45%, у испытуемого С.Ф. – 52%, и 31% (но только для движения справа-налево). Остальные испытуемые имели примерно равное число ошибок для ЛПЗ и ППЗ. Вместе с тем мы выявили еще один вид асимметрии восприятия: у трех испытуемых движение стимулов к центру (в направлении точки фиксации) воспринима-

лось лучше, чем в противоположных направлениях. Так, у испытуемого С.П. эти цифры составляли 85% (к центру) и 45% (от центра на периферию), у испытуемого М.Н., соответственно 91% и 15%, у испытуемого Л.К. – 35% против 14%.

Таким образом, у половины испытуемых выявлена асимметрия восприятия движения – ППЗ преобладало, что говорит о доминировании в этой задаче левого ПШ. Кроме того, у половины испытуемых доминировало восприятие движения стимула к центру поля зрения. Это может быть объяснено «экологическим» фактором – внезапное появление на периферии зрительного поля цели должно вызывать более резкую ориентировочную реакцию (реакцию на опасность), чем смещение цели на периферию.

Движение по вертикали. Только у одного испытуемого (О.Л.) выявилось преобладание ППЗ (70% правильных ответов против 45% в ЛПЗ). Однако у всех трех испытуемых выявлена асимметрия направления движения – восприятие движения стимула вниз воспринималось заметно лучше чем движение вверх: у испытуемого О.Л. 90% правильных ответов для восприятия движения вниз и 27% для движения вверх, у испытуемого Д.М. – соответственно 90% и 50%, а у Л.К. - 65 и 50%, но только в ЛПЗ. Для ППЗ эти числа составили у Л.К. 90% (движение вверх) и 3% (вниз). В чем причина такой парадоксальной асимметрии в ППЗ у данного испытуемого пока не ясно.

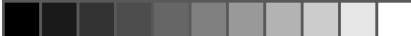
Таким образом, достоверно не выявлено доминирования ППЗ при восприятии движения по вертикали на периферии поля зрения. Вместе с тем заметное преобладание восприятия в направлении сверху-вниз, отмеченное у всех испытуемых, может быть также объяснено «экологическим фактором» – тем, что обычно при движении вперед все точки наблюдаемой сцены смещаются именно в этом направлении. Направление движения снизу-вверх является для человека более «экзотическим» (например, при слежении за целью в стендовой стрельбе, при подбросе мяча на подаче в теннисе и т.п.).

Выводы

В данной работе оценивали зрительное восприятие кажущегося движения на далекой периферии поля зрения как в ППЗ, так и в ЛПЗ. Половина Ис показала доминирование ППЗ в этой задаче. Этот результат напоминает данные, описанные в книге ([2] , с. 67) – преимущество ППЗ при измерении простой зрительно-моторной реакции. Конечно, восприятие световой вспышки и восприятие движения – это разные вещи, однако эти данные можно привести как некоторое доказательство правдоподобности полученной нами тенденции. Преимущество ППЗ означает, что при восприятии движения на дальней периферии левое полушарие у человека может иметь преимущество перед правым.

Полученная межполушарная асимметрия восприятия движения позволяет считать правдоподобной гипотезу об асимметрии магно- и парвоцеллюлярной системы на уровне коры полушарий головного мозга, предложенную в работе [1].

Вместе с тем проверка этой гипотезы требует дополнительных экспериментов, в том числе проверки восприятия у леворуких испытуемых.



Литература

1. Левашов О.В. Функциональная асимметрия магно- и парвоцеллюлярной (М и П систем) при локальных поражениях мозга и при дислексии: нейробиологический подход». *Асимметрия*, 2009, т.3 , №2, с. 73-98.
2. Леутин В.П., Николаева Е.И. Функциональная асимметрия мозга. СПб, 2005.365 с.



АСИММЕТРИЯ СУММАРНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ДЕТЕЙ В НОРМЕ И ПРИ СДВГ. КОГЕРЕНТНЫЙ АНАЛИЗ

Леднова М.И., Иваницкая Л.Н., Пустовая О.В., Вельмисова А.О.

Учебно-научно-исследовательский институт биомедицинских информационных технологий Академии биологии и биотехнологии ЮФУ,
Ростов-на-Дону, Россия
milednova@sfedu.ru

Введение

Когерентность ЭЭГ активности используется для оценки синхронности мозговой активности различных областей коры. И рассматривается как степень взаимосвязи между двумя сигналами во временной области в определенном частотном диапазоне [10].

В многочисленных исследованиях показано, что вызванные задачей изменения когерентности в различных зонах коры и различных частотных диапазонах часто происходят одновременно в противоположных направлениях [8], причем картина в целом существенно различается для различных когнитивных задач [9]. Следует иметь в виду, что «физиологическое значение изменений когерентности при выполнении экспериментальной задачи, по-видимому, не является одинаковым в корковых зонах с различными функциональными свойствами» [8]. Возможно, именно этим объясняется противоречивость данных разных авторов, анализирувавших различные пары отведений при различных схемах отведения ЭЭГ и предлагавших испытуемым различные когнитивные задачи.

Когерентность оценивается для внутриполушарных и межполушарных пар отведений, которые, в свою очередь, группируются на короткие и длинные (по расстоянию между электродами).

В научной литературе доминирует мнение, что когерентность в правом полушарии в целом выше, чем в левом [12, 11, 13], хотя для альфа-активности в затылочной области наблюдалось и обратное отношение, что связывают с межполушарными различиями на анатомическом и функциональном уровне [12]. Это можно объяснить наличием более высокого отношения белого вещества (длинные связи) к серому веществу (короткие связи) в правом полушарии, показанном в

анатомических исследованиях [7]. Возможно, более высокую внутрислоушарную когерентность правого полушария можно рассматривать как показатель более низкого уровня кортикальной дифференциации. Уровень когерентности между затылочными и лобными областями в альфа-диапазоне намного выше, чем в дельта-, тета- и бета-диапазонах ЭЭГ [11].

Несмотря на многолетнюю историю поиска особенностей ЭЭГ при СДВГ, исследования когерентности в данной клинической группе наиболее широко и всесторонне стали проводиться лишь в последнее десятилетие. Большая часть исследований в этой области выполняется группой австралийских ученых под руководством R. Barry и J. Clarke [1,2,3,4,5,6].

Резюмируя опубликованные данные анализа различных типов когерентности и частотных диапазонов, можно отметить, что для праворуких детей 8–12 лет с СДВГ характерно: в дельта-диапазоне – повышение внутрислоушарной когерентности на коротких межэлектродных расстояниях и снижение внутрислоушарной когерентности во фронтальных областях; в тета-диапазоне – повышение как внутрислоушарной когерентности на коротких межэлектродных расстояниях, так и межполушарной когерентности в височных и центрально-париентально-окципитальных областях [1,2]; в альфа-диапазоне – снижение внутрислоушарной когерентности длинных расстояний между электродами и снижение межполушарной когерентности во фронтальных и височных областях [1,2,3]; в гамма-диапазоне – снижение межполушарной когерентности во фронтальных областях, которое авторы связывают с когнитивными процессами [2].

Результаты и их обсуждение

Полученные данные интерпретируются учеными в контексте модели предложенной R. Thatcher, согласно которой с увеличением плотности коротких волокон в специализированных популяциях нейронов при их развитии когерентность будет снижаться за счет увеличения сложности и конкуренции взаимодействий внутри популяции клеток, в то время как с развитием длинных волокон с возрастом когерентность должна повышаться [11]. Таким образом, увеличение коротких и снижение длинных когерентностей могут отражать снижение корковой дифференциации и зрелости, которую, по мнению авторов, демонстрирует группа с СДВГ. Снижение внутрислоушарной когерентности альфа диапазона длинных межэлектродных расстояний может указывать на то, что длинные нейрональные сети формирующие альфа активность менее дифференцированы при СДВГ [2].

Наличие как внутри- так и межполушарных особенностей когерентности у детей с СДВГ указывают на сниженную дифференциацию и специализацию коры, особенно в корково-корковых сетях, участвующих в формировании тета-активности [2]. Такие нарушения в кортико-кортикальных цепях могут представлять собой главную дисфункцию лежащую в основе когнитивных нарушений и невнимательности при СДВГ.

В работе проанализирована (рис. 1) внутрислоушарная (на коротких и длинных межэлектродных расстояниях) и межполушарная (в лобных областях, в височных

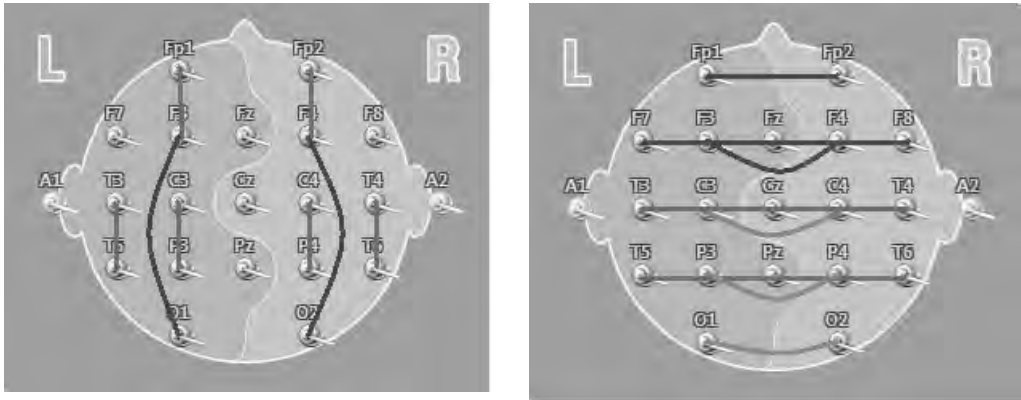


Рис. 1. Пары отведений для исследования внутри- и межполушарной когерентности

и центрально-теменно-затылочных областях) когерентность в тета- и альфа-диапазонах для 3-х уровней бодрствования.:

- 1) состояние спокойного расслабленного бодрствования с ЗГ;
- 2) состояние перехода от бодрствования ко сну - стадия дремоты;
- 3) состояния истинного начала сна - стадия сонных веретен.

Испытуемые – группа детей 5–7 лет с СДВГ ($n=20$) и подобранная по возрасту контрольная группа ($n=10$).

ЭЭГ зарегистрирована при записи мониторингов дневного сна с помощью прибора «Энцефалан» (Медиком МТД, Таганрог). ЭЭГ регистрировалась для 18 отведений по системе 10–20%, с референтными ушными электродами. Для каждого состояния выделяли 30-секундные безартефактные участки для анализа ЭЭГ, данные обрабатывались в среде Маглаб. Был проведен факторный анализ значений когерентности (факторы: индивидуальные особенности, группа, состояние, совместное влияние факторов группа+состояние).

На рис. 2 показаны результаты анализа «длинной» внутрислошарной когерентности (пары отведений F3-O1 и F4-O2) в тета-диапазоне. Для правого полушария выявили значимо большую когерентность для 2-й стадии сна по сравнению с бодрствованием для всех детей независимо от группы. В альфа-диапазоне достоверных отличий когерентности в этих парах отведений не выявили.

Для коротких внутрислошарных связей в тета-диапазоне достоверных отличий не выявили. Если прослеживались какие-либо индивидуальные различия, то при более детальном анализе при сравнении групп, они не сохранялись. Такой же результат получили при анализе коротких внутрислошарных связей в альфа-диапазоне.

Далее мы оценивали межполушарные связи. Для пары Fp1-Fp2 в тета-диапазоне выявлены различия между группами и состояниями. Более подробный анализ выявил большую когерентность для группы СДВГ в бодрствовании и на грани достоверности во второй стадии сна.

Analysis of Variance					
Source	Sum Sq.	d.f.	Mean Sq.	F	Prob>F
subj (health)	0.26081	40	0.00652	0.98	0.511
cond	0.10007	2	0.05004	7.56	0.001
health	0.00009	1	0.00009	0.01	0.9078
cond*health	0.01164	2	0.00582	0.88	0.4195
Error	0.49	74	0.00662		
Total	0.88428	119			

Analysis of Variance					
Source	Sum Sq.	d.f.	Mean Sq.	F	Prob>F
cond	0.10108	2	0.05054	7.67	0.0007
health	0.00029	1	0.00029	0.04	0.8344
cond*health	0.01381	2	0.0069	1.05	0.3539
Error	0.75081	114	0.00659		
Total	0.88428	119			

Constrained (Type III) sums of squares.

Рис. 2. Анализ длинных внутриполушарных связей (F4-O2) в тета-диапазоне

Для пары F7-F8 в тета –диапазоне также выявили различия для групп в разных состояниях (рис. 3), а именно большие значения когерентности в бодрствовании у группы СДВГ.

Для пары F3-F4 в тета-диапазоне выявили большие значения когерентности у группы СДВГ в целом безотносительно к состояниям.

Оценка межполушарной когерентности в лобных областях в альфа-диапазоне (Fp1-Fp2, F7-F8, F3-F4) выявила большие значения когерентности у группы СДВГ.

Оценка межполушарной когерентности в височных областях (Т3-Т4, Т5-Т6) выявила большие значения когерентности у группы СДВГ в тета в паре Т3-Т4; в альфа-диапазоне достоверных различий не выявлено. Оценка межполушарной когерентности в центральных, теменных и затылочных областях вообще не выявила достоверных различий.

Таким образом, наши данные показали большие значения межполушарной когерентности между лобными областями (Fp1-Fp2, F7-F8, F3-F4) в тета- и альфа-диапазонах и височными областями (Т3-Т4) в тета-диапазоне в группе СДВГ (по сравнению с контролем) в бодрствовании и большие значения когерентности в тета-диапазоне справа между лобной и затылочной областями на начальных стадиях сна по сравнению с бодрствованием у всех детей данной возрастной группы.

Analysis of Variance					
Source	Sum Sq.	d.f.	Mean Sq.	F	Prob>F
subj (health)	0.5241	40	0.0131	1.97	0.0059
cond	0.04879	2	0.0244	3.67	0.0304
health	0.02257	1	0.02257	1.95	0.1679
cond*health	0.01513	2	0.00756	1.14	0.3265
Error	0.49254	74	0.00666		
Total	1.16697	119			

Analysis of Variance					
Source	Sum Sq.	d.f.	Mean Sq.	F	Prob>F
cond	0.03593	2	0.01796	2.01	0.1381
health	0.06486	1	0.06486	7.27	0.0081
cond*health	0.01734	2	0.00867	0.97	0.3813
Error	1.01664	114	0.00892		
Total	1.16697	119			

Constrained (Type III) sums of squares.

Рис. 3. Анализ межполушарных лобных связей (F7-F8) в тета-диапазоне

Литература

1. Barry R. J. et al. EEG coherence in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: a comparative study of two DSM-IV subtypes. *Clinical Neurophysiology*. 2002. V.113. P. 579–585.
2. Barry R. J. et al. EEG coherence and symptom profiles of children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder // *Clinical Neurophysiology*. 2011. V 122. P. 1327–1332.
3. Barry R. J. et al. Age and gender effects in EEG coherence. II. Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder // *Clinical Neurophysiology*. 2005. V. 116. P.977–984.
4. Clarke A.R. et al. Coherence in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder and excess beta activity in their EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2007. V.118. P. 1472–1479
5. Clarke A.R. et al. EEG coherence in adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder // *International Journal of Psychophysiology*. 2008. V. 67. P. 35–40.
6. Clarke A.R. et al. Effects of methylphenidate on EEG coherence in attention deficit/ hyperactivity disorder // *International Journal of Psychophysiology*. 2005. V. 58. P. 4–11.
7. Curatolo P. et al. The neurobiological basis of ADHD. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010. P. 36–79
8. Petsche H., Rappelsberger P. Is there any message hidden in the human EEG? In-

- duced Rhythms in the Brain. E.Basar, T.H.Bullock (Eds.). - Boston: Birkhauser. 1992. P. 103–116.
9. Pockberger H., Rappelsberger P., Petsche H. Cognitive processing in the EEG // Dynamics of Sensory and Cognitive Processing by the Brain. E.Basar (Ed.). Berlin: Springer-Verlag. 1988. - P. 266–274.
 10. Shaw J. An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis // Medical Engineering and Technology. 1981. V. 5. P. 279–288.
 11. Thatcher R., Krause P., Hrybyk M., Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1986. V.64. P. 123–143.
 12. Tucker D.M., Roth D.L., Bair T.B. Functional connections among cortical regions: topography of EEG coherence // Electroenceph. clin. Neurophysiol. - 1986. - V. 63, N 3. - P. 242–250.
 13. Walker B.B., Walker J.M. Phase relations between carotid pressure and ongoing electrocortical activity // Internat. J. Psychophysiol. - 1983. - V. 1, No.1. - P. 65–73.



ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ СЕТЕВОЙ СТРУКТУРЫ ЭЭГ ЛЕВШЕЙ И ПРАВШЕЙ В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ И ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ

*Лукоянов М.В.**, *Гречихин И.С.***, *Калягин В.А.***, *Pardalos P.M.****,
*Мухина И.В.**

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород,
Россия

*Высшая школа экономики, Нижний Новгород, Россия

**University of Florida, Gainesville, USA

Введение

Мануальное предпочтение – одно из ярчайших проявлений функциональной асимметрии мозга. Особенности работы мозга людей с различным мануальным предпочтением остаются не до конца изученными, несмотря на давнюю историю вопроса [6]. Исследования влияния мануального предпочтения на функциональное взаимодействие отделов мозга методом ЭЭГ немногочисленны, их результаты трудно сопоставимы между собой. Анализ физиологических показателей работы мозга, в частности ЭЭГ, может пролить новый свет на данную проблему. В последние годы все более очевидной становится важная роль нейронных сетей в структуре мозговой деятельности. Межиндивидуальные различия на любом из биологических уровней (генетическом, поведенческом и т.п.) проявляются в организации нейронных сетей. Для их анализа необходим системный подход.

Теория графов как один из примеров системного подхода – удобный инструмент анализа нейронных сетей по параметрам структурной и функциональной связанности в мозге, полученным любыми функциональными методами (ЭЭГ, магнитная энцефалография, функциональная МРТ и др.) [3].

Цель исследования – анализ особенностей сетевых структур мозга леворуких и праворуких испытуемых по данным электроэнцефалографии в состоянии покоя и при когнитивной нагрузке (запоминании) с использованием теории графов.

Испытуемые и методы

В эксперименте приняли участие 44 добровольца в возрасте от 18 до 25 лет. С



помощью Эдинбургского опросника [8] испытуемые были разделены на две группы: левши (8 мужчин, 12 женщин) и правши (9 мужчин, 15 женщин).

Регистрация ЭЭГ. ЭЭГ регистрировалась монополярно с ипсилатеральными ушными референтами. Electroды располагались по схеме «10–20» в 19 отведениях (рис. 1, а). Сигнал ЭЭГ оцифровывался с частотой 500 Гц и фильтровался в диапазоне от 0,5 до 30 Гц. Артефакты записи были удалены при помощи анализа независимых компонентов (англ. Independent Component Analysis, ICA).

Ход эксперимента. Эксперимент состоял из когнитивного теста – запоминания – и двух записей в состоянии покоя: до и после теста. Во время состояния покоя испытуемому давали команду смотреть на монитор без каких-либо дополнительных заданий. На протяжении 30 с ему демонстрировали белый экран («Фон 1»), затем в течение 60 с на мониторе одну за другой предъявляли линии с различными углами наклона («Фон 2»). Тест запоминания состоял из одной линии, предъявляемой на протяжении 5 с («Запоминание»). Углы наклона линий для запоминания составляли 0, 45, 60, 90, 120, 135°. Общая продолжительность записей для этапа «Запоминание» составила 90 с.

Анализ графов. Граф представляет собой математическую модель сети, состоящую из вершин (узлов) и связей между ними (ребер). С позиций теории графов связи в мозге имеют организацию сетей «малого мира» (англ. small-worldnetwork) и безмасштабных сетей (англ. scale-freenetwork). Сети «малого мира» характеризуются оптимальными параметрами для обработки информации, сочетая в себе локальную специализацию и глобальную интеграцию [1]. Безмасштабные сети, в которых количество ребер, подходящих к одной вершине (степени вершин) распределены по степенному закону, отражают важное значение отдельных вершин (хабов) для построения сети [2]. Важнейшими характеристиками подобных сетей являются длина пути (англ. pathlength) – среднее количество ребер в кратчайшем

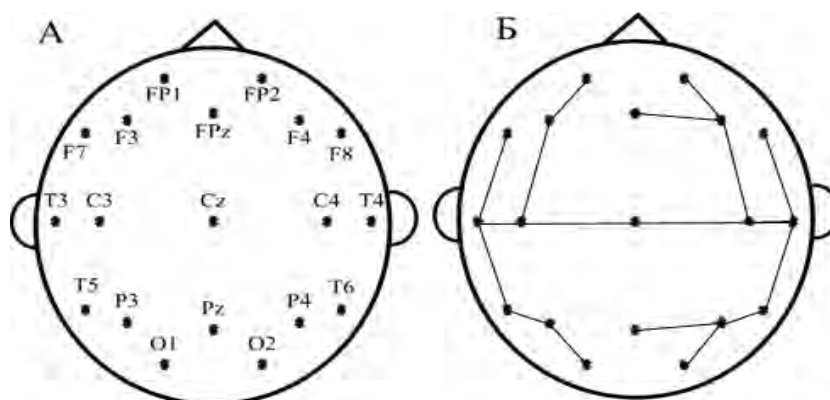


Рис. 1. Схематическое расположение электродов в соответствии с системой «10–20» (а) и пример минимального остоного дерева (б), которое представляет собой математическую модель сети, состоящую из вершин (узлов) и связей между ними (ребер)

пути, соединяющем любые две вершины графа, и коэффициент кластеризации (англ. *clustercoefficient*) – вероятность того, что определенное количество соседних вершин, соединенных с одной вершиной, также соединены между собой, – усредненный для всех вершин графа [10]. Однако количество вершин и средняя степень графа могут повлиять на значения этих параметров, что усложняет сравнение графов между собой [12]. Возможным решением данной проблемы может быть построение так называемого минимального остовного дерева (*minimumspanningtree*, МОД). Метод МОД, построенных на основе данных ЭЭГ, был применен U. Lee с соавторами [5] для классификации типов эпилепсии и был в дальнейшем успешно использован для изучения онтогенеза и нейропсихических заболеваний другими авторами [11]. Минимальное остовное дерево – это граф, построенный из связанного, ненаправленного графа с заданными весами ребер таким образом, чтобы полученный граф являлся деревом, т.е. связанным графом, не имеющим циклов. МОД соединяет все данные вершины и имеет при этом минимальный вес (сумму весов ребер, входящих в МОД). Таким образом, МОД, построенное на основе данных ЭЭГ, представляет собой часть сети с максимальной связанностью.

Функциональные сети, построенные в ходе нашей работы, состояли из 19 вершин (рис. 1, б), по числу электродов, использованных для записи ЭЭГ. Связь между любыми двумя вершинами характеризовалась степенью взаимосвязанности сигналов, зарегистрированных на двух электродах, соответствующих этим вершинам. В нашем исследовании мы использовали три способа вычисления степени взаимосвязанности сигналов: когерентность, мнимая часть когерентности [7] и вероятность синхронизации (англ. *synchronizationlikelihood*) [9]. На первом этапе записи ЭЭГ были разделены на эпохи по 1500 отсчетов (3 с). Для каждой эпохи когерентность, мнимая часть когерентности и вероятность синхронизации были рассчитаны между всеми парами из 19 электродов (171 пара). Значения, полученные для когерентности и мнимой части когерентности для различных частот, были усреднены для следующих частотных диапазонов: тета-1 (4–5 Гц), тета-2 (6–7 Гц), альфа-1 (8–10 Гц), альфа-2 (11–13 Гц), бета-1 (14–20 Гц), бета-2 (20–30 Гц). Для расчета вероятности синхронизации сигнал был предварительно отфильтрован в соответствии с используемыми частотными диапазонами перед разбиением на эпохи. Значения мнимой части когерентности возводили в квадрат. Полученные в результате матрицы взаимосвязанности были усреднены для каждого испытуемого и каждого этапа эксперимента отдельно и инвертированы. Таким образом мы получали полный граф, состоящий из 171 ребра, и каждое из них имело уникальный вес. Если сигналы с двух вершин абсолютно идентичны, вес ребра между ними равен 0, если они абсолютно разные – равен 1.

Следующим этапом было построение МОД. С этой целью мы использовали алгоритм Крускала [4], реализованный в MATLAB для построения МОД. Вначале этот алгоритм сортирует все ребра в нашем полном графе по весу – от минимального к максимальному. Затем он последовательно добавляет ребра в пустой граф в порядке возрастания их веса. Если добавленное ребро приводит к формированию цикла, оно удаляется из графа и алгоритм переходит к проверке следующего ребра.

Были рассчитаны следующие параметры для каждого МОД: радиус, диаметр, невзвешенная дистанция, взвешенная дистанция, максимальная степень вершины, число листьев, максимальная степень централизации связей (англ. *betweennesscentrality*).

Радиус – минимальный эксцентриситет среди всех вершин в дереве. Эксцентриситет вершины – это характеристика вершины, представляющая собой наибольшую длину пути из всех кратчайших путей из вершины до других вершин. Кратчайший путь между двумя вершинами – путь, имеющий минимальный вес. Он может быть взвешенным (вес ребер различный) или невзвешенным (вес ребер всегда равен 1). Диаметр – это характеристика дерева, максимальный эксцентриситет среди всех вершин в дереве. Мы использовали невзвешенный радиус и диаметр. Средняя дистанция – это среднее значение всех кратчайших путей в дереве. Она может быть взвешенная и невзвешенная (были использованы обе).

Степень – число ребер, примыкающих к вершине. В нашей работе была использована максимальная степень среди всех вершин. Число листьев – это количество вершин со степенью, равной 1. Степень централизации связей – это характеристика вершины, отношение числа кратчайших путей, проходящих через вершину, к общему числу кратчайших путей в дереве.

Статистический анализ. Был использован дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Главная задача нашего исследования – сравнение характеристик МОД левой и правой. Мы анализировали только систематические различия, т.е. когда в данном частотном диапазоне одновременно не менее 3 характеристик МОД достоверно различались для одного фактора или взаимодействия факторов.

Статистически значимые различия между группами левой и правой наблюдались систематически только для МОД, построенных с использованием когерентности в диапазонах тета-1 (диаметр, радиус и невзвешенная дистанция) и тета-2 (диаметр, радиус, невзвешенная дистанция и максимальная степень вершины). Диаметр, радиус и невзвешенная дистанция были выше, а максимальная степень вершины – ниже для левой в обоих случаях. Таким образом, МОД левой имеет более линейную структуру.

Различия между мужчинами и женщинами наблюдались систематически только для МОД, построенных на основе мнимой части когерентности в тета-2-диапазоне для диаметра, радиуса и невзвешенной дистанции. Все три характеристики имели более высокие значения у мужчин.

Изменения, связанные с этапами эксперимента, были статистически значимы для МОД, построенных с использованием когерентности в диапазонах тета-2 (диаметр, радиус и невзвешенная дистанция), альфа-2 (максимальная степень централизации связей, радиус, невзвешенная и взвешенная дистанции) (рис. 2), бета-2 (диаметр, радиус, число листьев и невзвешенная дистанция). Апостериор-

централизации связей и числа листьев.

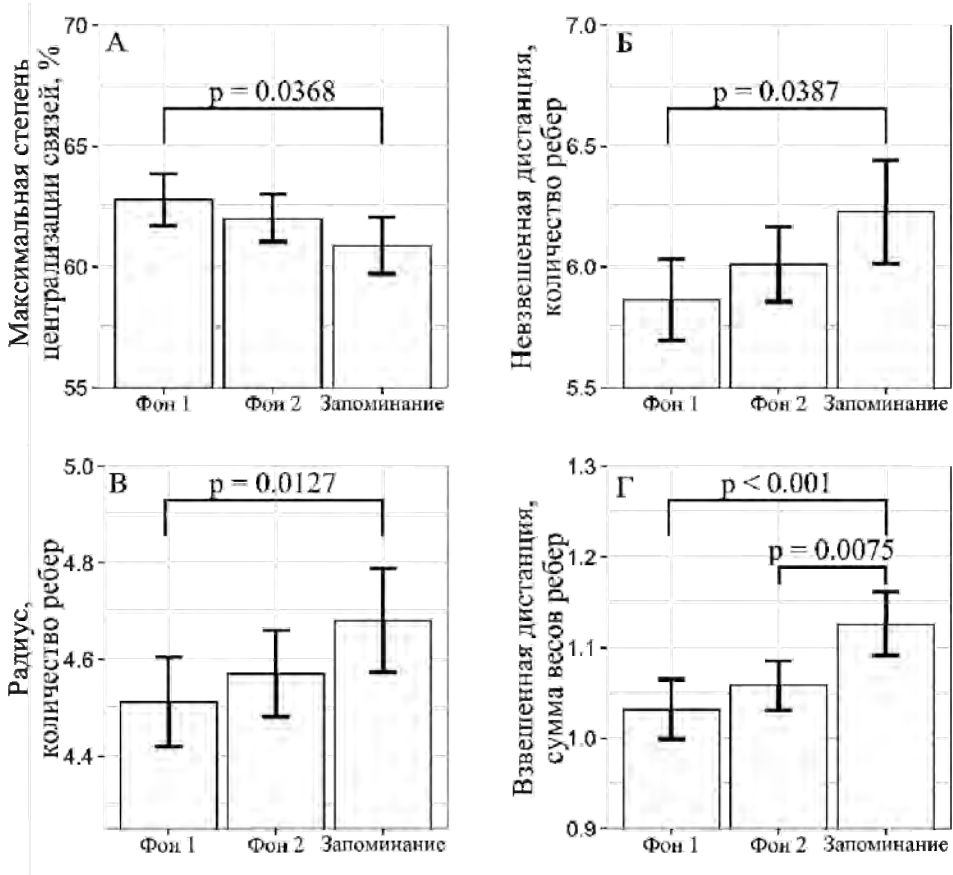


Рис. 2. Изменения характеристик минимальных остовных деревьев, построенных на основе когерентности в альфа-2 диапазоне, в ходе эксперимента. Вертикальные линии – 95% доверительный интервал. Можно отметить уменьшение значений максимальной степени централизации связей (А) и, напротив, увеличение невзвешенной дистанции (Б), радиуса (В) и взвешенной дистанции (Г) во время запоминания

ный тест Тьюки, используемый для доказательства различий между подгруппами внутри фактора, показал, что в тета-2-диапазоне значения для всех трех характеристик были меньше во время запоминания по сравнению с состоянием покоя. Изменения в диапазонах альфа-2 и бета-2 были противоположными и проявлялись в увеличении диаметра, радиуса, невзвешенной и взвешенной дистанции одновременно с уменьшением максимальной степени централизации связей и числа листьев.

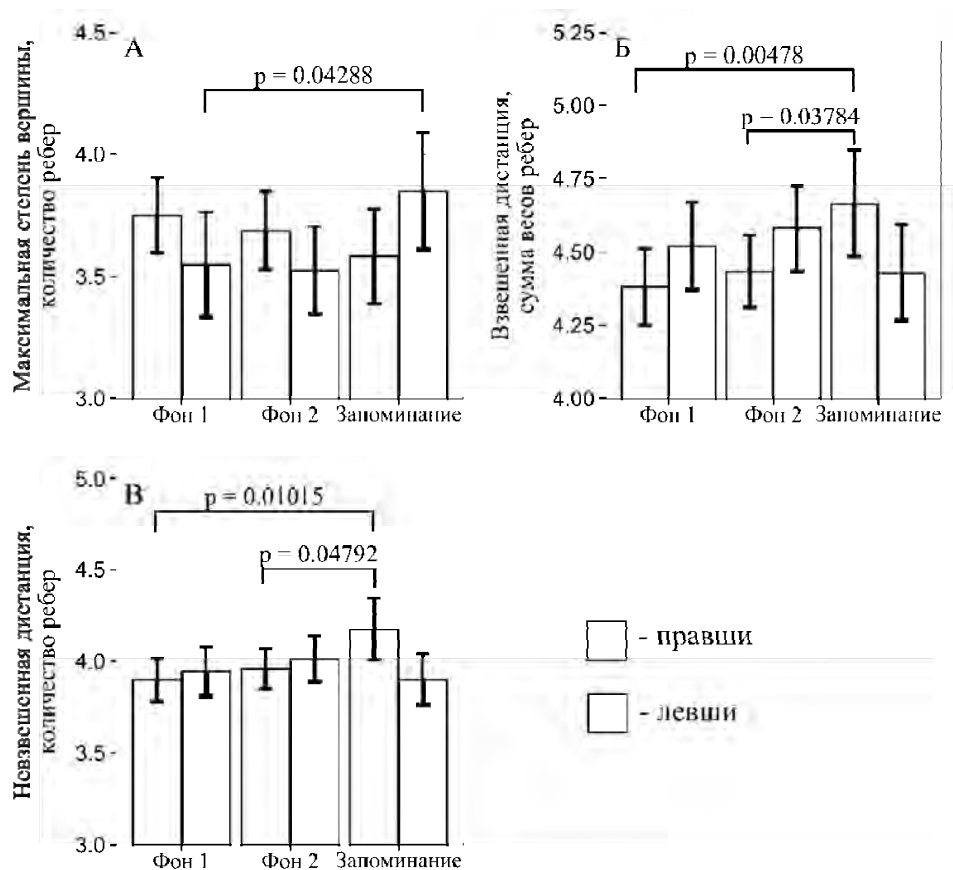


Рис. 3. Изменения характеристик минимальных остовных деревьев, построенных на основе вероятности синхронизации в альфа-2 диапазоне в ходе эксперимента. Вертикальные линии – 95% доверительный интервал. Можно отметить увеличение максимальной степени вершины у левшей (А), а также взвешенной (Б) и невзвешенной (В) дистанции у правшей во время запоминания по сравнению с фоном

Для МОД, построенных с использованием вероятности синхронизации, различия между этапами эксперимента были статистически значимы для альфа-1-диапазона (диаметр, радиус, невзвешенная и взвешенная дистанции). Для всех четырех характеристик значения были статистически значимо ниже во время этапа «Запоминание» по сравнению с этапом «Фон 2».

Для МОД, построенных на основе вероятности синхронизации в альфа-2-диапазоне, отмечено статистически значимое увеличение максимальной степени

вершины для левшей во время этапа «Запоминание» по сравнению с этапом «Фон 1», в то время как у правшей при запоминании наблюдалось статистически значимое увеличение невзвешенной и взвешенной дистанций по сравнению с этапами «Фон 1» и «Фон 2» (рис. 3). Схожая картина выявлена для МОД, построенных на основе мнимой части когерентности в альфа-1-диапазоне. Максимальная степень вершины уменьшалась у правшей во время запоминания по сравнению с этапом «Фон 1» ($p=0,03694$). Число листьев увеличивалось при запоминании по сравнению с этапами «Фон 1» и «Фон 2» у левшей, а взвешенная дистанция – у правшей.

Заключение

С помощью анализа минимальных остовных деревьев графов, построенных на основе ЭЭГ в состоянии покоя и запоминания, выявлены различия в характеристиках сетевых структур мозга у людей с различным мануальным предпочтением. Левши имеют более линейный тип МОД по сравнению с правшами в тета-диапазоне для МОД, построенных на основе когерентности. Запоминание связано с увеличением регулярности структуры МОД в альфа-диапазоне для всех трех мер близости. Однако для МОД, построенных на основе вероятности синхронизации и мнимой части когерентности, это увеличение регулярности связано с мануальным предпочтением и наблюдается только у правшей. Таким образом, минимальные остовные деревья, построенные на основе вероятности синхронизации и мнимой части когерентности, более чувствительны к различиям между группами во время запоминания, что позволяет рассматривать теорию графов как метод анализа функциональной структуры нейронных сетей мозга.

Литература

1. Bassett D.S., Bullmore E. Small-world brain networks // *The neuroscientist*. 2006. V. 12, No.1 6. С. 512–523.
2. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nature Reviews Neuroscience*. 2009. V. 10, No.1 3. С. 186–198.
3. Bullmore E., Sporns O. The economy of brain network organization // *Nature Reviews Neuroscience*. 2012. V. 13, No.5. С. 336–349.
4. Kruskal J.B. On the shortest spanning subtree of a graph and the traveling salesman problem // *Proceedings of the American Mathematical society*. 1956. V. 7. No.1 1. С. 48–50.
5. Lee U., Kim S., Jung K.-Y. Classification of epilepsy types through global network analysis of scalp electroencephalograms // *Phys. Rev. E*. 2006. V.73, No. 4. С. 041920.
6. Liu H. et al. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009. V. 106, No.1 48. С. 20499–20503.
7. Nolte G. et al. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency // *Clinical Neurophysiology*. 2004. V. 115, No.1 10. С. 2292–2307.



8. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory // *Neuropsychologia*. 1971. V. 9, No.1 1. C. 97–113.
9. Smit D.J.A. et al. The Brain Matures with Stronger Functional Connectivity and Decreased Randomness of Its Network // *PLoS ONE*. 2012. V. 7, No.1 5. C.e36896.
10. Stam C.J. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a ‘small-world’ network? // *Neuroscience Letters*. 2004. V. 355, No.1 1-2. C. 25–28.
11. Tewarie P. et al. The minimum spanning tree: an unbiased method for brain network analysis // *NeuroImage*.
12. Wijk B.C.M. van, Stam C.J., Daffertshofer A. Comparing Brain Networks of Different Size and Connectivity Density Using Graph Theory // *PLoS ONE*. 2010. V. 5, No.1 10. C. e13701.





К ВОПРОСУ АДАПТАЦИОННЫХ ПЕРЕСТРОЕК В ПОЛУШАРИЯХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ЛЕВОПОЛУШАРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Макарова Л.М. , Погорелый В.Е.* , Новикова Н.А.* ,
Макарова Т.И.** , Олейникова О.Н.**

*Пятигорский медико-фармацевтический институт
– филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия,
**Пятигорский государственный лингвистический университет, Пятигорск,
Россия
makarova.lm@mail.ru

Ишемические нарушения мозгового кровообращения составляют около 70 % от всех сосудистых заболеваний головного мозга, при этом в половине случаев основным патогенетическим фактором данного заболевания является окклюзионное поражение экстракраниальных артерий [1, 2, 6, 12]. Стенозирующие поражения сосудов, кровоснабжающих головной мозг, становятся одной из причин возникновения инсультов ишемического типа, в том числе и в молодом возрасте [7, 8]. Поэтому терапия и профилактика цереброваскулярных поражений представляют важнейшую проблему современной медицины.

Ранее экспериментально было показано, что при односторонней перевязке левой сонной артерии в течение трех дней в поврежденном полушарии преобладают декомпенсированные изменения, а в контрповрежденном полушарии прослеживаются реакции как компенсаторного, так и альтеративно-декомпенсаторного характера [4, 5].

Целью данной работы явился анализ комплекса биохимических изменений при левополушарном ишемическом повреждении головного мозга с целью разработки обоснованных критериев для оценки нейропротекторного действия новых соединений. Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Wistar массой 200–220 г.

В качестве модели ишемии мозга использовали одностороннюю окклюзию левой общей сонной артерии (ЛЮСАиз сагиттального синуса. Оценку воздействия ишемии на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в левом и правом по-



лушариях головного мозга проводили по следующим показателям: диеновые конъюгаты (ДК) и продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты). В сыворотке артериальной и венозной крови определяли концентрацию общего белка, мочевины, средних молекул, холестерина и общих липидов. Диеновую конъюгацию ненасыщенных жирных кислот определяли спектрофотометрически по интенсивности поглощения гексановых экстрактов мозга при 232 нм [3]. Концентрацию вторичных продуктов ПОЛ в мозге в пересчете на малоновый диальдегид (МДА) проводили по тесту с тиобарбитуровой кислотой [11]. Содержание продуктов ПОЛ рассчитывали на грамм ткани. Общие липиды определяли по величине оптической плотности (λ 534 нм), после реакции с фосфорнованилиновым реактивом [3], уровень общего холестерина по реакции с хлорным железом по методу Зеккиса–Зака стандартным набором реактивов фирмы «LАСHEМА»(Чехия). Средние молекулы (эндогенные компоненты, молекулярная масса которых составляет 500-5000 дальтон) определяли спектрофотометрическим методом [10]. Общий белок определяли биуретовым методом с помощью набора фирмы «Биоконт».

Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по t-критерию Стьюдента (методом попарных сравнений), между сериями – по критерию инверсий Вилкоксона-Манна-Уитни, с применением стандартного пакета программ «Statistika» для Windows и «MicrosoftExcel» [9].

Экспериментально установлено, что у животных с окклюзией ЛОСА наблюдался птоз на стороне поражения, нарушение рефлексов и чувствительности, тремор, атаксия, гемипарез. Анализ содержания продуктов ПОЛ в головном мозге свидетельствует, что у животных без патологии имеются некоторые отличия в содержании данных продуктов в левом и правом полушариях.

Анализ воздействия ишемии на процесс перекисидации липидов головного мозга показал, что через 72 часа после окклюзии ЛОСА наблюдается увеличение накопления первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов в поврежденном полушарии головного мозга на 66,7% по сравнению с ложно-оперированными животными (ЛО); в то время как в неповрежденной стороне (правое полушарие) наблюдали даже снижение их концентрации на 33%. Эксперимент показал, что как в правом, так и в левом полушарии происходит увеличение концентрации ТБК-активных продуктов: в левом полушарии наблюдали накопление соединений, реагирующих с ТБК, более чем в 2,75 раза, а в правом полушарии исследуемый показатель статистически значимо повышался в 1,8 раза относительно ложнооперированных животных (табл.1).

Таким образом, у животных при ишемии мозга первоначально активно работают адаптационные механизмы, направленные на подавление активации реакций свободно-радикального окисления, однако существенное повышение концентрации ДК в гомогенатах мозга свидетельствует об активации свободно-радикальных процессов.

Становится очевидным срыв адаптационных возможностей (декомпенсация) в биосистеме левого полушария мозга. В такой ситуации возможность восстановления и функционирования остается за условно интактным полушарием, хотя и

его возможности резко ограничены. Это обуславливает необходимость лечебного воздействия не только на «пораженное» полушарие, но и в значительной мере на условно интактное. Поэтому в дальнейшем, при оценке нейропротекторной активности соединений, мы рекомендуем проводить оценку процессов ПОЛ в обоих полушариях по отдельности.

Также выявлено статистически значимое снижение концентрации общего белка (на 11,8%) в крови, оттекающей из поврежденного мозга (табл.2). Кроме того, у животных при окклюзии ЛОСА установлен факт существенного увеличения показателя эндогенной интоксикации - «средних молекул» - как в артериальной (более чем в 3 раза), так и в венозной (более чем 1,93 раза) крови. Также у животных с экспериментальной патологией выявлены выраженные изменения в венозной крови со стороны показателя «мочевина» (увеличение в 1,44 раза). Следует отметить факт существенного увеличения концентрации холестерина в крови из сагиттального синуса ишемизированных животных (в 2,28 раза), что свидетельствует о выраженных метаболических изменениях в головном мозге.

Таким образом, анализ изменений, произошедших в организме животных, подвергнувшихся левополушарной ишемии головного мозга в течение 72 часов, свиде-

Таблица 1

Процессы ПОЛ у животных в течение 72-х часов

Группа животных	ДК		ТБК	
	левое	правое	левое	правое
ЛО животные	0,075±0,02	0,071±0,005	0,012±0,0009	0,012±0,0009
Перевязка ЛОСА через 72 ч	0,125±0,001*	0,048±0,009*	0,033±0,0001*	0,022±0,0008*

* - обозначены достоверные ($p < 0.05$) сдвиги ЛО животными

Таблица 2

Показатели метаболизма в мозге при перевязке ЛОСА в течение 72-х часов

Показатели	ЛО		Окклюзия ЛОСА	
	Артериальная кровь	Венозная кровь	Артериальная кровь	Венозная кровь
Общий Белок, ммоль/л	36,4±2,5	41,4±1,5	33,7±0,6	36,5±0,6*
Мочевина, ммоль/л	8,3±1,0	7,0±1,1	8,5±1,1	10,1±0,9*
Средние Молекулы, ус.ед.	0,196 ±0,02	0,204 ±0,02	0,626* ±0,06	0,395 ±0,02*
Холестерин, ммоль/л	2,3±0,3	2,8±0,4	3,8±0,9	6,4±1,6*
Общие Липиды, г/л	5,4±0,1	6,1±0,5	6,4±0,5	7,1±0,7

* - обозначены достоверные ($p < 0.05$) сдвиги по сравнению с ЛО животными.

тельствует об изменениях со стороны продуктов ПОЛ как в поврежденном, так и в контрповрежденном полушарии, а также о развитии эндогенной интоксикации в организме. Данные факты позволяют рекомендовать модель ишемии с необратимой окклюзией левой общей сонной артерии для оценки эффективности применения нейропротекторов при полушарном ишемическом повреждении головного мозга. Среди достоинств данной модели острой ишемии головного мозга следует выделить следующие: ишемия длится более 72 часов, что позволяет включиться основным патогенетическим звеньям; ишемия позволяет сравнить изменения в поврежденном полушарии и изменения в контрповрежденном полушарии и проследить перестройку в поврежденной системе, начиная с биохимического и клеточного уровней, и заканчивая системным, организменным и поведенческим.

Литература:

1. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.П. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 3. С. 4-8.
2. Китаева Э.А., Сайхунов М.В., Хафизьянова Р.Х., Хасанова Д.Р. Нейропротективная терапия у больных с полушарным ишемическим инсультом. Казанский мед. журнал. 2009. Т.90. № 5. С. 671-675.
3. Костюк В.А., Потапович И.А., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов. Вопр. мед. химии. 1984. № 4. С. 125-127.
4. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Индикаторный метод как способ оценки феномена мозговой асимметрии в условиях полушарной ишемии в эксперименте. Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. Материалы Всеросс. Конф. 2010. С.28-31.
5. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Макарова Т.И., Приходько М.А. К вопросу межполушарной асимметрии при левополушарном ишемическом повреждении головного мозга. Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга. 2012. С.100-102.
6. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М., 2009.
7. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга крыс. Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. 2010. Т.8. С. 31-47.
8. Функциональная межполушарная асимметрия. Под ред. академика РАМН Боголепова Н.Н. и д.б.н. В.Ф. Фокина. М.: Научный мир. 2004. 728 с.
9. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.
10. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник. Минск: Интерпрессервис, 2003.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н.Ореховича. М.: Медицина. 1977. С.66-68.
12. Червяков А.В., Фокин В.Ф. Морфометрические и биохимические аспекты функциональной межполушарной асимметрии. Асимметрия. 2007. № 1. С.47-57.



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МЕЖПОЛУШАРНАЯ АСИММЕТРИЯ РИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭЭГ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: СВЯЗЬ С КОГНИТИВНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И ВОЗРАСТОМ БОЛЬНЫХ

Малина Д.Д., Пономарева Н.В., Орлова В.А., Михайлова И.И.

НЦ Неврологии РАМН, Москва, РФ

Филиал ФМИЦПН МЗ РФ Московский институт Минздрава России,
Москва, Россия

ponomare@yandex.ru, dr.malina.neurolab@gmail.com

Введение

Шизофрения – хроническое психическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением с утратой единства психических процессов и проявляющееся комплексом позитивных (бредигаллюцинации) и негативных (прогрессирующая аутизация, эмоциональное обеднение, падение энергетического потенциала личности со снижением побуждений и социальной активности) психопатологических симптомов [14]. В большинстве современных теоретических моделей шизофрении и нарушения когнитивных функций рассматривают в структуре синдрома негативных расстройств как базовый компонент дефицитарности. Когнитивные расстройства при шизофрении касаются преимущественно нарушений кратковременной памяти как вербального, так и невербального типов, эпизодической памяти, внимания, исполнительных функций (праксиса), а также скорости протекания информационных процессов, наряду со специфическими нарушениями мышления [18, 33]. Распространенность шизофрении и устойчиво сохраняется на уровне 1%, при этом болезнь поражает преимущественно лиц молодого и среднего возраста на высоте их социальной и трудовой активности. По данным ВОЗ шизофрения входит в десятку наиболее частых причин стойкой утраты трудоспособности.

Шизофрения относится к так называемым мультифакторным заболеваниям, в генезе которых принимают участие как наследственные, так и средовые факторы. Механизмы, по которым происходит «запуск» предрасполагающих к болезни генов, остаются до конца неизученными. Среди различных гипотез, касающихся патогенеза шизофрении, получила распространение гипотеза Crow T.J ссоавт



(1990) [22], согласно которой предрасположенность к шизофрении обусловлена специфической для вида *Homo sapiens* вариацией в геноме, отвечающей за асимметричное развитие мозга и речевые способности. В этой работе Crow T.J. рассматривает шизофрению, как энцефалопатию генетической природы, а нарушение нормальных межполушарных соотношений как ключевой патогенетический фактор в развитии заболевания.

В целом ряде работ по шизофрении была выявлена большая выраженность структурных аномалий в левом полушарии по сравнению с правым, а также отмечено нарушение нормальных межполушарных соотношений на структурном, биохимическом и функциональном уровнях [17, 30, 12, 7]. Среди МРТ-находок описаны уменьшение объема структур верхней и средневисочной областей, парагиппокампальной извилины и гиппокампально-амигдаллярного комплекса, хвостатого ядра, более выраженные в левом полушарии головного мозга [20, 39, 36, 54, 8]. Описана более частая локализация корковых атрофий в левой лобно-височной области [3].

При оценке возрастной динамики структурных изменений в головном мозге больных шизофренией отмечена прогрессирующая с возрастом потеря серого вещества, которая характеризовалась региональной специфичностью и асимметрией. Лежащий в ее основе патологический процесс был особенно активен на ранних стадиях заболевания и поражал преимущественно левое полушарие, включая верхневисочные области [38, 32, 20, 51, 47]. Из многообразия психопатологических расстройств, характерных для шизофренического процесса, четко прослеживалась связь когнитивного дефицита сморфологическими изменениями серого и белого вещества головного мозга [27]. Отмечена ассоциация асимметрии мозговых структур (левосторонняя асимметрия хвостатого ядра) сна рушениям и памяти у больных шизофренией [8]. Таким образом, было показано, что нарушения когнитивных функций тесно связаны с изменениями мозгового субстрата.

В электрофизиологических исследованиях при оценке межполушарной асимметрии ЭЭГ патологические изменения более часто отмечают в левом полушарии [5]. В тоже время литературные данные на этот счет оказались противоречивыми: было обнаружено преобладание быстрой активности в левой прецентральной области [22], преобладание бета-активности в правых отделах мозга [35], повышение медленноволновой (дельта-) активности высокочастотной (бета- и высокочастотная альфа-) активности в передних областях левого полушария [27]. Столь неоднозначные находки могут объясняться применением различных методов анализа ЭЭГ и неоднородностью контингента больных. Необходимо учитывать многообразие и сложность психопатологических проявлений эндогенных психозов у больных, объединенных рамками даже одной клинической формы, а также значение таких факторов, как возраст дебюта, длительность заболевания, возраст пациентов на момент обследования, прием нейролептических препаратов. Что касается динамики электрофизиологических характеристик в зависимости от длительности заболевания и возраста, многие авторы указывают на усиление медленноволновой активности (дельта- и тета-) по мере хронизации болезненного процесса [25, 48, 41, 55, 34, 26, 19, 28, 46].

Предпринимались попытки поиска связей разнообразных психопатологических феноменов при шизофрении с избирательным поражением одного из полушарий головного мозга. Так, к левополушарным феноменам были отнесены нарушения вербального мышления (идеаторные автоматизмы—симптомы вкладывания, отнятия, звучания мыслей), свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс второй сигнальной системы, вербальные галлюцинации, расстройства вербальной памяти, а также расстройства эмоциональной сферы в виде тревожно-фобической и депрессивной симптоматики [6]. Было обнаружено, что нарушение функциональных связей в языковых нейронных сетях (language network), задействованных в семантических процессах при шизофрении, связаны со снижением фракционной анизотропии белого вещества [31]. Нарушения лобно-височных, лобно-теменных и межполушарных связей [24, 42] возникают предположительно в следствие ослабления проводимости и нарушения функционального взаимодействия между нейронами из-за ограничения синаптической пластичности и недостаточности NMDA рецепторов [49, 50]. Поиск связей между морфологическими и функциональными изменениями может внести большую ясность в то, какую именно роль описанные асимметричные структурные изменения тканей мозга могут играть в патогенезе и клинике расстройств шизофренического спектра.

Характеристики ЭЭГ при ряде нейродегенеративных заболеваний и нормальном старении и связаны с изменением когнитивных функций [44, 11, 45]. Поскольку при шизофрении страдают когнитивные функции, за реализацию которых отвечают определенные области левого полушария, можно предположить наличие связи когнитивной дисфункции с прогрессирующим поражением преимущественно левого полушария головного мозга.

Роль правого и левого полушарий в обеспечении когнитивных функций различна и может модифицироваться при изменении функционального состояния организма и при патологических процессах [15]. В реализации вербальных функций в большей степени задействовано левое полушарие, кроме того, полушария различаются по способу обработки информации [2, 15]. Оценка функциональной мозговой асимметрии при регистрации электрической активности мозга позволяет составить представление о количественных и качественных закономерностях взаимодействия полушарий как в норме, так и при возникновении патологического процесса [16].

Целью исследования была оценка возрастной динамики электрофизиологических и когнитивных показателей у больных шизофренией, а также определение связи когнитивных характеристик с показателями межполушарной асимметрии ритмической активности фоновой ЭЭГ. При этом ФМА рассматривалась, прежде всего, как проблема функциональной специфичности полушарий мозга в обеспечении различных когнитивных и психических функций.

Материалы и методы

Проведено нейропсихологическое и электрофизиологическое обследование 29 больных шизофренией в стадии ремиссии (12 мужчины 16 женщин) в возрасте

от 22 до 57 лет, ($36,9 \pm 2,6$ лет) с длительностью заболевания от 3 до 12 лет (в среднем $6,8 \pm 1,2$ лет). Часть материала была получена при участии НЦПЗРАМН. Все больные на момент обследования находились в состоянии ремиссии. У большинства из них была подобрана соответствующая состоянию медикаментозная терапия (20 испытуемых), 9 испытуемых психотропных средств не получали. Психический статус определялся под острыми слуховыми галлюцинаторными или псевдогаллюцинаторными переживаниями резидуальным бредом преимущественно персекуторного характера на фоне упорядоченного поведения, а также аффективными расстройствами средней и легкой степени выраженности. Помимо психопатологического метода использовалась шкала краткой оценки психического состояния (BPRS). Все больные дали письменное согласие на включение их в исследование. Нейропсихологическое обследование включало оценку: ассоциативной беглости, вербальной памяти (запоминание 10 слов с воспроизведением после интерференции – тест по методике Лурии), зрительной памяти, счета (серийное вычитание 100-7). Регистрация ЭЭГ проводилась в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах в 16 отведениях в соответствии с международной схемой 10-20 с последующей компьютерной обработкой и оценкой абсолютной спектральной мощности (L_n (Power) основных ритмов ЭЭГ и их межполушарной разности. Обработка данных производилась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в программе Statistica 7. Поскольку, в работе производились множественные сравнения, был выбран уровень значимости $p < 0,01$. Коэффициенты корреляции с уровнем значимости $p < 0,05$ расценивались как тенденция. В случае нормального распределения данных для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона (r) для подсчета количественных связей, для оценки качественных характеристик использовался коэффициент корреляции Спирмана (R).

Результаты

В результате корреляционного анализа абсолютной мощности основных ритмов ЭЭГ и возраста больных были обнаружены следующие закономерности. С возрастом у больных шизофренией происходит усиление медленноволновой (тета-) активности в левом полушарии мозга (табл. 1). Альфа-активность с возрастом усиливалась преимущественно в передних областях регистрации, для левополушарных отведений данная корреляция отличалась большей степенью достоверности ($p < 0,01$), для правого полушария – сохранялась на уровне тенденции ($p < 0,05$) (таблица 2). Бета- активность (13–20 Гц) с возрастом усиливалась преимущественно в левом полушарии по всем областям регистрации ($p < 0,01$), для правого полушария эта закономерность сохранялась на уровне тенденции ($p < 0,05$). Для высокочастотной бета- активности (20–30 Гц) с возрастом была отмечена тенденция к ее усилению преимущественно в передних областях левого полушария (C3, Fp1, F7) ($p < 0,05$) (табл. 3).

Корреляционный анализ межполушарной разности основных ритмов ЭЭГ и возраста показал усиление тета-активности в левой височной, теменной и затылочной областях по сравнению с соответствующими областями правого полуша-

Таблица 1

Корреляции абсолютной спектральной мощности тета- активности с возрастом у больных шизофренией

LnPower тета-активности 4-7,5 Гц	Возраст	
	R	p-level
O1	0,48*	0,007
P3	0,50*	0,005
C4	0,37	0,045
C3	0,46	0,01
F3	0,41	0,024
Fp2	0,39	0,034
Fp1	0,50*	0,005
T5	0,55*	0,002
T4	0,42	0,021
T3	0,45	0,012
F8	0,44	0,015
F7	0,54*	0,002

* P<0,01

рия ($p < 0,01$); усиление альфа-активности в левой височной, левой теменной областях ($p < 0,01$) и в левой затылочной с меньшим уровнем достоверности ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими областями правого полушария; усиление бета-активности (13–20 Гц) в теменной области левого полушария, а высокочастотной бета- (20–30 Гц) – в передневисочной области левого полушария по сравнению с соответствующими областями правого полушария головного мозга с возрастом у больных шизофренией (табл. 4).

Кроме того, мы анализировали динамику когнитивного профиля больных с возрастом и обнаружили ухудшение кратковременной вербальной памяти и произвольного внимания ($R=0,57$, $p=0,008$), для остальных когнитивных характеристик корреляционной зависимости от возраста обнаружено небыло.

Одной из основных задач исследования являлось установление корреляционной зависимости между абсолютной спектральной мощностью основных частотных диапазонов в ЭЭГ и когнитивными функциями у больных шизофренией. При

Таблица 2

**Корреляции абсолютной спектральной мощности альфа-активности
с возрастом у больных шизофренией**

LnPower альфа-активности 7,5-13 Гц	Возраст	
	R	p-level
P3	0,37	0,044
C4	0,46	0,011
C3	0,41	0,025
F4	0,41	0,025
F3	0,46	0,011
Fp2	0,44	0,016
Fp1	0,54*	0,002
T5	0,52*	0,003
T4	0,43*	0,018
T3	0,46	0,011
F8	0,47*	0,009
F7	0,55*	0,002

*P<0,01

оценке связей между нейрофизиологическими характеристиками и когнитивными показателями для основных частотных диапазонов ЭЭГ по монополярным отведениям статистически значимых корреляций обнаружено небыло, в то время как для межполушарных разностей основных ритмов ЭЭГ был обнаружен ряд закономерностей. Усиление абсолютной спектральной мощности дельта-активности в левой переднелобной области относительно правой (Fp2-Fp1), а также в левой височной области относительно правой (T6-T5) сопровождалось тенденцией к ухудшению показателей вербальной памяти (меньшее количество слов, воспроизведенных по памяти после интерференции) ($p<0,05$), указанная тенденция сохранялась также в затылочных областях регистрации (O2-O1). Усиление дельта-активности в левой теменной области относительно правой (P4-P3) спрово-

Таблица 3

**Корреляции абсолютной спектральной мощности бета-активности с возрастом
у больных шизофренией**

LnPower бета-активности 13-20 Гц	Возраст	
	R	p-level
O2	0,41	0,026
O1	0,54*	0,002
P4	0,41	0,023
P3	0,63*	0,00007
C4	0,48*	0,008
C3	0,59*	0,001
F4	0,39	0,032
F3	0,47*	0,009
Fp2	0,39	0,033
Fp1	0,52*	0,003
T5	0,55*	0,002
T4	0,42	0,021
T3	0,45	0,013
F8	0,41	0,025
F7	0,53*	0,002
LnPower бета- активности 20-30 Гц		
C3	0,45	0,013
Fp1	0,38	0,041
F7	0,40	0,028

* P<0,01.

Таблица 4

Корреляции межполушарной разности абсолютной спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ с возрастом у больных шизофренией

LnPower дельта-активности (2-4 Гц)	Возраст	
	R	p-level
(P4-P3)/(P4+P3)	-0,39	0,04
LnPower тета-активности (4-7,5 Гц)		
(O2-O1)/(O2+O1)	-0,64*	0,000
(P4-P3)/(P4+P3)	-0,57*	0,000
(T6-T5)/(T6+T5)	-0,44*	0,01
LnPower альфа-активности (7,5-13 Гц)		
(O2-O1)/(O2+O1)	-0,36	0,04
(P4-P3)/(P4+P3)	-0,55*	0,002
(T6-T5)/(T6+T5)	-0,58*	0,001
LnPower бета-активности (13-20 Гц)		
(P4-P3)/(P4+P3)	-0,44*	0,01
LnPower бета-активности (20-30 Гц)		
(F8-F7)/(F8+F7)	-0,47*	0,008

*P<0,01

ждалось тенденцией к ухудшению вербальной памяти и произвольного внимания (большее количество предъявлений слов для запоминания) ($p < 0,05$) (табл. 7). Усиление абсолютной спектральной мощности тета- активности в левой теменной области регистрации относительно правой (P4-P3) сопровождалось тенденцией к ухудшению вербальной памяти и произвольного внимания (большее количество предъявлений слов для их последующего запоминания), ($R = -0,47$, $p = 0,028$). Для абсолютной спектральной мощности бета-активности отмечено, что ее усиление в левой заднелобной области относительно правой (F4-F3) сопровождалось большим количеством ошибок при серийном вычитании, ($p < 0,01$), похожая закономерность сохранялась для заднелобных областей (F8-F7) на уровне тенден-

Таблица 7

Корреляции межполушарной разности абсолютной спектральной мощности дельта-активности ЭЭГ и когнитивных характеристик у больных шизофренией

Асимметрия LnPower дельта-активности	Отсроченное воспроизведение слов	
	R	p-level
Fp2-Fp1	0,47	0,01
T6-T5	0,50	0,01
O2-O1	0,42	0,037
	Количество предъявлений слов для запоминания	
P4-P3	-0,44	0,04

ции, ($p < 0,05$). Усиление абсолютной спектральной мощности бета-активности в левой теменной области относительно правой (P4-P3) сопровождалось тенденцией ($p < 0,05$) к ухудшению вербальной памяти и произвольного внимания (большее количество предъявлений слов, для запоминания), (табл. 8).

Обсуждение

Согласно полученным данным, для больных шизофренией в стадии ремиссии с возрастом было характерно усиление медленноволновой (тета-) активности ЭЭГ преимущественно в левом полушарии и высокочастотной активности (бета1-,

Таблица 8

Корреляции асимметрии абсолютной спектральной мощности бета-активности ЭЭГ и когнитивных характеристик у больных шизофренией

Асимметрия LnPower бета-активности	Количество ошибок при серийном вычитании	
	R	p-level
F4-F3	-0,51*	0,009
F8-F7	-0,39	0,048
	Количество предъявлений слов, для запоминания	
P4-P3	-0,48	0,025

* $P < 0,01$

бета2-) преимущественно в височных областях левого полушария, а также альфа-активности преимущественно в передних областях левого полушария.

Как уже указывалось во введении к данной статье, усиление медленноволновой активности отражает снижение функциональной активности коры и прогрессирует по мере хронификации болезненного процесса при шизофрении. Подобные изменения могут быть объяснены относительно большим повреждением левого полушария в результате дегенерации нервных клеток, которая на структурном уровне проявляется в виде асимметричной потери серого вещества головного мозга [38, 54, 51, 35, 8] и снижения фракционной анизотропии белого вещества [31, 37]. Усиление медленноволновой активности в передних областях мозга было описано ранее рядом авторов и рассматривалось как нейрофизиологический эквивалент гипопрофронтальности. Было показано, что снижение функциональной активности лобных областей прогрессирует с возрастом как у больных шизофренией, так и при нормальном. Подтверждением правомерности теории нарушения перцептивного анализа применительно к расстройствам шизофренического спектра является тот факт, что у больных шизофренией отмечается старение [21].

Кроме того, возможно объяснение данного феномена с позиций одной из последних теоретических концепций происхождения психозов – теорией нарушения перцептивного анализа [29, 34]. Согласно этой концепции, развитие острых психотических нарушений происходит компенсаторно в след за ослаблением сенсорной фильтрации и или дисрегуляции «салиенса». Дисрегуляция «салиенса» – нарушение обработки перцептивной информации и низших уровнях с отсутствием четкой дифференцировки предъявляемых стимулов – приводит к тому, что представление информации на высшем (корковом) уровне также нарушается. Снижение процессов постсинаптического возбуждения на пирамидных клетках коры приводит к уменьшению активации и преобладанию медленноволновой активности над высокочастотными ритмами в ЭЭГ [46]. Прогрессирующее по мере хронификации процесса увеличение латентного периода ранних компонентов вызванных потенциалов в левом полушарии, отражающее нарушение сенсорного входа [39].

Предполагается, что усиление с возрастом альфа-активности ЭЭГ в передних отделах левого полушария мозга при шизофрении может быть связано с асимметричным поражением гиппокампальных структур [30], которое приводит к появлению гиперсинхронной альфа-активности в височных областях с распространением ее на другие отделы полушария [1]. Усиление с возрастом высокочастотной активности (бета1-, бета2-) преимущественно в височных областях левого полушария мозга предположительно может свидетельствовать о прогрессирующем дефиците тормозных систем, связанным с локальным повреждением сетей тормозных интернейронов [53, 40].

В настоящем исследовании при оценке взаимосвязей между нейрофизиологическими и когнитивными показателями было обнаружено, что усиление бета-активности в левой заднелобной и передневисочной областях сопровождалось ухудшением показателей произвольного внимания. Считается, что бета-активность ЭЭГ связана процессами концентрации и удержания произвольного внимания

[13]. Причем реализация высших корковых функций зависит от согласованной работы тормозных нейронных сетей, повреждение которых происходит при шизофрении связано с повышенной бета-активностью ЭЭГ [53].

При оценке связей асимметрии медленноволновой активности с когнитивными характеристиками в нашем исследовании с большей степенью достоверности отмечено усиление дельта-активности в передних областях левого полушария, что коррелировало с ухудшением рабочей вербальной памяти. При оценке когнитивного профиля было обнаружено прогрессирующее с возрастом ухудшение кратковременной вербальной памяти и произвольного внимания. Полученные данные согласуются с данными серии нейропсихологических исследований у больных шизофренией, в которых проводилась оценка как интергартивных нейропсихологических параметров, так и отдельных показателей слухоречевой памяти и были обнаружены признаки дисфункции подкорковых, подкорково-лобных и подкорково-височных зон более выраженные в левом полушарии головного мозга [9, 10, 12, 4]. Т.о. максимальное изменение мнестической деятельности было сопряжено с дисфункцией левых подкорковой, подкорково-лобной и подкорково-височной областей [12]. Интегративные нейропсихологические параметры подкорково-лобных зон мозга обнаружили также корреляции с подверженностью шизофрении, причем сила корреляционной связи была больше для отдельных областей преимущественно левого полушария [43]. С учетом работ по аномалиям асимметрии структур мозга авторы рассматривают морфо-функциональные нарушения рассмотренных зон с акцентом на левостороннюю латерализацию аномалий в качестве ключевых в патогенезе шизофрении.

Заключение

Полученные нами результаты подтверждают гипотезу о том, что прогрессирующее с возрастом снижение когнитивных показателей при шизофрении связано с повреждением преимущественно левого полушария головного мозга, признаки которого могут быть зарегистрированы как на структурном, так и на функциональном уровнях. Электрофизиологические характеристики, указывающие на относительно большую сохранность левого полушария, особенно его передних отделов, коррелировали с лучшими показателями таких когнитивных характеристик, как вербальная память и объем произвольного внимания. Т.о., можно говорить об относительно большем вкладе левого полушария в развитие когнитивной дисфункции с возрастом у больных шизофренией. Дальнейшее изучение функциональной межполушарной асимметрии и поиск связей отдельных морфологических находок и электрофизиологических показателей с психопатологическими феноменами и когнитивным дефицитом может способствовать лучшему пониманию патогенеза данного заболевания и поиску эффективных методов его профилактики и терапии.

Литература

1. Болдырева Г.Н. Участие структур лимбико-диэнцефального комплекса в формировании межполушарной асимметрии ЭЭГ человека. Хрестоматия. Под ред. Н.Н. Боголепова, В.Ф. Фокина. М.: Научный мир, 2004.

2. Визель Т.Г. Речевые дезинтеграции и их мозговые механизмы (с позиции межполушарной асимметрии мозга). Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М.: Научный мир, 2009.
3. Вовин Р.Я., Голенков А.В., Иванов М.В. Органическая недостаточность головного мозга при шизофрении. В кн. Шизофренический дефект. Диагностика, патогенез, лечение. Санкт-Петербург, изд. Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. 1991. С.61.
4. Герасимова О.В., Щербакова Н.П., Орлова В.А., Савина Т.Д. Особенности патологии межполушарного взаимодействия у больных с различными формами течения шизофрении // Журнал «Асимметрия». 2012. Т. 6. №2. С. 4-13.
5. Калинин В.В., Сулимов Г.Ю. Латерализация биоэлектрической активности головного мозга и психопатологическая симптоматика при острых состояниях у больных шизофренией: Результаты корреляционного анализа: Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 1.
6. Калинин В.В. Мозговая асимметрия и психопатологическая симптоматика. Нейропсихиатрический подход. Хрестоматия. Под ред. Н.Н. Боголепова, В.Ф. Фокина. М.: Научный мир, 2004.
7. Михайлова И.И., Орлова В.А., Березовская Т.П. и др. МРТ-признаки аномалий асимметрии головного мозга у больных приступообразной шизофренией: новые данные с использованием ангиографии: в сб. «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга» под ред. С.Н. Иллариошкина и В.Ф. Фокина. М.: Контент-Пресс, 2013. С. 111-114.
8. Орлова В.А., Савина Т.Д., Ефанова Н.Н., Губский Л.В., Куприянов Д.А., Анисимов Н.В.. Асимметрия подкорковых ядер (МРТ-данные) и характеристики памяти (семантический аспект) в семьях больных шизофренией // Психиатрия. – 2009. - №3.
9. Орлова В.А., Щербакова Н.П., Корсакова Н.К., Савина Т.Д., Ермаков И.Л., Судаков С.А. Характеристики левых подкорково-лобных, левых подкорково-височных и подкорковых зон головного мозга как многомерные нейропсихологические факторы генетического риска шизофрении // Ж. Физиология человека. 2004. Т.30. С.20-26.
10. Орлова В.А., Савватеева Н.Ю., Судаков С.А., Лебедева И.С., Смирнов П.В. Наследуемость показателей асимметрии желудочков мозга в семьях больных шизофренией (по данным компьютерно-томографического исследования) // Российский психиатр. ж. 2004. №6. С. 7-10.
11. Пономарева Н.В., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Щеглова Н.С., Митрофанов А.А. Межполушарная дезинтеграция и ее зависимость от размеров мозолистого тела при нормальном старении: Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности: Материалы Всероссийской конференции с международным участием. М.: Научный мир, 2008. С. 71-78.
12. Савина Т.Д., Орлова В.А., Щербакова Н.П., Корсакова Н.К., Воскресенская Н.И., Малова Ю.В., Ефанова Н.Н., Ганишева Т.К. Некоторые особенности мн-

- стической деятельности у больных шизофренией и их родственников I степени родства (семантический аспект): данные пато- и нейрорепсихологического исследований // *Ж. невропатол. и психиатр.* 2008. №10. С.55-59.
13. Стрелец В.Б., Магомедов Р.А., Голикова Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Спектральная мощность и внутрикорковые взаимодействия по бета2- ритму в норме и при шизофрении // *Журнал высшей нервной деятельности.* 2004. Т.54. №2. С. 229-236.
 14. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. М.: Медицина. 1999.
 15. Фокин В.Ф., Боравова А.И., Галкина Н.С., Пономарева Н.В., Шимко И.А. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии: Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М.: Научный мир, 2009.
 16. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. - М.: Антидор, 2003.
 17. Andreasen N.C., Dennert J.W., Olsen S.A., Damasio A.R. Hemispheric asymmetries and schizophrenia // *Am J Psychiatry.* 1982 Apr;139(4):427-30.
 18. Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia // *Annu Rev Clin Psychol.* 2005;1:321-53.
 19. Begić D., Popović-Knapić V., Grubišić J., Kosanović-Rajačić B., Filipčić I., Telarović I., Jakovljević M. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression // *Psychiatr Danub.* 2011 Dec;23(4):355-62.
 20. Bogerts B., Ashtari M., Degreef G., Alvir J.M., Bilder R.M., Lieberman J.A. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1990 Apr;35(1):1-13.
 21. Buchsbaum M.S., Hazlett E.A. Functional brain imaging and aging in schizophrenia // *Schizophr Res.* 1997 Oct. 30;27(2-3):129-41.
 22. Coger R.W., Dymond A.M., Serafetinides E.A. Electroencephalographic similarities between chronic alcoholics and chronic, nonparanoid schizophrenics // *Arch Gen Psychiatry.* 1979 Jan. 36(1):91-4.
 23. Crow T.J. Temporal Lobe Asymmetries as the Key to the Etiology of Schizophren. *Schizophr. bul.* V. 16, No. 3(1990).
 24. Davis K.L., Stoward D.G., Friedman J.I., Buchbaum M., Harvey P.D., Hog P.K., Buxbaum J., Haroutunian V. // *Arch Gen Psychiatry.* 2003. 60(5): 443-56.
 25. Fenton G.W., Fenwick P.B., Dollimore J., Dunn T.L., Hirsch S.R. EEG spectral analysis in schizophrenia // *Br J Psychiatry.* 1980 May. 136:445-55.
 26. Galderisi S., Mucci A., Volpe U., Boutros N. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia // *Clin EEG Neurosci.* 2009 Apr. 40(2):62-77.
 27. Gattaz W.F., Mayer S., Ziegler P., Platz M., Gasser T. Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia. Correlations with neuropsychological and psychopathological parameters // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1992. 241(6):328-32.
 28. Hong L.E., Moran L.V., Du X., O'Donnell P., Summerfelt A. Mismatch negativity and low frequency oscillations in schizophrenia families // *Clin Neurophysiol.* 2012 Oct. 123(10):1980-8.

29. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III- the final common pathway // *Schizophrenia Bulletin*. 2009. V. 35, No. 3. pp. 549-562.
30. Javitt D., Kantrowitz N.J. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology in Schizophrenia*. Springer Science + Business Media. LLC. New York. 2009.
31. Jeong B.S., Wible C.G., Hashimoto R.H., Kubicki M. Functional and Anatomical Connectivity Abnormalities in Left Inferior Frontal Gyrus in Schizophrenia // *Hum Brain Mapp*. 2009 December. 30(12): 4138-4151.
32. Johnstone E.C., Owens D.G., Bydder G.M., Colter N., Crow T.J., Frith C.D. The spectrum of structural brain changes in schizophrenia: age of onset as a predictor of cognitive and clinical impairments and their cerebral correlates // *Psychol Med*. 1989 Feb. 19(1):91-103.
33. Kaneda A., Katagai T., Yasui-Furukori N. Comparing the influences of age and disease on the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia in Japanese patients with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013. 9:1203-8.
34. Kirino E. Correlation between P300 and EEG rhythm in schizophrenia // *Clin EEG Neurosci*. 2004 Jul. 35(3):137-46.
35. Laurian S., Bryois C., Gayllard J et al. *Advanc* // *Biol. Psychiatry*. 1984. Vol.15. –P. 60-68.
36. Lawrie S.M., Abukmeil S.S. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 1998 Feb;172:110-20.
37. Liu X., Lai Y., Wang X., Hao C., Chen L., Zhou Z., Yu X., Hong N. A combined DTI and structural MRI study in medicated-naïve chronic schizophrenia // *Magn Reson Imaging*. 2014. 32(1):1-8.
38. Luchins D.J., Weinberger D.R., Wyatt R.J. Schizophrenia and cerebral asymmetry detected by computed tomography // *Am J Psychiatry*. 1982 Jun. 139(6):753-7.
39. McCarley R.W., Shenton M.E., O'Donnell B.F., Faux S.F., Kikinis R., Nestor P.G., Jolesz F.A. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Mar. 50(3):190-7.
40. Moran L.V., Hong L.E. High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia // *Schizophr Bull*. 2011 Jul. 37(4):659-63.
41. Omori M., Koshino Y., Murata T., Murata I., Nishio M., Sakamoto K., Horie T., Isaki K. Quantitative EEG in never-treated schizophrenic patients // *Biol Psychiatry*. 1995 Sep. 1;38(5):305-9.
42. Orlova V.A., Korsakova N.K., Savina T.D., Tsherbakova N.P. et al. Morphological peculiarities and functional connections of corpus callosum in families of patients with schizophrenia. *Neurol. Psychiat. Brain Res*. 2004. No.11 P. 83-90.
43. Orlova V.A., Voskresenskaya N.I., Sherbakova N.P., Korsakova N.K., Savina T.D., Solenova E.P., Efanova N.N., Malova Yu.V. Integrative neuropsychological characteristics of subcortical-frontal brain regions as a schizophrenia liability factor. – *Spanish J. // Psychol. J*. 2007. V. 10, No.2. P. 430-433.

44. Ponomareva N.V., Selesneva N.D., Jarikov G.A. EEG alterations in subjects at high familial risk for Alzheimer's disease // *Neuropsychobiology*. 2003. 48(3):152-159.
45. Ponomareva N.V., Klyushnikov S., Abramychева N., Malina D., Scheglova N., Fokin V., Ivanova-Smolenskaya I., Illarioshkin S. Alfa-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease // *J. Neurol.Sci.* 2014. 344(1-2):114-120.
46. Ranlund. S., Nottage J., Shaikh M., Dutt A., Constante M., Mei-Hua M.W., Friston K., Murray R., Bramona E. Resting EEG in psychosis and at-risk populations - A possible endophenotype? // *Schizophrenia Research*. 153 (2014) 96-102.
47. Shapleske J., Rossell S.L., Chitnis X.A., Suckling J., Simmons A., Bullmore E.T., Woodruff P.W., David A.S. A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations // *Cereb Cortex*. 2002 Dec. 12(12):1331-41.
48. Sponheim S.R., Clementz B.A., Iacono W.G., Beiser M. // *Psychophysiology*. 1994 Jan. 31(1):37-43.
49. Stephan K.E., Friston K.J., Frith C.D. Davis K.L., Haroutunian V. Global expression-profiling studies and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder // *Lancet*. 2003 Sep. 6;362(9386):758.
50. Stephan K.E., Friston K.J., Frith C.D. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring // *Schizophr Bull*. 2009 May. 5(3):509-27.
51. Turetsky B., Cowell P.E., Gur R.C., Grossman R.I., Shtasel D.L., Gur R.E. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype // *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Dec. 52(12):1061-70.
52. Van Os J. Saliency syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? // *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Nov. 120(5):363-72.
53. Uhlhaas P.J., Singer W. High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia // *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Sep. 15(3):301-13.
54. Wang L., Joshi S.C., Miller M.I., Csernansky J.G. Statistical analysis of hippocampal asymmetry in schizophrenia // *Neuroimage*. 2001 Sep. 14(3):531-45. Shenton et al., 1992.
55. Winterer G., Egan M.F., Rädler T., Hyde T., Coppola R., Weinberger D.R. An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia // *Schizophr Res*. 2001 Apr. 49(1-2):129-43.



ВЫЗВАННАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПРИ ВОСПРИЯТИИ ФИГУР КАНИЗСА

*Миняева Н.Р.**, *Бутенко В.С.**, *Столетний А.С.**

НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана Академии биологии и биотехнологии
ЮФУ

Ростов-на-Дону, Россия
dangyen@mail.ru

Адаптивное поведение человека и животного в окружающей среде обеспечивается различными факторами, среди которых важное место занимает адекватное восприятие объектов внешнего мира. Зрительное восприятие является важнейшим элементом сложной системы, обеспечивающей построение внутренней модели окружающего мира, на основании которой человек определяет своё дальнейшее поведение. Для исследования вопросов, связанных с восприятием целостного объекта, эффективным методом, является использование фигур, формирующих субъективные контуры (например, фигуры Канизса) [4, 6, 8]. Необходимо также учитывать, что любая психическая деятельность человека осуществляется при постоянном взаимодействии обоих полушарий мозга, а межполушарный обмен сенсорной информацией способствует нормальному течению физиологических процессов [4]. Наиболее общий вывод о специализации каждого полушария состоит в том, что левое достаточно тесно связано с лингвистическими функциями, тогда как правое специализируется на реализации сложных зрительно-перцептивных процессов и анализе пространственных отношений между частью и целым.

Целью данного исследования является выявление параметров зрительных вызванных потенциалов (ВП), отражающих восприятие фигур с субъективными контурами (на примере фигур Канизса), а также определение характера межполушарных взаимодействий, формирующихся в процессе восприятия.

Испытуемые и методы

В обследовании приняли участие 8 здоровых мужчин (студенты и сотрудники ЮФУ), правой, в возрасте от 22 до 35 лет. Все они имели нормальное или



скорректированное до нормального зрение. В качестве зрительных стимулов использовались модифицированный треугольник Канизса, реальный треугольник и фигура контроля (не треугольник) (рис. 1).

Стимулы предъявлялись на экране монитора, расположенного на расстоянии 100 см от испытуемого. Время экспозиции каждого стимула – 200 мс, рандомизированный межстимульный интервал – 2–5 с, угловой размер фигур – 7 градусов. Количество реализаций каждого типа стимулов составляло от 30 до 40. Обследуемый располагался в свето-, звукоизолированной камере, в кресле и удобной позе. Ему предлагалось фиксировать взгляд в центре экрана, где находилась точка фиксации (крестик, в течение всего эксперимента). Длительность обследования составляла 20 минут.

ЭЭГ регистрировали монополярно от 10 отведений (F3, F4, P3, P4, T5, T6, O1, O2), с помощью усилителя биопотенциалов Нейровизор БММ («NEUROBOTICS», Москва). В качестве референтного использовался объединенный ушной электрод. Частота квантования сигналов по каждому из каналов составляла 1000 Гц. Полоса пропускания по каждому каналу составляла 0,1–300 Гц. Контроль глазных движений и артефактов осуществляли с помощью регистрации электроокулограммы ЭОГ.

Для анализа ВП отбирались безартефактные отрезки электрограмм, в которых удалялись частоты свыше 20 Гц. Эпоха анализа составляла 996мс, предстимульный интервал – 128 мс. ВП получали путем усреднения эпох для каждого типа стимулов – иллюзорный треугольник (1), контурный треугольник (2), не треугольник (3) для каждого обследуемого. Для идентификации компонентов рассчитывали обобщенные ЗВП по совокупной выборке (GrandAverage) во всех регистрируемых ЭЭГ отведениях. В результате анализа были выделены следующие компоненты ЗВП: P100 (70–100мс), N150 (125–175 мс), P200 (200–235мс), N400 (350–450мс).

Статистический анализ амплитуд выделенных компонентов ЗВП в интервалах: 0–100мс, 100–200 мс, 200–300мс, 300–400мс и 400–500мс осуществлялся в рамках процедур дисперсионного анализа (ANOVA), с помощью пакета прикладных программ Statistica 7. При величине $p \leq 0,05$ различия рассматривались как статистически достоверные, при $0,05 \leq p \leq 0,08$ – как существенные (констатирувалось наличие жесткого тренда).

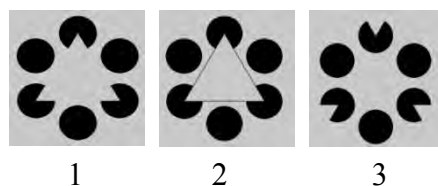


Рис. 1 Графическое изображение используемых в обследовании фигур (1- иллюзорный треугольник, 2- контурный треугольник, 3- не треугольник).

При сравнении ЗВП, зарегистрированных при восприятии иллюзорного треугольника и фигуры контроля, статистически значимые различия наблюдались во всех анализируемых временных периодах (табл. 1) и исследуемых областях. Полученные результаты согласуются с уже известными данными об увеличении амплитуды компонентов N150, P200 в ответ на предъявление иллюзорной фигуры, по сравнению с контрольной [3] в теменно-затылочных [3, 5, 6, 7, 8] и височных областях [2]. Присутствие достоверных статистических различий во фронтальных областях коры может свидетельствовать об их участии в формировании субъективных контуров, индуцируемых фигурами Канизса. Анализ различий более поздних компонентов ЗВП показывает, что их амплитуда в ответ на контрольную фигуру достоверно выше, чем на иллюзорную во всех анализируемых областях мозга (рис. 1, таблица).

Сравнение ЗВП, зарегистрированных в правом и левом полушарии (рис. 2), показало наличие существенной межполушарной асимметрии, сходным образом проявляющуюся как при восприятии фигуры треугольник, так и иллюзорной фигуры.

В большей степени эти указанные различия выражены для компонентов N150 и N400 в височных и теменных областях и проявлялись в преобладании амплитуды в отведениях правого полушария. Наиболее поздний компонент N400 демонстрировал повышение амплитуды в ответ на фигуру контроля по сравнению с иллюзорной.

Таблица

Сравнение	время/ отведение	0–100мс	100–200мс	200–300мс	300– 400мс	400–500мс
Иллюзорный треугольник – не треугольник	F3	F=5,03 p=0,024	F=16,49 p=0,0	F=141,8 p=0,0	F=39,97 p=0,0	F=403,19 p=0,0
	F4	-	F=13,37 p=0,0	F=262,7 p=0,0	F=49,29 p=0,0	F=276,82 p=0,0
	P3	-	F=15,9 p=0,0	F=17,82 p=0,0	F=63,29 p=0,0	F=48,83 p=0,0
	P4	-	-	-	F=44,16 p=0,0	F=6,86 p=0,008
	T5	-	F=4,43 p=0,035	F=8,32 p=0,0	F=17,56 p=0,0	F=29,33 p=0,0
	T6	-	F=17,33 p=0,0	F=7,75 p=0,005	F=6,5 p=0,01	-
	O1	F=6,88 p=0,008	F=15,91 p=0,0	F=35,67 p=0,0	F=90,41 p=0,0	-
	O2	F=4,53 p=0,033	-	F=9,09 p=0,002	F=27,12 p=0,0	-

Приведены только значимые различия

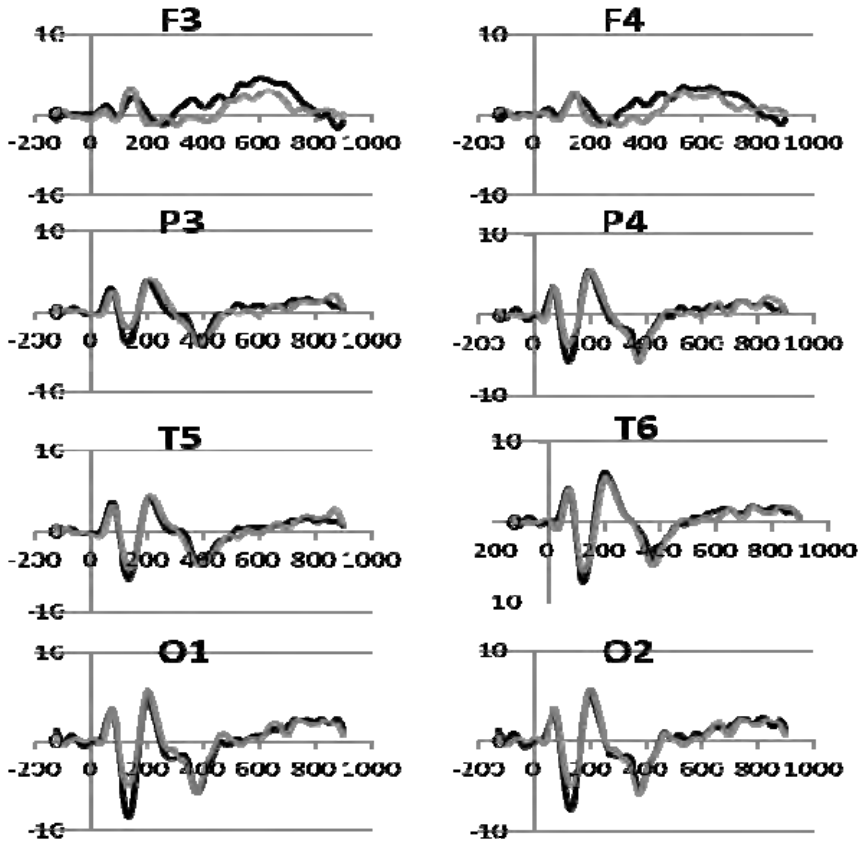


Рис. 2. Графическое изображение усредненных ЗВП (Grandaverage), зарегистрированных в ЭЭГ затылочных (O1, O2), височных (T5, T6), теменных (P3, P4) и лобных (F3, F4) областей коры в ответ на предъявление различных изображений. По оси ординат – амплитуда ЗВП, мкВ; по оси абсцисс – время, мс; черная линия соответствует ВП на иллюзорный треугольник, серая – на не треугольник

Согласно данным литературы и представлениям о межполушарной специализации [2, 3], правое полушарие является основным морфологическим субстратом первосигнальных, а левое - второсигнальных функций. Левое полушарие связано, преимущественно, с реализацией языковых и моторных программ, тогда как, правое, посредством психо-сенсорной функции, с пространственным мышлением и формированием когнитивных карт[1], что также подтверждается результатами наших исследований.

Таким образом, нами были получены новые эмпирические данные, свидетельствующие об участии передних областей коры головного мозга в процессе

формирования субъективных контуров. Указанный феномен до сих пор не был проанализирован в научной литературе и нуждается в дальнейшем изучении и анализе.

Литература

1. Голдберг Э. Управляющий мозг: Лобные доли, лидерство и цивилизация. Пер. с англ. Д. Бугакова. М.: Смысл. 2003. 335 с.
2. Зальцман А.Г. Особенности переработки зрительной информации в правом и левом полушарии головного мозга человека. Физиология человека. 1990. Т.16, №2. С.135-148.
3. Коршунова С.Г. Зрительные вызванные потенциалы на иллюзорные контуры (Квадрат Канизса) // Журн. высш. нервн. деятельности. 1998. Т.48, №.5. С. 807-814.
4. Эрднеева К.Г., Попова Р.Э. Функциональная асимметрия мозга как условия адаптации студента к учебной деятельности // Успехи современного естествознания. 2009. №1. С.64-67.
5. Brodeur M., Lepore F., Lepage M., Bacon B.A., Jemel B., Debruille J.B. Alternative mode of presentation of Kanizsa figures sheds new light on the chronometry of the mechanisms underlying the perception of illusory figures // Neuropsychologia. 2008. V.46. P.554-566.
6. Keane B.P., Joseph J., Silverstein S.M. Late, not early, stages of Kanizsa shape perception are compromised in schizophrenia // Neuropsychologia. 2014. V.56. P.302-311.
7. Stanley D.A., Rubin N. fMRI activation in response to illusory contours and salient regions in the human lateral occipital complex // Neuron. 2003. V.37. P.323-331.
8. Wu X., Zhang D. Early induced beta/gamma activity during illusory contour perception // Neuroscience Letters. 2009. V.462. P.244-247.

**МЕХАНИЗМЫ ПОСТУРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ
ИМИТАЦИОННЫХ ПОЗ
У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ БОРЦОВ
ГРЕКО-РИМСКОГО СТИЛЯ, ПРЕДПОЧИТАЮЩИХ
ЛЕВОСТОРОННЮЮ СТОЙКУ, В УСЛОВИЯХ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАТЕРАЛИЗОВАННЫХ
ВОЗМУЩАЮЩИХ ФАКТОРОВ**

Мишенин А.Ю.

Центр спортивной медицины ФМБА России,
Москва, Россия
au_mishenin@mail.ru

Введение

Профессиональная деятельность борцов-классиков в канве новой системы правил приобрела крайне напряженный в функциональном и технико-тактическом отношении характер. В связи с этими обстоятельствами назрела необходимость изыскания инновационных технологий, позволяющих оптимизировать тренировочно-соревновательный процесс в контексте экономизации функций с учетом индивидуальных нейро – и психофизиологических особенностей. Один из ведущих компонентов в технике греко-римской борьбы – способность к поддержанию вертикальной устойчивости в условиях действия различных процессуальных возмущающих факторов.

Борцовская стойка – частный специализированный пример асимметричной организации постурального контроля. Предпочтение правосторонней (правая нога – впереди) и левосторонней (левая нога – впереди) стоек – частная репрезентация индивидуальной латеральной организации головного мозга спортсмена. Принятие спортсменом в процессе схватки той или иной асимметричной стойки (в проекции на горизонтальную плоскость) приводит к формированию взаимно одноименной или разноименной стойки. В экстремальных условиях соревновательной схватки стойка носит константно-паттерновый характер в виде произ-

вольной или вынужденной смены борцовской стойки с переменной опорно-статичной и маневренно-мобильной нижних конечностей.

Асимметричность позы с большей опорой на одну из нижних конечностей, повороты корпуса, головы, расположение верхних конечностей детерминированы механизмами постурального контроля. Перечисленные факторы создают условия для проявления сенсорных асимметрий (зрения, кожно-мышечного и вестибулярного чувства) [1]. Морфофизиологические механизмы, определяющие стойку борца и ее динамику, в настоящее время не изучены. Возможно, одним из факторов формирования стойки является морфофункциональная асимметрия нижних конечностей. Асимметрия нижних конечностей имеет в практике спорта различные проявления: отличие силовых характеристик ног по интегральным оценкам, силы одноименных групп мышц на разных конечностях, координационные возможности и точностные действия. Общепринятым считается, что причиной двигательной асимметрии является различная роль правого и левого полушарий головного мозга в управлении движениями конечностей, а также специфика профессиональной деятельности спортсмена. Высказывается предположение, что правое полушарие головного мозга специализируется на позиционном пространственно-временном кодировании, а левое полушарие – на динамическом управлении траекторией движения [5].

Тренировочный процесс оказывает влияние на степень асимметрии в координационном и силовом отношении. При этом функциональная дифференциация нижних конечностей, проявляющаяся в специфике работы опорной и сканирующей конечности, всегда значительна и константна. Это позволяет автору предположить наличие физиологических механизмов, формирующих данную функциональную дифференциацию, в том числе – асимметрию распределения масс в теле человека во фронтальной плоскости.

Исследователи в области единоборств высказывают мнение, что пути нейтрализации фактора врожденной двигательной асимметрии (на примере практики бокса) следует искать в процессах адаптации к кинематическим условиям поединков, возникающим при формировании одноименной и разноименной взаимной стойки в проекции на горизонтальную плоскость [2].

В научно-методической литературе по греко-римской борьбе связь функциональной асимметрии нижних конечностей и механизмов организации стойки борца практически не освещается [3]. Но есть достаточные основания предполагать, что именно асимметрия двигательной деятельности нижних конечностей – один из ведущих факторов согласования работы мышечных групп, участвующих в формировании статодинамических элементов стойки. Данное формирование функциональных мышечных ансамблей возможно типировать как феномен сложных приобретенных автоматизмов, а факт асимметричности их выполнения является асимметрией сложного приобретенного автоматизма [4].

Изучение особенностей постурального контроля позволит проводить коррекцию процесса тренировки и совершенствование технико-тактических навыков в соответствии с индивидуальными преимуществами, свойственными борцам в той или иной стойке.

Цель исследования – сравнительный анализ особенностей постурального контроля в предпочитаемом и альтернативном вариантах имитационных вертикальных стоек с дополнительным максимальным поворотом головы (в шейном отделе позвоночника) в левую и правую стороны, при открытых глазах и максимальной содружественной девиации взора влево (вправо) – вверх у высококвалифицированных борцов, предпочитающих левостороннюю стойку. Данное положение является одним из элементов множества атакующих и защитных технических действий в греко-римской борьбе.

Испытуемые и методы

В исследовании применялся метод билатеральной компьютерной стабиллографии с применением стабиллоанализатора Стабилан – 01 (ОКБ Ритм, Таганрог) в условиях принятия испытуемыми модельных поз, имитирующих боевые стойки борцов. Параметры СКГ регистрировали для каждой стопы отдельно и интегрально для всего тела. При этом, две неподвижные стабиллоплатформы располагались соответственно положению нижних конечностей в имитационной стойке; на них выполнялись тесты, имитирующие стойку борца (без зрительной депривации) в предпочитаемом и альтернативном вариантах с поворотами головы и содружественной девиацией взора влево (вправо) – вверх.

Тест с поворотом головы выявляет динамику функции равновесия связанные с изменением кровообращения в вертебробазиллярном бассейне, когда при повороте головы можно судить об ухудшении гемоперфузии полушария, противоположного стороне ее поворота. Также необходимо учитывать и эффект рефлекса Магнуса – нарушение равновесия за счет поворота головы вправо или влево относительно продольной оси вызывает компенсаторное усиление тонуса разгибателей тех конечностей, в сторону которых повернута голова. В связи с этим представляется крайне важным решение вопроса влияния системы ориентации головы на процессы постурального контроля борцовской стойки с целью оптимизации двигательной деятельности.

В настоящее время считается, что влияние положения головы на процессы постурального контроля – результат взаимодействия системы стабилизации положения головы в пространстве и других систем контроля вертикальной устойчивости. Есть данные об устойчивой зависимости между колебаниями головы и смещениями центра тяжести тела [4].

Взаимные влияния систем постурального контроля зависят от условий поддержания вертикальной позы. В оптимальной ситуации вертикализации тела в той или иной позе система пространственной ориентации головы может выступать как стабилизирующая основа. Вероятно, пространственное положение головы и актуальное состояние проприорецепторного аппарата шеи, является одним из ведущих факторов системы постурального контроля и определяет стратегии регуляции вертикальной стойки.

Обследовано 19 высококвалифицированных борцов греко-римского стиля (1 ЗМС, 2 МСМК, 16 МС), предпочитающих левостороннюю стойку, в числе кото-

рых победители и призеры Чемпионатов Мира, Европы, России. Первичный анализ стадокинезиограмм (СКГ) для всего тела, а также отдельно для левой и правой ноги проводили по следующим классическим показателям: Q_x (мм) – среднеквадратическое отклонение центра давления (ЦД) во фронтальной плоскости; Q_y (мм) – среднеквадратическое отклонение ЦД в сагиттальной плоскости; LFS (1/мм) – длина пути ЦД за единицу площади (характеризует энергетическую стоимость поддержания позы) и одному векторному показателю - $KФР$ (%) (характеризует степень закрепощенности позы и скованности движений). Анализировали распределение массы тела на правую и левую опоры (P , кг). Материал обработан с применением статистической программы Stadia 6.0.

Результаты и их обсуждение

Анализ СКГ борцов-«левостоечников» показал, что как в предпочитаемой, так и в альтернативной стойке распределение масс опор было симметричным. Сравнение выборок параметров СКГ (подчиняющихся нормальному закону распределения) с помощью T -критерия Стьюдента для парных данных выявило достоверное ухудшение устойчивости в альтернативной стойке левой ноги (независимо от стороны поворота головы) по показателю Q_x . В альтернативной стойке обнаружено достоверное улучшение устойчивости правой ноги: а) при повороте головы влево по показателям – Q_x , $V_{ср.}$, I_v , $KФР$; б) при повороте головы вправо по показателям – Q_x , I_v . Показатель интегральной СКГ тела остался неизменным при повороте головы вправо, и улучшился при повороте головы влево по следующим показателям: $V_{ср.}$, I_v , OD , $KФР$.

В альтернативной стойке сравнение показателей СКГ при поворотах головы влево и вправо не обнаружило различий. Напротив, в предпочитаемой стойке зарегистрированы: а) отсутствие динамики показателей для левой ноги; б) ухудшение динамики по показателю Q_x при повороте головы вправо для правой ноги; в) ухудшение показателя OD для интегральной СКГ тела. Данные закономерности отражены на рис. 1-4.

Сравнение параметров СКГ в фоновой пробе с параметрами СКГ при поворотах головы вправо и влево (данные фоновой пробы приведены на рис. 5, 6).

Обнаружено, что поворот головы влево в альтернативной стойке влечет значительно менее выраженные изменения амплитудных характеристик СКГ (не выявлено различий в показателях левой ноги и интегральной СКГ тела; а показатели правой ноги обнаружили увеличение: $V_{ср.}$ – на 17%, I_v – на 15%, $KФР$ – на 9%, при этом показатель OD увеличился на 20%), чем характеристики СКГ в предпочитаемой стойке (так показатели СКГ левой ноги увеличились: $V_{ср.}$ – на 15%, OD – на 18%, $KФР$ – на 4%; показатели правой ноги также выросли: $V_{ср.}$ – на 24%, I_v – на 25%, OD – на 21%, $KФР$ – на 25%; подобная динамика была характерна и для интегрального показателя: Q_x – на 25%, $V_{ср.}$ – на 18%, I_v – на 17%, $KФР$ – на 28%).

Поворот головы вправо сопровождался следующими изменениями:

а) в предпочитаемой стойке обнаружилось увеличение показателей СКГ для левой ноги ($V_{ср.}$ – на 20%, I_v – на 23%, $KФР$ – на 13%) и для правой ноги (I_v – на

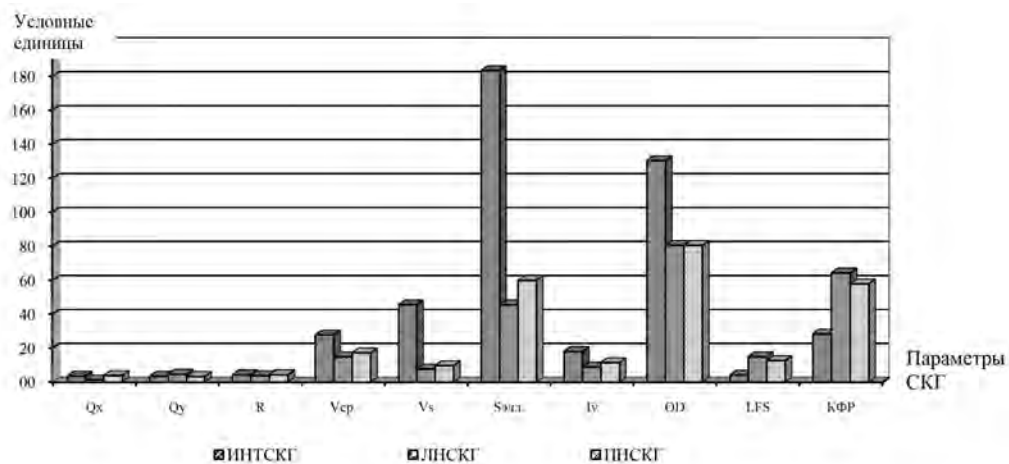


Рис. 1. Предпочитаемая стойка. Поворот головы влево

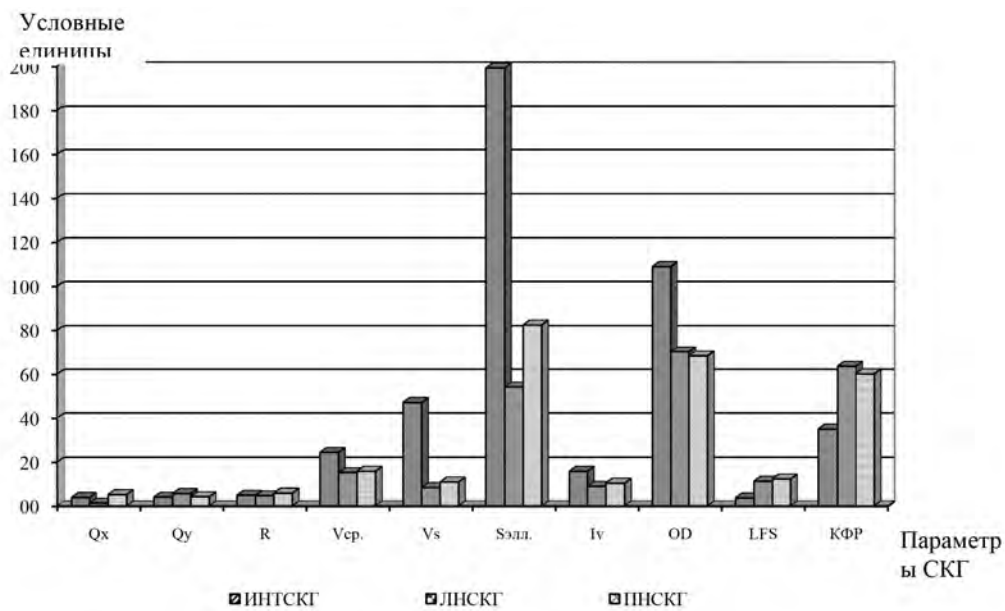


Рис. 2. Предпочитаемая стойка. Поворот головы вправо

10%, КФР – на 11%), показатель интегральной СКГ тела не обнаружил динамики;

б) в альтернативной стойке также зарегистрировано увеличение показателей для левой ноги (Vcp. – на 13%, Iv – на 19%, КФР – на 12%) и для интегрального показателя СКГ (КФР – на 19%), показатели СКГ правой ноги не обнаружили динамики.

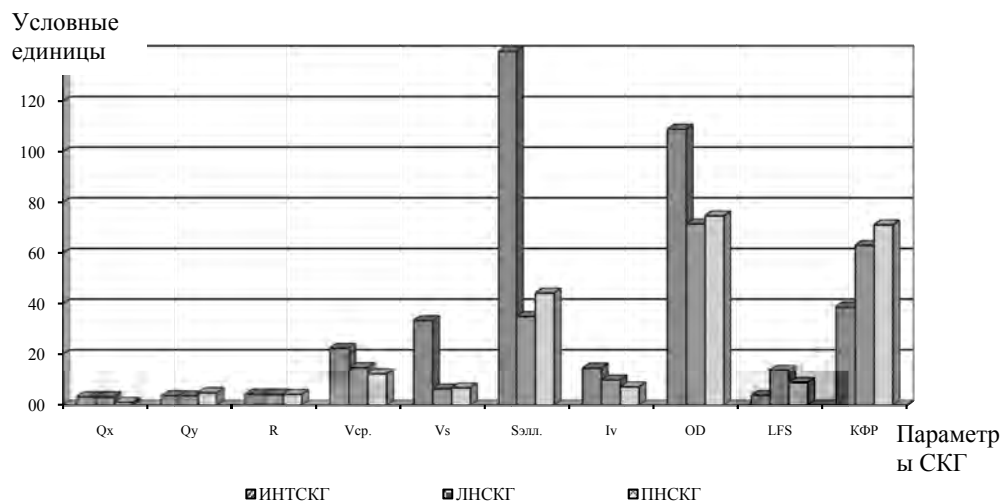


Рис. 3. Альтернативная стойка. Поворот головы влево

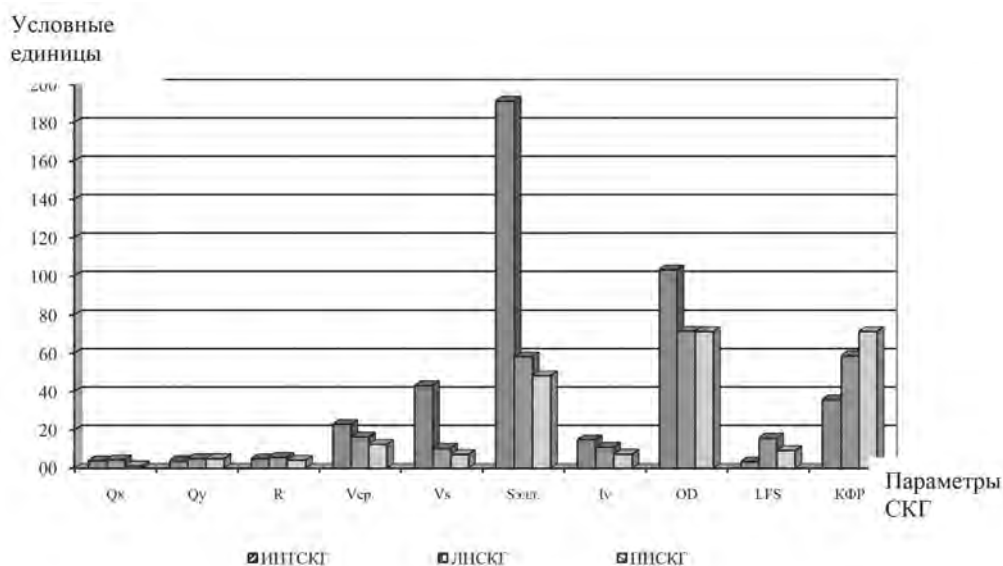


Рис. 4. Альтернативная стойка. Поворот головы вправо

Выявлены феномены влияния типологических положений головы на функционирование системы постурального контроля борца в условиях принятия модельной позы. Это определяется посредством динамики изменений амплитудных параметров колебаний проекции общего центра тяжести тела борца при различных положениях головы в пространстве.

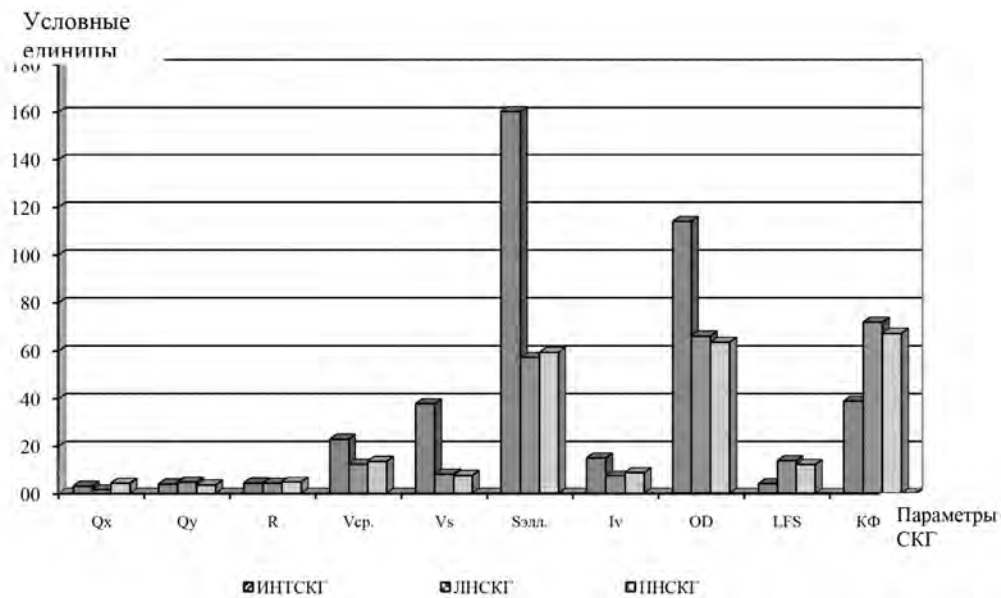


Рис. 5. Предпочитаемая стойка. Фоновая проба

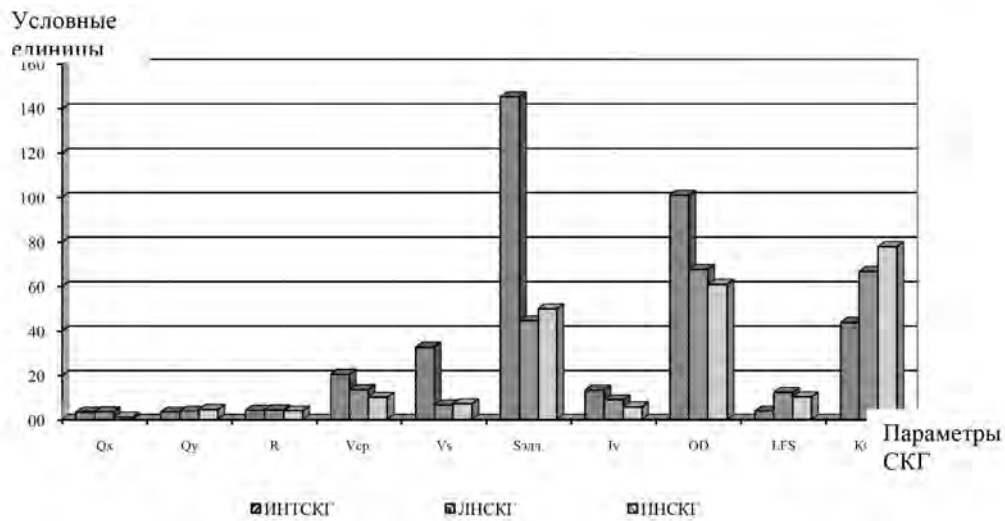


Рис. 6. Альтернативная стойка. Фоновая проба

Выводы

Установлено, что активность проприорецепторов мышц шеи увеличивает амплитуду колебаний общего центра тяжести тела человека и снижает эффективность работы системы постурального контроля. Установлено специфическое влияние заданных модельных положений головы на функционирование системы постурального контроля. Выраженные изменения в процессах регуляции вертикальной стойки борца при заданных специфических положениях головы связаны с рефлекторными влияниями от системы проприорецепторов мышц шеи, возникающими при изменении положения головы относительно туловища. Можно высказать предположение о преобладающем влиянии проприоцептивной афферентации в заданных модельных условиях.

Дальнейшие исследования будут направлены на выяснение особенностей физиологической регуляции сложных приобретенных автоматизмов в контексте асимметризации стойки борца и возможности использования этих закономерностей в практике спорта.

Литература

1. Бердичевская Е.М. Особенности постурального контроля у борцов греко-римского стиля, предпочитающих правостороннюю стойку // Физическая культура, спорт – наука и практика. – 2011. – № 4. – С. 31-36.
2. Близнюк А.А. Педагогическая проблема преодоления фактора двигательной асимметрии в ударных единоборствах с позиций кинематики // Физическая культура, спорт – наука и практика. – 2011. – № 3. – С. 6-10.
3. Денискина Н.В. Фронтальная устойчивость вертикальной позы человека: автореф. дисс. на соиск степени канд. биол. наук. – М. – 2009. – 27 с.
4. Левицкий А.Г. Управление процессом подготовки дзюдоистов с учетом уровня индивидуальной готовности к соревновательной деятельности: автореф. дисс. ... д-ра пед. наук. – СПб. – 2002. – 42с.
5. Naaland K.Y. Hemispheric specialization and functional impact of ipsilesional deficits in movement coordination and accuracy // Neuropsychologia. – 2009. – No. 8. – P. 59-67.



ВЛИЯНИЕ СВЕТОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ СТРУКТУРНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА У ПТИЦ

Моренков Э.Д.

МГУ имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет

Москва, Россия

emorenkov@mail.ru

Введение

Возрастающий, особенно в последние годы, интерес к использованию птиц в качестве объектов исследования структурных основ, нейронных механизмов и внешних проявлений функциональной межполушарной асимметрии можно объяснить тем, что правая и левая стороны мозга у пернатых обладают необычайно большими возможностями отдельного участия в процессах осуществления специфических форм восприятия, обучения, пространственной ориентации, коммуникации, организации весьма сложных когнитивных процессов и двигательных реакций в различных условиях среды. Этому способствуют выработанные в ходе эволюции, экологически обусловленные особенности строения паллиальных отделов мозга, отсутствие межполушарных комиссуральных связей, подобных мозолистому телу млекопитающих, а также латеральное расположение глаз, обладающих двумя областями острого зрения и возможностью широкого панорамного обзора, несмотря на ограниченность бинокулярности и подвижности глаз.

В результате адаптивных приспособлений мозга у птиц возникла возможность для одновременного анализа различных сенсорных сигналов и организации моторных команд в восходящих и нисходящих параллельных путях с двух сторон, что существенно увеличило суммарный объем обрабатываемой информации, а также скорость, точность и надежность решения различных задач как отдельными особями, так и их объединениями в пары, группы и стаи. Выраженная полушарная специализация предотвращает возникновение тормозных влияний, конкурентных отношений и дублирования функций обеих половин мозга. Наличие сенсорных, моторных и когнитивных асимметрий у большей части особей в сообществе способствует установлению стабильных ранговых отношений, поддержанию социальных взаимодействий, акустической и визуальной коммуникации, координации совместных действий при



добывании корма и защите от опасности. В результате повышается индивидуальная жизнеспособность птиц и общая приспособленность их сообществ к существованию в разнообразных условиях обитания – используются разные способы питания, защиты, локомоции и устройства гнезд.

Усиление поведенческой асимметрии коррелирует с агрессивностью и доминантным положением в групповой иерархии. Поэтому естественный отбор способствовал закреплению данного свойства на популяционном уровне, то есть у большинства особей в группах, относящихся к определенным видам птиц и других общественных животных, тогда как у представителей одиночных видов вариабельность показателей асимметрии зачастую столь велика, что приводит к ее проявлению лишь на индивидуальном уровне. Другими факторами, определяющими дирекциональность, степень ее выраженности и стабильность проявлений межполушарной асимметрии, являются условия развития, включающие внешние сенсорные воздействия и изменения гормонального статуса. Выяснение эффектов воздействия оптической стимуляции на формирование межполушарных отношений у птиц особенно актуально, поскольку зрение играет определяющую роль в их жизнедеятельности.

В связи с этим, в задачи данной работы входили систематизация и попытка обобщения многочисленных, но чрезвычайно разрозненных и нередко противоречивых литературных данных и некоторых собственных результатов сравнительного исследования реорганизации синаптических связей в паллиальных зрительных центрах и развития визуально обусловленной поведенческой латерализации при освещении эмбрионов и птенцов. Подобный комплексный подход должен способствовать разработке общей концепции относительно значения сенсорной стимуляции в раннем возрасте для инициации и дальнейшей динамики морфофункциональной асимметрии мозга.

Материалы и методы

В основных сериях исследований, проведенных с целью выяснения морфофункциональной организации асимметрии мозга птиц, ее возрастных изменений и адаптивных модификаций, в качестве основных модельных объектов были использованы куры, как представители выводковых видов. В предварительных сериях определялись эффекты раннего воздействия света на общее развитие эмбрионов и птенцов и функциональную специализацию правой и левой сторон мозга. Эмбрионы инкубировались в условиях темноты или освещения яиц люминесцентными лампами (100 лк) постоянно, в течение первой недели или в последние (19–21) дни. Контрольная группа цыплят содержалась до забора ткани на исследования в обычных условиях вивария. В экспериментах по обучению ограничение доступа зрительных сенсорных сигналов к обоим или одному из полушарий достигалось закрыванием глаз светонепроницаемыми колпачками сразу после вывода птенцов. В другой группе во время чувствительного периода для запечатления, приходящегося на 7–12 часы жизни, часть подопытных цыплят подвергалась воздействию яркого прерывистого освещения (100 лк), дважды по 40 мин, с процедурой импринтирования, заключающейся в предъявлении локальных стимулов, имеющих форму цветных шариков или куби-

ков с миниатюрной лампочкой внутри, мелькающей с частотой 3 гц. Спустя 0,5, 3 или 16-19 часов контрольным и опытным животным вводили нембутал (30 мг/кг) и производили перфузионную фиксацию через аорту 3% раствора параформа, с 1,5% глутаральдегида в 1М фосфатно-солевом буфере, pH 7,4. Для морфологического исследования использовались электронограммы ультратонких срезов через зрительные центры, полученные на электронном микроскопе JEM-100С после дофиксации параформ-глутаральдегидной смесью, дофиксации 4% четырехокисью осмия, с последующей дегидратацией, заливкой кусочков нервной ткани в эпон-аралдит и окраской уранилацетатом и свинцом. Дополнительно, в отдельных экспериментах, осуществляли забор для анализа ткани разных участков сетчатки и эпифиза. На основе большого числа измерений, произведенных в симметричных областях зрительной проекции в апикальном гиперпаллиуме (Ha), промежуточном медиальном мезопаллиуме (ИММ) и энтопаллиуме (Е) не менее, чем на 3-х животных, рассчитывали число синапсов на единицу площади (n), среднюю длину (L) ширину (w) постсинаптических утолщений и среднюю численную плотность везикул (v), прилежащих к пресинаптической мембране, с использованием программ статистического анализа и сравнения полученных результатов. Детальные описания применявшихся методов поведенческих и морфологических исследований и способов статистической обработки данных были опубликованы ранее [1, 2, 5].

Результаты и их обсуждение

В предварительных сериях наблюдений установлено, что освещение яиц в течение первой недели инкубации ведет к увеличению веса эмбрионов на 15–17%, а на 14-ый день они становятся тяжелее контрольных примерно на 1 г. Продолжение стимуляции до вылупления обеспечивало ускоренное втягивание желточного мешка, с заметным снижением количества остаточного желтка, возрастанием массы внутренних органов, концентрации углекислоты в воздушной камере и сокращением инкубационного периода на 3–5 часов. После освещения в предвыводной период, во время вылупления и в первые дни выращивания у цыплят отмечалось снижение пугливости, повышение точности клевания и ускорение формирования адекватных ориентировочных, пищевых и пассивно-оборонительных реакций, что способствовало набору массы тела, синхронизации развития и успеху выживания.

Более детальные исследования показали, что такая стимуляция приводит к усилению структурной асимметрии мозга и латерализованных форм поведения. Как видно на рис 1, 2, стимулирующие эффекты светового воздействия проявляются в процессе эмбрионального развития и после вывода цыплят отражаются в достоверном возрастании числа активных терминалей, а также длины и толщины постсинаптических уплотнений в единице площади срезов через Ha и Hv (ИММ). Эти структурно-функциональные изменения в большей мере выражены в левом полушарии, причем особенно значительны в Е, для которого характерны ускоренные темпы развития, по сравнению с Н. У большинства подвергнутых наблюдениям куриных эмбрионов, на ранних этапах развивалась генетически обусловленная predisposition к отклонению от симметричного положения в яйце, с тенденцией

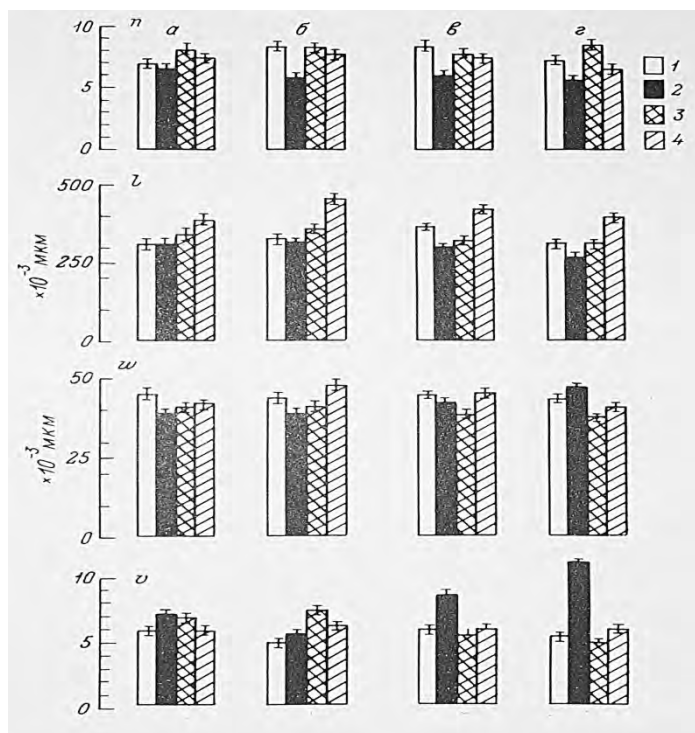


Рис. 1. Изменение морфометрических характеристик синапсов в Н (а, б) и М (в, г) правого (а, в) и левого (б, г) полушарий мозга цыплят, содержащихся на свету – 1, в темноте – 2, после стимуляции в яйце – 3 и после вылупления – 4.

к повороту головы вправо, что свойственно также человеческим эмбрионам с 15 недели гестации и новорожденным и, в дальнейшем, коррелирует с праворукостью.

Полной реализации такой возможности, до уровня 95%, способствовало

Периодическое включение освещения в дневное время на протяжении всего времени инкубации, тогда как в условиях постоянной темноты она реализовывалась лишь в 65% случаев. Освещение яиц только на начальной, зародышевой стадии (1–8 дни) также приводило к более выраженной, чем в темноте, позно-моторной асимметрии. Это

свидетельствует об усиливающем асимметрию эффекте эпигенетического фактора неспецифического воздействия проникающего через скорлупу и подскорлуповые оболочки диффузного освещения. В предвыводной период (20–21 дни), когда начинается дифференцировка фоторецепторов сетчатки, освещению подвергается правый глаз, обращенный вверх и наружу, тогда как левый глаз, обращенный к туловищу и желточному мешку и прикрытый крылом, оказывается не-

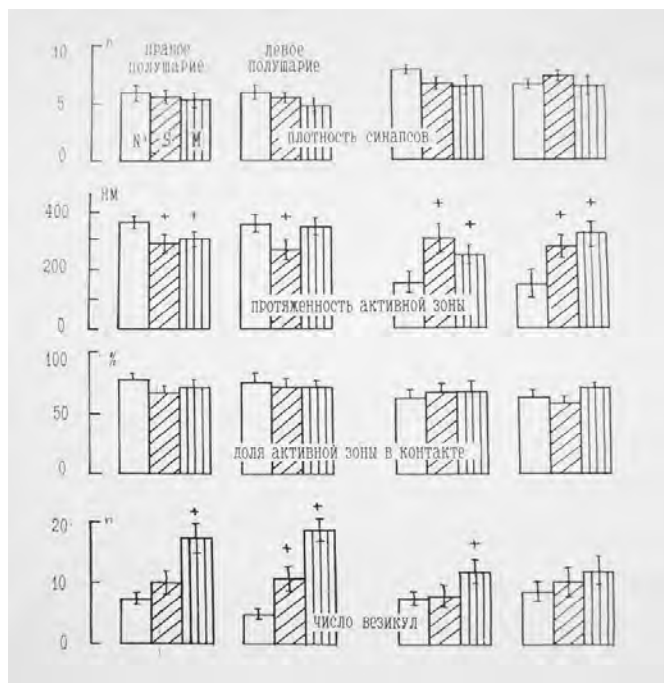


Рис. 2. Морфометрические характеристики синапсов в На (слева) и Е (справа) правого и левого полушарий мозга цыплят после вылупления при постоянной световой стимуляции эмбрионов (светлые столбики), освещении перед вылуплением (косая штриховка) и инкубированных в темноте (вертикальная штриховка).

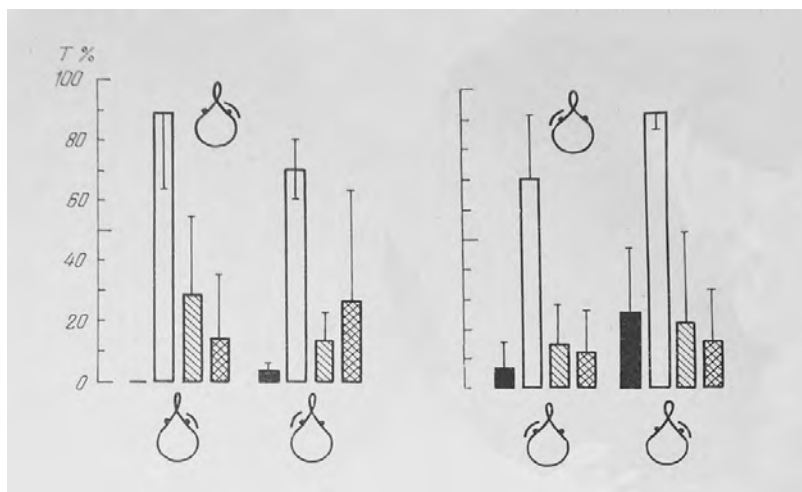


Рис. 3. Предпочтение монокулярно импринтированными цыплятами запечатленного стимула при тестировании с ипси- и контралатерального глаза

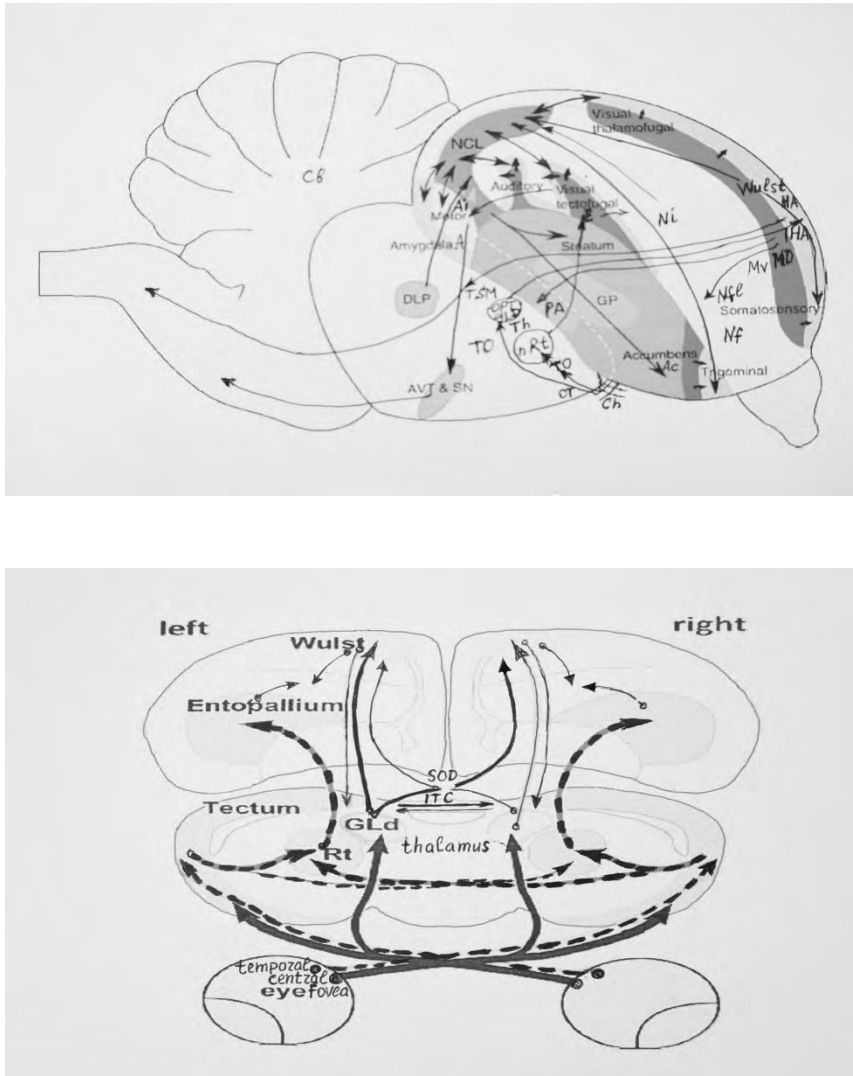


Рис. 4. Схемы связей между отделами зрительной системы птиц в сагиттальной (сверху) и фронтальной (снизу) проекции

доступным для света. В этих условиях, при проклеве скорлупы, птенец производит торсионные движения с поворотом против часовой стрелки. При вылуплении в условиях воздействия световых мельканий с частотой 3 гц, соответствующей частоте сердцебиений и локомоторных движений, эта моторика усиливалась. С этого времени активирующие влияния, которые поступают, преимущественно, от более развитой темпоральной зоны сетчатки правого глаза через тектум (ТО) и

круглое ядро (nR) в Е левого полушария, стимулируют нейроны и синаптические связи этой тектофугальной системы. Сигналы, поступающие по волокнам межтектальной комиссуры (ICo) на нейроны правого тектума, тормозят его активность и ведут к специализации правого полушария на контроле оборонительного поведения, пространственной ориентации и копуляции. Усиление латерализации после инкубации на свету обеспечивает также повышение скорости реакций приближения и следования цыплят за объектами запечатления, включая цветные шарики и кубики (рис. 3). У цыплят, инкубированных на свету, левое полушарие также оказывалось значительно эффективнее правого при выработке навыков различения объектов клевания по цвету, форме, ориентации и другим параметрам визуальных стимулов. При обучении цыплят с 2-дневного возраста дифференцированию цвета объектов клевания, при предъявлении стимулов в поле зрения правого глаза, относительно чаще регистрировались подкрепляемые кормом клевательные реакции. При тестировании способности к различению и склевыванию зерен, рассыпанных среди мелкого гравия, голодные цыплята, которые перед этим вылуплялись в условиях освещения, быстрее и точнее, чем после инкубации в темноте, выбирали гранулы корма из смеси с похожими, но несъедобными объектами. Возможность пользоваться при этом системой правого глаза–левого полушария обеспечивала большую успешность решения данной задачи, чем при использовании левого глаза. Однако, если в это время над головой птицы появлялся незнакомый объект, например, модель летящего хищника, то прекращение и возобновление пищевого поведения быстрее происходило при использовании левого глаза. После инкубации в темноте цыплята вообще не могли решать подобные задачи, требующие участия обоих полушарий в одновременном различении корма и отслеживании перемещений потенциально опасных объектов. Значительно облегчалась после освещения инкубируемых яиц и выработка тормозной реакции пассивного избегания, при которой цыплята начинали избегать клевания ранее привлекательных шариков определенного цвета, если они были смочены горьким на вкус раствором метилантранилата. Обучение оказывалось более успешным после закрывания светонепроницаемым колпачком правого глаза, чем левого. При тестировании реакции на новизну продолжительность замирания цыплят была большей после инкубации в темноте и демонстрации вызывающих испуг изображений хищника или человеческого лица перед левым глазом. Правое полушарие доминирует и при наблюдении за отношением других особей к отвергаемым раздражителям, благодаря обучению на основе подражания. Вероятно, существенным фактором, в этом случае, являлось преобладание бинокулярных зрительных проекций в правый Н, как видно на рис.4. Необходимость переключения зрительного внимания с глобальных топографических признаков окружающего пространства на локальные и, соответственно, с системы левого глаза–правого полушария на контралатеральную, по-видимому, соответствует смене мотивации с негативной на эмоционально положительную. На доминирование правого и левого полушарий при визуально обусловленных защитных и пищедобывательных реакциях, соответственно, указывает и отклонение головы вправо для направления левого глаза

на источник опасности, тогда как при рассматривании пищевых объектов правым глазом голова зачастую отклоняется влево.

Выявленная в данной работе модификация ультраструктуры паллиальных зрительных центров мозга цыплят под влиянием постоянных, прерывистых и мелькающих засветов, применявшихся в ходе инкубации яиц и в первые дни жизни, является одним из специфических проявлений индукции морфофункциональной асимметрии полушарий и общей акселерации развития, описанной ранее [1, 2, 7]. При визуальном импринтировании в первые часы после выхода из яйца происходит асимметричное увеличение синаптических структур, сначала в Е, и, затем в На и ИММ, с нарастанием электронной плотности, размеров шипиков, количества активных постсинаптических зон и числа везикул в пресинапсе.

Происходящая в норме, исключительно с правого глаза, естественная или искусственная фотостимуляция эмбрионов на поздних стадиях развития ведет к временному дисбалансу латерализации реакций на привлекающие внимание птенцов объекты при участии текто-и таламофугальной систем, соответствующих экстрастриарной и геникулостриарной зрительным системам приматов. Обнаружена возможность инверсии полушарной асимметрии у кур, перепелов и голубей, путем освещения левого глаза эмбриона вместо правого, после временного извлечения головы из яйца [3, 6]. После вывода птенцов из освещавшихся солнцем или лампами кладок отмечалось преимущественное развитие левой тектофугальной, а затем и правой таламофугальной зрительных систем. Способность к детектированию пищевых, объектов, конспецифичных и импринтируемых особей, более выраженная с правого глаза, нарастала до 3-недельного возраста, а затем асимметрия начинала снижаться. Соответственно, левый Е, по сравнению с правым, получает от ипсилатерального глаза относительно больший объем зрительной информации через перекрещенные текто-ротундные связи, что повышает возможность интеграции сигналов от обоих передних полей зрения [4].

После инкубации яиц в темноте у цыплят ретинальные проекции от сетчатки правого глаза, после полного перекреста, направляются почти исключительно в левый ТО и от него, через nRt, в Е с той же стороны. При этом переходящие справа налево связи ТО с nRt остаются такими же, как и идущие в обратном направлении (см. рис. 4, пунктир). Такие цыплята обладали низкими показателями доминирования, и поэтому доступ к корму был затруднен, а защитные реакции были ослаблены. Они были менее способными к поддержанию внимания на пищевых объектах с правого глаза и торможению ориентировочных реакций на новые, потенциально опасные раздражители, с левого глаза. Поэтому они клевали крошки на полу как спереди, так и правее и левее, в равном количестве

У цыплят, инкубированных на свету, при возможности рассматривать крошки и клевать их через небольшое круглое отверстие для головы, пищевая реакция контролировалась, в большей степени, левым полушарием, при наблюдении с правого глаза, поэтому они склевывали больше крошек с левой стороны [3, 9]. При тестировании с левого глаза, в правом полушарии, осуществлялась только грубая дифференцировка зрительных признаков пищевых или ассоциируемых с

ними объектов, но лучше обеспечивалось привлечение внимания к потенциально опасным объектам, таким, как хищники или препятствия и осуществление избежательных реакций. В зрительном контроле этой функции, как показали эксперименты с локальным электролитическим повреждением паллиальных структур, преимущественное участие принимают нейроны первичной проекционной зоны зрения в Н и ассоциативной зоны в М. При монокулярном наблюдении за объектами в процессе дифференцировочного обучения с пищевым подкреплением, проявлялось доминирование тектофугальной системы левого полушария, что обеспечивало сравнительно более успешное решение предъявляемых с правого глаза задач. Если при обучении один из стимулов предъявлялся только левому глазу, то при раздельном тестировании с каждого глаза не удавалось выявить достоверных различий в реакциях [8]. Это подтверждает мнение о преобладании бинокулярных проекций в левый Е, в основном, контролирующей реакции приближения, нападения и клевания [6].

Выводы

Полученные в работе результаты свидетельствуют о высокой степени полушарной специализации и морфо-функциональной пластичности асимметрично организованной зрительной системы птиц.

Литература

1. Петрова Л.П., Моренков Э.Д. Ультраструктурные особенности синапсов при выработке реакции пассивного избегания и импринтировании у цыплят // Журн. эвол. биох. и физиол. – 1993. – Т. 29, №5. – С.586-590.
2. Тихонов А.В., Моренков Э.Д., Фокин С.Ю. Поведение и биоакустика птиц. – Изд. Моск. Ун-та. – 1988.
3. Chiandetti C., Gallussi J., Andrew R. Early light stimulation suggests a second route to cerebral activation in vertebrates // Sci. Rep. – 2013. – V.3, No. 2701. – P.1-7.
4. Gunturkun O., Nahmann U. Functional subdivisions of the ascending visual pathways in the pigeon // Behav. Brain Res. – 1999. - V.92, No.2. – P.193-201.
5. Popov V.I. et al. Three-dimensional ultrastructural and immunohistochemical study of immature neurons in the rat dentate gyrus // Biophysics. – 2009. – V.542, No.4. – P.497-512.
6. Rogers L.J., Andrew R. Comparative vertebrate lateralization. Cambr. Univ. Press. – 2002.
7. Stewart M.G. et al. Structural asymmetry in the thalamofugal visual projection in 2-day old chicks // Dev. Brain Res. – 1992. – V.585. – P.381-385.
8. Valencia-Alfonso C.E., Verhaal J., Gunturkun O. Ascending and descending mechanisms of the visual lateralization in pigeons // Phil. Trans R. Soc. B. – 2009. – V. 364. – P. 956-963.
9. Vallortigara G., Cozzutti C., Tommasi L. Opposite left-right specialization for the lateral and frontal visual hemifield in the domestic chick // Curr. Biol. – 2001. – V.1. – P.29-33.

ХАРАКТЕР РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЛЕВОРУКИХ И ПРАВОРУКИХ ДЕТЕЙ 7–8 ЛЕТ

*Николаева Е.И. *, Вергунов Е.Г.**, Добрин А.В. ****

*Петербургский государственный университет путей сообщения
Императора Александра I, Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена,

**НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН,

***Елецкий государственный университет им. И.А. Бунина,
Санкт-Петербург, Новосибирск, Елец, Россия
klemtina@yandex.ru

Известно, что кардиологические заболевания чаще встречаются у людей, имеющих выраженное предпочтение правой стороны в сенсорной и моторной сфере. Более того, в некоторых областях Российской Федерации, где практически не встречаются такие заболевания, а уровень холестерина в крови у жителей существенно ниже статистических данных для других регионов, число леворуких жителей превышает число праворуких [14].

Было высказано предположение, что такие различия в заболеваемости объясняются особенностям вегетативной регуляции сердца у людей с разным типом профиля функциональной сенсомоторной асимметрии: у людей с выраженными правыми предпочтениями в сенсорной и моторной сфере центральный уровень регуляции располагается только в правом полушарии, тогда как у людей с выраженными левыми предпочтениями – в двух полушариях. В процессе адаптации или при стрессе активируется правополушарный центр, который постоянно подстегивает симпатическую регуляцию сердечной деятельности, что может привести ее к срыву. У людей с предпочтением левой стороны при переходных состояниях правополушарная активация менее выражена, что и обуславливает изменения вариабельности сердечного ритма в пределах адаптационного ресурса [1].

Встает вопрос, насколько рано проявляются различия в центральной регуляции сердца? Можно ли различия в регуляции обнаружить у детей в начальной школе как раз в тот период, когда у них происходит адаптация к школьному обучению?

Для ответа на поставленный вопрос было обследовано 150 школьников 7–8 лет, 86 мальчиков (средний возраст $7,27 \pm 0,45$ лет) и 64 девочки (средний возраст

7,19±0,39 лет). Условием включения в эксперимент было наличие синусного сердечного ритма, отсутствие хронических заболеваний и письменное разрешения родителей на проведение исследования с объяснением того, что будет проводиться на каждом этапе исследования. Дети, родители которых не дали разрешение на обследование, в нём не участвовали.

Первоначально с помощью совокупности проб был оценен профиль функциональной сенсомоторной асимметрии [4]. Для ограничения размерности анализируемого пространства данных (отбора наиболее значимых переменных) нами был проведён факторный анализ методом главных компонент. Из всех показателей профиля функциональной сенсомоторной асимметрии факторный анализ выявил значимые корреляции только между «ведущей рукой» и показателями variability сердечного ритма. Поэтому в дальнейшем мы будем описывать лишь этот параметр («ведущая рука»).

Запись variability сердечного ритма проводилась индивидуально и состояла из трех этапов. Для регистрации сердечного ритма электроды накладывались на руки ребёнка в области запястий, контактной площадкой с внутренней стороны. Кожу в месте контактов обильно смачивали водой. Ребёнок находился в состоянии покоя, в положении «сидя». На каждом этапе производилась запись 300 R-R интервалов (этого достаточно для оценки спектра медленных и быстрых волн сердечного ритма). На первом этапе – запись R-R интервалов в состоянии оперативного покоя, на втором этапе – в процессе припоминания ребёнком ситуаций поощрения, осуществляемых родителями в семье, на третьем – при припоминании ситуаций, связанных с наказанием. Ответы детей фиксировались в протоколе. Вопросы для беседы были взяты из опросника Е. И. Николаевой [5]. Частота сердечных сокращений детей этого возраста достаточно велика (около 80–100 ударов в минуту), поэтому все обследование, начиная с наложения электродов и заканчивая записью ответов, составляло 8–10 минут. Анализ вариации сердечного ритма производился для каждой из трёх записей отдельно.

Создание условий для возникновения эмоциональной ситуации крайне сложно, особенно для детей. Разговор о наказании и поощрении не предполагает исследование реальной ситуации в семье, но лишь выявление представления ребенка об этом. Доказано, что именно представления о ситуации вызывают у ребенка эмоциональные переживания [9]. Более того, в этом случае ребенок припомнит ситуацию настолько, насколько ему позволят его резервные возможности, то есть наиболее травмирующие обстоятельства он неосознанно упускает [5]. Поскольку в нашей выборке не было детей, которых наказывали физически, можно предположить, что уровень эмоциональной активации соответствовал умеренному. Данная процедура исследования позволяла оценить как переход регуляции от спокойного бодрствования к эмоциональному состоянию, так и переход от эмоционального состояния одной валентности к другой.

Длительность сердечного цикла принято определять как разность времени между двумя R-пиками на ЭКГ (R-R интервал). Но в обработку поступают не все R-R интервалы, а только те, что соответствуют определённым требованиям, и та-

кие R-R интервалы называются N-N интервалами. Есть перспективные методики, которые анализируют субфазы R-R интервалов, но в общем случае для анализа variability сердечного ритма используют полные R-R интервалы. Согласно требованиям стандарта [11], сырая запись ЭКГ нуждается в постобработке. На первом этапе постобработки просматриваются все записи ЭКГ вручную на предмет технических артефактов. К ним относят ошибки выделения QRT-комплексов (лишние или пропущенные метки R-пиков). Исправления выполнялись вручную, так как автоматическая отбраковка технических артефактов нарушает естественную последовательность R-R интервалов [13].

На следующем этапе постобработки выявлялись физиологические артефакты. К ним относят экстрасистолы и проявления аритмии (единичные R-Ринтервалы, которые резко отличаются по своей длине от соседних). Но если в случае технического артефакта достаточно переместить отметку R-пика на верное место в ЭКГ (если это сделать нельзя, то для данных условий исследования этот аппаратно-программный комплекс не подходит, надо использовать другой), то с физиологическими артефактами дело обстоит сложнее.

Последствия автоматического удаления и технических, и физиологических артефактов одни и те же – чем больше таких нарушений естественного потока сигналов, тем больше сомнений в достоверности результатов анализа variability сердечного ритма. Поэтому при наличии физиологических артефактов следует признать, что такой обследуемый в данных условиях показывает нарушения ритма сердца (это не медицинский диагноз, а нарушение условия применимости variability сердечного ритма в конкретном случае). У нас таких случаев не было. Для единичных физиологических артефактов допускается редуцирование длин их R-R интервалов, например, с помощью интерполяции различными методами [12].

Анализ результатов (табл. 1) показал, что значимое различие между группами показано для соотношения медленных и быстрых волн сердечного ритма (LF/HF). Однако внутри группы у леворуких детей различия в трёх ситуациях были только для длины R-R интервалов, которая различалась в фоне и при припоминании ситуаций поощрения ($p=0,032$). У детей со смешанной рукостью (которые одни пробы выполняли одной рукой, а другие – другой) различия в длине R-R интервалов были как между фоном и припоминанием поощрения ($p=0,004$), так и между фоном и припоминанием наказания ($p=0,007$). Различия были также для соотношения медленных и быстрых волн при сравнении LF/HF в фоне и при припоминании наказания ($p=0,032$). При сравнении трех экспериментальных ситуаций в группе праворуких детей оказалось, что, как и в других группах, различия обнаружены для длин R-R интервалов между фоном и поощрением ($p \ll 0,0001$), а также между фоном и наказанием ($p \ll 0,0001$). При анализе соотношения LF/HF различия обнаружены только для ситуаций, в которых припоминалось поощрение ($p=0,020$).

Анализ нестационарных участков сердечного ритма предполагает использование нелинейных методов. При этом хаотичности сердечного ритма сопутствует его высокая variability, а увеличению ригидности сердечного ритма – увеличение количества (и длин) повторяющихся групп R-R интервалов [1, 11, 2, 6

и др.]. Хаотичность здесь следует понимать не как нечто неупорядоченное, а в математическом контексте – как некий порядок без очевидной периодичности. При нормативном протекании процесса сердечный ритм хаотичен, то есть нельзя дать прогноз состояния сердечно-сосудистой системы на сколь угодно большой отрезок времени, даже если были бы её законы точно описаны с помощью дифференциальных уравнений. И даже более того, мы не смогли бы записать в конечном виде решение такой системы дифференциальных уравнений. Однако можно воспользоваться методами анализа динамических (нелинейных) систем.

Как и другие физиологические процессы в организме, сердечный ритм может быть описан с помощью вектора результатов измерений, который последовательно выстроен по времени. Когда мы производим регистрацию ЭКГ, то на выходе получается одномерный сигнал (длины R-R интервалов), изменения которого имеют сложную закономерность. Однако в рамках варибельности сердечного ритма есть как процессы различной периодичности, так и нелинейные и хаотические колебания. Особенностью такой сложной системы является многомерность (большое число степеней свободы).

А. Пуанкаре использовал при анализе подобной нелинейной динамики систем метод восстановления траектории всей системы по одномерному массиву данных. Этот метод заключается в изучении геометрического построения двумерного сечения аттрактора (точки притяжения) орбит динамической системы [7].

С помощью этого метода А. Пуанкаре описал классические аттракторы (центр, фокус, узел седло), а также предсказал наличие странных аттракторов для случая, когда две прямые, проходящие через центр седла, имеют бесконечное множество пересечений друг с другом.

Таблица 1
Спектральный анализ сердечного ритма у детей 7–8 лет с различными типами рукости (среднее значение и стандартное отклонение)

Показатель	этап	Рукость		
		левая	смешанная	правая
Средний R-R интервал (мс)	0	751,25±173,52*	727,15±147,25*	701,28±117,39*°
	+	733,45±166,55	715,84±159,91	670,21±110,30
	-	731,47±191,67	710,59±143,64	656,78±136,03▲
	+	2269,11±2249,23	1605,63±1818,53	1692,34±1778,05
	-	2191,97±2103,61	1822,24±1762,28	1634,87±1565,61
LF/HF(мс ²)	0	2,60±2,22	1,96±1,55°	1,46±1,58*▲
	+	2,72±2,18	2,29±2,29	1,79±1,44▲
	-	3,22±2,59	2,33±1,90	1,83±1,72▲

▲ различия психофизиологических показателей у леворуких и праворуких детей с уровнем значимости $p \leq 0,05$; *значимые различия внутри группы между фоном и ситуацией припоминания поощрения; °значимые различия внутри группы между фоном и ситуацией припоминания наказания, W-критерий Вилкоксона.

Для анализа variability сердечного ритма используют не сами траектории [10], а облако рассеяния R-R интервалов (эллипс разброса). Его точки строятся так [3]: координата по оси X – это значение очередного RR интервала (RR_n), а по оси Y – это значение следующего за ним R-R интервала (RR_{n+1}). Если variability нет, то $RR_n = RR_{n+1}$, и эллипс вырождается в диагональ из левого нижнего угла в правый верхний угол, которая носит название «линия соответствия». Сам эллипс разброса описывается полуосями [18]:

- SD1, стандартное отклонение короткопериодических вариаций ($SD1^2 = \frac{1}{2} \times SDDS^2$), ось SD1 перпендикулярна линии соответствия (для стационарных рядов $SDDS = RMSSD$);

- SD2, стандартное отклонение долгопериодических вариаций ($SD2^2 = 2 \times SDNN^2 - SD1^2$), ось SD2 сонаправлена с линией соответствия.

Статистический смысл облака рассеяния в том, что в эллипс разброса с полуосями $1,96 \times SD1$ и $1,96 \times SD2$ попадает 95% точек на графике [8]. При этом если эллипс разброса R-R интервалов более вытянут по оси SD2, то в этом состоянии сердечный ритм испытуемого более ригиден, если эллипс более вытянут по оси SD1 – более вариабелен.

Д. Рюэль и Ф. Такенс [16] предположили, что аттракторы можно изучать с помощью сечения различных размерностей. В 1980 году Н. Паккард с коллегами [15] предположили (и это математически год спустя доказал Ф. Такенс), что для восстановления D-мерного аттрактора траектории динамической системы достаточно сечения размерностью $M = 2 \times D + 1$, а в качестве координат могут выступать само значение и производные (первая, вторая и т.д.).

Оценку числа измерений аттрактора можно получить разными способами, например, методом ложных соседей или корреляционной размерности [18]. При этом Ф. Такенс [17] предложил метод восстановления аттрактора на основе сечения по «запаздывающим координатам». Для построения трехмерного сечения по «запаздывающим координатам» Ф. Такенс берёт значения изучаемой переменной с запаздыванием: X_n, X_{n+1}, X_{n+2} . Из этих значений образуются группы: (X_1, X_2, X_3) , (X_2, X_3, X_4) ... и по этим координатам последовательно строится траектория точек в фазовом пространстве вложения. Очевидно, что проекции сечения по запаздывающим координатам на каждую из плоскостей – это сечения Пуанкаре плоскостями XY, XZ, YZ. Графическое изображение траекторий состояний изучаемой динамической системы показывает орбиты аттракторов, которые в 3D имеют больше форм, чем описано А. Пуанкаре (линии траекторий могут переплетаться друг с другом в пространстве). Так путем восстановления орбит динамической системы решается (геометрически) система дифференциальных уравнений методом конечных разностей.

Сравнение траекторий сердечного ритма у детей между состоянием оперативного покоя и при воспоминании о поощрении представлено на рис. 1 и 2. Из их анализа следует, что траектории сердечного ритма праворукого ребёнка качественно отличаются от траекторий леворукого. В частности, сердечно-сосудистая система леворукого ребёнка меньше времени находилась в переходных состоя-

ниях (узкий «хобот торнадо» орбит в диапазоне 500–700 мс, достаточно переменные орбиты в центре облака, рис. 1), чем у праворукого ребенка. В диапазоне 500–600 мс траектории праворукого ребенка (рис. 2) похожи на систему колец, «хобот торнадо» широкий и плотный, а в центре – резкое отличие концентрации орбит при воспоминании о поощрении (более ригидный сердечный ритм) от орбит в состоянии оперативного покоя (более переменный сердечный ритм).

Сравнение орбит сердечного ритма (рис. 1 и 2) также показывает, что даже в состоянии оперативного покоя распределение длин R-R интервалов отличается от нормального, в том числе не является одномодальным. Это накладывает серьезные ограничения на применение методов параметрической статистики для обработки изменчивости сердечного ритма, но не препятствует использованию нелинейных показателей.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что при припоминании эмоциональной ситуации у леворукого ребенка с изменения сердечного ритма находятся в пределах адаптационного ресурса (отсутствуют значимые сдвиги в соотноше-

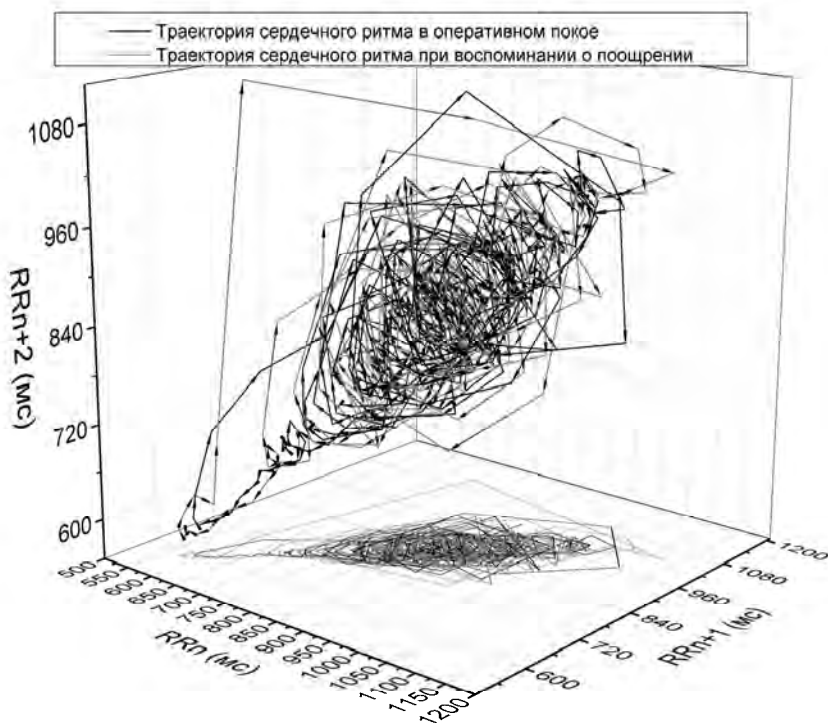


Рис. 1. Графическое изображение траекторий сердечного ритма в фазовом пространстве вложений длин R-R интервалов у леворукого ребенка в ситуации припоминания поощрения относительно состояния оперативного покоя

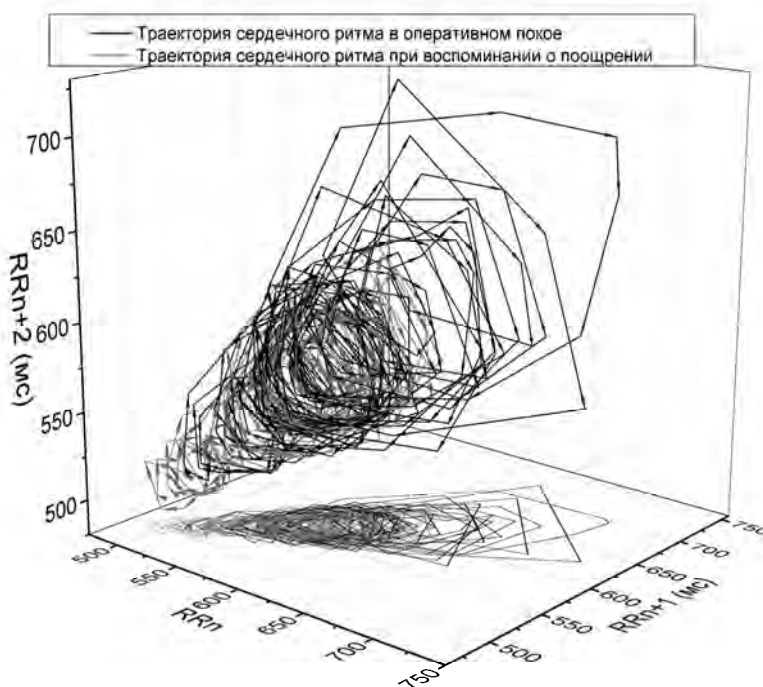


Рис. 2. Графическое изображение траекторий сердечного ритма в фазовом пространстве вложений длин R-R интервалов у **праворукого ребенка** в ситуации припоминания поощрения относительно состояния оперативного покоя

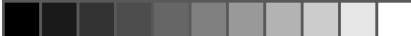
нии симпатической и парасимпатической регуляции сердца в трех ситуациях эксперимента). У праворукого ребёнка, напротив, изменения в регуляции сердечного ритма выходят за пределы адаптационного ресурса (есть значимые различия в соотношении LF/HF между состояниями при припоминании ситуации поощрения и оперативного покоя). Мы показали, что нелинейный анализ variability сердечного ритма эффективно выявляет различие в изменениях регуляции сердечного ритма у право- и леворуких детей. Более того, уже в 7–8 лет у детей регуляция сердечного ритма при переходе от оперативного покоя к эмоциональному состоянию связана с разными механизмами центральной регуляции.

Литература

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997.
2. Variability сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования // Вестник аритмологии.1999. Т.11. С. 53–57.

3. Вергунов Е.Г., Николаева Е.И. Оценка психофизиологической стоимости креативности в междисциплинарных исследованиях // Вестник психофизиологии. 2014. Т. 1. С. 74–82.
4. Николаева Е.И. Леворукий ребенок: диагностика, обучение, коррекция. Учебно-методическое пособие. Рекомендовано УМО РГПУ. СПб: Изд-во Детство-Пресс, 2005. 127 с.
5. Николаева Е.И. Сравнительный анализ представлений детей и их родителей об особенностях поощрения и наказания в семье // Психология. Журнал высшей школы экономики. 2006. Т.3. №2. С. 118-125.
6. Николаева Е.И., Вергунов Е.Г. Прогноз «физиологической стоимости» эффективности процесса обучения у старших школьников // Психология образования в поликультурном пространстве. 2013. Т. 1 (№ 21). С. 47–53.
7. Пуанкаре А. О кривых, определяемых дифференциальными уравнениями: пер. с франц. – М.: ОГИЗ, 1947. 392 с.
8. Atkinson G., Nevill A.M. Statistical Methods For Assessing Measurement Error (Reliability) in Variables Relevant to Sports Medicine // Sports Med. 1998. V. 26 (4). P. 217-238.
9. Bohanek J.G., Fivush R., Walker E. Memories of positive and negative emotional events // Appl. Cognit. Psychol. 2005.V.19. P. 51-66.
10. Brennan M., Palaniswami M., Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability // IEEE Trans Biomed Eng. 2001. V. 48 (11). P. 1342-1347.
11. Malik M. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. 1996. V. 93 (5). P. 1043-1065.
12. Mateo J., Laguna P. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal // IEEE Trans Biomed Eng. 2003. V.50(3). P. 334-343.
13. Mitov I.P. A method for assessment and processing of biomedical signals containing trend and periodic components // Med Eng Phys. 1998. V. 20(9). P. 660-668.
14. Nikolaeva E.I., Oteva E.A., Leutin V.P. Maslennikov V.V, Nikolaeva A.A. Relationships between left hemisphere predominance and disturbances of lipid metabolism in different ethnic groups // International Journal of Cardiology. 1995. V.52, N3. P. 207-211.
15. Packard N.H., Crutchfield J.P., Farmer J.D., Shaw R.S. Geometry from a time series // Phys. Rev. Lett. 1980. V. 45. P. 712-716.
16. Ruelle D., Takens F. On the nature of turbulence // Communications in Mathematical Physics. 1971. V. 20 (3). P. 167-192.
17. Takens F. Detecting strange attractors in turbulence // Lecture Notes in Mathematics. 1981. V. 898. P. 366-381.
18. Tarvainen M.P., Niskanen J.P., Lipponen J.A., Ranta-Aho P.O., Karjalainen P.A. Kubios HRV – heart rate variability analysis software // Comput Methods Programs Biomed. 2014. V. 113 (1). P. 210-220.

Работа поддержана грантом РГНФ № 14-06-00195.



СПЕЦИФИКА ЛАТЕРАЛЬНЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВАМИ

*Николаева Е.И. *, Грекова Е.Н.***

*Петербургский государственный университет путей сообщения
Императора Александра I; Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург; **Мурманский областной
психоневрологический диспансер, Центр психотерапевтической помощи для
детей и подростков, Мурманск, Россия,
klemtina@yandex.ru

Подростковый возраст особенно чувствителен к любым негативным проявлениям, которые в конечном итоге могут привести к психосоматическим проявлениям [1]. Современные данные свидетельствуют о достаточно большом числе нездоровых детей [2] и о еще большем числе болеющих подростков [12]. Показано, что резкое ухудшение здоровья происходит в 7 классе и достигает пика в 9 классе, что связано с подготовкой к экзаменам и резким увеличением разнообразия невротических проявлений. Увеличение числа хронических заболеваний происходит за счет роста заболеваний органов пищеварения (первое ранговое место), заболеваний костно-мышечной системы и зрительного анализатора [12]. Современный государственный стандарт образования требует от школы не только качественного обучения учащихся, но и сохранение их здоровья. Известно, что любое лечение не может привести к полному выздоровлению, а потому профилактика всегда более эффективна, чем лечение активно разворачивающегося заболевания. Однако профилактика требует поиска ранних признаков заболевания или описания личностных характеристик, которые с большей или меньшей вероятностью приведут к развитию определенного заболевания.

Теоретической и методологической основой предположения о связи личностных особенностей человека с наиболее вероятным заболеванием является представление о механизмах активации стрессовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы человека и индивидуальных особенностях ее реагирования. Так, люди типа А, часто раздражающиеся и гневливые, включают стрессовую систему существенно чаще, чем другие, и дольше других сохраняют ее в состоя-



нии активированности, следствием чего становится развитие сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Г. Айзенк также пытался определить тип людей, имеющих большую вероятность заболеть раковыми заболеваниями, однако его исследование было подвергнуто существенной критике в связи с методическими неточностями [13].

Другим основанием для поиска признаков развития будущего заболевания может быть функциональная асимметрия мозга [5]. Показано, что в процессе адаптации или стрессовых ситуациях наблюдается активация правого полушария головного мозга, в котором расположены высшие центры вегетативной регуляции. Чрезмерная активация этих центров при частой смене условий существования, например, при вахтовом методе труда, ведет к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [15]. При этом у жителей Крайнего Севера, где обнаружено до 80% леворуких людей, сердечно-сосудистые заболевания практически не встречаются, а уровень холестерина в крови у них существенно ниже по сравнению с таковым у жителей средней полосы России. Это объясняется тем, что у леворуких людей возможно наличие двух центров вегетативной регуляции, ответственной за работу сердца, а потому активация правого полушария при стрессе не ведет к увеличению нагрузки на сердечно-сосудистую регуляцию [16].

У людей с выраженными левыми признаками в сенсорной и моторной сфере выявлена более высокая вероятность развития невротических изменений в ответ на воздействие стрессора [4]. Это обуславливает и возможности адаптации людей с разными типами профиля: чем больше правых признаков имеет человек, тем легче он адаптируется в сложной социальной среде, чем больше левых признаков имеет человек, тем лучше его адаптация в природной среде. Именно этим и объясняется более высокий уровень леворукости среди жителей Крайнего Севера или высокогорья [9]. Однако все эти исследования проведены на взрослых людях, а потому представляет интерес оценить возможность использования латерального профиля в качестве предиктора развития невротических проявлений у подростков.

Показано, что невротические проявления связаны с усилением механизмов психологической защиты [7]. Эти механизмы активируются в трудные стрессогенные периоды у человека для сохранения внутреннего баланса человека от внутренних и внешних напряжений [3].

Но развитию невротических реакций способствуют не только генетические особенности, такие как латеральные предпочтения в сенсорной и моторной сферах, но и тенденции характера, базирующиеся на врождённых свойствах. А потому необходимо сопоставление латеральных особенностей с личностными характеристиками подростков.

Именно поэтому целью данного исследования было сравнить выраженность латеральных признаков у подростков с разными типами психосоматических расстройств и определить связь этих признаков с психологическими особенностями.

Материалы и методы

В качестве испытуемых были взяты младшие подростки (11–13 лет), поскольку, как было показано ранее, в этом возрастном периоде начинается резкий рост

заболеваемости среди школьников. Возможно, это обусловлено гормональными сдвигами, происходящими в это время [9].

В группу «норма» входил 51 школьник, учащиеся гимназии, 23 мальчика и 28 девочек. В группе «нарушения и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)» было 53 человека, 27 мальчиков и 26 девочек, которые находились на лечении в детской городской больнице. Дети имели разные диагнозы (гастродуоденит, гастрит, язвенная болезнь, хеликобактериоз, дискинезия желчевыводящих путей, дисфункция билиарного тракта, функциональное нарушение органов пищеварения и др.). В группе «расстройства адаптации» оказалось 50 человек, 26 мальчиков и 24 девочки. Подростки находились на лечении в центре психотерапевтической помощи для детей и подростков с диагнозом «расстройства адаптации со смешанными нарушениями эмоций и поведения» (F 43.25). Данные о числе подростков в каждой группе представлены в таблице 1.

Для определения профиля функциональной сенсомоторной асимметрии использовали набор проб [7]. Каждую пробу испытуемые выполняли три раза, в разбивку между другими пробами. В том случае, когда подросток выполнял пробу различным способом, число попыток увеличивали до 4-6, чтобы определить симметричные исполнения. Затем проводилось вычисление ведущей руки и профиля.

Производилась оценка каждой пробы, оценка ведущего показателя (например, руки) и оценку общего типа профиля ФСМА. При этом на каждом этапе левый показатель обозначался как «0», симметричный - «1», а правый - «2». Общая сумма баллов делилась на количество попыток или проб, а в случае оценки общего типа профиля на 4 (ведущая рука, ведущая нога, ведущее ухо, ведущий глаз), таким образом, вычислялся средний показатель. Если средний показатель попадал в промежуток от 0 до 0,70 баллов, то он рассматривался как левый; если в промежуток от 0,71 до 1,30, то считался симметричным и смешанным; если средний показатель попадал в промежуток от 1,31 до 2,0 – правым.

Практически не было испытуемых, которые одинаково выполняли пробу левой и правой рукой, левой и правой ногой и т.д. Обычно испытуемые одну пробу выполняли одной рукой, другую – другой или одинаково хорошо обеими руками. Именно поэтому среднюю группу между левыми и правыми мы называем группой с симметричным или смешанным показателем.

Для определения ведущей руки применяли следующие пробы [6]: «поза Наполеона», «сцепление пальцев рук», «плечевой тест», «аплодирование», «рисование круга и квадрата», «рука, берущая предмет». Для определения ведущей ноги:

Таблица 1

Распределение мальчиков и девочек по группам (число человек)

Группы испытуемых	Мальчики	Девочки	Всего
Норма	23	28	51
Нарушения ЖКТ	27	26	53
F 43.25	26	24	50

«пнуть мяч», «раздавить бумажную чашечку», «подпрыгнуть на одной ноге», «пройти расстояние с закрытыми глазами». Для определения ведущего глаза использовали пробы: «тень от линейки», «калейдоскоп», «прицеливание», «дырка в карте». Для определения ведущего уха выполняли пробы: «прислушаться к тиканию часов», «шум за спиной».

Поскольку в литературе нет единства относительно определения признаков левшества, мы описывали как профиль функциональной сенсомоторной асимметрии – совокупность всех ведущих параметров (ведущая рука, ведущая нога, ведущий глаз, ведущее ухо), так и отдельные параметры.

Основные преобладающие тенденции характера, базирующиеся на врождённых свойствах, определялись с помощью индивидуально-типологического опросника (детский вариант), разработанного Л.Н. Собчик [11]. Методика содержит 61 вопрос и предусматривает дихотомичные ответы «верно/неверно». Данный опросник позволяет оценить испытуемых по 10 шкалам: «ложь», «агрессивность», «экстраверсия», «спонтанность», «агрессивность», «ригидность», «интроверсия», «сензитивность», «тревожность», «эмотивность». Интерпретация находится в прямой зависимости от количества значимых ответов по шкалам.

Исследование механизмов психологической защиты проводилось с помощью опросника Плутчика–Келлермана–Конте [10], который позволяет оценить выраженность следующих видов защиты: отрицание, регрессия, компенсация, рационализация, вытеснение, замещение, гиперкомпенсация, проекция. Опросник содержит 64 утверждения, каждое из которых оценивается в диапазоне от 0 до 3 баллов. Также определяется «общая напряжённость защит», путём суммирования баллов по всем психологическим защитам.

Результаты и их обсуждение

Результат распределения испытуемых по группам в соответствии с латеральными предпочтениями представлен в таблице 1. При рассмотрении подростков группы «норма» мы видим типичные распределения: меньше всего левых признаков наблюдается в пробах, выявляющих ведущую руку. Это объясняется высоким социальным давлением, когда и близкие, и учителя, пытаются заставить ребенка пользоваться предметами правой рукой. Там, где нет социального давления, число левых проб значительно возрастает [5].

Из таблицы 2 можно видеть, что число неправых случаев выполнения проб у испытуемых третьей группы (расстройства адаптации) встречается существенно чаще. Следовательно, можно говорить о том, что выявленные ранее факты о большей вероятности возникновения невротических проявлений у людей с левым профилем подтверждаются и на подростках.

Далее был проведен регрессионный анализ с целью выявления влияния латеральных параметров на психологические особенности испытуемых. Был применен линейный регрессионный анализ, поэтому R^2 в данном случае обозначает процент объясненной дисперсии зависимой переменной за счет изменения независимой переменной; β – коэффициент регрессии, p – уровень значимости. Было

Таблица 2
Распределение испытуемых по группам на основании выраженности
латеральных признаков

Ведущий показа-тель	Группа «норма» (%)			Группа «заболевания и нарушения ЖКТ» (%)			Группа «расстройства адаптации» (%)		
	П	С	Л	П	С	Л	П	С	Л
Рука	55	41	4	55	43	2	60	36	4
Нога	70	20	10	77	21	2	74	10	16
Глаз	76	8	16	70	15	15	64	16	20
Ухо	29	32	39	56	21	23	42	26	32
профиль	65	29	6	70	28	2	54	42*	4

П – правый показатель, С – смешанный, Л – левый показатель. * – различия с уровнем значимости $p \leq 0,05$ (критерий Стьюдента).

показано, что независимая переменная «профиль ФСМА» влияет только на зависимую переменную тревожность (тенденции характера) при $R^2=0,024$, $\beta=-0,155$ и $p=0,055$. Поскольку коэффициент регрессии имеет отрицательное значение, то чем больше левых признаков в профиле, тем более выражена тревожность. Эти данные соответствуют результатам, полученных ранее для людей разного возраста [8].

В таблице 3 представлены данные о связи руки с параметрами психологической защиты. Компенсация и регрессия – типичные защиты подросткового возраста. Согласно методике определения психологических защит [17; 18], защиты можно разделить на низшие и высшие. Регрессия относится к низшим видам защит, направленных на защиту личности от тревоги путем перехода на более ранние стадии развития либидо. Личность в момент стрессовых ситуаций заменяет решение субъективно более сложных задач на более простые.

Компенсация – более поздний тип высших защит, при котором реальный или кажущийся недостаток личности компенсирует реальным или вымышленным достоинством. В данном случае можно говорить о том, что усиление выраженности данных защит (при отсутствии снижения других защит) увеличивает объем ин-

Таблица 3
Параметры регрессионного анализа, характеризующие влияние независимой
переменной «Ведущая рука» на исследуемые параметры

Зависимая переменная	R^2	β	P
Компенсация	0,043	-0,207	0,010
Регрессия	0,025	-0,158	0,050
Конфликтогенность (стиль межличностного поведения)	0,033	0,182	0,024

формации, которым личность не может оперировать, что и ведет к невротическим симптомам в сложных для нее ситуациях.

Высокий уровень защит, с одной стороны, повышает вероятность невротических реакций, с другой - снижает конфликтогенность, которая, согласно нашим данным в большей мере свойственна праворуким людям.

Полученные данные соответствуют представлению о неодинаковых адаптивных способностях людей с различной выраженностью левых и правых признаков в сенсорной и моторной сферах: чем больше правых признаков у человека, тем лучше он адаптируется в социальной среде, чем больше левых признаков, тем легче он адаптируется в природной среде.

Наши данные свидетельствуют о том, что индивидуальный подход к младшим подросткам должен заключаться в обучении подростков с преобладанием левых признаков в сенсорной и моторной сферах преодолевать сложные стрессогенные ситуации. Большая подверженность невротическим срывам данных подростков обусловлена более медленным развитием нервной системы. Показано, что леворукость обусловлена именно более медленными процессами созревания структур мозга, что, с одной стороны, ведет к сложностям в развитии ребенка, с другой - способствует проявлению творческих способностей за счет формирования необычных связей между нейронами.

Выводы

1. Чем больше левых признаков имеет подросток, тем выше вероятность возникновения невротических реакций в стрессовых ситуациях.
2. У леворуких подростков в отличие от праворуких, чаще отмечается более высокий уровень психологических защит «регрессия» и «проекция».
3. У праворуких подростков существенно чаще, чем у леворуких, обнаруживается тенденция характера «конфликтогенность».

Литература

1. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. Пер. с англ. С. Могилевского. М.: Эксмо-Пресс, 2002.
2. Баранов А.А., Ильин А.Г. Основные тенденции состояния здоровья детей в Российской Федерации. Пути решения проблем. Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 6. С. 12-18.
3. Кружкова О.В., Шахматова О.Н. Психологические защиты личности: учебное пособие. Екатеринбург: Издательство Росгоспрофпедуниверситет, 2006.
4. Леутин В.П., Николаева Е.И. Восприятие и запоминание вербальной эмоциональной информации у больных невротической затяжной формы. Физиология человека. 1986. Т. 12 (2). С. 187-192.
5. Леутин В.П., Николаева Е.И., Фомина Е.В. Функциональная асимметрия мозга и незавершенная адаптация. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. Ред. В.Ф. Фокин, Боголепова И.Н., Гутник Б., Кобрин В.И., Шульговский. М.: Научный мир, 2009. С. 429-457.

6. Николаева Е.И., Борисенкова Е.Ю. Влияние выраженности латеральных признаков на уровень интеллекта дошкольников. Психологический журнал. 2009. № 4. С. 47-55.
7. Николаева Е.И., Гаджибабаева Д.Р. Сравнительный анализ личностных особенностей подростков, проживающих в семье и в интернате (на примере Дагестана). Психология образования в поликультурном пространстве. 2011. Т. 2. № 14. С. 70-73.
8. Николаева Е.И., Гудкова Т.В. Влияние социального окружения и латеральных признаков на выраженность речевых проблем у мальчиков и девочек дошкольного и младшего школьного возраста. Дефектология. 2009. № 2. С. 27-35.
9. Райс Ф., Долджин К. Психология подросткового и юношеского возраста. СПб: Питер, 2010.
10. Романова Е.С., Гребенников Л.Р. Механизмы психологической защиты: генезис, функционирование, диагностика. Мытищи: Талант, 1996.
11. Собчик Л.Н. Введение в психологию индивидуальности. Теория и практика психодиагностического исследования. М.: ИПП. 1999. 512 с.
12. Сухарева Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Рапопорт И.К. Заболеваемость московских школьников в динамике обучения с первого по девятый класс. Российский педиатрический журнал. 2013. № 4. С. 48-53.
13. Eysenk H.I. Relationship between intelligence and personality. *Perceptual and Motor Skills*. 1971. V. 32. P. 637-638.
14. Friedman M., Rosenman R.H. *Type A behavior and your heart*. N.Y.: Knopf, 1974.
15. Nikolaeva E.I., Oteva E.A., Nikolaeva A.A., Schterental I. Prognosis of myocardial infarction and brain functional asymmetry *International Journal of Cardiology*. 1993. V. 42, N3. P. 245-248.
16. Nikolaeva E.I., Oteva E.A., Leutin V.P., Maslennikov V.V., Nikolaeva A.A. Relationships between left hemisphere predominance and disturbances of lipid metabolism in different ethnic groups. *International Journal of Cardiology*. 1995. V. 52, N 3. P. 207-211.
17. Plutchik R. Emotions: A general psychoevolutionary theory. In: Scherer K.R., Ekman P. (Eds.), *Approaches to emotion*. Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1984. P. 197-219.
18. Plutchik R., Kellerman H., Conte H.R. A structural theory of ego defenses and emotions. In: C.E. Izard (ed), *Emotions in personality and psychopathology*. N.Y. Plenum, 1979. P. 229-257.

Работа поддержана грантом РГНФ № 14-06-00195.



О МОДЕЛИРОВАНИИ МНОГОСЛОЙНЫХ СЕТЕЙ ГИППОКАМПА В КОНТЕКСТЕ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ

Никонов Ю.В.

ФГБУЗ МСЧ № 59 ФМБА России,
Заречный, Россия
nikyuv@yandex.ru

Введение и постановка задачи

В процессе междисциплинарных исследований гиппокампа появилось нейробиологическое обоснование существования «меток времени» памяти [11, 26]. Существенно, что гиппокамп – парная многофункциональная структура, расположенная в медиальных височных отделах полушарий головного мозга, для него установлено наличие асимметрии в формировании биоэлектрических реакций мозга, поведения, адаптивной регуляции [21]. Правый и левый гиппокампы связаны между собой и другими отделами головного мозга.

Установлено, что уменьшение объема гиппокампа является одним из ранних диагностических признаков развития слабоумия, в частности, прогрессирующей амнезии при болезни Альцгеймера [2]. Считается, что именно в гиппокампе осуществляется перевод информации из кратковременной памяти в долговременную, происходит консолидация и реконсолидация долговременной памяти. Именно в процессе уменьшения объема гиппокампа развивается прогрессирующая амнезия по известному в психиатрии закону Рибо (при прогрессирующей амнезии утрата содержания памяти происходит в последовательности обратной ее запечатлению: от настоящего времени к прошлому) [4, 6]. Важно, что именно в гиппокампе доказано существование неонейрогенеза, изучается встраивание «новорожденных» нейронов в уже существующие нейронные сети [16, 19, 25].

Еще в 70-е годы XX века авторы оригинальной трактовки межполушарной асимметрии головного мозга человека психиатр Т.А. Доброхотова и невролог Н.Н. Брагина, на основе клинических наблюдений в нейрохирургическом и психиатрическом стационарах, выдвинули гипотезу: запечатление воспоминаний в памяти всегда, в обязательном порядке, сопровождается «нанесением» отметок пространственной и временной отнесенности [3, 4]. «Отметки времени» – органи-



ческая часть концепции Н.Н. Брагиной и Т.А. Доброхотовой об межполушарной асимметрии как проявлении пространственно-временной организации функций головного мозга. Так, ими предполагается, что функциональный вклад правого (ПП) и левого полушарий (ЛП) в формирование психики человека различен потому, что полушария функционируют по-разному во времени и формирование «меток времени» связано с правым полушарием.

В данной статье делается попытка моделирования динамики «меток времени» в гиппокампе, проводится ее интерпретация в контексте прогрессирующей амнезии в рамках сетевой парадигмы.

Основные идеи и методы решения

Обсуждение теоретического и прикладного значения меток времени в рамках сетевой парадигмы, применение концепта меток времени для моделирования прогрессирующей амнезии. Для достижения целей работы проведен анализ литературных данных междисциплинарных исследований меток времени на современном этапе развития нейрофизиологии для проведения моделирования прогрессирующей амнезии.

Результаты и их обсуждение

С помощью функциональной МРТ исследователями было подтверждено, что гиппокамп запоминает временной контекст. Авторами гипотезы высказано предположение, что некоторые нарушения памяти возникают из-за помех в контекстуальной памяти гиппокампа или при наличии дефекта в обмене информацией между чисто «объектными» центрами и «контекстными», локализующимися в гиппокампе [18, 26]. Интересно, что результаты морфометрического исследования гиппокампа взрослых людей показали значительную межполушарную асимметрию в отношении размеров нейронов в полях СА2 и СА3. Установлено, что размеры тел нейронов положительно коррелируют с возрастом, то есть больший размер тел нейронов поля СА2 связан с развитием памяти [30].

Рядом авторов разрабатывается гипотеза о роли сопряженных процессов неогенеза/нейроапоптоза в формировании долговременной памяти/амнезий [9, 21]. Так, в исследованиях на крысах установлено [21], что возбуждение нейронов левой части гиппокампа, способствует установлению более прочных взаимосвязей нервных клеток. Образующиеся нейронные сети оказываются более долговечными. Установлено, что [8] межполушарная асимметрия активности нейронов гиппокампа находится в реципрокных отношениях с асимметрией неокортекса, то есть, активации правого полушария соответствует угнетение работы левого гиппокампа и наоборот (это – возможное подтверждение гипотезы Н.Н. Брагиной и Т.А. Доброхотовой о роли ПП в формировании «отметок времени»). Реципрокность состояния новой коры и гиппокампа наиболее выражена при афферентных сенсорных раздражениях.

Группой ученых разрабатывается «искусственный гиппокамп» крысы [13, 17]. При моделировании функций гиппокампа предполагалось, что основная его

функция – кодирование информации, необходимое для сохранения ее в других отделах головного мозга в виде долговременной памяти. Так как методы кодирования информации изучены недостаточно, то искусственный гиппокамп был смоделирован как совокупность нейронных сетей, функционирующих параллельно.

Рядом авторов предполагается, что [11, 26], результат неонейрогенеза – «ново-рожденные» клетки гиппокампа, осуществляющие связанное со временем кодирование воспоминаний – клетки времени (timecells – англ.) – основа «временных меток» – «time-stamp» (англ.) памяти. Важно, что метки времени осуществляются группой, функциональной подсистемой нейронов, и каждая метка может рассматриваться как сложная сеть [19, 26].

В рамках сетевой парадигмы свойства сложных сетей находят в основе самых разных явлений и процессов. Так, установлено [20, 22], что сложные сети можно рассматривать как находящиеся в скрытом метрическом пространстве. Каждый узел сложной сети может иметь скрытые переменные. Расстояние между двумя узлами в этом пространстве определяется вероятностью их связи (учитывая временную природу нейронных сетей возможно измерение этого расстояния и в интервалах времени). Существенно, что нейронные сети головного мозга – динамические, изменяющиеся во времени сложные сети [23], причем, «узлам» модели могут соответствовать как единичные нейроны, так и их сети.

Анализ нейронных сетей как однодольных-одночастичных и даже как двудольных – упрощение реальной ситуации. В последнее время активно разрабатывается теория многослойных сетей – сетей сетей и сетей-сетей-сетей. Помимо сетей нейронов головного мозга, как многослойные сети можно рассматривать все клетки организма: клетки, в свою очередь, состоят из разных сетей, взаимодействующих между собой: из сетей РНК, м-РНК, сетей метаболитов, ген-регуляторных сетей [12, 14]. Моделирование совокупности нейронов головного мозга в виде сложных сетей открывает возможность для использования формализма теории графов.

Показано [23], что при определенных условиях свойства равновесных и неравновесных, то есть изменяющихся с течением времени сетей можно считать эквивалентными. Установлено, что иерархической структуре сложных сетей соответствует геометрия гиперболических пространств, имеющая скрытую метрику и топологию [12, 22]. Нами предполагается, что некоторые аспекты поиска информации в памяти можно моделировать как поиск-навигацию по узлам – меткам времени гиппокампа с помощью формализма гиперболического пространства – времени.

Маршрутизация информации [22, 27] – универсальное явление, существующее в естественных и искусственных сложных сетях. Для того чтобы найти правильный маршрут через сложную сеть, узлы нейросети должны «знать» только свои гиперболические координаты и координаты соседей. Узлы сложной сети находят оптимальный путь просто ретранслируя информацию своему ближайшему соседу-узлу в нужном направлении. Самый короткий путь в сложной сети соответствует гиперболическим геодезическим между источником и пунктом назначения [22].

К.В. Анохин [1] выдвинул концепцию существования «скрытой от нашего непосредственного восприятия когнитивной реальности»: когнитома. Анохин отталкива-

ется от выдвинутого недавно С. Сеунгом [29] понятия коннектома – совокупности всех связей нервных клеток организма. Признавая важность этого направления развития нейронауки, он говорит о «тупиковости» этого пути, который не решает психофизическую проблему. Когнитом, по К.В. Анохину – полная система субъективного опыта, сформированная у организма в процессе эволюции, развития и познания. Структура когнитома, его динамика, согласно этим взглядам, охватывают все многообразие ментальных явлений, связанных и с поведением, и с психикой и сознанием. Когнитом представляет собой сложную сеть, вершинами которой являются дискретные коги («ког» — это когнитивная группа нейронов – COgnitive Group – COG (англ.), активность которой обуславливает данный специфический опыт), а ребрами – связи между ними. Такая модель хорошо «вписывается» в концепцию «скрытой» гиперболической геометрии сложных сетей [12, 22]. Для описания множества связей нейронов, возникновения новых уровней в многоуровневых системах нейронов мозга человека, многие современные исследователи [15] предлагают описывать сложные сети реального мира как гиперсети, моделируемые при помощи гиперграфов. В предлагаемой К.В. Анохиным [1] модели (когнитом – коннектом – гиперсеть), когнитом представляет собой когнитивную гиперсеть головного мозга, которая на определенном уровне рассмотрения, в определенном слое гиперсети, как сложная сеть [12], обладает скрытой гиперболической метрикой и именно эта метрика является общей для когнитома и коннектома. Сети временных меток, вероятно, можно рассматривать и как элемент коннектома [29], и как элемент когнитома [1]. Формализация в модели неразрывной связи слоя когнитивной сети (как психического процесса) и слоя нейронной сети (как физиологического процесса) заставляет вспомнить о попытках решения психофизической проблемы [5].

Перспективную для теории многослойных сетей работу обнародовала в 2014 году Дж. Бьянкони [14], в которой она доказывает, что в растущих составных (multiplex и super-multiplex networks – англ.) сетях симметрии многослойных структур (в том числе – двуслойных сетей) могут быть описаны как сочетания квантовых статистик Бозе–Эйнштейна и Ферми–Дирака. Она вывела простое соотношение между энтропией запутанности отдельных состояний сети и уровнем энтропии всей сети, которое объединяет классическую динамику растущих неравновесных «гиперсетей» с квантовыми статическими характеристиками чистых состояний сети. В свою очередь, энтропия запутанных квантовых состояний («сети» запутанных состояний) может быть эквивалентна площади гиперболического пространства [6, 28].

С помощью формализма S1 модели сложной сети [20, 27], рассмотрим некоторые аспекты процессов инактивации связей и инактивации самих нейронов – нейроапоптоза при прогрессирующей потере нейронными сетями информации – прогрессирующей амнезии,

Предполагается, что регрессии памяти соответствует:

а) последовательность инактивации «контекстных» узлов нейросети гиппокампа – части когнитома – от наиболее «молодых» до наиболее «старых»; то есть каждому узлу рассматриваемого слоя гиперсети, соответствуют сети, состоящие из отдельных взаимосвязанных нейронов;

б) последовательность инактивации узлов соответствующей когнитивной сети – части когнитивной сети. S1 модель сложной сети [20, 27, 24] основана на использовании представления сети в виде 1-D евклидового пространства (окружности) с полярными координатами. Узлы сети модели равномерно распределены по окружности радиуса R. N – общее количество узлов модели.

Плотность узлов σ определяется формулой:

$$\sigma = N/2 \pi R \quad (1),$$

где N – количество узлов сети на окружности $S_1 = T^2 = 2 \pi$.

Каждому узлу N присваивается скрытая переменная – k, чему соответствует плотность вероятности, соответственно p (k). В нашем случае (в S1-модели) – длина окружности модели ($C = 2 \pi R$), при $R = 1$, $C = T^2 = 2 \pi$. Одна из версий модели с $T^2 = 2 \pi$ – с равномерным распределением узлов с конечным количеством возрастных страт-возрастов узлов N, где N – общее количество узлов модели. Эта версия модели была создана для моделирования социальных сетей, предполагалось, что люди одного возраста чаще, с большей вероятностью будут вступать между собой в контакт [24]. «Возраст» узлов в модели, который растет параллельно с уменьшением количества узлов, определяется параметром σ . Как известно, в безразмерных единицах, $T = 2 \pi / w$, где T (длительности периода времени), в нашей модели соответствует «возраст» узлов, а w (частоте) – σ :

$$T = 2 \pi / \sigma \quad (2).$$

Рассмотрим простейшую сеть, например, состоящую из восьми узлов (подобная структура использовалась для моделирования становления ремиссии алкогольной зависимости как инактивации «алкогольной» подсистемы узлов нейронных сетей головного мозга) [7] – пример взаимодействий динамической функциональной асимметрии и функциональных состояний [10]:

N (число узлов):

... 8 7 6 5 4 3 2 1

σ (плотность узлов):

... 1,27 1,11 0,96 0,80 0,64 0,48 0,32 0,16

T (возраст узлов) = $2 \pi / \sigma$ ($\sigma = wk$, где wk – частота, с точностью до сотых долей единицы):

... (4,94) (5,66) (6,54) (7,85) (9,81) (13,08) (19,63) (39,25)

В модели в процессе нейроапоптоза происходит уменьшение числа узлов нейронной сети N и нарастание значений «возраста» узлов T (в единицах времени). Здесь значения T имеют смысл:

а) «возраста» ускоренно «стареющей», теряющей узлы нейронной сети,

б) «расстояния», в безразмерных единицах времени от узла до начала координат (с возрастом узла равным нулю).

Соответственно процесс инактивации узлов сети «распространяется» от нуля координат к ближайшему (или нескольким ближайшим) узлам, и далее, к следующим узлам, находящимся на наименьшем расстоянии.

Выводы

Предложена простая модель сопряженной динамики нейросетей и когнитивных сетей – модель «стирания» «меток времени» памяти гиппокампа (каждому узлу нейросети соответствуют сети, состоящие из отдельных взаимосвязанных нейронов). В результате «стирания» происходит утрата накопленной информации когнитивной сети, клинически проявляющаяся как прогрессирующая амнезия. Показано значение межполушарной асимметрии головного мозга для функционирования «меток времени» памяти.

Представленная модель прогрессирующей амнезии – частный случай, иллюстрирующий положение: один и тот же формализм «скрытой» геометрии описывает и динамику нейросети слоя коннектома, и динамику соответствующего слоя когнитивной гиперсети [1].

Литература

1. Анохин К.В. Когнитом: в поисках единой теории для когнитивной науки. Шестая международная конференция по когнитивной науке: Тезисы конференции. Калининград. 2014. С. 2-27.
2. Божко О.В. Магнитно-резонансная томография подкоркового поражения головного мозга при болезни Альцгеймера // Вестник РНЦПР МЗ РФ. <http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/papers>). 2007. № 7.
3. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина. 1988. 240 с.
4. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга. М.: Медицина. 1977. 357 с.
5. Лефевр В.А. Что такое одушевленность? М.: Когито-Центр. 2003. 125 с.
6. Никонов Ю.В. Амнезии, межполушарная асимметрия, сложные сети: Время и рациональность (философский, теоретический и практический аспекты): Сб. научн. тр./под ред. В.С.Чуракова. Серия «Библиотека времени». Вып. 10. Новочеркасск: Изд-во «НОК». 2013. С. 86-97.
7. Никонов Ю.В. Структура и динамика этанолзависимой функциональной системы на ранних этапах становления ремиссии алкогольной зависимости в виде двудольной нейронной сети: Труды III Всероссийской конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях». Нижний Новгород. 2013. С. 106-108.
8. Павлова И.В., Рысакова М.П., Зяблицева Е.А. Межполушарная асимметрия гиппокампа и неокортекса как корреляты активной и пассивной стратегии поведения в эмоционально-негативных ситуациях // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 12. С. 1156.
9. Шерстнев В.В. и др. Нейрогенез и апоптоз в зрелом мозге при формировании и упрочении долговременной памяти // Нейрохимия. 2010. № 2. С. 130-137.
10. Фокин В.Ф. Динамическая функциональная асимметрия как отражение функциональных состояний // Асимметрия. 2007. Том 1, №1. С. 4-9.
11. Aimone J., Wiles J., Gage F.H. Computational Influence of Adult Neurogenesis on Memory Encoding // Neuron. 2009. V.61. P. 187-202.

12. Albert R., DasGupta B., Mobasher N. Topological implications of negative curvature for biological and social networks. 2014. arXiv:1403.1228v1.
13. Berger et al. A cortical neural prosthesis for restoring and enhancing memory // *J. Neural Eng.* 2011. P. 8046017.
14. Bianconi G. Quantum multiplex networks described by coupled Bose and Fermi statistics. arXiv:1407.7645v1 [cond-mat.dis-nn] 29 Jul 2014.
15. Boccaletti S., Bianconi G., Criado R., del Genio C. The structure and dynamics of multilayer networks. 2014. arXiv:1407.0742v1.
16. Deng W., Aimone J., Gage F. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? // *Nature Reviews Neuroscience.* 2010. V. 11. №.5. P. 339-350.
17. Graham-Rowe D. Theworld's first brain prosthesis // Magazine issue. 2003, 15 March. P. 2386.
18. Hsien et al. Hippocampal Activity Patterns Carry Information about Objects in Temporal Context // *Neuron.* 2014. V.81, Issue 5. P. 1165-1178.
19. Kirsty L. et al. Dynamics of Hippocampal Neurogenesis in Adult Humans // *Cell.* 2013. V. 153, June. P. 1219-1227.
20. Kitsak M., Krioukov D. Hidden Variables in Bipartite Networks // *Phys. Rev. E.* 2011. V. 84. 2011. P. 026114.
21. Kohl M. et al. Hemisphere-specific optogenetic stimulation reveals left-right asymmetry of hippocampal plasticity // *Nature Neuroscience.* 2011. №14. P. 1413-1415.
22. Krioukov D. et al. Hyperbolic Geometry of Complex Networks // *Phys. Rev. E.* 2010. V. 82 P. 36106.
23. Krioukov D., Ostilli M. Duality between equilibrium and growing networks // *Phys. Rev. E.* 2013. V. 88. P. 022808.
24. Leicht E., Holme P., Newman M. Vertex similarity in networks // *Phys. Rev. E.* 2006. V. 73. P. 73 026120.
25. Lin L., Osan R., Tsien J. Organizing principles of real-time memory encoding: neural clique assemblies and universal neural codes // *Trends in Neurosciences.* 2006. V. 29. P. 48-57.
26. MacDonald Ch. et al. Hippocampal "Time Cells" Bridge the Gap in Memory for Discontiguous Events // *Neuron.* 2011. V. 71. Issue 4. P. 737-749.
27. Papadopoulos F., Psomas C., Krioukov D. Replaying the Geometric Growth of Complex Networks and Application to the AS Internet // *ACM SIGMETRICS Performance Evaluation Review,* 2012. V. 40, №.3. P. 104-106.
28. Swingle B. Constructing holographic spacetimes using entanglement renormalization. 2012. arXiv:1209.3304v1.
29. Seung S. *Connectome: How the Brain's Wiring Makes Us Who We Are.* Houghton Mifflin Harcourt. 2012. 360 p.
30. Zaidel D.W. Quantitative Morphology of Human Hippocampus Early Neuron Development // *The Anatomical Record.* 1999. V. 254. P. 87-91.



МЕЖПОЛУШАРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ СОСТАВА ФОСФОЛИПИДОВ МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

*Новоселова Н.Ю.**, *Сапронов Н.С.***, *Рейхардт Б.А.***,
*Торкунов П.А.***, *Либеранская О.М.****

*ФГБУ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
РАН,

**ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной
медицины» СЗО РАМН,

***Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
Санкт-Петербург, Россия

Введение

В экспериментах на беспородных крысах-самцах нами ранее установлено, что экспериментальный инфаркт миокарда (ЭИМ) вызывал снижение общего содержания фосфолипидов синапсом обоих полушарий с более выраженным характером этих нарушений в правом полушарии [2].

Целью настоящей работы было выяснение межполушарных особенностей изменений индивидуальных фракций (состава) фосфолипидов в условиях ЭИМ.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 60 взрослых беспородных крысах-самцах, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Экспериментальный инфаркт миокарда (ЭИМ) моделировали по методу Селье, описанному в предыдущей работе [1]. Развитие инфаркта миокарда оценивали электрокардиографически и методом планиметрии. Исследование проводили через 1 час, 24 часа, 7 и 14 суток после коронароокклюзии, что соответствует различным стадиям морфологических изменений, характеризующих развитие ЭИМ. Контролем служили ложнооперированные животные, у которых осуществляли все этапы операции, кроме перевязки коронарной артерии. После рауш-наркоза животных декапитировали, мозг быстро извлекали, отсекали мозжечок и разделяли на левые и правые полушария. Полушария замораживали в жидком азоте и хранили при 70 С⁰ до проведения биохимических экспериментов. Выделение синапсом из разных полушарий, экстракцию общих липидов и определение количества белка осуществляли теми же методами,



что и в отмеченной выше работе [1]. Состав фосфолипидов анализировали методом двумерной тонкослойной микрохроматографии [5] на силикагеле в системах растворителей Роузера: хлороформ/метанол/28% аммиак (65:35:5, по объему) и хлороформ/метанол/ацетон/уксусная кислота/вода (50:10:20:10:5, по объему) [4]. Результаты обрабатывались статистически с использованием *t* критерия Стьюдента, при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ состава фосфолипидов показал, что развитие ЭИМ вызывало увеличение доли минорных фракций фосфолипидов (ФС, ФИ, СФМ) и снижение количества ФЭА без изменения содержания другого массивного фосфолипида - ФХ в обоих полушариях по сравнению с ложной операцией (рис.). При этом межполушарные особенности изменения состава фосфолипидов выражались в преимущественных сдвигах содержания ФС, ФИ и ФЭА в правом полушарии и СФМ - в левом полушарии. Так, количество ФС в правом полушарии увеличивалось на 55%, 101% и 52% через 1 час, 1 сутки и 14 суток эксперимента соответственно, в левом - на 53% через 7 суток опыта. Содержание ФИ повышалось в правом полушарии на 63% и 100% через 1 час и 1 сутки исследования соответственно, в левом - на 39% через 1 час эксперимента. В то же время увеличение доли СФМ составляло в левом полушарии 79%, 92% и 56% через 1 час, 1 сутки и 7 суток опыта соответственно, в правом полушарии - 55%, 53% и 79,5% через 1 сутки, 7 и 14 суток эксперимента соответственно. Содержание ФЭА снижалось в правом полушарии на 26%, 30,5% и 28% через 1 час, 1 сутки и 14 суток исследования соответственно, в левом полушарии - на 14%, 16% и 23% через 1 час, 1 сутки и 7 суток опыта, соответственно.

Обнаруженное нами повышение содержания ФС в полушариях при ЭИМ может объясняться активацией его синтеза вследствие нарастания в условиях гипоксии внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} , поскольку образование данного фосфолипида реализуется с участием Ca^{2+} зависимых ферментов [3]. По мнению R. Mozzi, усиление синтеза ФС может являться ранним признаком повреждения мозга при кислородной недостаточности. Преимущественные сдвиги ФС в правом полушарии при ЭИМ, таким образом, могут указывать в том числе на уровне фосфолипидного состава на более грубые нарушения этого полушария в условиях сердечной патологии, обусловленные, как ранее обосновывалось в работе [1], повышенной чувствительностью правого полушария к гипоксии вследствие, по-видимому, более интенсивного его метаболизма по сравнению с левым полушарием. Поскольку основной пул ФЭА в мозге образуются путем декарбонирования ФС [6], можно полагать, что выявленное в нашей работе увеличение содержания последнего на различных стадиях развития ЭИМ может приводить к уменьшению доли ФЭА. При этом в отличие от правого полушария для левого полушария характерным оказалось наличие преимущественных сдвигов содержания СФМ. Ранее избирательное увеличение доли СФМ в левом полушарии установлено нами в условиях иммобилизационного стресса и Н. А. Агаджаняном и др. при усилении геомагнитной активности [2]. Совокупность приведенных фак-

Результаты и их обсуждение

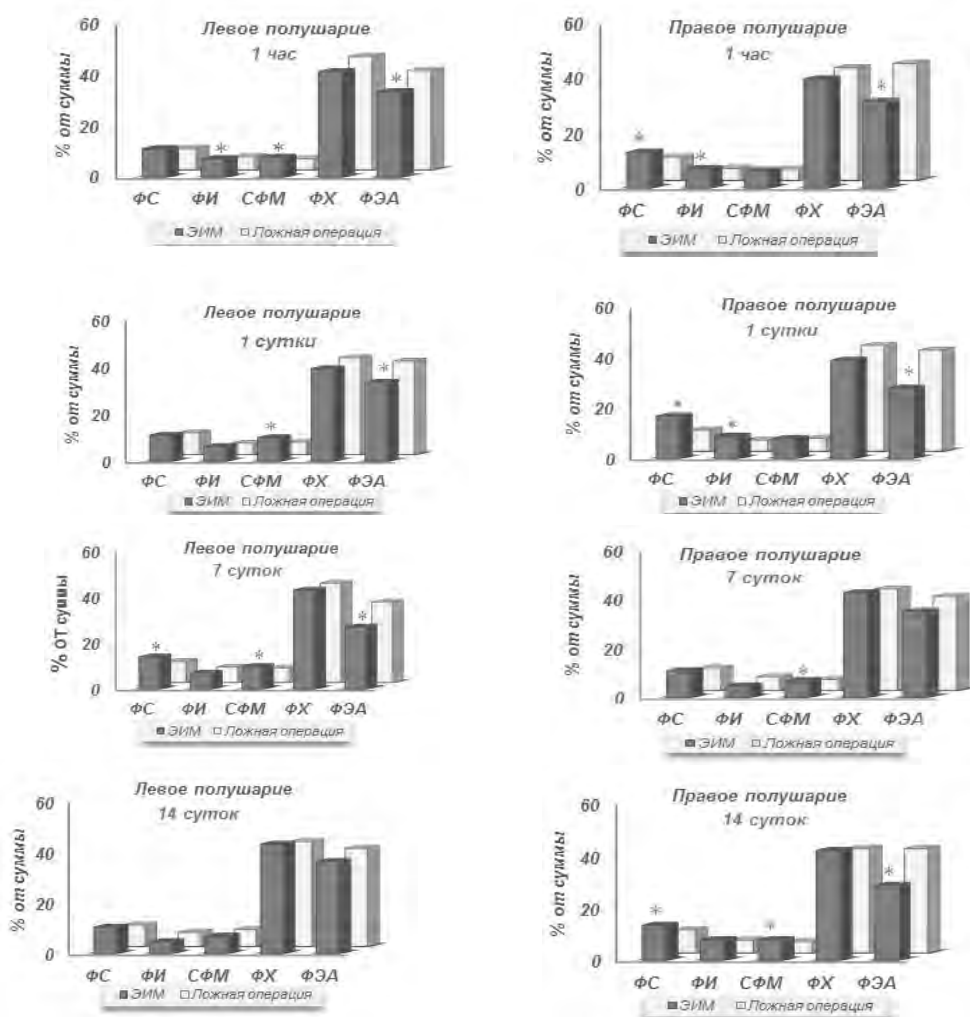


Рис. Состав фосфолипидов синапсом левого и правого мозга крыс в динамике экспериментального инфаркта миокарда.

* $p < 0,05$ по сравнению с ложнооперированными крысами. ФС-фосфатидилсерин, ФИ-фосфатидилинозит, СФМ-сфингомиелин, ФХ-фосфатидилхолин, ФЭА-фосфатидилэтанолламин

тов позволяет, по-видимому, предварительно высказать предположение об особой роли СФМ (обладающего антиоксидантным и противовоспалительным действием), в механизмах адаптации левого полушария.

Выводы

При наличии сходной направленности сдвигов индивидуальных фракций синаптосомальных фосфолипидов полушарий мозга крыс-самцов в условиях ЭИМ выявлены межполушарные различия их изменений, выражающиеся в преимущественных сдвигах содержания аминокислотсодержащих фосфолипидов (ФС, ФЭА) и ФИ в правом полушарии и СФМ - в левом полушарии. Характер изменений, в частности, аминокислотсодержащих фосфолипидов в правом полушарии может на уровне состава фосфолипидов свидетельствовать также в пользу более грубых гипоксических повреждений этого полушария при ЭИМ.

Литература

1. Новоселова Н.Ю., Сапронов Н.С., Рейхардт Б.А. Фосфолипиды синаптосом полушарий мозга крыс в динамике экспериментального инфаркта миокарда. Ключевая роль правого полушария в патогенезе депрессий, ассоциированных с инфарктом миокарда (гипотеза) // *Асимметрия*. - 2014.- № 1.- С. 34-44.
2. Новоселова Н.Ю., Сапронов Н.С. Роль инверсии межполушарной асимметрии содержания фосфолипидов синаптосом мозга крыс в условиях стресса // *ДАН*. - 2012. - Т. 442. № 3, - С.419-422.
3. Mozzi R., Horrocks L.A. Serine incorporation into phosphatidylserine in hypoxic rat brain cortex // *J. Mol.Chem.Neuropathol.* - 1992. - Vol. 17. - P. 183-188.
4. Rouser G., Siakotos A.N., Fleisher S. Quantitative analysis of phospholipids by thin-layer chromatography and phosphorus analysis of spots. // *Lipids*. - 1966. - Vol.1. - P. 85-86.
5. Svetashev V.I., Vaskovsky V.E. A simplified technique for thin-layer microchromatography of lipids // *J. Chromatogr.* - 1972. - Vol. 67. № 2. - P.376-378.
6. White F.V., Toews A.D., Morell P. Developmental pattern for phosphatidylserine decarboxylase in rat brain. // *J Neurochem.* - 1986. -Vol. 46. № 4. - P. 1200-6.



МЕЖПОЛУШАРНЫЕ ОТЛИЧИЯ В ГЕНЕРАЦИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У МЫШЕЙ С АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА

Овечкина Е.Н., Проничев И.В.

ФГБОУ ВПО Удмуртский государственный университет,
Ижевск, Россия
piv@uni.udm.ru

Введение

Наиболее актуальным вопросом в изучении механизмов эпилепсии на сегодняшний день является вопрос об очаге возникновения и генерации эпилептической активности. Существуют разновидности эпилепсии с четко локализованным очагом, однако для большинства видов судорожной активности структуры генерации определить достаточно сложно. Одним из таких видов эпилепсии являются абсансы - генерализованные бессудорожные приступы, характеризующиеся высокой частотой и короткой продолжительностью пароксизмов с исключением сознания и наличием на ЭЭГ специфического паттерна – генерализованного пика волновой активности с частотой 3 Гц.

Существует мнение о том, что эпилептическая активность зарождается одновременно в корково-подкорковых образованиях [5, 6], по другим данным – очаг эпилептической активности располагается в коре, а глубинные структуры принимают участие в распространении этой импульсации на определенные отделы мозга или на весь мозг в целом [3, 4]. В исследованиях, проведенных нами ранее, мы выявили возможность существования как минимум двух различных механизмов генерации и распространения пароксизмальной активности, которые могут осуществляться в зависимости от зрелости мозговых структур и, особенно, мозолистого тела, что дает морфологическую основу для распространения спайк-волны [1, 2].

Основной задачей нашего исследования явилось изучение роли мозолистого тела в генерации и распространении эпилептической активности.

Материалы и методы

В качестве модели эпилепсии мы использовали внутрикоровое введение 4-аминоперидина, который является блокатором потенциалзависимых калиевых каналов и вызывает пароксизмальную активность.



Работа выполнена на взрослых самцах мышей чистой линии BALB/C (возраст выше 30 дней). Согласно литературным данным, у мышей этой линии как минимум 20% взрослых особей не имеют мозолистого тела, либо данная структура недостаточно развита [7]. Поэтому эту модель мы считаем наиболее подходящей для изучения роли мозолистого тела. Животные скальпировались под местным (0,5% новокаин) и общим наркозом (золетил-100, в/б, 15мг/100г массы тела).

На поверхность черепа устанавливалась колодка из 8 электродов для записи ЭЭГ. Для инъекций 4-АП (2,5 мкл) проводили краниотомию в затылочной области правого полушария. Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью полиграфа «Энцефалан» (г. Таганрог) в фоновом состоянии и после введения 4-АП. Для сравнения использовали данные, полученные нами ранее в идентичных экспериментах на самцах нелинейной белой мыши. В качестве критериев для сравнения использовали время появления эпилептической активности, картину межполушарных взаимодействий, относительные значения мощностей ритмов ЭЭГ и относительный коэффициент асимметрии (ОКА). Отрицательный коэффициент асимметрии свидетельствует о преобладании активности левого полушария, положительный – о том, что асимметрия правосторонняя (преобладает активность правого полушария). Анализ значений ОКА проводили по 4-м отведениям в частотном диапазоне от 1 до 45 Гц.

Результаты и их обсуждение

В ходе эксперимента было выявлено, что время появления спайк-активности животных чистой линии достоверно ($p < 0,01$) увеличилось до 5–19 минут (картина абсанса типична), а у некоторых животных абсансов не возникало вообще. В то время как у нелинейных животных введение 4-АП в каудальные области левого полушария уже через несколько секунд (от 4 до 10 с) вызывало появление пароксизмальной электрической активности.

При анализе полученной ЭЭГ мы обнаружили, что при введении 4АП линейным животным наблюдается тенденция к уменьшению доли низкочастотных ритмов в диапазоне от 2 до 3,5 Гц по сравнению с фоновыми характеристиками и при возникновении абсанса. Доля ритмов от 4 до 8 Гц при воздействии блокатора не меняется, а при возникновении абсанса увеличивается. Доли более быстрых ритмов (от 8 до 20 Гц) изменяются незначительно. Подобная картина распределения доли ритмов различной частоты характерна для нелинейных животных.

Что касается ОКА, то только в каудальном отведении мы наблюдали очевидное преобладание активности левого полушария по всем ритмам (у 70–90% животных) в фоне, после воздействия 4АП и при возникновении эпилептической активности. Подобная картина преобладания активности левого полушария наблюдается и у нелинейных животных, однако, в отличие от линейных, она носит генерализованный характер.

Кросс-корреляционный анализ ЭЭГ в фоне у линейных животных показал наличие синхронной активности и в правом, и в левом полушариях с интенсивными межполушарными взаимодействиями. При воздействии 4АП на начальных этапах

картина существенно не меняется. Однако при возникновении эпилептической активности интенсивность межполушарных взаимодействий снижается, а у некоторых животных межполушарные взаимодействия исчезают, восстанавливаясь после абсанса. У большинства животных наблюдается преимущественная активность во фронтальных долях. Подобная картина межполушарных взаимодействий у линейных мышей может быть связана с тем, что при дефиците межполушарных связей начинает формироваться новый («экстренный») механизм генерации эпилептической активности, то есть в процесс вовлекаются подкорковые (таламические) структуры.

Выводы

Таким образом, в ходе нашего исследования выявлена возможность существования подкоркового механизма генерации и распространения пароксизмальной активности у взрослых животных при нарушении работы мозолистого тела.

Литература

1. Исправникова Е.Н., Проничев И.В. Межполушарные отличия в формировании эпилептической активности у взрослых и развивающихся мышей // Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга : материалы всерос. конф. с междунар. участием под общ. ред.: С.Н. Иллариошкиной и В.Ф. Фокина. М.: Науч. мир. 2010. С. 26-28.
2. Исправникова Е.Н., Проничев И.В. Особенности ЭЭГ-активности головного мозга белой мыши в раннем постнатальном онтогенезе в норме и при абсанс-эпилепсии: XIV международное совещание и VII школа по эволюционной физиологии. СПб. 2011. С. 91.
3. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review // *Acta Neurologica Scandinavica*. 1996. V. 94. P. 367-377.
4. Genton P., Guerrini R., Perucca E. Tiagabine in clinical practice // *Epilepsia*. 2001. V. 42 (S3). P. 42-45.
5. Gloor P. Consciousness as a neurological concept in epileptology: a critical review // *Epilepsia*. 1986. V. 27 (S2). P.14-26.
6. Meeren H.K. et al. Cortical focus drives widespread corticothalamic network during spontaneous absence seizures in rats // *J. of Neuroscience*. 2002. V. 22. P. 1480-1495.
7. Wahlsten D. Genetic and developmental defects of the mouse corpus callosum // *Experientia*. 1989. V. 45. P.828-838.

ПОЛУШАРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТА P300 СВП В ПРОГНОЗЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

*Окнина Л.Б. *, Шарова Е.В. *, Зайцев О.С. **, Машеров Е.Л. ***

*Институт Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

**НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко,

Москва, Россия

Введение

Максимально точная и ранняя оценка возможной восстановления психической деятельности у больных, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму (ТЧМТ) и находящихся в посттравматических бессознательных состояниях является одним из приоритетных направлений современных клинично-нейрофизиологических исследований. Когнитивные вызванные потенциалы и прежде всего компонент P300 слухового вызванного потенциала (СВП) традиционно относят к коррелятам высших психических функций и в последние годы все более активно используют для их оценки у пациентов с ЧМТ и нарушением сознания [1, 4, 5]. Однако у лиц с выраженными нарушениями сознания приходится проводить регистрацию СВП без обратной связи с пациентом, что предполагает пассивные условия регистрации, т.е. без какой-либо предварительной инструкции. Вместе с тем, изменение параметров компонентов СВП, полученных при инструкции считать целевые тона по сравнению со СВП, зарегистрированными без какой-либо инструкции, предполагает у таких пациентов наличие произвольных процессов обработки слуховой информации и может быть расценено в качестве прогностического фактора [2].

В наших ранних работах было показано, что топография P300, зарегистрированного при прослушивании звуков без какой-либо предварительной инструкции, является специфичной по отношению к стадии восстановления сознания [3].

В данной работе, учитывая накопленные к настоящему времени данные ка-тамнеза пациентов (в отдельных случаях достигающие 10 и более лет), был сделан акцент на оценку изменений топографии компонента P300 СВП не только в зависимости от стадии восстановления сознания, но и от степени восстановления психической деятельности спустя длительное время после регистрации СВП.

Испытуемые и методы

В работе проанализированы 53 исследования СВП у 22 пациентов, перенесших ТЧМТ с последующей длительной комой и находящихся на момент первого электрофизиологического исследования в вегетативном состоянии (ВС) или мутизме (АКМ). Средний возраст $23,8 \pm 10,4$ года. У всех пациентов был прослежен катамнез от 2 до 10 лет. Контролем служили данные анализа СВП у 59 здоровых испытуемых (в возрасте от 18 до 60 лет). При регистрации СВП использовали двух-стимульную oddballparadigm. Всего предъявлялось 100 звуков: стандартный (высокий тон) (80%) – частотой 800 Гц; целевой (низкий тон) (20%) – частотой 400 Гц. Звуки подавались через наушники бинаурально в псевдослучайном порядке.

Первоначально пациентам предъявляли звуковую последовательность без какой-либо инструкции – «прослушивание». Затем им предлагалась та же самая звуковая последовательность с инструкцией считать низкие звуки – «счет». Следует подчеркнуть, что инструкция давалась вне зависимости от наличия очевидной для наблюдателя вербальной связи с пациентом.

Помимо анализа амплитудно-временных параметров P300, оценивалась топография волны. При статистической оценке топографических особенностей компонента P300 составлялись таблицы, в которых фиксировалась область максимальной амплитуды (лобная, центральная, теменная, затылочная, височная) и латерализация (левое/правое полушарие, без выраженной асимметрии). Статистическая значимость полученной локализации амплитудного максимума волны определялась по критерию Фишера.

Результаты и их обсуждение

Значения амплитудно-временных параметров компонента P300 СВП у пациентов на стадиях ВС и АКМ приведены в таблице.

При прослушивании звуков без какой-либо инструкции не удалось выделить ответ примерно у трети пациентов в вегетативном состоянии и у большей части пациентов, находящихся в мутизме. Введение инструкции считать целевые тона значительно улучшало выделение ответа, особенно на стадии АКМ.

Топография компонента P300 имела относительную стабильность в пределах каждой из рассматриваемых стадий восстановления сознания и в ситуации про-

Таблица

Значения амплитудно-временных параметров P300 СВП при прослушивании звуков без какой-либо инструкции и с инструкцией считать звуки у пациентов с ЧМТ

	ВС латентность, с	ВС амплитуда, мкВ	АКМ латентность, с	АКМ амплитуда, мкВ
«прослушивание»	0,407 ± 0,036	3,6 ± 1,4	0,375 ± 0,028	3,2 ± 1,2
«счет»	0,426 ± 0,054	2,7 ± 0,9	0,418 ± 0,022	4,01 ± 2,06

($m \pm n$), где m – среднее значение, n – стандартное отклонение,

ВС – вегетативное состояние, АКМ – акинетический мутизм.

Приведены значения, усредненные по отведениям F4, Fz, F3, C4, Cz, C3, P4, Pz, P3 (GrandMean).

слушивания звуков без какой-либо предварительной инструкции была сходна с описанной ранее [3]. В ВС ответ чаще имел одностороннюю локализацию, тогда как на стадии АКМ (на топограмме выявлялось несколько областей, расположенных в разных полушариях) при начале выполнения инструкций на топограмме определялся один пик в лобно-центральной или теменной-центральной области.

Введение инструкции считать звуки у пациентов на стадии ВС вело к лучшему выделению ответа, чаще в левом полушарии ($p < 0,03$). Однако, с учетом степени восстановления пациентов в дальнейшем, левосторонняя локализация волны P300 при инструкции считать тоны на стадии ВС, хотя и отмечалась практически в половине случаев, не может быть расценена как полностью прогностически благоприятный признак. Именно левосторонняя локализация волны на ранних стадиях наиболее часто встречается в случае относительно неблагоприятного исхода – выход в состояние минимальных проявлений сознания, тогда как правосторонняя или двухсторонняя локализация P300 на стадии ВС наиболее характерна для пациентов, имеющих в дальнейшем максимально полное восстановление. Отмеченные зависимости латерализации P300 от исхода заболевания достигали статистически значимых величин в центральных и теменных отведениях ($p < 0,05$).

На стадии мутизма при прослушивании звуков без инструкции отмечено нестабильное выделение СВП в ответ на целевой тон, что может отражать появление эмоциональных реакций у пациентов и в недостаточной степени сформированной (восстановленной) способностью концентрировать внимание. При введении инструкции считать у пациентов на стадии АКМ характер топограммы волны практически не изменялся. В обеих ситуациях отмечена двухсторонняя выраженность P300.

Стоит подчеркнуть, что и на стадии ВС, и на стадии АКМ при прослушивании звуков без какой-либо предварительной инструкции уже само наличие ответа является благоприятным признаком. При этом полное отсутствие ответа, наблюдаемое в 25% случаев, нельзя считать абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком, поскольку отсутствие выраженного компонента P300 отмечается так же и у некоторых пациентов, которые в дальнейшем восстановились до более высоких стадий восстановления, вплоть до ясного сознания.

Следует отметить, что статистически значимым для благоприятного прогноза восстановления сознания является только топография на стадии ВС, тогда как на стадии АКМ особенности топографии хотя и обладают специфическими особенностями, прогностически незначимы. Отчасти это может быть объяснено большей вариабельностью состояния внутри данных стадий.

Выводы

Таким образом, полушарные особенности топографии компонента P300 при прослушивании звуков без инструкции и при инструкции считать звуки имеют прогностическую значимость, особенно на самой ранней стадии восстановления сознания – в вегетативном состоянии. Однако на настоящий момент не представляется возможным предсказать степень и полноту, а также сроки возможного восстановления психической деятельности.

Литература

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: изд-во Таганрогского Ун-та. 1997. 257 с.
2. Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Захарова Н.Е., Машеров Е.Л., Щекутьев Г.А., Корниенко В.Н., Потапов А.А. Длиннолатентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200 и P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Ж. Вопросы нейрохирургии 2011. №3. С.19-30.
3. Шарова Е.В., Окнина Л.Б., Потапов А.А., Зайцев О.С., Машеров Е.Л., Куликов М.А. Компонент P300 акустического вызванного потенциала в посттравматическом вегетативном состоянии // Журн. высш. нервн. деят. 1998. Т. 48. № 4. С.719-730.
4. Fischer C., Luaute J., Adeleine P. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma // Neurology. 2004. V.63. P. 669-673.
5. Guerit J.M. et al. ERPs obtained with the auditory oddball paradigm in coma and altered states of consciousness: clinical relationships, prognostic value, and origin of components // Clin.Neurophysiol. 1999. V. 110. P. 1260-1269.



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ И ДОМИНАНТНОСТЬ СЕНСОРНЫХ И МОТОРНЫХ КОРКОВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЧЕЛОВЕКА

*Попов С.В., Домашенко М.А., Кадыков А.С., Максимова М.Ю.,
Бородулина И.В., Шварц П.Г.*

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия
uro Pavel@mail.ru

Введение

Процессы восстановления самостоятельного мочеиспускания у пациентов, перенесших ишемический инсульт, протекают в течение первых пяти лет от начала заболевания [1]. Как было показано в предыдущих исследованиях [2], характер расстройства мочеиспускания обусловлен локализацией патологического процесса в центрах и зонах, регулирующих микцию в норме, степень восстановления находится в зависимости от сопутствующей хронической (диффузной) ишемии головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия), а время, необходимое на восстановление, от наличия неповрежденного парного центра/зоны мочеиспускания, расположенного контрлатерально по отношению к очагу инсульта. К парным (взаимозаменяемым) центрам мочеиспускания головного мозга относят ядро Баррингтона, расположенное в варолиевом мосту, подкорковые ядра (паравентрикулярное, медиальная преоптическая область, околотоводопроводное серое вещество). До настоящего времени остается невыясненным вопрос парности и функциональном единстве (включая вопросы доминантности) корковых центров мочеиспускания. Единичные работы [2], касающиеся данной проблемы, выявили асимметрию зон, анализирующих накопление мочевого пузыря в дневное время суток и расположенных в передних отделах нижне-фронтальной извилины (поле Бродмана 47). Поражение указанной зоны, расположенной в левой лобной доле, приводило к появлению дневной поллакиурии в 87% случаев, в то время как повреждение контрлатеральной зоны не приводило к развитию схожей симптоматики.



Функциональная симметричность также выявлена в моторной зоне наружного сфинктера уретры – прецентральной извилины (поле Бродмана 6). Напротив, вопросы доминантности и функциональной асимметрии зон, отвечающих за ощущение позыва на мочеиспускание (имеющего тесную связь с лимбической системой) и локализованных в передних отделах поясной извилины (поле Бродмана 32), а также в моторных зонах мочевого пузыря, залегающих в Островке Рейля (поле Бродмана 13), до настоящего момента не достаточно изучены.

Цель работы – определить роль доминантности и функциональной асимметрии корковых центров мочеиспускания, регулирующих сенсорную (поясная извилина) и моторную (Островок Рейля) функцию мочевого пузыря на этапе восстановления функций нижних мочевых путей у больных, перенесших ишемический инсульт.

Испытуемые и методы

В исследование были включены 62 больных, перенесших ишемический инсульт, в т. ч. 35 мужчин и 27 женщин в возрасте от 43 до 81 года (средний возраст – $61,4 \pm 14,7$ лет). Критериями включения в исследование считали наличие СНМП впервые возникших после перенесенного инсульта при отсутствии заболеваний простаты и мочевого пузыря. У 9 больных лакунарные инфаркты локализовались в области поясной извилины (2 слева, 7 справа), у 53 – в глубоких отделах височной доли и Островке Рейля (17 слева, 36 – справа). Оценка СНМП и установление вида нарушения мочеиспускания проводилась с помощью нейроурологического опросника ФГБУ НЦН РАМН, шкал IPSS и LISS, дневника мочеиспускания, цистометрии и ультразвукового исследования остаточной мочи. МРТ головного проводили в режимах T1 и T2 с определением локализации очагов ишемии (острый период) или постинсультных кист (резидуальный период инсульта). Регистрировали сторону (слева, справа) поражения коры головного мозга по полям Бродмана (Brodmanarea - BA).

Результаты и их обсуждение

При нейроурологическом обследовании выявлены следующие синдромы и единичные (изолированные) СНМП: отсутствие позыва на мочеиспускания выявлено у 7 больных с поражением правой поясной извилины, снижение сократительной активности детрузора (СССД) у 36 больных с поражением правого Островка Рейля, в том числе, острая задержка мочи у 34-х больных. Ишемическое поражение левых отделов поясной извилины и Островка Рейля не приводило к развитию нарушения мочеиспускания. Исчезновение позыва на мочеиспускания, наблюдаемое при локализации лакунарного инфаркта в области правой поясной извилины, сопровождалось отсутствием самостоятельного мочеиспускания. Пациенты не только не хотели мочиться, но и теряли навык мочеиспускания, отрицая возможность этого акта. Это обстоятельство дало нам основание обозначить этот феномен как «лобную апраксию мочеиспускания» (или симптом Функоши-Домашенко – по именам врачей, впервые описавших данное явление). Пациенты катетеризировались в интермиттирующем режиме. Восстановление позыва к

мочеиспусканию наблюдалось в течение первых 2-х недель от начала заболевания, в среднем на 9-й±3 день. Другой интересной особенностью данной категории больных была аномалия передней соединительной артерии у 6 больных, выявленная при ангиографии, – её отсутствие. Наличие подобной корреляции позволило использовать симптом Фунакоши–Домашенко как косвенный признак отсутствия передней соединительной артерии.

Поражение правого Островка Рейля сопровождалось снижением сократительной активности детрузора, что клинически проявлялось необходимостью натуживания (использования брюшного пресса) для мочеиспускания. В связи с развитием острой нейрогенной задержки мочи больным устанавливался постоянный уретральный катетер, проводилась антибактериальная терапия с целью профилактики госпитальной инфекции нижних мочевых путей, 9 больных в связи с развитием уретрита и простатита стомировали. Восстановление самостоятельного мочеиспускания наблюдалось к концу 3-й недели от начала заболевания. Для уменьшения сроков катетеризации использовали альфа 1 адреноблокатор доксазозин в дозе 2 мг/сут в сочетании с антихолинэстеразным средством дистигмина бромидом 5 мг/сут у 15 больных. Применение подобной схемы лечения сократило сроки катетеризации в среднем на 7±2 дня.

Выводы

Восстановление чувствительности и двигательных функций мочевого пузыря при правостороннем поражении проходило в течение острого и раннего восстановительного периода, что косвенно указывало на парность центров (сенсорных и моторных), отвечающих за сократительную активность детрузора. Отсутствие схожей симптоматики при поражении симметричных левых отделов коры лобной доли и Островка Рейля косвенно указывало на доминантность центров мочеиспускания, расположенных в правых отделах коры больших полушарий.

Симптом Фунакоши–Домашенко, по нашему мнению, можно широко использовать в клинической практике как косвенный признак отсутствия передней соединительной артерии и поражения правой лобной доли.

Литература

1. Мулач А.Н. Нейрогенные нарушения мочеиспускания в восстановительном и резидуальном периодах ишемического инсульта: автореф. дис.канд. мед. наук. М., 2012. 31 с.
2. Шварц П.Г. Нейрогенные нарушения мочеиспускания у больных с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга (клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2013. 52 с.



ПРАВАЯ-ЛЕВАЯ АСИММЕТРИЯ КОМПАРТИМЕНТАЛИЗАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И БЕЗ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Пронин А.В. ***, *Зангиева З.К.* **, *Гоголева И.В.* *,
Торшин А.Ю. ****, *Волков А.Ю.* **, *Громова О.А.* *

* Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия,

**РСЦ Нейробиологии Института микроэлементов Юнеско, Москва, Россия,

*** ФГБОУ ВПО Ивановский институт государственной противопожарной
службы МЧС России, Иваново, Россия,

****ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава
России,

Москва, Иваново, Россия

gogolev04@yandex.ru, unesco.gromova@gmail.com

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга - одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Российской Федерации [1]. Доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре общей смертности в нашей стране составляет 21,4%, а инвалидизация, после перенесенного инсульта достигает 3,2 на 10 тыс. населения, занимая первое место среди всех причин первичной инвалидности. В Российской Федерации инсульт ежегодно развивается более чем у 450 тыс. человек, из которых примерно 35% умирает в остром периоде заболевания (Румянцева С.А. с соавт. 2006; 2012) .

Нарушения баланса макро- и микроэлементов (МЭ) увеличивают риск развития цереброваскулярных заболеваний, в том числе ишемического инсульта (ИИ). Принимая во внимание разносторонние неврологические роли микроэлементов, изучение нормофизиологической и патофизиологической картин распределения микроэлементов в ЦНС представляет чрезвычайный интерес.



Левая и правая половины головного мозга выполняют взаимозависимые, но различные функции. Как результат, между двумя половинами мозга наблюдается определенная асимметрия в морфологии нервной ткани, интенсивности кровоснабжения, васкуляризации, гомеостаза, в т.ч. микроэлементного (Жуковская Е.Д., 1983; Райцес В.С., 1989). Настоящее исследование предоставило уникальную возможность установления степени асимметричности распределения тех или иных МЭ как при ИИ, так и при отсутствии ИИ.

Целью исследования является изучение содержания микроэлементного состава основных участков головного мозга у пациентов, умерших от ишемического инсульта, и пациентов, умерших от других причин.

Задачи исследования:

1. Исследовать сходства и различия в содержании микроэлементов в различных интактных отделах мозга пациентов скончавшихся от ишемического инсульта и инфаркта миокарда.
2. Исследовать сходства и различия содержания микроэлементов в ишемическом очаге и интактном отделе мозга у пациентов, погибших от ишемического инсульта.

Испытуемые, материалы и методы

При проведении данной работы под нашим наблюдением находилось 6 больных (из них 1 мужчина, 5 женщин) с диагнозом ишемический инсульт в возрасте от 70 до 80 лет. Также для решения поставленных задач была отобрана группа контроля из 5 пациентов умерших от ОИМ (мужчина – 1, женщин – 4). Забор материала производился при патологоанатомическом вскрытии. Всего брались 22 пробы тканей мозга от каждого исследованного нами мозга пациента, умершего от ишемического инсульта. В ходе проведенной работы был осуществлен сравнительный анализ микроэлементных профилей 10 отделов головного мозга при ишемическом инсульте и без ишемической повреждений. Определялось содержание МЭ и МаЭ методом АЭС-ИСАП в ликворе, а также в тканях мозга: правой и левой лобных долей, теменных долей, затылочных долей, височных долей; правого и левого полушария мозжечка; правого и левого таламуса; колена мозолистого тела мозга, ткани моста, продолговатого мозга, а также из ишемического очага и из зеркального полушария относительно пораженному очагу мозга. Для стандартной статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для нахождения метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования, разрабатываемые в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева и чл. корр. РАН К.В. Рудакова [2, 3, 4].

Результаты и их обсуждение

В исследовании установлено, что асимметрия компартиментализации МЭ и МаЭ в головном мозге гораздо более выражена при отсутствии ишемических повреждений (группа контроля), чем в случае ИИ. Так, в группе контроля было установлено существование 27 достоверных корреляций ($P < 0.05$) и трендов ($0.05 < P < 0.09$), указывающих на значимые различия в компартиментализации МЭ (табл. 1).

В то же время у пациентов с ИИ было установлено существование всего лишь 10 корреляций и трендов, указывающих на асимметрическое распределение МЭ между зеркальными отделами головного мозга (табл. 2).

Таблица 1

**Асимметрия компартиментализации МЭ в головном мозге у пациентов
без ишемических повреждений головного мозга**

МЭ	Отдел мозга	Левая часть, мкг/кг	Правая часть, мкг/кг	P(t-тест)
Bi	Мозжечок	642±630	115±110	0.064
Sr	Мозжечок	9120±2799	4459±2576	0.015
Si	Теменная	73034±14595	106500±38910	0.062
Sr	Теменная	3783±1888	9722±7366	0.070
Sn	Затылочная	17862±4058	8344±5714	0.040
Fe	Височная	78033±45937	185434±108959	0.047
Co	Височная	154±56	96±29	0.073
Fe	Таламус	65298±62347	107240±66491	0.070
Cu	Таламус	8354±6129	32076±19953	0.027
Zn	Таламус	13731±9662	39374±30233	0.060
I	Таламус	241±149	616±214	0.007
Si	Таламус	72037±15559	108912±30846	0.027
V	Таламус	180±134	320±112	0.055
Rb	Таламус	7060±4009	12748±4671	0.036
Au	Таламус	4.00±2.77	46.68±33.12	0.022
Sr	Таламус	3596±3568	8108±3194	0.034
Cs	Таламус	29.94±13.64	54.03±21.75	0.037
I	Мост	588±362	310±151	0.080
Rb	Мост	10298±3995	6420±2723	0.057
Ag	Мост	254±244	54±50	0.071
Au	Мост	65±63	2.50±1.89	0.045
Te	Мост	521±302	208±85	0.041
Sr	Мост	7821±3322	3110±2568	0.019
Cs	Мост	37±13	22±7	0.036
Sr	Продолг.	4845±4170	9109±4174	0.072
Ag	Ножки	73±55	128±21	0.070

Таблица 2

**Асимметрия компартиментализации микроэлементы в головном мозге
у пациентов с ишемическим инсультом**

МЭ	Отдел мозга	Левая часть, мкг/кг	Правая часть, мкг/кг	P(t-тест)
Co	Лобная	96±38	61±37	0.071
Mn	Теменная	3495±1580	2081±773	0.060
Au	Теменная	66±25	17±15	0.010
Zn	Затылочная	28645±15057	54569±38998	0.079
Ru	Затылочная	16.56±1.63	7.56±3.93	0.024
Mn	Височная	2494±350	1685±1271	0.09
Cr	Височная	7636±1975	5824±2236	0.08
Zn	Ножки	48725±30906	21821±15266	0.080
V	Ножки	366±38	224±55	0.014
Cd	Ножки	376±37	215±97	0.042

Таким образом, нормофизиологическое состояние головного мозга характеризуется физиологической асимметрией распределения элементов между левой и правой половинами.

При отсутствии ишемических повреждений, отделами мозга с наиболее выраженной асимметрией в распределении элементов являлись таламус и мост. Правая половина таламуса характеризовалась более высоким накоплением Fe, Cu, Zn, I, Rb, Au, Sr, Cs, а также V и Si ($p < 0,05$). Левая половина моста концентрировала I, Rb, Ag, Au, Sr и Cs ($p < 0,05$). Стронций показал наибольшее число достоверных (включая тренды) примеров асимметрического распределения в головном мозге: отмечено концентрирование стронция в левых частях мозжечка и моста и в правых частях теменной доли, таламуса и продолговатого мозга.

Рассмотрим более подробно одно из наиболее достоверных проявлений асимметрии в уровнях МЭ – существенное большее накопление йода в правой части таламуса по сравнению с левой ($P=0.007$). Заметим, что среди отделов головного мозга наивысшие уровни йод-содержащих гормонов трийодтиронина (Т3) и тетраiodтиронина (Т4) установлены именно в таламусе (Joffe R.T. с соавт., 1994). Гормоны Т3 и Т4 стимулируют образование холинергических терминалей, важных для процессов памяти.

Одним из возможных объяснений асимметрии распределения йода и других МЭ в таламусе является то, что большинство пациентов в контрольной группе составили женщины. Преобладание функций, связанных с работой именно правой половины мозга, составляет важное гендерное отличие женщин. Очевидно, что такая функциональная асимметрия соответствует асимметрии в интенсивности энергетического обмена и функционирования антиоксидантных ферментов. Такие элементы как Fe, Cu, Zn и I имеют принципиальное значение как для энергетического метаболизма, так и для антиоксидантной защиты мозга. Отметим, что данная гипотеза также соответствует более интенсивному накоплению МЭ в ле-

вой части моста по сравнению с правой, что отражает перекрещивание нервных путей на уровне моста.

При отсутствии ишемических повреждений уровни большинства элементов достоверно выше в головном мозге и на порядок ниже в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) ($p < 0,05$). При наличии ишемического повреждения, различия в уровнях определённых МЭ (Mo, Se, Br, Ba, В) между головным мозгом и ЦСЖ сглаживаются. Установлены достоверные снижения в ЦСЖ от пациентов, умерших с ИИ таких важных нейропротекторных элементов как Se, Rb, К, Mg, сопровождаемые повышением уровней Na и нейротоксических Pb и Tl ($p < 0,05$).

При сравнении микроэлементного состава очагов ишемии с составом зеркально соответствующих участков второй половины мозга показано достоверное снижение четырех лантаноидов (La, Ce, Pr, Nd) в очаговой зоне ($p < 0,05$).

Ишемические очаги с локализацией в теменной области характеризовались снижением уровней всех элементов первой группы периодической системы, начиная с Cu.

Установлено существование достоверного накопления определенных МЭ при ИИ во внеочаговых зонах головного мозга. Локальная ишемия в любой из исследованных зон мозга приводила к достоверному нарушению содержания восьми МЭ (Cu, Cs, Zn, Sr, Co, Mn, Rb, Ag) во многих внеочаговых зонах ($p < 0,05$). Во внеочаговых зонах происходит накопление Cu (теменной, височной, ножках), Zn (теменная), Ag (височная) и Cs (теменная доля, продолговатый мозг) ($p < 0,05$), причем отмеченные изменения в микроэлементном составе характерны и для левой, и для правой половины мозга.

Результаты проведенного анализа позволяют утверждать, что ишемические события приводят к нарушению естественного асимметрического распределения МЭ в головном мозге пациентов, обследованных *post mortem*. Сравнение данных табл. 1 и 2 показывает, что ни одно из асимметрических распределений МЭ у пациентов без ИИ не было установлено у пациентов с ИИ. При этом, нарушения симметрии компартиментализации МЭ происходят не только в зоне очага, но и вне ишемических очагов.

Выводы

1. Установлено, что асимметрия компартиментализации МЭ в головном мозге гораздо более выражена при отсутствии ишемических повреждений (группа контроля), чем в случае ИИ. Таким образом, нормофизиологическое состояние головного мозга характеризуется физиологической асимметрией распределения МЭ между левой и правой половинами.

2. При отсутствии ишемических повреждений, отделами мозга с наиболее выраженной асимметрией в распределении МЭ являлись таламус и мост. Правая половина таламуса характеризовалась более высоким накоплением железа, меди, цинка, йода, рубидия, золота, стронция, цезия, а также ванадия и кремния. Левая половина моста концентрировала йод, рубидий, серебро, золото, стронций и цезий.

3. Установлено существование МЭ, содержание которых отличалось только для одной половины мозга, правой или левой, а в другой половине отличий не наблюдалось. Неравномерно распределены по правой половине и равномерно по левой были марганец, молибден, литий и др.; неравномерно распределены по левой половине и равномерно по правой – железо, иттрий, неодим, ванадий и др.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина. – 2001. – 328 с.
2. Журавлёв Ю.И. Избранные научные труды. – М.: Магистр. – 1998. – 416 с.
3. Журавлёв Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // Труды МФТИ. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 67–76.
4. Журавлёв Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В., Клейменова Е.Б. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 19–25.



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ И ОСОБЕННОСТИ МЕЖПОЛУШАРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ КАК ОТРАЖЕНИЕ АДАПТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Протасова Т.П., Шихлярова А.И., Коробейникова Е.П.

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Ростов-на-Дону, Россия
protasovatp@yandex.ru

Введение

До недавнего времени проблема межполушарной асимметрии мозга изучалась прежде всего как проблема функциональной специфичности полушарий, то есть специфичности того вклада, который вносит каждое полушарие в любую психическую функцию [2, 3, 4]. Эти представления строятся на нейропсихологической теории мозговой организации высших психических функций, сформулированной Лурия А.Р. [19]. Вместе с тем признается, что сложившиеся представления в значительной мере условны. Причиной этого является многомерность и многоплановость задач, связанных с обработкой информации мозгом [31].

Становится все более очевидным наличие функциональной межполушарной асимметрии головного мозга, проявляющееся во взаимодействии полушарий с высшими центрами вегетативной регуляции [30, 32, 21]. Не существует межполушарных отношений, которые сохраняли бы свое постоянство на протяжении человеческой жизни [23]. Мощным фактором, влияющим на характеристики динамической асимметрии, является изменение функционального состояния [29]. В физиологии под функциональным состоянием, как правило, подразумевают определенный уровень бодрствования, который зависит во многом от активности стволовой ретикулярной формации. Функциональное состояние мозга представляет собой динамический комплекс пространственно-временных отношений между областями мозга, складывающийся в процессе гомеостатической регуляции внутренней среды организма вне специально организованной деятельности. Предпо-



лагается кооперативная связь между механизмами разных уровней адаптивного процесса, и, возможно, знание в первую очередь пространственно-временного взаимодействия этих механизмов может обеспечить понимание основополагающего принципа их интеграции [14].

Формирование интегративных межцентральных связей коры и субкортикальных структур создает стабильную морфофункциональную основу для оптимизации приспособительных реакций организма и эффективной реализации процессов обучения [30]. Фактор облегченного проведения возбуждения между нервными центрами имеет большое значение в организации интегративной деятельности ЦНС [15]. Для тестирования функциональных возможностей человека используют различные показатели. Так, феномен пространственной синхронизации корковых биопотенциалов (ПСКБ) «...отражает то состояние коры больших полушарий головного мозга, при котором облегчается иррадиация как возбудительного, так и тормозного процессов» [17]. С помощью метода электроакупунктуры по Р. Фоллю (ЭАФ) [37] можно оценить функциональное состояние гипоталамуса, как центрального регуляторного звена развивающегося адаптационного состояния и важнейшего центра вегетативной регуляции, а также подконтрольных ему органов и систем [22].

Целью данной работы стала оценка особенностей пространственной синхронизации корковых биопотенциалов и показателей ЭАФ в связи с развитием разных общих неспецифических адаптационных реакций у больных раком легкого.

Испытуемые и методы

В работе представлены результаты обработки 90 ЭЭГ и замеров электрокожного сопротивления по ЭАФ мужчин, больных раком легкого. Набор клинического материала был осуществлен на базе отделения торакальной хирургии ФГБУ РНИОИ МЗ России при участии д.м.н., профессора Зиньковича С.А. и д.м.н., профессора Чилингарянца С.Г. В день обследования у всех больных проводили тестирование адаптационных реакций организма. Для идентификации типа ОНАР использовали информативный критерий лейкограмма Шиллинга, подсчет которой производили на 200 клетках в мазках периферической крови, окрашенных по Романовскому-Гимза. Сигнальным показателем типа общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) принято считать процентное содержание лимфоцитов в лейкограмме [5].

Для регистрации ЭЭГ применяли анализатор электрической активности мозга «Энцефалан-131-01» фирмы «Медиком МТД» (г. Таганрог). Electroды на голове обследуемых располагали по международной системе «10–20», регистрацию биопотенциалов осуществляли монополярно. Степень взаимосвязи областей неокортекса (уровень пространственной синхронизации) определяли по коэффициентам кросскорреляций (КК), рассчитанным для 16 внутри- и межполушарных пар отведений: фронтальных (F), центральных (C), височных (T) и затылочных (O) в альфа- и бета-диапазонах частот.

Исследователи различают глобальную и локальную ПСКБ. При определении глобальной ПСКБ определяют сумму коэффициентов корреляции (КК) между всеми корковыми зонами. Для локальной ПСКБ вычисляют КК для отдельных участков неокортекса. Из данных, полученных М.Н. Ливановым [17, 18], следует, что показатель глобальной ПСКБ отражает готовность субъекта к деятельности. Однако по уровню глобальной ПСКБ не всегда удается дифференцировать различные функциональные состояния. В этих случаях обращаются к показателю локальной ПСКБ. Усиление локальной ПСКБ в корковых областях, наиболее специфично вовлекаемых в зависимости от выполнения определенных функций, рассматривают как показатель оптимального функционального состояния, необходимого для их эффективной реализации. Кроме того, М.Н. Ливановым и Н.Е. Свидерской [18] отмечалось, что определяющим может являться не изменение общей синхронности, а формирование фокусов максимальной синхронности биоэлектрических процессов. Отношения между глобальной и локальной ПСКБ достаточно сложны и до конца не выяснены. Поэтому рекомендуется производить параллельный контроль по обоим показателям для оценки функционального состояния мозга человека [8].

Для проведения замеров по методу ЭАФ использовали рефлексодиагностический комплекс «Риста-ЭПД», изготовленный в ОКБ «Ритм» (г. Таганрог). При помощи этого комплекса проводили измерения показателей вызванной электропроводности (сопротивления) в контрольно-измерительных точках (КИТ) кожной поверхности. Для измерения применяли нагрузочный электрокожный тест с постоянным током величиной до 12,25 мкА при напряжении до 2,07 В. Результат взаимодействия «раздражитель – рецептор» регистрировали в условных единицах (у.е.) [22].

Одним из важных показателей в ЭАФ является показатель асимметричности парных КИТ. Появление резкой асимметрии (для точек, характеризующих деятельность регуляторных центров разница в значениях составляет ≥ 5 (у.е.); для периферических точек ≥ 10 у.е.) свидетельствует о нарушении функциональной активности на данном уровне. С учетом патогенетических связей периферических и центральных регуляторных звеньев гомеостаза при опухолевой болезни нами был осуществлен мониторинг двусторонних (слева–справа) показателей электрокожного сопротивления в 2 парах измерительных точек (ИТ) гипоталамуса, а также 10 пар КИТ общего профиля ЭАФ. Установление степени асимметрии значений электрокожного потенциала в обеих парах гипоталамических точек позволяет определить уровень сохранности контролирующего регулирования гипоталамуса в условиях опухолевого роста. Кроме того, мы рассмотрели такой показатель, как абсолютная разница между значениями показаний прибора на симметричных точках гипоталамуса. В общий измерительный профиль были включены симметричные КИТ, расположенные на основных меридианах и сосудах (лимфатическом, легких, толстого и тонкого кишечника, нервной дегенерации, кровообращения, аллергии, паренхиматозно-эпителиальной дегенерации, эндокринной системы, сердца).

Результаты и их обсуждение

Анализ биоэлектрических потенциалов мозга показал, что значения общего уровня пространственной синхронизации для альфа- и бета-ритмов при разных ОНАР отличаются друг от друга. Так, в зависимости от величины этого показателя в альфа-диапазоне частот известные адаптационные реакции располагались в следующем порядке: спокойная активация (СА), повышенная активация (ПА), переактивация (ПеА), тренировка (Т) и стресс (С). Для бета-диапазона частот порядок расположения ОНАР по принципу убывания величины изучаемого показателя выглядел так: СА, ПА, Т, ПеА и С (рис. 1).

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что наибольшие значения общего уровня синхронизации корковых биопотенциалов у больных раком легкого в состоянии спокойного бодрствования были выявлены при адаптационных реакциях спокойной и повышенной активации, а наименьшие – при реакции стресс. Кроме того, при сравнении средних значений уровня ПСКБ были выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$) реакции С от каждой из антистрессорных реакций (СА, ПА и Т) в обоих изучаемых диапазонах частот (рис. 1). На наш взгляд, эти данные согласуются с мнением о том, что различные уровни ПСКБ (по крайней мере, максимальный и минимальный) отражают различные состояния неокортекса [16].

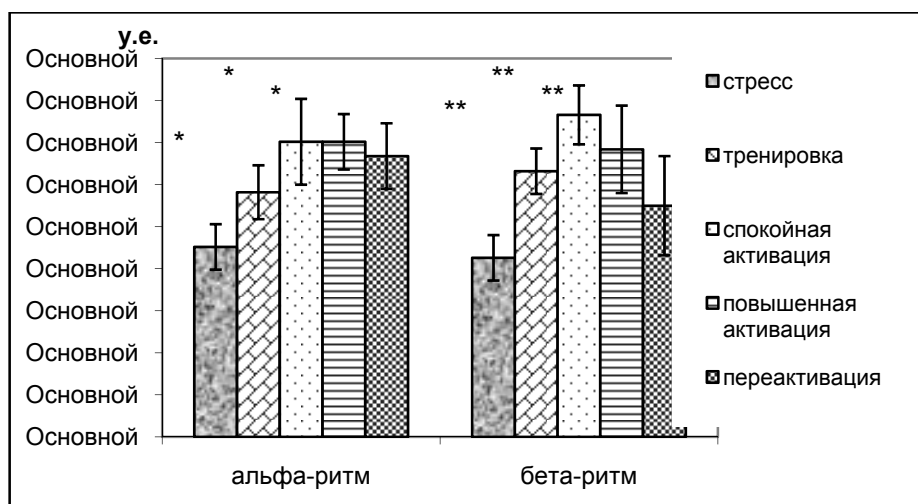


Рис. 1. Уровни пространственной синхронизации корковых биопотенциалов в зависимости от типов адаптационных реакций

* различия достоверно значимы ($p < 0,05$) по отношению к реакции стресс в альфа-диапазоне частот; ** различия достоверно значимы ($p < 0,05$) по отношению к реакции стресс в бета-диапазоне частот

Для более детального изучения процессов пространственной синхронизации корковых биопотенциалов при формировании разноименных адаптационных реакций мы проводили также параллельную оценку синхронности электрограмм отдельных пар отведений. Как известно, различные подкорковые структуры проецируют свое влияние на определенные участки коры. Изучая особенности функциональных взаимоотношений различных корковых зон при помощи КК, мы предприняли попытку расширить и дополнить имеющиеся представления об участии различных подкорковых структур в формировании той или иной из ОНАР организма онкологических больных.

Такой дифференцированный анализ пространственной синхронизации корковых биопотенциалов показал, что характер межгрупповых отличий в целом был идентичен выявленному при анализе общей синхронизации в изучаемых диапазонах частот. Иначе говоря, значения КК между отдельными участками неокортекса при реакциях Т, СА и ПА в подавляющем числе случаев были выше, чем при реакции С. В некоторых случаях эти различия проявлялись на уровне тенденции или были достоверно значимыми. При этом пространственная картина связей с наибольшими значениями КК для каждого из частотных диапазонов имела свои особенности. Так, в диапазоне альфа-ритма ЭЭГ у больных, находящихся в реакции Т, среднегрупповое значение КК между центральным и затылочным отведениями левого полушария (пара C_3O_1) отличалось от таковых при стрессе на уровне тенденции ($p < 0,1$). При реакции СА значения КК между фронтальными и затылочными отведениями правого полушария (пара F_2O_2) также были выше, чем при адаптационной реакции С на уровне тенденции, а значения КК между симметричными центральными отведениями обоих полушарий (пара C_3C_4) достоверно превышали таковые при реакции С ($p < 0,05$). У больных, находящихся в реакции ПА, также были выявлены большие (относительно реакции С) значения КК между фронтальной и затылочной корковыми зонами левого полушария (пара F_1O_1). Такая закономерность проявлялась на уровне тенденции, достоверное же отличие КК при этой ОНАР было обнаружено в правом полушарии между аналогичными (пара F_2O_2), а также между центральными и затылочными (C_4O_2) участками коры.

При детальном исследовании ПСКБ между корковыми зонами в бета-диапазоне частот отмечены закономерности, несколько отличные от полученных при изучении основного ритма ЭЭГ. Как и в альфа-диапазоне, значения КК в отдельных парах отведений при реакции стресс были в той или иной мере ниже, чем при остальных ОНАР. Наибольшие значения показателя ПСКБ среди антистрессорных реакций были выявлены для реакции СА: они были достоверно выше «стрессорных» значений в 9 парах отведений из 16: между симметричными лобными (F_1F_2) и височными (T_3T_4) областями коры, а также симметричными парами отведений правого и левого полушарий (фронтально-затылочными (F_1O_1 и F_2O_2) и центрально-затылочными (C_3O_1 и C_4O_2)). Кроме того, отличия подобного характера проявились в затылочно-височной паре (O_1T_3) отведений левого полушария и во фронтально-височной паре (F_2T_4) – правого полушария. В случаях антистрес-

сорных реакций Т и ПА преобладающие значения КК по сравнению с реакцией С были обнаружены только на уровне тенденции.

Итак, в альфа-диапазоне частот при развитии адаптационных реакций СА и ПА наблюдались достоверно большие значения синхронизации (по сравнению с реакцией С) в правом полушарии. В частности, отмечено усиление межполушарного взаимодействия по показателю ПСКБ в центральной коре (C_3C_4) (рис. 2), которая является проекционной зоной неспецифического таламуса. Кроме того, усиливались взаимоотношения затылочной коры с центральными и фронтальными участками неокортекса справа. Учитывая распространенное мнение о преимущественных связях правого полушария с неспецифическими структурами промежуточного мозга [3], мы пришли к выводу о непосредственном участии неспецифических таламических ядер в формировании антистрессорных адаптационных реакций спокойной и повышенной активации.

В бета-диапазоне частот ЭЭГ при формировании антистрессорной реакции СА также был отмечен рост значений показателя пространственной синхронизации между симметричными корковыми зонами. Это были зоны височной коры, в которые проецируется влияние лимбической системы, именуемой висцеральным мозгом [1], а также коры лобной, занимающей ведущее положение в механизмах регуляции ФС в состоянии бодрствования [13], видимо, в силу своих обширных связей с другими корковыми и подкорковыми областями [33]. Наряду с этим сим-

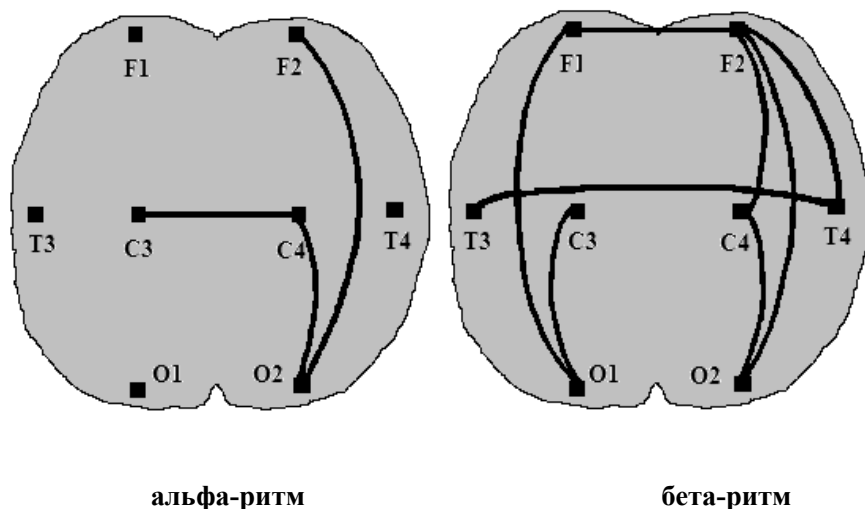


Рис. 2. Особенности пространственной синхронизации корковых биопотенциалов при реакциях спокойной и повышенной активации: — значение синхронизации достоверно выше, чем при реакции стресс ($p < 0,05$)

метрично в обоих полушариях возрастала синхронизация ритмической активности между отдельными участками неокортекса. Иначе говоря, наблюдалось усиление межполушарных, а также внутримушарных симметрично регистрируемых взаимодействий (рис. 2).

Е.А. Сорока и соавт. [26] подчеркивают необходимость сочетанной деятельности височных отделов обоих полушарий для адекватного осуществления сложноорганизованных функций. По данным Д.М. Цапаринной и соавт. [34], усиление межполушарных связей ЭЭГ, особенно височных и ниже-лобных отделов, сопровождается координированную совместную деятельность левого и правого полушарий. Как известно, парной работе больших полушарий придается чрезвычайно важный биологический смысл, который заключается в обеспечении целостной деятельности организма [25, 28], определяющей успешный исход процессов саморегуляции [12]. Кроме того, более низкие уровни межполушарной асимметрии принято считать оптимальными [11].

В предлагаемом исследовании показателей ЭАФ особое внимание было обращено на состояние парных КИТ гипоталамуса как центра, выполняющего важную роль в развитии адаптационных реакций [6] и определяющего индивидуальную устойчивость к стрессорным воздействиям [20].

Оценка функционального состояния гипоталамуса по ЭАФ показала, что резкие асимметрии значений на КИТ этого регуляторного центра при реакции стресс встречались в три раза чаще, чем при ОНАР активации ($p < 0,001$). Примечательно, что при реакции активации асимметрии одновременно на обеих парах КИТ гипоталамуса не встречались вообще, при ОНАР тренировке они были зарегистрированы лишь в 7,3 % случаев, тогда как при стрессе – уже у 31% больных. Абсолютные величины асимметричности между этими КИТ также были выше при стрессе, чем при ОНАР тренировки ($p = 0,05$) и активации ($p < 0,05$) (рис. 3).

Подсчет количества резких асимметрий на КИТ общего измерительного профиля пациентов, отражающего степень разрегулированности биоэнергетического состояния организма, также показал зависимость этого показателя от типа тестируемых ОНАР. Так, среднегрупповое количество общих асимметрий у больных, находящихся в реакции стресса, было выше, чем при антистрессорных ОНАР. Следует отметить, что значение изучаемого показателя при реакции тренировки занимало среднюю позицию, тогда как при реакции активации оно было достоверно меньше, чем при стрессе ($p < 0,001$). Заслуживает внимания и тот факт, что частота встречаемости резких асимметрий в группе больных с реакцией С было выше, чем в группах с антистрессорными ОНАР тренировки и активации – в 1,2 и 1,4 раза соответственно (рис. 3). Очевидно, что показатели измерения в точках разного иерархического уровня (гипоталамус и общий профиль ЭАФ) при идентичных ОНАР коррелируют между собой, отражая положительную динамику преобразования на фоне формирования антистрессорных реакций организма (рис. 3).

Ранее клиническими исследованиями была подтверждена корреляция между степенью распространенности злокачественного процесса при раке различных

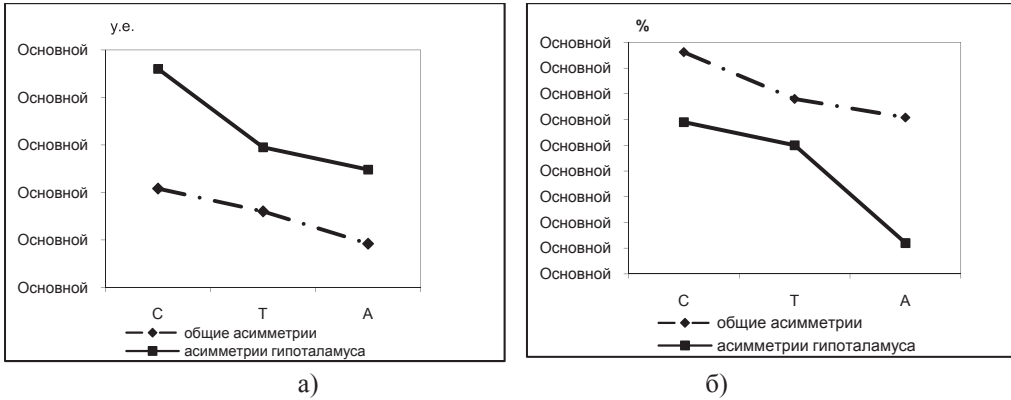


Рис. 3. Динамика показателей ЭАФ в зависимости от типов адаптационных реакций организма: а) абсолютные значения асимметрий; б) частота встречаемости резких асимметрий

локализаций, состоянием биохимической среды организма и изменением количества асимметрий на КИТ гипоталамуса и общего измерительного профиля [24]. Установлено, что получение противоопухолевого эффекта или стабилизация процесса сопровождается уменьшением количества асимметрий [27].

Межполушарные отношения также могут служить маркером интенсивности патологического процесса и использоваться как показатель успешности терапии при некоторых заболеваниях. Так, при курсовом приеме ноотропных препаратов наряду с клиническим улучшением отмечена нормализация межполушарных отношений: происходит перестройка спектров мощности ЭЭГ, соответствующая повышению уровня пространственной синхронизации биопотенциалов мозга, что является необходимым компонентом и условием формирования условных рефлексов. В условиях применения послеоперационной магнитотерапии у больных раком легкого наблюдаются компенсаторно-восстановительные процессы корковой биоэлектрической активности мозга (в том числе, направленность к симметризации значений КК, а также к усилению пространственной синхронизации корковых процессов между симметричными участками коры больших полушарий), которые коррелируют соответственно со снижением в 1,8 раза частоты встречаемости, а также абсолютных значений асимметрий электрокожного сопротивления в 2-х парах КИТ гипоталамуса, что может свидетельствовать об определенном улучшении высшей вегетативной регуляции организма [35].

Существует мнение, что асимметричность функций возникает при смене оптимальных условий существования на экстремальные [7]. Это полностью согласуется с полученными данными по ЭЭГ и ЭАФ, поскольку стресс и является реакцией на экстремальные воздействия чрезвычайной силы [36].

Выводы

Электрофизиологические показатели функционального состояния центральной нервной системы и организма в целом коррелируют с развитием в организме общих неспецифических адаптационных реакций. При развитии таких общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР) как тренировка и активация показатели пространственной синхронизации корковых биопотенциалов достоверно выше, чем при нефизиологичной реакции стресс. Кроме того, использование методов ЭЭГ и ЭАФ позволило выявить усиление синхронизации между симметричными участками коры больших полушарий, а также симметризацию функционирования гипоталамуса – высшего вегетативного центра нервной системы, что явилось закономерным отражением оптимизации регуляторных процессов при формировании антистрессорных реакций тренировки и активации у больных раком легкого.

Литература

1. Айрапетьянц Э.Ш., Сотниченко Т.С. Лимбика. – Л. – 1967. – С. 21-24.
2. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональная асимметрия человека. – М.: Медицина. – 1981. – 287 с.
3. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии мозга человека. – М.: Медицина. – 1988. – 237 с.
4. Визель Т.Г. Эволюция высших психических функций // Независимый психиатрический журнал. – 1996. – № 2. – С. 19-25.
5. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма: Диплом на открытие № 158 Комитета совета министров СССР по делам изобретений и открытий: Открытия в СССР. – М. – 1975. – № 3. – С. 56-61.
6. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – Екатеринбург: Филантроп. – 2002. – 196 с.
7. Геодакян В.А. Эволюционная роль асимметризации организмов, мозга, тела: XX съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Тезисы докладов. – М.: Издательский дом Русский врач. – 2007. – С. 28.
8. Данилова Н.Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний: Учебное пособие. – М.: Изд-во МГУ. – 1992. – 192 с.
9. Диагностика и прогнозирование функционального состояния мозга человека: Ливанов М.Н., Русинов В.С., Симонов П.В. и др. – М.: Наука. – 1988. – С. 7-50.
10. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Левши. – М.: Книга. – 1994. – 209 с.
11. Зверева З.Ф., Погожева Е.Н., Синяков В.С., Советов А.Н. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1996. – № 2. – С. 6–9.
12. Ивонин А.А., Шуваев В.Т., Цицерошин М.Н. и др. Функциональная реорганизация внутрикорковых взаимосвязей в ЭЭГ при формировании усилия сопротивления условнорефлекторному страху под контролем биообратной связи по

- КГР: XX съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Тезисы докладов. – М.: Издательский дом Русский врач. – 2007. – С. 245.
13. Кирой В.Н. Механизмы формирования функционального состояния мозга человека. – Ростов н/Д. Изд-во РГУ. – 1991. – 192 с.
 14. Кожедуб Р.Г. Самоорганизация мозга как интеграция процессов разной пространственной и временной шкалы // Успехи физиол. наук. –1995. – Т.26, № 4. – С. 28-46.
 15. Кожедуб Р.Г., Свицерская Н.Е., Таратынова Г.В. Пространственная организация биопотенциалов при мысленном создании оригинальных зрительных образов: XX съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Тезисы докладов. – М.: Издательский дом Русский врач. – 2007. – С. 268.
 16. Королькова Т.А., Труш В.Д. Исследование функционального значения пространственной синхронности фоновых потенциалов неокортекса. Сообщение I. Характер электрической активности неокортекса при экстремальных уровнях скоррелированности ЭЭГ различных областей // Физиология человека. –1980. – Т. 6. – № 3. – С. 387-394.
 17. Ливанов М.Н. Некоторые вопросы электроэнцефалографии // Вопросы электрофизиологии и электроэнцефалографии. – М.; Л. – 1960. – С. 11-20.
 18. Ливанов М.Н., Свицерская Н.Е. Психологические аспекты феномена пространственной синхронизации потенциалов // Психологический журнал. – 1984. – Т. 5, № 5. – С. 71-83.
 19. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Изд-во Моск. Ун-та. – 1973. – 374с.
 20. Мещерякова А.А., Мещеряков А.Ф. Нейроны гипоталамуса в механизмах индивидуальной устойчивости к стрессорным воздействиям: XX съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Тезисы докладов. – М.: Издательский дом Русский врач. – 2007. – С. 332.
 21. Пестряев В.А., Сафина Т.В. Межполушарная асимметрия трофотропной и эрготропной регуляции // Асимметрия. – 2014, – № 2. – С. 48-58.
 22. Россман Х., Россман А. Электроакупунктура по Р. Фоллю. Пер. с нем. – М.: Арнебия. – 2000. – 320 с.
 23. Русалова М.Н. Функциональная асимметрия мозга: эмоции. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. Под ред. Боголепова Н.Н., Фокина В.Ф. – М.: Научный мир. – 2004. – С. 322-348.
 24. Сидоренко Ю.С., Шихлярова А.И., Максимов Г.К. и др. Гипоталамические эффекты Фолль-экспертизы в диагностике распространенности опухолевого процесса и оценке эффективности лечения // Вестник ЮНЦ РАН. – М. – 2008. – Т. 4, № 3 – С. 97-103.
 25. Смирнов В.М., Мучник Л.С., Шандурина А.Н. Кора головного мозга: Клиническая нейрофизиология: В серии Руководство по физиологии. – Л.: Изд-во Наука. – 1972. – С. 11-48.
 26. Сорока Е.А., Гальперина Е.И., Кац Е.Э. Нарушения межполушарных взаимодействий биопотенциалов мозга у детей 8-9 лет с дизграфией: XX съезд

- физиологического общества им. И.П. Павлова: Тезисы докладов. – М.: Издательский дом Русский врач. – 2007. – С. 428.
27. Толмачева Е.А., Рубцов В.Р., Гаркави Л.Х., Шихлярова А.И., Марьяновская Г.Я., Барсукова Л.П.. Изменение показателей эргизации при паллиативном лечении больных неоперабельным раком поджелудочной железы: Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине: III Междунар. Конгресс. – СПб. – 2003. – С. 151.
28. Урумова Л.Т., Хетагурова Л.Г. Особенности корреляционных взаимосвязей между изменяющимися функциями головного мозга и ритмами физиологических функций при патологическом десинхронозе у студентов в периоды экзаменационных сессий: Материалы I Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. – Владикавказ: ИПО СОИГСИ. – 2008. – С. 131-132.
29. Фокин В.Ф. Динамическая функциональная асимметрия как отражение функциональных состояний // Асимметрия. – 2007. – № 1. – С. 4-9.
30. Фокин В.Ф., Боровова А.И., Галкина Н.С. и др. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии: Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. – М.: Научный мир. – 2009. – С. 389-428.
31. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Динамические характеристики функциональной межполушарной асимметрии: Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. – М. – 2004. – С. 349-368.
32. Фокин В.Ф., Пономарёва Н.В., Кротенкова М.В. и др. Влияние вегетативной нервной системы на динамические свойства функциональной межполушарной асимметрии: Материалы конференции «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга». – М.: Научный мир. – 2010. – С. 263-269.
33. Хомская Е.Д. Мозг и активация. – М. – 1972. – 384 с.
34. Цапарина Д.М., Цицерошин М.Н., Шеповальников А.Н. Изменения межполушарных взаимодействий при составлении слов и предложений: XX съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Тезисы докладов. – М.: Издательский дом Русский врач. – 2007. – С. 470.
30. Цицерошин М.Н., Симахин В.Е., Зайцева Л.Г. Формирование процессов корково-подкорковой интеграции активности неокортекса: XX съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Тезисы докладов. – М.: Издательский дом Русский врач. – 2007. – С. 470.
35. Шихлярова А.И., Протасова Т.П., Коробейникова Е.П. и др. Оптимизация мозговых процессов и регуляция гомеостаза у больных раком легкого при центральном воздействии магнитного поля // Междунар. ж. эксперим. образования. – 2013. – № 8. – С. 114-119.
36. Selye H. Stress. The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. – Montreal: Acta. – 1950.
37. Voll R. Elektroakupunkturdiagnostik // Medizinheute. – 1960. – P. 3.



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ МЫСЛЕННОМ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ПО ПАМЯТИ ЗАДАННОГО ОБРАЗА

Русалова М.Н.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия

Введение

В последние годы возросло число исследований, в которых используется возможность мысленного представления зафиксированных в памяти событий при создании компьютерных систем биоуправления для людей с парализованными конечностями [5, 6, 7, 27]. Помимо работ, в которых изучаются физиологические механизмы мысленного представления с использованием фМРТ и которые дают определенное представление о структурах, вовлекаемых в психические процессы [12, 22, 26], имеются исследования, в которых механизмы мысленного представления изучают с помощью регистрации ЭЭГ, тем самым открывая возможность обнаруживать электрофизиологические связи между исследуемыми структурами коры и их динамику в процессе психического акта [2, 3, 23, 13, 25, 7, 28]. И в этом случае преимущества ЭЭГ анализа процесса мысленного представления, на наш взгляд, неоспоримы, поскольку его результаты могут быть использованы непосредственно в процессе реабилитации.

Ряд авторов изучает мысленное представление эмоциональных образов [14, 15, 22]. Воспроизведение эмоциональных событий по памяти используется в неврологической и психиатрической клиниках с целью изучения физиологических механизмов эмоций у больных в сопоставлении со здоровыми [20, 10]. Следовательно, проблема изучения произвольной регуляции эмоций с помощью мысленного представления в плане исследования физиологических механизмов этого феномена является актуальной и имеет важное теоретическое и практическое значение.

Задачей работы явилось исследование межполушарной организации когерентности биопотенциалов левого и правого полушарий мозга в процессе мысленного представления эмоциональных образов по памяти.



Испытуемые и методы

Исследование проведено на 19-ти испытуемых в возрасте 18–22 лет, правшей, специально отобранных по признаку хорошо выраженного альфа-ритма.

Процедура эксперимента состояла в следующем. Испытуемому предлагали просмотреть видеосюжеты, в которых изображались люди, переживающие негативные эмоции, затем вспомнить увиденное и мысленно представить себя в аналогичной ситуации. Последовательность операций была следующей. 1) запись фона – 2 мин, 2) просмотр видеосюжета – 30 сек, 3) пауза – 30 сек, 4) мысленное представление ситуации, изображенной на видеоролике – 40 сек. Каждому испытуемому было предъявлено 10 видеороликов.

ЭЭГ регистрировали по международной схеме 10–20 % от 16 отведений: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2. В качестве референтного использовали объединенный ушной электрод. Эпоха анализа ЭЭГ составляла 4 с, частота опроса 500 Гц. Полоса пропускания 0.3 – 80 Гц. Запись биопотенциалов проводили на установке, состоящей из 21-канального усилителя фирмы НМФ «Статокин» и персонального компьютера. Удаление сетевой наводки осуществлялось с помощью режекторного фильтра 50 Гц. Для анализа результатов использовали программы «BRAINSIS» фирмы «Статокин».

Обработка данных состояла в расчете когерентных связей ЭЭГ с уровнем когерентности ≥ 0.750 и с шагом 1 Гц в полосе альфа-ритма в диапазоне 8-14 Гц, усреднении полученных величин в исследуемых отрезках для каждого испытуемого и затем отдельно для группы.

Результаты и их обсуждение

При обработке ЭЭГ мы подробно остановились на анализе альфа-ритма. Известно, что альфа-ритм является универсальным коммуникативным кодом, поэтому его роли в интегративной деятельности мозга посвящено значительное число работ [29, 3, 4, 11, 15, 16, 17, 18] Большинство авторов все реже используют суммарную активность альфа-ритма (8-13) Гц в качестве интегральных процессов мозга. Ряд исследователей, признавая гетерогенный характер альфа-ритма, чаще всего рассматривают альфа-1, альфа-2 и альфа-3, каждому из которых приписывается разное функциональное значение, в результате чего обнаруживаются различия мощности и локализация этих ритмов у лиц с различными психофизиологическими характеристиками [2, 3, 4, 11].

В настоящем исследовании для выявления ЭЭГ- коррелятов мысленного представления эмоционального образа по памяти мы использовали изменения функции когерентности. Когерентность между ЭЭГ сигналами, записанными одновременно от пары разных электродов, обеспечивает измерение динамической связи между этими областями мозга. Она отражает корреляцию между парой сигналов как функцию частоты и вместе с тем позволяет выделить частотные полосы, в пределах которых проявляется синхронизация между каналами ЭЭГ. Каждый из ритмов ЭЭГ имеет свою функциональную роль и нейрофизиологическую основу. Когерентность – это инструмент анализа процессов, связывающих различные

области мозга [8], коррелируют информационных процессов, протекающих в соответствующих нейронных ансамблях [7, 15, 11]. Как и в других наших работах [16, 18], мы не использовали деление альфа-полосы на группы (альфа1, альфа2 и др.), а исследовали альфа-диапазон с шагом 1Гц (8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13, 13–14), что позволило изолированно выявить динамику составляющих альфа-полосы на частотах 10–11 и 11–12, объединяемых обычно в группу альфа2. (В предыдущей работе было обнаружено, что наиболее значительные различия в разных функциональных состояниях были обнаружены именно для этих частот).

На рис. 1–4 представлены результаты картирования когерентности в фоне и при мысленном представлении в двух альфа-диапазонах: 10–11 и 11–12 Гц.

Как видно на рис. 1, в фоне наибольшее *общее* число связей (70) обнаруживается на частотах 10–11 Гц и значительно меньше (27) в диапазоне 11–12 Гц. При этом если на частотах 10–11 Гц связи присутствуют между подавляющим числом отведений, и особенно в передних отделах мозга, то в диапазоне 11–12 Гц они не охватывают всех отведений и не формируют полного объединения по когерентности правого и левого полушарий мозга.

Иное соотношение когерентности наблюдается при воображении ситуации, изображенной на видеоролике. На фоне мысленного представления эмоциональных образов отмечено общее снижение *внутри- и межполушарных* связей на частотах 10–11 Гц до 50 и их увеличение в полосе 11–12 Гц до 89. При этом в последнем случае существенно растет количество *правополушарных* связей (рис. 2).

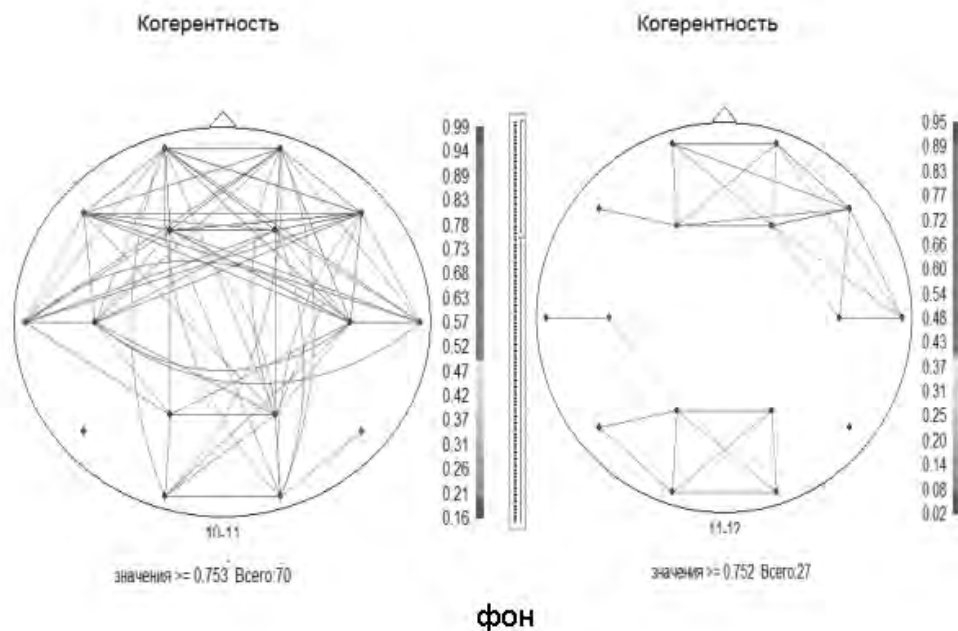
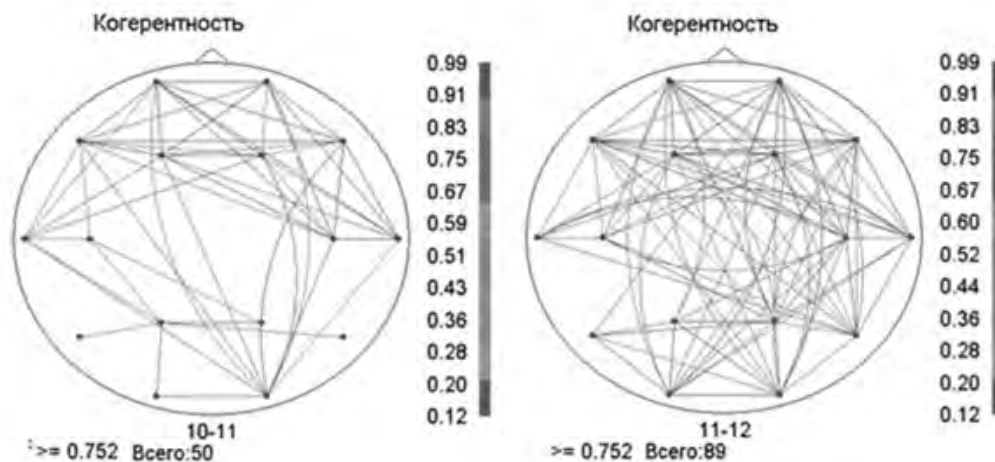


Рис. 1. Внутри- и межполушарные связи на частотах 10–11 и 11–12 в фоне.



Воображение

Рис. 2. Внутри- и межполушарные связи на частотах 10–11 и 11–12 при воображении

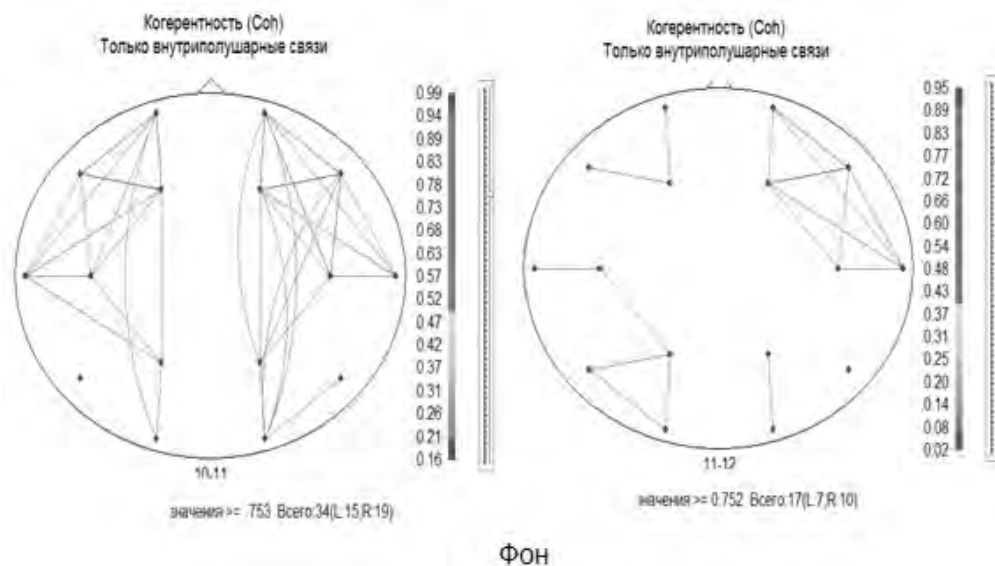


Рис. 3. Внутриполушарные когерентные связи в фоне

Сопоставление внутриполушарных связей в фоне (рис. 3) и при мысленном представлении (рис. 4) обнаруживает увеличение числа когерентных связей в правом полушарии.

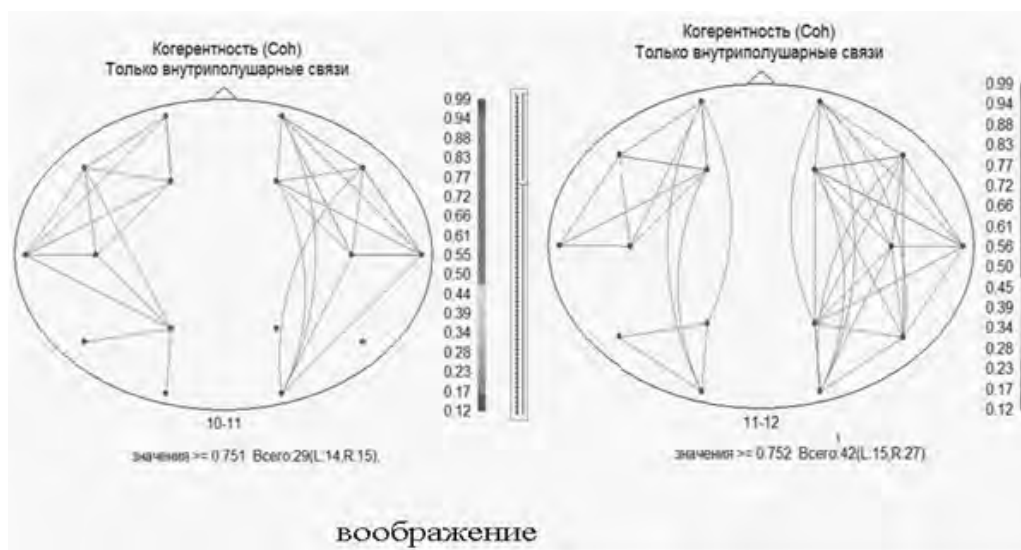


Рис. 4. Внутриполушарные когерентные связи при воображении

Для более детального изучения корреляции активности нейронных ансамблей фронтальной коры с другими областями мозга (с целью выделения только высококогерентных связей) мы повысили значения коэффициента когерентности до ≥ 0.862 (рис. 5–6). В фоне (рис. 5) на частотах 10–11 Гц наблюдается симметрия связей левого и правого полушарий, число связей равно 15, тогда как на частотах 11–12 Гц выделяются только 2 межполушарные связи. При повышении уровня корреляции до ≥ 0.862 отчетливо видно, что при мысленном представлении в отведении Fp1 (фронтальные отделы левого полушария) на частотах 11–12 Гц функционируют связи со всеми отведениями правого полушария, а именно: Fp2, F4, C4, P4, O2, и их общее число равняется 28, тогда как для F4 (правое полушарие) связей значительно меньше: всего 9. Для F3 на частотах 11–12 Гц также образуются связи с большинством отведений правого полушарий: Fp2, F4, C4 и P4. Этот факт согласуется с полученными нами ранее данными по амплитуде альфа ритма об усилении активации передней части левого полушария в диапазоне 11–12 Гц при воображении [15].

При мысленном представлении появляются высококогерентные корреляции между передними отделами коры и затылочными отделами левого и правого полушарий – перекрестно: Fp1–O2, Fp2–O1. Подобные связи фронтальных и затылочных отделов, коррелирующие с индивидуальными особенностями исследуемых лиц, были обнаружены в работах [11, 21] и др. Обычно эти «перекрестные» корреляции (левый лоб – правый затылок и наоборот), называемый «когнитивной осью» [19] связывают с индивидуальными особенностями исследуемых лиц [11]. Однако в нашем исследовании эти перекрестные связи при мысленном представлении обнаруживаются одновременно. Возможно, что в инициации и контроле за

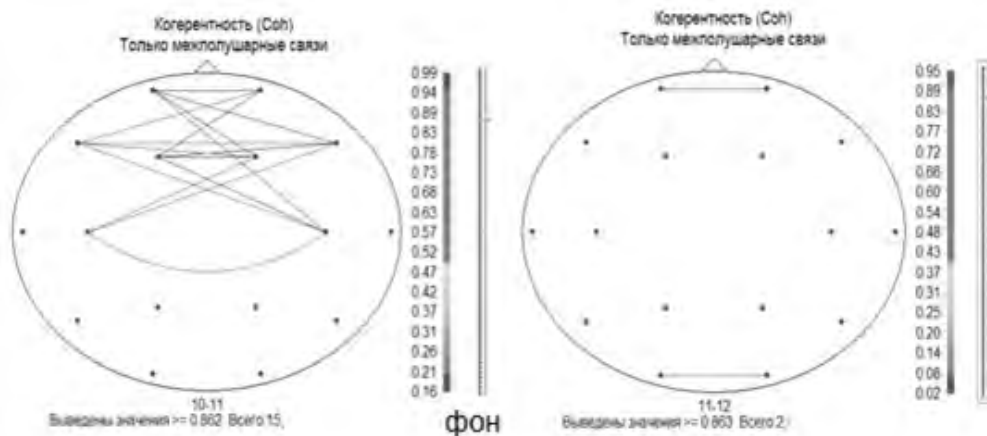


Рис. 5. Межполушарные связи при корреляции ≥ 0.862 в фоне

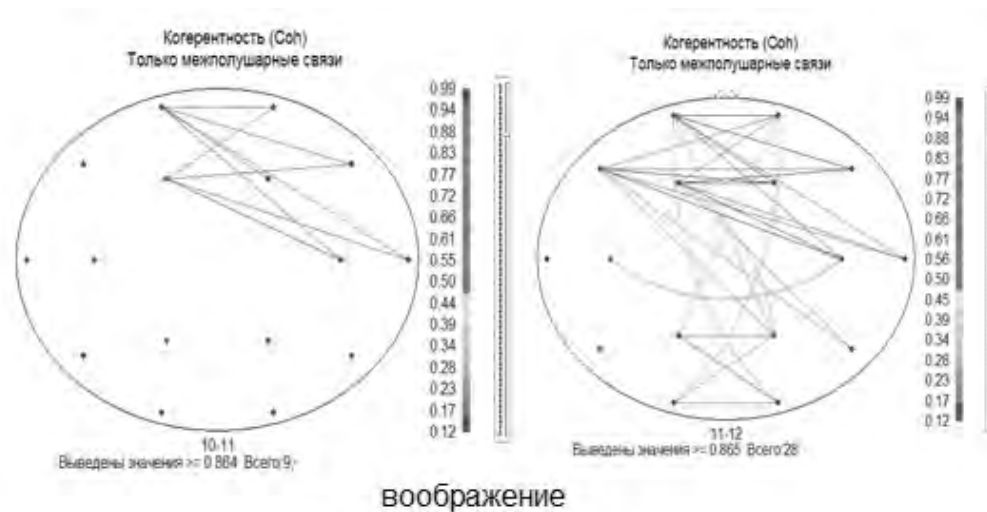


Рис. 6. Межполушарные связи при корреляции ≥ 0.864 . Воображение

мысленным представлением эмоциональных образов участвуют оба полушария фронтальной коры (с преимущественным вовлечением нейронных ансамблей левого полушария), поскольку именно передние области коры обеспечивают формирование целенаправленного поведения [2, 9, 22] и др.

Следует отметить, что на всех частотах альфа-диапазона при воображении преобладает правополушарная асимметрия и только в диапазоне 8–9 Гц – левополушарная (рис. 7). Учитывая значение медленноволнового альфа-ритма как коррелята внимания, можно допустить, что в процессе произвольного извлечения заданного

образа из памяти в большей мере участвуют когерентные связи на частотах 11–12 Гц передних отделов левого полушария с большинством областей правого полушария, тогда как контролирующее внимание реализуется с участием медленноволновой части альфа-диапазона, преобладающего в передних отделах левого полушария.

В работах других авторов также особняком выделяется медленноволновый альфа – 8–9 Гц. Так, в исследовании [11] связь когерентности с интеллектом и креативностью прослеживается на всех частотах альфа-диапазона, исключая альфа 1.

Результаты исследования показали, что также как и в работе с использованием мощности в альфа-диапазоне [15], при эмоциональном воображении наблюдается увеличение частоты альфа-ритма, что также согласуется с данными литературы [2] Увеличение частоты, по-видимому, могло быть обусловлено усилением влияния со стороны лимбических активирующих систем мозга, поскольку испытуемые воображали эмоционально окрашенные ситуации.

Хотя увеличение связей на фоне воображения отмечается на всех частотах альфа-полосы, однако наиболее драматичные изменения, как и в исследовании с амплитудными показателями ЭЭГ [15] отмечены в диапазонах 10–11 и 11–12 Гц.

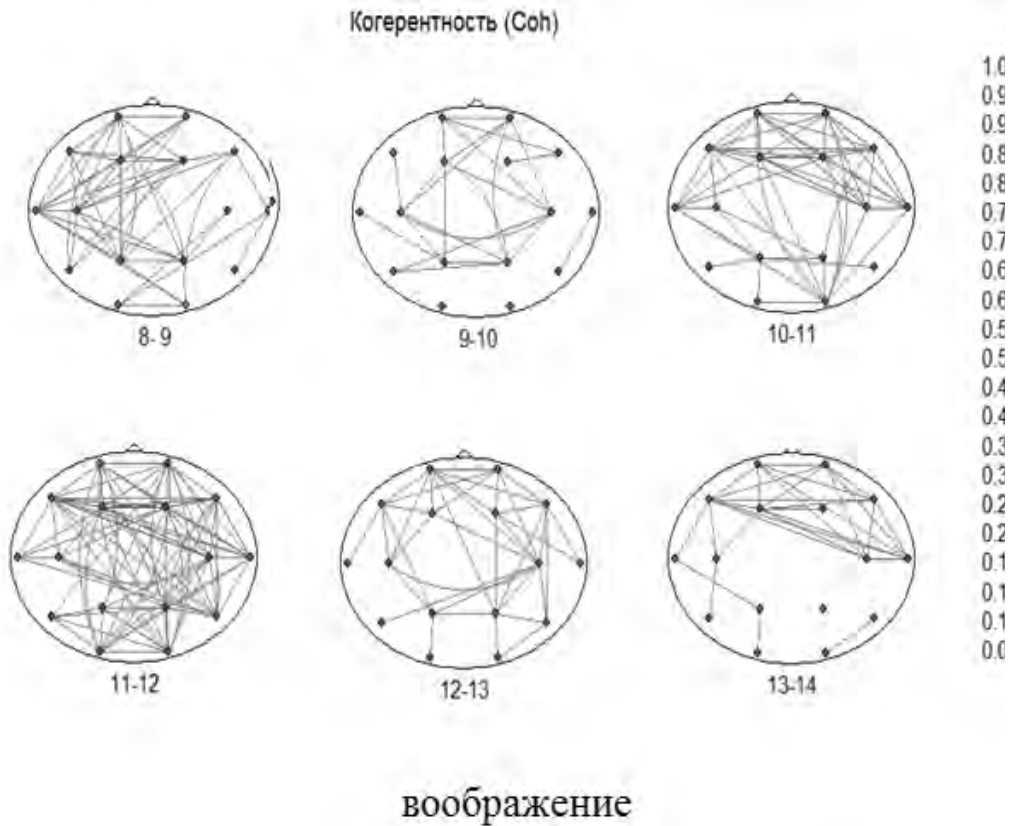


Рис. 7. Внутри- и межполушарные связи в альфа-полосе с шагом 1 Гц. Воображение

Так, если в фоне на частотах 11–12 Гц отмечено не только незначительное число связей, но и полное разобщение передних и задних отделов мозга по когерентности, то при воображении высококогерентные связи охватывают практически все исследуемые зоны мозга. Та же картина наблюдается и для межполушарных *связей*: разобщение передних и задних отделов мозга в фоне на частотах 10–11 Гц и наличие высококогерентных связей между всеми отведениями при воображении.

При мысленном представлении в заднем квадранте левого и правого полушарий коры обнаруживаются «треугольные» связи, а именно: когерентность между задневисочными, париетальными и затылочными областями мозга, что свидетельствует о вовлеченности этих отделов мозга в процесс эмоционального воображения. По данным литературы, повышение когерентности между теменными и височными областями правого полушария свидетельствует об извлечении из памяти образной информации [24].

Усиление при мысленном представлении прямых, диагональных, перекрестных, а также дистантно удаленных связей между симметричными отведениями свидетельствует о том, что в процессе воображения участвует *весь мозг* с разными уровнями активации различных его отделов (отражая многоуровневую функциональную организацию акцептора результатов действия [1, 21] с преимущественной вовлеченностью в процесс правого полушария, работа которого, в свою очередь, контролируется фронтальными отделами мозга с доминирующей ролью его левых областей.

Выводы

1. Мысленное представление эмоциональных образов по памяти является процессом с многоуровневой системной регуляцией, что проявляется во многих эффектах когерентных связей альфа-ритма, в частности, учащении доминирующего ритма, увеличении числа прямых, диагональных, перекрестных, а также дистантно удаленных связей между симметричными отведениями полушарий мозга и др.

2. На фоне воображения выявляется более выраженная активация ЭЭГ правого полушария (значимо большее увеличение когерентных связей), что указывает на преимущественное участие правого полушария в процессе мысленного представления.

3. В то же время на фоне воображения обнаруживаются высококогерентные связи ($r = 0,820$) высокочастотного альфа-ритма (11–12 Гц) между фронтальными отделами левого полушария и всеми отведениями правого, что свидетельствуют о том, что произвольный процесс извлечения запечатленных в памяти образов реализуется при преимущественном участии фронтальных отделов левого полушария.

4. При произвольном воображении имеет место значительное увеличение когерентности медленноволнового альфа-ритма (8–9 Гц) в передних отделах левого полушария, что может свидетельствовать о важной роли аппарата внимания к происходящему в данный момент процессу.

5. Результаты электрофизиологически уточняют организацию процесса произвольного мысленного воспроизведения заданного образа по памяти, в котором

наряду с усилением активности правого полушария формируются высококогерентные связи из ограниченной зоны передних отделов левого полушария с подавляющим числом отведений правого.

6. Усиление медленноволновой активности в передних отделах левого полушария подтверждают положение А.Р. Лурия о том, что именно передние области коры обеспечивают не только формирование целенаправленного поведения, но и постоянный контроль за его осуществлением [4].

Литература

1. Анохин П.К. Проблема принятия решения в психологии и физиологии. Проблема принятия решения. - М. Наука. - 1968.
2. Афтанас Л.И. Эмоциональное пространство человека: психофизиологический анализ. - Новосибирск: Изд-во СО РАМН. - 2000. - 126 с.
3. Афтанас Л.И., Н.В. Рева, Варламов А.А. и др. Анализ вызванной синхронизации и десинхронизации ЭЭГ при эмоциональной активации у человека: временные и топографические характеристики // Журн. высш. нервн. деят.- 2003.-Т.53.- № 4.- С. 485-494.
4. Базанова О.М., Афтанас Л.И. Индивидуальные показатели альфа-активности электроэнцефалограммы и невербальная креативность // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. - Т. 93, № 1. - С. 14-26.
5. Бобров П.Д., Коршаков А.В., Рошин В.Ю., Фролов А.А. Байесовский подход к реализации интерфейса мозг-компьютер, основанного на представлении движений // Журн. высш. нерв. деят. - 2012. - Т. 62, №1. - С.89-99.
6. Киroy В.Н., Владимирский Б.М., Асланян Е.В. и др. Электрографические корреляты реальных и мысленных движений: спектральный анализ // Журн. высш. нервной деят. - 2010.- Т.60. № 5.- С. 525-533.
7. Ливанов М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга. - М.: Наука. – 1972.
8. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. - М.: Академия. - 2004. – 384 с.
9. Орехов Ю.В., Голикова Ж.В., Стрелец В.Б. Психофизиологические показатели мысленного воспроизведения эмоциональных состояний в норме и у больных при первом приступе депрессии // Журн. высш. нерв. деят. 2009.-Т.54.-№5.-С. 612–619.
10. Разумникова О.М., Тарасова И.В., Вольф Н.В. Особенности активации коры у лиц с высокой и низкой вербальной креативностью: анализ альфа 1,2-ритмов // Журн. высш. нерв. деят. - 2009. - Т.59, №5. – С. 581-586.
11. Рицолатти Д., Синигалья К. Зеркала в мозге. - 2012. – М.: Изд-во ЯСК. - 205 с.
12. Русалова М.Н. Функциональная асимметрия мозга и эмоции. Руководство по функциональной асимметрии. - М.: Научный мир. - 2009. - С. 521–55.
13. Русалова М.Н. Асимметрия альфа-ритма при мысленном воспроизведении эмоциональных образов // Журнал Асимметрия. - 2014.- Т.8, №2. - С. 5-20.
14. Русалова М.Н., Кислова О.О. Электрофизиологические показатели распознавания эмоций в речи // Успехи физиологических наук. - 2011.- Т.42, № 2. - С.57–82.

15. Русалова М.Н., Кислова О.О. Динамика когерентных связей в ЭЭГ у лиц с различной способностью распознавания речевой эмоциональной экспрессии // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. - 2012. - Т. 98, № 4. - С. 469-478.
16. Свидерская Н.Е. Особенности пространственной организации ЭЭГ и психофизиологических характеристик человека при дивергентном и конвергентном типах мышления // *Физиология человека*. - 2011. - Т.37, №1. - С. 36-44.
17. Сидорова О.А., Куликов М.А. Оценка опознания эмоций в норме и при очаговой патологии мозга // *Журн. высш. нерв. деят.* - 2005. - Т. 55, № 5. - С. 616-623.
18. Судаков К.В., Джебраилова Д.Т., Коробейников И.И. Геометрические образы когерентных взаимоотношений альфа-ритма в системной регуляции деятельности человека // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. - 2011. - Т. 97, № 6. - С. 580-589.
19. Ушаков В.Л., Верхлютов В.М., Соколов П.А. и др. Активация структур мозга по данным фМРТ при просмотре видеосюжетов и припоминании показанных действий // *Журн. высш. нерв. деят.* - 2011. - 61, №5. - С. 553-564.
20. Фокин В.Ф. Динамическая функциональная асимметрия как отражение функциональных состояний // *Журн. Асимметрия*. - 2007. - Т. 1, №1.
21. Фокин В.Ф., Боровова А.И., Галкина Н.С., Пономарева Н.В. и др. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии: Руководство по функциональной асимметрии. - М.: Научныймир. - 2009. - С. 621-651.
22. Axmacher N., Mormann F., Fernandez G. et. al. Sustained neural activity patterns during working memory in the human temporal lobe // *J. Neurosci.* - 2007. - V. 27. - P. 7807-7816.
23. Curran E.A., Stokes M. J. Learning to control brain activity : A review of production and control of EEG components for driving brain-computer interface (BCI) systems // *Brain Cogn.* - 2003. - V. 51. - P. 326-336.
24. Dobkin B.H. Brain-computer interface technology as a tool to augment plasticity and outcomes for neurological rehabilitation // *J. Physiol.* - 2007. - V.579, No.3. - P. 637-632.
25. Gemar V.C., Kapur S., Segal Z.V., Brown G.M., Houle S. Effects of self-generated sad mood of regional cerebral activity: a PET study in normal subjects // *Depression*. - 1991. - V. 4.1.2. - P. 8-81.
26. Klimesh W. EEG Alpha and Theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Research Review*. - 1999. - V. 29, No.2-3. - P.169-195.
27. Krause C.M., Sillanmaki L., Koivisto M. et al. The effects of memory load on event-related EEG desynchronization and synchronization // *Clin. Neurophysiol.* - 2000. - V. 111, Is. 11. - P. 2071.
28. Liang H., Bressler S.L., Ding M. et. al. Synchronised activity in prefrontal cortex during anticipation visuomotor processing // *Neuroreport*. - 2002. - V.13, No. 16. - P. 2011-2016.
29. Owen F.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M. H., Laureys S., Pickard J.D. Detecting awareness in the vegetative state // *Science*. - 2006. - V. 313, No. 5792. - P. 1402



ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПОЛ-АОС В СВЕТЕ ЯВЛЕНИЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Садова В.А. **, Львовская Е.И.*, Сумная Д.Б.* ***

*ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры

**ООО Сонар,

Челябинск, Россия

Val.1@mail.ru и Sumniyd@mail.ru

Введение

Известно, что одна из приоритетных задач в учении о мозге – проблема межполушарной асимметрии, межполушарного взаимодействия, функциональной специализации. Решение этих задач возникло в неврологии и развивалось в процессе клинического изучения многообразных локальных и сосудистых поражений мозга. Несмотря на важность этой проблемы для нейрофизиологии формирование доминантности, или асимметрии изучены недостаточно [15].

Исследованию базисных свойств головного мозга, одним из которых является межполушарная асимметрия, посвящено множество исследований, и литературные данные последних 20 лет свидетельствуют о значительном росте исследований по данной проблеме [1–9, 11–13, 16–21].

Результаты изучения нейрохимических различий правого и левого полушарий мозга выявили отчетливую межполушарную нейрохимическую асимметрию, а именно, связь активности левого полушария с работой катехоламинергической системы, а правого – серотонинергической [10, 14].

Исследования на биохимическом уровне свидетельствуют о неодинаковом распределении различных нейрометаболитов и медиаторов в ассоциативных и проекционных отделах слухового анализатора в левом и правом полушариях мозга [22].

Биохимические и гистохимические исследования, очевидно, представляют большой интерес и определяют перспективность данного подхода к изучению корковых структур, поскольку биохимические показатели характеризуют интенсивность метаболических процессов и связанную с ними степень функциональной активности анализируемой корковой структуры [23].



Целью работы явилось изучение динамики изменения содержания первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности сыворотки крови и ликвора у больных в остром периоде черепно-мозговой травмы при право- и левополушарной локализации повреждений при благоприятном и осложненном течении.

Организация исследования

В условиях городского нейрохирургического центра обследованы больные в остром периоде травмы (на 1–3, 4–7, 8–14, и на 15–30 сутки) различной локализации и степени тяжести (654 пациента с благоприятным течением и 128 пациентов с развитием осложнений воспалительного характера в виде пневмоний (98) и менингитов (30)).

Группа сравнения состояла из 20 человек (здоровых). Тяжесть состояния обследуемых пациентов определяли по общепринятой классификации.

Все больные проходили комплексное общесоматическое и неврологическое обследование, рентгенологическое исследование. Локализация очагов поражения подтверждена данными КТ или МРТ головного мозга.

Интенсивность процессов ПОЛ в сыворотке крови оценивали по накоплению в них первичных (диеновые конъюгаты), вторичных (кетодиены и сопряженные триены) и конечных (Шиффовы основания) продуктов липидной перекисидации.

Для определения продуктов ПОЛ и АОС пользовались методами:

1. Определение продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах биологического материала производилось спектро-фотометрическим методом по Волчегорскому И.А. с соавт. (1989, 2000). Результаты рассчитывались в виде индексов окисления – E_{232}/E_{220} и E_{278}/E_{220} , которые отражают относительный уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ соответственно.

2. Определение конечных продуктов перекисного окисления липидов спектро-фотометрическим методом по Львовской Е.И. с соавт. (1991).

3. Определение интенсивности аскорбат-индуцированного ПОЛ по Львовской Е.И. (1998). Окисляемость липидных экстрактов оценивалось по соотношению величин оптических плотностей E_{232}/E_{220} , E_{278}/E_{220} , определяемых до и после внесения иницирующей ПОЛ смеси, которые выражали в процентах по отношению к исходному уровню.

Результаты и их обсуждение

Следует отметить, что общей реакцией мозга на повреждение явилась активация процессов ПОЛ, которая сопровождалась ростом первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации.

Выявлено, что проявления синдрома межполушарной асимметрии выражаются в различной интенсивности активации процессов ПОЛ и АОС.

При левополушарной локализации очагов ушиба и гематом легкой, средней и тяжелой степени тяжести характерно более значительное повышение уровня всех категорий гептанрастворимых и изопропанол-растворимых продуктов ПОЛ в сыворотке крови, чем при правополушарной локализации очагов ушиба.

Так, содержание первичных гептанрастворимых липопероксидов в сыворотке крови при левополушарной локализации в остром периоде ЧМТ легкой степени тяжести составило 221% от уровня контрольной группы, при средней степени тяжести – 227%, при тяжелой – 199%. При правополушарном поражении легкая степень – 216%, средняя и тяжелая – 205% и 172% соответственно.

Содержание вторичных гептанрастворимых продуктов ПОЛ в сыворотке крови при левополушарной локализации легкой степени тяжести составило 296% от уровня контрольной группы, при средней степени тяжести – 299%, при тяжелой – 290%. При правополушарном поражении легкая степень – 292%, средняя и тяжелая – 226% и 283% соответственно.

Содержание первичных изопропанолрастворимых липопероксидов в сыворотке крови при левополушарной локализации ЧМТ легкой степени тяжести составило 264% от уровня контрольной группы, при средней степени тяжести – 317%, при тяжелой – 226%. При правополушарном поражении легкая степень – 249%, средняя и тяжелая – 196% и 215% соответственно.

Содержание вторичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ в сыворотке крови при левополушарной локализации легкой степени тяжести составило 346% от уровня контрольной группы, при средней степени тяжести – 387%, при тяжелой – 251%. При правополушарном поражении легкая степень – 326%, средняя и тяжелая – 361% и 237% соответственно.

Отмечено также достоверное увеличение уровня конечных продуктов ПОЛ в сыворотке крови.

При исследовании системы антиоксидантной защиты было обнаружено, что у больных с левополушарной локализацией очагов ушибов накопление продуктов ПОЛ шло на фоне высокой активности АОС, но уже в первые сутки происходило истощение АОЗ. Отсутствие ограничений со стороны АОС приводило к «лавинообразному» усилению ПОЛ и нарастанию содержания токсических продуктов этих реакций.

При правостороннем же поражении наблюдались противоположные результаты: происходило постепенное нарастание уровня АОС, что проявлялось менее значительным увеличением продуктов липопероксидации.

При развитии осложнений воспалительного характера в виде пневмоний и менингитов выявлялось раннее и значительное (за 3-5 суток до четких клинико-рентгенологических проявлений) повышение уровня всех категорий изопропанол- и гептанрастворимых продуктов ПОЛ в сыворотке крови, что составляло 526% – 832% от уровня контрольной группы (процент повышения также зависел от степени тяжести ЧМТ). Это отмечалось на фоне резкого снижения антиоксидантной активности сыворотки крови.

Развитие пневмоний и менингитов также было отмечено на фоне резкого снижения активности ПОЛ (снижение уровня всех категорий изопропанол- и гептанрастворимых продуктов ПОЛ в сыворотке крови в 1,34 – 4,65 раза по сравнению с группой контроля), что отмечалось также на фоне прогрессивного падения антиоксидантной активности сыворотки крови. Данные признаки свидетельство-

вали о неблагоприятном исходе (летальные случаи) и отмечались у пациентов с ушибами тяжелой степени.

В отличие от пневмоний, при менингитах выявлялось более значительное повышение уровня всех категорий продуктов ПОЛ в ликворе, чем в сыворотке крови, что могло быть использовано для определения локализации (внутричерепной или внечерепной воспалительный процесс) на ранних (доклинических) этапах развития осложнений и могло быть использовано для прогнозирования и ранней диагностики развития осложнений.

Конечно, в какой-то степени активация ПОЛ является саногенным механизмом. В литературе имеются данные о том, что значительное снижение содержания продуктов ПОЛ при наличии соответствующей клиники тяжелого заболевания может быть неблагоприятным прогностическим симптомом, поскольку низкий уровень продуктов липопероксидации отражает угнетение многих биохимических процессов при истощении функциональных возможностей организма, что согласуется с полученными нами данными.

Заключение

В остром периоде ЧМТ выявляются особенности реакции системы ПОЛ-АОС при лево- и правополушарных поражениях головного мозга, которые можно характеризовать как проявления синдрома нейрорхимической межполушарной асимметрии.

- При левополушарной локализации очагов ушибов и гематом легкой, средней и тяжелой степени тяжести характерно более значительное повышение уровня всех категорий продуктов ПОЛ в сыворотке крови.
- Повышение содержания продуктов липопероксидации при локализации очагов травматического повреждения головного мозга слева происходит быстрее, чем при правостороннем поражении.
- При правополушарной локализации травмы происходит постепенное увеличение мощности АОС, что проявляется в возрастании уровня АОА сыворотки крови.
- При левополушарной локализации – АОС довольно быстро истощается и мощности АОЗ становится недостаточно, чтобы остановить «лавинообразный» рост ПОЛ.

Межполушарная асимметрия влияет не только на величину сдвигов различных параметров, характеризующих систему ПОЛ-АОС, но и направленность этих сдвигов, возникающих в ответ на травму, при развитии осложнений воспалительного характера выявляемые изменения в системе ПОЛ-АОС необходимо оценивать также с позиций явлений нейрорхимической межполушарной асимметрии, что может помочь в ранней диагностике и прогнозирования течения воспалительных осложнений.

- При развитии осложнений воспалительного характера в виде пневмоний выявляется раннее и значительное повышение уровня всех категорий изопропанол- и гептанрастворимых продуктов ПОЛ в сыворотке крови в 5,26–8,32

раза по сравнению с группой контроля (процент повышения также зависел от степени тяжести ЧМТ). Это отмечалось на фоне резкого снижения антиокислительной активности сыворотки крови.

- Развитие пневмоний также было отмечено на фоне прогрессирующего в динамике резкого снижения активности ПОЛ (уровня всех категорий изопренопанол- и гептанрастворимых продуктов ПОЛ в сыворотке крови в 1,34– 4,65 раза по сравнению с группой контроля), что отмечалось также на фоне снижения антиокислительной активности сыворотки крови. Данные признаки свидетельствовали о неблагоприятном исходе (летальные случаи) и отмечались у пациентов с ушибами тяжелой степени, чаще с левосторонней локализацией поражений головного мозга.

Таким образом, реакция организма зависит не только от степени тяжести ЧМТ, но и от локализации очага поражения.

Черепно-мозговая травма приводит к существенным изменениям гомеостаза и выяснение общих закономерностей биохимических изменений (изучение динамики ПОЛ-АОС, обмена фосфолипидов, цитокинового баланса, динамики выработки белков теплового шока и др.), лежащих в основе явлений межполушарной асимметрии, позволило бы прогнозировать обратимость негативно направленных иммунобиохимических процессов, угрозу развития внутри- и внечерепных осложнений воспалительного характера, исход острого периода ЧМТ.

Литература

1. Алиев М.Н., Рзаев Р.Н., Мамедбейли Т.Н., Немон И.С. Роль межполушарной асимметрии в патогенезе и экспериментальной терапии нейропатологических синдромов. Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. четвертого Всесоюзного съезда патофизиологов. М. 1989. Т.1. С. 6.
2. Ахаладзе Н.Т. Возрастные особенности межполушарной асимметрии головного мозга у здоровых людей и у больных артериальной гипертензией. Клинические аспекты современной проблемы межполушарной асимметрии мозга: Тез. докл. совещания – семинара. Минск. 1989.С. 4-6.
3. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Цитоархитектонические критерии структурной асимметрии корковых формаций мозга человека. Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии: Тез. докл. второй всероссийской научной конференции. М. 2003. С. 41-45.
4. Глазман Л.Ю. Регионарный и полушарный мозговой кровоток у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой: Дис. канд. мед. наук. М. 1988. 246 с.
5. Зверева З.Ф., Советов А.Н., Борзунов А.Н. Состояние межполушарной асимметрии в передних и задних отделах мозга человека и при односторонних поражениях коры // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1998. №4. С. 3-6.
6. Зверева З.Ф. Электрофизиологическая характеристика показателей межполушарной асимметрии при восстановительных процессах в мозге после его одностороннего повреждения // Вестник РАМН. М. 2000. №3. С. 31-37.

7. Клименко Л.Л., Протасова О.В., Комарова М.Н. и др. Функциональная межполушарная асимметрия головного мозга как предиктор иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии: тез. докл. второй всероссийской научной конференции. М., 2003. С. 141-142.
8. Новоселова Н.Ю. Межполушарная асимметрия фосфолипидов мозга при адаптации к стрессу и фармакологическом воздействии: автореф. дис. канд. биол. наук. – Новосибирск. 2005. 21 с.
9. Повещенко А.Ф., Якушенко Е.В., Короткова Н.А. и др. Асимметрия экспрессии генов цитокинов в полушариях головного мозга // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии: тез. докл. науч. конфер. М. 2001. С.141-145.
10. Поляков В.М., Кораидзе Л.С. О новой области использования нейропсихологического исследования в нейрохирургии: Проблемы нейротравмы и сосудистой патологии головного мозга. Иркутск, 1983. С.161-165.
11. Рахимджанов А.Р., Гафуров Б.Г. Клинико-неврологические особенности и функциональное состояние неспецифических систем мозга у больных церебральным инсультом в зависимости от полушарной латерализации патологического очага // Клинические аспекты современной проблемы функциональной асимметрии мозга: тез. докл. совещания-семинара. Минск. 1989. С.47-48.
12. Садова В.А., Львовская Е.И., Сумная Д.Б., Кучин Д.Г., Шкаредных В.Ю., Сорвилов И.В. Состояние свободнорадикального окисления в свете явлений межполушарной асимметрии в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм // Аллергология и иммунология. 2013. Том 14, № 2. С.112.
13. Садова В.А., Сумная Д.Б., Львовская Е.И. Явления межполушарной асимметрии в остром периоде черепно-мозговой травмы (клинико-иммунологическое значение)//Актуальные проблемы подготовки и сохранения здоровья спортсменов: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию кафедры спортивной медицины и физической реабилитации. Под ред. Е.В. Быкова. Челябинск: УралГУФК. 2013. С.448-453.
14. Симерницкая Э.Г., Поляков В.М., Московичуте Л.И. Нейропсихологический анализ роли биогенных аминов в функциональной организации мозга человека// Современные проблемы нейробиологии. Тбилиси, 1986. С. 329-330.
15. Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Пептиды в регуляции межполушарной асимметрии мозга у млекопитающих и их возможные нейрохимические механизмы (эволюционные аспекты исследования) // Асимметрия. 2013. №2. С.4-15.
16. Спрингер С., Дейч Г. Левый мозг, правый мозг: пер. с англ. М.: Мир, 1983. С. 2-4
17. Сумная Д.Б., Садова В.А., Бельская Г.Н., Львовская Е.И. Клинико-биохимическая оценка динамики острого периода черепно-мозговых и сочетанных травм //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013. Т.7, №4. С.27-31.

18. Сумная Д.Б., Садова В.А., Львовская Е.И. Роль биохимических маркеров в прогнозировании течения черепно-мозговой травмы: 7th International Scientific Conference "European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches": Papers of the 7th International Scientific Conference. Stuttgart, Germany. 2013, December. 162. P.32-34 .
19. Сумная Д.Б., Садова В.А., Львовская Е.И., Кучин Д.Г., Шкаредных В.Ю., Сорвилов И.В., Кузнецов Н.Ю., Аتمانский И.А. Иммуно-биохимический мониторинг в остром периоде черепно-мозговых (ЧМТ) и сочетанных (СТ) травм // Аллергология и иммунология. 2014. Т. 15, №2. С. 147.
20. Фокин В.Ф. Динамические свойства функциональной межполушарной асимметрии // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии: Тез. докл. второй всероссийской научной конференции. М. 2003. С. 322-323.
21. Шарова Е.В., Гриндель О.М. Межполушарная асимметрия пространственно-временной организации ЭЭГ у больных с тяжелой закрытой черепно-мозговой травмой // Клинические аспекты современной проблемы функциональной асимметрии мозга: тез. докл. совещания-семинара. Минск. 1989. С. 69-70.
22. Kanno A., Nakasayo N., Fujiwara S., Yoshimoto T. Right hemispheric dominance in the auditory evoked magnetic fields for pure-tone stimuli. *No To Shinkei*. 1996. 48(3): 240-244.
23. McFadden D.A. speculation about the parallel ear asymmetries and sex differences in hearing sensitivity and otoacoustic emissions // *Hear Res*. 1993. 68(2):143-51.

ПАТТЕРН АКТИВНОСТИ СЕТИ ПАССИВНОГО РЕЖИМА РАБОТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И БОЛЕЗНЬЮ ГЕНТИНГТОНА

*Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н.,
Иллариошкин С.Н., Кротенкова М.В.*
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия

Введение

Поиск биомаркеров нейродегенеративного процесса является актуальным в контексте разработки потенциальных методов, позволяющих существенно замедлить прогрессирование заболевания. Цель нашей работы - сравнение активных в покое нейрональных зон сети пассивного режима работы головного мозга у здоровых людей и пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и болезнью Гентингтона (БГ) методом функциональной МРТ (фМРТ) покоя.

Испытуемые и методы

Нами были проанализированы 3 группы исследуемых: 1-я группа здоровых добровольцев (18 человек) без патологии со стороны центральной нервной системы, все правши, средний возраст (41,44 лет), из них 9 женщин; и 2-я группа из 20 пациентов с болезнью Паркинсона, средний возраст (62,1 года), из них 10 женщин. Все пациенты были отобраны согласно критериям Банка мозга британского общества по изучению болезни Паркинсона. 3-я группа состояла из 10 симптомных носителей БГ на стадиях 1 и 2 [Shoulson and Fahn, 1979], включая 4-х женщин; средний возраст 32 года; все правши.

С целью выявления, локализации и оценки зон спонтанной нейрональной активности головного мозга в состоянии покоя всем обследуемым проводилась функциональная МРТ-покоя головного мозга (фМРТ-П) в последовательности T2* (градиентное эхо) для получения BOLD – сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto (Siemens, Germany) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабить-

ся, лежать спокойно в наушниках (уменьшение стимулирования слухового анализатора) с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном.

Полученный блок МРТ-данных был обработан при помощи анализа независимых компонент, в статистических программах GIFT 2,0, (Group ICA of fMRI Toolbox), а также в SPM5 на базе MATLAB.

Результаты и их обсуждение

В нашем исследовании при анализе произвольно выбранных 25 независимых компонент была выделена сеть пассивного режима работы головного мозга в каждой группе исследуемых (СПРР, defaultmodenetwork, DMN), состоящая из функционально связанных между собой коры задних отделов поясной извилины/предклинья, медиальных отделов лобных долей и нижних отделов теменных долей (зоны данной сети проиллюстрированы на примере головного мозга группы здоровых добровольцев на рисунке и в таблице). СПРР отличается от иных СП тем, что ее активность значительно повышается в состоянии покоя по сравнению с состоянием при выполнении когнитивных задач (деактивация), что наглядно характеризует наличие базовой активности нейронов головного мозга в состоянии покоя. Активность СПРР взаимосвязана с процессами мышления, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных компонентов, контроль состояния окружающей обстановки и спонтанные мыслительные процессы.

Учитывая пол и возраст исследуемых, нами были получены различия спонтанной нейрональной активности в зонах, входящих в состав сети пассивного режима работы (СПРР) в группах здоровых добровольцев и патологий.

У пациентов с БП в сравнении с группой нормы определилась достоверно меньшая ($pFDR_{corr} < 0,05$) спонтанная нейрональная активность в зонах, входя-

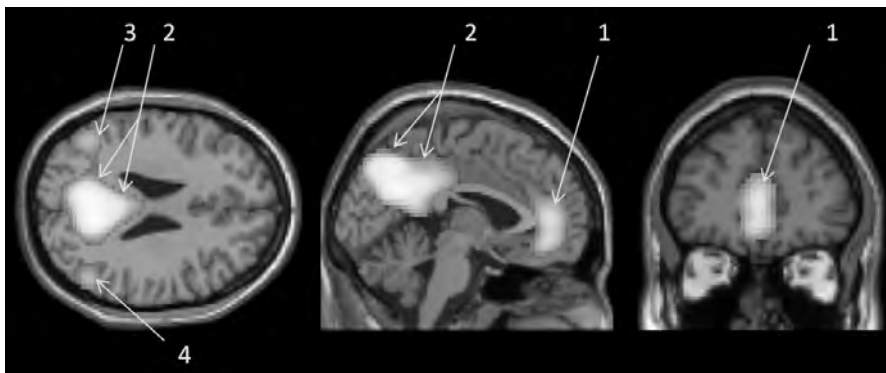


Рис. 1. Головной мозг группы здоровых добровольцев в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид спереди), с изображением зон спонтанной нейрональной активности сети пассивного режима работы головного мозга, где 1 – передние отделы поясных извилин, медиальные отделы лобных долей; 2 – задние отделы поясных извилин, предклинья; 3, 4 – нижние отделы теменных долей

Таблица 1
Зоны спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР,
выделенные в группе здоровых добровольцев, $p < 0,05$, $T=3$

Зоны сети пассивного режима работы головного мозга, выделенные в группе здоровых добровольцев	Объем кластера k_E	T	$p_{FWECorr} < 0,05$	MNI координаты зон головного мозга, входящих в состав сети [x;y;z] mm mm mm
Правое полушарие большого мозга				
Предклинье	1815	8,15	0.000	[9;-60;27]
Угловая извилина	226	5,75	0,000	[54;-60;33]
		4,74		[42;-48;33]
		5,48		[48;-60;36]
Левое полушарие большого мозга				
Верхняя лобная извилина (медиальные отделы)	557	5,22	0,000	[-3;51;21]
Поясная извилина (передние отделы)		6,47		[0,48,6]
Предклинье	1815	10,45	0.000	[-3;-57;45]
Угловая извилина	277	6,16	0,000	[-45;63;33]

щих в состав сети. А именно: определялось уменьшение зоны, участвующей в зрительно-пространственном восприятии и входящей в состав СПРР – в правой нижней теменной доле, а также в медиальных отделах правого предклинья. Кроме того, нами были выявлены зоны большей спонтанной нейрональной активности у пациентов с болезнью Паркинсона в сравнении с группой контроля в левом полушарии большого мозга в угловой извилине, правом полушарии большого мозга в медиальных отделах правой верхней лобной извилины, а также в задне-нижних и передневерхних отделах предклинья обеих гемисфер большого мозга.

При сравнении группы нормы и носителей мутации гена БГ ($pFDR_{corr} < 0,05$) нами было выявлено уменьшение активности в области предклинья и задних отделов поясной извилины (относятся к DMN) в группе пациентов с БГ. А также была отмечена зона с большей активностью при БГ в правой теменной доле в сравнении с группой контроля.

Таким образом, у пациентов с БП и БГ имеет место изменение паттерна активности в сети пассивного режима работы головного мозга. Нами было выявлено как снижение активности, так и увеличение активности зон СПРР при обоих вариантах нейродегенерации, что может свидетельствовать и о текущем дегенеративном процессе головного мозга, и о наблюдающихся при этом компенсаторных явлениях нейропластичности. Выявленные нами изменения активности потенциально могут являться биомаркерами нейродегенеративного процесса при БП и БГ.



ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ САККАДИЧЕСКИХ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ ПРЕДЪЯВЛЕНИИ ЗРИТЕЛЬНЫХ СТИМУЛОВ В НОРМЕ И ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Славуцкая М.В. **, Лебедева И.С.***, Моисеева В.В.* , Карелин С.А.* ***

Котенев А.В. , Шульговский В.В.**

* МГУ имени М.В. Ломоносова,

** НЦПЗ РАН,

Москва, Россия

mvslav@yandex.ru

Введение

Латерализованные саккадические движения глаз как модель для изучения мозговых механизмов когнитивной регуляции поведения широко используется в психофизиологических исследованиях, так как в подготовке саккад принимают участие когнитивные процессы внимания, зрительного восприятия, прогнозирования, принятия решения и памяти.

Нарушения саккадических движений глаз являются одним из маркеров ряда психических заболеваний, сопровождающихся когнитивными изменениями, и в том числе шизофрении [2]. Однако исследований, посвященных природе межполушарной асимметрии в процессах саккадического программирования и связанных с ними когнитивных функций, очень мало.

В психофизиологии процессы внимания и принятия решения рассматриваются как отдельные стадии программирования саккады, протекающие в латентном периоде [3]. Большинство исследований межполушарной асимметрии когнитивной регуляции программирования саккады было посвящено процессам внимания.

Одной из методических возможностей для изучения механизмов принятия решения и их взаимосвязи с вниманием может служить экспериментальная парадигма «двойной шаг» [6], в которой испытуемый должен совершить саккады на два коротких зрительных стимула предъявляемых последовательно. В зависимости от длительности стимулов и их пространственного положения возможно появление двух типов ответа – две последовательные саккады на каждый из стимулов



или одна саккада на второй стимул. Согласно одной из гипотез ответ в виде двух последовательных саккад возможен только второй стимул предъядвляется после завершения стадии принятия решения о саккаде на первый стимул [1]. Данная экспериментальная схема у больных шизофренией практически не использовалась ранее.

Цель настоящей работы – выявить специфику саккадического ответа и латеральные различия в величине латентного периода (ЛП) саккадических ответов в экспериментальной схеме «двойной шаг» для дальнейшего использования полученных данных для выявления ЭЭГ маркеров стадии принятия решения в латентном периоде саккады у здоровых людей и при шизофрении.

Испытуемые и методы

Работа выполнена на 18 здоровых испытуемых и 15 больных шизофренией в возрасте 19–26 лет с нормальным или скорректированным зрением и преобладающим правым профилем асимметрии. Горизонтальные движения глаз регистрировали биполярно с помощью электроокулограммы (ЭОГ). Чашечковые неполяризуемые электроды располагали у наружного края глазниц. Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) регистрировали монополярно над 24 областями по международной схеме 10 – 20, с объединенным ушным электродом в качестве референтного. Частота оцифровки сигналов равнялась 512 Гц, фильтр верхних частот 80 Гц, постоянная времени для регистрации ЭЭГ – 1 с, а для регистрации ЭОГ – 0.5с.

Для управления экспериментом, сбора, хранения и анализа данных использовали интегрированную систему CONANm=1.5. Поиск саккад и вычисление их ЛП осуществляли автоматически с помощью компьютерной программы SACCADE SEACH.

Зрительные стимулы в виде кружков белого цвета предъядляли на черном экране монитора. Использовали пять зрительных стимулов – один фиксационный в центре экрана (ЦФС) и четыре периферических целевых стимула (ПЗС 1 и 2) на расстоянии 3 и 7 угл. град слева и справа от центрального стимула по горизонтальной линии. Для усиления внимания к эксперименту использовали методику самоинициации: испытуемые произвольно нажимали клавишу мыши правой рукой, что запускало реализацию стимулов. Через 100 мс после нажатия кнопки в центре монитора включали центральный фиксационный стимул (ЦФС) длительностью 800–1000мс, одновременно с выключением которого включали первый периферический стимул (ПЗС 1) длительностью 150 мс. В 90% случаев первый стимул включали на расстоянии 7 угл. град. слева или справа от фиксационного стимула. Вторым периферический стимул (ПЗС 2) длительностью 80–120мс предъядляли одновременно с выключением первого стимула в противоположном полуполе на расстоянии 3 угл. град. от центрального стимула (схема «pulse-overshoot»). Через 600–700 мс после выключения ПЗС 2 предъядляли вновь на 500–700 мс. При уменьшении его яркости в 2 раза («пригасание») испытуемый должен был как можно быстрее отпустить кнопку и вернуть взгляд в центр экрана.

Каждому здоровому испытуемому предъявляли от 350 до 500, а больным – от 300 до 400 зрительных стимулов в течение одного обследования.

Проведенное исследование выявило существенные различия между здоровыми испытуемыми и больными шизофренией как в поведенческих характеристиках саккадических ответов, так и в величине их латентного периода. У больных шизофренией было обнаружено увеличение числа ошибочных ответов, по сравнению со здоровыми испытуемыми ($30 \pm 10\%$ против $17 \pm 9\%$, соответственно; $W=139_{(14, 12)}$, $p = 0.005$). Этот факт был показан ранее в других окуломоторных парадигмах и рассматривался как маркер шизофрении [4].

Предъявление стимулов по схеме «двойной шаг» выявило существенные различия в «паттерне» саккадического ответа у здоровых лиц и у больных. У больных наблюдалось увеличение числа ответов в виде двойных саккад на оба стимула (72% против 48% , $Z=4.25$, $p=2.2 \cdot 10^{-5}$) и уменьшение числа одиночных саккад на второй стимул по сравнению со здоровыми лицами (28% против 51% , $Z = - 3,47$, $p=0.0005$).

У больных шизофренией обнаружено уменьшение величины ЛП первой саккады из двух по сравнению со здоровыми испытуемыми (на $55,2 \pm 7$ мс для саккад влево, $F=251.4$, $(871)p=2.8 \cdot 10^{-21}$ и на 72 ± 9 мс для саккад вправо, $F = 83.87(602)$; $p=5,3 \cdot 10^{-18}$) и существенное увеличение ЛП одиночной саккады на второй стимул (на 129 ± 6 мс для саккад влево, $F = 219_{347}$; $p=8.78 \cdot 10^{-19}$ и на 103 ± 5 мс для саккады вправо, $F=0.53(301)$; $p=0.606$) по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Ранее в ряде работ также было показано уменьшение ЛП саккады на зрительные стимулы у больных шизофренией по сравнению с нормой. Высказывались различные предположения о природе этого факта, включающие нарушение процессов «сенсорной фильтрации» [5], сокращение периода сенсорной обработки [11], усиление «сброса» и ослабление «захвата» внимания [8]. Можно предположить, что процесс программирования первой саккады из двух в парадигме «двойной шаг» также может быть ускорен при шизофрении. За счет этого стадия принятия решения о первой саккаде завершается до момента предъявления второго стимула, что является необходимым условием для появления ответа в виде двух саккад.

Установлены латеральные различия в величине ЛП саккадических ответов у здоровых испытуемых и у больных шизофренией, которые имели противоположную направленность. У большинства здоровых испытуемых независимо от типа саккады латентный период саккады влево был меньше по сравнению с саккадой вправо – на 16.4 ± 2.4 мс для первой саккады из двух ($F=15.47(1296)$, $p=3.6 \cdot 10^{-14}$), и на 13.8 ± 3.0 мс для одиночной саккады на второй стимул ($F=12.2(785)$, $p=6.2 \cdot 10^{-10}$).

Подобная латерализация была показана нами ранее и в других экспериментальных парадигмах – антисаккадической, направленного внимания (cost-benefit) и «саккад по памяти» [10]. Особенностью всех этих парадигм является усиление пространственного внимания, контролируемого механизмами правого полушария [9]. Полученные в этой работе данные также могут свидетельствовать об усиле-

нии пространственного внимания в парадигме «двойной шаг» у здоровых испытуемых.

У больных шизофренией наоборот наблюдалось уменьшение величины ЛП первой саккады вправо как при двойном ответе (на 15.2 ± 2.4 мс, $F=219(347)$, $p=8.78 \cdot 10^{-19}$), так и в случае одиночной саккады вправо (на 23.8 ± 9 мс, $F=7.2(145)$, $p=5.4 \cdot 10^{-7}$), по сравнению с саккадами влево. Этот факт может отражать нарушение системы пространственного внимания при шизофрении. В частности известно, что у больных шизофренией ослаблен процесс «сброса внимания» в правом зрительном полушарии, что необходимо для генерации саккады влево. Этот феномен рассматривается как один из маркеров шизофрении [7].

Выводы

Полученные в настоящей работе данные выявили различия в числе ошибок, «паттерне» ответа и распределении величины латентного периода саккад в экспериментальной схеме «двойной шаг» у здоровых испытуемых и больных шизофренией. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении взаимосвязи процессов внимания и принятия решения и ослаблении прогностических процессов при программировании саккады у больных шизофренией. Мы предполагаем, что дальнейший анализ параметров и топографии вызванных потенциалов на включение первого стимула, а также медленных пресаккадических волн в предстимульный период в зависимости от «паттерна» саккадического ответа позволит получить дополнительную информацию о нейрофизиологической природе межполушарной асимметрии когнитивного контроля при программировании саккадических движений глаз в норме и у больных шизофренией.

Литература

1. Becker W., Jurgens R. An analysis of the saccadic system by means of double step stimuli // *Vision Res.* - 1979. - V.19, No 9. - P. 967-974.
2. Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview // *Neuropsychology.* - 2001. - V. 39. - P. 742-749.
3. Fischer B., Breitmeyer E. Mechanisms of visual attention revealed by saccadic eye movements // *Neuropsychology.* - 1987. - V. 25. - P. 73-78.
4. Klein C., Rockstroh B., Cohen R., Berg P. Contingent negative variation (CNV) and determinants of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenic patients and healthy controls // *Schizophrenia Research.* - 1996. - V. 21. - P. 97-110.
5. Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.L., Boutros N.N. P50, N100 and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention and working memory // *Psychophysiology.* - 2009. - V. 46. No 5. - P. 1059-1072.
6. Lisberger S., Fuchs A., King W., Evinger L. Effect of mean reaction time on saccadic responses to two step stimuli with horizontal and vertical components // *Visual Res.* - 1975. - V. 15. - P. 1021-1029.
7. Maruff P., Hay D. Asymmetries of the covert orienting of visual spatial attention in

- schizophrenia // Neurophysiol. - 1995. - V. 33, No. 10. - P. 1205-1223.
8. Nestor P.G. et al. Attention cues in chronic schizophrenia. Abnormal disengagement of attention // Journal of abnormal Psychology. - 1992. - V. 101. - P.682-689.
 9. Posner M. Orienting of attention // J. of Exp. Psychol. - 1980. - V. 32. - P. 3-21.
 10. Slavutskaya M.V., Shulgovskiy V.V. Presaccadic brain Potentials in conditions of covert attention orienting // The Spanish J. of Physiol. - 2007. - V. 10, No. 2. - P. 277-284.
 11. Strelets V.B. et al. Chronic schizophrenics have shortened EEG microstate durations // Clin. Neurophysiology. - 2003. - V.114, No 11. - P. 2043-2051.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 12-04-00719 и № 14-04-01634).

ПРОФИЛЬ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МОЗГА И ПРОДУКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОЛЬНОГО ВНИМАНИЯ СТУДЕНТОВ

Соболева И.В., Наумова Е.С., Жданова Д.Ю.

Кафедра физиологии человека и животных Южного Федерального университета,
Ростов-на-Дону, Россия
isoboleva@sfedu.ru

Профиль латеральной организации (ПЛО) мозга по данным современных исследований является важнейшей динамической характеристикой личности, оказывающей влияние практически на все без исключения стороны психической активности человека [3,6]. Особенно важно учитывать особенности латерального фенотипа человека при прогнозировании успешности его мыслительной деятельности [4,5].

Цель нашей работы – исследование особенностей межполушарных отношений по показателям спектров мощности ЭЭГ в процессе решения тестовых заданий, требующих активации произвольного внимания, у студентов с разным профилем латеральной организации мозга.

Испытуемые и методы

В исследовании участвовали 35 студентов факультета биологических наук ЮФУ. Предварительно у всех студентов определялся профиль латеральной организации мозга (ПЛО) по показателям ведущей руки, глаза, уха и ноги. Электрофизиологическое обследование проводилось с помощью аппаратно-программного комплекса ЭНЦЕФАЛА-131М и включало регистрацию ЭЭГ от 19 стандартных отведений. Регистрировалась ЭЭГ в состоянии покоя и в процессе решения тестовых заданий, требующих активации произвольного внимания. Студентам предъявлялись последовательно 40 строк корректурного теста, в 10 из которых были включены существительные в именительном падеже, состоящие из 8, 6 и 4-х букв. Испытуемые должны были назвать слово и нажать на левую кнопку мыши для генерации метки на записи ЭЭГ. Интервал предъявления строк составлял 5 секунд. Оценивалось общее количество правильно опознанных слов, а также число пропусков и ошибок.

Спектральный анализ ЭЭГ проводился методом быстрого преобразования Фурье для фрагментов ЭЭГ длительностью не менее 4-х секунд в процессе поиска целевого стимула, его опознания и пропуска, Обработка полученных данных проводилась в пакете Статистика 6.

Результаты и их обсуждение

Предварительное исследование показало, что среди студентов с показателями продуктивности произвольного внимания ниже средних по группе значений половину обследованных составляли студенты с правым ПЛЮ, а лица с односторонним левым ПЛЮ в этой группе отсутствовали (рис. 1Б).

Среди студентов с высокой продуктивностью произвольного внимания наблюдалось близкое к равновероятному распределение ПЛЮ. Большинство студентов этой группы относились к левому и смешанному типу ПЛЮ, а 16 % составляли лица с односторонним левым ПЛЮ (рис. 1А).

Анализ спектрограмм ЭЭГ осуществлялся индивидуально для каждого испытуемого. Оценивались межполушарные различия спектральных характеристик ЭЭГ симметричных зон коры в диапазонах частот дельта1, дельта2, тета, альфа, бета1 и бета 2 с помощью критерия Вилкоксона ($P < 0,05$). Результаты анализа представлены на рисунке 2.

Среди студенток с высокой продуктивностью внимания (рис. 2А) при поиске целевого стимула максимальные межполушарные различия отмечались у студентки с правым ПЛЮ: левополушарная активация наблюдалась в задних отделах коры, а правополушарное доминирование медленных ритмов - в передних ее отделах. При опознании целевого стимула в лобных зонах коры у этой студентки отмечалась левополушарная асимметрия в бета-диапазонах частот ЭЭГ в переднелобных отведениях и бета2-диапазоне в заднелобных отведениях.

У студентки с левым ПЛЮ в процессе поиска целевого стимула левополушарная асимметрия в бета-диапазоне частот ЭЭГ отмечалась в задних отделах коры

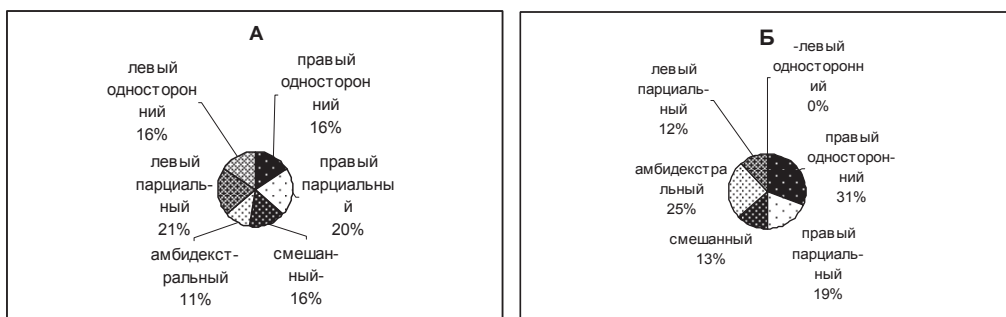


Рис. 1. Распределение студентов по ПЛЮ: А – для студентов с продуктивностью внимания выше средней по группе; Б – для студентов с продуктивностью внимания ниже средней по группе

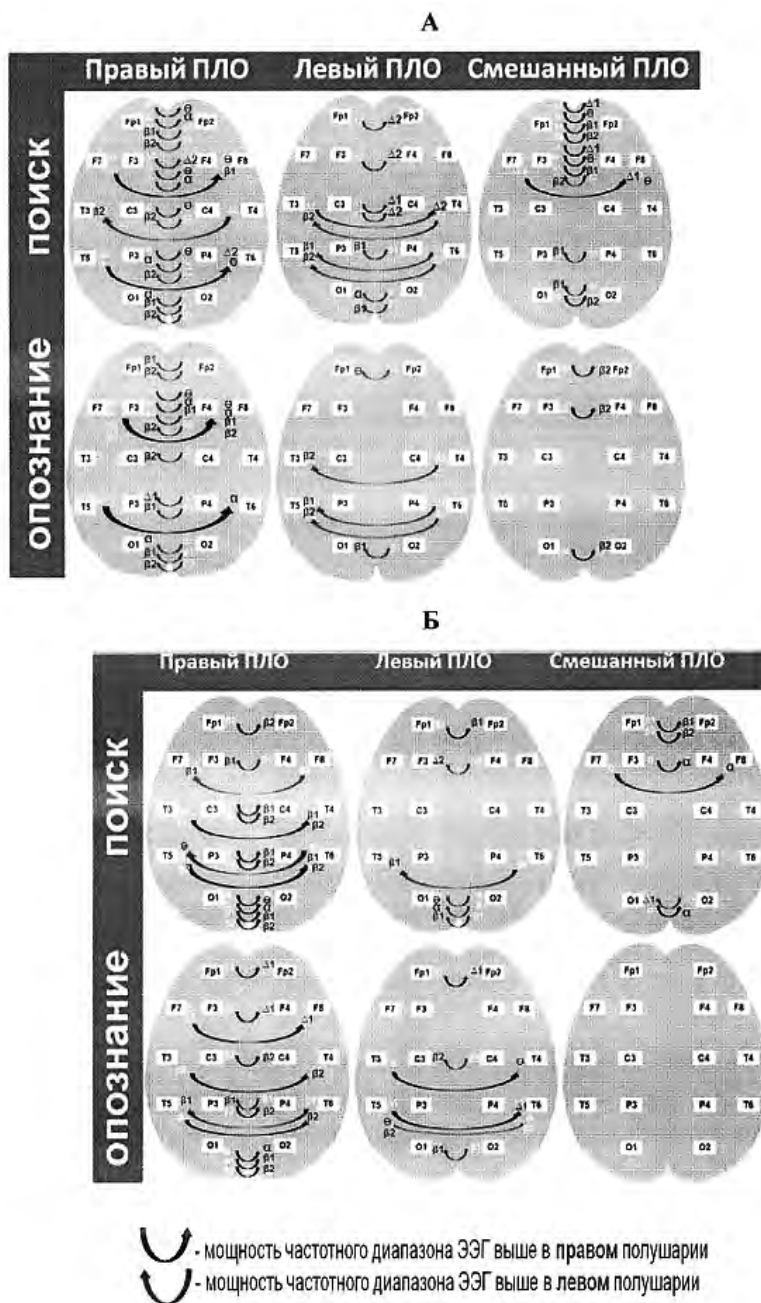


Рис. 2. Индивидуальные достоверные межполушарные различия СМ ЭЭГ студентов с высокой (А) и низкой (Б) продуктивностью внимания

головного мозга, а в передних областях наблюдалась правополушарная асимметрия в медленноволновой части спектра. При опознании целевого стимула у этой студентки имела место левополушарная асимметрия в бета-диапазоне частот ЭЭГ в височных и затылочных и тета-ритма в переднелобных корковых зонах.

У студентки со смешанным ПЛО межполушарная асимметрия ЭЭГ активности при поиске целевого стимула была выражена в лобных отделах коры с преобладанием правополушарной асимметрии большинства ритмов, за исключением бета2-активности в заднелобных отведениях и бета1-активности в теменных и затылочных зонах коры, где отмечалась левосторонняя асимметрия ЭЭГ. При опознании стимула у этой студентки наблюдалась правополушарная асимметрия бета2-активности в лобно-затылочных отведениях. Для студентов с низкой продуктивностью внимания выраженность межполушарной асимметрии ЭЭГ была ниже, чем у их «внимательных» сверстниц. При поиске целевого стимула у студентки с правым ПЛО отмечалась правополушарная активация передне-лобной зоны коры и левополушарная активация задне- и ниже-лобных ее зон. В задних отделах коры у этой студентки преобладала правополушарная активация теменно-затылочных и височных корковых зон. У студентки с левым ПЛО при поиске целевого стимула преобладало левополушарное доминирование в лобной зоне в дельта2-диапазоне, височной – бета1-диапазоне и в затылочной – в тета, альфа- и бета1-диапазонах ЭЭГ, а правополушарное доминирование — в диапазоне бета1 в передне-лобной зоне коры. У студентки с со смешанным ПЛО наблюдалось правополушарное доминирование в лобных зонах в бета и альфа-диапазонах ЭЭГ, а в затылочных зонах правополушарное доминирование в альфа-диапазоне и левополушарное в дельта1-диапазоне частот ЭЭГ. При опознании стимула выраженность асимметрии ЭЭГ снижалась у студенток с правым и левым ПЛО, а у студентки со смешанным ПЛО – полностью отсутствовала асимметрия спектров мощности ЭЭГ.

Анализ групповых межполушарных различий спектров мощности ЭЭГ показал, что для студентов с высокими показателями продуктивности произвольного внимания характерна выраженная межполушарная асимметрия показателей спектров мощности ЭЭГ в подавляющем большинстве исследуемых диапазонов ЭЭГ; преобладание левополушарной асимметрии в передних областях коры для медленноволновых ритмов, и преимущественно правополушарной активации задних отделов коры; ослабление межполушарной асимметрии и сдвиг в сторону диффузной правополушарной активации при пропуске сигнала (рис. 3А). У студентов с низкими показателями продуктивности произвольного внимания межполушарная асимметрия ЭЭГ в исследуемых диапазонах частот наблюдается гораздо реже, чем у студенток с высокими показателями внимания. При поиске целевого стимула в большинстве частотных диапазонов (за исключением альфа-диапазона) у них отмечается правополушарная асимметрия ЭЭГ. При пропуске сигнала у этих студенток регистрируется только правополушарная асимметрия спектральной мощности ЭЭГ (рис. 3Б).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что для студентов с высокими показателями продуктивности произвольного внимания характерны: выраженная межполушарная асимметрия показателей спектров мощности ЭЭГ в

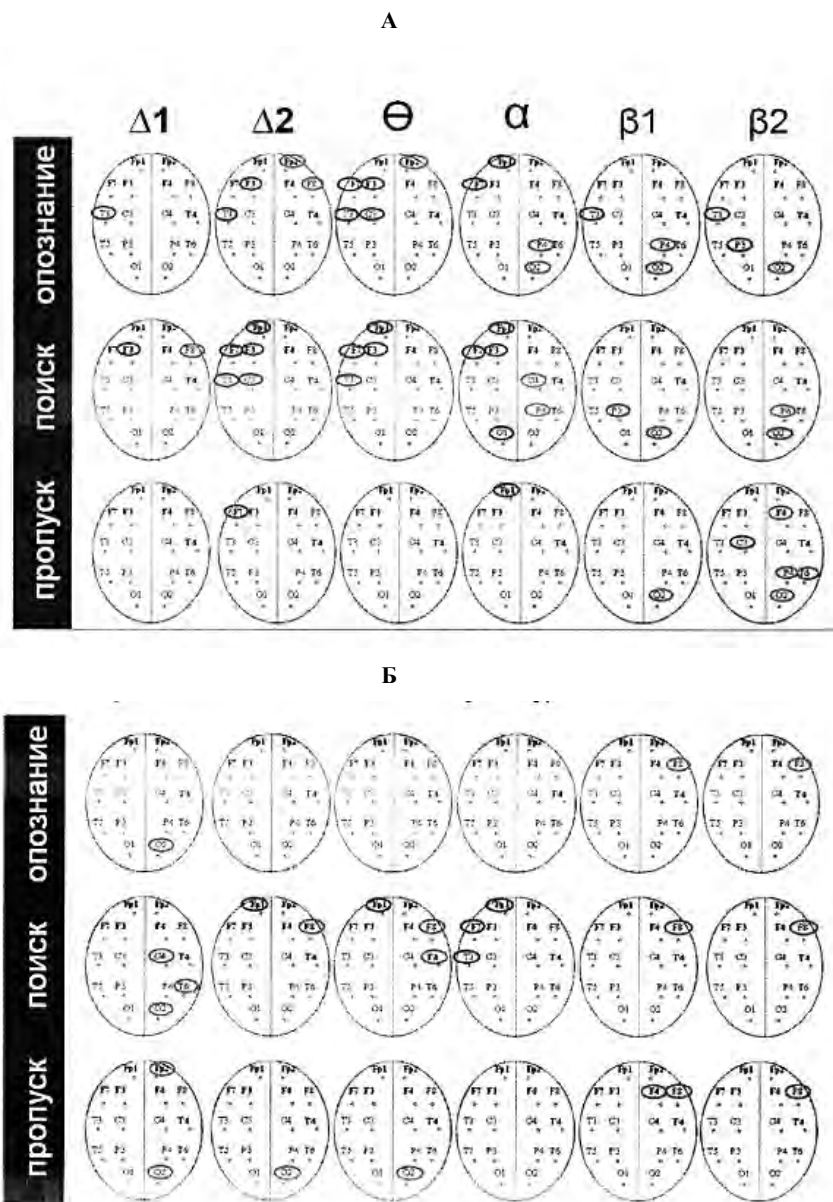


Рис. 3. Достоверные межполушарные различия усредненных показателей спектров мощности ЭЭГ в левом и правом полушариях мозга студентов в группе с продуктивностью внимания выше (А) и ниже (Б) среднегрупповых значений.

Кружками обозначены зоны, где мощность ЭЭГ выше по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария

подавляющем большинстве исследуемых диапазонов ЭЭГ; преобладание левополушарной асимметрии в передних областях коры для медленноволновых ритмов, и преимущественно правополушарной активации задних отделов коры. При пропуске сигнала происходит снижение левополушарной асимметрии ЭЭГ и преобладание процессов правополушарной активации по показателям асимметрии высокочастотных диапазонов ЭЭГ.

У студентов с низкими показателями продуктивности произвольного внимания: межполушарная асимметрия ЭЭГ в исследуемых диапазонах частот наблюдается гораздо реже, чем у их сверстников с высокими показателями внимания; при поиске целевого стимула в большинстве частотных диапазонов (за исключением альфа-диапазона) у них отмечается правополушарная асимметрия ЭЭГ; при пропуске сигнала у этих студентов регистрируется только правополушарная асимметрия спектральной мощности ЭЭГ.

Анализ индивидуальных межполушарных различий спектров мощности ЭЭГ показал, что у студентов с высокими показателями продуктивности произвольного внимания выраженность индивидуальной межполушарной асимметрии спектров мощности в исследуемых частотных диапазонах ЭЭГ выше, чем у студентов с низкими показателями продуктивности внимания. Эта зависимость наиболее выражена у лиц с правым ПЛО и в меньшей степени у студентов с левым и смешанным ПЛО, что подтверждает сформировавшуюся в литературе точку зрения о максимальной асимметрии мозга «левополушарных» индивидов, в то время как организация мозга «правополушарных» субъектов симметрична [1,2]. Индивидуальный ПЛО определял также зональные межполушарные различия спектров мощности ЭЭГ (их выраженность в передних отделах коры у лиц со смешанным ПЛО или задних отделах коры у лиц с левым ПЛО).

Выводы

Показано, что характер и выраженность межполушарной асимметрии СМ ЭЭГ оказывает существенное влияние на показатели продуктивности произвольного внимания студентов. Выраженность межполушарной асимметрии ЭЭГ максимальна у лиц с правым ПЛО как среди студентов с высокими, так и с низкими показателями продуктивности произвольного внимания.

Наиболее высокие показатели продуктивности внимания наблюдались у студентов со смешанным ПЛО, у которых асимметрия СМ ЭЭГ в процессе поиска целевого стимула отмечалась в передних отделах коры и лиц с левым ПЛО, у которых асимметрия СМ ЭЭГ была выражена в задних отделах коры, что может указывать на активацию у этих студентов либо передней либо задней системы внимания [7].

Студентам с правым ПЛО для обеспечения высокой продуктивности внимания, по-видимому, требовалась одновременная активация как передней, так и задней системы внимания. Наиболее низкие показатели продуктивности внимания отмечались у студентов с правым ПЛО, у которых межполушарная асимметрия ЭЭГ отмечалась преимущественно в задних отделах коры и отсутствовала в передних ее отделах.

Литература

1. Жаворонкова Л.А. Правши-левши: межполушарная асимметрия электрической активности мозга человека. – М. : Наука. – 2006. – 222 с.
2. Леутин В.П., Николаева Е.И. Функциональная межполушарная асимметрия мозга. Мифы и действительность. – СПб. – 2005. – 386 с.
3. Москвин В.А., Москвина Н.В. Межполушарные асимметрии и индивидуальные различия человека. – М.: Смысл. – 2011. – 367 с.
4. Хомская Е.Д., Ефимова И.В., Сироткина Е.Е. Межполушарная асимметрия и произвольная регуляция интеллектуальной активности // Вопросы психологии. - 1988. – №2. - С.147-152.
5. Хомская Е.Д., Ефимова И.В., Будыка Е.В., Ениколопова Е.В. Нейропсихология индивидуальных различий: учеб. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования. – М.: Издательский центр Академия. - 2011. – 160 с.
6. Черноситов А.В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга: медико-биологические, психологические, социально-педагогические аспекты. - Ростов-на-Дону: ИПО ПИ ЮФУ. - 2011. – 188 с.
7. Posner M.I., Petersen S.E. The attention system of human brain // Ann. Rev. Neurosci. – 1990. –V.13. – P. 25-42.

НЕЙРОПЕПТИДЫ В КОМПЕНСАЦИИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА И МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ У ПРИМАТОВ

*Соллертинская Т.Н.**, *Шорохов М.В.**, *Мясоедов Н.Ф.***, *Андреева Л.А.***

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
молекулярной генетики Российской академии наук,
Москва, Россия
tns-peptidus@mail.ru

Введение

В настоящее время цереброваскулярные заболевания являются одной из самых актуальных проблем во всём мире в связи с высокой смертностью, инвалидизацией, утратой трудоспособности и высоким риском развития повторного эпизода нарушения мозгового кровообращения. Известно, что амнестические расстройства (когнитивный дефицит), эмоциональные нарушения и депрессивные состояния являются одними из наиболее распространённых проявлений функционального или органического поражений мозга, ведущих к дезадаптации людей в повседневной жизни. Сегодня в клинике большое значение придают так называемым «мягким когнитивным нарушениям» [6], считая что без должной и своевременной терапии последние ведут к развитию транзиторной фазы болезни Альцгеймера. С этой точки зрения поиск лекарственных средств, обладающих экспериментально (нейрофизиологически) доказанным избирательным церебропротективным действием без побочных эффектов на нарушенные психо-неврологические функции различного генеза является одной из актуальных проблем современной фармакологии, неврологии и медицины.

В настоящее время к одним из распространённых прогрессирующих заболеваний, последствий стресса (острого и хронического) зарубежные и отечественные учёные [11, 15] относят синдром хронической усталости (Chronic Fatigue Syndrome) – СХУ, патогенез и эффективная лекарственная терапия которого изучены крайне недостаточно.

Известно, что одной из приоритетных задач в учении о мозге принадлежит межполушарной асимметрии, межполушарному взаимодействию, функциональной асимметрии. Клинические исследования последних лет показали, что существенную роль в патогенезе многих нервных и психических заболеваний играет функциональная асимметрия и межполушарные отношения [2, 5]. Однако, несмотря на важность этой проблемы для нейрофизиологии, особенности асимметрии при различных невротических состояниях и их фармакологической коррекции экспериментально изучены недостаточно. Экспериментальные исследования об изменении межполушарных взаимоотношений при синдроме хронической усталости не проведены. Данные в таком аспекте на приматах практически отсутствуют.

В настоящее время в компенсации нарушенных функций мозга и амнезий важное значение придают синтетическим пептидным биорегуляторам, принимающим активное участие в межполушарном взаимодействии. Одними из перспективных биорегуляторов последнего поколения, не обладающих побочными эффектами, являются синтетический аналог АКТГ 4-7 – Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и Селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН (г. Москва).

В клинических работах установлена терапевтическая активность Семакса при ишемии мозга, комплексной терапии последствий черепно-мозговых травм [1, 3, 4]; Селанк – при различных тревожных состояниях [10]. Экспериментальные работы по изучению роли Семакса и Селанка в регуляции функций мозга выполнены преимущественно на грызунах (крысы) в плане их влияния на различные формы поведения [8, 9], на приматах данные об изучении церебропротективных эффектов этих препаратов на нарушенные функции мозга отсутствуют.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось сравнительное изучение Семакса и Селанка в компенсации нарушенных когнитивных процессов, тревожных состояний, при различных формах невротических нарушений и межполушарной ассиметрии мозга у приматов.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 5 обезьянах (*Macaca Mulata*) в свободном поведении и приматологическом кресле с одновременной мультипараметрической компьютерной регистрацией и анализом объективных (ЭЭГ, вегетативных и двигательных) показателей ВНД, а также фото- и видеомониторингом. Использована модель пищевого поведения. Невротические расстройства у обезьян вызывали влиянием экстремальных стимулов: предъявлением сверхгромких звуковых и сверхсильных световых раздражителей. Изучены следующие виды памяти: условно-рефлекторная (следовые условные реакции с временем отсрочки 25–90 с), образная, кратковременная, долговременная, оперативная (выбор стороны подкрепления). Для детального анализа полученных данных (особенно амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ) разработан особый алгоритм работы компьютерной программы PowerGraph Pro с применением математического анализа. Препараты Семакс и Селанк вводили внутримышечно и интраназально в дозах 0,1–5 мг/кг и 30–100 мг/кг соответственно за 10 минут до опыта.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что развитию невротических нарушений у обезьян предшествовала стадия «предневроза», выраженность которой зависела от типа амнестических нарушений, длительности невротизации и типологических особенностей животных. Невроз у обезьян развивался по двум условно названным основным типам: «возбудительному» и «тормозному». При «возбудительном» типе невроза у обезьян наблюдались двигательное беспокойство, большое количество межсигнальных реакций, агрессия, отсутствие следовых условных реакций. При «тормозном» типе невроза у животных регистрировались арефлексия, подавление ориентировочно-исследовательской и двигательной активности, заторможенное состояние, депрессия. Вегетативные изменения в обоих случаях в целом однотипны: значительное ($p < 0,05$) возрастание фоновых показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД), на ЭКГ – аритмия и экстрасистолия. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) характеризовалась полиморфизмом, неустойчивостью и диффузностью проявлений активности мозга. При средней тяжести невротических нарушений изменения в ЭЭГ отмечались преимущественно в лобных (верхняя, средняя и нижняя области фронтальной коры) отделах головного мозга. По мере нарастания невротических симптомов нарушения ЭЭГ наблюдались в височно-теменных областях.

Обнаружено, что у приматов церебропротективные эффекты Семакса и Селанка на нарушенные функции мозга и различные амнестические расстройства носят отчётливо дифференцированный характер. Компенсаторные эффекты Селанка проявлялись при всех типах невротических нарушений и носили длительный (до 8 месяцев) характер. Церебропротективные эффекты Семакса наиболее выражены при «возбудительном» типе невроза. Эффекты препаратов на нарушенные когнитивные функции дозозависимы, особенно значительны на фоне их малых доз и на ранних каскадах невротических нарушений. На эмоциональные депрессивные расстройства особенно выражены.

Установлено, что Семакс, по сравнению с Селанком, обладает более коротким (до 25–30 дней) и узким антиамнестическим спектром действия, преимущественно на два вида памяти – долговременную и оперативную. На фоне Семакса ЭЭГ показатели следовых условных реакций (СУР) фронтальной, префронтальной, теменной и височной ассоциативных зон новой коры нормализовались. Церебропротективное влияние Семакса на ЭЭГ показатели СУР кратковременно (10 дней после введения), на вегетативные показатели – длительное (до 25 дней) и значительно. Получены новые данные, что Семакс у обезьян разнонаправленно изменяет длительность и выраженность ЭЭГ показателей СУР в правом и левом полушариях мозга. Изменения ЭЭГ показателей в правом полушарии по длительности и выраженности более значительны. Семакс вызывал более длительный кардиотропный эффект на вегетативные показатели изученных видов памяти. Для более точного суждения о кардиотропных эффектах Семакса в работе была оценена динамика коэффициентов межсигнальных взаимоотношений ЧСС и ЧДД (Q условные единицы – Q у.е.) и кросскорреляции. Оценивая средние групповые

данные отмечено возрастание ЧСС в контрольной группе. Анализируя характер межсистемных отношений Q, который у интактных животных составляет 4–4,2 у.е. при предъявлении условного стимула отмечено его возрастание (при норме 2,8–3,4 у.е.). Это свидетельствует о том, что у обезьян в приматологическом кресле при выполнении условных задач имелось рассогласование механизмов, обеспечивающих функционирование кардио-респираторной системы. На фоне Семакса наблюдалось достоверное уменьшение Q до 3–3,5 у.е. по сравнению с интактной группой. Последнее свидетельствует о более согласованном функционировании сердечной и дыхательной деятельности обезьян после введения препарата.

Изучение динамики восстановления реакций выбора стороны подкрепления установило, что компенсаторные эффекты Семакса развиваются постепенно. У невротизированных обезьян наблюдалось «дисбалансировка» межполушарных взаимоотношений – реакции выбора стороны подкрепления (оперативная память) не постоянны по своему критерию осуществления, флюктуируют по латентным периодам и паттернам вегетативных условных реакций. На этом фоне Семакс (3 мкг/кг) осуществлял постепенное нормализующее влияние. Вначале восстанавливались реакции выбора на ранее доминирующую сторону. После неоднократных введений препарата имело место полное восстановление реакций выбора до 100% критерия осуществления. При введении ультрамалых доз Семакса у невротизированных обезьян регистрировались длительные (до 14 дней) седативные эффекты.

По сравнению с Семаксом Селанк обладает более выраженным антиамнестическим спектром действия. Антиамнестические эффекты Селанка проявляются на все изученные виды памяти и носят длительный характер. На фоне Селанка регистрировалась нормализация фоновой ЭЭГ с появлением реакций десинхронизации. Во фронтальной коре реакции десинхронизации инициировались по выраженности. Восстановление при различных типах невроза нарушенных высших нервных функций у обезьян при действии Селанка различалось по своей динамике. У обезьян с тяжёлой формой невроза по «тормозному» типу – отсутствие условных и безусловных форм нервной деятельности, депрессия, расслабление мышечного тонуса, наличие стереотипических реакций. Церебропротективные эффекты Селанка в данном случае выявлялись постепенно. В первые 1–2 суток после интраназального введения препарата восстанавливались врождённые формы поведения. Затем (на 2–3 сутки) – простые формы условно-рефлекторной деятельности и нарушенные фоновые вегетативные показатели. СУР восстанавливались на 8–10 сутки. К 10 дню наблюдалось полное восстановление «чистых» следовых условных реакций (реакция только в следовую фазу) и увеличение времени отсрочки до 60–90 с. У обезьян с «возбудительным» типом невроза восстановление под действием Селанка нарушенных функций мозга происходило значительно быстрее – к 3–4 дню. На фоне препарата у невротизированных обезьян процессы рабочей памяти возрастали. Работоспособность животных увеличивалась – количество условных сочетаний со 100% критерием правильно осуществлённых реакций достигало 30–35 (при неврозе – не более 7–10).

Обнаружено, что терапевтические эффекты Селанка отчётливо выражены при

«мягких» когнитивных нарушениях. На фоне препарата функция внимания, точность выполнения движений ведущей конечностью возрастали.

В 2013 году нами была разработана модель синдрома хронической усталости (СХУ) у обезьян [15]. Были выделены три стадии в его развитии: ранняя, стадия ярких проявлений и поздние нарушения. Анализ амплитудно-частотного спектра ЭЭГ у обезьян показал, что наиболее выраженные изменения при СХУ имеют место в левой фронтальной коре. На фоне развития СХУ у обезьян наблюдалось изменение «рукости». Этот феномен особенно выражен у обезьян «правшей» и имеет длительный характер.

Было установлено, что малые (30 мкг/кг) дозы Селанка осуществляют церебропротективное купирующее влияние на основные симптомы СХУ – когнитивный дефицит, тревожность, агрессия, усталость постепенно исчезают, работоспособность восстанавливается. Компенсаторные эффекты Селанка развиваются постепенно, особенно на тревожно-депрессивные состояния и когнитивный дефицит.

Обнаружено, что Селанк обладает антиэпилептическим спектром действия. Так, при сильных стрессовых воздействиях и на фоне развития СХУ, в лобной коре обезьян регистрировались эпилептиформные разряды, генерализованные билатерально синхронные комплексы, острые пик-волновые паттерны. В моторных и париетальных зонах выявлялось подавление медленных ритмов с увеличением амплитуды и частоты быстрых волн. Установлено, что после интраназального введения малых доз Селанка эпилептиформная активность в лобной коре постепенно исчезала. К 20 минуте после введения Селанка на ЭЭГ отмечается появление медленных волн низкой частоты в моторных и париетальных зонах новой коры, уменьшение количества быстрых волн бета-диапазона, редуцирование по выраженности и снижение по амплитуде пик-волновых комплексов. К 30 минуте – выявлялось исчезновение эпилептиформной активности в лобных отделах и нормализация амплитудно-частотного спектра ЭЭГ в остальных зонах новой коры.

Учитывая, что ЭЭГ показатели являются наиболее тонкими индикаторами нормализации нарушенных функций мозга, в опытах с применением Селанка был проведён тщательный компьютерно-математический анализ ЭЭГ различных зон новой коры. Обнаружено, что частое (свыше 15 условных сочетаний) предъявление условных звуковых стимулов у обезьян с нормализованной под действием Селанка (на первые сутки) провоцировало развитие в ЭЭГ эпилептиформной активности во фронтальной коре. В левой фронтальной области эпилептиформные разряды были особенно выражены, в моторных – не регистрировались. Детальный спектральный анализ ЭЭГ фронтальной коры обезьян позволил установить одну интересную закономерность – появление выраженного гамма-ритма, который ранее не выявлялся ни у интактных ни у невротизированных обезьян.

Заключение

Изложенные данные свидетельствуют о том, что на уровне приматов биологически активные вещества пептидной природы Семакс и Селанк осуществляют выраженное антиамнестическое церебропротективное влияние на нарушенные

функции мозга. Компенсаторное действие Семакса и Селанка различно по спектру осуществляемых эффектов, их выраженности и длительности. Компенсаторное действие Селанка более обширно и длительно. В его основе преобладает анксиолитический и противотревожный эффект, который проявляется при всех типах невротических нарушений, сочетаясь со стимулирующим (активирующим) компонентом. Последнее ярко проявляется при тормозных типах невроза и депрессивных состояниях. Семакс осуществляет также выраженное нейропротективное действие. Однако спектр его компенсаторных эффектов более узок, длительность короче. Семакс обладает выраженным кардиотропным действием. На фоне его ультрамалых 0,01 мкг/кг) доз выявляется седативный эффект. Ранее [12, 13] было показано, что Семакс обладает антигипоксическим действием: его введение предотвращает развитие холодового стресса по всем изученным показателям.

Особый интерес представляют установленные нами факты, что при СХУ у обезьян наиболее значительные нарушения имеют место во фронтальной коре. Согласно гипотезе Н.Ф. Мясоедова [14] в основе СХУ у людей с посттравматическими постстрессовыми расстройствами, лиц опасных профессий лежат нарушения, базирующиеся на психологической основе и развивающиеся на уровне новой коры. Следует отметить, что установленные нами закономерности, что СХУ развивается на уровне новой коры получили подтверждение в последних зарубежных исследованиях. Так на симпозиуме в 2014 году (Калифорния), посвящённом проблеме СХУ M.Zinn и др. [17] показали, что первоначальные и наиболее выраженные изменения у пациентов с этим синдромом имеют место в левой фронтальной коре. В нашей работе получены новые данные, свидетельствующие о том, что в основе действия Семакса и Селанка лежат и различные механизмы изменений межполушарных отношений мозга.

Можно предположить, что полученные на обезьянах данные могут послужить нейрофизиологической основой для более специализированного применения Семакса и Селанка в неврологической клинике.

Выводы

У приматов пептидные препараты Семакс и Селанк осуществляют выраженное церебропротективное влияние на нарушенные функции мозга.

1. Компенсаторное действие Семакса и Селанка различно по выраженности и длительности. Церебропротективное действие Селанка проявляется при всех типах невроза, носит длительный характер.

2. Компенсаторное влияние Семакса выявляется преимущественно при «возбудительном» типе невроза, более выражен на вегетативное обеспечение когнитивных функций, не длителен (до 25 дней).

3. Семакс и Селанк различно меняют межполушарные отношения мозга у обезьян.

Литература

1. Ашмарин И.П., Незавибатко В.Н., Мясоедов Н.Ф. Ноотропный аналог адреноркортикотропина 4-10 Семакс // Журн. ВНД. 1997. 47. №3. С. 420-430.

2. Визель Т.Г. Эволюция высших психических функций // Независимый психиатр. журн. 1996. № 2. С. 19-25.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мясоедов Н.Ф. и др. Эффективность Семакса в остром периоде полушарного ишемического инсульта (клиническое и электрофизиологическое исследования) // Журн. неврол. и психиатр. 1997. Т. 96. № 6. С. 26-54.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.Е. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Журн. нервн. бол. 2002. № 2. 3-7.
5. Жаворонкова Л.А. Правши-левши: межполушарная асимметрия мозга человека // М.: Наука. 2006. С. 248.
6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти.- М.: Геотармед. - 2003. - С. 150.
7. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюнякова Т.С. и др. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика Селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении // Журн. неврол. и психиатр. - 2008. - № 4. - С. 38-48.
8. Козловский И.И. Психофизиологическое и нейрофармакологическое исследование синтетического гептапептида Селанка // Автореф. на воиск. учён. степ. докт. мед. н. М., 2001.
9. Левицкая Н.Г. Физиологические аспекты синтетических аналогов меланокортинов, структурно-функциональные исследования // автореф. докт. дисс. 2007.
10. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков Т.С., Мясоедов Н.Ф., Середенин С.Б. Селанк – оригинальный пептидный анксиолитик: Инф. материалы НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН. ГБУ г. Москвы Психиатр. больница №2 Департамента Здравоохран. Москвы. М., 2011.
11. Новик А.А., Цыган В.Н., Дулатнова Н.Х. и др. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // СПб.: ВМедА. - 2001. - С. 104.
12. Соллертинская Т.Н. Сравнительное исследование нейрохимической компенсации нарушенных функций мозга у млекопитающих // Журн. эволюц. биохимии и физиол. 2003.- Т. 39, № 6. С. 546-558.
13. Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В. Нейрокомпенсаторная роль Кортиксина, Семакса и Селанка при церебральной патологии у млекопитающих // Поленовские чтения. – СПб.- 2008. – С. 400-403.
14. Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Модель синдрома хронической усталости у приматов и особенности его нейропептидной коррекции // Журн. Нейроиммунология. - Т. XI, № 3-4.. С. 3013.
15. Fukuda K., Straus S.E., Mickie Z. et all The chronic fatigue syndrome. A comprehensive approach to its defenition and study // Int. Chronic Fatigue Syndrome Study Group ann. Inter. Med. - 1994. - V. 121, No.12. - P. 953-959.
16. Golstein F.A. Chronic fatigue syndrome. The limbic hypothesis // Howorth medical press. - 1993. - I. - P. 21-33.
17. Zinn Mark et all The report in the Stanford Symposium for Chronic Fatigue Syndrome. - California. – 2014.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 12-08-00786.

**ЦИТОКИНЫ И ФРАКЦИИ ФОСФОЛИПИДОВ
В ГУМОРАЛЬНЫХ СРЕДАХ
БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-
МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ
В СВЕТЕ ЯВЛЕНИЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ
АСИММЕТРИИ**

Сумная Д.Б. **, Садова В.А * ***

* ФГБОУ ВПО Уральский государственный университет физической культуры,

** ООО Сонар,

Челябинск, Россия

Val.1@mail.ru и Sumniyd@mail.ru

Введение

Изучение нейрохимической функциональной асимметрии головного мозга – одна из наиболее актуальных и широко обсуждаемых проблем современной неврологии, биохимии, патофизиологии [1, 2].

Одним из патогенетических механизмов, определяющих течение и исход черепно-мозговой травмы, является баланс про- и противовоспалительных гуморальных факторов [5, 7]. Дисбаланс в выработке цитокинов может нарушить существующие как организме в целом, так и в локальной системе (мозговой ткани) взаимосвязи, что в результате ведет к возникновению воспалительных осложнений как внутричерепной, так и внечерепной локализации с дальнейшей генерализацией инфекции [3, 4, 9]. Это может быть одной из ведущих причин высокой летальности у больных в остром периоде черепно-мозговой травмы особенно средней и тяжелой степени тяжести [6, 8, 10].

Цель работы – изучение динамики изменения содержания цитокинов (IL- 1b и IL- 6) и фракций фосфолипидов в сыворотке крови и ликворе у больных в остром периоде черепно-мозговой травмы при право- и левополушарной локализации повреждений при благоприятном и осложненном течении.

Испытуемые и методы

В условиях городского нейрохирургического центра обследованы больные в остром периоде травм различной локализации и степени тяжести (654 пациента с благоприятным течением и 128 пациентов с развитием осложнений воспалительного характера в виде пневмоний (98) и менингитов (30)). Группа сравнения состояла из 20 человек (здоровых).

Количественное измерение уровня цитокинов IL-1b и IL-6 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости осуществлялось методикой твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа в автоматическом анализаторе IMMULITE Automated Immunoassay System и «сэндвич» методом ИФА. Определение фракций фосфолипидов в сыворотке крови проводилось твердофазным неконкурентным иммуноферментным методом.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено, что проявления синдрома межполушарной асимметрии выражаются в различной динамике цитокинового ответа при право- и левополушарной локализации травматического очага.

В группе больных с левополушарной локализацией очагов ушибов и гематом было отмечено незначительное повышение уровня IL-1b как в крови, так и минимальное повышение его значений в ликворе (рис. 1,2).

Наиболее значительный уровень повышения IL-1b в крови и ликворе при этой локализации отмечается только при ушибах тяжелой степени с обширным полушарным поражением и отеком головного мозга.

При левополушарной локализации патологического процесса данный провоспалительный цитокин начинает повышаться более выражено к 4-7 суткам, не достигая значительных цифр. У пациентов с левополушарной локализацией очагов

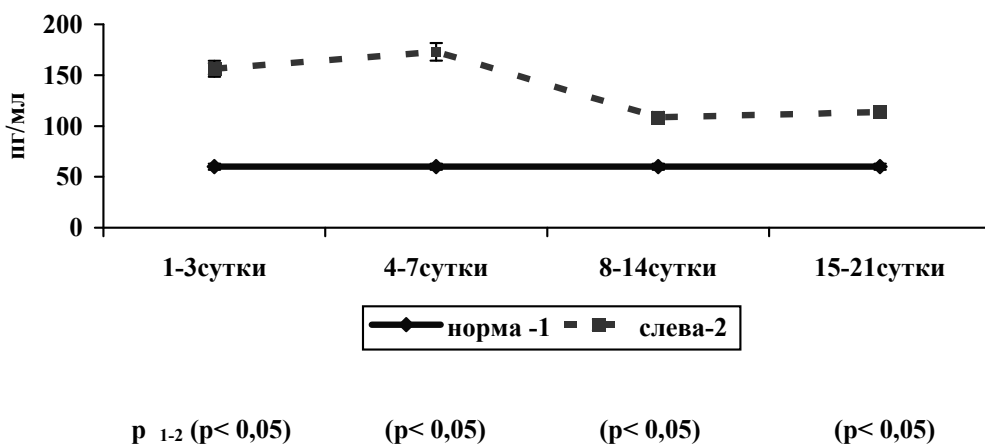


Рис. 1. IL-1beta крови при ушибах и внутричерепных травматических гематомах при левополушарной локализации очага поражения головного мозга

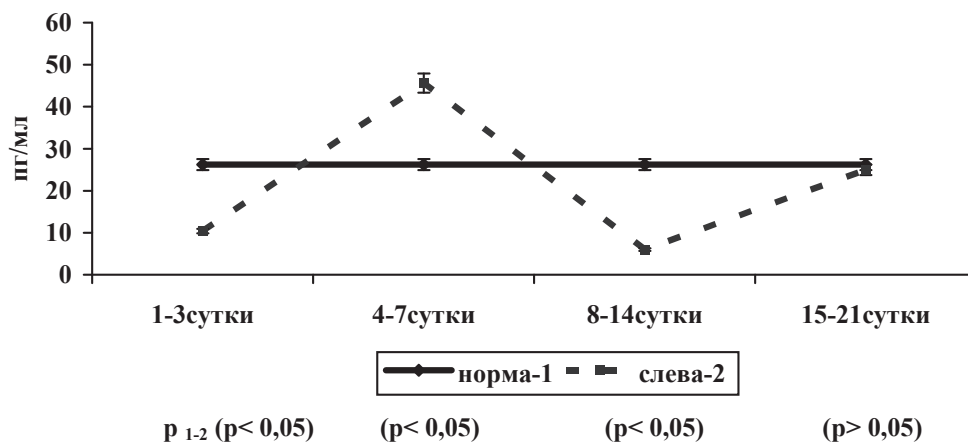


Рис. 2. IL-1beta ликвора при ушибах и внутримозговых гематомах при левополушарной локализации очага поражения головного мозга

поражения головного мозга мы наблюдали большее количество как внутримозговых, так и внеочередных осложнений воспалительного характера, у них был более выражен синдром вторичного иммунодефицита.

Для правополушарной локализации очагов поражения головного мозга характерен быстрый подъем значений данного показателя, как в крови, так и в ликворе, сопровождающийся развернутым и выраженным острофазовым ответом в первые - вторые сутки заболевания с дальнейшим уменьшением и быстрой нормализацией значений IL-1b как в крови, так и в ликворе (рис. 3, 4).

Это сочеталось с меньшим общим количеством воспалительных осложнений, чем при левополушарной локализации процесса. При данной локализации менее выражен вторичный иммунодефицит в посттравматическом периоде, но преобладают аутоиммунные процессы, чем, вероятно, можно объяснить на фоне общего меньшего числа вне- и внутримозговых осложнений воспалительного характера более частое развитие у них внутримозговых воспалительных осложнений.

В отличие от динамики изменений ИЛ-1b концентрация IL-6 крови сохранялась повышенной до трех недель после черепно-мозговой травмы с полной нормализацией его показателей к концу месяца; увеличение его значений отмечалось с первых часов после травмы и максимальные величины получены в сроки от 2 до 7 суток; большая концентрация IL-6 зарегистрирована в спинномозговой жидкости, чем в сыворотке крови. Выявлена четкая корреляция степени повышения концентрации IL-6 и тяжести черепно-мозговой травмы (степени мозгового повреждения).

Увеличение показателей IL-1b и IL-6 в исследуемых средах в сотни раз отмечалось при отеке головного мозга с явлениями дислокации и воспалительных осложнениях (посттравматических менингитах, энцефалитах, пневмониях). При осложнениях в остром периоде черепно-мозговой травмы отмечается значитель-

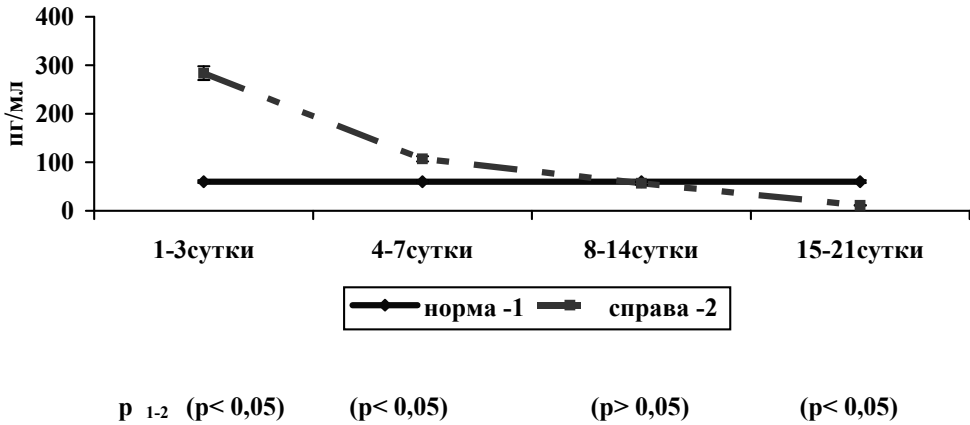


Рис. 3. IL-1beta крови при ушибах и внутримозговых гематомах при правополушарной локализации очага поражения головного мозга

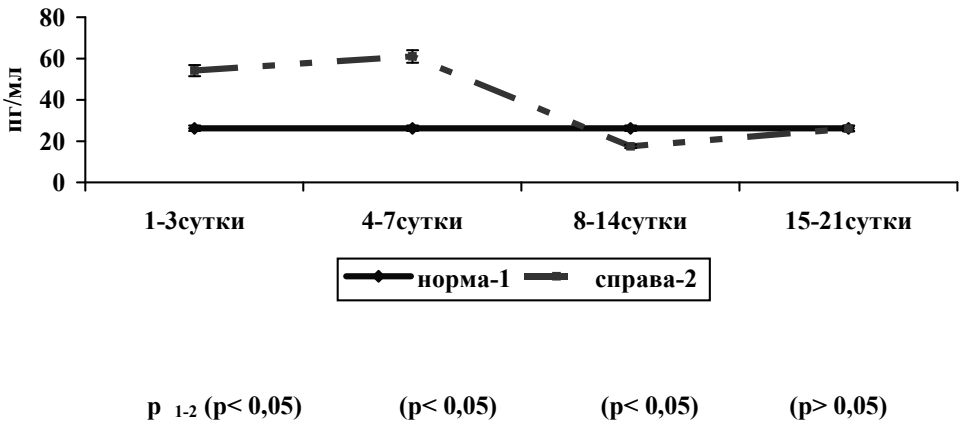


Рис. 4. IL-1beta ликвора при ушибах и внутримозговых гематомах при правополушарной локализации очага поражения головного мозга

ное повышение уровней провоспалительных цитокинов как в периферической крови, так и в спинно-мозговой жидкости.

Наши данные еще раз подтверждают значение «интрацеребральной» (глиальные элементы мозговой ткани) выработки данного цитокина, так как динамика его содержания в сыворотке крови при левополушарной локализации процесса все таки более адекватная, хотя и менее выражена, чем при правополушарной локализации.

Так при развитии воспалительных осложнений (как внутримозговых, так и внеочередных) содержание провоспалительных цитокинов IL-1b и IL-6 было повышенным в сотни раз.

Развитие пневмоний также было отмечено на фоне прогрессирующего в динамике резкого снижения содержания провоспалительных цитокинов IL-1b и IL-6 в сыворотке крови и ликворе по сравнению с показателями группы контроля. Данные признаки свидетельствовали о неблагоприятном исходе (летальные случаи) и отмечались у пациентов с ушибами тяжелой степени, чаще с левосторонней локализацией поражений головного мозга.

При исследовании динамики выработки провоспалительных цитокинов при IL-1b и IL-6 при различной локализации патологического процесса в остром периоде черепно-мозговой травмы и с учетом анализа динамики его выработки при осложненном и не осложненном течении, был предложен «Способ прогнозирования присоединения воспалительных осложнений в остром периоде черепно-мозговой травмы и способ их профилактики» (Патент РФ на изобретение № 2214602).

Поскольку интерлейкины - IL-1b и IL-6 являются важными патофизиологическими посредниками острого воспалительного ответа, высокие уровни их в нашем исследовании коррелировали с пиковыми уровнями в периферической крови белков острой стадии и эффекторных клеток воспаления.

Присоединение воспалительного осложнения при правополушарной и левополушарной локализации очагов повреждения прогнозируют с 1 по 14 суток после возникновения черепно-мозговой травмы при определенных для каждой локализации значениях IL-1b и IL-6 в крови.

Одним из важнейших патологических феноменов при черепно-мозговой травме является изменение спектрального состава фосфолипидов, свидетельствующее об активации фосфолиполиза и нарушении механизмов регулирования физико-функциональных свойств мембран.

Уменьшение содержания фосфатидилсерина (ФС), фосфотидилхолина (ФХ), сфингомиелина (СМ) на первой неделе посттравматического периода свидетельствует о фосфолипидном гидролизе и изменении конформационных свойств мембран. Ко второй неделе повышенное содержание лизолецитина (ЛЛ), вероятно, свидетельствовало о значительном повреждающем действии этой фракции на мембраны клеток. Снижение уровня СМ наблюдалось на протяжении первых двух недель посттравматического периода. С 14–21 суток регистрировалась тенденция к увеличению ФХ, при этом изменения спектрального состава фосфолипидов зависели от степени тяжести ЧМТ и наличия осложнений внечерепных и внутричерепных.

Явления нейрхимической межполушарной асимметрии проявлялись и в различной степени выраженности снижения содержания фосфолипидов в сыворотке крови у пациентов с левополушарным и правополушарным поражением головного мозга в течение первых двух недель после тяжелых ЧМТ. При левополушарных поражениях выявлялось меньшее снижение содержания фосфолипидов в сыворотке крови, особенно сфингомиелина (СМ) и фосфотидилхолина (ФХ), чем при правополушарных.

Выводы

Нами выявлено наличие явления межполушарной асимметрии цитокинового ответа в остром периоде черепно-мозговой травмы, позволяющие прогнозировать присоединение воспалительных осложнений.

Явления нейрохимической межполушарной асимметрии проявлялись и в различной степени выраженности снижения содержания фосфолипидов в сыворотке крови у пациентов с левополушарным и правополушарным поражением головного мозга в течение первых двух недель после тяжелых ЧМТ.

Эти изменения, вероятно, могут лежать в основе различной степени восстановления нейрональной пластичности при одинаковых по размерам очагах поражения в левом и правом полушариях головного мозга за счет различной степени нейрохимических нарушений механизмов восстановления клеточных мембран. Такая различная реакция организма при поражении левого и правого полушария головного мозга, возможно, связана с генетической детерминированностью развития различных структур головного мозга.

Литература

1. Адрианов О.С. Структурные предпосылки функциональной межполушарной асимметрии мозга: в сб. О принципах структурно-функциональной организации мозга. Избранные научные труды. Москва. 1999. С. 88-96.
2. Алиев М.Н. Роль межполушарной асимметрии в патогенезе и экспериментальной терапии нейропатологических синдромов: Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: тез. докл. четвертого Всесоюзного съезда патофизиологов. - М. 1989. - Т.1. - С. 6.
3. Садова В.А. и др. Нозокомиальные пневмонии при сочетанных травмах // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2010. - №2/1 (29). - С.197-198.
4. Сорвиллов И.В. и др. Пневмонии в остром периоде черепно-мозговых и сочетанных травм и роль явлений межполушарной асимметрии в их развитии // Аллергология и иммунология. - 2013. - Т. 14, № 2. - С.111.
5. Сумная Д.Б. Изучение динамики про- и противовоспалительных гуморальных факторов в спинномозговой жидкости и периферической крови в остром периоде черепно-мозговой травмы (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук. - Челябинск. - 2003. - 320 с.
6. Сумная Д.Б., Сумная В.А., Чернов С.В. Функциональная асимметрия мозга и цитокиновый ответ при черепно-мозговой травме // Нейроиммунология. - 2003. - Т.1, №2. - С.143-144.
7. Сумная Д.Б. Динамика про- и противовоспалительных факторов периферической крови и спинно-мозговой жидкости в остром периоде черепно-мозговой травмы // Нейроиммунология. - 2003. - №4. - С.11-15.
8. Сумная Д.Б., Козель А.И., Попов Г.К. Провоспалительные цитокины в диагностике воспалительных осложнений в остром периоде черепно-мозговой трав-

- мы // RussianJournalofImmunology. Official journal of Russian Society of Immunology. - 2004. - V.9, Supplement 1. - P. 53.
9. Сумная Д.Б., Кучин Д.Г., Львовская Е.И. Участие провоспалительных цитокинов, лактогенных гормонов и белка теплового шока ферритина в нейроиммунных и гормональных механизмах регуляции в остром периоде черепно-мозговой (ЧМТ) и черепно-лицевой (ЧЛТ) травмы: Механизмы функционирования висцеральных систем: материалы IV Всероссийской конф. с международным участием, посвященная 80-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. – СПб. - 2005. - С. 236-237.
 10. Сумная Д.Б., Садова В.А., Львовская Е.И. Некоторые аспекты нейроиммунохимических особенностей межполушарной асимметрии в остром периоде ЧМТ // Нейроиммунология. - 2007. - Т5, №2. - С.100-101.



АСИММЕТРИЯ ОБОБЩЕННОЙ МАГНИТОГРАММЫ ЧЕЛОВЕКА

Сурма С.В. , Горелик А.Л.** , Стефанов В.Е.*** , Щеголев Б.Ф.* *****

*ФГБУ науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,

**ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева,

***СПбГУ, Биологический ф-т, каф. Биохимии,

****ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр

им. В.А. Алмазова,

С.Петербург, Россия

svs-infran@yandex.ru gorelik_a@mail.ru vastef@mail.ru shcheg@mail.ru

Введение

Характерная для живой природы асимметричность обычно воспринимается как некая данность, обусловленная пока еще мало изученными универсальными законами природы, и упоминается, в основном, как качественная оценка индивидуальных особенностей биологического объекта. Подчеркнем, что речь идет о преимущественно структурной асимметричности (не касаясь вопросов функциональной асимметрии, таких, как, например, функциональная асимметрия полушарий головного мозга). Разумеется, в практической плоскости ее приходится учитывать в таких сферах медицинской практики как хирургия, косметология, ортопедия и т. п.

Однако приходится признать, что общие представления о механизмах зависимости асимметричных признаков биологического объекта от его структурной организации и причинах их возникновения практически отсутствуют. Это, в свою очередь, снимает с повестки дня вопрос о необходимости и целесообразности получения количественной оценки асимметричности и ее увязывания со структурными характеристиками биологического объекта, определяющими его основные свойства. В практической медицине такие свойства могут иметь прямое отношение к определению состояния здоровья человека.

Некоторым исключением может являться геометрическая асимметричность тела человека и ее количественная оценка с целью того или иного вида коррекции (например, хирургической) в сторону симметрии.



В основе такой ограниченности практического применения количественной оценки асимметричности биологического объекта, по мнению авторов, лежит выбор физических показателей асимметричности. Чаще всего используют геометрические показатели, позволяющие сравнивать пространственные характеристики отдельных элементов биологического объекта, как между собой, так и относительно некоторой точки отсчета (точки симметрии). К основным недостаткам таких показателей следует отнести их «поверхностное проявление», т.е. невозможность их увязки с внутренними структурными причинами проявления асимметрии.

Работа посвящена разработке метода неинвазивной оценки асимметричности организма человека на основе регистрации его биомагнитных полей в естественных условиях с использованием типовых магнитометров.

Методы

В качестве физического показателя асимметричности организма человека были выбраны биомагнитные поля, образующиеся вокруг него в условиях магнитного поля Земли, которое обладает большой проникающей способностью в биологические среды и является естественной магнитной средой для обитания человека. Магнитные поля с такими характеристиками достаточно легко регистрируются типовыми магнитометрами с датчиками на основе ферромагнетиков. Особые условия для эксплуатации таких измерительных приборов не требуются.

В основе предлагаемых измерений лежит основной принцип биомагнетизма – биологические объекты формируют вокруг себя такие магнитные поля, характеристики которых отражают текущее состояние самого биологического объекта [2, 4]. В практической медицине уже существуют целые самостоятельные направления, такие как магнитокардиография, магнитоэнцефалография и магнитомиография [2], которые основаны на принципах биомагнетизма.

Однако следует отметить, что особенности работы магнитометров не позволяют регистрировать магнитные поля только отдельного источника. Таким образом, необходимая селекция может быть достигнута либо экранированием остальных магнитных полей, либо увеличением регистрируемого магнитного поля, путем приближения к его источнику. В первом случае, общее экранирование будет влиять на состояние всего биологического объекта, что недопустимо вследствие искажения результатов. Во-втором случае, источник магнитного поля должен быть явно выделен среди остальных источников магнитных полей либо своим пространственным расположением, либо характеристиками магнитного поля, например, наличием переменных составляющих определенного частотного диапазона. Именно эти критерии позволили выделить головной мозг и сердце в качестве объектов, регистрация и оценка деятельности которых возможна биомагнитным способом.

Наличие подобных физических и методологических ограничений не позволяло классическим образом использовать принципы биомагнетизма применительно к другим органам и всему человеческому организму в целом.

Авторами был предложен другой способ [3], основанный на суммарной оценке магнитных полей над поверхностью человеческого тела в определенных об-

ластях в зависимости от пространственной ориентации человека в геомагнитном поле. При этом, каждая точка в выбранных областях оценивалась дважды: в направлении на север и на юг соответственно, т.е. линии индукции геомагнитного поля проходили сквозь тело человека сначала в одном, а затем прямо в противоположном направлении. При наложении результатов измерения оставались только биомагнитные составляющие.

Дополнительными требованиями для использования предлагаемого способа регистрации биомагнитных полей являются: отсутствие металлических аксессуаров одежды (ремни, серьги, обручи) и предварительные замеры МП в местах проведения измерений на предмет отсутствия сильных техногенных полей (МРТ, сварка, ВЧ оборудование, трансформаторы и т.д.). При этом неинвазивность измерений обеспечивается нахождением датчика магнитометра на расстоянии около 1 см от поверхности тела или одежды.

Данный способ был применен для оценки асимметричности регистрируемых биомагнитных полей. Для этого были определены конкретные точки измерения, исходя из общеизвестных представлений о биоэлектрической активности отдельных органов и систем, а также – целостном организме как источнике электромагнитных излучений [1, 5, 6].

Были выделены 7 горизонтальных уровней

1. Общий уровень, расположенный прямо над головой;
2. Уровень головного мозга;
3. Уровень щитовидной железы (гортани);
4. Уровень сердца;
5. Уровень эпигастрия (желудок, желчные пути, головка поджелудочной железы, почки);
6. Уровень солнечного сплетения;
7. Уровень органов малого таза.

На каждом уровне располагалось 6 точек измерения: 3 спереди (одна осевая и две боковые) и 3 аналогичные точки сзади. Осевая точка использовалась для определения левой или правой асимметричности. Асимметричность определялась для двух плоскостей: передней (грудинной) и задней (спинной). Замеры индукции магнитного поля в указанных точках осуществлялись с помощью отечественного трехкоординатного магнитометра НВ0302.1А (Россия) (0.1–100 мкТл) с разрешением 0.1 мкТл. Полученные данные сводились в разработанную таблицу измерений и соответствующим образом обрабатывались. Средствами Microsoft Excel результаты обработки представлялись в графическом виде.

Апробирование предлагаемого способа формирования обобщенной магнитограммы асимметричности организма человека осуществлялось в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Росздравнадзора. В измерениях принимали добровольное участие как здоровые люди разного возраста и пола, так и люди, имеющие определенные заболевания. Измерения проводились на целостном организме неинвазивным способом, т.е. датчик магни-

тометра не касался поверхности кожи. Никаких изменений внешней магнитной обстановки в виде магнитных экранов или магнитной подсветки не проводилось, т.е. измерения проводились в естественной среде, в помещении с наименьшим дополнительным искажением геомагнитного поля от металлоконструкций здания.

Целью измерений являлась оценка асимметричности биомагнитных полей на выделенных уровнях тела человека в зависимости от состояния его здоровья и ее динамика под влиянием конкретных нагрузок и тех или иных лечебных, главным образом – физиотерапевтических процедур.

Результаты и их обсуждение

На графиках, представленных ниже (рис. 1–8), приведены обобщенные характеристики магнитограммы асимметричности для здоровых людей (норма) и людей с определенными заболеваниями. По оси абсцисс отложены номера уровней, где осуществлялись измерения магнитного поля, а по оси ординат – результаты обработки полученных данных в мкТл. Измерения на каждом уровне показывали отклонения от осевых измерений на грудинной и спинной поверхностях, и представлялись в виде величин, расположенных в соответствующих квадрантах. Первый квадрант был поставлен в условное соответствие с правой передней «четвертью» условного горизонтального «среза» на соответствующем уровне измерения. Второй квадрант соответствует левой передней четверти условного горизонтального среза. Третий и четвертый квадранты поставлены в соответствие задней левой и задней правой четвертям условного горизонтального среза. Таким образом, четыре измерения на каждом уровне позволяют судить об имеющейся внутренней асимметричности по двум условным координатным осям: «ось ширины» (влево-вправо) и «ось глубины» (грудь–спина). Измерения проведены для двух различных пространственных положений человека: лицо на север и лицо на юг.

Измерения проводились как без нагрузки, так и с нагрузкой в виде приседаний. На последних двух графиках приведены измерения биомагнитных полей после проведения процедуры соляриной микрополяризации (воздействия сверхслабым постоянным током (800 микроампер) на проекционные зоны узлов солнечного сплетения, применяемого при различных видах дисфункции вегетативной нервной системы).

Проведенные таким образом измерения показали различную существующую биомагнитную асимметричность на выделенных уровнях и ее зависимость, как от состояния здоровья человека, так и от нагрузочных условий.

На рис. 1 видно, что биомагнитная асимметричность здорового человека невелика и приходится на 4, 5 и 6 уровни. Положительные значения соответствует превышению измеряемой величины относительно осевого значения. В таком положении находится величина 1 квадранта. Остальные квадранты отрицательные. Видно, что асимметричность по осям «глубины» и «ширины» различна, что отражает различие внутренних структур по этим осям.

Рис. 2 показывает существующую биомагнитную асимметричность в условиях расположения человека лицом на юг. В этом случае порядок прохождения внешнего геомагнитного поля через внутренние органы в направлении оси «глу-

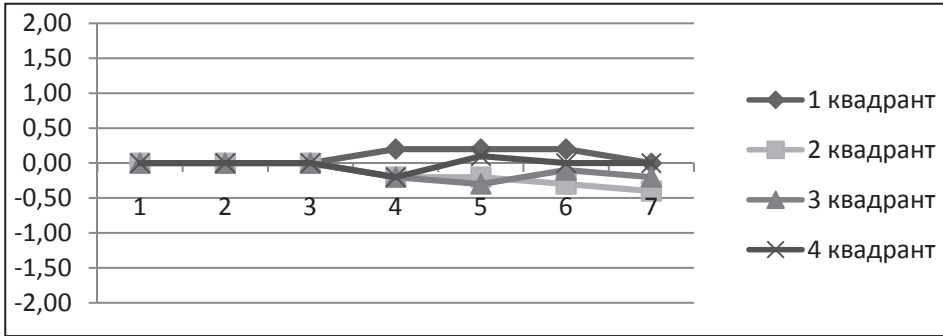


Рис. 1. Распределение по квадрантам – Лицо на север – Норма – Без нагрузки

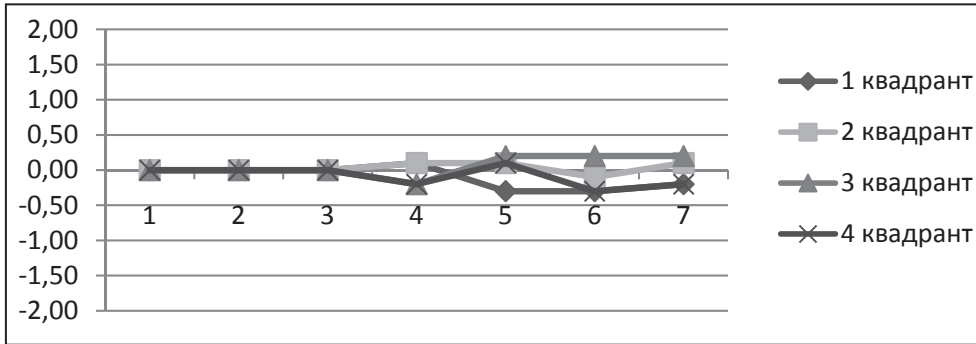


Рис. 2. Распределение по квадрантам – Лицо на юг – Норма – Без нагрузки

бины» меняется на противоположный, что и отражается в небольших изменениях получаемых результатов.

На рис. 3. приведены обобщенные графики асимметричности здоровых людей после совершения ими физической нагрузки в виде приседаний. Отчетливо видно, что асимметричность резко возросла в области сердца и легких (квадранты 2 и 1 уровня 4) и солнечного сплетения (квадранты 1 и 2 уровня 5).

На рис. 4 дополнительно видно, что сердце и легкие (уровень 4) располагаются не симметрично относительно оси «глубины» и оси «ширины».

На рис. 5 приведены графики асимметричности биомагнитных полей для людей с определенными заболеваниями (миокардит). Видно, что основные изменения приходятся на 2 квадрант 4 уровня, т.е. на область сердца.

График на рис. 6 показывает резкое увеличение асимметричности в области солнечного сплетения для людей с миокардитом.

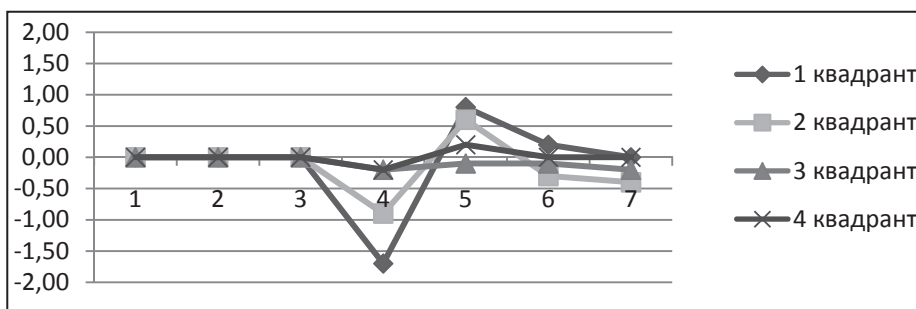


Рис. 3. Распределение по квадрантам – Лицо на север – Норма – Нагрузка

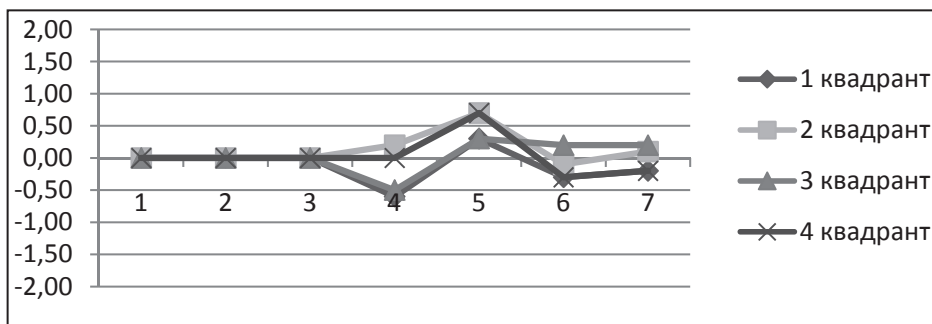


Рис. 4. Распределение по квадрантам – Лицо на юг – Норма – Нагрузка

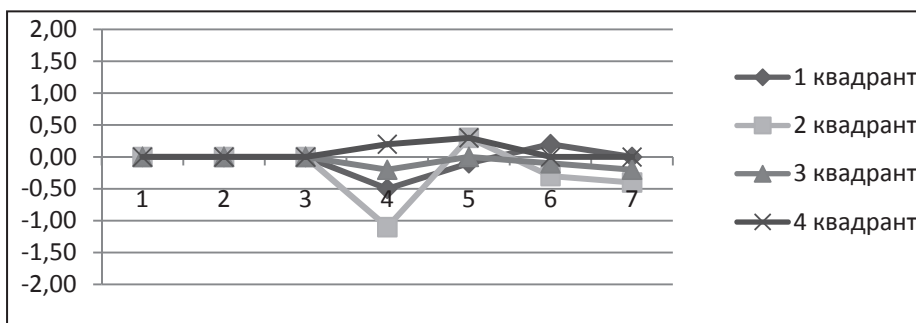


Рис. 5. Распределение по квадрантам – Лицо на север – Миокардит – Без нагрузки

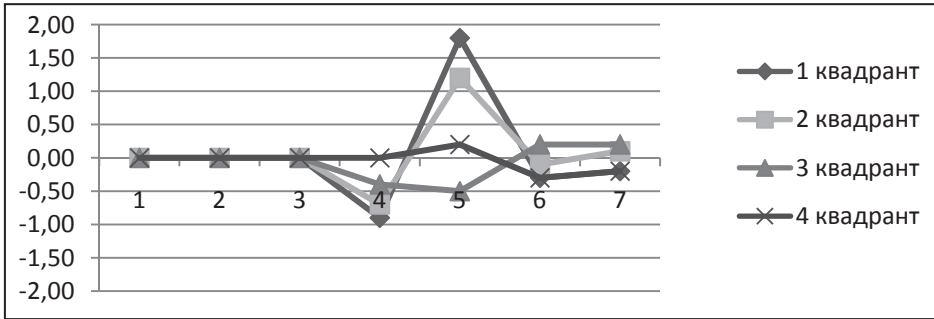


Рис. 6. Распределение по квадрантам – Лицо на юг – Миокардит – Без нагрузки

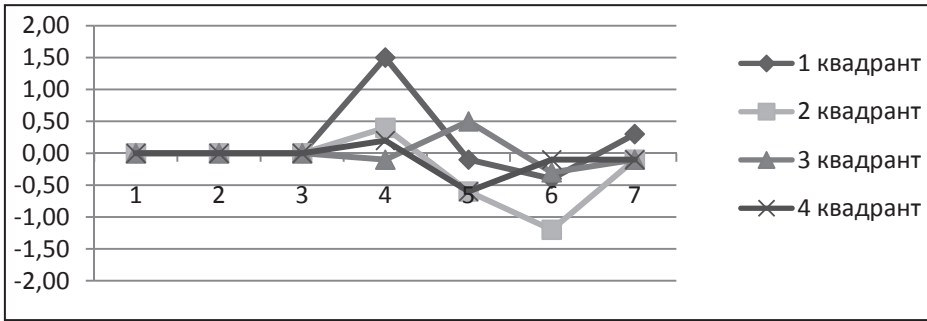


Рис. 7. Распределение по квадрантам – Лицо на север – Миокардит – Процедуры

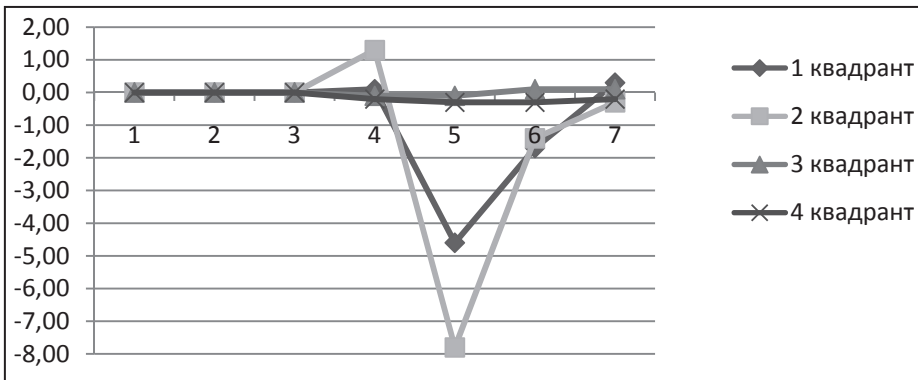


Рис. 8. Распределение по квадрантам – Лицо на юг – Миокардит – Процедуры

На рис. 7 представлена биомагнитная асимметричность больных людей после выполнения процедуры солярной микрополяризации. Видно уменьшение величины асимметричности в области солнечного сплетения (уровень 5) и смена знака асимметричности для квадранта 1 уровня 4.

На рис. 8 видно, как меняется величина асимметричности уровня 5 в условиях, когда человек расположен лицом на юг.

Выводы

Проведенные измерения показали потенциальную возможность использования обобщенной магнитограммы для количественной оценки асимметричности биомагнитной структуры человека в зависимости от состояния его здоровья и ее динамику под влиянием конкретных нагрузок и физиотерапевтических процедур.

Предложенный способ формирования обобщенной магнитограммы человека может быть рассмотрен в качестве основы для разработки эффективных неинвазивных технологий диагностики и контроля текущего состояния человека.

Авторы надеются на успешное продолжение работ, совершенствование методики и повышение точности оценки получаемых результатов.

Литература

1. Годик Э.Э., Гуляев Ю.В. Человек “глазами радиофизики” // Радиотехника. – 1991. – № 8. – С. 51-62.
2. Введенский В.Л., Ожогин В.И. Магнитные поля человека. http://www.integro.ru/system/new_science/field_obj/magnit.htm.
3. Сурма С.В., Горелик А.Л., Стефанов В.Е., Щеголев Б.Ф. Обобщенная магнитограмма человека: Физические процессы в биологических системах: Материалы Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием. – Казань. – 2014. – С.87-96.
4. Холодов Ю.А., Козлов А.Н., Горбач А.М. Магнитные поля биологических объектов. – М.: Наука. – 1987. – 144 с.
5. Abd-Allah, M.A. Interaction of ELF Magnetic Fields with Human Body Organs Model Underneath EHV Transmission Lines: Power Systems Conference and Exposition. – 2006. – PSCE '06. 2006 IEEE PES.
6. David Cohen, Yoram Paltit, B. Neil Cuffin, Stephen J. Schmid. Magnetic fields produced by steady currents in the body // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Biophysics. – 1980. – V. 77, No. 3. – P. 1447-1451.

Работа поддержана Санкт-Петербургским государственным университетом (проект 1.0.130.2010) и Грантом РФФИ 14-04-31519.



ОЦЕНКА СТАТИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ДВИГАТЕЛЬНОГО СТЕРЕОТИПА В ИГРОВЫХ ВИДАХ СПОРТА С УЧЕТОМ ПРОФИЛЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ

Тришин А.С., Тришин Е.С., Бердичевская Е.М., Катрич Л.В.

ФГБОУ ВПО Кубанский государственный университет
физической культуры, спорта и туризма,
Краснодар, Россия
trishin1988@inbox.ru

Введение

Биологический аспект спортивной деятельности играет существенную роль в научном поиске, направленном на оптимизацию спортивного отбора, рациональное построение, планирование и дозирование тренировочной нагрузки [5, 12]. Актуальной задачей на современном этапе развития спортивной физиологии является поиск объективных критериев спортивного отбора и индивидуализации тренировочного процесса с позиций генетически predetermined особенностей ЦНС и, в частности, типов межполушарной асимметрии [10].

Исследования последних лет позволяют утверждать, что каждому человеку свойственен «индивидуальный профиль» характеристик прямостояния [3]. Основным афферентным элементом, центральному и эфферентному отделам системы контроля позы, свойственны признаки морфологических и функциональных асимметрий [1, 16].

Способность поддержания необходимой позы во время перемещения спортсмена - важнейшее условие совершенства спортивной техники [13]. Механизм, по которому функционирует система постуральной регуляции, до конца не выяснен, однако в настоящее время накоплен значительный материал, позволивший выяснить наиболее важные особенности ее работы [6]. Известно, что система регуляции вертикальной позы включает в себя различные физиологические системы, которые можно сгруппировать в три отдела по их функциональному значению: центральная нервная система (ЦНС), сенсорная и скелетно-мышечная. ЦНС осуществляет интеграцию всех сенсорных сигналов, поступающих из раз-



личных рецепторов тела, и формирует двигательные импульсы для постуральных мышц с целью обеспечения устойчивости позы. Мышечная система является исполнительным органом, обеспечивает положение тела в определенной позе с помощью мышечных сокращений и напряжений. Сенсорная система обеспечивает ЦНС информацией о собственном состоянии всего тела, а также об окружающих условиях [6]. Зрительная, вестибулярная и проприоцептивная системы – это сенсорные системы, которые входят в систему регуляции равновесия. Зрение влияет на равновесие с помощью реагирования на движение образа по сетчатке и также запускает активацию мышц, необходимых для постуральных коррекций.

Вестибулярная система играет существенную роль в системе регуляции равновесия. Она получает, передает и анализирует информацию об ускорениях или замедлениях, возникающих в процессе прямолинейного или вращательного движения всего тела, а также при изменении положения головы в пространстве [8]. Считается, что именно она регулирует положение туловища в пространстве, а не общий центр массы [15]. Проприоцептивная система, получающая информацию от проприоцепторов, дает человеку возможность воспринимать изменения положения отдельных частей тела в покое и во время совершаемых движений [8]. По мнению ряда авторов, именно проприоцептивная сенсорная система занимает центральное положение в регуляции позы человека [2, 6, 14, 15]. Также важное значение в поддержании равновесия занимают рефлекс (тонический рефлекс на растяжение, обратный миотатический рефлекс, тонические шейные рефлекс и другие). Интегральным механизмом постуральной регуляции является кора головного мозга, которая при помощи сенсорной, ассоциативной и двигательной областей координирует деятельность всех систем [4]. При этом особенности и механизмы постуральной регуляции с учетом функциональной асимметрии в значительной степени могут определять спортивный результат [1]. Однако анализ научной литературы продемонстрировал отсутствие исследований вышеуказанных аспектов данной проблемы применительно к закономерностям, характерным для спортсменов, специализирующихся в игровых видах спорта.

Цель данной работы состояла в проведении сравнительного анализа параметров статокинезиограммы (СКГ) вертикальной позы у квалифицированных спортсменов, специализирующихся в баскетболе и настольном теннисе, с учетом индивидуального профиля асимметрии (ИПА).

Испытуемые и методы

В исследовании приняли участие 26 баскетболистов и 13 теннисистов (МС, КМС и I взрослый разряд) с правым индивидуальным профилем асимметрии. Возраст исследуемых составил 18–23 года.

Стабилографические характеристики вертикальной позы регистрировали с помощью компьютерного двухплатформенного стабилоанализатора Стабилан – 01 и программно-методического обеспечения стабилографического комплекса StabMed2 (ОКБ Ритм, г. Таганрог, 2008). В исследовании использовали стандартный «Билатеральный тест с поворотом головы», позволяющий выявить динамику

функции равновесия в измененных условиях, связанных с шейно-тоническими и вестибулярными рефлексам, а также, возможно, с перестройкой зрительного контроля и кровотока в правой или левой позвоночных артериях. Тест состоит из трех проб: удобная стойка с открытыми глазами глядя вперед, стойка с максимально возможным поворотом головы направо и, затем, налево, при тех же условиях зрительного контроля. Анализ СКГ, усредненной для обеих стабиллоплатформ, проводили по 4 классическим показателям: Q_x и Q_y – среднеквадратичному отклонению ЦД (центра давления) во фронтальной и сагиттальной плоскости; EHS – площади доверительного эллипса; $V_{ср.}$ – средней скорости перемещения ЦД; а также по векторному показателю КФР, характеризующему распределение векторов скорости и ускорения движения ЦД [9].

ИПА определяли комплексным способом: анкетированием и тестированием. Для оценки латеральности парных органов нами были использованы 44 показателя для выявления предпочтений верхних и нижних конечностей, зрения и слуха.

Материал обработан с применением компьютерной статистической программы BIOSSTAT.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ показателей СКГ выявил более эффективную способность поддержания вертикальной позы у спортсменов-баскетболистов. В фоновой пробе у них величина средней скорости перемещения ЦД ($V_{ср.}$) достоверно ниже по сравнению с теннисистами ($p \leq 0,003$), что свидетельствует о менее выраженных компенсаторных процессах поддержания вертикальной позы, а, следовательно, о лучшей способности поддержания вертикальной устойчивости (рис. 1).

Баскетболисты продемонстрировали достоверно более эффективную вертикальную устойчивость независимо от стороны поворота головы: при повороте направо – по показателям Q_x , EHS , $V_{ср.}$ (рис. 2), при повороте налево – EHS и $V_{ср.}$ (рис. 3).

С помощью векторного показателя КФР оценивают, насколько минимальна скорость центра давления. Чем выше значение КФР, тем лучше человек поддерживает равновесие [9]. Сравнительный анализ КФР также продемонстрировал более эффективную способность поддержания вертикальной позы спортсменов-баскетболистов (рис. 1, 2, 3). Об этом свидетельствуют достоверные различия показателей КФР у баскетболистов и теннисистов в фоновой пробе ($p \leq 0,009$), пробе с поворотом головы направо ($p \leq 0,002$) и налево ($p \leq 0,001$).

Результаты исследования свидетельствуют о высокой степени адаптации механизмов постуральной регуляции к действию возмущающих факторов (в данном случае – изменению положения головы в пространстве) у спортсменов-баскетболистов по сравнению с теннисистами. В фоновой пробе результаты обеих групп исследуемых были более близки, с небольшим преимуществом баскетболистов. Однако, при поворотах головы направо и налево различия между позной устойчивостью баскетболистов и теннисистов существенно возрастали, отражая специфику адаптационных механизмов системы постуральной регуляции в зависимости от избранного вида спорта, что, вероятней

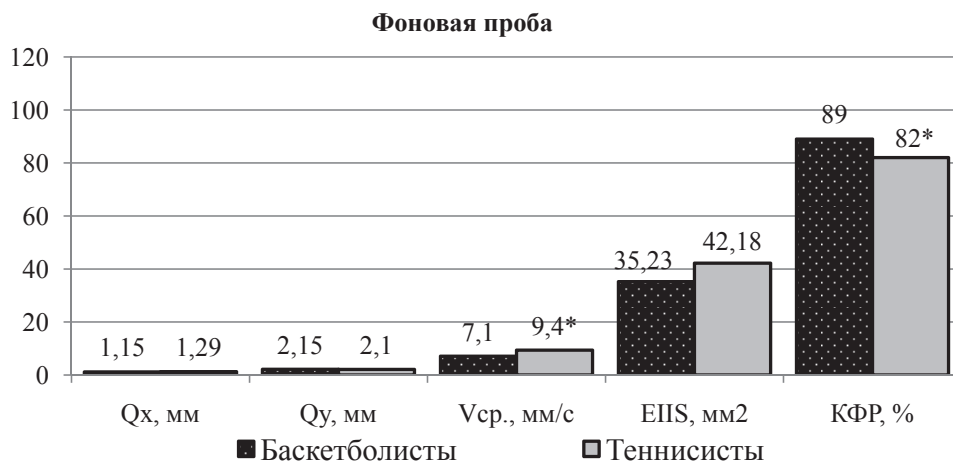


Рис. 1. Сравнительная характеристика показателей статокинезиограммы в фоновой пробе у спортсменов, специализирующихся в баскетболе и настольном теннисе.

*достоверность различий ($p \leq 0,05$) показателей СКГ между баскетболистами и теннисистами

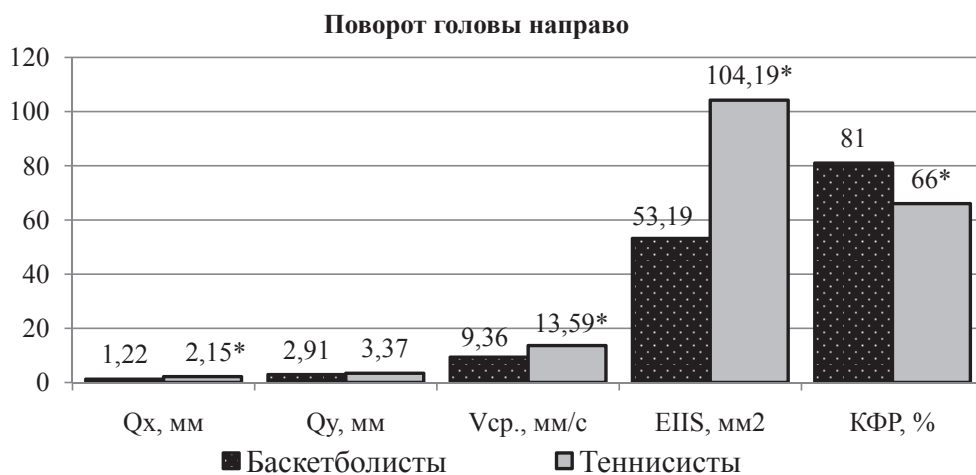


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей статокинезиограммы в пробе с поворотом головы направо у спортсменов, специализирующихся в баскетболе и настольном теннисе.

*достоверность различий ($p \leq 0,05$) показателей СКГ между баскетболистами и теннисистами

всего, связано с деятельностью тонических шейных рефлексов среднего мозга, которые обеспечивают сокращение мышц конечностей (и туловища) в ответ на изолированные сгибания и повороты шеи.

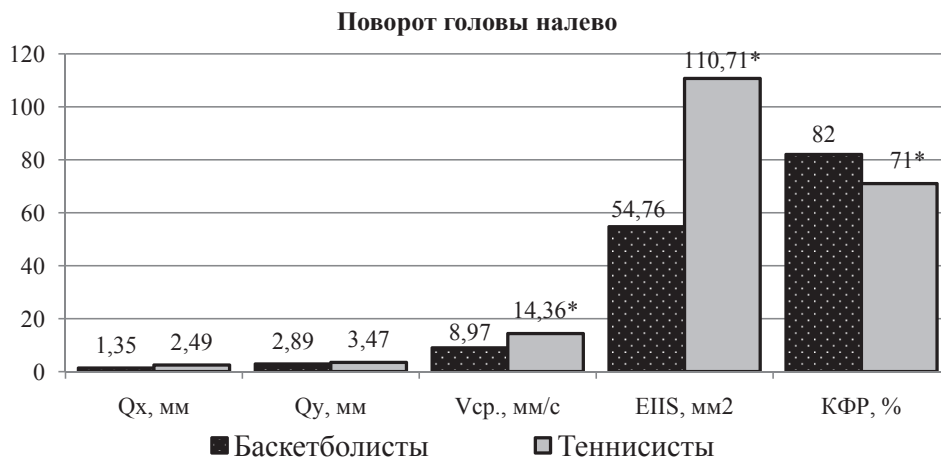


Рис. 3. Сравнительная характеристика показателей статокинезиограммы в пробе с поворотом головы налево среди спортсменов, специализирующихся в баскетболе и настольном теннисе.

*достоверность различий ($p \leq 0,05$) показателей СКГ между баскетболистами и теннисистами

Сгибание (вперед или назад) или поворот (влево-вправо) шеи активируют проприорецепторы мышц шеи, что вызывает рефлекторные сокращения мышц-разгибателей конечностей: активацию разгибателей на стороне, противоположной повороту головы и шеи, и синхронное торможение разгибателей на стороне поворота [6].

Выводы

Причина обнаруженных различий позной устойчивости высококвалифицированных представителей данных игровых видов спорта, с нашей точки зрения, заключается в специфике спортивной деятельности. Так, для баскетболистов характерны групповые и командные взаимодействия, с разнообразными по траектории перемещениями и поворотами головы [7], что обеспечивает комплексную адаптацию всех афферентных звеньев системы постуральной регуляции. Техникотактические требования настольного тенниса к разнообразию траекторий перемещения с поворотами головы выражены значительно меньше [11], что находит свое отражение в менее совершенных адаптационных перестройках позного контроля.

Литература

1. Бердичевская Е.М. Функциональная межполушарная асимметрия и спорт: Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия. М.: Научный мир. 2004. С. 636-671.

2. Гаже П.-М., Вебер Б. Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека. СПб.: МАПО. 2007. 316 с.
3. Замчий Т.П., Ложкина-Гамецкая Н.И., Спатаева М.Х. Асимметрия в поддержании вертикальной позы у спортсменов разных специализаций: Современные проблемы науки и образования. 2014. №3. С. 611-617.
4. Камкин А., Каменский А. Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студентов высших учебных заведений. М: Изд. центр Академия. 2004. 1072 с.
5. Леутин В.П., Николаева Е.И., Фомина Е.В. Асимметрия мозга и адаптация человека // Асимметрия. Т 1. №1. 2007. С. 71-74.
6. Мельников А.А., Савин А.А. Функция равновесия у спортсменов-борцов: монография. Ярославль: Изд-во ФГБОУ ВПО ЯГПУ им. К.Д.Ушинского. 2012. 144 с.
7. Нестеровский Д.И. Баскетбол: Теория и методика обучения: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учебных заведений. – М.: Издательский центр Академия. 2004. 336 с.
8. Покровский В.М., Коротько Г.Ф. Физиология человека. М.: Медицина. 1997. 816 с.
9. Слива С.С., Войнов И.Д., Слива А.С. Современные возможности компьютерной стабиллографии в спорте: Материалы Международной конференции. Таганрог. 2009. С. 25-29.
10. Тришин Е.С., Тришин А.С., Бердичевская Е.М., Катрич Л.В. Сравнительная характеристика профиля функциональной асимметрии у квалифицированных спортсменов, специализирующихся в настольном теннисе и баскетболе // Физическая культура, спорт – наука и практика. Краснодар. 2012. №. 4. С. 55-58.
11. Худец Р. Настольный теннис. Техника с Владимиром Самсоновым. М.: Виста-Спорт. 2005. С. 87-97.
12. Чермит К.Д., Аганянц Е.К. Симметрия, гармония, адаптация. Ростов-на-Дону: СКНЦ ВШ. 2006. 304 с.
13. Шестаков М.П. Использование стабиллометрии в спорте. М.: ТВТ Дивизион. 2007. 112с.
14. Angyan L., Teczely T., Angyan Z. Factors affecting postural stability of healthy young adults // Acta Physiol. Hung. 2007. V. 94. P. 289-299.
15. Horak F.B., Hlavacka F. Somatosensory loss increases vestibulospinal sensitivity // J. Neurophysiol. 2001. V. 86. P. 575-585.
16. Horak F.B. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls // Age and Ageing. 2006. V. 35, S2. P. 111-117.



ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИПСИ- И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОГО ПОЛУШАРИЙ МОЗГА У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ КАРНОЗИНА

*Федорова Т.Н. *, Девятов А.А.¹ *, Лопачев А.В. *, Лопачева О.М. *,
Морозова М.П. **, Гаврилова С.А. **, Стволинский С.Л. **

**ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,*

***МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины,*

Москва, Россия

Sasha.92.jan@mail.ru (¹)

Введение

Одним из наиболее значимых свойств мозга является функциональная и анатомическая асимметрия правого и левого полушарий. Асимметрия мозга человека на уровне макроскопических структур и функций хорошо охарактеризована [11, 15]. Межполушарные функциональные отличия описаны и для других позвоночных [9, 16].

Представление о функциональной ассиметрии полушарий мозга находит подтверждение при сравнении тяжести последствий лево- и правополушарного инсультов. Клиническими исследованиями было показано, что у пациентов с левополушарным инсультом больше процент смертности и более выражена неврологическая симптоматика по сравнению с лицами, подвергшимися правополушарному инсульту [8]. Сходные закономерности обнаруживаются при моделировании ишемии на крысах: при ишемическом поражении левого полушария наблюдается более выраженная неврологическая симптоматика и больший объем очага по сравнению с таковыми при ишемическом поражении правого полушария [6].

При сравнении патологических процессов, протекающих в ишемизированном и контралатеральном полушариях у крыс, показано, что некоторые процессы, в частности, активация фагоцитов, почти не наблюдается в контралатеральном полушарии [12]. Вместе с тем, маркёры тканевого повреждения такие как метаболиты аденозин 5'-трифосфата и малоновый диальдегид, обнаруживаются как в очаговом, так и в контралатеральном к нему полушариях [14]. Появление малоно-



вого диальдегида может указывать на развитие в контралатеральном полушарии процессов перекисного окисления липидов.

Однако в целом, работы, направленные на изучение сходства и различий процессов, протекающих в разных полушариях в ишемизированном мозге, представлены в ограниченном количестве. В связи с этим при изучении патологических процессов, вызванных фокальной ишемией головного мозга, представляется важным анализ морфологических и биохимических показателей не только в полушарии, где локализован некротический очаг, но и в контралатеральном полушарии, а также сравнение таких показателей между полушариями. Эти исследования имеют также важное значение для изучения специфики механизмов действия нейропротекторов в зоне формирования очага и в контралатеральном полушарии.

Целью настоящей работы было сравнение состояния антиоксидантной системы и динамики соотношения про- и антиапоптотических белков в приочаговой зоне и контра-латеральном полушарии при моделировании фокальной ишемии мозга у крыс и оценка влияния на исследуемые параметры природного антиоксиданта карнозина.

Материалы и методы

В работе использовали крысы (линии Wistar) и модель Chen S.T. et al. [4] необратимой фокальной ишемии их головного мозга путем дистальной окклюзии средней мозговой артерии. Ишемическое повреждение создавали электрокоагуляцией левой ветви средней мозговой артерии и подходящей к ней вены с одновременной перевязкой ипсилатеральной сонной артерии для стабилизации объема поражения. Были сформированы следующие группы животных: контроль (n=6), ишемия (n=16) и и ишемия с последующим введением карнозина (n=6).

Карнозин (β -аланил-1-гистидин) известен как эндогенный нейропептид, обладающий широким спектром свойств, обеспечивающих его высокую нейропротекторную активность, подтвержденную на разнообразных моделях ишемии/гипоксии мозга и нейродегенеративных патологий [2].

Карнозин вводили крысам внутривенно в дозе 1000 мг/кг массы тела через 15 минут, 24 и 48 часов после окончания операции. Оперированным крысам, не получавшим карнозин, по такой же схеме вводили физиологический раствор.

Отбор проб на исследования. После 72 – часовой ишемии крыс умерщвляли при помощи передозировки наркоза и извлекали головной мозг. Из каждого мозга отбирали по четыре пробы коры: зона очага (проба 1), зона между очагом поражения и центральной бороздой (проба 2), а также две аналогичные зоны из интактного полушария (пробы 3 и 4) (рис 1).

Пробы 1 и 4 использовали для исследования показателей окислительного стресса, пробы 2 и 3 – для оценки активации экспрессии про- и антиапоптотических белков. Образцы ткани замораживали в жидком азоте и хранили при -80С до проведения исследований

Оценка показателей окислительного стресса в мозге крыс. Показатели окислительного стресса в мозге крыс оценивали при помощи метода железо-инду-

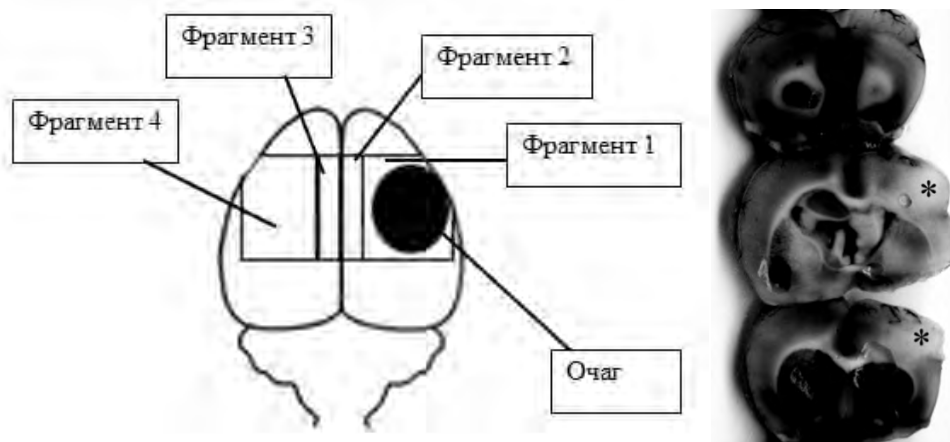


Рис. 1. Схема отбора проб для исследований (слева) и снимок серии срезов мозга крысы, окрашенный ТТХ. Звездочкой помечен район очага на срезе

цированной хемилюминесценции, предложенного Ю.А. Владимировым, в модификации Федоровой и соавт. [5]. В работе анализировали быструю вспышку люминесценции (h), свидетельствующую об общем уровне предобразованных гидроперекисей липидов в образце, длительность латентного периода (τ), характеризующую общую антиоксидантную активность в пробе, и максимальную величину люминесценции, отражающую общую способность субстрата к окислению. Исследования проводили на приборе «Luminometer-1251» (ЛКВ, Швеция).

Подготовка проб белковых препаратов и WesternBlotting. Полученные пробы мозговой ткани лизировали в RIPA буфере (Sigma), содержащем коктейли ингибиторов протеаз и фосфатаз (Sigma). Клетки механически разрушали. Лизат центрифугировали при 12000g в течение 10 минут, затем отбирали супернатант. Концентрацию белка в пробах измеряли с помощью набора реактивов DC Protein Assay Kit (Bio-Rad). Белки разделяли при помощи электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях по Лэммли. После этого белки переносили на PVDF- мембрану WesternClearSignal и проводили стандартную процедуру WesternBlotting. В качестве первичных антител использовали JnrabbitpolyclonalIgG, VaxrabbitpolyclonalIgG, β -AcinmousemonoclonalIgG, SrcmousemonoclonalIgG/Erk 1/2 mousemonoclonalIgG, p-JnkgoatpolyclonalIgG, p-Erk 1/2 mousemonoclonalIgG, p-SrcrabbitpolyclonalIgG фирмы SantaCruzBiotechnology, а также Bcl-2 rabbitmonoclonalIgG фирмы CellSignaling. В качестве вторичных антител использовали: donkeyanti-goatIgG, goatanti-rabbitIgG фирмы SantaCruzBiotechnology, или anti-mouseIgG фирмы CellSignaling, конъюгированные с пероксидазой хрена. После инкубации во вторичных антителах мембраны промывали в TBST и инкубировали в течение минуты с реактивами SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity

Substrate или SuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo Scientific). Люминесценцию полос детектировали при помощи имиджера ChemiDoc XRS+ (Bio-Rad), интенсивность обсчитывали при помощи программы Image Lab 3.0 (Bio-Rad).

Анализ данных проводили в программах Microsoft Excel и Statistica. Статистическая значимость различий оценивалась при помощи критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми были приняты различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Характеристика антиоксидантного статуса мозга крыс, перенесших фокальную ишемию, и влияние на него карнозина

Результаты оценки параметров окислительного статуса в мозге крыс представлены на рис. 2. Показано, что в интактном полушарии уровень преобразованных гидроперекисей (рис. 2А) достоверно не изменяется по сравнению с контрольными животными как в мозге ишемизированных крыс, не получавших карнозин, так и у получавших препарат. В то же время, в ишемизированном полушарии было выявлено значимое снижение уровня преобразованных гидроперекисей липидов по сравнению с контрольными животными как у ишемизированных крыс не получавших карнозин, так и получавших его после операции: на $29 \pm 6 \%$ ($p=0,049$) и $21 \pm 4 \%$ ($p=0,047$) соответственно. При этом уровень преобразованных гидроперекисей в ишемизированном полушарии был достоверно ниже чем в интактном полушарии на $29 \pm 6 \%$ ($p=0,008$) у группы животных, не получавших карнозин, и на $23 \pm 5 \%$ ($p=0,032$) у группы с карнозином.

Общая антиоксидантная активность (рис. 2Б) была достоверно снижена на $30 \pm 4\%$ ($p=0,001$), по сравнению с контрольными крысами в интактном полушарии оперированных крыс, не получавших карнозин. Введение карнозина после операции обеспечивало повышение общей антиоксидантной активности как в интактном, так и в ишемизированном полушарии по сравнению с животными, не получавшими карнозин. При этом у группы ишемизированных крыс, получавших карнозин, общая антиоксидантная активность в интактном полушарии по сравнению с оперированными крысами, не получавшими препарат, была выше на $21 \pm 6 \%$ ($p=0,02$), а в ишемизированном полушарии - на $19 \pm 6 \%$ ($p=0,022$). Значимых различий между полушариями по данному параметру ни у одной из групп выявлено не было.

Общая способность субстрата к окислению (рис. 3В) в ишемизированном полушарии у оперированных крыс, не получавших препарат, по сравнению с контрольными животными была ниже на $39 \pm 3 \%$ ($p=0,00095$), и увеличивалась на $23 \pm 4\%$ при введении карнозина ($p=0,006$). Тем не менее у животных, получавших карнозин, она оставалась ниже на $16 \pm 5 \%$ по сравнению с контрольными животными ($p=0,04$). При рассмотрении различий между полушариями в группе оперированных животных, не получавших карнозин, способность к окислению была ниже на $41 \pm 3 \%$ в ишемизированном полушарии, по сравнению с интактным. Введение карнозина нивелировало данное различие. В интактном полушарии способность субстрата к окислению при сравнении между группами значимо не менялась.

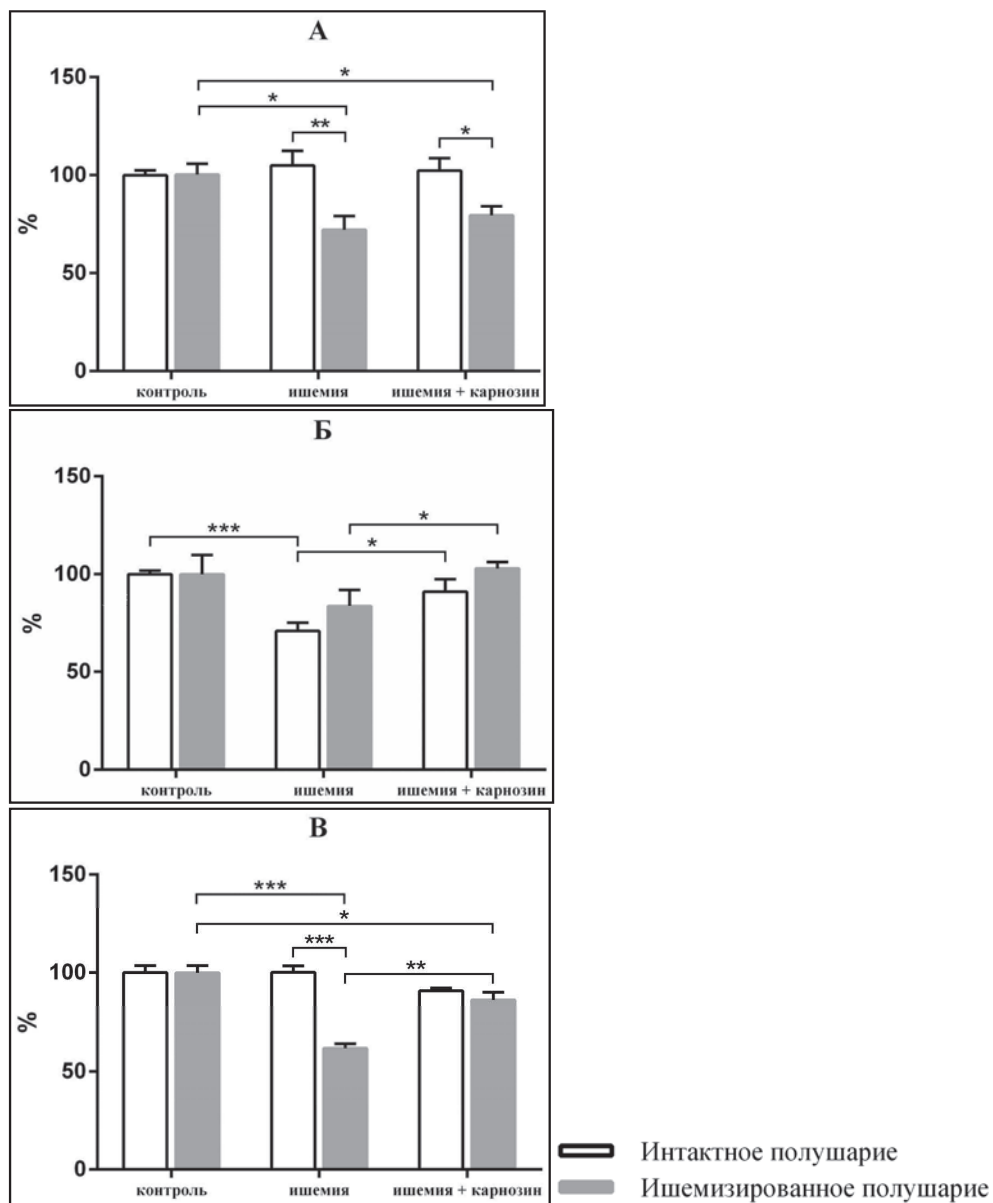


Рис. 2. Уровень преобразованных гидроперекисей липидов (А), общей антиоксидантой активности (Б) и общей способности субстрата к окислению (В) в ишемизированном и интактном полушарии. За 100 % приняты значения у интактных животных; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Характеристика общего количества и фосфорилирования киназ Erk 1/2, Jnk и Src в мозге крыс, перенесших фокальную ишемию, и влияние на них карнозина

Исследование общего количества MAP-киназ Erk 1/2 и Jnk, а также киназы Src не выявило значимых различий между группами животных, а также между полушариями внутри групп. Также не было выявлено различий в уровнях фосфорилирования киназ Jnk и Src.

Вместе с тем у крыс, получавших карнозин, было выявлено значимое увеличение фосфорилирования киназы Erk 1/2 в ишемизированном полушарии на $59 \pm 22\%$ ($p=0,01$) по сравнению с контрольными животными и на $66 \pm 22\%$ ($p=0,008$) по сравнению с оперированными животными, не получавшими карнозин (рис. 3). Значимых различий в уровне фосфорилирования киназы Erk 1/2 между полушариями внутри групп выявлено не было.

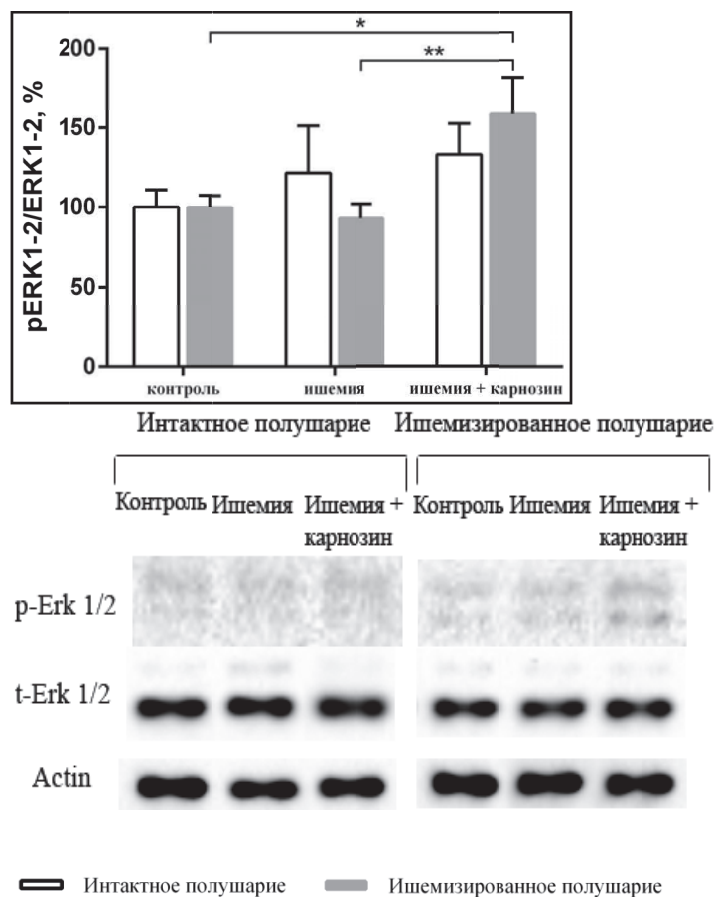


Рис. 3. Уровень фосфорилирования Erk 1/2 и репрезентативные снимки блотов образцов интактного и ишемизированного полушарий.

За 100 % приняты значения у интактных животных * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Сравнение экспрессии про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 у интактных, ишемизированных и ишемизированных крыс, получавших карнозин.

Анализ уровня про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 не выявил различий между интактными и ишемизированными животными, не получавшими карнозин. Вместе с тем было выявлено значимое увеличение уровня антиапоптотического белка Bcl-2 (рис. 4) у ишемизированных крыс, получавших карнозин, по сравнению с контрольными животными как в интактном полушарии (на $65 \pm 17\%$, $p=0,03$), так и в приочаговой зоне ($94 \pm 25\%$, $p=0,008$). Было также показано увеличение уровня белка Bcl-2 у крыс, получавших карнозин, по сравнению с ишемизированными животными для интактного полушария и приочаговой зоны на $64 \pm 17\%$ ($p=0,03$) и $72 \pm 25\%$ ($p=0,04$) соответственно.

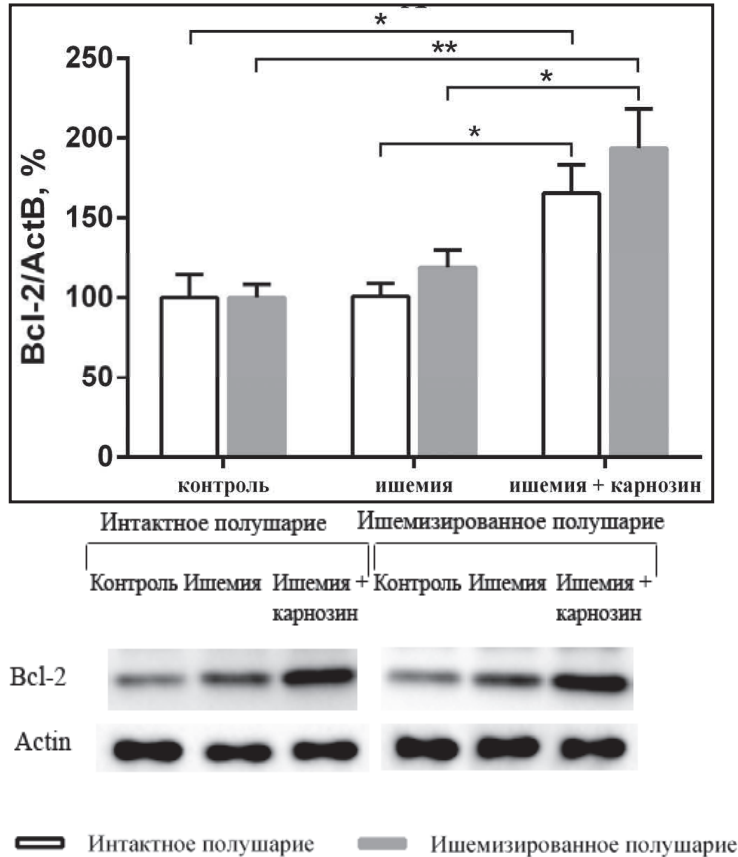


Рис. 4. Уровень белка Bcl-2 и репрезентативные снимки блотов образцов интактного и ишемизированного полушарий. За 100 % приняты значения у интактных животных. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Результаты анализа антиоксидантного статуса указывают на то, что изменения антиоксидантной системы в мозге при фокальной ишемии затрагивают не только ишемизированное полушарие, но и полушарие с нормальным уровнем кровотока. При этом в отличие от уровня общей антиоксидантной активности, два других параметра окислительного статуса в интактном полушарии остаются неизменными.

Уменьшение в ишемизированном полушарии уровня преобразованных гидроперекисей липидов и общей способности субстрата к окислению в относительно поздний постишемический период может указывать на то, что основная фаза процессов перекисного окисления липидов в данном полушарии уже прошла. В соответствии с этим, количество субстрата, доступного для окисления, оказывается ниже, чем в интактном полушарии. Увеличение общей способности субстрата к окислению при введении карнозина по сравнению с ишемизированными крысами может свидетельствовать о большем объёме живой ткани в исследуемой зоне мозга.

Отсутствие различий в уровне экспрессии про- и антиапоптотических белков между группой контрольных животных и группой животных с ишемией, не получавших карнозин, указывает на то, что в выбранной нами области не происходит массовой гибели нейронов путём апоптоза.

Выводы

1. Данные об увеличении количества Bcl-2 при введении крысам карнозина согласуются с результатами, полученными на нейрональных культурах [1]. Самым простым механизмом, объясняющим повышение уровня Bcl-2, может быть активация транскрипционного фактора CREB посредством киназы Erk 1/2 [7], однако в этом случае можно было бы ожидать увеличения экспрессии Bcl-XL [13], чего в наших экспериментах не наблюдалось.

2. Имеются данные о влиянии карнозина *in Vitro* на активацию Erk 1/2-киназы [10]. В ряде исследований на различных культурах клеток было показано, что активация Src приводит к активации Erk [3]. Однако полученные нами данные об отсутствии активации Src-киназы в условиях введения карнозина свидетельствуют о том, что наблюдаемая активация Erk 1/2-киназы карнозином идёт по другому пути, выяснение которого представляет интерес для дальнейших исследований.

Литература

1. Boldyrev A., Dobrotvorskaya I., Stepanova M., Berezov T. Carnosine Induces Expression of Transcriptional Factors in Cultured Neurons Which Increase Neuronal -- Viability Under Oxidative Stress // 18 Annual Meeting of the Soc. Free Rad. Biol. Med. Atlanta, USA. --2011. -- P. 245.
2. Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine // *Physiol. Rev.* -- 2013. -- V. 93, No. 4. -- P. 1803-1845.
3. Chen S. et al. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A protein upregulates α -enolase expression Via Src/MEK/ERK pathway: Implication for progression of gastric cancer // *Int. J. Oncol.* -- 2014.

4. Chen S.T. et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction // *Stroke*. – 1986. – V. 17, No. 4. -- P. 738-743.
5. Fedorova T.N., Boldyrev A.A., Gannushkina I.V. Lipid peroxidation in experimental ischemia of the brain // *Biochem. Biokhimiya*. – 1999. -- V. 64, No. 1. – P. 75-79.
6. Gao H., Zhang M. Asymmetry in the brain influenced the neurological deficits and infarction volume following the middle cerebral artery occlusion in rats // *Behav. Brain Funct.* -- 2008. -- V. 4. -- P. 57.
7. Guan L. et al. The involvement of ERK/CREB/Bcl-2 in depression-like behavior in prenatally stressed offspring rats // *Brain Res. Bull.* – 2013. -- V. 99. -- P. 1-8.
8. Hedna V.S. et al. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? // *J. Clin. Neurol.* – 2013. – V. 9, No. 2. – P. 97-102.
9. Kim S. et al. Lateralization of observational fear learning at the cortical but not thalamic level in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2012. – V. 109, No. 38. – P. 15497-15501.
10. Kulebyakin K. et al. Carnosine protects neurons against oxidative stress and modulates the time profile of MAPK cascade signaling // *Amino Acids*. – 2012. -- V. 43, No. 1. – P. 91-96.
11. Lin P.-Y. et al. Regional and hemispheric asymmetries of cerebral hemodynamic and oxygen metabolism in newborns // *Cereb. Cortex*. – 2013. -- V. 23, No. 2. – P. 339-348.
12. Neher J.J. et al. Phagocytosis executes delayed neuronal death after focal brain ischemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2013. – V. 110, No. 43. – P. 4098-4107.
13. Rong Y., Distelhorst C.W. Bcl-2 protein family members: -- Versatile regulators of calcium signaling in cell survival and apoptosis // *Annu. Rev. Physiol.* – 2008. -- V. 70. – P. 73-91.
14. Siragusa P. et al. Experimental model of asymmetric brain ischemia and reperfusion in the rat // *J. Neurosurg. Sci.* – 1997. -- V. 41, No. 3. – P. 249-255.
15. Toga A.W., Thompson P.M. Mapping brain asymmetry // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. -- V. 4, No. 1. – P. 37-48.
16. Walker S.F. Lateralization of functions in the Vertebrate brain: a review // *Br. J. Psychol.* – 1980. -- V. 71, No. 3. – P. 329-367.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-04-00829.

СВЯЗЬ ХАРАКТЕРИСТИК ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ С КОГНИТИВНЫМИ И ВЕГЕТАТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ

Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Танашиян М.М., Лагода О.В.
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия
fvf@mail.ru

Вступление

В настоящее время для выявления функциональных асимметрий используется хорошо известный набор тестов, включающий определение «рукости», ведущего глаза, уха, тесты переплетения пальцев и другие пробы. Поскольку результаты этих тестов достаточно стабильны на протяжении зрелой жизни человека, они отражают некоторые стационарные характеристики асимметрии. Существуют доказательства того, что организация функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) головного мозга определяется асимметричной организацией двух систем. Это хорошо известная корковая асимметрия, тестирование которой часто идентифицируется с определением «рукости» (правшества-левшества), и асимметрия структурно-функциональной организации вегетативной нервной системы (ВНС). На асимметричное строение ВНС указывало довольно много работ, однако только в последнее десятилетие стало очевидным, что асимметрия ВНС оказывает существенное влияние на организацию ФМА [8]. Преобладающий тип вегетативной регуляции, как правило, не определяется в пробах на функциональную асимметрию. При этом отдельные характеристики, связанные с вегетативной регуляцией (энергетический метаболизм, сосудистая реактивность и другие) могут отражаться в этих характеристиках [6].

Цель работы – исследование стандартных характеристик асимметрии и связанных с ними когнитивных и вегетативных показателей у психически здоровых испытуемых старческого возраста и больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

Испытуемые и методы

Испытуемые

Обследована 51 женщина, страдающая дисциркуляторной энцефалопатией I–

II стадии в возрасте от 49 до 87 лет. Средний возраст испытуемых – $69,6 \pm 1,2$ года. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) устанавливался в соответствие с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН (1975–1985 гг.) при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижение памяти, работоспособности и интеллекта. При этом заболевании наблюдается определенное снижение когнитивных функций [2, 7].

Обследованы 32 психически здоровые женщины, находившиеся в пансионате для престарелых в возрасте 73–92 года, средний возраст $81,8 \pm 0,7$ год. Обследование проводилось в 1983 г, последующий катамнез собирался для определения возраста смерти и сроков дожития после первичного обследования. Были отобраны женщины, умершие от сердечно-сосудистых заболеваний.

Регистрация уровня постоянного потенциала (УПП)

УПП у больных ДЭ измеряли на 5-канальном приборе «Нейроэнергокартограф» с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов. Активные электроды размещали на голове по схеме 10x20, референтный электрод – на запястье правой руки.

Расположение электродов: вдоль сагиттальной линии – ниже-лобное (Fpz), центральное (Cz), затылочное (Oz) отведения; парасагиттально – височные отведения [T4(Td), T3(Ts)]. Регистрация проводилась после мероприятий, направленных на элиминацию артефактов электродного и кожного происхождения. Расположение электродов указано по энцефалографической классификации (по Международной схеме 10-20), в круглых скобках приведены стандартные топографические обозначения.

В данной работе рассчитывался усредненный (по 5-ти отведениям) УПП и межполушарная разность УПП в височных областях (Ts-Td).

Регистрацию УПП у престарелых женщин проводили с помощью прибора «Нейроэнергометр-01» от 17 областей головы - в ниже-лобных, лобных, центральных, теменных, затылочных и височных областях по сагиттальной линии и по двум парасагиттальным, соответственно в правом и левом полушариях.

Рассчитывался усредненный по 17-ти отведениям УПП, а также межполушарные разности УПП между симметричными областями в правом и левом полушариях.

По современным представлениям, на УПП влияют два фактора. Первый фактор: состояние кислотно-основного баланса по обе стороны гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Возникающая разность потенциалов на границе ГЭБ зависит от интенсивности энергетического обмена в прилегающей к капиллярам нервной ткани, поскольку при увеличении энергетического метаболизма при интенсивной работе нервных клеток образуются ионы водорода и возникает разность потенциалов, обусловленная разностью концентраций водородных ионов в крови и нервной ткани. Возникающая на границе ГЭБ медленная электрическая активность в интегрированном виде может быть зарегистрирована на поверхности головы.

Второй фактор: скорость кровотока. Теоретические представления основаны на уравнении Гельмгольца–Смолуховского, которое позволяет рассчитывать так называемый дзета-потенциал, а также на современных представлениях о деформации потоком крови сосудистой стенки, сопровождающейся изменением электрических характеристик сосудов и капилляров. Эти потенциалы можно зарегистрировать при расположении электродов вдоль крупных сосудов, таких как средняя мозговая артерия или сагиттальный синус. Современное представление о происхождении УПП изложено ранее [3, 5]. В любом случае межполушарные характеристики отражают различия показателей энергетического метаболизма в симметричных участках обоих полушарий.

Психологическое тестирование

У больных проводилась проба беглости словесных ответов (БСО), во время которой испытуемый называл с максимальной скоростью в течение одной минуты слова, начинающиеся на определенную букву. Тестирование повторялось трижды на три разные буквы, после чего подсчитывалось суммарное количество слов, которое служило показателем успешности выполнения теста. Во время тестирования осуществлялась регистрация УПП [4].

Больные выполняли также корректурную пробу, при которой в тексте без пробелов испытуемые искали в течение трех минут две рядом стоящие одинаковые буквы. Рассчитывалась эффективность выполнения теста: количество найденных сочетаний по отношению к существующему количеству таких сочетаний и по отношению к просмотренному количеству строк, а также общее количество просмотренного текста.

У здоровых испытуемых старших возрастов оценивалась в баллах психическая активность с учетом социальной адаптации, коммуникабельности, занятости и т.п. Проводилась также оценка долговременной памяти (по А.Р. Лурия).

У больных и здоровых определялась рукость (тест Аннет), ведущий глаз (тест отверстие в карте, прицеливание), перекрест пальцев и предплечий (поза Наполеона).

Оценка вегетативных реакций

У больных измерялось артериальное давление и пульс до и во время выполнения пробы БСО. Оценивалась как абсолютная, так и относительная реактивность. Абсолютная реактивность – это разность показателей артериального давления или пульса, зарегистрированных во время выполнения когнитивной пробы минус фоновые значения этих показателей. Относительная реактивность – это значения абсолютной реактивности, деленные на соответствующие значения фоновых показателей артериального давления или пульса.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-7. Вычислялись средние арифметические и их ошибки, коэффициент корреляции Пирсона, оценивалась нормальность распределения по методу Шапиро-Уилка.

Результаты

Сначала рассмотрим особенности распределения характеристик асимметрии у здоровых и больных ДЭ. У здоровых пожилых и старых женщин доля неправоруких составляла примерно 25%. Под неправорукими подразумеваются левши и те индивидуумы, которые некоторые инструментальные движения выполняют левой рукой, например, пишут правой рукой, а зубы чистят левой и т.п. Доля таких лиц с возрастом увеличивается, по-видимому, из-за нарушения функции мозолистого тела и, как следствие этого, происходящего сглаживания межполушарных различий. У больных ДЭ доля неправоруких была меньше 2% (из 69 обследованных мужчин и женщин).

У психически здоровых старых женщин существовала невысокая корреляция между «рукостью» и ведущим глазом $r=0,38$; $p<0,05$ и меньшая корреляция между ведущим глазом и позой Наполеона $r=0,30$; $p<0,05$. У больных статистически значимая корреляция между всеми исследованными характеристиками стационарной асимметрии отсутствовала.

У больных (ДЭ) ведущий глаз являлся фактором, влияющим на когнитивные и вегетативные показатели. В частности, этот показатель влиял на успешность выполнения корректурного теста (рис. 1а). При этом более успешное выполнение

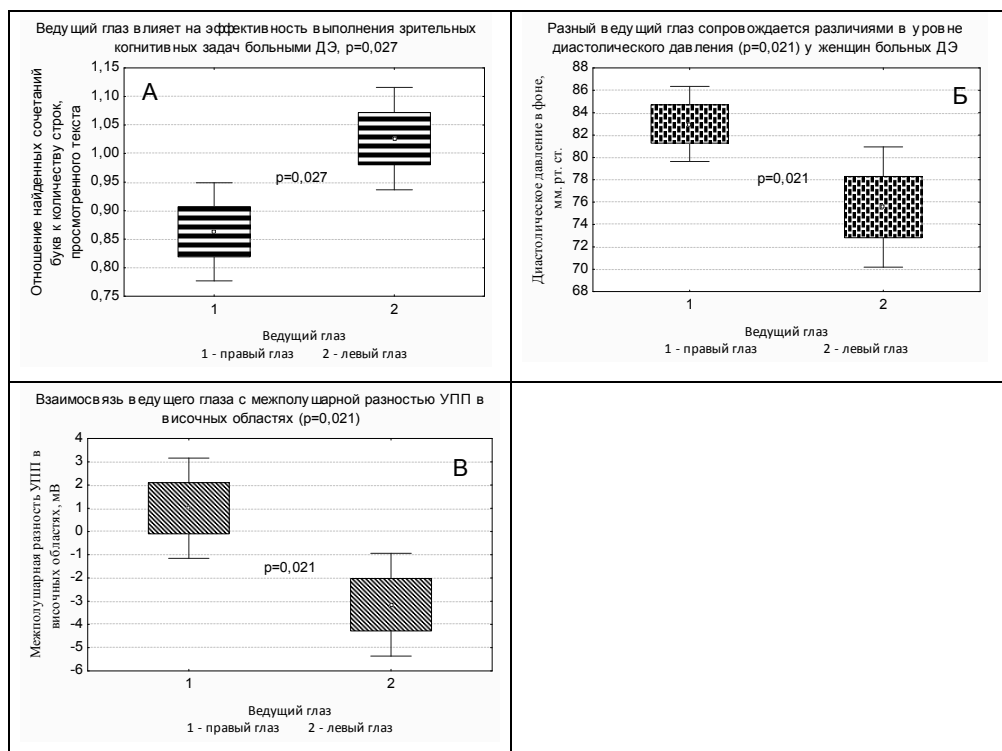


Рис. 1. Связь характеристик ведущего глаза с когнитивными и вегетативными показателями.

этой пробы было связано с ведущим левым глазом. Следует заметить, что процесс чтения также является асимметричным, больные сканировали текст слева направо. Возможно, этим объясняется более успешное выполнение этого теста пациентами с левым ведущим глазом.

Ведущий глаз оказывал влияние также на вегетативные характеристики, в частности, на диастолическое давление (рис.1, Б). Межполушарную разность УПП также можно отнести к вегетативным характеристикам, поскольку ранее была показана ее связь с характеристиками локального мозгового кровотока [4].

Комментарии к рисункам – в тексте статьи.

Две других характеристики – ведущее предплечье и ведущий палец - связаны исключительно с вегетативными характеристиками.

Таким образом, сенсорные и моторные тесты выявили влияние этих характеристик асимметрии на когнитивные (корковые) и вегетативные процессы.

Рассмотрим влияние этих же факторов асимметрии на когнитивные и вегетативные показатели в группе старых женщин без признаков деменции и других видов психической патологии (рис.3).

Большую психическую и поведенческую активность проявляли женщины правши по сравнению с левшами (рис. 3А). У правшей с правым ведущим глазом наблюдались более высокие показатели долговременной памяти (рис. 3Б). Показатели асимметрии по позным тестам оказались связанными, как и в случае больных ДЭ, с вегетативными показателями: поза Наполеона была связана со средним УПП, отражающим, в целом, интенсивность церебрального энергетического обмена [3], а поза переплетения пальцев – с общей продолжительностью жизни (рис. 3В и Г).



Рис. 2. Влияние факторов позы асимметрии – позы Наполеона и перекреста пальцев рук – на характеристики реактивности УПП под влиянием выполнения теста беглости словесных ответов у больных ДЭ.

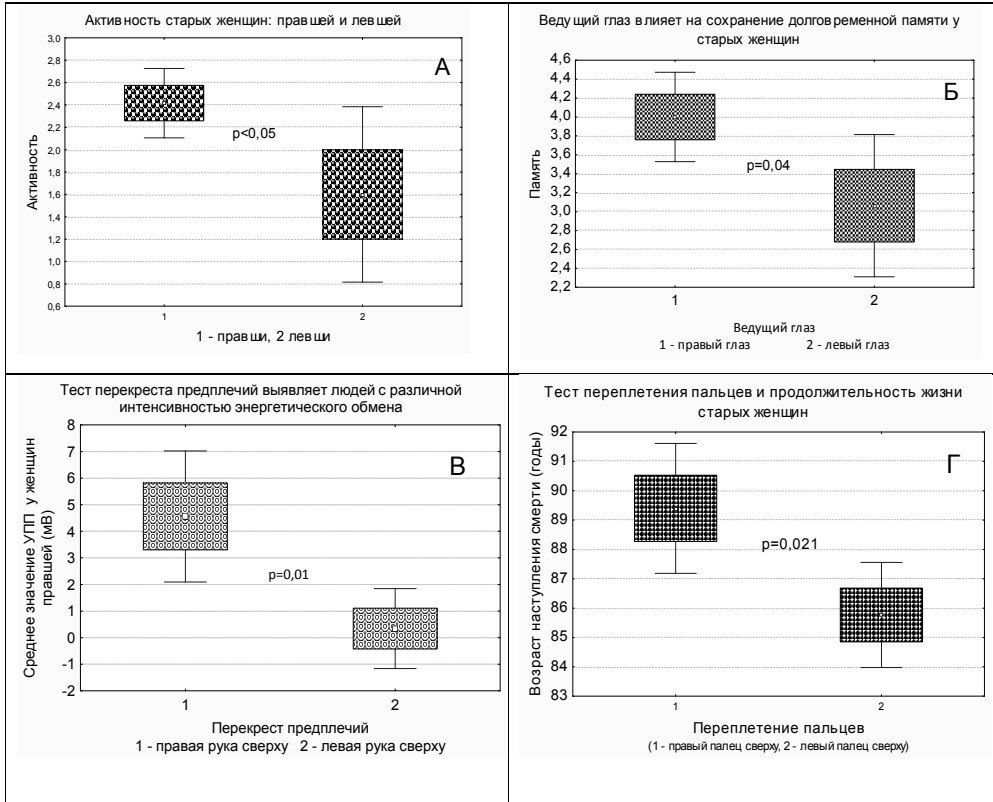


Рис. 3. Взаимосвязь характеристик познай асимметрии с когнитивными и вегетативными процессами. Объяснения в тексте

Поскольку продолжительность жизни представляет особый интерес, мы приводим дополнительно корреляционную зависимость между межполушарной разностью УПП в теменных областях и возрастом дожития (рис. 4).

Величина УПП определяется величиной сосудистых потенциалов, связанных с такими вегетативными показателями как интенсивность церебрального метаболизма или скорость протекания крови по магистральным артериям головы (в данном случае значительный вклад второго фактора маловероятен), поэтому большей интенсивности метаболизма в левом полушарии соответствовали большие сроки дожития. Более высоким значениям УПП в левом полушарии соответствует больший тонус парасимпатической нервной системы, тогда как более высокая активность правого полушария часто сопровождается стрессовые реакции и соответствует более высокой активности симпатической нервной системы [8]. Межполушарная разность УПП не является стационарной величиной.

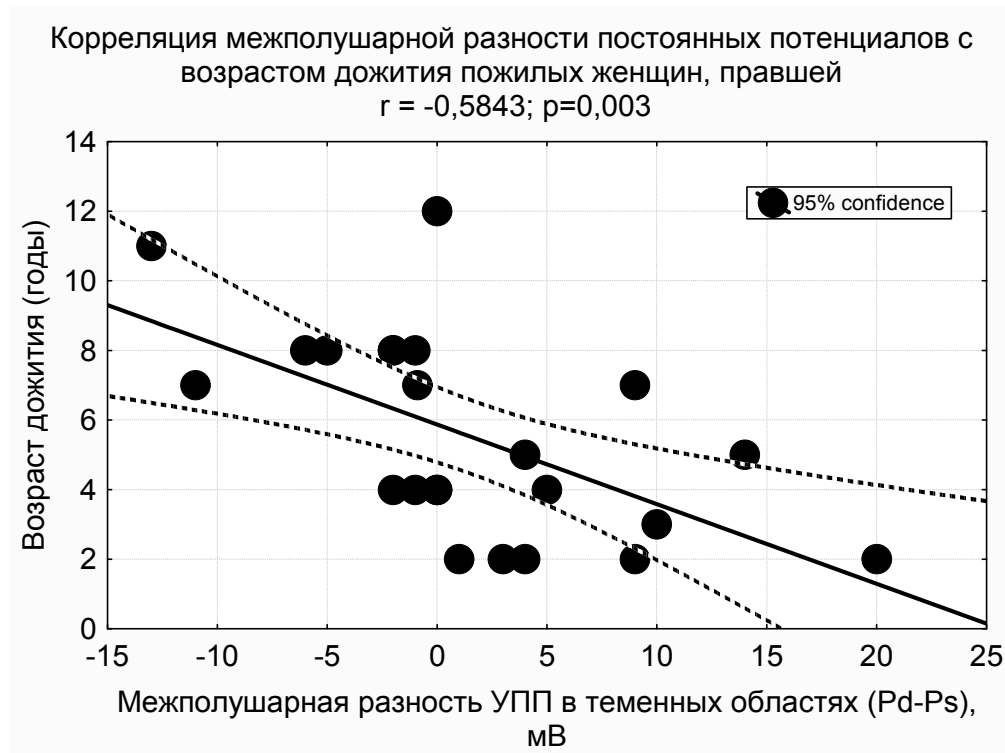


Рис. 4. Корреляция возраста дожития с межполушарной разностью УПП в теменных областях

Однако в пожилом и старческом возрасте инверсия межполушарной разности УПП наблюдается реже, чем в более молодом возрасте. Поэтому в старческом возрасте этот показатель отражает более длительное преобладание УПП в одном из полушарий, вероятно, связанное с менее значительными колебаниями вегетативного тонуса.

Обсуждение

Таким образом, исследованные характеристики асимметрии оказались включенными в различные структурно-функциональные системы мозга. Если в отношении правшества и левшества имеется достаточно большое количество работ, в которых осуществление моторного предпочтения связывают с организацией моторных и речевых зон коры в их связи с высшими психическими функциями, то в отношении других тестов данных практически нет. Относительно лучше других показателей изучена структурно-функциональная организация мозга, связанная с ведущим глазом. Это, во-первых, вегетативная нервная система, обеспечивающая

аккомодацию глаза (парасимпатическая нервная система, регулирующая тонус цилиарной мышцы), во-вторых, – кора головного мозга. Как показали данные по зрительным вызванным потенциалам на шахматный паттерн, стимуляция ведущего глаза сопровождается зрительными вызванными потенциалами (ЗВП) с большей амплитудой отдельных компонентов, чем при стимуляции неведущего глаза. Кроме того, имеются и топографические различия распределения ЗВП при стимуляции доминантного и субдоминантного глаза [9]. В отношении ведущего пальца и ведущего предплечья данных практически нет, поэтому остается ограничиться некоторыми правдоподобными рассуждениями. Тест на перекрест пальцев требует синергичных движений рук. Эти движения, скорее всего, реализуются на таламопаллидарном уровне. Тест на перекрест предплечий (поза Наполеона) также требует синергичных движений, однако, по-видимому, это движение сопряжено с древней защитной позой, регулируемой на рубро-спинальном уровне [1]. Поэтому вероятно, что организация мозга, обеспечивающая доминирование глаза, может оказывать влияние и на вегетативные реакции и когнитивные процессы, прямо не связанные с окулярным предпочтением. В то же время два последних теста (расположенное сверху предплечье в позе Наполеона и перекрест пальцев рук) связаны, в основном, с характеристиками ВНС, поскольку структуры, обеспечивающие такого рода предпочтения, в значительной мере находятся на стволовом уровне, то есть там, где располагаются центры регуляции ВНС.

Правдоподобность этих представлений подтверждают результаты, полученные на двух группах обследуемых. Различия в структурно-функциональной организации мозга, обеспечивающие доминирование правого и левого ведущего глаза, оказывали влияние на когнитивные и вегетативные показатели, тогда как различия структурно-функциональной организации, обеспечивающие позную асимметрию в тестах перекреста пальцев и позы Наполеона, были связаны с регуляцией вегетативных процессов в обеих группах. Это подтверждают и результаты корреляционного анализа межполушарной разности УПП в теменном отведении и времени дожития. Таким образом, характеристики функциональной асимметрии сенсорных и моторных функций связаны как с когнитивными, так и вегетативными процессами.

Заключение

В работе оценивалась связь характеристик асимметрии (ведущего глаза, ведущего предплечья и ведущего большого пальца) с когнитивными и вегетативными показателями при нормальном старении (без психической патологии) и у больных дисциркуляторной энцефалопатией. В обеих группах ведущий глаз был связан с когнитивными и вегетативными процессами, тогда как показатели перекреста пальцев и позы Наполеона коррелировали только с вегетативными показателями. При этом две последние пробы не были никак связаны с характеристиками правшества и левшества. Показатели теста переплетения пальцев были связаны с продолжительностью жизни у старых женщин, возможно, из-за зависимости продолжительности жизни от вегетативной регуляции.

Литература

1. Бернштейн Н.А. О построении движений. — М.: Медгиз. — 1947. — 254 с.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. — М.: МЕДпресс-информ. — 2009. — 352 с.
3. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. — М.: Антидор. — 2003. — 288с.
4. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Сергеева А.Н., Танащян М.М., Лагода О.В. Межполушарная асимметрия регуляции локального мозгового кровотока у пациентов с **дисциркуляторной энцефалопатией** // **Вест. РАМН.** — 2010. — №6. — С. 13-16.
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кунцевич Г.И. Электрофизиологические корреляты скорости движения крови по средней мозговой артерии здорового человека // Вестник РАМН. — 2013. — №10. — С.57-60.
6. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Клопов В.И., Танащян М.М., Лагода О.В. Сосудистая реактивность, вызванная когнитивной нагрузкой, у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Асимметрия. — 2014. — Т.8, №3. — Р. 4-22. www.j-asymmetry.com.
7. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. — 1985. — С. 1281-1288.
8. Craig A.D. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? // *TRENDS in Cognitive Sciences.* — 2005. — 9 (12): 566-571.
9. Seyal M., Sato S., White B.G., Porter R.J. Visual evoked potentials and eye dominance // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* — 1981 Nov. — 52(5):424-428.



ХИРАЛЬНЫЙ ФАКТОР АНТРОПНОГО ПРИНЦИПА

Холманский А.С.

Всероссийский научно-исследовательский институт электрификации сельского хозяйства, Москва, Россия. allexhol@yandex.ru

Александр Чижевский установил корреляции между годами повышенной солнечной активности (СА) и годами возникновения и распространения соматических и психических эпидемий и пандемий [20]. К ним относятся эпидемии чумы, холеры, тифа, дифтерии, гриппа, массовые психические расстройства и др. Нервно-психические расстройства приводят к возмущениям социального порядка и способствуют совершению революций [19], политических переворотов, разжиганию войн. Устойчивые массовые расстройства психики обуславливают стагнацию умственного развития и духовную деградацию, как в рамках отдельной страны, так и в континентальном масштабе.

Физико-химический механизм мутагенного и патологического эффекта СА на психосоматическое состояние человека до сих пор не познан, не смотря на интенсивное изучение всех его аспектов [2, 3]. Главной причиной безуспешности данных исследований является концептуальная ограниченность фундаментальной физики вульгарным материализмом. «Ветхозаветные» фарисеи-книжники и физики-теоретики упорно препятствуют принятию основополагающей аксиомы гносеологии «дух есть сущность материи» и связанной с ней гипотезой о нестабильности нейтрино и биогенности его энергоформ [9, 11, 13].

Совместное действие галактического и солнечного нейтрино на живые водосодержащие системы на ранних этапах зарождение биосферы предопределило ее хиральность и чувствительность сложных живых организмов к знаку хиральности внешних физических факторов. На уровне организма человека мутагенное действие нейтрино проявляется, прежде всего, в рождении гениев и пророков. Биогенное излучение от вспышек сверхновых звезд в 1572, 1604, 1667 гг. могло инициировать рождение великих людей эпохи Возрождения и создание начал классической физики и основ математического анализа Декартом, Галилеем и Ньютоном [7, 17].

Представления о структуре и физике Солнца, включая физику СА, до сих пор остаются гипотетическими [14]. Не известен механизм влияния СА на интенсивность потока и знак хиральности солнечного нейтрино, однако при повышен-



ной СА снижается интенсивность потока галактических частиц и нейтрино. Четырехсекторное магнитное поле Солнца имеет сложную динамику и геометрию. Оно модулируется межпланетным магнитным полем, генерируемым Юпитером. Периодичность СА и орбитальный период обращения Юпитера приблизительно одинаковы и составляет 11 лет. Это дает основание полагать, что в физике СА важную роль играет магнетизм Солнца. Сама СА оценивается числом пятен на Солнце, которые, по сути, являются «жерлами магнитных вулканов», извергающих вихревые потоки магнитной энергии (рис. 1).

Солнечное нейтрино быстро распадается на изоморфные материнскому нейтрино энергоформы (ЭФ) и они встраиваются в спирали вихревого магнитного поля Солнца [4, 17]. Таким образом, нейтринные ЭФ участвуют в формировании спирально-вихревых квантов магнитной энергии (КМЭ). Интенсивность и знак спиральности КМЭ существенно зависят от физики Солнца и Юпитера, а также от геофизики [7, 8].

Эпохальная перестройка физики Солнца началась в 1994 году после того, как на Юпитер упала большая комета Шумейкера–Леви. Произошел сбой в физике СА, что проявилось уже на 23 цикле СА с максимумом при 2001 г. [6]. В ноябре 2003 года произошла рекордная по мощности вспышка, но по остальным параметрам СА резко снизилась: поразити землю всякою язвою (Отк 11.6). А следующий 24 цикл СА так и не начался до сих пор [5, 17]. Очевидно, что столь же радикально изменились после 2001 года характеристики нейтринного излучения Солнца и спирально-вихревых потоков КМЭ. Данный скачок гелиофизики отразился и на ноосфере, инициировав переход эволюции человека на этап *homospiritus*. На данном этапе фундаментальная физика должна преобразоваться в теофизику, а мифологическое христианство в разумное христианство (ноохристианство) [9, 11].

Синхронно с этим переходом изменение знака хиральности КМЭ привело к резкой активизации антихристианской и асоциальной деятельности людей-потребителей [9, 11, 15], как на уровне отдельных стран, так и в глобальном масштабе. Начиная с 2000 года, стал снижаться и к 2010 году практически до нуля упал ресурс функциональной асимметрии мозга, который генерируется в

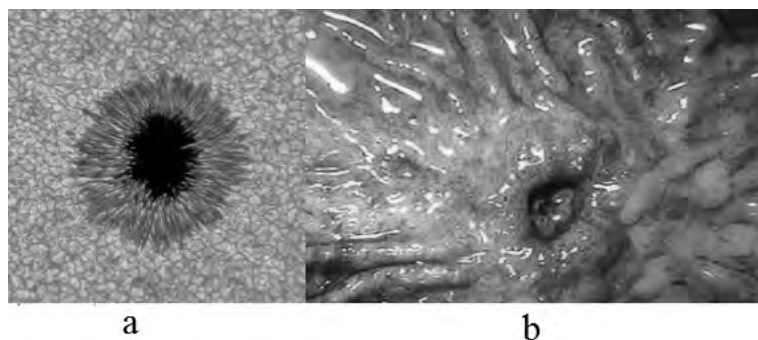


Рис 1. Фотография пятна Солнца (а) и язвы желудка (b)

процессе ночного сна и проявляется спонтанным вращением человека вокруг своей оси при беге на месте с закрытыми глазами [18]. Поскольку генерация этого ресурса связана с ночным потоком КМЭ [17], то угасание ресурса может быть следствием снижением интенсивности или изменения знака хиральности КМЭ.

Наряду с действием потока КМЭ на ментальность человека, изменения его интенсивности и хиральности КМЭ, по-видимому, провоцируют мутации генов человека, отвечающих за кодировку психосексуальной ориентации. В начале XXI века, например, ускорился процесс легализации и узаконивания гомосексуальных отношений в странах с христианской культурой [9, 11].

Воздействием КМЭ на патогенные микроорганизмы можно, во-первых, объяснить вспышки эпидемий и пандемий в периоды максимумов СА. Во-вторых, синхронные изменения хиральности КМЭ и геофизики могут приводить к мутациям микробов и появлению новых инфекционных болезней человека и животных (например, птичий и свиной грипп). Причем основной причиной вирулентности микроба и КМЭ является несоответствие знаков хиральности КМЭ и продуктов жизнедеятельности микроба знакам хиральности молекулярно-клеточных структур здорового организма [12]. Этот механизм патологии иллюстрирует опыт Пастера, который кормил одних червей винной кислотой, состоящей из «левых» молекул, а других – правыми стереоизомерами кислоты. В итоге черви из первой группы погибли, а из второй жили и размножались.

В соответствии с законом духовно-физического изоморфизма [16] форма тел змей, гусениц и микробов-возбудителей инфекционных болезней оказывается изоморфной геометрии НЭФ, входящих в состав КМЭ (рис. 2, 3). Этот факт подтверждает гипотезу об участии КМЭ в образовании новых и модификации уже существующих микроорганизмов, а также в активации спящих возбудителей болезней при соответствующих геофизических условиях.

Биогенность КМЭ проявляется только в присутствии воды и усиливается в приповерхностном слое литосферы. Вода эффективно участвует в кооперативных процессах самоорганизации живых систем на атомно-молекулярном уровне [12]. А повышенная активность КМЭ под землей обусловлена анаэробной энергетикой возбудителей болезней и тем, что литосфера из-за высокого содержания кремнезема является проводником и конденсором КМЭ [4, 17]. Именно поэтому резервуарами таких инфекций, как чума и лихорадка Эбола являются грызуны, живущие в земляных норах. Эти факторы сыграли ключевую роль в мутации возбудителя псевдотуберкулеза (*Yersinia pseudotuberculosis*) в бактерию чумы (*Yersinia pestis*). Данный процесс осуществился при температурах 4–10°C, при которых микроб псевдотуберкулеза не только интенсивно размножается, но и отрращивает жгутики, позволяющие ему активно передвигаться [1]. Известно [8], что в этом же диапазоне температур активируется процесс пробуждения семян (стратификация), вследствие повышения чувствительности водосодержащих систем к внешним физическим факторам и к КМЭ в том числе. Полагают [1], что мутация микроба произошла во время одного из последних оледенений – Сартанского ~20 тыс. лет назад, когда зона глубокого зимнего промерзания грунта перекрылась с зоной сухих степей.

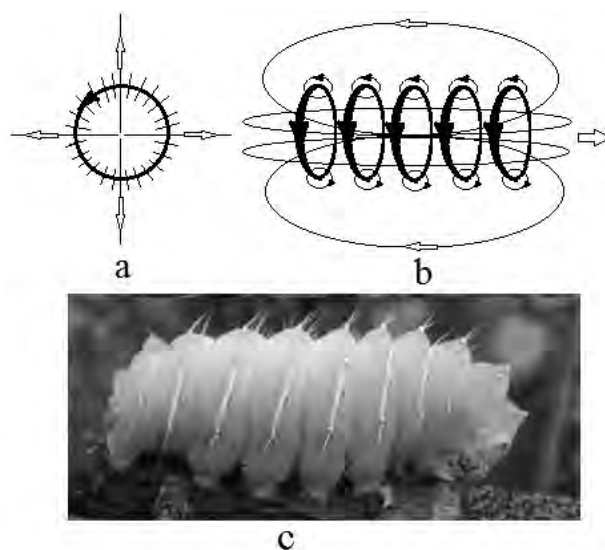


Рис 2. Схема право-спирального кванта спирально-вихревого потока магнитной энергии (КМЭ), образованного из пяти нейтринных энергоформ: а – вид спереди, б – вид с правого бока; жирные кольца – замкнутые потоки вихрей эфира (духа), отвечающие за эквивалентную массу и вращательную энергию; тонкие кольца – вихри эфира (духа), отвечающие за импульс и поступательное движение элемента в направлении стрелки. Фотография гусеницы – с

Самым очевидным воплощением НЭФ является Хеликобактер пилори – анаэробная бактерия, винтообразного строения. Она инфицирует слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки и провоцирует возникновение гастрита и язв (рис. 1), а также способствует развитию рака желудка. Статистика показывает, что в последнее два года резко возросла смертность от различных заболеваний ЖКТ в России и других странах с выраженным «западным образом жизни»: **порази Господь люди язвою великою (Чис 11.33)**. Учитывая, высокую концентрацию протонов в слизистой желудка можно полагать высокую вероятность прямого воздействия КМЭ на процесс пищеварения. Смена знака хиральности КМЭ может приводить к различным нарушениям физиологии органов ЖКТ, в результате чего могут возникать благоприятные условия для размножения бактерии Хеликобактер.

Для возбудителя холеры открытые водоемы является благоприятной средой обитания, чувствительной к знаку хиральности КМЭ. Африка благодаря уникальным геофизическим условиям послужила в свое время ретортой для взращивания человека [10]. В новое время ее климатические и геофизические условия, влияя на внутреннюю среду живых существ и, прежде всего, грызунов, благоприятствуют возникновению новых микробов при наличии внешнего мутагенного или организующего фактора.

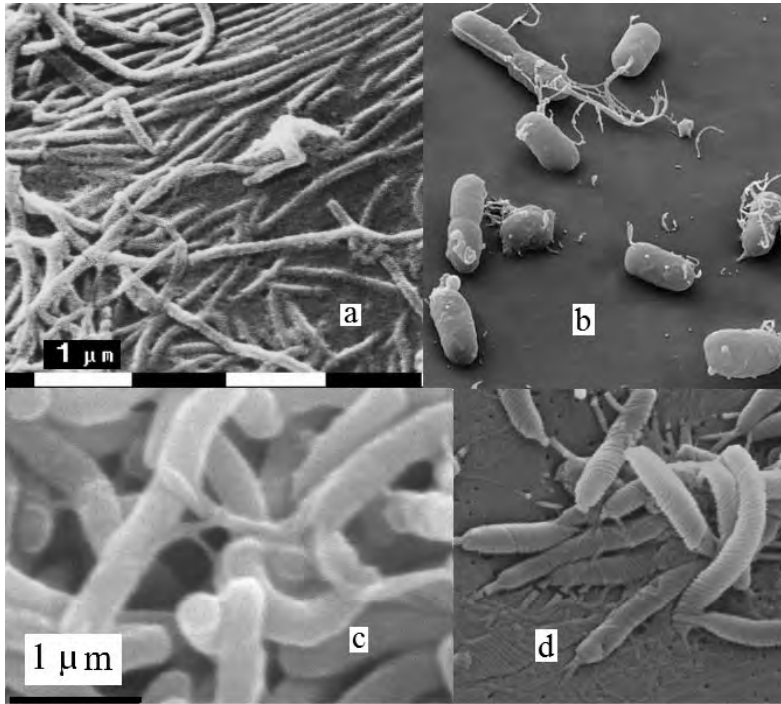


Рис 3. Электронные фотографии возбудителей инфекционных болезней: а – вирус Эбола; б – палочка чумы (*Yersinia pestis*); с – холерный вибрион; d – бактерия Хеликобактер пилори

В XX веке такими микробами стали вирус иммунодефицита человека – возбудитель ВИЧ инфекции [8] и вирус Эбола – возбудитель гемморагической лихорадки [21]. Разнообразие микрофауны центральной и южной части Африки обусловлено своеобразным климатом и обилием воды, а также повышенным радиационным фоном и преобладанием левых КМЭ в южном полушарии. В Африке есть даже естественный ядерный реактор в районе Окло в Габоне (рис. 4). Мутагенные эффекты радиации в периоды повышения интенсивности или изменения знака хиральности КМЭ могут закрепляться и приводить к возникновению новых микробов, паразитирующих во внутренней среде живых организмов. И не случайно ареал распространения инфекции Эбола совпадает с распределением месторождений урана и тория (рис. 4).

Очевидно, вспышка эпидемии Эбола в 2014 спровоцирована солнечным фактором и изменением хиральности КМЭ. Следовательно, при разработке вакцины от вируса Эбола необходимо учитывать оптическую активность лекарственных веществ и полипептидов в составе вируса.

Таким образом, хиральное излучение Солнца может влиять на эволюцию человека непосредственно, возмущая его генетику и психику, а также

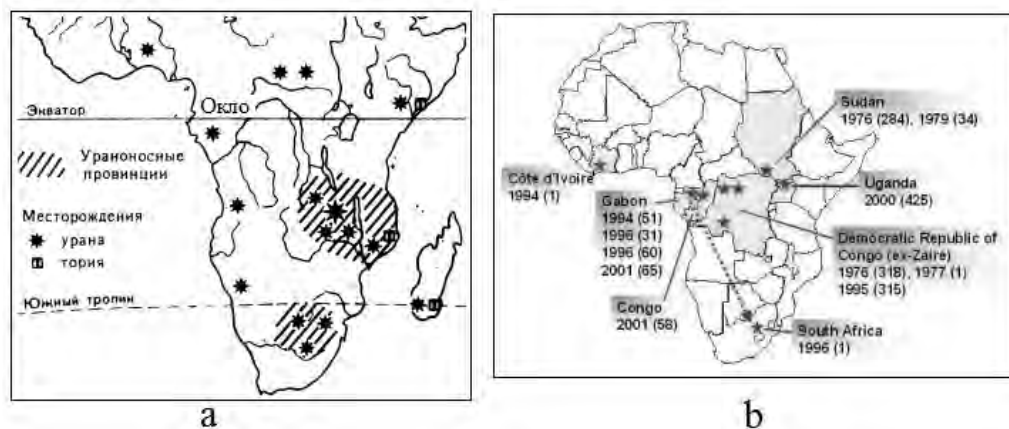


Рис 4. Ареалы урановых провинций и месторождений урана и тория [10], а также ареал распространения инфекции эбола.

опосредованно через порождение новых возбудителей инфекционных болезней. С учетом этого, неуклонное следование духовной эволюции по вектору совершенствования умственных способностей человека позволяет считать хиральную составляющую гелиофизики амбивалентным фактором Антропопринципа. На современном этапе эволюции негативное действие данного фактора обусловило усиление паразитизма человека-потребителя на природных ресурсах Земли до уровня пандемии.

Заключение

В работе проанализирован механизм влияния Солнечной активности на человека и микроорганизмы. Установлена изомерия между геометрией квантов магнитной энергии Солнца и анатомическим строением микробов-возбудителей инфекционных болезней человека. С изменением знака хиральности квантов магнитной энергии связали нервно-психические расстройства человека, а также пробуждение активности и мутации микробов.

Литература

1. Жуков Б. Царица грозная чума // Вокруг Света №7, 2008 <http://www.vokrugsveta.ru/vs/article/6277/>
2. Комаров Ф.И., и др. Гелиогеофизические факторы и их воздействие на циклические процессы в биосфере. Итоги науки и техники, 1989. -Т.18, 175 с.
3. Мартынюк В. С., Темурьянц Н. А., Владимирский Б. М. У природы нет плохой погоды: космическая погода в нашей жизни. – Киев: 2008. – 212 с.
4. Никольский Г.А., Пугач А.Ф. О солнечном вихревом поле и эффектах его взаимодействия с биосферой // www.biophys.ru/archive/congress2012/proc-p271-d.htm

5. Солнце сбилось с цикла. Последствия непредсказуемы // <http://sdnnet.ru/n/1569/>
6. Терехин С.Н. Закономерности циклов солнечной активности и особенности цикла № 23 // http://geo.phys.spbu.ru/magnetosphere/STPpracticum2005/P2_Terehin/main.html
7. Холманский А.С. Физические факторы духовной эволюции // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. Т. 8. - Вып. 1. - 2009. - URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-21-html/holmansky-2/holmansky-2.htm>
8. Холманский А.С. ТЕОФИЗИКА про ФИЗИКА // Там же. - Том 10. Вып. 2. 2011; <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-30-html/kholmanskiy-2/kholmanskiy-2.doc>
9. Холманский А.С. Реальная духовность // Мир Науки. -2014, №2; С. 1-25; <http://mir-nauki.com/PDF/11FILSMN214.pdf>
10. Холманский А.С. Как обезьяна поднялась с четверенек // <http://technic.itizdat.ru/docs/aholy/FIL13585204740N857929001/>
11. Холманский А.С. Умное христианство / Наукovedение. №4. 2013 <http://naukovedenie.ru/PDF/85pvn413.pdf> ; Время обновлять камни // Демиург. N1.2013 <http://technic.itizdat.ru/docs/aholy/FIL13706869090N826127001/1>
12. Холманский А.С. Хиральность и квантовые эффекты морфогенеза // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. - Т. 9. - Вып. 4. – 2010; <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-28-html/kholmanskiy-2/kholmanskiy-2.htm>
13. Холманский А.С. Теофизика нейтрино // <http://technic.itizdat.ru/docs/aholy/FIL13588490670N759867001/1>
14. Холманский А.С. Теофизика Солнца // <http://technic.itizdat.ru/docs/aholy/FIL13588492790N565999001/>
15. Холманский А.С. Поступь антихриста // <http://technic.itizdat.ru/docs/aholy/FIL13586746180N536204001/1>
16. Холманский А.С. Духовно-физический изоморфизм // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. - Т. 7. - Вып. 1. – 2008; <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-17-html/holmansky-3/holmansky-3.htm>
17. Холманский А.С. Зависимость ресурса функциональной асимметрии мозга от внешних условий; Галактический фактор духовной эволюции // Асимметрия. -2009. –Т.3.-№1. –С.51-71; http://cerebral-asymmetry.narod.ru/Asymmetry_1_2009.pdf
18. Холманский А.С. Бег под Солнцем // <http://technic.itizdat.ru/docs/aholy/FIL13597994490N919728001/>
19. Чижевский А.Л. Физические факторы исторического процесса. –Калуга. -1924. -72 с.
20. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. -М. -1976. 368 с.
21. Угрюмый М., Еще раз о Эбола: Бич Божий? // <http://ok.yal.ru/index.php?newsid=74550>

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ МОЗГА И КОМПОНЕНТЫ МАТЕМАТИЧЕСКИХ СПОСОБНОСТЕЙ У СТУДЕНТОК ВУЗОВ

Хохлов Н.А.

Факультет психологии МГУ имени М.В. Ломоносова,
ЗАО Центр тестирования и развития Гуманитарные технологии,
Москва, Россия
nkhokhlov@psychmsu.ru

Введение

Проблема связи функциональной асимметрии мозга с различными способностями является одной из наиболее актуальных в дифференциальной нейропсихологии. Большой интерес представляют математические способности, играющие важную роль как при обучении, так и при осуществлении профессиональной деятельности. Однако существуют многочисленные разночтения в приёмах диагностики межполушарной асимметрии и в понимании сущности математических способностей. Это значительно затрудняет сравнение результатов исследований разных авторов. В настоящей работе предпринимается попытка сопоставить параметры межполушарной асимметрии и компоненты математических способностей с использованием новых методических подходов, ранее не применявшихся в подобного рода исследованиях. Мы попытались избежать влияния побочных переменных, характерного для исследований, проводящихся на профессиональных математиках, опираясь на позицию В.А. Крутецкого [2], предлагавшего разделять готовность (пригодность) к деятельности и собственно способности. Именно поэтому в нашем исследовании в качестве испытуемых были задействованы студентки гуманитарных факультетов, не проходившие специальное обучение по математическим дисциплинам.

Испытуемые и методы

Использовались 60 здоровых студенток 1–6 курсов московских вузов (МГУ, МГППУ, РГСУ) в возрасте от 17 до 23 лет ($18,8 \pm 1,6$). Не все испытуемые выполняли все методики.

Методики исследования межполушарной асимметрии (мануальной, зрительной, слухоречевой):

- 1) Самоотчёт о мануальной асимметрии (П, А, Л);
- 2) Стандартизированная модификация опросника М. Аннет для оценки функциональной мануальной асимметрии [4];
- 3) Опросник функциональной мануальной асимметрии «МГУ-2013» [3];
- 4) Проба «Переплетение пальцев рук» (П, Л);
- 5) Проба «Поза Наполеона» (по локтю – П, Л);
- 6) Проба «Аплодирование» (П, А, Л);
- 7) Проба «Прицеливание» для уточнения использовалась проба «Прищуривание глаза» (П, А, Л);
- 8) Проба Розенбаха (П, А, Л);
- 9) Дихотическое прослушивание [1] (проводится в две серии. В первой серии правый наушник надевается на правое ухо, левый – на левое.

Предъявляются 13 звуковых фрагментов по 4 слова на каждое ухо одновременно. После каждого фрагмента испытуемому необходимо ответить, какие слова он услышал. После 13 фрагментов наушники меняются местами и опыт повторяется. Оцениваются коэффициент правого уха (КПУ – количество слов, воспроизведённых с правого уха, разделённое на общее количество слов, воспроизведённых с правого и с левого уха) по первой серии, по второй серии, по обеим сериям (общий) и число слов, воспроизведённых по-отдельности в первой и второй серии с правого и с левого уха);

- 10) Метод оценки интегрального показателя межполушарной асимметрии [6].

Тест структуры интеллекта Р.Амтхауэра в адаптации Л.А. Ясюковой [5]. Оценивается выраженность умственных способностей (практический интеллект, интуитивное понятийное мышление, понятийное логическое мышление, понятийная категоризация, математическая интуиция, формально-логическое мышление, образный синтез, пространственное мышление, оперативная логическая память), а также общий уровень интеллекта, представляющий собой суммарный показатель по всем 9 субтестам.

Показатели эффективности математической деятельности: оценка по алгебре, оценка по геометрии (в аттестате об окончании школы), балл единого государственного экзамена (ЕГЭ) по математике.

Стандартизированный тест на внимание и математические (арифметические, алгебраические, геометрические) способности. Данный тест был сконструирован на основе заданий по математике государственной итоговой аттестации за 9 класс (ГИА). Тест содержит шкалы «Внимание», «Арифметика», «Алгебра», «Геометрия» и позволяет измерять способность к концентрации внимания, а также арифметический, алгебраический и геометрический компоненты математических способностей.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с помощью статистического пакета IBMSPSSStatistics 20.0.0.1 и макроса Various proximities (SPSS macros by Kirill Orlov). Для проведения структурного моделирования использовалась программа IBMSPSSAmos 20.0.0. Порядковые переменные переводились в интервальную шкалу с помощью процентильной нормализации (стан-

дартизации). При вычислении связи между метрическими переменными использовался коэффициент корреляции Спирмена. При сопоставлении категориальных и метрических переменных использовался бисериальный коэффициент корреляции. Номинативные переменные, имеющие 3 категории, представлялись как две бинарные фиктивные переменные. Например, результаты самоотчёта были представлены в виде двух дихотомических переменных «Самоотчёт (правша)» и «Самоотчёт (левша)». Значение «правша» кодировалось как 1;0, левша – 0;1, амбидекстр – 0;0. Указанием на связь амбидекстрии с какой-либо метрической переменной является наличие одновременных отрицательных корреляций по указанным переменным. При проведении множественных сравнений использовалась поправка Холма. Для построения структурных моделей использовался метод максимального правдоподобия с оценкой средних и свободных членов. При построении моделей отбрасывались все связи, значимость которых не достигала статистической достоверности. Вычислялись прямые и не прямые эффекты влияния независимых переменных. Для оценки согласия моделей с данными использовались критерии CMIN (p), CMIN/df, RMSEA, PCLOSE, CFI, NFI. Требования к объёму выборки оценивались по формуле $N > 5(P(P+1)/2 - df)$, где N – число испытуемых, P – число явных переменных модели, df – число степеней свободы [7].

Результаты и их обсуждение

В первую очередь нас интересовало, какое место в структуре интеллекта занимают математические способности. Анализ результатов теста Р. Амтхауэра показал, что собственно математический компонент интеллекта (математическая интуиция) наиболее сильно связан с формально-логическим мышлением (0,545, $p < 0,001$, $n=53$) и образным синтезом (0,436, $p=0,001$, $n=53$). Кроме того, если пренебречь поправкой Холма, можно отметить корреляцию с оперативной логической памятью (0,358, $p=0,009$, $n=53$).

Для более полного понимания структуры интеллекта мы провели факторный анализ. В результате факторного анализа методом главных осей было выделено 3 фактора (по критерию собственного значения больше 1), объясняющие 59,248% дисперсии: 1-ый фактор – 31,534% (практический интеллект, понятийная категоризация, формально-логическое мышление, пространственное мышление), 2-ой фактор – 15,273% (математическая интуиция, формально-логическое мышление, образный синтез), 3-й фактор – 12,44% (интуитивное понятийное мышление, понятийное логическое мышление, оперативная логическая память). Мера адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина составила 0,627, коэффициент сферичности Бартлетта – 90,067 ($p < 0,001$). Заметим, что некоторые компоненты интеллекта имели высокие факторные нагрузки по нескольким факторам, что может указывать на их неоднородность.

Чтобы понять, какие из компонентов интеллекта связаны с успеваемостью по математическим дисциплинам, мы вычислили корреляции между ними, дополнительно включив в анализ факторные значения. С уверенностью можно говорить о корреляции успеваемости по геометрии с математической интуицией (0,475,

$p=0,001$, $n=49$), формально-логическим мышлением ($0,47$, $p=0,001$, $n=49$), оперативной логической памятью ($0,434$, $p=0,002$, $n=49$) и уровнем интеллекта ($0,474$, $p=0,001$, $n=49$). Также отмечаются значимые корреляции успеваемости по обоим математическим дисциплинам со вторым фактором структуры интеллекта ($0,436$, $p=0,002$ для алгебры и $0,502$, $p<0,001$ для геометрии, $n=49$). Если пренебречь поправкой Холма, то можно отметить корреляции успеваемости по алгебре с математической интуицией ($0,399$, $p=0,004$, $n=49$), формально-логическим мышлением ($0,369$, $p=0,009$, $n=49$), пространственным мышлением ($0,283$, $p=0,049$, $n=49$) и уровнем интеллекта ($0,382$, $p=0,007$, $n=49$). Заметим также, что показатели успеваемости по алгебре и геометрии коррелируют между собой ($0,752$, $p<0,001$, $n=51$), а успеваемость по геометрии коррелирует с баллом ЕГЭ по математике ($0,348$, $p=0,032$, $n=38$). При этом балл ЕГЭ по математике не коррелирует ни с одним из компонентов интеллекта.

Далее мы вычислили корреляции между параметрами межполушарной асимметрии и показателями эффективности математической деятельности. Не было найдено ни одной значимой корреляции между метрическими показателями межполушарных отношений и показателями эффективности математической деятельности. Однако информативными оказались результаты нейропсихологических проб. Наиболее значимой является бисериальная корреляция между успеваемостью по геометрии и левшеством в пробе Розенбаха ($-0,757$, $p<0,001$, $n=51$). Если пренебречь поправкой Холма, можно также сказать о том, что доминирование правого глаза позитивно сказывается на успеваемости по геометрии ($0,383$, $p=0,014$, $n=51$). Кроме того, доминирование левого глаза по пробе «Прицеливание» негативно связано с успешностью сдачи ЕГЭ по математике ($-0,418$, $p=0,016$, $n=39$). Правшество по пробе «Аплодирование» положительно связано с успеваемостью по геометрии ($0,403$, $p=0,009$, $n=51$), а левшество – отрицательно ($-0,429$, $p=0,006$, $n=51$). Также правшество по этой пробе позитивно связано с успеваемостью по алгебре ($0,362$, $p=0,023$, $n=51$).

После этого мы вычислили корреляции между параметрами межполушарной асимметрии и структурно-уровневыми характеристиками интеллекта, дополнительно включив в анализ факторные значения. Учитывая ситуацию множественных сравнений, с уверенностью можно говорить лишь о связях левшества по самоотчёту с оперативной логической памятью ($-0,744$, $p<0,001$, $n=53$), левшества по пробе Розенбаха с формально-логическим мышлением ($-0,577$, $p<0,001$, $n=52$) и левшества по самоотчёту с третьим фактором структуры интеллекта ($-0,797$, $p<0,001$, $n=53$). Если пренебречь поправкой Холма, можно также указать на связи практического интеллекта с правым показателем в пробе «Переплетение пальцев рук» ($0,35$, $p=0,027$, $n=52$), понятийного логического мышления с интегральным показателем асимметрии ($0,338$, $p=0,016$, $n=50$) и результатами пробы «Прицеливание» (в пользу правой и не в пользу левой: $0,327$, $p=0,041$, $n=52$ и $-0,382$, $p=0,014$, $n=52$), математической интуиции с левшеством по пробе Розенбаха ($-0,456$, $p=0,006$, $n=52$), формально-логического мышления с правшеством по пробе «Поза Наполеона» ($0,35$, $p=0,026$, $n=53$) и результатами пробы «Аплоди-

рование» (в пользу правшей и не в пользу левшей: 0,4, $p=0,009$, $n=52$ и $-0,361$, $p=0,03$, $n=52$), способности к образному синтезу с правшеством по пробе «По́за Наполеона» (0,365, $p=0,019$, $n=53$), пространственного мышления с числом слов, воспроизведённых с правого уха в первой серии дихотического прослушивания (0,337, $p=0,031$, $n=41$), общим КПУ (0,312, $p=0,028$, $n=50$), левшеством по пробе «Аплодирование» ($-0,387$, $p=0,018$, $n=52$) и результатами пробы Розенбаха (в пользу правшей и не в пользу левшей: 0,418, $p=0,006$, $n=52$ и $-0,367$, $p=0,038$, $n=52$), оперативной логической памяти с мануальной асимметрией по модификации опросника М. Аннет (0,313, $p=0,024$, $n=52$), интегральным показателем межполушарной асимметрии (0,293, 0,039, $n=50$) и правшеством по самоотчёту (0,498, $p=0,002$, $n=53$), уровня интеллекта с правшеством по пробе «По́за Наполеона» (0,361, $p=0,021$, $n=53$) и левшеством по пробе Розенбаха ($-0,408$, $p=0,018$, $n=52$), первого фактора структуры интеллекта с КПУ по второй серии дихотического прослушивания (0,317, $p=0,043$, $n=41$) и интегральным показателем межполушарной асимметрии (0,295, $p=0,038$, $n=50$), второго фактора структуры интеллекта с общим КПУ ($-0,317$, $p=0,025$, $n=50$), правшеством по пробе «По́за Наполеона» (0,353, $p=0,024$, $n=53$) и левшеством по пробе Розенбаха ($-0,374$, $p=0,034$, $n=52$), третьего фактора структуры интеллекта с мануальной асимметрией по опроснику «МГУ-2013» (0,298, $p=0,047$, $n=45$) и правшеством по самоотчёту (0,405, $p=0,019$, $n=53$). Только интуитивное понятийное мышление и способность к понятийной категоризации оказались несвязанными ни с одним из параметров межполушарной асимметрии.

Предварительный анализ результатов позволяет предположить, что компоненты структуры интеллекта выступают медиаторами, опосредующими связь параметров межполушарных отношений с эффективностью математической деятельности. Также имеются отдельные прямые связи между латеральными признаками и успеваемостью по математическим дисциплинам. Для проверки данных предположений мы провели структурное моделирование. Первая модель ($CMIN=2,191$; $df=3$; $p=0,534$; $CMIN/df=0,73$; $RMSEA=0$; $PCLOSE=0,594$; $CFI=1$; $NFI=0,889$) предполагает влияние правшества по пробе «По́за Наполеона» ($r=0,28$) и левшества по пробе Розенбаха ($r=-0,25$) на второй фактор структуры интеллекта (14% дисперсии), который в свою очередь влияет ($r=0,43$) на успеваемость по алгебре (18% дисперсии). Непрямые эффекты влияния параметров межполушарной асимметрии составляют 0,121 для правшества по пробе «По́за Наполеона» и $-0,109$ для левшества по пробе Розенбаха. Отметим, что для успеваемости по алгебре единственным прямым предиктором является правшество по пробе «Аплодирование». Такая модель объясняет 8,2% дисперсии. Вторая модель ($CMIN=0,589$; $df=2$; $p=0,745$; $CMIN/df=0,295$; $RMSEA=0$; $PCLOSE=0,775$; $CFI=1$; $NFI=0,984$) предполагает, что правшество по пробе «По́за Наполеона» ($r=0,28$) и левшество по пробе Розенбаха ($r=-0,25$) влияют на второй фактор структуры интеллекта (14% дисперсии), который влияет (0,4) на успеваемость по геометрии. При этом также существует прямое влияние левшества по пробе Розенбаха ($r=-0,43$) на успеваемость по геометрии. Эта модель объясняет 43% дисперсии. Непрямые эффекты влияния параметров

межполушарной асимметрии составили 0,112 для правшества по пробе «Поза Наполеона» и -0,102 для левшества по пробе Розенбаха. Модель с одним прямым предиктором (левшество по пробе Розенбаха) объясняет 29,1% дисперсии.

Другой подход предполагал использование результатов теста на внимание, арифметические, алгебраические и геометрические способности. Исследование взаимосвязи между шкалами теста показало, что алгебраические и геометрические способности связаны между собой ($0,559, p < 0,001, n = 35$), а арифметическая способность является независимой. Шкала «Внимание» коррелирует только со шкалой «Алгебра» ($0,365, p = 0,031, n = 35$). Кроме того, результаты теста (особенно по шкале «Геометрия») связаны с успеваемостью по математическим дисциплинам. Также были выявлены корреляции результатов математического теста со структурно-уровневыми характеристиками интеллекта. Учитывая ситуацию множественных сравнений, с уверенностью можно говорить о связи суммы баллов по шкалам «Арифметика», «Алгебра», «Геометрия» с математической интуицией ($0,607, p = 0,001, n = 28$), формально-логическим мышлением ($0,586, p = 0,001, n = 28$) и уровнем интеллекта ($0,683, p < 0,001, n = 28$), а также о связи шкалы «Алгебра» со вторым фактором структуры интеллекта ($0,612, p = 0,001, n = 28$). Если пренебречь поправкой Холма, можно отметить, что только интуитивное понятийное мышление и способность к понятийной категоризации не связаны с результатами теста.

С межполушарной асимметрией результаты теста связаны следующим образом. Левшество по пробе Розенбаха связано с алгебраической шкалой ($-0,656, p < 0,001, n = 31$) и суммарным баллом по трём математическим шкалам ($-0,662, p < 0,001, n = 31$). Если пренебречь поправкой Холма, можно также указать на корреляцию шкалы «Внимание» с левшеством по пробе Розенбаха ($-0,552, p = 0,007, n = 31$), корреляцию шкалы «Арифметика» с правшеством по пробе Розенбаха ($-0,415, p = 0,034, n = 31$), корреляцию шкалы «Алгебра» с интегральным показателем межполушарной асимметрии ($0,413, p = 0,026, n = 29$) и правшеством по пробе Розенбаха ($0,404, p = 0,041, n = 31$), корреляцию шкалы «Геометрия» с мануальной асимметрией по модификации опросника М. Аннет ($0,416, p = 0,02, n = 31$), интегральным показателем межполушарной асимметрии ($0,524, p = 0,004, n = 29$), результатами пробы «Аплодирование» (в пользу правой и не в пользу левой: $0,517, p = 0,004, n = 31$ и $-0,511, p = 0,006, n = 31$), левшеством по пробе Розенбаха ($-0,539, p = 0,005, n = 31$) и корреляцию суммарного балла по математическим шкалам с интегральным показателем межполушарной асимметрии ($0,372, p = 0,047, n = 29$).

В результате структурного моделирования среди параметров межполушарной асимметрии были выявлены прямые и непрямые математические предикторы результатов выполнения математического теста. Для алгебраических способностей единственным прямым предиктором является левшество по пробе Розенбаха (с отрицательным коэффициентом). Такая модель позволяет объяснить 23,4% дисперсии. Более сложная модель ($CMIN = 2,044; df = 3; p = 0,563; CMIN/df = 0,681; RMSEA = 0; PCLOSE = 0,621; CFI = 1; NFI = 0,921$) предполагает, что правшество по пробе «Поза Наполеона» ($r = 0,3$) и левшество по пробе Розенбаха ($r = -0,26$) влияют на второй фактор структуры интеллекта (16% дисперсии), который влияет

($r=0,68$) на результаты по шкале «Алгебра», позволяя объяснить 46% дисперсии. Непрямые эффекты влияния параметров межполушарной асимметрии составляют 0,207 для правшества по пробе «Поза Наполеона» и -0,177 для левшества по пробе Розенбаха. Хотя значения критериев согласия указывают на хорошее соответствие модели исходным данным, число испытуемых недостаточно для признания точности и стабильности оценок параметров. Однако данная модель фактически повторяет подобную модель для успеваемости по алгебре. Это служит дополнительным основанием для признания надёжности результатов, несмотря на малое число испытуемых. Для геометрических способностей можно построить удовлетворительную модель с двумя прямыми предикторами (интегральный показатель межполушарной асимметрии – 0,48 и левшество по пробе Розенбаха – -0,32), объясняющую 33% дисперсии. Для суммы баллов по математическим шкалам прямой детерминантой является левшество по пробе Розенбаха (22,4% дисперсии). Более сложная модель ($CMIN=2,736$; $df=3$; $p=0,434$; $CMIN/df=0,912$; $RMSEA=0$; $PCLOSE=0,499$; $CFI=1$; $NFI=0,876$) предполагает, что правшество по пробе «Поза Наполеона» ($r=0,31$) и левшество по пробе Розенбаха ($r=-0,26$) влияют на второй фактор структуры интеллекта (16% дисперсии), который влияет ($r=0,6$) на суммарный балл по математическим шкалам (37% дисперсии). Непрямые эффекты влияния составляют 0,185 для результатов пробы «Поза Наполеона» и -0,158 для левшества по пробе Розенбаха.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли левого полушария в обеспечении математических способностей. Есть основания полагать, что предикторами математических способностей являются отсутствие зрительного левшества, свидетельствующее об относительном доминировании затылочных отделов левого полушария или равноценном функционировании затылочных отделов обоих полушарий, а также относительное доминирование левого полушария, особенно в лобных отделах. В большинстве случаев компоненты структуры интеллекта опосредуют влияние параметров межполушарной асимметрии на математические способности, хотя имеют место и прямые влияния. При этом умственные способности преимущественно детерминируются относительным доминированием левого полушария. Таким образом, можно полагать, что в юношеском возрасте у девушек математические способности базируются на левополушарных механизмах оперирования формальными символами. Пространственные компоненты математических способностей, по-видимому, также связаны с функционированием левого полушария, что указывает на существование особых стратегий аналитической репрезентации пространственного смысла математической задачи в формальных символах. На наш взгляд, важную роль в этом играет ориентация современного традиционного образования на развитие левополушарных компонентов мышления при существенном игнорировании правополушарных.

Литература

1. Котик Б.С. Исследование латерализации речевых функций методом дихотического прослушивания // Психологические исследования. М.: Изд-во МГУ, 1974. Вып. 6. С. 69-76.
2. Крутецкий В.А. Психология математических способностей школьников / Под ред. Н.И. Чуприковой. М.: Издательство «Институт практической психологии»; Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК». 1998. 416 с.
3. Хохлов Н.А., Большакова С.П., Ковязина М.С., Ениколопова Е.В. Опросник функциональной мануальной асимметрии «МГУ-2013»: методическое руководство. М.: Генезис. 2013. 28 с.
4. Хохлов Н.А., Бурова А.-В.В. Модификация опросника М. Аннетт для оценки функциональной асимметрии: стандартизация и психометрические характеристики // Апробация. 2014. № 8 (23). С. 65-73.
5. Ясюкова Л.А. Тест структуры интеллекта Амтхауэра. СПб.: ИМАТОН. 2007. 80 с.
6. Khokhlov N.A., Kovyazina M.S. Methodical and methodological problems in the study of functional brain asymmetry in the modern neuropsychology // Acta Neuropsychologica. 2013. V. 11, No. 3. P. 269-278.
7. Kline R.B. Principles and practice of structural equation modeling. 3-rd ed. New York: The Guilford Press. 2011. 432 p.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ ПОЛУШАРИЙ И МОТИВАЦИОННО-РЕГУЛИРУЮЩИХ МЕХАНИЗМОВ В ПРОЦЕССЕ ИЗУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ ЯЗЫКОВ

Хохлова Л.А. , Дерягина Л.Е.***

*Северный государственный медицинский университет,

**Московский государственный медико-стоматологический университет,
Архангельск, Москва, Россия
lderyagina@mail.ru

Введение

Межполушарная асимметрия мозга, как структурная, так и функциональная, отражается на всех уровнях конституции человека и в значительной степени определяет индивидуально-типологические особенности, предпочтительные паттерны индивидуального поведения и особенности эмоционального реагирования [10, 1, 3, 9, 7, 8, 12, 14]. Благодаря многочисленным исследованиям накоплено большое количество сведений о корреляции между теми или иными показателями асимметрий и протеканием различных психических процессов [4, 5, 2, 6, 13, 11, 15].

Проводимое нами исследование было посвящено изучению влияния мотивационно-регулирующих механизмов на формирование иноязычно-речевых способностей и выявление электроэнцефалографических коррелят разных групп мотивов.

Поставленная цель потребовала проведения исследования особенностей мотивационного поведения студентов в процессе языкового обучения и выявления взаимосвязи межполушарных асимметрий с уровнем тревожности, выбором мотивов и успешностью овладения иностранными языками.

Испытуемые и методы

В исследовании принимали участие 800 студентов медицинского вуза, прошедших обучение на кафедре иностранных языков.

Исследование биоэлектрической активности мозга в нашей работе проводи-

лось посредством электроэнцефалографии с использованием 16-канального электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр – 3» (Россия). Для регистрации ЭЭГ использовалась общепринятая схема наложения электродов «10-20», монополярно, с 16 стандартных отведений, соответствующих международной системе (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T6, T4, T5, T3, F7, F8) с объединенными ушными электродами в качестве общего референта. Исследование проводилось по следующей схеме:

1. Проба в стандартных условиях (фоновая) т.е. в состоянии спокойного расслабленного бодрствования с закрытыми глазами.
2. Нагрузочная проба на открывание и закрывание глаз для оценки реактивности ЭЭГ.

Электроэнцефалограммы, обследуемых, подвергались визуальной оценке для исключения выраженной общемозговой и очаговой патологии. Для последующего математического анализа отбирались «эпохи», не содержащие артефактов. Рассматривались следующие частотные диапазоны: тета 1 (4-6 Гц), тета 2 (6-8 Гц), альфа 1 (8-10 Гц), альфа 2 (10-13 Гц), бета 1 (13-20 Гц), бета 2 (20-30 Гц). Расшифровку результатов электроэнцефалографии проводили при оценке амплитудно-частотных характеристик, вычислении спектра мощности сигнала и построении топокартограмм головного мозга с помощью цветного представления.

Для спектрального анализа использовали преобразование Фурье с применением компьютерной программы «DX 4000 PRACTIC». При оценке спектра мощности получали картину распределения ЭЭГ по ритмам, определяли доминирующий ритм и доминирующую частоту, как всей ЭЭГ, так и каждого отдельного ритма.

При анализе спектральной мощности симметричных отведений левого и правого полушария оценивали степень асимметрии между этими участками по каждому ритму и по каждой конкретной частоте. Анализ средне-групповых показателей абсолютной спектральной мощности основных частотных диапазонов фоновой ЭЭГ выявил статистически достоверные различия в полушарном доминировании у студентов с хорошим и низким уровнем владения иностранным языком. Группу хорошо успевающих составили студенты с большей абсолютной спектральной мощностью левого полушария, что наиболее ярко проявлялось в лобных, окципитальных и париетальных отведениях показателей альфа, бета и тета ритмов. В группе плохо успевающих студентов нейрофизиологические особенности сводились к преобладанию правополушарной активности. Уровень притязаний личности (мотивы) выявляли посредством опросника Гербачевского (1969). Методику диагностики личности на мотивацию к успеху Т. Элерса использовали для определения мотивации достижения успеха и избегания неудач. Уровень ситуационной и личностной тревожности оценивали по тесту Ч.Д.Спилбергера – Ю.Л.Ханина.

Результаты и их обсуждение

Анализируя данные опросника Гербачевского по определению уровня притязаний личности, мы столкнулись с существенными различиями в мотивационной

структуре хорошо успевающих студентов с логической левополушарной доминантой и плохо успевающих студентов правополушарного профиля (табл. 1).

Набрал наибольшее количество баллов по таким компонентам как внутренний, познавательный и состязательные мотивы, хорошо успевающие студенты левополушарного профиля, таким образом, обладали рядом факторов, положительно влияющих на эффективность их познавательной и учебной деятельности. Студенты же плохо успевающей группы с правополушарным доминированием демонстрировали менее адекватные мотивационные предпосылки к успешному формированию иноязычно-речевых способностей.

Во 2 и 3 группе мотивов различия в основном сводились к показателям проявления волевого усилия, оценке своего потенциала, уровню достигнутых результатов, а также оценке уровня мобилизации усилий, необходимых для достижения поставленной цели. Полученные результаты указывают на то, что студенты хорошо успевающей группы более эффективно используют поступающую инфор-

Таблица 1
Мотивационные составляющие поведения студентов (баллы (M±m))

Группы мотивов	Мотивы	Хорошо успевающие студенты с левополушарной доминантой (n=399)	Плохо успевающие студенты с правополушарной доминантой (n=221)
1	1.внутренний	16±1,3*	10,1±0,2
	2.познавательный	20,1±1,2*	14,3±1,2
	3.мотив избегания	9,2±0,3	17,1±1,3
	4.состязательный	18,4±1,4*	12,2±1,4
	5.смена деятельности	15±0,1	13,2±1,3
	6.самоуважение	16,9±1,7	14,1±0,7
2	7.значимость результатов	14±1,2	12,1±1,0
	8.уровень сложности задания	13,6±0,4	9,1±0,2
	9.проявление волевого усилия	18±1,5*	10,1±1,2
	10.оценка уровня достигнутых результатов	16,5±1,4*	9,1±0,2
	11.оценка своего потенциала	17,2±1,7*	12,6±1,4
3	12.намеченный уровень усилий	17,3±1,5*	11,1±1,2
	13.ожидаемый уровень результатов	18,3±1,4	16,4±1,7
4	14.закономерность результатов	16,4±1,6	15,3±1,7
	15.инициативность	18,4±1,7*	10,1±0,9

мацию о достигаемых результатах и на этой основе более эффективно корректируют свою деятельность, чем учащиеся с доминирующим правым полушарием. Студенты с логической левополушарной доминантой прилагают больше волевых усилий ($18 \pm 1,5$ баллов) и более адекватно оценивают свой потенциал ($17,2 \pm 1,7$ против $12,6 \pm 1,4$ у студентов правополушарного профиля), имея, при этом, лучшие показатели успеваемости по всем учебным предметам.

В отношении таких причинных факторов как закономерность результатов и инициативность, можно отметить, что плохо успевающие студенты правополушарного профиля имеют низкий уровень инициативности ($10,1 \pm 0,9$ по сравнению с $18,4 \pm 1,7$ у студентов доминирующим левым полушарием) и вместе с тем, высоко оценивают свои возможности, что проявляется в достаточно высоком уровне компонента 14 (закономерность результатов) ($15,3 \pm 1,7$ баллов).

Особый интерес представляют два, наиболее распространенных на сегодняшний день, типа мотивации. Это мотивация на достижение успеха и мотивация на избегание неудач. Особенности проявления этих двух групп мотивов характерны для любого вида деятельности человека. В нашем же случае особо интересны проявления мотивационного поведения в условиях изучения иностранных языков. По результатам опросника Гербачевского, наибольшее количество баллов по мотиву избегания (компонент 3) набрали плохо успевающие студенты правополушарного профиля ($17,1 \pm 1,3$ в сравнении с $9,2 \pm 0,3$ баллами у студентов с левополушарным доминированием). Это же подтверждается и данными диагностической методики Элерса (табл. 2).

Не менее интересными представляются электроэнцефалографические корреляты разных групп мотивов, проявляющиеся в изменении активности ритмических диапазонов и увеличении числа участков коры, корреляционная связь между которыми имела статистическую значимость. Нами установлено, что показатели по мотиву избегания неудач обнаруживают взаимосвязь ($r \geq 0,70$) с повышением амплитуды тета ритма в темпоральных и центральных областях правого полушария. При когнитивной нагрузке снижение амплитуды тета ритма в задних об-

Таблица 2

Результаты диагностической методики Т.Элерса (баллы ($M \pm m$))

Вид мотивации	Хорошо успевающие студенты с левополушарной доминантой (n=399)	Плохо успевающие студенты с правополушарной доминантой (n=221)
мотивация достижения успеха	$22,3 \pm 2,4^*$	$15,1 \pm 1,7$
мотивация избегания неудач	$12,1 \pm 1,3^*$	$20,0 \pm 1,4$

ластях правого полушария приводило к снижению инициативности, обнаруживая, тем самым, связь ($r \geq 0,68$) с компонентом 15 опросника Гербачевского При низком уровне проявления волевых усилий возрастала синхронизация в окципитальных и париетальных областях правого полушария. При повышении уровня прилагаемых усилий фокус активации тета ритма перемещался в передние зоны коры левого полушария. Повышение амплитуды альфа и тета ритмов в темпоральных и лобных отведениях левого полушария обнаруживало корреляционную связь ($r \geq 0,70$) с познавательным мотивом. Повышение активности бета ритма в центральных областях как левого, так и правого полушария демонстрировало взаимосвязь ($r \geq 0,65$) с состязательным мотивом. Актуализация мотивации достижения успеха была связана с использованием преимущественно левополушарных аналитических стратегий, задействованных в активации процессов логического мышления и планирования, направленных на получение результата.

По мотивации достижения успеха плохо успевающие студенты правополушарного профиля набирают $15,1 \pm 1,7$ баллов, в группе хорошо успевающих студентов с доминирующим левым полушарием этот показатель составил $22,3 \pm 2,4$. Диаметрально противоположные результаты получены по параметру мотивации избегания неудач ($12,1 \pm 1,3$ и $20,0 \pm 1,4$).

Была изучена взаимосвязь между показателями академической успеваемости и уровнем тревожности у студентов с разной направленностью мотивации в ситуации проверочных работ по иностранному языку и в обычных условиях (табл. 3).

Приведенные результаты указывают, что у студентов с мотивацией достижения успеха личностная и реактивная тревожность практически не повышались перед тестом, а у испытуемых с мотивацией избегания, в ситуации проверочных работ, наблюдалось значимое повышение и личностной, и реактивной тревожности ($p \leq 0,05$) (с $50,1 \pm 4,5$; $40,2 \pm 3,6$ до $53,2 \pm 3,7$; $45,4 \pm 4,1$ соответственно), что было связано с проявлением неуверенности и психологическими особенностями студентов данной группы.

Полученные данные позволяют предположить, что студенты с мотивацией достижения успеха и испытуемые с мотивацией избегания неудач имеют разные воз-

Таблица 3

**Показатели реактивной и личностной тревожности перед тестом
и в обычных условиях (баллы ($M \pm m$))**

мотивация	РТ		ЛТ	
	обычные условия	ситуация теста	обычные условия	ситуация теста
достижение успеха	$36,2 \pm 2,7$	$36,7 \pm 3,1$	$35,5 \pm 3,3$	$36,3 \pm 2,9$
избегание неудач	$40,2 \pm 2,6^*$	$45,4 \pm 2,1$	$50,1 \pm 4,5^*$	$53,2 \pm 3,7^*$

Примечание: * $p \leq 0,05$ различия внутри групп

возможности для выполнения когнитивных задач и изучения иностранных языков. Результаты показали, что у студентов левополушарного профиля, направленных на достижение успеха, показатели языковых тестов намного выше, чем у студентов с гештальт полушарием, большую часть которых составляют учащиеся с мотивацией избегания неудач.

Выводы

Проведенное исследование раскрыло недостаточно изученные на сегодняшний день проблемы мотивационно-регулирующих механизмов. Факты, полученные в ходе исследования, указывают на то, что мотивация достижения успеха и избегания неудач являются важными и относительно независимыми видами мотивации студентов при изучении иностранных языков. Нами установлена закономерная взаимосвязь между выбором мотива и особенностями биоэлектрической активности мозга. В показателях академической успеваемости, являющейся маркером успешности формирования иноязычно-речевых способностей, прослеживается зависимость эффективности обучения от типа мотивационного поведения студентов. Учащиеся с преобладанием мотива достижения успеха (группа хорошо успевающих), как правило, полагаются на собственные силы, стремятся к самосовершенствованию, склонны работать над задачами, которые требуют немалых усилий, но не являются неразрешимыми. Студенты же со склонностью к избеганию неудач изначально ищут информацию о возможности «провала» при достижении результатов. Преобладание мотива избегания в мотивационной структуре личности плохо успевающих студентов правополушарного профиля повышало уровень тревожности и эмоциональной неуравновешенности, оказывая, тем самым, отрицательное влияние на протекание когнитивных процессов, проявляющихся в низкой эффективности формирования иноязычно-речевых способностей.

Преобладание познавательного и состязательного мотива, высокие показатели инициативности и уровня прилагаемых усилий оказались важными составляющими мотивационно-регулирующих механизмов у студентов с доминирующим функционированием левого полушария.

Литература

1. Афтанас Л.И. Особенности межполушарного распределения спектров мощности ЭЭГ у высокотревожных индивидуумов в эмоционально нейтральных условиях и при отрицательной активации // Жур.выс.нервной деятельности. – 2005. – №3. – С. 322-328.
2. Варганян И.А. Восприятие речи. Вопросы функциональной асимметрии мозга. – СПб.: Изд-во Наука. – 2004. –134 с.
3. Геодакян В.А. Эволюционные теории асимметризации организмов, мозга и тела // Успехи физиологических наук. – 2005. – № 1. – С. 24-53.
4. Гольберг Э., Коста Л.Д. Соотношение физиологического и психического в высшей нервной деятельности человека. – Новороссийск. – 2005. – С. 17-23.

5. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Асимметричный мозг – асимметричное сознание // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. –1997. – Т. 43, Вып. 2. – С. 23-29.
6. Ермаков П.Н. Психомоторная активность и функциональная асимметрия мозга. – М.: Изд. МГУ. – 2008. – 166 с.
7. Серпионова Е.И. Особенности межполушарной асимметрии, личности и речи учащихся разных образовательных профилей: II Образование и паука // Известия УрО РАО. Научный журнал. – 2011. –№ 6. – С.72 -82.
8. Фокин В.Ф. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии: Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. – М.: Научный мир. – 2009. – С. 389–428.
9. Шубин А.В. Асимметрия мозга и особенности вербальной креативности // Вопросы психологии – 2007. – №4. – С.89-98.
- 10.Щебланова Л.И. Межполушарная асимметрия ЭЭГ-реакций головного мозга человека при мыслительной деятельности: Основные проблемы общей возрастной и педагогической психологии. – М. – 1998. – 93 с.
11. Bryden M.P. Genetics as analogy. Oxford. – 2008. – 407 p.
12. Davidson R. Anterior Cerebral Assymetry and the Nature of Emotion // Brain and Cognition. – 2005. – V.20. – P. 125.
13. Frost J.A., Binder J.R. Language Processing is Strongly Left Lateralized in Both Sexes. Evidence from Functional MRI // Brain. – 2007. – V.122, No.2. – P. 371-380.
14. Howard R., Fenwick P. Relationship between Asymmetries and Individual Differences in Cognitive Performance, Personality and Gender // Ibid. – 2005. – V.13, No.3. – P. 191-197.
15. Springer S.P. Left Brain, Right Brain. – San Francisco : WH Freeman. – 2007. – P.140-153.



МЕЖПОЛУШАРНАЯ АСИММЕТРИЯ РАСПОЛОЖЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ ЛИЦЕВОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ МУСКУЛАТУРЫ В МОТОРНОМ НЕОКОРТЕКСЕ ДЖУНГАРСКОГО (*PHODOPUS SUNGORUS*) И ЗОЛОТИСТОГО (*MESOCRICETUS AURATUS*) ХОМЯЧКА

Худякова Н.А.

Удмуртский госуниверситет,
Ижевск, Россия
whitemouse@udm.ru

Введение

Межполушарная асимметрия в расположении лицевых двигательных представительств ранее была обнаружена у белой мыши (*Mus musculus*) [3] как представителя Отряда Грызуны (Rodentia). У белой крысы (*Rattus norvegicus*) значительно менее выраженное подобное явление присутствует как в отношении лицевой, так и соматической мускулатуры [1]. Между тем, у другого представителя данного отряда – золотистого хомячка (*Mesocricetus auratus*) асимметрии в расположении как лицевых двигательных представительств (ДП), так и ДП конечностей, по-видимому, не наблюдается [2].

С целью выяснения вопроса наличия межполушарной асимметрии в расположении корковых двигательных представительств хомячков нами было проведено картирование моторного неокортекса при помощи внутрикорковой микростимуляции (ВКМС).

Материалы и методы

Проведены эксперименты на 20 взрослых нелинейных джунгарских хомячках (*Phodopus sungorus*) обоего пола массой 22–28 г и на 30 взрослых золотистых хомячках (*Mesocricetus auratus*) массой 100–150 г. Скальпирование производилось под общей и местной анестезией тиопенталом натрия 85–90 мг/кг внутривенно, 0,5% новокаином 0,1–0,3 мл подкожно. Краниотомия осуществлялась над зоной



фронтальной и теменной области неокортекса. Животное жестко фиксировалось к кронштейнам стереотаксического аппарата. Для монополярной ВКМС использовали стеклянные микроэлектроды сопротивлением около 1 МОм, заполненные 1.5 М раствором цитрата натрия. Диаметр кончика электрода составлял 10 мкм. Микроэлектроды погружали с помощью механического манипулятора в правое или левое полушарие с шагом 0,5 мм. С учетом толщины коры стимуляцию проводили до глубины 2,0 мм. Индифферентным электродом служила позолоченная пластинка, которая контактировала с шейными мышцами и располагалась под кожей животного. Для ВКМС использовали короткие серии импульсов длительностью 0,3–0,4 с, с частотой 300–400 имп/с, по 7 импульсов в пачке. Пороговые токи варьировали от 5 до 50 мкА. Характер и локализацию двигательных ответов (ДО) определяли с помощью прямого визуального контроля. Бесконтактную регистрацию латентных периодов (ЛП) ДО производили с помощью фотодиода и подключенного к нему электрического таймера, принцип работы которого основан на синхронном запуске отсчета времени со стимулятора и остановке времени отсчета сдвигом величины электрического потенциала вызываемого фотодиодом. Разрешающая способность электротаймера – до 10 мкс. По результатам каждого опыта строилась индивидуальная карта расположения двигательных представительства. За начало координат при построении карты ДП принималась точка пересечения сагиттального шва и брегмы. По данной карте высчитывалась площадь каждого ДП в левом и правом полушарии. Далее по критерию знаков (Z) устанавливали достоверность преобладания по площади в каком-либо полушарии ДП. По результатам 20 опытов были построены также суммационные карты для каждого ДП лицевой и соматической мускулатуры.

Из 20 исследованных джунгарских хомяков у 14 погружения микроэлектрода производили в обоих полушариях, у 2 – в правом и у 4 – в левом. Из 30 золотистых хомячков у 11 исследовали только правое полушарие, у 13 – левое и у 6 картировали оба полушария. Вследствие операционного наркоза в первый час наблюдались высокие пороги вызова ДО соматических и лицевых мышц (около 60 мкА), что свидетельствует о низкой возбудимости центральной нервной системы. Поэтому основные наблюдения производились спустя некоторое время (через 1–1,5 часа) после введения наркоза, когда восстанавливались рефлекторные реакции животных на тактильные, температурные и звуковые раздражители, и пороги ВКМС снижались до уровня, соответствующего примерно такому у других грызунов [1]. Максимальным пределом допустимых токов при ВКМС считали 40–50 мкА. Стимуляция токами свыше 50 мкА могла вызывать вздрагивание животного, либо смешанные ДО, связанные с обширным радиусом затекания тока на ближайшие зоны ДП. Минимальные токи, при которых вызывались достоверные двигательные реакции, составляли 5 мкА. Очень часто наблюдались смешанные ДО, в которых, наряду с двигательными реакциями соматической мускулатуры одновременно возникали ответы лицевых мышц. Были обнаружены изменения ДО в пределах одного трека при погружении электрода в глубину.

Результаты и их обсуждение

ВКМС моторного неокортекса джунгарского и золотистого хомячка вызывала ДО соматической мускулатуры (передних и задних конечностей) и лицевых мышц (вибрисс, верхней губы, верхнего века, ушной раковины и нижней челюсти). Во всех опытах было обнаружено преобладание контралатерального характера ДО конечностей, а также выявлен преимущественно ипсилатеральный характер ответов лицевой мускулатуры.

ДП передних конечностей джунгарского хомячка обнаруживается как в правом, так и в левом полушарии, является самым обширным по площади и занимает практически всю область картирования в обоих полушариях. Общая площадь ДП передних конечностей в моторном неокортексе джунгарского хомячка составила 16.7 мм²: в левом полушарии – 8.4 мм², а в правом – 8.3 мм² ($Z=2$, $p>0.05$). ДП передней конечности располагается как роstralнее (до 2.0 мм), так и каудальнее (до 2.0 мм) брегмального шва, латеральные границы находятся в пределах 3.0 мм. Пороги вызова ДО мышц передних конечностей варьируют в пределах от 15 до 30 мкА (среднее 17.57 ± 0.44 мкА; $n=171$). ДО мышц передних конечностей носят контралатеральный характер (в правом полушарии доля контралатеральных ответов составляет 84%, в левом – 88%), ипсилатеральные ответы наблюдаются значительно реже (в правом полушарии 12%, а в левом – 6%). Латентные периоды варьируют в диапазоне от 26 до 42 мс, максимальные пики наблюдаются в области от 32 до 36 мс (среднее 33.63 ± 0.89 ; $n=71$). У золотистого хомячка отмечены более высокие пороговые токи – 24.5 ± 1.1 мкА; $n=134$, а также более длительные латентные периоды – 34.7 ± 0.6 мс; $n=479$.

Также было обнаружено представительство задней конечности. Оно имеет небольшие размеры и располагается каудальнее брегмы у джунгарского хомячка и роstralнее брегмы у золотистого хомячка. Эти ДО были выявлены в небольшой части опытов и обычно они возникали в составе смешанных ДО, в связи с чем, самостоятельного ДП в моторном неокортексе джунгарского и золотистого хомячков, контролирующего данные мышечные группы, выделить не удалось. Пороговые токи варьировали от 15 до 30 мкА (среднее 25.01 ± 1.58 ; $n=5$) у джунгарского хомячка и 23.3 ± 2.7 ; $n=21$ – у золотистого. Зоны лицевых ДП в моторном неокортексе джунгарского хомячка занимают общую площадь – 21.4 мм² (12.1 мм² – в левом полушарии, 9.3 мм² – в правом полушарии). При микроstimуляции лицевых ДП наблюдались ответы вибрисс, верхнего века, верхней губы, нижней челюсти и ушной раковины у обеих видов животных. Одним из ДП лицевой мускулатуры является ДП вибрисс джунгарского хомячка, которое представлено на рис. 1.

Его площадь составляет в левом полушарии 3.8 мм², в правом – 2.2 мм² ($Z=0$, $p<0.05$). ДО вибрисс выявляются из областей до 1.5 мм спереди и до 2 мм сзади от брегмального шва и до 2.5 мм латеральнее сагиттального шва. Во всех опытах наблюдалось четкое преобладание ипсилатерального характера ДО вибрисс: в левом полушарии доля ипси- ДО составляет 76%, а в правом полушарии – 67%. Пороги вызова ДО вибрисс варьируют в диапазоне от 10 до 35 мкА (среднее 23.82 ± 0.56 мкА, $n=141$). ЛП ДО вибрисс находятся в области от 10 до 16 мс (12.65 ± 0.56 мкА, $n=80$).

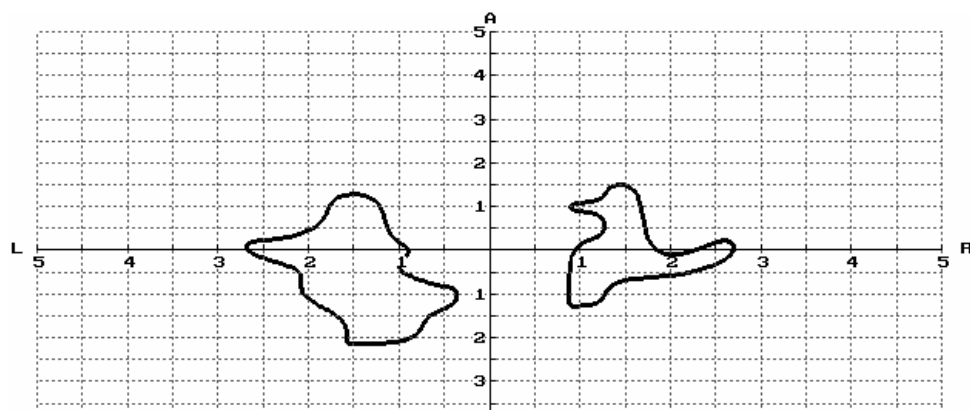


Рис. 1. Суммарная карта двигательных ответов вибрисс джунгарского хомячка

У золотистого хомячка пороговые токи находятся в том же диапазоне, среднее значение -24.20 ± 0.80 ; $n=132$, однако ЛП ДО значительно длительнее и находятся в диапазоне 10-40 мс, среднее 20.60 ± 0.50 мс; $n=204$. Межполушарной асимметрии в расположении ДП мышц верхней губы у золотистого хомячка обнаружить не удалось.

При исследовании моторного неокортекса наряду с ДО вибрисс были обнаружены ответы верхнегубных мышц (рис. 2). Зоны ДП верхней губы у джунгарского хомячка располагаются в правом полушарии до 1 мм ростральнее и до 2 мм каудальнее брегмального шва и до 2.5 мм латеральнее сагиттального шва. В левом полушарии это представительство располагается в области до 1.5 мм кпереди и до 1.5 мм кзади брегмального шва, латеральная граница доходит до 3.5 мм. Общая площадь ДП верхней губы составляет 4.1 мм² (в левом полушарии 2.3 мм², в правом - 1.8 мм²) ($Z=1$, $p<0.05$). Пороги вызова ответов верхней губы варьируют от 15 до 35 мкА (26.19 ± 1.02 мкА, $n=46$). ДО носили ипсилатеральный характер и выражались в поднимании верхней губы. ЛП ДО варьировали от 6 до 30 мс. Максимальное количество ЛП ДО укладывалось в промежутки от 10 до 11 мс и от 15 до 16 мс. Наличие двух максимальных пиков может свидетельствовать об участии в ДО двух групп губных мышц. У золотистого хомячка обнаружены более высокие пороговые токи ДО мышц верхней губы - 32.80 ± 3.20 мкА; $n=19$. ЛП ДО находились в таком же диапазоне, межполушарной асимметрии в расположении этого ДП обнаружено не было.

Представительство верхнего века. Это представительство у джунгарского хомячка располагается как ростральнее (до 1 мм), так и каудальнее (до 2 мм) брегмального шва, полушарии составляет 0.4 мм², в правом - 2.4 мм² ($Z=2$, $p>0.05$). Пороги вызова ДО мышц верхнего века варьируют в пределах от 5 до 35 мкА (среднее 25.83 ± 1.58 мкА, $n=18$). ВКМС в большинстве случаев вызывала ипсилатеральные ДО верхнего века по типу мигания. Аналогичные значения пороговых

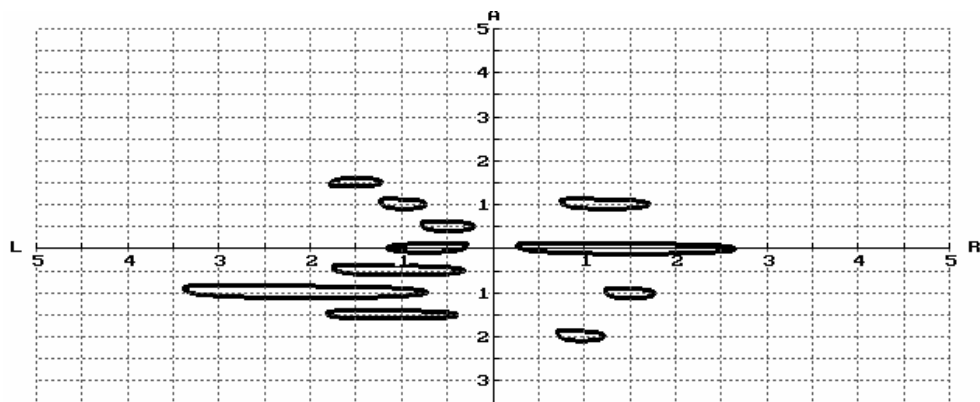


Рис. 2. Суммарная карта двигательных ответов мышц верхней губы

токов (22.50 ± 1.40 мкА; $n=58$) обнаружены и у золотистого хомячка. Кроме этого, в опытах на джунгарских хомячках приходилось наблюдать двигательные реакции нижней челюсти по типу открывания рта и девиаций, а также движения ушных раковин. Площадь ДП нижней челюсти в левом полушарии 2.0 мм², в правом – 0.3 мм² ($Z=2$, $p>0.05$). Пороги вызова ДП нижней челюсти составляют от 25 до 40 мкА (среднее 35.45 ± 1.71 мкА, $n=11$). Площадь ДП мышц ушной раковины в левом полушарии составляет 3.6 мм², в правом – 2.6 мм² ($Z=1$, $p<0.05$). Пороги вызова варьировали в пределах от 20 до 40 мкА (среднее 26.73 ± 0.73 мкА, $n=21$).

В данном исследовании представлены результаты по картированию моторного неокортекса джунгарского и золотистого хомячка. С помощью ВКМС выявлены локализация, общие границы и площади эфферентных зон в моторной коре, ответственных за работу лицевой и соматической мускулатуры. Оптимальные параметры ВКМС, используемые в наших опытах, в целом сходны с таковыми в опытах, проводимых на белой крысе и на белой мыши [3]. Смешанные ДО наблюдались при микроstimуляции ДП конечностей у обоих видов при большой интенсивности токов, а также при нахождении микроэлектродом на границе зон ДП или в области перекрытия ДП. Суммарные и индивидуальные карты ДП соматической и лицевой мускулатуры показывают довольно обширное перекрытие зон ДП конечностей у хомячков с вибриссными зонами. Это не было обнаружено в работах по картированию неокортекса белой мыши [3] и белой крысы [1]. Данные перекрытия могут быть связаны с относительно невысоким уровнем организации моторного неокортекса у данного вида грызунов. Косвенным доказательством этого факта могут служить аналогичные перекрытия, выявленные в неокортексе белой мыши на ранних этапах постнатального онтогенеза. Не исключается одновременное использование групп мышц, ДП которых перекрывается, в большинстве поведенческих актов. Как и в предыдущих работах по микроstimуляции моторного неокортекса белой мыши [3], так и в нашей работе наблюдалось явное преобладание ипсилатерального характера ДО лицевой мускулатуры. Такое пре-

обладание ипсилатеральных ДО лицевых мышц может отражать ранние этапы формирования кортикальной системы управления лицевой мускулатурой, как доминирующей над другими подкорковыми системами. Что касается соматических мышц, то ДО конечностей хомячков носили контрлатеральный характер, что характерно для большинства млекопитающих. Анализируя площади, особенности локализации и распределение ДП соматической мускулатуры, можно отметить, что ДП передних конечностей является самым обширным по площади и занимает практически всю область картирования в обоих полушариях. ДП задних конечностей по сравнению с ДП передних конечностей по площади намного меньше. Это наблюдалось и в работах по микростимуляции неокортекса белой крысы [1]. Возможно, это связано с участием передних конечностей не только в локомоции, но и в таких сложных двигательных актах как хватание, удержание пищи, умывание, рытье нор. Хомячки значительную часть жизни проводят в норах и не приспособлены к быстрому бегу, возможно, это также объясняет малую площадь ДП задних конечностей по сравнению с ДП передних конечностей.

При рассмотрении суммарных карт ДП лицевой мускулатуры в моторном неокортексе хомячков заметно, что зоны ДП вибрисс преобладают по площади над другими ДП и располагаются как ростральнее, так и каудальнее брегмы. Это, возможно, связано с ночным образом жизни обоих видов животных, где вибриссы, наряду с обонянием, восполняют малую эффективность зрительной системы, так как являются важным сенсомоторным аппаратом для обследования окружающей среды. ДО отдельных вибрисс наблюдались в единичных случаях, что говорит об отсутствии тонкой соматотопической организации двигательного контроля вибрисс со стороны моторного неокортекса джунгарского и золотистого хомячка. На фоне этого в неокортексе джунгарского хомячка наблюдается наличие больших по площади вибриссных ДП в левом полушарии.

Выводы

1. Исходя из изложенного, можно предположить, что корковая система регуляции движений вибрисс у данного представителя грызунов менее специализирована, в отличие от близких ему по происхождению крыс и мышей. Это может быть связано с малой, по сравнению с другими мышевидными грызунами, суточной двигательной активностью.

2. Варьирование ЛП ДО вибрисс и верхней губы у джунгарского хомячка в целом согласуется с диапазоном значений ЛП, полученных при микростимуляции неокортекса белой мыши [3], и указывает на существование преимущественно олигосинаптического характера связей кортикофугальных нейронов с ядром лицевого нерва. Промежуточными структурами для данных влияний могут выступать такие стволовые образования как красные ядра среднего мозга, ядра Кахаля и Даркшевича, ядра шва и мезэнцефалическое ядро тройничного нерва [5].

3. По данным анализа индивидуальных карт обнаружено, что точек вызова ДО вибрисс и верхней губы у джунгарского хомячка в левом полушарии достоверно больше, чем в правом полушарии. Площадь ДП вибрисс и верхней губы

на индивидуальных картах также, согласно критерию знаков, достоверно ($Z=1$, $p<0.05$) больше в левом полушарии. Следовательно, у джунгарского хомячка наблюдается межполушарная асимметрия расположения этих ДП, что ранее было обнаружено у белых мышей. Объясняют специализацию полушарий мозга белой мыши тем, что для более эффективного управления движением необходим только один лидирующий управляющий центр, а не два или несколько равноправных, которые, хотя и обеспечивают надежность выполняемой функции, но и конкурируя между собой, снижают экономичность работы системы. Специализацию двигательной коры полушарий белой мыши объясняют также малым весом тела, интенсивным обменом веществ, высоким уровнем пищевой и исследовательской активности зверька и, в связи с этим, необычайной важностью работы вибриссных и челюстных мышц. Как полагают, из-за этого и происходит большая централизация управления мышцами верхней губы и вибрисс у белой мыши в левом полушарии, а мышцами нижней челюсти - в правом [4].

4. Возможно, существенную роль в специализации полушарий сыграла и малая масса мышиноного мозга [6]. В пользу гипотезы о роли малой массы мозга в возникновении асимметрии расположения ДП у грызунов свидетельствует и сравнение фактов отсутствия этой асимметрии у золотистого хомячка, который имеет большую массу мозга, и наличия межполушарной асимметрии расположения лицевых ДП у джунгарского хомячка, обитающего в сходных экологических условиях и имеющего меньшую массу мозга.

Литература

1. Вольнова А.Б. Коровое управление движениями и его пластические изменения у взрослых и развивающихся белых крыс: автореф. дис.... докт. биол. наук. – СПб.: изд-во СПбГУ. –2003. – 40 с.
2. Есаков С.А., Худякова Н.А. Расположение двигательных представительств лицевой мускулатуры и мускулатуры конечностей в моторном неокортексе золотистого хомячка (*Mesocricetus auratus*): в сб. ст. Третьей междунар. науч.-практ. конф. Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине. – Санкт-Петербург, Россия. – СПб. : Изд-во Политехн. ун-та. – 2012. – Т. 2. – С. 22-25.
3. Проничев И.В. Морфофункциональная организация центральных систем управления лицевой мускулатурой у взрослых и развивающихся мышей. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Ижевск, Изд-во УдГУ. – 2000.
4. Проничев И.В., Ленков Д.Н. Межполушарная асимметрия моторного представительства лицевой мускулатуры в неокортексе белой мыши // Физиол. журн. СССР. – 1986. – Т. 72, № 10. – С. 1357-1363.
5. Фанарджан В.В., Манвелян Л.Р. Нейронные механизмы регуляции деятельности мимический мускулатуры // Мозг и поведение. – М., Наука. – 1992. - 240 с.
6. Худякова Н.А. Постнатальный онтогенез коркового контроля двигательных реакций белой мыши в норме и при депривации. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Ижевск: Изд-во УдГУ. – 2003.



ФОРМИРОВАНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ В МОТОРНОМ НЕОКОРТЕКСЕ СЕРОЙ МЫШИ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Худякова Н.А., Трапезникова Е.В., Городилова С.С.

Удмуртский госуниверситет,

Ижевск, Россия

whitemouse11@udm.ru

Введение

Ранее в нашей лаборатории были проведены острые опыты по изучению формирования рисунка двигательных представительств в онтогенезе у нелинейных белых мышат в возрасте от 5 до 20 дней после рождения [2]. В раннем постнатальном онтогенезе у белой мыши была обнаружена межполушарная асимметрия в расположении лицевых двигательных представительств, как и у взрослых нелинейных животных [1]. В ходе постнатального онтогенеза на нелинейной белой мыши были выделены критические периоды: 10 дней – появление двигательных ответов мышц верхней губы и 14 дней – установление дефинитивного характера межполушарной асимметрии, когда двигательные представления мышц верхней губы и вибрисс преобладают по площади в левом полушарии, а двигательное представительство мышц нижней челюсти – в правом [2]. В связи с чем появился вопрос уникальности явления становления межполушарной асимметрии в раннем постнатальном онтогенезе у белых мышей, поскольку у этих животных отсутствует пигмент не только в шерстном покрове, но и в радужке глаза (по этому альбиносы имеют плохое зрение).

С целью установления или неустановления факта наличия межполушарной асимметрии расположения двигательных представительств у мышей нами было проделано исследование на нелинейных мышатах серой окраски.

Материалы и методы

Проведено 33 острых опыта на нелинейных серых мышатах в возрасте 10, 15 и 20 дней обоего пола. Сроки проведения острых опытов были выбраны исходя



из критических периодов раннего постнатального онтогенеза белой мыши. Оперативные процедуры осуществлялись под общей и местной анестезией. В качестве общего наркоза использовали тиопентал натрия в дозе 60 мг/кг, который вводили внутривенно. Местная анестезия осуществлялась с помощью 0,5% новокаина 0,1 – 0,2 мл подкожно. После скальпирования животному обнажали череп, удаляли мышцы. При помощи хирургической иглы освобождали поверхность мозга от кости над зоной фронтальной и теменной области неокортекса. Для внутрикоровой микроstimуляции (ВКМС) использовали стеклянные микроэлектроды, заполненные 1,5М цитратом натрия и сопротивлением от 100 кОм до 1,5 МОм. Электроды погружали с помощью микроманипулятора в правое и левое полушария с шагом стимуляции 0,5мм. С учетом толщины коры, которая у 10-дневных мышат составляет 1,4–1,6мм, а у 20-дневных – 2,0–2,2мм, стимуляцию производили до глубины 1,0-2,0мм. Для стимуляции применяли короткие серии прямоугольных импульсов длительностью 0,3-0,4мс, частотой 300-400 имп./сек, по 7 импульсов в пачке, интенсивностью тока не более 80 мкА. Характер и локализацию двигательного ответа определяли посредством прямого визуального контроля. Индифферентным электродом служила металлическая пластинка площадью 0,5 кв. см, закрепляемая на хвосте мышонка посредством зажима через пропитанную физраствором прокладку.

В произведенных экспериментах изучалось изменение характера двигательных ответов и латентных периодов у нелинейных серых мышей в возрасте 10, 15 и 20 дней. Данные стимуляции обрабатывались с помощью компьютерной программы, в результате чего были построены вероятностные, суммарные и индивидуальные карты двигательных представительства в неокортексе мышат исследуемых возрастов.

Производились вычисления средних значений пороговых токов двигательных ответов (ДО) для различных групп мышц, а также ошибка среднего арифметического для соответствующих выборок мышат определенных возрастов. Достоверность различий между пороговыми токами ДО правого и левого полушарий была вычислена по критерию Вилкоксона. Достоверность различия площади двигательных представительства (ДП) оценивали с использованием критерия знаков Z и использованием данных индивидуальных карт.

Результаты и их обсуждение

При проведении ВКМС серой мыши в возрасте 10 дней получены двигательные ответы мышц передних и задних конечностей, аксиальной мускулатуры, челюсти, верхней губы, вибрисс и околоносовых мышц. ДО мышц передних конечностей присутствуют в обоих полушариях, как выше, так и ниже уровня брегмы, площадью 2,9 кв. мм в правом и 3,0 кв. мм в левом полушарии. ДО мышц задних конечностей также найдены в обоих полушариях, выше и ниже брегмы. Площадь этого представительства в правом полушарии составляет 2,6 кв. мм, а в левом – 2,8 кв. мм. Ответы аксиальной мускулатуры есть и в правом и в левом полушарии, выше и ниже уровня брегмы. Площадь этого представительства в правом полушарии составляет 1,2 кв. мм, в левом – 0,6 кв. мм.

Двигательные представления нижней челюсти также найдены в обоих полушариях, выше (ростральнее) и ниже (каудальнее) уровня брегмы, площадью 3,0 кв. мм в правом и 2,4 кв. мм в левом полушарии. ДО мышц верхней губы были найдены только в левом полушарии, выше и ниже уровня брегмы. Площадь этого представления составляет всего 0,2 кв. см (рис. 1). Двигательное представление вибрисс еще меньше по площади – 0,04 кв. мм и найдено только в левом полушарии ниже уровня брегмы.

Для ДО конечностей 10-дневной мыши также свойственна билатеральность, особенно в правом полушарии. В левом полушарии можно наблюдать небольшой процент контралатеральных ДО (7%). Что касается ДО лицевой мускулатуры, то у серой мыши в возрасте 10 дней все они носят исключительно билатеральный характер.

В результате ВКМС серой мыши в возрасте 15 дней получены ДО мышц передних, задних конечностей, аксиальной мускулатуры, челюсти, верхней губы, вибрисс, глаз, носа и хвоста. ДО мышц передних конечностей присутствуют как в правом, так и в левом полушарии, выше и ниже брегмы, площадью 3,7 кв. мм в правом полушарии и 3,3 кв. мм – в левом. ДО мышц задних конечностей также присутствуют в обоих полушариях, выше и ниже уровня брегмы. Площадь этого представления составляет в правом полушарии 2,9 кв. мм, в левом – 3,2 кв. мм. Двигательные ответы аксиальной мускулатуры найдены в правом и левом полушарии, выше и ниже брегмы, площадью 3,1 кв. мм в правом и 3,5 кв. мм в левом полушарии. Представительства нижней челюсти обнаружены также в обоих полушариях, выше и ниже брегмы, площадью 2,9 кв. мм в правом, 2,0 в левом полушарии.

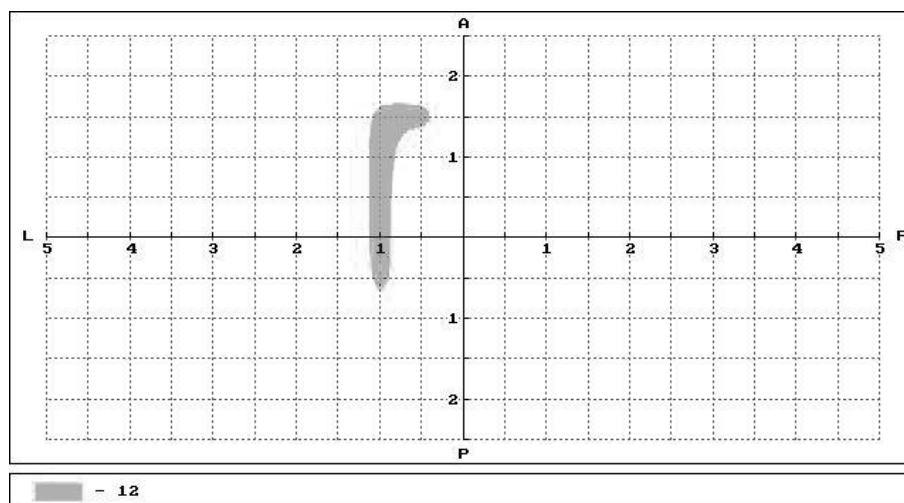


Рис. 1. Вероятностная карта расположения двигательного представления мышц верхней губы в моторном неокортексе 10-дневной серой мыши (1-2 – точки ДО, обнаруженные при картировании и совпадающие у одного или двух животных)

ДО мышц верхней губы у 15-дневной мыши найдены в обоих полушариях, выше и ниже уровня брегмы. По площади это представительство также намного больше, чем у 10-дневных животных – 2,6 кв. мм в правом и 1,9 кв. мм в левом полушарии. ДП вибрисс резко увеличивается по площади к 15-му дню постнатального развития и составляет 2,0 кв. мм в правом и 2,1 кв. мм в левом полушарии (рис. 2).

Для конечностей 15-дневной мыши билатеральность характерна в большей степени и составляет 78% в правом полушарии, 90% в левом. Для лицевой мускулатуры процент билатеральных ответов резко сокращается по сравнению с конечностями. Для верхней губы он составляет 38% в правом, 16% в левом полушарии. Для вибрисс – 11% билатеральных ДО в правом полушарии и 33% - в левом.

При помощи ВКМС у мышат 20-дней были найдены ДП мышц передних и задних конечностей, аксиальной мускулатуры, нижней челюсти, мышц верхней губы, вибрисс, носа, глаз, хвоста и ушных мышц. ДО мышц передних конечностей есть в обоих полушариях, выше и ниже брегмы, площадью 3,8 кв. мм в правом и 3,9 кв. мм в левом полушарии. Двигательные представительства задних конечностей также располагаются в обоих полушариях, выше и ниже уровня брегмы, площадью 4,1 кв. мм в правом полушарии и 4,4 кв. мм в левом. ДП аксиальной мускулатуры обнаружены в правом и левом полушарии, выше и ниже брегмы, общей площадью 3,0 кв. мм в правом полушарии и 3,3 кв. мм в левом. ДО мышц челюсти выявлены в обоих полушариях, выше и ниже брегмы, площадью 3,6 кв. мм в правом полушарии и 3,0 кв. мм в левом. Площадь ДП верхней губы в правом

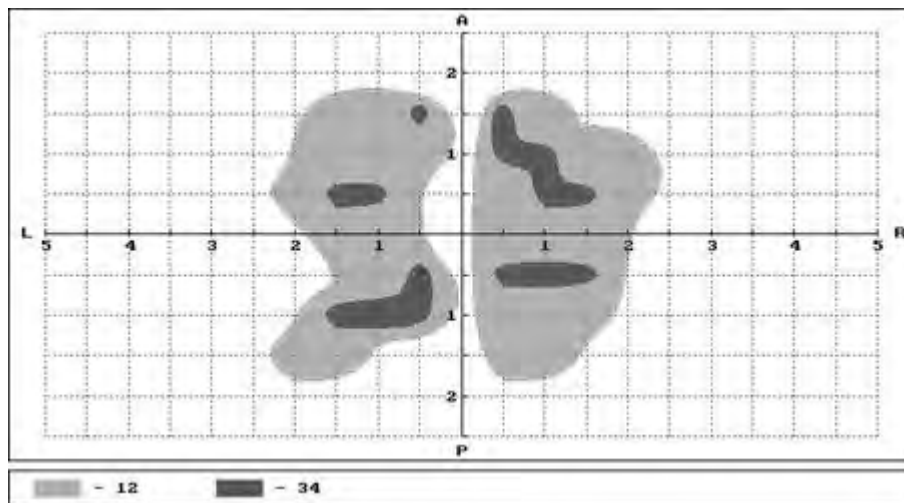


Рис. 2. Вероятностная карта расположения двигательного представительства мышц верхней губы в моторном неокортексе 15-дневной серой мыши (1-2 – точки ДО, обнаруженные при картировании и совпадающие у одного или двух животных, 3-4 – точки ДО, обнаруженные при картировании и совпадающие у трех или четырех животных)

полушарии составляет 3,1 кв. мм, а в левом – 2,2 кв. мм. Значительно увеличивается площадь ДП вибрисс у 20-дневных мышат. Оно составляет 3,7 кв. мм в правом и 3,8 кв. мм в левом полушарии, и располагается в обоих полушариях, выше и ниже брегмы (рис. 3).

У 20-дневных мышей наблюдается индивидуализация характера ДО для каждого отдельного представительства. Для передних конечностей характерно преобладание контралатеральных ответов. Для верхней губы, в основном, преобладают ДО билатерального характера – 84% в правом полушарии, 56% в левом. Кроме этого, есть небольшой процент ипси- и контралатеральных ДО. 10% ответов ипсилатерального характера наблюдаются в правом полушарии, 31% - в левом. 6% ответов контралатерального характера в правом полушарии, 13% - в левом. Для характера ДО вибрисс очевидны некоторые отличия между полушариями. В правом полушарии существует высокая доля билатеральных ДО – 57%, и не менее высокая доля контралатеральных ДО – 43%. В левом полушарии доля контралатеральных ДО снижается до 2%, а билатеральных ДО – до 42%. Зато преобладают ипсилатеральные двигательные ответы, которые составляют 56% в левом полушарии. Таким образом, можно говорить о том, что одновременно с взрослением животного происходит увеличение разнообразия его двигательного репертуара. К примеру, у мышат возраста 20 дней кроме ДП передних, задних конечностей, аксиальной и лицевой мускулатуры, можно обнаружить также весьма интересные представительства мышц век, ушных мышц и мышц хвоста.

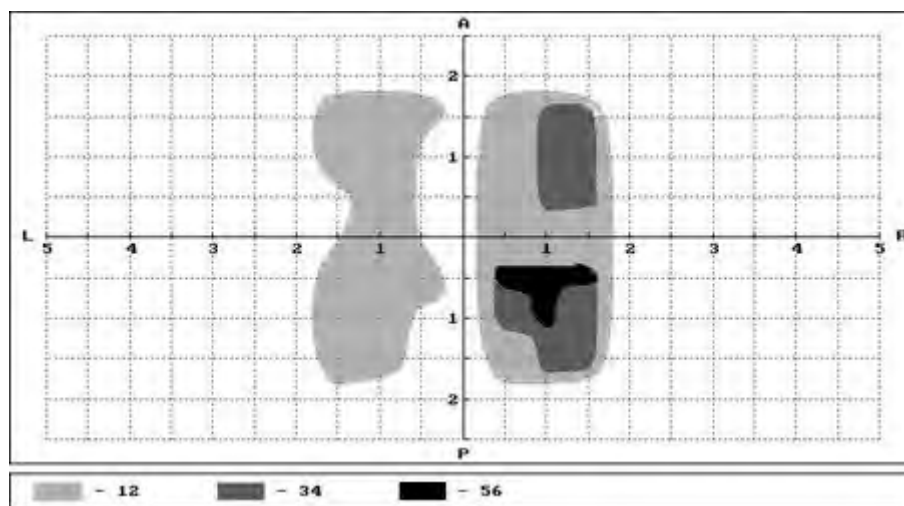


Рис. 3. Вероятностная карта расположения двигательного представительства мышц верхней губы в моторном неокортексе 20-дневной серой мыши (1-2 – точки ДО, обнаруженные при картировании и совпадающие у одного или двух животных, 3-4 – точки ДО, обнаруженные при картировании и совпадающие у трех или четырех животных, 5-6 – точки ДО, обнаруженные при картировании и совпадающие у пяти или шести животных)

Наблюдается тенденция асимметричного по площади расположения ДП вибрисс, которая не выходит на достоверный уровень значимости у мышат в возрасте 10, 15 и 20 дней ($Z=2$, $p>0,05$). В отношении остальных ДП судить о наличии межполушарной асимметрии также нельзя, так как, исходя из существующих данных, отличия площади этих представительства по полушариям не достоверны.

При изучении динамики пороговых токов у развивающихся серых мышей получен ряд данных, согласно которому можно утверждать, что в процессе онтогенеза происходит изменение их значений даже в пределах каждого отдельного представительства.

Средние значения пороговых токов передних конечностей у серых мышей в возрасте 10 дней составляют в правом полушарии $51,3\pm 0,9$ мкА ($n=11$), в левом $52,3\pm 0,6$ мкА ($n=11$). У 15-дневных мышат значения пороговых токов снижаются в правом полушарии до $32,4\pm 2,0$ мкА ($n=12$), в левом до $31,4\pm 2,1$ мкА ($n=12$). У мышат 20-дневного возраста средние значения пороговых токов становятся еще меньше и составляют $20,1\pm 1,3$ мкА ($n=10$) в правом полушарии, $24,7\pm 1,1$ мкА ($n=10$); межполушарные различия $p<0,01$ в левом. Таким образом, наблюдается линейное снижение пороговых токов передних конечностей в онтогенезе у серой мыши.

Средние значения пороговых токов задних конечностей у мышат 10-дневного возраста составляют в правом полушарии $54,5\pm 0,4$ мкА ($n=11$), в левом $53,2\pm 0,7$ мкА ($n=11$). У мышат 15 дней пороговые токи снижаются до $31,4\pm 2,5$ мкА ($n=12$) в правом полушарии, и до $32,0\pm 2,4$ мкА ($n=12$) в левом. У мышат 20-дневного возраста средние значения пороговых токов составляют $28,9\pm 1,8$ мкА ($n=10$) в правом полушарии и $32,7\pm 1,6$ мкА ($n=10$) в левом. То есть, в правом полушарии токи линейно уменьшаются.

Средние значения пороговых токов верхней губы у мышат возраста 10 дней составляют $48,3\pm 4,7$ мкА ($n=11$) в левом полушарии. В правом полушарии у мышат этой возрастной группы подобные ДО найдены не были. У животных 15-дневного возраста обнаружены ДП верхней губы в обоих полушариях. В правом значения пороговых токов составляют $23,3\pm 2,3$ мкА ($n=12$), а в левом полушарии – $20,0\pm 1,9$ мкА ($n=12$). У мышат возраста 20 дней также были найдены ДО губы в обоих полушариях. В правом значения пороговых токов составляют $27,5\pm 2,0$ мкА ($n=10$), в левом – $22,5\pm 1,4$ мкА ($n=10$). Наблюдается небольшой скачок средних значений токов у мышат 20-дневного возраста, только уже в обоих полушариях.

Средние значения пороговых токов вибрисс у мышат 10-дневного возраста составляют $35,0\pm 0,01$ мкА ($n=11$) в левом полушарии. В правом полушарии ДО вибрисс не найдены. У мышат 15-дневного возраста пороговые токи снижаются до $22,7\pm 2,2$ мкА ($n=12$) в правом и до $23,3\pm 1,7$ мкА ($n=12$) в левом полушарии. У животных 20-дневного возраста наблюдается резкий скачок пороговых токов вибрисс до $39,4\pm 3,0$ мкА ($n=10$) в правом полушарии, до $37,5\pm 2,1$ мкА в левом.

Средние значения пороговых токов челюсти мышей 10-дневного возраста составляют $54,1\pm 0,3$ мкА ($n=11$) в правом полушарии, $54,5\pm 0,3$ мкА ($n=11$) в левом. У мышат 15-дневного возраста пороговые токи снижаются до $24,3\pm 1,3$ мкА ($n=12$) в правом полушарии, и до $25,0\pm 2,7$ мкА ($n=12$) в левом. Снова наблюдается

небольшой скачок токов у 20-дневных мышей до $24,7 \pm 1,7$ мкА ($n=10$) в правом полушарии, и до $26,0 \pm 1,5$ мкА ($n=10$) в левом.

Средние значения пороговых токов аксиальной мускулатуры мышей 10-дневного возраста составляют в правом полушарии $47,8 \pm 2,5$ мкА ($n=11$), в левом $45,4 \pm 3,9$ мкА ($n=11$). У мышей 15-дневного возраста пороговые токи снижаются до $26,8 \pm 2,2$ мкА ($n=12$) в правом полушарии, до $36,9 \pm 2,7$ мкА ($n=12$; межполушарные различия $p < 0,01$) в левом. У животных 20-дневного возраста также наблюдается плавное снижение значений пороговых токов, которые в правом полушарии составляют $19,5 \pm 1,8$ мкА ($n=10$), а в левом $28,5 \pm 1,8$ мкА ($n=10$; межполушарные различия $p < 0,001$). Наблюдается линейное снижение средних значений пороговых токов ДО аксиальной мускулатуры.

Выводы

1. Необходимо отметить, что для многих двигательных представительства наблюдается плавное снижение средних значений пороговых токов. Это объясняется постепенным совершенствованием и специализацией моторного неокортекса, миелинизацией нервных волокон, усилением проводимости нервного возбуждения. Скачки пороговых токов, в основном, не очень высокие, наблюдаются у мышат только в возрасте 20 дней. Причиной этого может послужить формирование новых двигательных представительства в этот возрастной период, сопровождающийся усиленной дифференцировкой нервных клеток.

2. Межполушарная асимметрия в расположении лицевых двигательных представительства в моторном неокортексе серой мыши в раннем постнатальном онтогенезе не обнаружена в отношении ДП мышц верхней губы, вибрисс и ДП мышц нижней челюсти, что может свидетельствовать о большем вкладе зрения в процессы ориентации в пространстве у мыши серой окраски по сравнению с альбиносами.

Литература

1. Проничев И.В., Ленков Д.Н. Межполушарная асимметрия моторного представительства лицевой мускулатуры в неокортексе белой мыши // Физиол. журн. СССР. - 1986. - Т. 72, № 10. - С. 1357-1363.
2. Худякова Н.А., Проничев И.В. Функциональное созревание моторного неокортекса белой мыши в раннем постнатальном онтогенезе // Журн. эвол. биохим. и физиол. - 1998. - Т.34, № 6. - С.661-669.



ЛЕВОРУКОСТЬ И ПСИХИАТРИЯ

Чуприков А.П., Чуприкова М.А.

Национальная Медицинская Академия Последипломного Образования,
Киев, Украина
achuprikov@mail.ru

Введение

Со времен публикаций Кречмера врачи знают об определенной близости различных вариантов телесной конституции и предрасположенности к некоторым заболеваниям, например, пикники склонны к фазным расстройствам типа биполярного аффективного расстройства (ранее оно называлось маниакально-депрессивным психозом).

Рассматривая леворукость как вариант аномалии телесной конституции, или аномалию латеральной антропоизометрии человеческого организма, а самих носителей леворукости как увеличивающуюся часть человеческой популяции, в настоящем обзорном сообщении хотим проанализировать возможную коморбидность леворукости с некоторыми видами расстройств психики и поведения.

Еще в 1924 г. А.А. Капустин первым в русскоязычной литературе отметил, что среди леворуких детей возрастает число врожденных особенностей: черепных деформаций, косоглазия, задержки развития психики. Зарубежные авторы (Штейнер, Гантер, Гордон, Циен и др.) также говорили о высокой частоте у леворуких в сравнении с праворукими задержек развития речи, заикания, слабоумия, эпилепсии (цит. по Членову Л.Г, 1960). А. Лондон (1971) и Э.Г. Симерницкая (1985) сообщали о высокой частоте леворукости среди детей с гидроцефалией, наблюдавшихся в нейрохирургической клинике. М. Даниэлов (1973) утверждал, что среди родственников больных эпилепсией статистически достоверно возрастает число леворуких.

Исследований частоты леворукости непосредственно в психиатрической клинике известно немного. В 1953 г. Болин сравнивая частоту леворукости среди больных эпилепсией, страдающих психозами, олигофренией и шизофренией, обнаружил ее статистически достоверное преобладание именно при эпилепсии. Нами (Чуприков А.П., 1975) безвыборочному обследованию были подвергнуты 200 психически больных Московской психиатрической больницы №4. Контрольную группу составили 116 практически здоровых лиц. Количество леворуких сре-



ди больных достоверно превышало их число среди здоровых, за исключением группы музыкантов (22 чел.), в которой число лиц с измененным моторным доминированием (ИМД) не отличалось от опытной группы. В нозологическом плане ИМД чаще обнаруживалось среди больных эпилепсией и лиц с психопатоподобным поведением, и их было удивительно мало среди больных шизофренией. Уже тогда высказывалось предположение, что многие леворукие склонны переносить во внутриутробном периоде некую перинатальную энцефалопатию. Также мы обратили внимание на сообщение Дибба и Рида (1973) о том, что среди леворуких и амбидекстров достоверно по сравнению с правшами увеличивается число лиц, перенесших «стресс в родах», и число лиц, рожденных сравнительно пожилыми матерями. Позднее мы совместно С.Е. Казаковой (1987) подтвердили это и обнаружили, что среди луганских детей с разнообразной невротической симптоматикой увеличивается число леворуких, а среди последних достоверно преобладает число лиц с признаками гипоксии в родах, в частности, с обвитием пуповиной.

Коморбидность шизофрении и левшества также привлекала внимание специалистов. А.Е. Двирский (1976) опубликовал статью, в которой утверждал, что при обследовании больных шизофренией одной из крупных психоневрологических больниц обнаружено увеличение числа леворуких по сравнению с населением. К сегодняшнему дню можно напомнить о разных публикациях на эту тему, но все они страдают одним недостатком – обследованием выборок. Под нашим руководством Я.Е. Дерман (1976) обнаружил у леворуких больных шизофренией «психоорганическую симптоматику» и своеобразие течения заболевания, однако, работа не была завершена. Позже в 80-х годах в нашей клинике С.И. Михайленко для разрешения этого спорного вопроса использовал эпидемиологический метод (1982, 2010). Он обнаружил среди больных шизофренией и жителей из одного и того же района, что количество леворуких примерно одинаковое. Т.к. тогда он руководствовался МКБ-9, то в разработку группы больных вошли и шизоаффективные, и шизотипические расстройства, которые сегодня в МКБ-10 исключены из группы шизофрений. Т.е. возможно, что пересмотр материала С.И. Михайленко с позиций МКБ-10 дал бы еще более низкие показатели частоты леворукости при шизофрении. Пока что в известной нам литературе никто не воспользовался при изучении этого вопроса эпидемиологическим методом.

Еще одним достоинством работы С.И. Михайленко является то, что он провел тщательный психопатологический анализ клиники и особенностей течения заболевания у леворуких в сравнении с праворукими. Он обратил внимание на то, что у них наблюдается острое, порой с обильными признаками изменения сознания течение психоза, в котором галлюцинаторно-бредовый синдром тем не менее не достигал глубины синдрома Кандинского. При этом прогрессивность психоза была менее выраженной, чем у праворуких. Автор делает вывод, что шизофрения у леворуких напоминает периодический органический психоз, т.е., леворукость, как признак аномального строения мозга, не является predisposing фактором для возникновения процессуально-прогрессивного расстройства, каким является шизофрения, хотя и может сочетаться с ним.

Повторные исследования количества леворуких среди больных эпилепсией также убедительно продемонстрировали увеличение их числа по сравнению с правшами. В Армении доля леворуких в 2,5 раза, а синистральных (леворукие и амбидекстры) в 2,3 раза была выше, чем в населении (Гиноян А.М., Чуприков А.П., Тунян Ю.С., 1981, 2010). Близкие данные получены Е.Г. Чуприковой в Украине (2011), при обследовании детей и подростков, больных эпилепсией.

Т.И. Тетеркина (1987) изучала признаки функциональной асимметрии у 140 больных эпилепсией и группы практически здоровых лиц, в частности, моторные (рук и ног) и сенсорные (зрения и слуха) асимметрии. Было обнаружено, что в группе больных нарастала частота т.н. смешанных латеральных профилей, это происходило за счет сдвига в сторону симметрии и нарастания левых асимметрий. Пароксизмальные проявления эпилепсии и были более частыми и многообразными у больных со смешанным и левым профилем функциональной асимметрии и при этом в меньшей степени зависели от поражения конкретного полушария. Автор склоняется к мысли, что левые признаки асимметрии или симметрии моторных и сенсорных функций предрасполагают к возникновению и реализации эпилептической активности, а само заболевание ведет к еще большему нарушению функциональной асимметрии головного мозга.

С этими данными согласуются результаты исследования Е.Г. Чуприковой (2011), которая также обнаружила увеличение частоты прогрессивного типа течения эпилепсии у лиц с ИМД. У этих пациентов чаще обнаруживаются признаки органического дизонтогенеза с формированием психоорганического симптомокомплекса. Отмечался также своеобразный и значительный полиморфизм пароксизмальных расстройств, в структуре которых наблюдаются аффективные расстройства, различные галлюцинации (в ауре), нарушение схемы тела, дереализационно-деперсонализационные расстройства. Полиморфизм пароксизмов у синистральных и леворуких отличался от таковых у праворуких детей и подростков тем, что у них отсутствовал типичный стереотип усложнений стадий развития эпилептизации мозга и преобладали мультианализаторные расстройства.

Нами (Чуприков А.П., Чуприкова М.А., 2014) проанализированы результаты нозологической принадлежности психопатологических состояний, наблюдавшихся у 227 леворуких детей. Дети обследовались в течение 1999–2014 гг. в лечебно-реабилитационном центре «Психическое здоровье детей и подростков» г. Киева. Как видно из таблицы, число мальчиков более чем в 2 раза превышает количество девочек, что наблюдается также и в популяции леворуких в стране. В целом для всей этой группы характерными являлись более или менее выраженные признаки органического поражения головного мозга (без грубой неврологической симптоматики), которую клиницисты обычно относят к т.н. минимальной мозговой дисфункции. Среди симптомов, прежде всего, выделялись симптомы гиперактивности и дефицита внимания. Гиперактивность встречалась практически во всех нозологических группах, но более всего в группе с психоорганическим синдромом, возникшим в результате перенесенной гипоксической энцефалопатией (38,8%). В этой группе имела место задержка развития психики, речи, а также статокинети-

ки. Леворукие дети с аутизмом (18,1%) так же отличались суетливостью, активностью, задержкой развития речи. При этом обращала на себя внимание их склонность к общению, они не избегали смотреть в глаза близким и незнакомым людям. Эпилепсия с клинически выраженными пароксизмами наблюдалась сравнительно редко (9,7%), но с явным преобладанием у девочек. У детей и подростков всех упомянутых групп, а так же у детей с умственной отсталостью, нервными тиками, шизофренией на ЭЭГ почти всегда обнаруживались признаки эпилептизации именно левого полушария в виде очаговых проявлений комплексов пик-волна, так и статуса медленных волн во сне.

В сравнительном нейропсихологическом обследовании детей и подростков, больных эпилепсией, праворуких и синистральных (леворуких и амбидекстров) и здоровых лиц учитывались, кроме нейропсихологических показателей (в т.ч. ди-хотическое прослушивание) и ЭЭГ (Чуприкова Е.Г., Чуприкова М.А., 2014).

В группе больных в составе нейропсихологического синдрома были выделены несколько видов изменений: связанные с локализацией и латерализацией эпилептического очага, менее специфические, свойственные всем исследуемым группам в той или иной степени выраженности, и те, которые связаны конкретно с рукостью.

Нейропсихологический синдром у леворуких в большей мере проявлялся в расстройствах визуально-пространственного восприятия, активации и удержания внимания, речевых функций. По мере увеличения степени интеграции мозговых функций у леворуких больных увеличивалась дефицитарность распознавания и обработки информации по принципу «новое – известное», и последующего этапа – «рутинизация – алгоритмизация», которые являются качественными этапами формирования мозговых программ обучения. В целом дефицитарный синдром речевых функций и стратегий обработки информации у праворуких больных имел

Таблица

Частота расстройств психики и поведения среди леворуких детей и подростков

№ п/п	Расстройства	Мальчики		Девочки		Все	
		абс	%	абс	%	абс	%
1.	Психоорганический синдром	57	36,5	31	43,7	88	36,8
2.	Эпилепсия	11	7,1	11	15,5	22	9,7
3.	Умственная отсталость	12	7,7	3	4,2	15	6,6
4.	Нервные тики и логоневроз	9	5,8	-	-	9	4,-
5.	Шизофрения	8	5,1	5	7,0	13	5,7
6.	Аутизм	34	21,8	7	9,9	41	18,1
7.	Неврозы (в сочетании с депрессией и фобиями)	18	11,5	13	18,3	31	13,7
8.	Алалия (моторная)	7	4,5	1	1,4	8	3,5
	Итого	156	100	71	100	227	100

преимущественно локализацию в левом полушарии, а у леворуких – как в левом, так и в правом. При этом дефицит правополушарных функций был выражен в большей степени. Это явление было Е.Г. Чуприковой (2011) названо **интегративным дефицитарным межполушарным синдромом**. У синистральных больных правополушарный дефицитарный синдром максимально выражен у лиц с правосторонней латерализацией речи. Анализ преимущественной локализации нейрорпсихологических расстройств неспецифического характера (лобные, височные, нижнетеменные и теменно-затылочные доли мозга) показал, что это те отделы, в которых максимально представлены ассоциативные системы мозга. Они наиболее страдают у больных эпилепсией, как леворуких, так и праворуких. Но у леворуких эти системы страдают в большей степени, что облегчает вовлечение многих отделов мозга в патологический процесс и объясняет полиморфизм проявлений всех выявляемых болезненных состояний. У девочек в большей степени страдали лобные отделы, а у мальчиков – височные. Таким образом, смещение функции моторного доминирования при целенаправленных действиях, более частая правосторонняя латерализация речи у леворуких больных является компенсаторной перелатерализацией филогенетически более поздних и энергоемких мозговых функций под влиянием неблагоприятных условий развития плода. При этом они начинают конкурировать с типично правополушарными зрительно-пространственными функциями, подавляя их. В условиях заболевания такие интегративные дефицитарные межполушарные синдромы усиливаются, пополняя картину расстройств специфических составляющих, в генезе которых ведущую роль играют эпилептические и резидуально-органические очаги. Наиболее уязвимыми, с преобладанием прогрессивных форм течения эпилепсии, оказались лица с амбилатеральным представителем руки и речи, что, вероятно, свидетельствует о ведущей роли латеральных распределений мозговых функций в адаптации организма к различным влияниям внешних воздействий. Полученные результаты свидетельствуют о неоднозначности и многоуровненности организации и управления каждой из анализируемых мозговых функций. Существуют различные организации функций не только в плане структурной иерархии мозговых образований и вследствие этого особенностей их функционирования, но и многоуровневая консолидация интегративной деятельности мозга в ходе реализации жизнедеятельности организма и самореализации личности в условиях здоровья и болезни.

Процитированные данные находятся в согласии с мнением А.В. Семенович (1991): «Левшата – величайшие имитаторы и иллюзионисты. Внешне речь левшат выглядит великолепно, но попробуйте проверить у них фонематический слух, артикуляторные способности, спросите, что обозначает то или иное слово... - результат плачевный. Оказывается, они воспринимают, записывают и используют чужую речь глобально, целыми блоками, без ненужных подробностей».

Леворукость, как отражение атипичного строения и своеобразия внутримозговых связей, для практических психиатров уже давно должна бы стать указателем атипичности клинических проявлений и течения различных расстройств психики

и поведения у больных разного возраста (Чуприков А.П., 1987). К сожалению, пока что это не произошло. Хотя количество леворуких во всем мире стремительно растет и соответственно среди пациентов, нуждающихся в психоневрологической помощи, их также будет больше, чем ранее.

Почему количество леворуких в различных группах больных превышает аналогичные показатели среди здоровых лиц сегодня с уверенностью сказать нельзя. Но мы полностью согласны с мнением Э.Г. Симерницкой (1985): «... Наличие левшества (в том числе генетического) не предопределяет патологию психического развития, но облегчает ее возможность при неблагоприятных условиях, особенно в случаях ранних диффузных мозговых поражений». Более того, вероятно, что сама леворукость является следствием сбоя на каком-то этапе генетической программы развития мозга под влиянием тех же самых «ранних диффузных мозговых поражений» и приводит к ущербу в отдельных областях, в частности, в левой моторной зоне.

Тем не менее, повторяющиеся у разных авторов данные свидетельствуют, что леворукость как бы избирательно тяготеет к психопатологии органических поражений головного мозга и эпилепсии. Наше обследование практически здоровых леворуких так же показало, что у них, как и у больных, могут наблюдаться признаки эпилептизации именно левого полушария головного мозга. Т.е. можно допустить, что леворукость сопровождается изменением биоэлектрической активности головного мозга со склонностью к генерализации и субклиническими пароксизмальным разрядам. Это обстоятельство может предопределять и особые черты личности леворуких, известные психологам, и модифицировать привычную психопатологическую картину разных психиатрических нозологий. Становится понятным, почему в лечении леворуких пациентов желательным является применение противосудорожных средств, как фона, на который наслаивается то, или иное психотропное вещество, например, нейролептики, или транквилизаторы, или антидепрессанты. Данной статьей мы хотим лишний раз привлечь внимание психоневрологов к феномену леворукости с целью индивидуализации лечебно-оздоровительной практики, а также с надеждой, что она простимулирует развитие такого пока еще непопулярного направления психиатрии, как нейропсихиатрия.

Своеобразие психической деятельности леворуких естественно имеет отношение не только к психиатрии. В ходе научно-общественной кампании в защиту леворуких детей от переучивания, начатой в СССР еще в 1980 г., мы и другие авторы, такие, как А.М. Вейн, обращали внимание на то, что выдающиеся леворукие накапливаются в культуре, спорте, науке и политике. Т.е. леворукость в благоприятных условиях для индивида может влиять на развитие поразительных способностей и, вероятно, мы еще не раз будем свидетелями новых подвигов отдельных представителей «леворукого народа».

Вместе с тем канадцы Карен и Порак, проанализировав множество фактов и свидетельств, пришли к выводу, что в предшествовавшие 50 веков количество леворуких в населении не превышало 2,5–3%. Вероятно, эта цифра косвенно отражала влияние естественного отбора на популяцию в связи с известным своео-

бразием иммунного гомеостаза леворуких. В XX веке количество леворуких начинает стремительно возрастать: с 2,5–3% в начале века до 15–20% в некоторых странах в конце века. Не является ли это признаком того, что у землян начали изменяться латеральные антропофизиологические признаки, еще недавно считавшимися характерными для человечества как вида? Не увеличится ли в человечестве число лиц с «левой психикой» (Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н., 1994)? Если этот процесс продолжится, будет ли это положительным явлением для качества здоровья и выживания популяции? К сожалению, на эти вопросы пока нет ответа.

Литература

1. Гинойн А.М., Чуприков А.П., Тунян Ю.С. Некоторые особенности латерального фенотипа практических здоровых и больных эпилепсией армян. // Латеральность населения СССР в конце 70-х и начале 80-х годов. К истории латеральной нейропсихологии и нейропсихиатрии. - Донецк. - 2010. - С. 33-51.
2. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Левши. - М.: Книга. - 1994. - 231 с.
3. Михайленко С.И. Клинико-прогностические особенности дизонтогенеза у леворуких в доманифестном периоде шизофрении: Леворукость у детей и подростков.- М.: 1987. - С. 116-120.
4. Михайленко С.И. Леворукость как фактор атипизации течения шизофрении: в кн. Латеральность населения СССР в конце 70-х и начале 80-х годов. К истории латеральной нейропсихологии и нейропсихиатрии. - Донецк. - 2010. - С. 101-102.
5. Семенович А.В. Эти невероятные левши. Практическое пособие для психологов и родителей. - М.: изд-во МГУ. - 1991. - 93 с.
6. Симерницкая Э.Г. Мозг человека и психические процессы в онтогенезе. - М.: изд-во МГУ. - 1985. - 190 с.
7. Членов Л.Г. Леворукость: БМЭ. - 1960. - Т. 15, - С. 305-306.
8. Чуприков А.П. Особенности моторного доминирования у психически больных // В Кн.: Нервно-психические расстройства экзогенно-органической природы. - -М.: Труды МИП. - Т. 71. - 1975. - С. 209-218.
9. Чуприков А.П. Антропоизомерия и охрана здоровья леворуких: Леворукость у детей и подростков. - М. -1987. - С. 7-13.
10. Чуприков А.П., Казакова С.Е. Частота и клиническая характеристика неврозов у леворуких детей в условиях переучивания: Леворукость у детей и подростков. - М. - 1987. - С. 90-100.
11. Чуприков А.П., Гнатюк Р.М., Чуприкова М.А. Асиметрія мозку та ліворукість. - Київ : КММ. - 2011. - С. 139.
12. Чуприков А.П., Волков Е.А. Мир леворуких. - Киев. - 2008. - С. 86.
13. Чуприкова Е.Г. Патопсихологические и нейропсихологические особенности эпилепсии у детей и подростков: автореф. канд. дис. - Харьков. - 2011.
14. Lonton A.P. Hand preference in children with myelomeningocele and hydrocephalus // Devel. Med. Child Neurol. - 1971. - V. 18.

ОСОБЕННОСТИ ТВОРЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ ЛЕВОРУКИХ СТАРШЕКЛАССНИКОВ С НАРУШЕННЫМ СЛУХОМ

Шарова С.С.

ГБОУ КМБ № 4 СП Школа «Центр на Павелецкой», Москва, Россия
svsergsh@rambler.ru

В последние годы в научной среде и околонаучной среде увеличивается интерес к творческим способностям людей, т.к. креативность требуется и в учебе, и в работе, и в жизни. При этом часто леворуким людям приписываются более высокие творческие способности, в то время, как праворуким – более высокие способности к логическому анализу. В современной психологической литературе содержится большое количество исследований творческого мышления леворуких людей [1,2,3,4,7,9]. Так, например, многими авторами у леворуких людей отмечаются более высокие способности к творчеству [4], более высокое качество выполнения ими интеллектуальной деятельности [6] по сравнению с их праворукими сверстниками. Также существует большое количество литературы, посвященной изучению особенностей развития творческого мышления у лиц с нарушенным слухом, где отмечается возможность достижения ими достаточно высокого уровня творческого мышления к подростковому возрасту [3,7].

Вместе с тем особенности творческого мышления при сочетании нарушения слуха и леворукости в современной психологической литературе практически не освещаются. При этом по данным многолетних наблюдений автора [12] количество леворуких с нарушенным слухом составляет в среднем 10% от общей выборки лиц с нарушенным слухом.

Целью проведенного исследования было определение особенностей творческого мышления у леворуких старшеклассников с нарушенным слухом в сравнении с учащимися с сохранным слухом.

Характеристика испытуемых

Эмпирическое исследование уровня творческого мышления учащихся старших классов с нарушенным слухом было проведено в 2002–2014 гг. на базе СП Школа «Центра на Павелецкой» г. Москвы, специальной (коррекционной) школы

II вида республики Марий-Эл. В экспериментальную группу вошли 378 человек: 194 неслышащих и 184 слабослышащих учащихся в возрасте от 15 до 21 года. У учащихся с нарушенным слухом есть пролонгированность обучения в начальной и средней школе в связи с нарушением слуха, поэтому школу они оканчивают обычно в 19–21 год. Контрольную группу составили 136 учащихся: старшеклассники общеобразовательной школы № 996 города Москвы, студенты 1 курса МАИ, 1–2 курса Медицинского училища.

Методы исследования

1. Для выявления ведущей руки использовался модифицированный автором статьи тест М. Аннет, А.П. Чуприкова «Тест на выявление ведущей руки» [12].

2. Для исследования уровня творческого мышления использовался субтест Е. Торренса «Неполные фигуры», модифицированный Е.А. Сошиной и Е.Г. Речицкой [7]. Тест диагностирует уровень творческого мышления учащихся. Художественный уровень в тесте не оценивается. Оценивается название каждого рисунка: абстрактное, конкретное.

3. Для исследования уровня вербальной креативности использовался тест Е. Торренса, модифицированный Е.Г. Речицкой и Е.А. Сошиной [7].

Для обработки данных использовалось среднее арифметическое по каждой выборке. При обработке данных применялись методы математической статистики: параметрический метод оценки достоверности по t-критерию Стьюдента для независимых выборок, коэффициент корреляции Пирсона; непараметрический критерий независимости ХИ².

Предварительно было проведено исследование старшеклассников с помощью модифицированного автором статьи теста М. Аннет, А.П. Чуприкова на выявление ведущей руки [12]. По результатам теста испытуемые были разделены на 3 группы: «леворукие», «праворукие», амбидекстры». Результаты предварительного обследования приведены в табл. 1.

Творческое мышление леворуких учащихся

Основное содержание работы было посвящено исследованию творческого мышления и вербальной креативности леворуких и праворуких учащихся с нарушенным слухом. Как видно из рис. 1, уровень творческого мышления леворуких

Таблица 1

Количество обследованных с различным соотношением состояния слуха и ведущей руки, в процентах от всех обследованных

Состояние слуха	Праворукие	Леворукие	Амбидекстры	Всего человек
Нормально слышащие	86%	6%	8%	136
Слабослышащие	81%	9%	10%	184
Неслышащие	74%	11%	15%	194

учащихся выше уровня праворуких и амбидекстров, причем с уменьшением степени потери слуха увеличивается разница между результатами. В группе «праворукие» уровень творческого мышления также повышается в зависимости от сохранности слуховой функции, однако это повышение такое большое, как в случае с группой «леворукие». У амбидекстров картина немного отличается: лучшие результаты показали неслышащие учащиеся, затем слышащие, слабослышащие амбидекстры показали самые низкие результаты.

Исследование уровня творческого мышления у обследуемого контингента выявило статистически достоверное (при $p < 0,01$), превышение показателей творческого мышления у леворуких учащихся по сравнению с их праворукими сверстниками.

На рис. 2 приведены образцы рисунков леворуких и праворуких испытуемых.

Из рис. 2 видно, что характер дополнений фигур у леворуких и праворуких испытуемых имеет различия. И у леворуких, и у праворуких есть стандартные рисунки, оцениваемые в 0 баллов. Однако, у леворуких учащихся в процентном отношении количество сюжетных картинок выше, чем у праворуких. У половины праворуких испытуемых была отмечена шаблонность изображений. В то время, как у леворуких учащихся наблюдался большой разброс в показателях, при этом количество сюжетных картинок было в процентном отношении больше, чем у их праворуких сверстников. При внешне одинаковых картинках леворукие учащиеся чаще, чем их праворукие сверстники, использовали в названии рисунков аб-

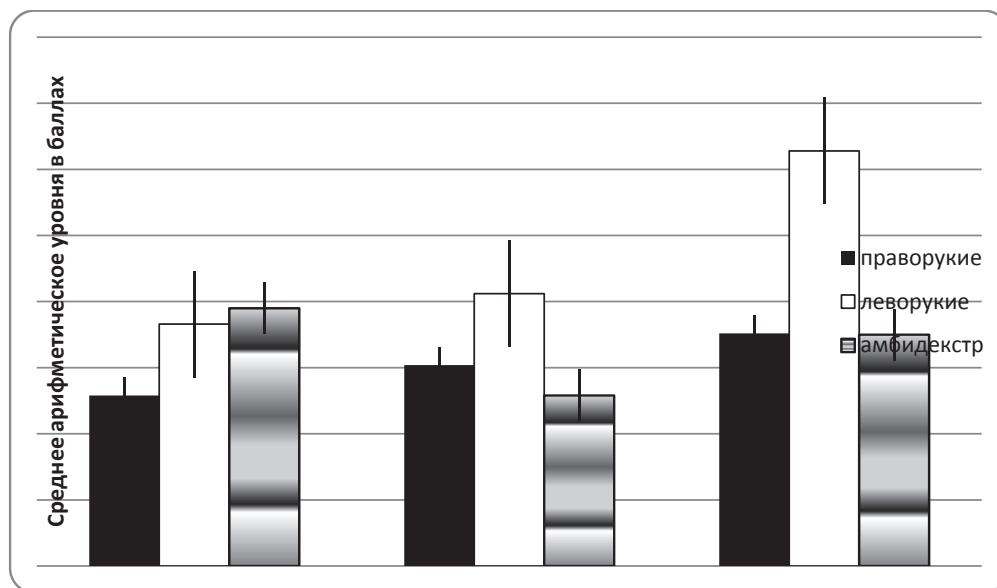


Рис.1. Уровень творческого мышления (по тесту «Дополни рисунок») у учащихся с разной степенью сохранности слуха

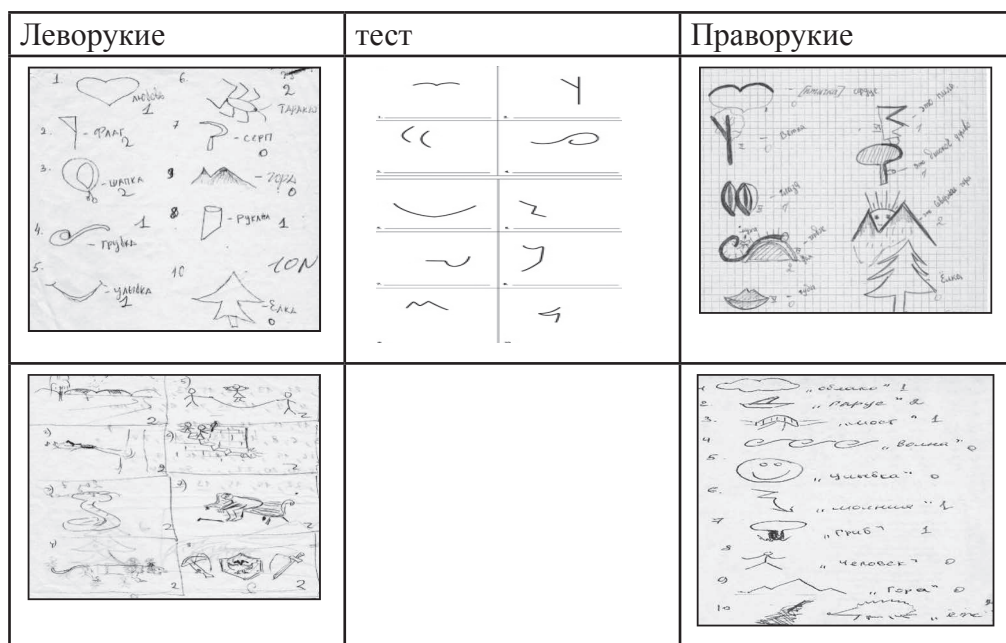


Рис. 2. Образцы рисунков леворуких и праворуких учащихся с нарушенным слухом

страктные понятия, у праворуких учащихся подписи к рисункам в большинстве случаев обозначали конкретные предметы или человека.

Вместе с тем полученные результаты позволяют отметить наличие слабой положительной корреляции ($r = 0,111$) между ведущей рукой и уровнем творческого мышления. Эти данные указывают на то, что уровень творческого мышления имеет тенденцию к возрастанию у леворуких. При этом полученные данные позволяют отметить отсутствие связи ($r = -0,014$) между состоянием слуха и уровнем творческого мышления. Проведение сравнительного исследования уровней творческого мышления у леворуких и праворуких учащихся в выборках «учащиеся с сохранным слухом» и «учащиеся с нарушенным слухом» выявило статистически достоверное ($p < 0,05$, $p < 0,01$) превышение уровня творческого мышления у леворуких учащихся в обеих выборках по сравнению с их праворукими сверстниками. Вместе с тем сравнительное исследование праворуких учащихся с нарушенным и сохранным слухом, затем леворуких учащихся с сохранным и нарушенным слухом показало отсутствие статистически достоверных различий между уровнями творческого мышления у праворуких с нарушенным слухом по сравнению с праворукими с сохранным слухом. Однако были выявлены статистически значимое ($p < 0,05$) превышение уровня творческого мышления у леворуких учащихся с сохранным слухом по сравнению с леворукими с нарушенным слухом.

Вербальная креативность леворуких учащихся

Результаты исследования уровня вербальной креативности приведены в рис.3. На этом рисунке видно, что у амбидекстров уровень вербальной креативности выше, чем у леворуких и праворуких учащихся. Самые высокие показатели отмечены у амбидекстров, самые низкие – у праворуких испытуемых. На рисунке прослеживается зависимость уровня вербальной креативности от состояния слуха и связанного с ним уровня развития речи: чем менее нарушен слух, тем лучше развита словесная речь, соответственно – тем больший уровень вербальной креативности.

Исследование уровня вербальной креативности у обследуемого контингента не выявило статистически достоверных различий между праворукими и леворукими учащимися. Также не было выявлено достоверной связи ($r = -0,022$) между уровнем вербальной креативности и ведущей рукой. Вместе с тем полученные данные позволяют отметить наличие отрицательной корреляции ($r = -0,632$) между ведущей рукой и уровнем вербальной креативности. Эти данные показывают, что уровень вербальной креативности снижается с возрастанием степени потери слуха и связанного с ней уровня развития речи. Сравнительное исследование уровня вербальной креативности в выборках «учащиеся с сохранным слухом» и «учащиеся с нарушенным слухом» не выявило статистически значимых различий между праворукими и леворукими учащимися в обеих выборках. При сравнительном исследовании учащихся с нарушенным слухом и учащихся с сохранным слухом по параметру «ведущая рука» не было выявлено статистически значимых различий между праворукими учащимися с нарушенным слухом и праворукими

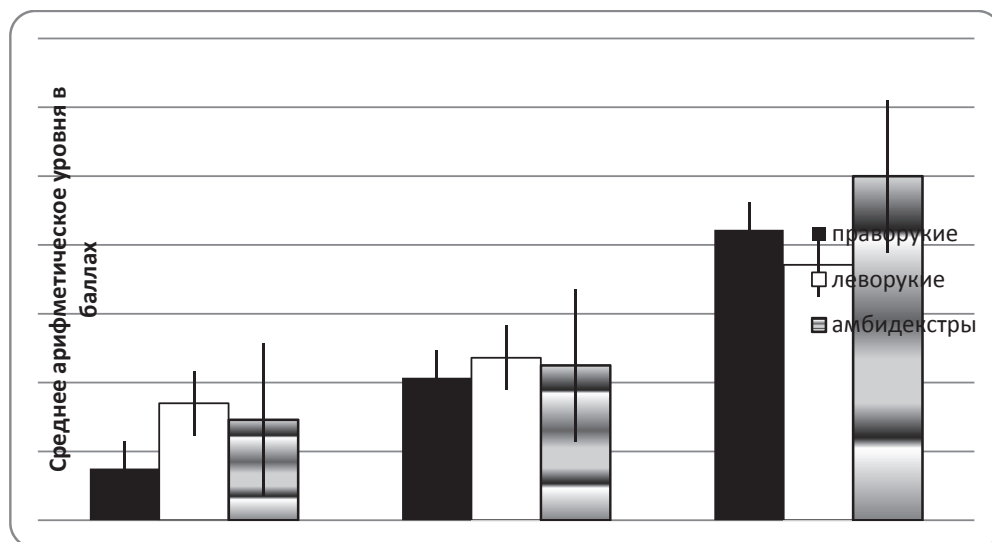


Рис. 3. Результаты исследования уровня вербальной креативности у испытуемых с разной мануальной асимметрией

учащимися с сохранным слухом. Аналогичные результаты были получены и при сравнительном исследовании леворуких учащихся с нарушенным слухом и леворуких с сохранным слухом.

Исследование уровня вербальной креативности показало, что данный тест представлял наибольшую трудность для учащихся с нарушенным слухом. При большом значении имело развитие их связной речи. В большинстве случаев они отказывались выполнять часть заданий теста (чаще всего возникали затруднения с 3-м и 4-м заданиями, где нужно было расшифровать аббревиатуры и придумать предложения, состоящие из 4-х слов, начинающихся с букв М, П, В, А и З, К, Д, Н). В ходе выполнения тестирования на вербальную креативность праворукие и леворукие учащиеся писали слова, относящиеся к их непосредственной деятельности, к тому, что их окружает. При выполнении одного и того же тестового задания праворукие давали большее количество шаблонных ответов, чем их леворукие сверстники. В задании на продолжение слова праворукие писали большее количество слов, чем леворукие. Однако в задании на придумывание слов с окончанием леворукие учащиеся написали большее количество слов, чем их праворукие сверстники. При составлении предложений из слов леворукие учащиеся писали более развернутые и интересные предложения, чем их праворукие сверстники. При этом в большинстве случаев в предложениях леворуких учащихся наблюдалось какое-нибудь действие, праворукие учащиеся в большинстве случаев ограничивались перечислением предметов. Задания с расшифровкой аббревиатур многие учащиеся с нарушенным слухом отказывались делать. При этом был явно виден их страх не справиться с заданием. При расшифровке аббревиатур учащимися было выявлено стереотипное восприятие и праворуких, и леворуких: в большинстве случаев они вспоминали известные стереотипные определения (НПБ – национальная ... безопасность; НЛО – неопознанный летающий (летательный) объект; МУГ – Московский (привязка к городу, в котором живут) университет). При этом леворукие учащиеся расшифровывали аббревиатуры более оригинально по сравнению с их праворукими сверстниками. В определениях в праворуких учащихся было много слов с отрицанием «не», у леворуких – в основном синонимы без «не».

Выводы

1. Выявлен статистически значимый более высокий уровень невербальных показателей творческого мышления у леворуких учащихся, как с сохранным, так и с нарушенным слухом. У леворуких учащихся были отмечены особенности выполнения тестов: они в целом дополняли фигуры более оригинально, в их рисунках чаще присутствовал сюжет, несмотря на то, что рисунки часто были схематическими. Ведущее место в рисунках леворуких учащихся принадлежало изображению человека. Подписи к рисункам в большинстве случаев обозначали абстрактные явления. У праворуких были другие особенности: они часто рисовали абстрактные узоры, буквы, отдельные фигуры; ведущее место в их рисунках принадлежало изображению животных. Подписи к их рисункам в большинстве случаев обозначали конкретные предметы, редко – явления.

2. Различия в вербальных показателях между праворукими и леворукими учащимися не выявлены. Вместе с тем было замечено, что у леворуких учащихся лучше получались задания с составлением слов, оканчивающихся на определенные сочетания букв, в то время, как праворукие учащиеся лучше справлялись с заданиями на написание слов, начинающихся на определенные сочетания букв.

Литература

1. Безруких М.М. Леворукий ребенок в школе и дома. М.:Вентана-Графф, 2007.- 240 с.
2. Бехтерева Н.П. Магия мозга и лабиринты жизни. М.-СПб.: Сова, 2007.- 400 с.
3. Богданова Т.Г. Особенности словесно-логического мышления глухих и слабослышащих старшеклассников /Т.Г.Богданова, Е.В.Голенева //Вопросы теории и практики сурдопедагогики. Межвузовский сборник научных трудов. Вып.2/ Отв. ред. Батов Г. Н. - М.: РИД «Альфа» МГОПУ, 2001. - С. 8-13.
4. Будыка Е.В., Зуева Е.А. Некоторые характеристики познавательных процессов лиц, различающихся латерализацией моторных и сенсорных функций // Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. Экспериментальные и теоретические аспекты нейропластичности Материалы Всероссийской конференции с международным участием. -М.: Научный мир, 2010.- 654 с.(с.104-107).
5. Визель Т.Г. Основы нейропсихологии: учеб. для студентов вузов.- М.: АСТА-стрель Транзиткнига, 2005.- 384 (16) с.
6. Леутин В.П., Николаева Е.И. Функциональная асимметрия мозга. Мифы и действительность.- СПб: Речь, 2008.-368 с.
7. Речицкая Е.Г., Сошина Е.А. Развитие творческого воображения младших школьников. М.: «Владос», 2002. -128 с.
8. Семенович А.В. Эти невероятные левши. М.: Генезис, 2008.-319 с.
9. Е. Е. Туник. Психодиагностика творческого мышления. Креативные тесты. - СПб.: Изд-во «Дидактика Плюс», 2002. – 4 с.
10. Фингелькурц Ан.А. и Ал. А. Межполушарная асимметрия мозга, интеллектуальная одаренность и близнецы // Вопросы психологии. 2000. № 5.
11. Хомская Е. Д. Х Нейропсихология: 4-е издание. - СПб.: Питер, 2005. - 496 с.
12. Шарова С.С. Влияние леворукости на интеллектуальное развитие обучающихся с нарушенным слухом. //Казанская наука. 2012. №4. - С.370-373.

ОЦЕНКА МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ ПО ДАНЫМ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Якупов Э.З., Овсянникова К.С.

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет
Казань, Россия

Введение

Функциональная асимметрия полушарий головного мозга является доказанным фактом. Данное положение особенно ярко проявляется при патологическом воздействии на структуры одного из полушарий, в частности, при развитии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Накоплен большой материал по клиническому описанию ишемии в правом и левом каротидных бассейнах. В последнее время большое внимание также стало уделяться особенностям нарушений вегетативного гомеостаза, поскольку отклонения, возникающие в регулирующих отделах вегетативной нервной системы (ВНС), предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и могут быть предикторами неблагоприятного исхода пациента [3]. Вариабельность ритма сердца (ВРС) отражает состояние вегетативного гомеостаза и помогает оценить степень напряжения адаптационных механизмов, поэтому метод исследования ВРС является актуальным для уточнения прогноза у пациентов с ОНМК [5].

Цель работы – выявить особенности межполушарной асимметрии с учетом нарушения показателей вегетативного гомеостаза на основе спектрального анализа показателей вариабельности ритма сердца у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Испытуемые и методы

В исследование было включено 36 пациентов в остром периоде ОНМК по ишемическому типу (далее ишемический инсульт, ИИ) в каротидном бассейне по данным МРТ, сроком развития ишемии не более 3 дней. Возраст пациентов в среднем составил $65,0 \pm 7,4$ лет. Количество мужчин составило 44 % (16 человек), женщин 56% (20 человек).

Критериями исключения из исследования стали: прием бета-блокаторов, блокада ножек пучка Гиса, постоянная форма мерцательной аритмии, установленный кардиостимулятор, тяжелая сопутствующая патология, возраст менее 45 и более 75 лет.

Основываясь на клинических и нейровизуализационных данных (МРТ головного мозга) пациенты были распределены на две группы, приблизительно сопоставимые по полу и возрасту, в зависимости от локализации очага поражения: первая группа с ОНМК в левом каротидном бассейне (ЛКБ) – 19 человек (53%), вторая группа – в правом каротидном бассейне (ПКБ) – 17 человек (47%). Гипертоническая болезнь II-III степени отмечалась у 92% обследованных.

Всем пациентам проводилась базисная терапия ишемического инсульта (профилактика и лечении отека мозга, гемодилуция, коррекция нарушений витальных функций и гомеостаза, предупреждение осложнений).

Сопоставление полученных результатов осуществлялось по темпам регресса общемозговой и очаговой симптоматики (NIHSS), а для оценки динамики функционального состояния ВНС использовался метод исследования variability ритма сердца при помощи аппарата «ВНС-спектр» (Нейрософт).

Исследование variability сердечного ритма осуществлялось на 3 и 15й день от развития инсульта по коротким записям: ЭКГ и пневмограмма (ПГ) регистрировались в течение 6 минут в положении больного лежа на спине в покое, в состоянии бодрствования в тихой затемненной комнате, после 15 мин адаптации, натощак в утреннее время

При спектральном анализе ВРС анализировались следующие показатели: T_r , ms^2 – общая мощность спектра ВРС, интегральный показатель, характеризующий воздействие как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; LF , ms^2 – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – отражает активность симпатических механизмов регуляции; HF , ms^2 – мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц) – маркер вагусных влияний; VLF , ms^2 – мощность в диапазоне очень низких частот (0,00–0,04 Гц) – отражает гуморально-метаболические и центральные эрготропные влияния,

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения результатов при первом и втором исследовании использовался статистический критерий Вилкоксона (W-критерий). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Основные результаты исследования variability ритма сердца у пациентов с ИИ представлены в табл. 1.

При изучении полученных данных на первый план выступает разница в значениях показателей ВРС в зависимости от сторонности ишемического повреждения.

При локализации инсульта в правом каротидном бассейне отмечается более выраженное (по сравнению с ЛКБ) снижение variability ритма сердца, что

Таблица 1

Динамика спектральных показателей ВРС у пациентов с ОНМК в левом и правом каротидных бассейнах

	СРОКИ ИССЛЕДОВАНИЯ	ПАРАМЕТРЫ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА			
		LF, мс ²	HF, мс ²	VLF, мс ²	TP, мс ²
ЛКБ	3 день	235±32,4	88,4±7,9	854±31,8	342±34,8
	15 день	244±34,1*	78,6±7,8*	702±28,1*	321±37,7*
ПКБ	3 день	187±33,2	61,5±7,6	873±32,0	294±36,4
	15 день	155±31,8*	41,2±8,0*	1321±32,5*	268±27,1*

* $p < 0,05$ при сравнении с 1 исследованием (W-критерий)

выражается в уменьшении общей мощности спектра (TP). Также при правостороннем ИИ было зафиксировано более значительное уменьшение показателя HF, отражающего вагусные влияния на модуляцию сердечного ритма. Указанные особенности были выявлены как при первом обследовании, так и на 15-й день от развития ОНМК ($p < 0,05$) и свидетельствуют о более низких адаптационных резервах пациентов с ИИ справа и, возможно, о худшем прогнозе. Полученные результаты согласуются с данными литературы и других исследований [2, 6, 7, 8].

До сих пор остается не до конца изученной природа очень низких частот (VLF). Предполагается, что данный показатель отражает гуморально-метаболические и центральные эрготропные влияния [3]. В настоящем исследовании было выявлено увеличение доли указанных частот в модуляции сердечного ритма при развитии ИИ, особенно при его локализации в ПКБ. Вероятно, это связано с переходом регуляции сердечного ритма с рефлекторного на более низкий, гуморально-метаболический уровень, не способный быстро обеспечивать гомеостазис.

При первичном обследовании некоторых пациентов обратил на себя внимание следующий факт: при сопоставимом по тяжести неврологическом дефиците по шкале NIHSS у пациентов с ИИ в правом и левом каротидных бассейнах именно при правостороннем поражении отмечалось более выраженное снижение общей мощности спектра (TP) (табл. 2). Данное наблюдение адекватно для нетяжелого течения инсульта, при котором балл по NIHSS не превышает 10 и лишней раз подтверждает тесную связь структур правого полушария с регулирующими отделами вегетативной нервной системы [1, 4].

Выводы:

1. У пациентов с ишемическим инсультом в правом и левом каротидном бассейнах отмечается разница в течении заболевания, которая обусловлена не только общемозговой и очаговой симптоматикой, но и особенностями нарушения вегетативного гомеостаза.

2. Более значительное снижение variability ритма сердца (уменьшение показателя общей мощности спектра) выявляется при ОНМК в ПКБ, причем как

Таблица 2

Соотношение балла NIHSS и показателя TP у пациентов на 3-й день после развития ОНМК по ишемическому типу

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ	БАЛЛ ПО NIHSS	TP (ОБЩАЯ МОЩНОСТЬ СПЕКТРА)
ЛКБ	8,8±1,20	342±21,7
ПКБ	8,7±1,08	294±36,4

на третий, так и на 15-й день от развития инсульта ($p < 0,05$).

3. Несмотря на сопоставимый неврологический дефицит (при NIHSS < 9), у части пациентов с ИИ в левом и правом каротидных бассейнах общая мощность спектра более снижена при правостороннем поражении.

4. Снижение низкочастотных влияний на модуляцию ритма сердца в большей степени также выражено у пациентов с локализацией ОНМК справа.

5. Полученные данные свидетельствуют о сниженных адаптационных резервах у пациентов с ОНМК в ПКБ и, возможно, о более неблагоприятном прогнозе по сравнению с левополушарными инсультами.

6. Метод исследования ВРС может быть использован в практической медицине в качестве метода прогнозирования течения и исхода ишемического инсульта, а также для оценки успешности проводимого лечения.

Литература

1. Гафуров Б. Межполушарные взаимоотношения и неспецифические системы мозга при церебральном инсульте (клинико-электрофизиологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент. – 1987. – 34 с.
2. Гончар И.А. Вариабельность сердечного ритма в остром периоде лакунарного инфаркта мозга // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2011. – № 8, Вып. 2. – С. 15-20.
3. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. – 2-е изд. – Иваново.: Иван.гос.мед.академия. – 2005. – 290 с.
4. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Ишемический инсульт и вариабельность ритма сердца // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №5. – URL: www.science-education.ru/119-14271 (дата обращения: 14.10.2014).
5. Chen C.F. Reappraisal of heart rate variability in acute ischemic stroke // Kaohsiung J Med Sci. – 2011. – Jun; 27(6). – P. 215-221.
6. Chen P.L. Parasympathetic activity correlates with early outcome in patients with large artery atherosclerotic stroke // J Neurol Sci. – 2012. – Mar 15; 314(1-2). – P. 57-61.
7. Colivicchi F. et al. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke // Stroke. – 2005. – V. 36, No. 8. – P. 1710–1715.
8. Tokgozogl S.L. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death // Stroke. – 1999. – Jul; 30(7) – P. 1307-1311.





Часть 2

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ





ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ) КРЫСЯТ В ЭТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕСТЕ ПОСЛЕ ПРОЗРЕВАНИЯ

Агаева Э.Н.

Институт Физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана, Баку, Азербайджан
eagayeva1@yahoo.com

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной биомедицины является гипокинезия. Известно, что пренатальная гипокинезия отрицательно влияет на течение и исход беременности, а также на внутриутробное развитие плода [2]. Наряду с этим, имеются данные, показывающие отдаленные негативные последствия пренатальной гипокинезии на выживаемость, физическое развитие и спонтанное поведение потомства [11]. Гипокинезия матери приводит к гипоплазии миокарда, легких, надпочечников новорожденных особей и к модуляции содержания биогенных элементов в сыворотке крови крыс-потомков в 3 мес. возрасте [8]. Барлоу [13], подвергая крыс иммобилизационному стрессу на различных этапах беременности, обнаружил большие изменения в поздних сроках беременности по ряду показателей (в основном по поведенческим реакциям), чем при воздействии стресса на ранних сроках беременности. Также имеются данные о том, что отрицательные последствия неблагоприятных факторов, влияющих в пренатальном периоде, могут сохраняться у их потомства продолжительное время в постнатальном периоде [5]. Как известно, иммобилизация самок в последнюю неделю беременности, являющейся критическим периодом для развития моноаминергических нейронов, приводит к повреждению механизмов нейромедиаторных и нейроэндокринных систем, последствия которого могут сохраняться у их потомков продолжительное время [15]. Вследствие нарушения нейромедиаторных моноаминергических механизмов в ЦНС, в ней развивается генератор патологически усиленного возбуждения, в результате чего происходит повреждение тормозных механизмов [5].



На основании указанных данных можно прийти к заключению, что пренатальный период для крысят является более чувствительным к действию неблагоприятных факторов, чем постнатальный период развития.

Недавно обнаружено [7], что при дефиците серотонина, вызванного введением парахлорфенилаланина самкам крыс на 8–11-е или 14–17-е сутки беременности, потомки взрослых крыс обоего пола проявляют более высокий уровень двигательной активности в тесте «открытого поля», чем контрольные животные. Изменения двигательной активности были более выражены у потомков крыс, получавших инъекции этого нейротоксина во время третьего триместра беременности; были также выявлены повышенный уровень «депрессивности» в тесте Порсолта и нарушение способности к обучению в водном лабиринте Морриса [7].

Пренатальный стресс оказывает наиболее выраженное влияние на женское потомство, вызывая нарушения поведения, длительно сохранявшиеся вплоть до постпубертатного периода [7]. Также в литературе указывается и на исчезновение эффектов воздействия экстремальных факторов, периодически влияющих на организм в постнатальном периоде за счет адаптационно-компенсаторных возможностей организма [11].

Имеющиеся данные относительно различных эффектов применяемых стресс-факторов в различные периоды развития организма позволяют думать об отсутствии единого мнения среди исследователей. Однако большинство авторов, изучающих влияние различных экстремальных факторов в последней трети беременности, отмечают наличие изменений в поведенческих показателях потомства и считают этот период критическим.

Среди исследований, проведенных в онтогенетическом аспекте, проблема влияния неблагоприятных факторов до беременности, на ее течение и исход, на послеродовой период и на жизнеспособность потомства – по своей актуальности является темой многих исследований, также как критический период, о котором не существует единого мнения среди исследователей. Это делает необходимым продолжение исследований в этом направлении.

Фактические данные, встречающиеся в литературе, относительно влияния пренатальной гипокинезии на поведение потомства в ювенильный период весьма немногочисленны и противоречивы.

Целью работы было изучение влияния гипокинезии, перенесенной самками в плодный период беременности, на исследовательскую активность и эмоциональные компоненты поведения у потомства после открывания глаз.

Материалы и методы

В эксперименте животные были разделены на 2 группы – контрольную и опытную. К контрольной группе относились потомства, которые в период беременности матери содержались в обычных условиях вивария. Животные опытной группы родились от матерей, содержащихся в течение плодного периода беременности (14–21 день) в условиях гипокинезии в клетках малых объемов, ограничивающих движение. С учетом возникновения нарушения материнского поведения при гипо-

кинезии (это определяет изменения в поведении потомства [1]) были использованы потомства, у которых материнские инстинкты (построение гнезда, вскармливание, забота о потомстве, защитные реакции в случае опасности) были в норме. Для изучения поведенческих характеристик в тесте «норковая камера» животных помещали в центре камеры. В течение 3-х последовательных дней (18–20 дни) визуально (в течение 3-х минут) регистрировали: горизонтальную (по количеству пересеченных квадратов) и вертикальную (по количеству подъемов на задние конечности) двигательную активность, груминг (по числу умывания и лизания), фризинг, ротацию, дефекацию и уринацию, а также количество обследованных «норок».

Для изучения поведенческих характеристик в тестах «открытого поля» животных размещали в «центр поля». В течение 3-х мин освещения и 1 мин пребывания в темноте регистрировали следующие показатели: кроссинг (количество пересеченных квадратов), реаринг (число вертикальных стоек), груминг (число умываний и лизаний), фризинг (реакция замирания), число заходов в «центр поля», дефекацию (количество болюсов) и последовательность поведенческих актов. Размер приподнятого крестообразного лабиринта, предназначенного для определения уровня тревожности у крыс ювенильного возраста соответствовал размеру модели для мышей. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием t – критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

На основании проведенного анализа характер выраженности исследовательской (реаринг-R) активности, наблюдаемой у 18–20 дневных контрольных и гипокинетических крысят, можно разделить на 2 группы: 1) R_a – вертикальная стойка на задних лапах с приподнятыми передними конечностями, опирающимися (клайминг) либо не опирающимися (реаринг) о стену; 2) R_v – горизонтальное поисковое состояние на 4-х конечностях с вертикально поднятой головой и передней частью туловища, подобно «реарингу». Наряду с показателями, регистрируемыми в этом возрастном периоде на модели «норковой камеры», встречаются и другие формы поведения – такие, как вращение на месте (ротация) в сидячем положении в углах камеры и замирание (фризинг), съезжившись до 3,5–4 см (норма 7,6–8,3 см) в углу камеры с полужакрытыми глазами.

Наблюдение показало, что процесс полного раскрытия глаз у большинства особей гипокинетического потомства (16–18 дни) замедляется по сравнению с контролем (15–16 дни). При проведении анализа поведенческих реакций в «норковой камере» в течение трех дней (18–20 дни) после созревания у гипокинетического потомства повышается горизонтальная и вертикальная двигательная активность за наблюдаемые периоды. В потомстве контрольной группы эти показатели, хотя и наблюдаются в первую минуту, по прошествии 2–3 последующих минут полностью исчезают (животные успокаиваются и забиваются в угол камеры). Частота встречаемости R_v повышается у 18–19-дневного гипокинетического потомства, при этом число 19–20-дневных особей, выполнявших ротационные движения, было несколько больше на 2-й минуте опыта. У 18-дневных гипокинетических

потомков отношение R_a ($7 \pm 1,38$) к R_b ($7,85 \pm 1,47$) было почти одинаковой, в то время как на 20-й день R_a ($10,85 \pm 1,26$) была 2,45 раз выше, чем R_b ($4,42 \pm 1,6$). В период наблюдения акт дефекации практически не регистрировался как в контрольной, так и в опытной группе, а уринация встречалась лишь в мизерных количествах. Причина этого, возможно, связана с условиями моделей, которые наиболее приближены к естественным. Этот метод позволяет изучить некоторые стороны поведения животных в темноте, не создавая стрессорного состояния. У гипокинетического потомства, по сравнению с контрольными животными, регистрировались некоторые неадекватные показатели – такие, как лизание стены, ротация при движении назад, пошатывание, а на третьей минуте – безудержное бегство.

Таким образом, воздействие гипокинезии в плодный период беременности приводит к модуляции исследовательской активности и эмоциональных реакций у потомства после открывания глаз в ювенильный период.

В работе также рассматриваются способы группирования контрольного и гипокинетического потомства, различающихся по исходному уровню эмоционального напряжения, по показателям горизонтальной и вертикальной активности в трех поведенческих тестах («открытое поле» с ареной белого цвета, поднятый крестообразный лабиринт, норковая камера) в лактатном и раннем препубертатном возрастном периодах. В то время, как у детенышей с низким уровнем эмоциональной напряженности («активные») количество пересеченных квадратов (кроссинг) и стоек (реаринг) было выше, у крысят с высоким уровнем эмоциональной напряженности («пассивные») наблюдалось увеличение латентного периода выхода из центра и количества актов груминга. Наряду с реарингом, на повышение эмоциональности этих особей указывает увеличение числа актов груминга, ротации, а также попыток выглядывания из закрытого рукава. Последнее было выявлено при сравнении поведения гипокинетического потомства «активной» подгруппы в поведенческих тестах с одноименными контрольными животными. Такое «асимметричное» по отношению к контролю поведение гипокинетического потомства в ювенильном периоде развития (одновременное, не характерное для нормы возрастание моторной активности и нетипичной реализации ряда поведенческих показателей) может быть обусловлено нарушением генетически детерминированного «антогонизма» этих показателей. Напротив, более активное двигательное и исследовательское поведение гипокинетического потомства – «пассивные» подгруппы – в норковой камере может расцениваться как результат низкого эмоционального напряжения у опытных животных по сравнению с контрольными, что свидетельствует об «инверсии» поведения потомства, обусловленной стрессовым воздействием гипокинезии на матерей. Высказывается предположение о возможном включении протекторных механизмов в процесс формирования адаптивного поведения в опасной ситуации.

Можно выдвинуть несколько вопросов относительно обсуждения полученных результатов и различных подходов, применяемых исследователями в процессе эксперимента. Определение уровня эмоционального напряжения животных проводится с использованием батареи тестов [10]. Судаков и др. [12] при проведении

специальных исследований по этому вопросу пришли к заключению о необходимости проведения ряда тестов одного и того же животного («открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт и теста Фокеля).

Пермяков и др. [10], исследовавшие зависимость поведения животного от цвета арены в тесте «открытое поле», показали важность использования теста «открытое поле» с белой ареной для группировки животных, устойчивых и чувствительных к стрессу [9]. Наряду с этим авторы отмечают необходимость акцентирования внимания на животных промежуточной группы при анализе их поведения и других механизмов. В своих опытах мы придерживались первой части вышеупомянутого вопроса, т.е., проводя группировку животных по уровню эмоциональной напряженности, использовали «открытое поле» с ареной белого цвета. В экспериментах поведенческие тесты использовались в такой последовательности: 1) «открытое поле», 2) приподнятый крестообразный лабиринт, 3) норковая камера. Последний тест не вызывал стресса у животных и был наиболее приближенным к природным условиям. Несмотря на близость первого и последнего тестов по времени наблюдения и по отмечаемым показателям при распределении животных в контрольной и опытной группах наблюдалась «инверсия» поведения. В связи с указанным было осуществлено обобщение по всем трем тестам для корректного распределения по «активной» и «пассивной» подгруппам детенышей, проявлявших отличительные поведенческие стратегии.

уровня эмоционального напряжения в тесте «открытое поле» в обеих опытных подгруппах наблюдалось увеличение груминга и реаринга по сравнению с контрольной группой. Эти результаты находят свое подтверждение в работе Belzung [14], который отмечает, что в поведении животного, находившегося в тесте «открытое поле» наряду с поисково-исследовательской активностью проявляется и тревожность. Буткевич и др. [6] утверждают, что продолжительное негативное действие пренатального стресса не вызывает сомнений у многих исследователей. В многочисленных исследованиях, проведенных над потомством матерей, подвергавшихся стрессу во время беременности, отмечается нарушение психоэмоциональных процессов и нейроэндокринных функций, в том числе и разных видов поведения [16]. Авторы Статистический анализ полученных результатов выявил факт одновременной модуляции по некоторым показателям, что может быть темой обсуждения. Независимо от [3], проводившие сравнительный анализ ориентировочно-исследовательского поведения по двум линиям белых крыс, обращали внимание на продолжительность груминга, число его эпизодов и на «чесательный» рефлекс груминга. В наших опытах в отличие от «пассивных» крысят контрольной группы в закрытом рукаве приподнятого крестообразного лабиринта рефлекс «отряхивание» груминга у одноименных гипокинетических животных встречается значительно чаще.

Все вышеуказанные выраженные изменения поведенческих и эмоциональных реакций крысят, полученных от матерей, подвергавшихся гипокинезии в плодный период беременности, выявляются как адаптивно-компенсаторные реакции организма, направленные на реализацию механизмов адаптивного поведения.

Выводы

1. «Рearингоподобная» форма исследовательской активности осуществляемая обнюхиванием окрестности и неполным поднятием передних конечностей в ювенильном периоде является характерным для раннего постнатального онтогенеза.

2. Так как при тестировании крыс в ювенильном периоде дефекация и уринация не наблюдается, эмоциональная напряженность определяется по показателям ротации и груминга.

3. Путем группировки животных по исходному уровню эмоционального напряжения («активная» и «пассивная») в ювенильном периоде можно обнаружить изменения в показателях, подвергнутых нивелированию в общей популяции.

4. Экспериментальная семидневная гипокинезия матерей в плодный период беременности вызывает отчетливо выраженные изменения поведенческих и эмоциональных реакций животных.

Литература

1. Авалиани Т.В., Серякова О.Р., Чабак-Гарбач Р., Шабаев В.В. Унилатеральное повреждение сенсомоторной коры доминантного и субдоминантного полушарий мозга крыс-матерей и поведение потомства в “открытом поле” // Журн. высш. нерв. деят. - 2002. - Т.52, № 5. - С. 618 - 625.
2. Агаева Э.Н. Влияние гипокинезии на развитие плодов кролика в разные сроки беременности: Автореф.на соис.к.б.н. – Баку. - 1992. - 21 с.
3. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Сравнительный анализ ориентировочно-исследовательского поведения крыс линии Вистар и WAG/RIJ с генотипом A1A1 по локусу TAQ 1A дофаминового рецептора второго типа (DRD2) // Успехи совр. естествознания. - 2012. - №7. - С.55-57.
4. Батуев А.С., Виноградова Е.П., Полякова О.Н. Влияние стресса беременных крыс на уровень тревожности потомства // Ж.высш.нerv.деят. – 1996. – Т.46, вып.3. - С.558-563.
5. Буткевич И.П., Михайленко В.А., Вершинина Е.А. Влияние пренатального стресса на показатели поведенческого ответа, вызванного очагом тонической боли, у самок и самцов крыс в постнатальном онтогенезе. Рос.физиол.журн. им.И.М.Сеченова. – 2003. – Т. 89, №9. С. 1127-1136.
6. Буткевич И.П., Михайленко В.А., Багаева Т.Р., Вершинина Е.А. Отдаленные эффекты стресса в критические периоды развития на реактивность взрослых самок крыс. Рос.физиол.журн.им.И.М.Сеченова. - 2012. - Т.98, №5. - С.646-656.
7. Ватаева Л.А., Кудрин В.С., Вершинина Е.А., Мосин В.М., Тюлькова Е.И., Отеллин В.А. Влияние дефицита серотонина в различные сроки пренатального онтогенеза на поведение взрослых самок и самцов крыс // Журн.высш.нerv. деятель., - 2008.- Т.58, №3.- С. 359-367.
8. Горбач Т.В., Баранова М.С. Влияние материнской гипокинезии на содержание биогенных элементов в сыворотке крови крыс-потомков. Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, №3, ч.1 (59). - С.77-80.

9. Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу // Журн. высш. нерв. деят. - 1995. - Т.45, №4. - Р. 775-781.
10. Пермяков А.А., Елисеева Е.В., Юдицкий А.Д., Исакова Л.С. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле» // Вестник Удмуртского Университета. Биология. Науки о земле. – 2013, вып.3. - С. 83-90.
11. Серова Л.В. Рост, репродуктивная функция и переносимость нагрузочных проб у крыс при периодически повторяющихся неблагоприятных воздействиях // Рос.физиол.журн. им. И.М.Сеченова.- 2003.-Т. 89.- № 4.- С.381 - 388.
12. Судаков С.К., Назарова Г.А., Алексеева Е.В., Башкатова В.Г. Определение уровня тревожности у крыс: расхождение результатов в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2013. - Т. 155, №3. - С. 268-270.
13. Barlow S.M., Knight A.F., Sullivan F.M. Delay in post-natal growth and development of offspring produced by maternal restraint stress during pregnancy in the rat // Teratology.- 1978.- V.18, No.2. - P.211-218.
14. Belzung C. The genetic basis of the pharmacological effects of anxiolytics: a review based on rodent models // Behav. Pharmacol. - 2001.V. 12.- P. 451-460.
15. Takahashi L.K., Turner J.G., Kalin N.H. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behavior in adult rats // Brain Res. - 1992. - V.574, No.1. - P. 131-137.
16. Weinstock M. Intrauterine factors as determinants of depressive disorder // J.Psychiatry Relat.Sci. - 2010. – V.47. - P. 36-45.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ГЕНИКУЛО-КОРКОВЫХ ЗРИТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ ПРИ АМБЛИОПИИ

Алексеевко С.В., Шкорбатова П.Ю.

ФБГУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия
binocularity@yandex.ru

Введение

Амблиопия является одной из причин снижения остроты зрения глаза, которая вызвана рассогласованием входных сигналов из глаз в раннем возрасте и косоглазием (страбизм), катарактой (депривация формы) или различиями в рефракции глаз (анизометропия). Поскольку проводящие пути из сетчаток впервые сходятся в зрительной коре, предполагалось, что функциональные нарушения при амблиопии обусловлены изменениями в этой структуре [1, 5, 3]. Электрофизиологические исследования активности клеток коры у экспериментальных моделей амблиопии подтвердили это предположение – в поле 17 у кошки и в поле V1 у приматов уменьшается количество клеток, получающих вход из отклоненного или депривированного глаза, снижается их пространственная разрешающая способность, значительно снижается количество бинокулярных клеток [9]. При этом в сетчатке [3, 4], в наружном колленчатом теле (НКТд) [1, 5, 11, 13] не было обнаружено значительных изменений в активности клеток, управляемых из амблиопичного глаза. По данным других авторов нарушения в НКТд были выявлены: ухудшение пространственных характеристик X-клеток при косоглазии [2, 10], снижение количества Y-клеток при монокулярной депривации [15] и при косоглазии [21].

Однако во всех гистологических исследованиях НКТд были выявлены аномалии – уменьшение размера клеток в слоях, иннервируемых из депривированного или косящего глаза [6, 7, 9, 10, 17]. Имеется также единичное исследование, в котором у человека с аккомодативной природой косоглазия выявлены подобные изменения в НКТд. Таким образом, имеются противоречивые данные об участии подкорковой структуры – НКТд – в развитии зрительных нарушений при амблиопии.

Для оценки функциональной активности нейронных структур в конце 20-го века стал использоваться метод гистохимического выявления цитохромоксидазы (ЦО). Этот фермент дыхательной цепи расположен в клетках на внутренней мем-

бране митохондрий, и его активность коррелирует с функциональной активностью клеток [19]. При использовании этого метода были подтверждены сведения о функциональных нарушениях в зрительной коре при амблиопии. Показано, что в участках коры (глазодоминантных колонках), получающих вход из косящего глаза, у приматов с врожденным косоглазием снижена ЦО-активность [20].

Целью данной работы была оценка функциональной активности в глазоспецифичных слоях НКТд кошек с разными типами нарушений раннего бинокулярного опыта.

Материалы и методы

В работе были использованы 4 кошки с односторонним и 4 с двусторонним сходящимся косоглазием, 7 кошек с односторонним расходящимся косоглазием, 3 монокулярно депривированные и 4 интактные кошки. Работа проведена с соблюдением основных биоэтических правил обращения с экспериментальными животными.

Операции по формированию экспериментального косоглазия (тенотомия наружных прямых мышц одного или обоих глаз) и монокулярной депривации (сшивание век одного глаза) выполняли на 8–14-й постнатальные дни. Котят выращивали в нормальной световой среде и в возрасте от четырех до пяти месяцев проводили перфузионную фиксацию головного мозга. Затем изготавливали замороженные фронтальные срезы НКТд обоих полушарий толщиной 50 мкм, на которых выявляли ЦО гистохимическим методом Вонг–Райли [19]. На срезах мозга зоны с высокой ЦО-активностью имеют более темную окраску, т.е. более высокую оптическую плотность (ОП).

Оптическую плотность измеряли на изображениях окрашенных срезов НКТд, которые получали путем фотографирования при помощи компьютерной установки, включающей в себя бинокулярную лупу и видеокамеру. Затем используя программу, разработанную сотрудником Института физиологии им. И.П.Павлова РАН Солнушкиным С.Д., измеряли оптическую плотность в слоях А и А1 в зоне проекции центральных 5 угл.град. поля зрения. Для определения зрительных координат участков НКТд, в которых измеряли ОП, использовали проекционные карты Сандерсона [12]. При этом для сравнения ОП в слоях А и А1 выбирались участки (размер 150x 150 мкм) со сходными координатами проекций. По результатам измерений вычислялся коэффициент, характеризующий контраст между ОП в слое А и в слое А1:

$$K=(d_A-d_{A1})/(d_A+d_{A1}),$$

где d_A – оптическая плотность в слое А, получающем вход из контралатерального глаза, d_{A1} – оптическая плотность в слое А1, получающем вход из ипсилатерального глаза (рис. 1).

Для увеличения репрезентативности получаемых данных ОП измеряли в 3–6 близкорасположенных участках слоя интересующей нас области НКТд и результаты усредняли. Значения контраста у животных с нарушениями бинокулярного зрения сравнивали с данными, полученными на интактных кошках. Статистиче-

скую оценку результатов проводили с помощью программы Statistica Six Sigma. Достоверность различий между двумя независимыми выборками данных оценивали по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Исследование показало, что у кошек с разными типами косоглазия, а также у монокулярно депривированных кошек наблюдаются различия в ОП слоев А и А1 НКТд в зоне проекции 5 центральных угловых градусов поля зрения. У кошек с односторонними нарушениями бинокулярного опыта слои НКТд, иннервируемые из интактного глаза, в обоих полушариях имеют более темную окраску по сравнению со слоями, иннервируемыми из депривированного или косящего глаза. Это слой А в полушарии, контралатеральном интактному глазу, и слой А1 в противоположном полушарии (рис. 1).

Результаты количественной оценки контраста K между ОП в слое А и ОП в слое А1 у кошек всех исследованных групп приведены на рис. 2. У кошек с односторонними нарушениями раннего бинокулярного опыта средние значения K в полушарии, контралатеральном интактному глазу, имеют положительные значения, а в противоположном полушарии – отрицательные. Такие межполушарные

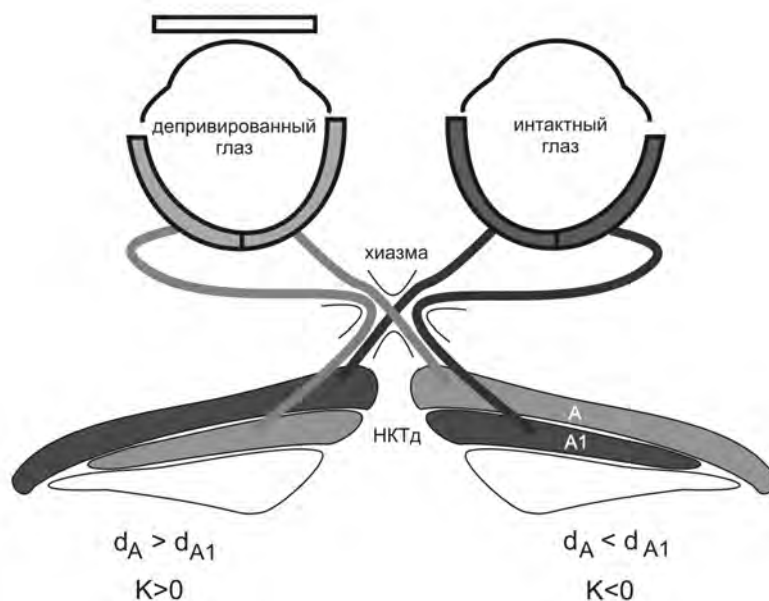


Рис. 1. Схема иннервации НКТд из сетчаток и интенсивности окрашивания слоев А и А1 после применения гистохимического метода выявления цитохромоксидазы у монокулярно депривированной кошки.

d – оптическая плотность, K – контраст между слоями А и А1

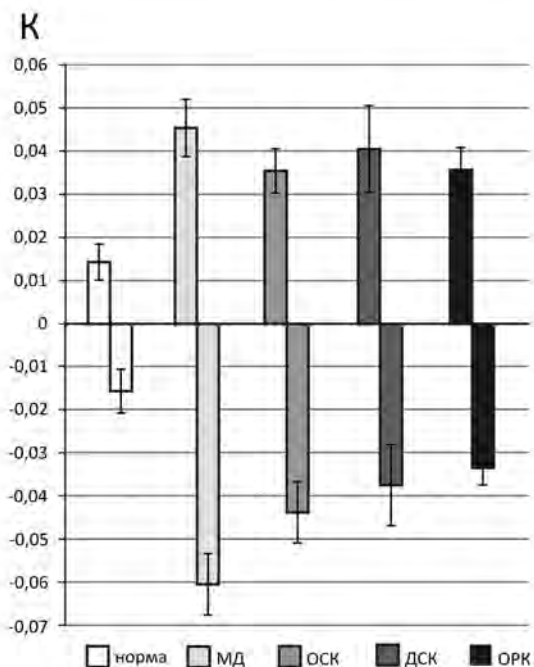


Рис. 2. Средние значения коэффициента K , характеризующего контраст между оптической плотностью в слое А и слое А1 НКТд разных полушарий в норме и при разных типах нарушений бинокулярного зрения.

МД – монокулярная депривация, ОСК – одностороннее сходящееся косоглазие, ДСК – двустороннее сходящееся косоглазие, ОРК – одностороннее расходящееся косоглазие. Вертикальные отрезки – доверительные интервалы

различия в знаке K свидетельствуют об относительно большей ОП в слоях НКТд, аффертируемых из интактного глаза. При этом модули положительного и отрицательного значений K достоверно не различаются внутри каждой группы животных, кроме группы монокулярно депривированных кошек.

У кошек с отклонением зрительных осей обоих глаз (двустороннее сходящееся косоглазие) также были выявлены различия в ОП слоев НКТд, свидетельствующие об относительно большей функциональной активности в слоях, аффертируемых из одного из глаз: у двух кошек из левого глаза, у двух – из правого.

У интактных кошек ОП в слоях, аффертируемых из разных глаз, почти не различалась, о чем свидетельствовала малая величина значений K . Несмотря на это, у всех кошек эти значения в разных участках исследуемой центральной зоны НКТд в основном были положительными в одном из полушарий и отрицательными в противоположном. Это указывает о небольшом доминировании активности одного из глаз, причем у двух кошек левого глаза, у двух – правого. Средние положительные и отрицательные значения K у интактных кошек достоверно отли-

чались от соответствующих по знаку средних значений K всех групп животных с нарушениями бинокулярного зрения.

Таким образом, в проведенном исследовании получены количественные данные, свидетельствующие о различиях в уровне функциональной активности глазоспецифичных слоев А и А1 НКТд в зоне проекции центральной части поля зрения у кошек с разными типами ранних нарушений бинокулярного опыта.

Функциональные нарушения в НКТд при косоглазии и при депривации были обнаружены нами в результате использования метода выявления ЦО-активности. Отметим, что демонстрация различий в степени ЦО-активности слоев А и А1 НКТд при монокулярной депривации была ранее приведена в работе Вонг-Райли [19]. Полученные нами данные противоречат результатам ряда нейрофизиологических исследований (см. Введение), свидетельствующих об отсутствии функциональных изменений в этой подкорковой структуре при амблиопии. Известно, что в НКТд имеются отдельные функциональные группы релейных клеток (X, Y, W), которые передают информацию из сетчатки в кору, и интернейроны. При этом, входы из сетчатки составляют только 5–10% контактов релейных клеток [16], остальные контакты образованы входами от интернейронов НКТд и таламического ретикулярного ядра, клеток коры, гипоталамуса и других структур, которые модулируют передачу зрительной информации [14]. В связи с этим различия электрофизиологических данных, полученных разными авторами, могут быть обусловлены избирательностью используемых методик к типу клеток, различием применяемых препаратов для анестезии, различием функционального состояния животных. ЦО является маркером метаболической активности, который содержится в митохондриях всех типов клеток, поэтому гистохимический метод выявления ЦО-активности не имеет этих недостатков. В последние годы при использовании метода функционального магнитного резонанса у пациентов с амблиопией было также обнаружено снижение активности на уровне таламуса, в НКТд [8].

Выводы

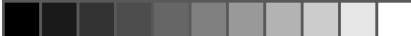
При амблиопии, вызванной ранним косоглазием или монокулярной депривацией, наблюдаются функциональные изменения в дорзальном ядре наружного колленчатого тела в зоне проекции центра поля зрения.

Литература

1. Blakemore C., Vital-Durand F. Effects of visual deprivation on the development of the monkey's lateral geniculate nucleus // *J. Physiol.* - 1986. - V. 380. - P. 493-511.
2. Cheng H., Chino Y.M., Smith E.L., Hamamoto J., Yoshida K. Transfer characteristics of X LGN neurons in cats reared with early discordant binocular vision // *J. Neurophysiol.* - 1995. - V. 74, No.6. - P. 2558-2572.
3. Cleland B.G., Crewther D.P., Crewther S.G., Mitchell D.E.M. Normality of spatial resolution of retinal ganglion cells in cats with strabismic amblyopia // *J. Physiol.* - 1982. - V. 326. - P. 235-249.
4. Cleland B.G., Mitchell D.E.M., Gillard-Crewther S., Crewther D.P. Visual resolution of ganglion cells in monocularly deprived cats // *Brain Res.* - 1980. - V. 192. - P. 261–266.

5. Derrington A.M., Hawken M.J. Spatial and temporal properties of cat geniculate neurons after prolonged deprivation // *J. Physiol.* - 1981. - V. 314. - P. 107-120.
6. Einon G., Ikeda H., Tremain K.E. Perikaryal size of cells in the lateral geniculate nucleus and amblyopia in cats reared with convergent squint. (Proceedings) // *J. Physiol.* - 1978. - V. 278. - P. 50.
7. Guillery R.W., Stelzner D.J. The differential effects of unilateral lid closure upon the monocular and binocular segments of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat // *J. Comp. Neurol.* - 1970. - V. 139. - P. 413-422.
8. Hess R.F., Thompson B., Gole G.A., Mullen K.T. The Amblyopic deficit and Its relationship to geniculo-cortical processing streams // *J. Neurophysiol.* - 2010. - V. 104. - P. 475-483.
9. Hubel D.H., Wiesel T.N. Brain and visual perception. New York. Oxford University Press. - 2005. - 744 p.
10. Ikeda H., Plant G.T., Tremain K.E. Nasal field loss in kittens reared with convergent squint: neurophysiological and morphological studies of the lateral geniculate nucleus // *J. Physiol.* - 1977. - V. 270, No.2. - P. 345-366.
11. Levitt J.B. et al. Visual response properties of neurons in the LGN of normally reared and visually deprived macaque monkeys // *J. Neurophysiol.* - 2001. - V. 85. - P. 2111-2129.
12. Sanderson K.J. The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial lateral nuclei in the cat // *J.Comp.Neurol.* - 1971. - V. 143, No.1. - P. 101-117.
13. Sasaki Y., Cheng H., Smith E.L. 3rd, Chino Y. Effects of early discordant binocular vision on the postnatal development of parvocellular neurons in the monkey lateral geniculate nucleus // *Exp. Brain Res.* - 1998. - V.118. - P. 341-351.
14. Sherman S.M., Guillery R.W. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* - 2002. - V. 357. - P. 1695-1708.
15. Sherman S.M., Wilson J.R., Guillery R.W. Evidence that binocular competition affects the postnatal development of Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus // *Brain Res.* - 1975. - V. 100. - P. 441-444.
16. Van Horn S.C., Erisir A., Sherman S.M. The relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat // *J. Comp. Neurol.* - 2000. - V. 416. - P. 509-520.
17. Von Noorden G.K., Middleditch P.R. Histology of the monkey lateral geniculate nucleus after unilateral lid closure and experimental strabismus: Further observations // *Invest. Ophthalmol.* - 1975. - V. 14. № 9. - P. 674-683.
18. Wiesel T.N., Hubel D.H. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body // *J. Neurophysiol.* - 1963. - V. 26. - P. 978-993.
19. Wong-Riley M. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry // *Brain Res.* - 1979. - V.171, № 1. - P. 11-28.
20. Wong A.M., Burkhalter A., Tychsen L. Suppression of metabolic activity caused by infantile strabismus and strabismic amblyopia in striate visual cortex of macaque monkeys // *J. AA-POS.* - 2005. - V.9, No.1. - P. 37-47.
21. Yin Z.Q., Crewther S.G., Pirie B., Crewther D.P. Cat-301 immunoreactivity in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of the strabismic amblyopic cat // *Aust. NZ J. Ophthalmol.* - 1997. - V. 25, Suppl. 1. - P. 107-109.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ, грант № 14-04-31655.



ИЗМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ ОБМЕНА ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТИМАЛИНА

Алиева Н.Н.

Институт Физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана,
Баку, Азербайджан
nazaket-alieva@mail.ru

Введение

Среди актуальных проблем экспериментальной медицины и биологии большое внимание в настоящее время уделяется вопросам нейроиммунофизиологии. Нервная и иммунная системы, участвуя в процессах гомеостаза, характеризуются высокой степенью автономии и при этом тесным и сложным двусторонним взаимодействием [7]. Именно нейроиммунные связи играют важную роль как при нормальном, так и при патологическом функционировании организма [2, 4, 9]. Изменения иммунологического реагирования (иммунодепрессия или иммуностимуляция) могут быть результатом нарушений регуляторных механизмов мозга. Вместе с тем в основе нарушений психоэмоционального статуса организма, безусловно, лежит иммунный дисбаланс. Гормональные, нервные и нервнопептидные пути относят к основным способам передачи модулирующих сигналов от головного мозга к иммунной системе. Нервная и гуморальная регуляция осуществляется с помощью нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов.

Вышеописанные состояния сопровождаются изменением нейрохимической картины мозга, а именно изменением активности и нарушением взаимодействия дофамин-, серотонин-, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)- и глутаматергической систем, параллельно с которыми происходят изменения иммунологической функции [3].

Изучение действия ГАМК, ее производных, а также агонистов и антагонистов ГАМК-рецепторов показало, что все вещества оказывают влияние на развитие



иммунного процесса, в то же время применение различных доз и схем введения веществ дает неоднозначный результат [1, 8].

Изучение влияния гормонов тимуса на обмен медиаторных аминокислот в различных структурах головного мозга представляет интерес в решении фундаментальной проблемы нейроэндокринно-иммунного взаимодействия.

В настоящем исследовании изучалось содержание свободных гамма-аминомасляной, глутаминовой и аспарагиновой кислот (ГАМК, ГК и АК, соответственно), а также активность ферментов обмена ГАМК (глутаматдекарбоксилазы (ГДК; КФ 4.1.1.15)), 4-аминобутират 2-оксоглутаратамиотрансферазы (ГАМК-Т; КФ 2.6.1.19) в тканях мозжечка, гипоталамуса, зрительной и двигательной коры мозга 21-дневных белых крыс-самцов после многократного введения (10 дней) тималина.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на 21-дневных крысятах, содержащихся в обычных условиях вивария. Ежедневно в течение 10 дней животным вводили внутримышечно тималин из расчета 10 мг/кг живого веса. Тималин (Thymalinum), относящийся к тимическим иммуномодуляторам первого поколения, представляет собой комплекс низкомолекулярных полипептидных фракций тимуса, содержащих тимические пептиды. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор. Затем экспериментальных и контрольных животных декапитировали, извлекали на холод головной мозг, отделяли гипоталамус, мозжечок, зрительную и двигательную кору мозга.

Ткани гомогенизировали, центрифугировали и в надосадочной жидкости определяли содержание ГАМК, свободного глутамата и аспартата [13], а также активность ГДК и ГАМК-трансаминазы. Для выделения ГАМК и глутаминовой кислоты был использован метод электрофореза на бумаге [11]. Активность ГДК определяли по методу Ниловой Н.С. [6], активность фермента выражали в мкмоль ГАМК/1г сырой ткани/ч. Активность ГАМК-трансаминазы определяли по количеству ГК, образовавшейся при добавлении ГАМК к образцу в этих же условиях и выражали в мкмоль ГК/1г сырой ткани/ч [14]. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке при помощи программы Statistika for Windows.

Результаты и их обсуждение

Из литературы известно, что в мозге незрелых, нормально развивающихся животных из-за интенсивности обмена концентрации ГК, АК и ГАМК довольно высоки [5]. В наших экспериментах установлено, что введение тималина животным приводит к значительным изменениям содержания всех изучаемых аминокислот.

Результаты экспериментов показали, что тималин в дозе 10 мг/кг живой массы животного вызывает существенные изменения уровней компонентов ГАМК. У 21-дневных крыс в изучаемых структурах мозга содержание ГАМК после действия тималина заметно увеличивается (в гипоталамусе – на 74%, мозжечке – 57%, двигательной коре – 51% и зрительной коре мозга – 45% относительно контроля). При этом содержание ГК в этих же структурах уменьшается. У 21-дневных крыс

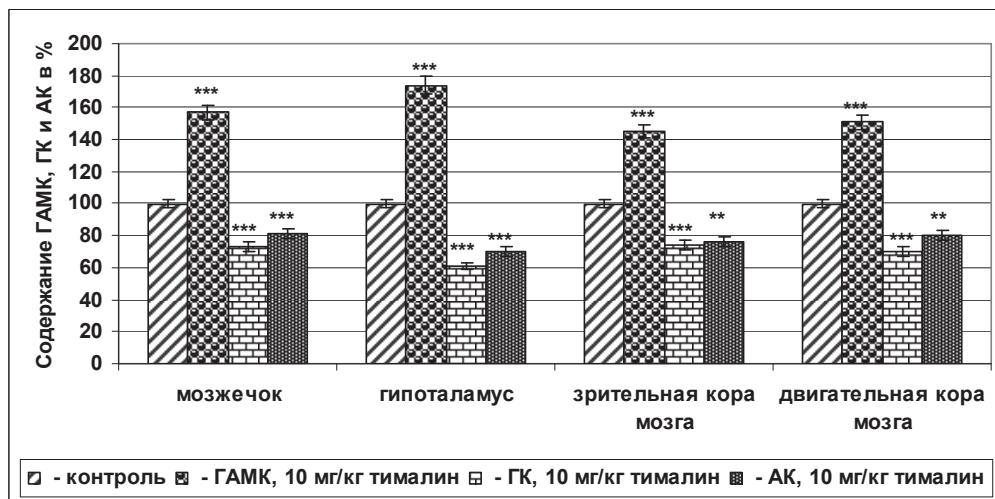


Рис. 1. Содержание ГАМК, ГК и АК в структурах головного мозга при введении тималина

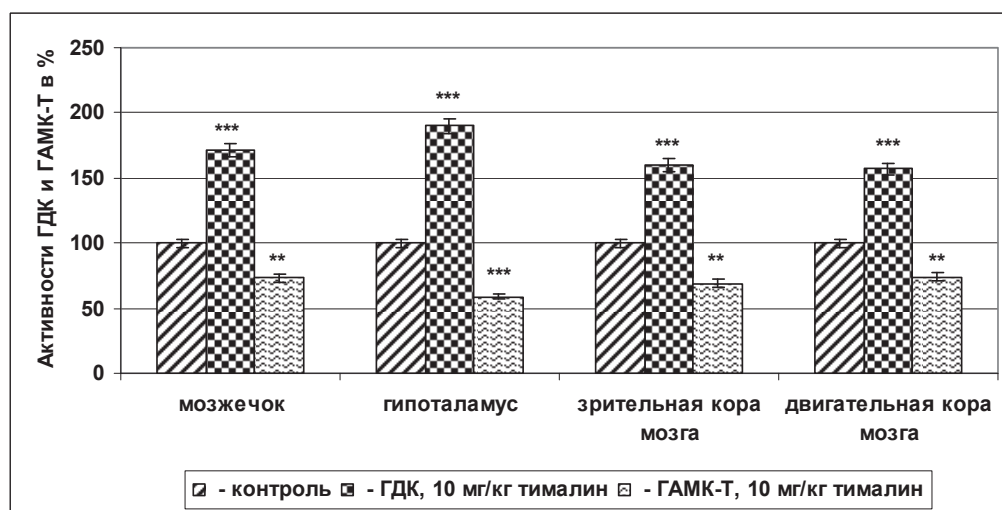


Рис. 2. Активности ГДК и ГАМК-Т в структурах головного мозга при введении тималина

в структурах мозга после действия тималина содержание ГК уменьшается в зрительной коре мозга – на 26%, мозжечке – 27%, двигательной коре – 30%, гипоталамусе – 39%. Одновременно наблюдается уменьшение содержания свободной АК: в гипоталамусе – на 30%, зрительной коре – 24%, двигательной коре – 20% и мозжечке – 19% по сравнению с контролем.

Чтобы выявить характер изменения содержания исследованных свободных аминокислот в ткани головного мозга, потребовалось изучить активность ферментов, участвующих в их синтезе и расщеплении. В связи с этим, в следующих сериях опытов была изучена активность ГДК, участвующий в синтезе, и активность ГАМК-Т – в расщеплении и поглощении ГАМК в структурах головного мозга [5].

Эксперименты показали, что активность фермента ГДК в тканях исследуемых структур головного мозга у 21 дневных крыс после действия тималина в дозе 10 мг/кг живой массы повышается (в гипоталамусе – 90%, мозжечке – на 71%, зрительной коре мозга – 60%, двигательной коре – 57% относительно контроля). При этом активность фермента ГАМК-Т понижается (в гипоталамусе – на 41%, зрительной коре мозга – 31%, мозжечке – 27% и двигательной коре – 26% в сравнении контрольной группой животных).

Выводы

1. Результаты наших исследований показывают, что тимические пептиды обладают определенным системным действием на аминергические системы головного мозга.

Сравнивая степени влияния тимических пептидов на содержание аминокислоты ГАМК, ГК и АК, а также активность ферментов ГДК и ГАМК-Т в исследованных структурах головного мозга, мы можем отметить, что влияние тимических пептидов на гипоталамические аминергические системы в целом выражено сильнее. Возможно, это обусловлено тем, что в гипоталамусе может иметь место прямое воздействие исследованных тимических пептидов, так как срединное возвышение гипоталамуса не защищено гематоэнцефалическим барьером. Кроме того, следует заметить, что, как указывалось выше, гормональные системы гипоталамуса и гипофиза вовлечены в механизмы положительной или отрицательной обратной связи, регулирующие синтез и секрецию тимических пептидов эпителиальными клетками тимуса.

2. Как было установлено в последние десятилетия прошлого века, нервная система как непосредственно, так и опосредованно, влияет на функциональную активность иммунной системы. Формирование и дифференциация нервных клеток находится под непосредственным влиянием биогенных аминов, медиаторных аминокислот и других низкомолекулярных соединений. Мозг и иммунная система являются двумя главными адаптивными системами организма. Хотя иммунная система раньше считалась автономной, за прошедшие три десятилетия были получены достаточно убедительные доказательства того, что ЦНС получает сигналы от иммунной системы, и наоборот, сигналы, полученные из ЦНС, модулируют иммунные реакции [10, 12]. Таким образом, мозг и иммунная система вовлечены в функциональную связь, главная задача которой – поддержание гомеостаза. Мозг и иммунную систему связывают два проводящих пути: автономная нервная система (АНС) – через прямое невральное влияние, и нейроэндокринный гуморальный отток – через гипофиз.

Полученные нами результаты позволяют считать, что гормоны тимуса спо-

собны оказывать определенное влияние на аминокислотный фонд в различных структурах головного мозга крыс, и, вероятно, играют роль в формировании физиологических функций центральной нервной системы и всего организма, в дифференциации нервных клеток, а также в укреплении иммунной системы и формировании защитных реакций на воздействия внешней среды в период раннего постнатального развития.

Литература

1. Алехин Е.К., Лазарева Д.Н., Сибиряк С.В. Иммуотропные свойства лекарственных средств Уфа. 1993. 208 с.
2. Ветлугина Т.П., Семке В.Я. Клиническая психонейроиммунология на современном этапе. Сиб. вестн. психиатр. и наркол. 2003. №1. с. 34-36.
3. Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. Новосибирск. ЦЭ РИС. 1993. 237 с.
4. Корнева Е.А., Перекрест С.В. Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии Медицинский академический журнал. 2013. Т.13. №3. с.7-17.
5. Курбат М.Н., Лелевич В.В. Обмен аминокислот в головном мозге Нейрохимия. 2009. Т.26. №1. с.29-34.
6. Нилова Н.С. Аммиак и ГАМК-трансаминазная активность ткани головного мозга. Докл. АН СССР. 1966. №2. с.483-486.
7. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (нейроиммуноэндокринология регуляция гомеостаза). Медицина. Москва. 2002. 168 с.
8. Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Серезникова Т.К. ГАМК-ергическая система и препараты ГАМК в регуляции иммуногенеза // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т.74. №11. с.36-42.
9. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г. Иммунофизиология: проблемы и перспективы развития // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2003. №1. с.47-54.
10. Dantzer R., Wollmann E.E. Relationships between the brain and the immune system // J.Soc.Biol. 2003. - V.197. №2. - P.81-88.
11. Doze K. Dir anvendug der hochspannungssphero-graphie dei der quantitativen totalanoiyse von protein hydrolysaten // Mittelling Biochem.z. - 1957. - V.329. №2. - P.390-398.
12. Quan N., Banks W.A // Brain-immune communication pathways. - 2007, Aug. - V.21. №6. - P.727-735.
13. Roberts E., Frankel S. Gamma-aminobutyric acid in brain its formation from glutamic acid // J.Biol. Chem. - 1950. - V.187, No.1. - P.55-61.
14. Sytinsky I.A., Priyatkina T.N. Effect of certain drugs on gamma-aminobutyric acid system of central nervous system. Biochem. Pharmacol. 1966. - V.115, No.1. - P.49-54.

МОРФОМЕТРИЯ НЕЙРОНОВ И КЛЕТОЧНЫХ МОДУЛЕЙ СТРИАТУМА ЧЕЛОВЕКА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Бережная Л.А., Иванов М.В., Кутукова К.А.
ФГБУ НЦН РАМН, лаборатория нейронной структуры мозга,
Москва, Россия
putamen@list.ru

Введение

Головной мозг является самой сложной биологической системой, характеризующейся уникальными морфологическими и функциональными особенностями. Не вызывает сомнений факт, что происходящие в нем возрастные изменения во многом определяют изменения организма в целом. Именно старение центральной нервной системы обуславливает сдвиги в поведенческих и эмоциональных реакциях, нарушение памяти, снижение умственной и физической работоспособности, двигательной активности [6]. Ведущее место в процессах старения мозга занимают возрастные изменения нейронов и межнейронных связей, которые определяют системную деятельность мозга и его функцию как целостного органа [11].

Морфологические данные, приводимые в монографии Burger M. [9], а позднее Brody H. [8], Е.Е. Оксовой [4] и В.Ф. Шефером [7], свидетельствуют о зависимой от возраста атрофии головного мозга, гибели нейронов, уменьшении количества синапсов. По данным [8], уменьшение количества клеток коры головного мозга у 90-летних стариков может достигать 50 %.

Старению подкорковых образований, в частности, структур моторного круга, уделяется меньше внимания, чем коре. Стриатум, получающий афферентацию практически от всех отделов коры, также вовлекается в процесс старческой атрофии. Naug и Eggers показывают уменьшение размеров нейронов и количества синапсов с возрастом [10]. Wegiel et al. также обнаружили уменьшение среднего объема нейронов хвостатого ядра на 13% и скорлупы на 16% в группе здоровых людей в возрасте от 29 до 64 лет [12].

Как показал анализ литературы, в структурах стриатума у человека старческого возраста не рассматривались вопросы организации нейронов в структурные образования и не определялись процентные соотношения разных по размеру нейронов.

Целью настоящей работы являлось выявление внутрицентральных отношений на нейронном и модульном уровнях организации в стриатуме – хвостатом ядре (*nucleus caudatus*) и скорлупе (*putamen*) – у человека старческого возраста.

Материалы и методы

Исследовался аутопсийный мозг женщин старческого возраста (76, 85 и 88 лет), погибших от различных заболеваний, не связанных с неврологической и психической патологией. Мозг резался при помощи макротомы во фронтальной плоскости на пластины толщиной 0,5 см, из которых вырезались блоки, содержащие исследуемые структуры. Взятие материала осуществлялось в течение 6-8 часов после смерти. Для проведения окраски гистологическими методами вырезанные блоки фиксировались в течение от 2 недель до 1 месяца (иногда более) в 4%-ном параформальдегиде на 0,1М фосфатном буфере (pH=7,4). Блоки резались на 40-микронные срезы на вибраторе (Series 1000, USA) во фронтальной проекции.

Для гистологического окрашивания срезов применялся метод Ниссля в модификации И.В.Викторова [3]. После окрашивания срезы обезвоживались в батарее спиртов возрастающей концентрации и в ксилоле и заключались в полистирол под покровное стекло.

Для морфометрической обработки материала отбиралось не менее 5 срезов исследуемой структуры через равный промежуток, охватывая всю структуру в рострально-каудальном направлении. Исследовалось не менее 10 произвольно выбранных полей зрения, равных фиксированной площади фотографической рамки окуляра микроскопа [1, 5]. Для морфометрии нейронов проводились точные зарисовки клеток с помощью микроскопа ORTHOLUX II (Leitz, Германия). Измерение площади профильных полей тел нейронов (ППП) проводилось на дигитайзере (D-Scan, Model. No. DT-3600, Japan) путем обведения контуров тела клетки. Разбивка нейронов на категории проводилась со строго заданным шагом в 150 мкм² (подбирался эмпирически), поскольку такое увеличение площади нейрона может существенно изменить выработку эндо- и экзогенных белков внутри нейрона. Исследовалось: а) процентное соотношение нейронов в категориях хвостатого ядра и скорлупы, б) процентное содержание клеточных модулей, состоящих из разного количества клеток, в указанных структурах (групповых – от общего количества всех посчитанных групповых модулей в каждой структуре, а цепочечных – от общего количества посчитанных цепочечных модулей), в) плотность модулей, состоящих из разного количества клеток, в перерасчете на 0,1 мм³ ткани мозга. Для выделения и классификации первичных структурных модулей использовались критерии, описанные Л.А. Бережной [2].

Результаты и их обсуждение

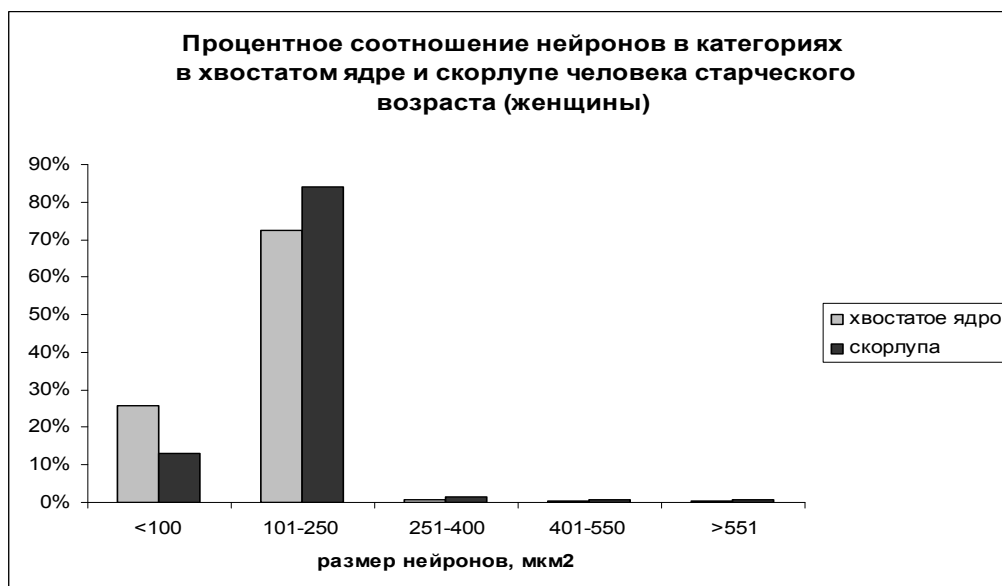
Измерение площади профильных полей (ППП) тел нейронов в структурах стриатума (хвостатое ядро и скорлупа) у человека старческого возраста показало, что нейроны в них по размерам образуют 5 категорий. В каждой структуре процентное содержание клеток в разных категориях не одинаково.

Хвостатое ядро содержит 72,39% мелких клеток (II категория клеток с ППП тел нейронов от 101 до 250 мкм², средний размер 140,83±0,59 мкм²) и 25,84% очень мелких (I категория клеток с ППП до 100 мкм², средний размер 81,38±0,12 мкм²); средних, крупных и гигантских нейронов очень мало – 0,76% (средний размер 306,56±9,44 мкм²), 0,55% (средний размер 466,33±10,59 мкм²) и 0,46% (средний размер 653,4±19,35 мкм²) соответственно (Гистограмма 1).

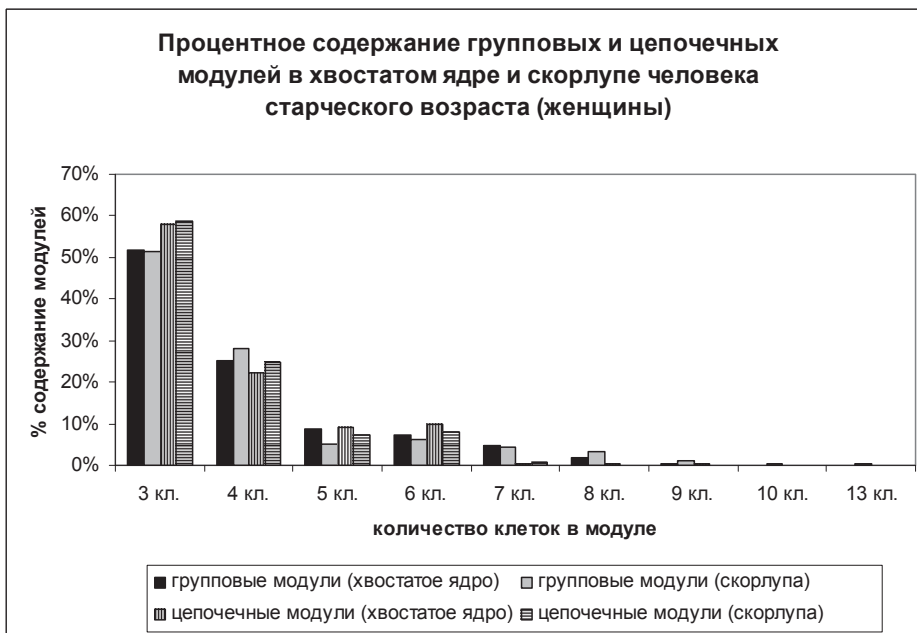
Скорлупа, как и хвостатое ядро, мелкоклеточная структура. Очень мелких и мелких клеток в этой структуре 97,17% (13,03% и 84,14%, соответственно). Клеток со средними значениями ППП тел нейронов всего 1,4%, крупных и гигантских клеток единицы. Средний размер очень мелких нейронов 87,12±0,56 мкм², мелких 141,75±0,58 мкм², средних 308,74±7,44 мкм², крупных 473,46±9,49 мкм², гигантских 685±22,38 мкм².

В стриатуме нейроны организованы в группы и цепочки (модули I порядка интеграции нейронов). В одном групповом и цепочечном модуле содержится от 3 до 5-6 нейронов (иногда больше), количество модулей с большим содержанием клеток встречается реже. При определении процентного содержания групповых модулей в хвостатом ядре было выявлено, что 51,87% приходится на 3-клеточные модули; 4-клеточных содержится 25,31%; 5-клеточных – 8,75%; 6-клеточных – 7,19%; 7-клеточных – 4,69%; 8-клеточных – 1,88%; 9-клеточных – 0,31% (Гистограмма 2).

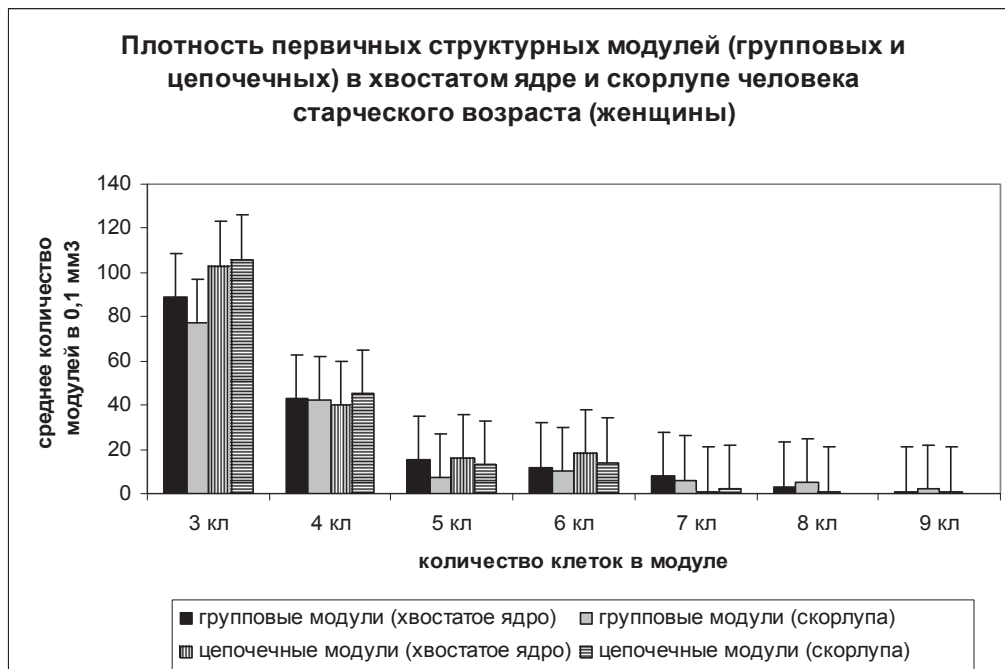
В скорлупе основная масса модулей также приходится на 3-клеточные групповые модули, их 51,43%; 4-клеточных – 28,02%; 5-клеточных – 4,96%; 6-клеточных



Гистограмма 1



Гистограмма 2



Гистограмма 3

– 6,38%; 7-клеточных – 4,26%, 8-клеточных – 3,19%, модули с большим содержанием клеток – единичны.

Дифференцировка цепочечных модулей по количеству нейронов, составляющих их, показала, что в хвостатом ядре 3-клеточных модулей содержится 57,83%; 4-клеточных – 22,29%; 5-клеточных – 9,04%; 6-клеточных – 9,94%; цепочечные модули с большим содержанием клеток единичны. В скорлупе цепочечные модули также в основном 3-клеточные – 58,75%; количество 4-клеточных модулей значительно меньше (24,93%); 5-клеточных модулей всего 7,42%; 6-клеточных – 8,01%, 7-клеточные модули единичны.

Как в хвостатом ядре, так и в скорлупе, плотность 3-клеточных групповых и цепочечных модулей в $0,1 \text{ мм}^3$ наибольшая по сравнению с модулями с большим содержанием нейронов (*Гистограмма 3*). В хвостатом ядре содержится 89 групповых и 103 цепочечных трехклеточных модулей в $0,1 \text{ мм}^3$, в путамене – 77 и 106 соответственно.

Плотность 4-клеточных – меньше (43 групповых и 40 цепочечных в 1 мм^3 в хвостатом ядре и 42 групповых и 45 цепочечных в скорлупе), а плотность модулей с большим количеством клеток – меньше 20 на $0,1 \text{ мм}^3$. Плотность 7-клеточных цепочечных модулей ниже, чем 7-клеточных групповых, а цепочечные модули с большим количеством клеток вообще не встречались.

Выводы

1. В результате проведенного исследования стриатума человека старческого возраста (женщины) выявлено, что в хвостатом ядре и в скорлупе существует 5 категорий нейронов (по размеру площади профильных полей тел нейронов).

Основная масса нейронов стриатума – мелкие (II категория), нейроны с площадью профильных полей от 101 до 250 мкм^2 и очень мелкие нейроны (I категория), нейронов с площадью профильных полей до 100 мкм^2 почти в 4 раза меньше, а нейронов III, IV и V категорий – единицы.

2. Нейроны стриатума организованы в структурные единицы – модули (I уровень интеграции нейронов) – двух видов: групповые и цепочечные, которые образованы разным количеством нейронов.

Дифференцировка модулей стриатума по количеству нейронов, организующих структурные единицы-модули, показала, что в стриатуме большинство модулей (групповых и цепочечных) – трехклеточные, 4-клеточных структурных единиц – в 2 раза меньше, модулей с большим количеством нейронов очень малое количество.

3. Плотность 3-клеточных групповых и цепочечных модулей в стриатуме человека старческого возраста почти в 2 раза больше, чем 4-клеточных.

Литература

1. Автандилов Г.Г., Яблуганский Н.И., Клубенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. М.: Медицина. 1981, 190с.
2. Бережная Л.А. Первичные структурные модули дорсальных ядер таламуса и моторной коры человека. Морфология. 2006, Т. 129. № 1. С. 24-29.

3. Викторов И.В. Окраска нервной ткани забуференным раствором крезил фиолетового прочного. М.: Изд-во ХОЗУ Минавтопром. - 1969. - С. 7-10.
4. Оксова Е.Е. Патологическая анатомия головного мозга при старческом слабоумии: Автореф. дис. докт. мед. наук.- Л. -1978.- 32 с.
5. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. - М.: Издательство РАМН. - 2000. - 52 с.
6. Шемяков С.Е. Взаимосвязь морфогистохимических изменений с процессами липопероксидации в головном мозге человека при старении: автореф. дис. д-ра мед. наук. - М. - 2003. - 39 с.
7. Шефер В.Ф. Морфометрия соотношений между капиллярным руслом и нейронами головного мозга молодых людей при нормальном и патологическом старении // Докл. АН СССР.- 1979.- Т.274.- № 6.- С. 1494-1497.
8. Brody H. An examination of cerebral cortex and brainstem aging. *Neurobiology of Aging*. 1976. N.Y. 306 S.
9. Burger M. *Altern und Krankheit*. 3 aufl. Leipzig, 1952. 402 p.
10. Haug H., Eggers R. Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiology of Aging*. - 1991. - V. 12, Issue 4. - P. 336-338.
11. McGeer P.L., McGeer E.G. and Suzuki J.S. Aging and extrapyramidal function. *Arch. Neurol.* - 1977. - V. 34. - P. 33-35.
12. Wegiel J., Flory M., Kuchna I., Nowicki K., Shuang Yong Ma, Imaki H., Wegiel J., Cohen I.L., London E., Brown T.W., Wisniewski Th. Brain-region-specific alterations of the trajectories of neuronal Vume growth throughout the lifespan in autism *Neuropathol Commun.* - 2014. - V. 2. - P. 28.



ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ НЕРВНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗВИТИИ ХРОМАТОЛИЗА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Боголепов Н.Н.

ФГБУ Научный центр неврологии РАН ФАНО
Москва, Россия

Введение

В настоящее время исследователей все больше привлекает изучение закономерностей поражения мозга при ишемии. Это связано с тем, что количество больных с нарушением мозгового кровообращения увеличивается, при этом тяжесть последствий после нарушения остается достаточно высокой. Также остается высокой смертность при нарушении мозгового кровообращения.

Важную роль в изучении динамики изменений мозга при ишемическом инсульте играют электронномикроскопические исследования патоморфологии нервных клеток и межнейрональных связей в непосредственной близости от зоны очага и области «полутени».

В нашей лаборатории на протяжении многих лет проводились исследования изменений ультраструктуры нервных клеток и межнейрональных связей при ишемии мозга, которые продолжают оставаться актуальными и в настоящее время. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации, посвященные этому вопросу.

Настоящее исследование посвящено изучению изменений ультраструктуры нервных клеток коры большого мозга при экспериментальной ишемии.

Материалы и методы

Работа проводилась на белых крысах, которым перевязывалась наружная сонная артерия. Исследовалась сенсомоторная и теменная кора большого мозга через 5-7 мин и 1, 3, 5 сут. после перевязки сонной артерии. Материал для электронномикроскопического исследования был приготовлен по стандартному методу: фиксация, дегидратация, заливка и контрастирование материала подробно описаны нами ранее. Всего было использовано 15 экспериментальных и 5 контрольных животных. Резка материала производилась на ультратоме ЛКБ, просмотр и съемка – на микроскопе Хитачи Н 600.



Результаты и их обсуждение

Результаты электронномикроскопического исследования экспериментальных животных сопоставлялись с результатами изучения ультраструктуры коры большого мозга людей, погибших от инсульта.

Полученные нами результаты и литературные данные показывают, что наиболее выраженные изменения нервных клеток как при светооптическом, так и при электронномикроскопическом исследовании являются следующие: хроматолиз, сопровождающийся просветлением цитоплазмы и гибелью большинства органелл, выявляемых при электронномикроскопическом исследовании, и гиперхроматоз, основным симптомом которого является повышение осмиофилии цитоплазмы и кариоплазмы. В выраженной стадии такие клетки называют еще «темными» нейронами. Кроме того, при ишемии развивается липидная дистрофия и вакуолизация клеток. При изучении аутопсийного материала выявляется ишемически гомогенизирующее заболевание нервных клеток.

На повреждение нервных клеток при ишемии оказывает влияние множество факторов, включая тяжесть и длительность ишемического воздействия, отсутствие поступления жизненно необходимых субстратов, различия в реакции нервных клеток на ишемию в зависимости от их исходного функционального состояния, адаптации к стрессу и т.д.

В полученных нами и литературных данных четко установлено, что при ишемическом воздействии одной из первых реакций нервной клетки являются нарушения ультраструктуры митохондрий. Уже в первые минуты после недостатка кровоснабжения митохондрии нервных клеток набухают, их внутренняя мембрана разрушается, кристы частично или полностью исчезают. Возникают нарушения ультраструктуры митохондрий с деструкцией их мембран, предшествующие их гибели. В литературе указывается, что митохондрии осуществляют связь между стрессорными сигналами клеток и запуском запрограммированной смерти нервных клеток.

С митохондриями связан окислительный обмен клеток. Большинство ферментов, обеспечивающих окислительный обмен нервных клеток, связан с кристами и внутренней мембраной митохондрий, некоторые из них локализуются в матриксе митохондрий. Связь митохондрий с окислительным обменом клетки также объясняет внимание к ним при ишемии мозга и их ранимость при кислородном голодании мозга.

Несмотря на чувствительность митохондрий к ишемическому воздействию и на то, что степень их деструкции в большой мере определяет выраженность патологических изменений в нейронах, митохондрии обладают значительной резистентностью и способностью к восстановлению и размножению. Поэтому гибель даже большинства митохондрий в клетке еще не предопределяет ее гибель.

Нарушение структуры и функции митохондрий, сочетающиеся с недостаточной энергетической обеспеченностью клетки, вызванной гипоксией, обуславливают на ранних стадиях реорганизацию липопротеиновых комплексов, а затем – структурных белков цитоплазмы клеток.

На ранних стадиях ишемического воздействия наряду с разрушением крист митохондрий, их внутренних и внешних мембран, очаговой вакуолизацией и полным разрушением этих органелл следуют выраженные изменения других органелл клетки.

Исчезают скопления цистерн гранулярного ретикулума, оставшиеся цистерны также изменяются и фрагментируются, количество рибосом и полисом резко уменьшается. Цистерны агранулярной сети также заметно изменяются: они деформируются, вакуолизируются, их количество уменьшается. При ишемическом воздействии чаще всего развивается периферический хроматолиз. При этом в поясе просветления по периферии клетки появляется мелкогранулярный и фибриллярный материал. Это свидетельствует о том, что в клетке не только уменьшается количество органелл (прежде всего гранулярного и агранулярного ретикулума), но и происходят выявляемые электронномикроскопически конформационные изменения липопротеиновых комплексов цитоплазмы. Первые признаки этого – фибриллярные скопления и мелкогранулярный материал, который достаточно четко выявляется на фоне светлых, электроннопрозрачных участков цитоплазмы. Однако, следует подчеркнуть, что нервные клетки с такими изменениями продолжают функционировать, о чем свидетельствует наличие сохранных синапсов на клеточной мембране, расположенной в зоне развивающегося периферического хроматолиза. Изредка на светлом фоне лишенной органелл цитоплазмы можно видеть единичные, деформированные цистерны гранулярного ретикулума.

Следует подчеркнуть, что в дальнейшем с прогрессом патологических изменений в клетке хроматолиз охватывает всю цитоплазму клетки. При этом наряду с мелкогранулярным материалом и немногочисленными фибриллами выявляются скопления полисом, резко ограниченные, ярко осмиофильные, плотно упакованные в группы. При развитии тотального хроматолиза в цитоплазме нередко появляются крупные мембранные включения, что свидетельствует о распаде липопротеиновых комплексов цитоплазмы. В отдельных случаях можно обнаружить в цитоплазме нервных клеток миелоноподобные тела, что является признаком гибели клетки и сочетается с нарушением ультраструктуры клеточной мембраны и ядра.

В дальнейшем в нервных клетках с развивающимся хроматолизом появляются вакуоли различного размера. Большинство вакуолей мелкие, однако, некоторые из них, формирующиеся, по-видимому, из элементов гранулярного и агранулярного ретикулума, достигают значительных размеров.

Наряду с деструктивными изменениями клеток при ишемии, выражающимися в хроматолитических изменениях различной степени, выявляются и признаки репаративных процессов. К ним относится активация ядрышка, увеличение складчатости ядерной оболочки, увеличение количества рибосом и элементов гранулярной сети в перинуклеарной области.

Выводы

Результаты проведенного исследования показывают, что в первой фазе постишемических нарушений выявляются нарушения ультраструктуры митохондрий, гранулярного и агранулярного ретикулума, полисом. Эти изменения могут быть восстановлены в рамках компенсаторно-восстановительных процессов. Необратимые изменения, ведущие к гибели клетки, проявляются в распаде липопротеиновых комплексов цитоплазмы нервных клеток, нарушениях ядерно-цитоплазматических взаимоотношений, деструкции комплексов ультраструктур, обеспечивающих липопротеиновый объем цитоплазмы.



ОСОБЕННОСТИ ЦИТОАРХИТЕКТониКИ КОРЫ ПЕРЕДНЕЙ ЛИМБИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ И АМИГДАЛЯРНЫХ ЯДЕР МОЗГА МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Антюхов А.Д., Агапов П.А.
ФГБУ НЦН РАМН, лаборатория анатомии и архитектоники мозга,
Москва, Россия
bogolepovaira@gmail.com

Введение

В современной литературе широко освещается проблема гендерных различий эмоций и эмоциональных расстройств у мужчин и женщин.

Эмоциональный фон и эмоциональная окраска поведения у мужчин и женщин значительно различаются [12, 10]. Женщины более склонны выражать свои чувства, например, чувства радости и любви, как, чувства смущения, печали, страха и сострадания, в то время как мужчины чаще проявляют чувства гордости, агрессии, враждебности [11]. По мнению некоторых авторов, эти внешние различия эмоционального поведения мужчин и женщин являются результатом влияния воспитания и окружающей социальной среды, когда мальчиков с детства во многих семьях и в школе учат скрывать чувства, не проявлять их на людях [13]. В результате исследований [14] было отмечено, что мужчины отличаются большей амбициозностью, независимостью, рациональностью, в то время как женщины чувственны, нежны, общительны. Мужчинам свойственно стремление постоянно разрушать «старое», чтобы создавать новое. По характеру и стилю поведения мужчины всегда пытаются создать что-то новое, подчинить себе ситуацию, а женщины – сохранить имеющиеся в жизни ценности и легче приспосабливаются к меняющимся обстоятельствам.

За процесс формирования эмоций ответственными являются многие корковые и подкорковые структуры мозга. Лимбическая область коры участвует в формировании эмоций, эмоциональной окраски поведения, а также - вместе с префронтальной корой - в осуществлении когнитивного контроля за эмоциональными



ми реакциями человека. Амигдала принимает активное участие в генерировании чувства страха, играет большую роль при фокусировании внимания человека на эмоционально значимые события. Это является важным при принятии человеком важных решений в той или иной жизненной ситуации. Подчеркивается участие амигдалы в распознавании выражения лица собеседника. Амигдала также принимает большое участие в процессе запоминания важных ситуаций, в формировании как позитивных, так и негативных эмоций.

Строение лимбической системы мозга человека описано в ряде работ [1–5, 8]. В последнее десятилетие большой вклад в развитие учения о гендерных различиях в строении и функциях структур мозга внесли МРТ-исследования и функциональная магнитно-резонансная томография [7, 9].

Задачей настоящего исследования было исследование цитоархитектонического строения коры передней лимбической коры и амигдаларного комплекса ядер мозга мужчин и женщин.

Материал и методы

Цитоархитектоническое исследование проводилось на непрерывных сериях парафиновых тотальных фронтальных срезов левого и правого полушарий мозга 5-ти мужчин и 5-ти женщин, умерших в возрасте от 20 до 60 лет, не страдавших психическими и неврологическими заболеваниями. Срезы толщиной 20 мкм окрашены по методу Ниссля крезилом фиолетовым в модификации лаборатории анатомии и архитектоники мозга. Изучался каждый 40-й срез.

Для определения величины площади профильного поля нейронов использовался морфометрический метод с использованием электронно-оптической системы DiaMorph cito-W (Россия). Измерялись нейроны, имеющие хорошо выраженное ядро, ядрышко и цитоплазму (Об.100, Ок.10). Объем выборки в исследуемой структуре каждого полушария составил 100 нейронов.

Подсчет плотности нейронов и глиальных клеток проводился в 30-ти полях зрения в каждом полушарии мозга. Пересчет плотности клеток в $0,001 \text{ мм}^3$ вещества мозга проводился с учетом поправки Абберкромби.

Обработка количественных данных проведена в программе «Статистика-6». Значимые отличия определялись с использованием t-критерия Стьюдента, парного теста Вилкоксона, U-критерия Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования впервые в литературе была установлена правополушарная асимметрия размеров нейронов в изученных структурах. Было показано, что величина профильного поля нейронов поля 24 передней лимбической коры мозга мужчин и женщин значительно больше в правом полушарии мозга – как у мужчин, так и у женщин. Однако нами были выявлены гендерные отличия при изучении площади профильного поля нейронов в слое III поля 24. У женщин по сравнению с мужчинами отмечается бóльшая величина этого показателя, особенно в правом полушарии.

Анализ морфометрических данных показал, что в группе женщин средняя величина профильного поля нейронов данной структуры в левом полушарии варьировала от 169,8 до 190,3 мкм² и в среднем по группе составляла 180,9±55,4 мкм², у мужчин – от 158,1 до 163,8 мкм², а в среднем по группе была равна 160,9±45,1 мкм² [4]. В правом полушарии мозга профильное поле нейронов у женщин составляло 192,4-212,7 мкм², в среднем по группе было равно 203,9±74,4 мкм², у мужчин профильное поле нейронов составляло 161,7-174,5 мкм², в среднем по группе было равно 168,2±53,8 мкм². В группе женщин в слое III передней лимбической области коры четче выражена правополушарная асимметрия средней величины площади профильного поля нейронов (рис. 1).

Аналогичную закономерность мы наблюдали при изучении величины профильного поля нейронов медиального ядра амигдаларного комплекса мозга мужчин и женщин. Была также отмечена правополушарная асимметрия этих показателей и в мозге мужчин, и в мозге женщин. Так, средний показатель величины профильного поля нейронов медиального ядра мозга женщин в правом полушарии равняется 204 мкм², в левом полушарии – 191 мкм², а у мужчин – соответственно 233 мкм² и 204 мкм².

Изучение плотности нейронов в слоях III и V поля 24 показало следующее.

У женщин по сравнению с мужчинами отмечается несколько бóльшая густо-клеточность коры данной структуры мозга. Так, например, в левом полушарии мозга у женщин в слое III поля 24 плотность нейронов в 0,001 мм³ вещества моз-

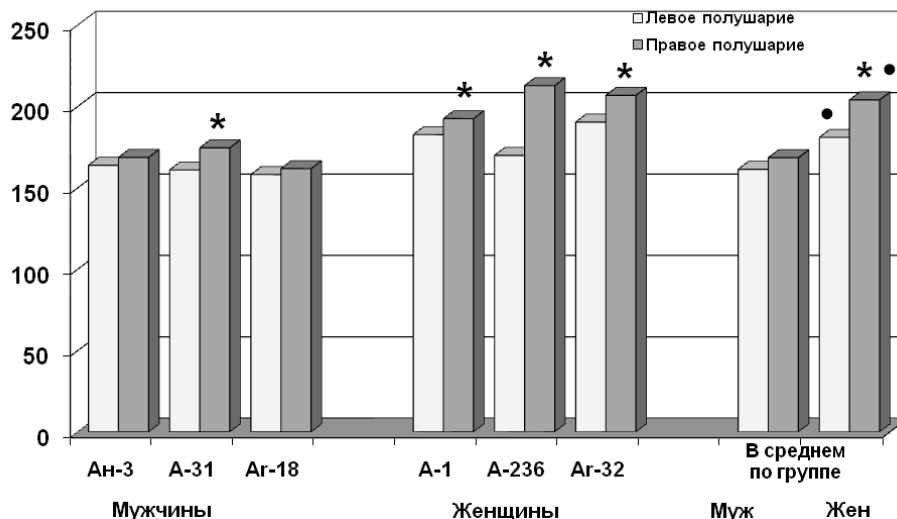


Рис. 1. Профильное поле нейронов в слое III поля 24 лимбической области коры мозга у мужчин и женщин.

* межполушарные отличия при $p < 0,05$; • гендерные отличия при $p < 0,05$

га равна 22,8, у мужчин – 19,6. В правом полушарии мозга гендерное отличие величины этого показателя менее значительно (рис. 2). Сходная закономерность наблюдалась и в слое V.

Детальное изучение плотности нейронов в ядрах амигдаларного комплекса убедительно показало, что плотность нейронов в медиальном ядре, переднем кортикальном ядре, заднем ядре и латеральном ядре значительно выше в мозге женщин по сравнению с мозгом мужчин (рис. 3).

Так, в медиальном ядре мозга женщин показатель плотности нейронов в правом полушарии равняется также как в левом 25, в то время как у мужчин этот показатель соответственно достигает в правом полушарии 23, в левом полушарии 18.

В переднем кортикальном ядре мозга женщин показатель величины плотности нейронов равняется в правом полушарии 18, в левом полушарии 19, а в мозге мужчин в обоих полушариях мозга – 16.

В современной литературе большое внимание уделяется исследованиям глиоархитектоники корковых структур мозга человека. Было показано, что число глиальных клеток мозга человека приблизительно в 10 раз больше числа нейронов, и это подчеркивает большое значение глиальных клеток в деятельности мозга человека как в норме, так и при патологии [6]. Следует также отметить, что у женщин по сравнению с мужчинами в единице объема слоя содержится большее число глиоцитов, как в левом, так и в правом полушарии мозга. Так, у женщин в слое III поля 24 в левом полушарии мозга в среднем в $0,001 \text{ мм}^3$ мозгового вещества содержится 49,5 глиоцитов, у мужчин – 40,8, в правом полушарии – 57,3 и 41,6

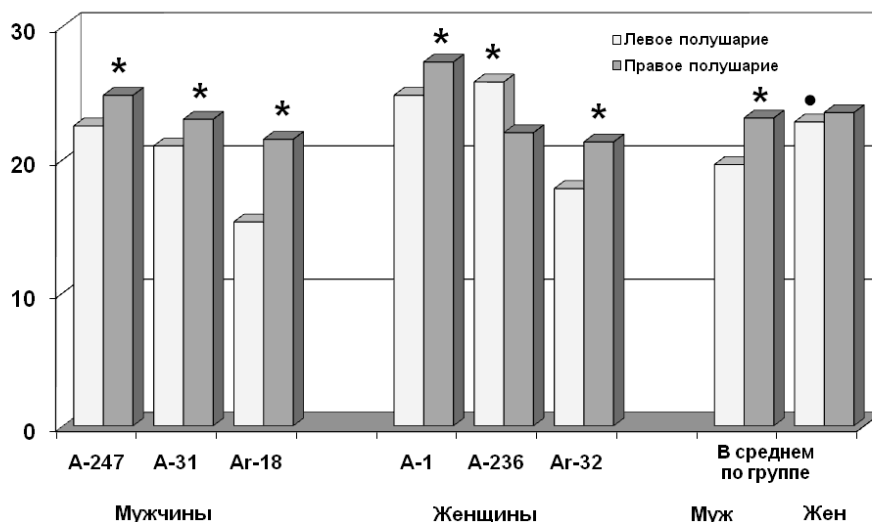
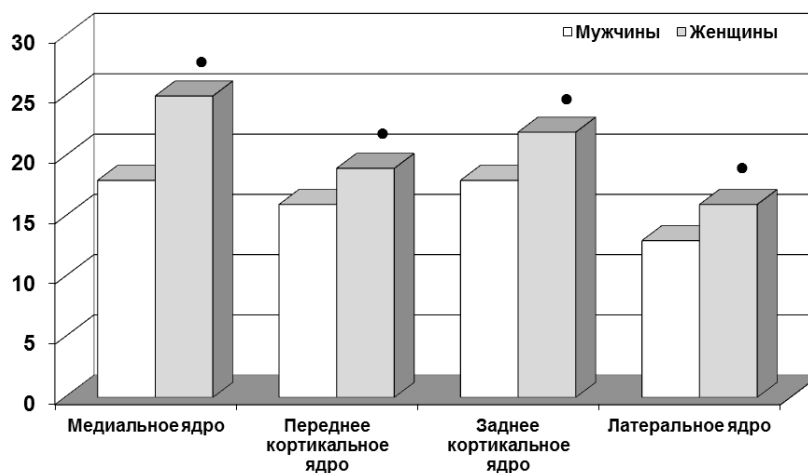


Рис. 2. Плотность нейронов в слое III поля 24 лимбической области коры мозга у мужчин и женщин.

* межполушарные отличия при $p < 0,05$; • гендерные отличия при $p < 0,05$

Левое полушарие



Правое полушарие

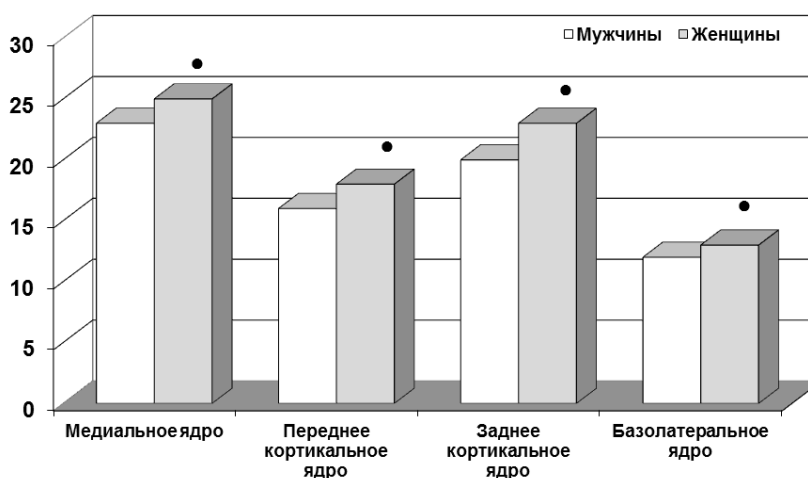
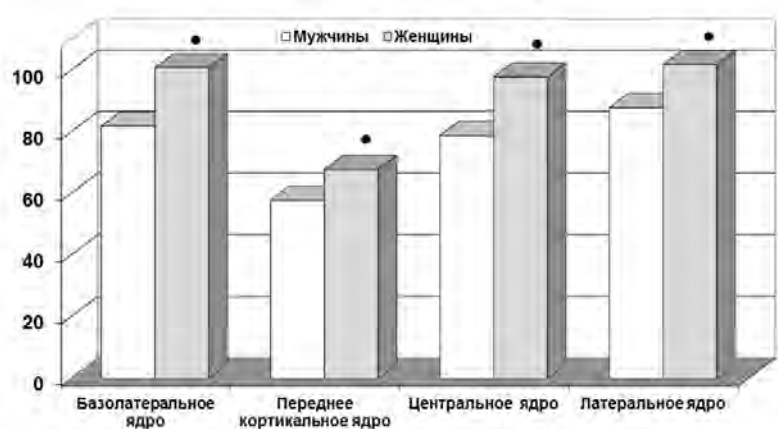


Рис. 3. Плотность нейронов ядер амигдаларного комплекса мозга человека.

● гендерные отличия при $p < 0,05$

соответственно. В правом полушарии мозга гендерные отличия величины плотности всех глиоцитов более значительны и статистически значимы при $P < 0,05$. В амигдале отмечается аналогичная закономерность. Показатели плотности общей глии ряда ядер амигдаларного комплекса мозга мужчин и женщин также значительно выше в мозге женщин по сравнению с мозгом мужчин (рис. 4).

Левое полушарие



Правое полушарие

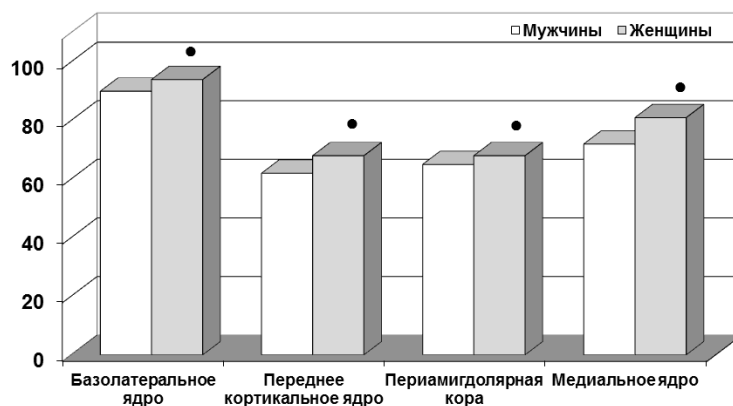


Рис. 4. Плотность общей глии ядер амигдаларного комплекса мозга человека.

● гендерные отличия при $p < 0,05$

Выводы

На основе полученных фактов можно говорить о том, что основные гендерные отличия в строении передней лимбической коры и некоторых амигдаларных ядер структур мозга у мужчин и женщин имеют общие закономерности строения, что позволяет выдвигать гипотезу о едином их участии в формировании эмоционального поведения мужчин и женщин.

Литература

1. Агапов П.А., Антюхов А.Д., Боголепова И.Н. Межполушарная асимметрия плотности нейронов коры поля 7 верхней теменной области и базолатерального ядра амигдаллярного комплекса мозга мужчин и женщин // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 5 (часть 4). – С. 725-729.
2. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М.: «Наука», 1993. – 272 с.
3. Антюхов А.Д., Боголепова И.Н. Морфометрические особенности строения периамигдаллярной коры мозга мужчин и женщин // *Морфологические ведомости*, 2012, № 1, С. 12-18.
4. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Цитоархитектоника переднего лимбического поля 24 мозга мужчин и женщин. *Морфологические ведомости*. 2007. № 1,2. С. 22-25.
5. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Мозг мужчины, мозг женщины. - М.: ООО Галлея-Принт. - 2014. - 300 с.
6. Горяйнов С.А., Процкий С.В., Охотин В.Е., Павлова Г.В., Ревещин А.В., Потапов А.А. О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - М. – 2013. - Т. 7, № 1. - С. 45-49.
7. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2011. – Т. 5. – № 1. – С. 30-34.
8. Мухина Ю.К., Федоров А.А., Хренов А.И., Стекольников С.Г. Нейроны латерального и крупноклеточного базального ядер миндалины мозга взрослого человека позитивные на кальций связывающий белок калретинин. Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности. (Материалы Всероссийской конференции с международным участием). М.: Научный мир, 2008. – с. 487-491.
9. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2013. – Т. 7. – № 4. – С. 39-44.
10. Bettencourt A.B., Miller N. Gender differences in aggression as a function of provocation: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 1996. - V. 119. - P. 422-447.
11. Constantino J.N., Grosz D., Saenger P., Chandler D.W., Nandi R., Earls F.J. Testosterone and Aggression in Children // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1993. - V. 32. № 6. - P. 1217-1222.
12. Grossman M., Wood W. Sex differences in intensity of emotional experience: a social role interpretation // *J. Pers Soc Psychol*. 1993. - V. 65. - P. 1010-1022.
13. Gunthorsdottir A., McCabe K., Smith V. Using the Machiavellianism instrument to predict trustworthiness in a bargaining game // *Journal of Economic Psychology*. 2002. - V. 23. - P. 49-66.
14. Williams J.E., Best D.L. Sex stereotypes and intergroup relations. S. Worshel & W.G. Austin (Eds.), *Psychology of intergroup relations*, Chicago: Nelson-Hall. 1986. - P. 244-259.



СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦИТОАРХИТЕКТОНИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ СЛОЯ III И СЛОЯ V ПОЛЯ 17 КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЖЕНЩИН ДВУХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Боголепова И. Н., Свешников А. В.

Лаборатория анатомии и архитектоники мозга отдела изучения мозга НЦН
РАМН
avsveshnikov@mail.ru

Введение

Процессы старения человеческого организма протекают в различных органах и системах по-разному. Большой интерес представляют изменения, происходящие в ЦНС и сенсорном аппарате человека.

У людей пожилого возраста возникают нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы [1], и как следствие – нарушение гемодинамики в мелких артериях головного мозга, что приводит, вначале, к изменению структуры белого вещества, а в дальнейшем к атрофии коры головного мозга [8]. Другая группа патологических изменений связана с процессами демиелинизации [3, 12]. При старении в центральной нервной системе развиваются нейродегенеративные процессы, приводящие к потере синапсов и гибели нейронов [5]. Известно, что, по различным причинам, с возрастом происходит ухудшение зрения. Зрительный анализатор состоит из множества звеньев, и проблемы могут возникнуть в каждом из них. Например, в сетчатке происходит уменьшение количества ганглиозных клеток [7]. Изменяются нейроглиальные взаимоотношения [2]. С возрастом снижается нейронная специализация зрительной коры [6] и ухудшается работа отдельных нейронов, что приводит к задержке ответа на визуальное раздражение. В итоге снижаются почти все зрительные функции [14]. Но, например, восприятие движущихся высококонтрастных объектов у пожилых людей лучше, чем у молодых [13].

В литературе мало работ, изучающих возрастные изменения зрительной коры, в отличие от других отделов головного мозга, например гиппокампа [9, 10, 11], который незначительно изменяется с возрастом [4].



Целью настоящего исследования стало выявление общих закономерностей, происходящих при старении в зрительной коре.

Материалы и методы

Методы исследования: исследовались препараты головного мозга толщиной 20 мкм, окрашенные по Нислю (в модификации НИИ мозга), женщин двух возрастных групп. I группа: юношеский + I зрелый возраст, от 16 до 35 лет, II группа: пожилого возраста от 56 до 74 лет. В каждой группе изучалось по пять случаев. Все женщины скончались от причин, не связанных с патологией мозга.

При помощи программно-аппаратного комплекса «Leica» изучалось цитоархитектоническое строение зрительной коры поля 17, слоёв III и V.

Наши исследования показали, что в слое III поля 17 средние размеры нейронов, а также их плотность близки для обеих возрастных групп (табл. 1). В слое V выявляются иные тенденции, прежде всего уменьшение среднего размера клеток: 102,4 мкм² слева и 100,16 мкм² справа для первой группы и 93,26 мкм² слева и 93,22 мкм² справа во второй группе, уменьшается также и плотность нейронов.

Исследовались также нейроглиальные взаимоотношения в слоях III и V поля 17.

В слое III в обеих группах наблюдается достаточно выраженная межполушарная асимметрия: количество глии в обеих возрастных группах в левом полушарии несколько больше, чем в правом. В слое V определяются тенденции к увеличению числа глиоцитов с возрастом: в левом полушарии - 1643 у молодых женщин и 1672 у пожилых, в правом полушарии - 1626 у молодых женщин и 1759 у пожилых (рис. 2).

С возрастом количество сателлитной глии в слое III меняется незначительно, а в слое V этот показатель существенно снижается: у молодых женщин доля сателлитной глии слева составляет 67,4%, а справа – 69,2%. У пожилых женщин слева – 62,8%, а справа – 63,2%. То есть количество сателлитной глии с возрастом снижается почти на 5% (рис. 3).

Таблица 1

Характеристика нейронного состава слоя III и слоя V

	Слой III				Слой V			
	Левое полушарие		Правое полушарие		Левое полушарие		Правое полушарие	
	Плотность нейронов в 1 мм ²	Средний размер в мкм ²	Плотность нейронов в 1 мм ²	Средний размер в мкм ²	Плотность нейронов в 1 мм ²	Средний размер в мкм ²	Плотность нейронов в 1 мм ²	Средний размер в мкм ²
I группа	1270,8	68,42	1279,6	71,86	815,6	102,4	841,2	100,16
II группа	1343,2	73,64	1304,4	74,08	791,8	93,26	805,4	93,22

В слое V поля 17 выявлена тенденция к уменьшению количества крупных нейронов (рис. 1), (табл. 2).

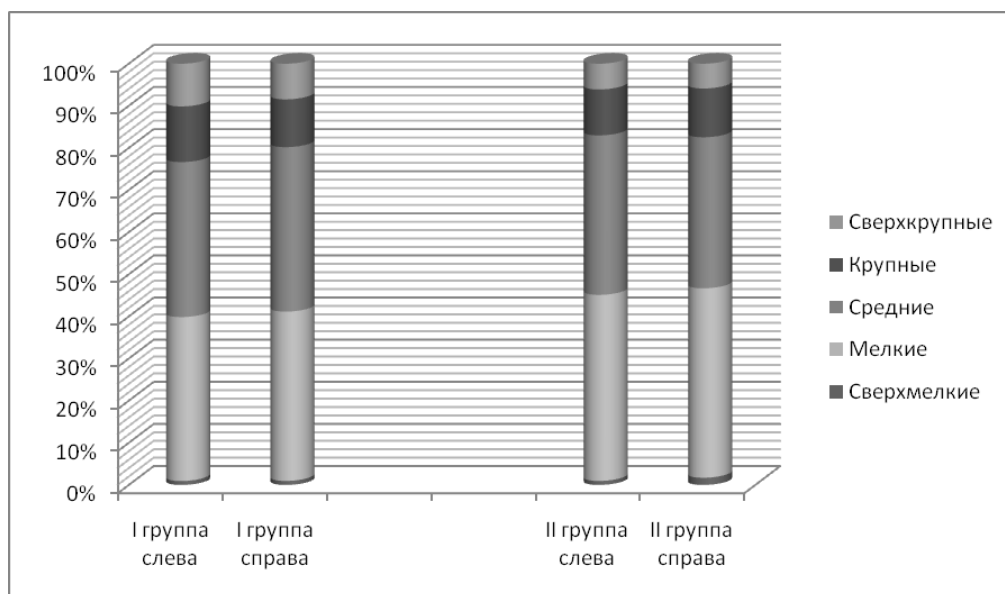


Рис 1. Профильное поле слоя V поля 17

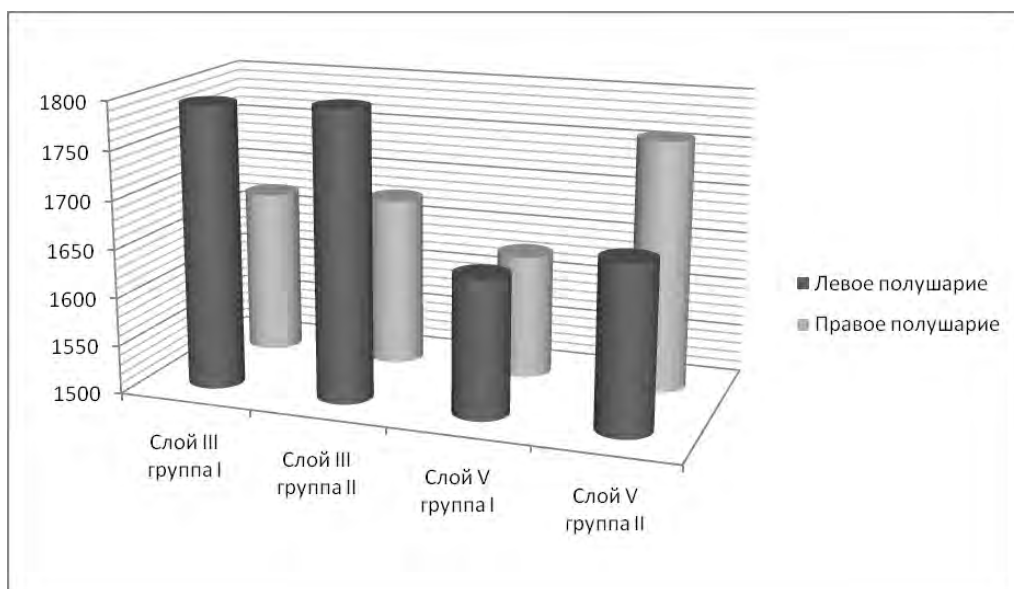


Рис. 2. Плотность глии (количество глиоцитов в 1 мм²)

Количество нейронов, окружённых сателлитными глиоцитами, отличается индивидуальной вариабельностью и межполушарной асимметрией (рис. 4).

Таблица 2

Профильное поле слоя V поля 17 в %

	Сверхмалые	Малые	Средние	Крупные	Сверхкрупные
I группа слева	0,9 %	38,9 %	36,8 %	13,3 %	10,1 %
справа	1 %	40,2 %	39 %	11,3 %	8,5 %
II группа слева	1 %	44,3 %	37,8 %	10,9 %	6 %
справа	1,7 %	44,9 %	35,9 %	11,5 %	6 %

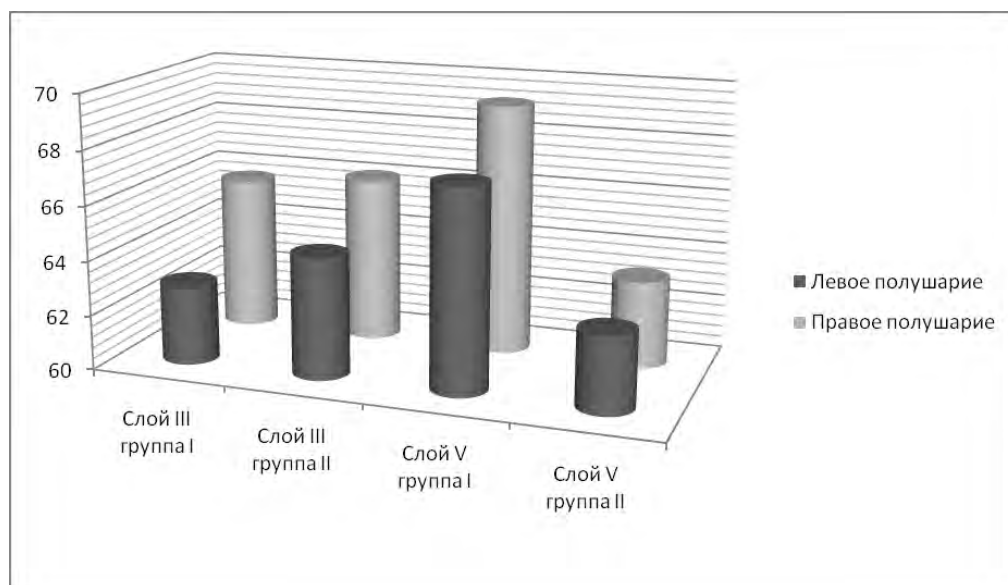


Рис. 3. Доля сателлитной глии в процентах

В слое III отчетливых возрастных изменений не наблюдается, а в слое V у молодых женщин слева 48,9%, справа – 48,3%, во второй группе слева 43,5%, а справа – 40,3%. То есть количество нейронов, окружённых сателлитами, также снижается не менее, чем на 5 %.

Среднее число сателлитов в слое III, с возрастом снижается: у молодых женщин слева 1,61, справа 1,56, а у пожилых 1,38 слева и 1,39 справа. В слое же V возрастные изменения не столь значительные и отражают индивидуальную вариабельность.

Выводы

1. Слой III в меньшей степени меняется с возрастом, чем слой V поля 17. В этом слое прослеживается тенденция к сокращению показателя среднего количе-

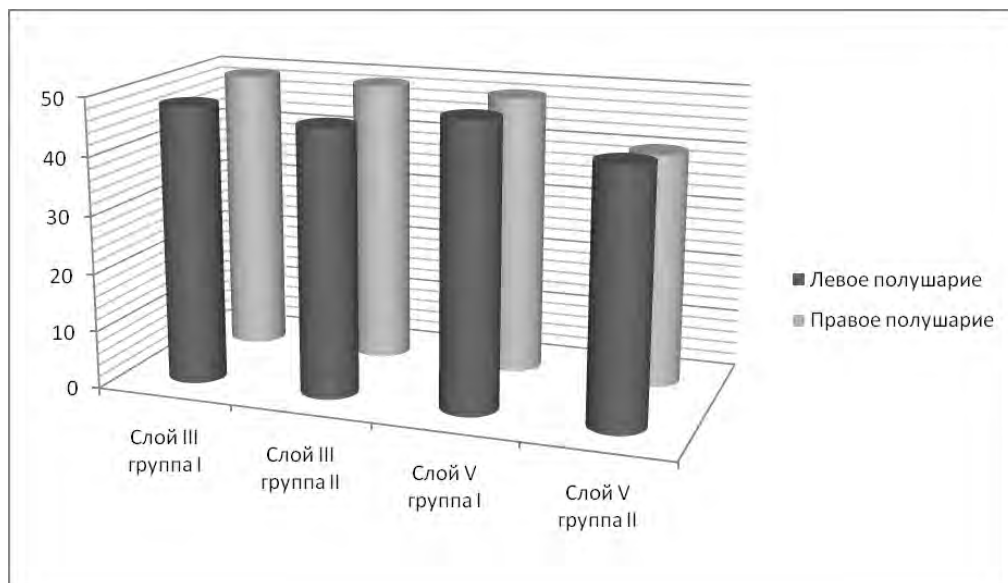


Рис. 4. Количество нейронов, окруженных сателлитной глией

ства сателлитов с 1,6 до 1,4, что может быть связано со снижением зрительной активности головного мозга при старении.

2. В слое V происходят более значительные изменения. Уменьшается количество нейронов (\approx на 10 %), в первую очередь, за счёт сверхкрупных – их количество снижается вдвое. Количество глии в слое V имеет тенденцию к увеличению, приблизительно на 5 %, за счет свободной, а не сателлитной глии, количество которой снижается (\approx 5 %). В этом слое снижается количество нейронов, окружённых сателлитной глией, также \approx 5 %.

3. Выявленные при исследовании тенденции показывают, что возрастные изменения зрительной коры мозга человека незначительны, а, видимо, только начинаются в возрасте второй группы (средний возраст 67,6 лет).

4. Процессы старения зрительной коры мозга человека по-разному протекают в слоях III и V.

Литература

1. Бархатов Д.Ю. Церебральная гемодинамика при патологии вертебро-базиллярной системы, или к вопросу о вертебро-базиллярной недостаточности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009. Т. 3. № 1. С. 9-12.
2. Горяйнов С.А., Процкий С.В., Охотин В.Е., Павлова Г.В., Ревущин А.В., Потапов А.А. О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013. Т. 7. № 1. С. 45-51.

3. Нероев В.В., Елисеева Е.К., Зуева М.В., Лысенко В.С., Захарова М.Н., Цапенко И.В., Семенова Н.А., Симанив Т.О. Демиелинизирующий оптический неврит: корреляция данных оптической когерентной томографии и мультифокальной электроретинографии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014. Т. 8. № 2. С. 22-26.
4. Gaetz W, Roberts TP, Singh KD, Muthukumaraswamy SD. Functional and structural correlates of the aging brain: relating visual cortex (V1) gamma band responses to age-related structural change. *Hum Brain Mapp*. 2012 Sep;33(9):2035-46. doi: 10.1002/hbm.21339. Epub 2011 Jul 18.
5. Morrison JH, Hof PR (1997) Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 278:412–419.
6. Park DC, Polk TA, Park R, Minear M, Savage A, Smith MR. Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 31;101(35):13091-5. Epub 2004 Aug 20.
7. Pearson PM, Schmidt LA, Ly-Schroeder E, Swanson WH. Ganglion cell loss and age-related visual loss: a cortical pooling analysis. *Optom Vis Sci*. 2006 Jul;83(7):444-54.
8. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Longstreth WT Jr, Gach HM, Boardman J, Bernick CB, Thompson PM, Becker JT. White matter lesions and brain gray matter Vume in cognitively normal elders. *Neurobiol Aging*. 2012 Apr;33(4):834. e7-16. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.010. Epub 2011 Sep 23.
9. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in Vume. *Neurobiol Aging*. 2004 Mar;25(3):377-96.
10. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*. 2005 Nov;15(11):1676-89. Epub 2005 Feb 9.
11. Raz N, Rodrigue KM, Haacke EM. Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Feb;1097:84-93.
12. Stephen JM, Knoefel JE, Adair J, Hart B, Aine CJ. Aging-related changes in auditory and visual integration measured with MEG. *Neurosci Lett*. 2010 Oct 22;484(1):76-80. doi: 10.1016/j.neulet.2010.08.023. Epub 2010 Aug 14.
13. Tadin D, Blake R. Motion perception getting better with age? *Neuron*. 2005 Feb 3;45(3):325-7.
14. Zhang J, Wang X, Wang Y, Fu Y, Liang Z, Ma Y, Leventhal AG. Spatial and temporal sensitivity degradation of primary visual cortical cells in senescent rhesus monkeys. *Eur J Neurosci*. 2008 Jul;28(1):201-7. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06300.x.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ У СОТРУДНИКОВ ПРАВООХРАНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Булатова Г.Р. , Новикова Л.Б.** , Сафина А.Н. ***

*Медико-санитарная часть министерства внутренних дел России по РБ,

**Башкирский государственный медицинский университет,

Уфа, Россия

bulat_ova@mail.ru

Одной из наиболее часто встречающихся категорий больных в неврологической практике являются пациенты с психовегетативным синдромом (ПВС). Среди факторов, приводящих к психовегетативным нарушениям, ведущее значение составляют острые или хронические стрессы, переутомление, перенапряжение. Профессиональная деятельность сотрудников правоохранительных органов характеризуется особой сложной спецификой, в результате чего они подвергаются систематическому психоэмоциональному стрессу, что приводит к развитию психовегетативного синдрома (ПВС) [4,11,12,14]. Данное состояние включает в себя вегетативную дисфункцию и невротические расстройства, проявляющиеся тревожной, тревожно-депрессивной и астенической симптоматикой. Для коррекции и лечения астено-вегетативных расстройств применяется широкий спектр психофармакологических препаратов, в том числе психостимулирующего и анксиолитического действия [1,2]. Целесообразно применение лекарственных средств, эффективно устраняющих астено-вегетативную симптоматику и, в то же время, не имеющих нежелательных реакций в виде усиления раздражительности, нарушения ночного сна, появления седативного действия и др.

Цель исследования: Изучение особенностей клинической симптоматики ПВС и электроэнцефалографических параметров на фоне его медикаментозной коррекции у сотрудников правоохранительных органов.

Испытуемые и методы

В исследование было включено 60 сотрудников правоохранительных органов с ПВС (22 женщины, 38 мужчин). Средний возраст обследуемых составил 36,5 лет. Контрольную группу составило 30 практически здоровых добровольцев в возрасте 21–48 лет, не имеющих в анамнезе астенических симптомов.

Пациентам с астено-вегетативными нарушениями были определены различные варианты медикаментозного лечения: 1) с применением комбинации психостимулирующего препарата Ладастен с церебролизином и 2) с применением вазоактивной и метаболизирующей терапии. Анализ состояния пациентов и в группе контроля осуществлялся проведением клинико-неврологического, электроэнцефалографического, а также, психологического исследований. Нейропсихологическое исследование включало шкалу депрессии Бека, госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS, субъективную шкалу оценки астении (MFI-20), визуальную аналоговую шкалу астении VAS-A, анкету дневной сонливости Erworth, анкеты оценки сна и качества жизни. Электроэнцефалографические исследования в данной работе проводились на 16-канальном аппарате «Allians» фирмы Nicolet с компьютерной обработкой. Электроды накладывались по международной системе «10–20». С целью количественной оценки согласованности электрической активности в разных точках мозга [3] у пациентов трех групп и в группе контроля применялся когерентный метод обработки ЭЭГ с визуализацией коэффициентов межполушарной когерентности до и после лечения с помощью картирования. Состояние пациентов оценивалось вначале лечения и в динамике, по окончании терапии.

Результаты и их обсуждение

Стандартное клинико-неврологическое обследование обнаружило наличие у 45 пациентов (75%) черепной микросимптоматики, у 15-ти (25%) – вестибулопатических проявлений. Среди сопутствующей патологии, у 23 человек (38,3%) наблюдался синдром артериальной гипертензии, а у 5 пациентов (8,3%) – гипертоническая болезнь, у 41 человек (68,3%) выявились признаки вертеброгенной дорсалгии.

Оценка состояния вегетативной нервной системы по шкале А.М.Вейна пациентов с ПВС, в начале терапии и по ее окончании, обнаруживает отчетливое улучшение ее качественных критериев в группе, получавшей церебролизин и ладастен. Динамика ОБ составила 73,7%, а максимальной редукции оказались (на 100%) подвержены снижение работоспособности, быстрая утомляемость, нарушение сна и нарушение функции пищеварительного тракта. Анкетирование в группе ладастена обнаружило наиболее значимыми среди позитивных результатов лечения: улучшение работоспособности, снижение жалоб кардиального характера (ощущения сердцебиения, „замирания“, „остановки“ сердца) на 66,7%, после лечения ОБ в группе улучшился на 38,6%. В группе сравнения наилучшие результаты были получены в повышении работоспособности (64,6%), при этом ОБ вегетативных нарушений на фоне терапии снизился на 22,6%.

Анализ результатов тестирования пациентов до и после лечения визуальной аналоговой шкалой астении (ВАШ) и анкетой дневной сонливости (АДС) обнаружил существенное (до 90,7%) снижение уровня усталости и на 72,5% – дневной сонливости у II группы пациентов. В I группе динамика этих показателей к концу лечения составила почти вдвое меньший уровень, 45,4% и 46%. Снижение усталости и дневной сонливости после лечения в группе III были умереннее, составляя 37,4% и 30,1% соответственно. Результативно лучше оказалось после лечения и качество сна в группе терапии ладастеном с церебролизином (динамика 27,5%) по сравнению с группой, получавшей ладастен (улучшение на 9,8%) и с группой сравнения (на 8,3%).

У больных, получивших терапию церебролизина с ладастеном, наилучшие позитивные сдвиги показателей эмоциональной сферы получили наглядное отображение и в результатах тестирования по шкале HADS. Уровень тревоги и депрессии через 2 недели лечения в сравнении с первоначальными стали на 78,6% и 75,3% ниже. Результаты терапии пациентов с ПВС препаратом Ладастен в отношении тревожно-депрессивной симптоматики также были отчетливо положительными, но менее выраженные – 43,6% и 47,4%. В группе сравнения снижение тревоги и депрессии согласно шкале HADS, к 14-му дню было еще менее выражено (на 31,3% и 24,6%).

По уровню редукции астенической симптоматики в анкете MFI-20 пациенты с ПВС, получавшие церебролизин и ладастен, имели более выраженный эффект от лечения, чем пациенты двух других групп. Динамика общего балла у них достигала 44,7%, в то время как улучшение общего балла астении в группе, получавшей ладастен, через 2 недели лечения составило 19,2%, а в группе сравнения только 14,7%.

Анализ параметров КЖ у пациентов наблюдаемых групп по окончании терапии (на 14 день) выявил значительное его улучшение в группе, получавшей церебролизин с ладастеном, которое составило 54,1% (с динамикой среднего балла от $20,78 \pm 2,65$ до $9,53 \pm 1,26$). Кроме того, динамика всех показателей и среднего балла уровня КЖ у пациентов этой группы превосходила изменения подобных анализируемых параметров в группах I и III (средний балл в которых был 27,8% и 9,7% соответственно).

Среди множества параметров, характеризующих ЭЭГ, наиболее значимыми считаются амплитуда и частота колебаний [8]. Большинство нейрофизиологов ведущее значение в исследовании биопотенциалов мозга отводят альфа – ритму, как доминирующему ритму взрослого бодрствующего человека [13,5,6].

Изучение частотных параметров альфа-ритма по полушариям показало наличие допустимой асимметрии (в пределах 1 кол/сек), в частности, в левом полушарии отмечалась частота $10,34 \pm 1,14$ кол/сек и в правом $10,29 \pm 1,17$ кол/сек (у здоровых $10,68 \pm 1,02$ и $10,85 \pm 0,95$). Анализ разброса альфа-ритма у обследуемых выявил наличие регулярной альфа-активности, о чем свидетельствует различие в периодах соседних волн не более 0,5Гц [7].

Незначительные изменения альфа ритма отмечены у пациентов при рассмотрении его амплитуды, её значения в полушариях у пациентов была более низкой,

чем в группе здоровых. В левом полушарии амплитуда альфа-ритма составляла $42,42 \pm 14,7$ (в контрольной группе $46,6 \pm 18,19$), а в правом - $43,62 \pm 15,27$ (в контрольной группе $47,23 \pm 17,43$). Значение коэффициента асимметрии по амплитуде альфа-ритма до лечения у больных был $4,0 \pm 5,16$ (у контрольной группы - $1,4 \pm 3,06$; $p < 0,01$).

Несмотря на существование достаточно большого количества отечественных и зарубежных классификаций ЭЭГ, в данной работе применялась наиболее признанная классификация типов ЭЭГ Жирмунской Е.А. и Лосева В.С. [9].

Исследования типа ЭЭГ-паттерна, проведенные в группах больных с клиникой психо-вегетативного синдрома и в группе здоровых, представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ ЭЭГ показал, что у больных всех трёх групп, дезорганизация, десинхронизация ЭЭГ выявлялась значительно чаще, чем в группе здоровых. Сравнительный анализ ЭЭГ (табл. 1) показал, что у больных второй и третьей групп по 46,6% составили моноритмичный тип ЭЭГ (с потерей зональности) и десинхронный, низкоамплитудный вариант. По данным исследователей, это может быть связано с различиями в эмоционально-личностных особенностях обследуемых сотрудников правоохранительных органов (снижением эмоционального тонуса, астеническими проявлениями, либо раздражительностью, тревожной симптоматикой, внутренним напряжением).

Таблица 1

ЭЭГ - критерии	I группа		II группа		III группа		Контроль	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Удовлетворительная организация альфа-ритма с нормальным пространственным распределением (I тип)	10	33,3	4	26,7	3	20	18	60
Гиперсинхронизированная ЭЭГ (II тип)	4	13,4	2	13,3	3	20	5	16,6
Десинхронизированная ЭЭГ (III тип)	7	23,3	5	33,3	4	26,7	4	13,4
Дезорганизованная ЭЭГ (IV тип)	9	30	4	26,7	5	33,3	3	10
Признаки дисфункции срединных структур мозга	11	36,6	13	86,7	10	66,7	3	10

Изучение амплитудных параметров альфа-ритма показало, что средние амплитудные значения альфа-ритма пациентов трёх обследуемых групп составляли меньшее значение, чем в контрольной, что может быть связано с некоторыми индивидуальными особенностями психологического статуса обследуемого контингента больных. Замечено, что при повышении функциональной активности головного мозга (при напряжённом внимании, интенсивной психической деятельности, чувстве страха, беспокойстве), амплитудные значения альфа-ритма снижаются или полностью исчезают [10]. Повторное ЭЭГ-исследование по завершении лечебных мероприятий в большинстве случаев обнаружило повышение амплитуды альфа-ритма обследуемых. Средние значения $M \pm sd$ амплитуды альфа-ритма в группах больных до и после лечения, в сравнении с показателем контрольной группы, представлены в табл. 2.

По данным нашего исследования, у больных получавших церебролизин в сочетании с ладастеном, после лечения отчётливо наблюдалось повышение амплитуды альфа-ритма, что может быть связано с достаточно выраженным снижением уровня эмоционального напряжения, тревоги и беспокойства за период терапии. С отмеченной тенденцией коррелируют результаты динамического нейропсихологического тестирования пациентов, в частности по показателям положительной динамики степени выраженности тревоги (в анкете HADS), качества сна и уровня качества жизни. На фоне положительной динамики нейропсихологических параметров после лечения у пациентов прослеживалось уменьшение межполушарной асимметрии частотных и амплитудных показателей альфа-ритма. В левом полушарии его частота в динамике составила $10,25 \pm 1,03$ кол/сек и в правом $10,28 \pm 0,98$ кол/сек. Амплитуда альфа-ритма по окончании лечения в левом полушарии была $42,45 \pm 14,10$, а в правом – $44,11 \pm 14,54$, причем значение коэффициента асимметрии по амплитуде у больных стало $3,2 \pm 3,7$ (у контрольной группы – $1,4 \pm 3,06$; $p < 0,05$). На фоне лечения, отрицательное значение коэффициента асимметрии уменьшилось до 12,76%, при этом, возросло до 55,3% количество его положительных значений, как показателя преобладания амплитуды альфа-ритма в правом полушарии, у 31,9% обследуемых по окончании лечения этот параметр имел нулевое значение.

По окончании лечения наметившиеся положительные тенденции проявлялись и в улучшении диффузных общемозговых потенциалов мозга, в первой группе у

Таблица 2

Амплитуда альфа-ритма в группах больных и здоровых

Показатель ЭЭГ	I группа		II группа		III группа		Группа контроля
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Амплитуда альфа-ритма $M \pm sd$	$39,8 \pm 14,9$	$40,5 \pm 13,3$	$38,2 \pm 15,4$	$44,3 \pm 17,1$	$37,9 \pm 23,6$	$34,5 \pm 17,7$	$47 \pm 17,4$

Таблица 3

Межполушарная когерентность по альфа-ритму в динамике (M ±sd)

Когерентность по α - ритму	I группа		II группа		III группа		Контроль
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
вFP1/FP2 M ±sd	0,86±0,07	0,89±0,05*	0,93±0,06	0,93±0,04	0,9 ± 0,08	0,92±0,08	0,93±0,05
вF3/F4 M ±sd	0,71±0,1	0,73±0,1	0,74±0,16	0,74±0,1	0,72±0,13	0,73±0,12	0,78±0,1
вC3/C4 M ±sd	0,49±0,14	0,47±0,11	0,57±0,17	0,43±0,14*	0,47±0,11	0,5±0,13	0,47±0,14
вP3/P4 M ±sd	0,47±0,15	0,48±0,16	0,49±0,18	0,44±0,1	0,46±0,1	0,47±0,12	0,53±0,17
в O1/O2 M ±sd	0,63±0,14	0,67±0,16	0,59±0,15	0,7±0,16*	0,62±0,17	0,67±0,09	0,74±0,19
вF7/F8 M ±sd	0,4±0,13	0,44±0,12	0,54±0,21	0,49±0,17	0,48±0,18	0,45±0,14	0,5±0,17
в T3/T4 M ±sd	0,27±0,06	0,27±0,07	0,3±0,11	0,27±0,08	0,31±0,08	0,28±0,05	0,25±0,07
в T5/T6 M ±sd	0,28±0,09	0,28±0,08	0,33±0,2	0,25±0,06	0,31±0,06	0,32±0,1	0,27±0,07

Где * p<0,05

7 больных (23,3%), во второй – у 5 (38,5 %), а в группе сравнения – у 1 пациента (8,3%). Положительная динамика после лечения прослеживалась и в отсутствии локальных изменений биопотенциалов в каждой из трёх групп. Присутствие ЭЭГ – критериев дисфункции неспецифических структур мозга было ликвидировано

после лечения у 3 человек в группе, принимавшей ладастен, что составило 27,3% от первоначального количества больных с указанной патологией. У пациентов группы терапии ладастеном и церебролизином положительная динамика по данному показателю достигала 26,7% (у 4-х человек). В третьей группе улучшение функционирования срединных структур мозга было зарегистрировано у 30% обследуемых. Изменения общемозговых биопотенциалов отрицательного характера были отмечены у 5 пациентов группы I (в 16,7%) и 1 больного (8,3%) группы сравнения.

Динамический когерентный анализ ЭЭГ по альфа-ритму, проведённый в группах до и после лечения, обнаружил во всех трех группах повышение коэффициента межполушарной когерентности (КМК) по альфа-ритму в отведениях O1/O2 и FP1/FP2 (табл. 3). Выявлено, что кроме указанного повышения в FP1/FP2 и O1/O2, у больных первой группы в альфа-диапазоне наблюдалось повышение когерентности в F3/F4, P3/P4 и F7/F8; снижение – в C3/C4, T3/T4 и T5/T6. Изучение межполушарного взаимодействия у пациентов, принимавших ладастен и церебролизин, выявило, кроме отмеченного повышения КМК в альфа-диапазоне в отведениях FP1/FP2 и O1/O2 ($p < 0,05$), его снижение в C3/C4 ($p < 0,05$), P3/P4, F7/F8, T3/T4, T5/T6 и стабильность его уровня в отведении F3/F4. Динамика межполушарного взаимодействия по альфа – ритму до и по – окончании лечения у больных группы III, получавших симптоматическую терапию прослеживалась следующая: в отведениях FP1/FP2, F3/F4, C3/C4, P3/P4, O1/O2 и T5/T6 отмечался рост КМК, в F7/F8 и T3/T4 – его снижение. Зарегистрированное методом когерентного анализа повышение согласованности функционального взаимодействия корковых зон более было заметно по альфа-ритму после терапии церебролизином в сочетании с ладастеном в отведениях O1/O2 – на 18,6%. В группах приёма ладастена и симптоматической терапии, в альфа-диапазоне выраженность изменений КМК, отмечалась меньшая – 6,3% и 8,1%.

Выводы

Результаты обследования пациентов с ПВС до и после лечения свидетельствуют об отчетливом снижении астено-вегетативных нарушений и о качественном улучшении электроэнцефалографических параметров на фоне проводимой терапии. Следует отметить, что в группе, получавшей церебролизин и ладастен, наблюдалась заметно более выраженная положительная динамика нейропсихологических и ЭЭГ-показателей, чем в группе, получавшей ладастен, и в группе сравнения.

Полученные данные позволяют улучшить качество медикаментозной коррекции ПВС у сотрудников органов внутренних дел.

Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. - М.: Медицина. - 2000. - 496с.
2. Аведисова А.С. Современные подходы к терапии астенических состояний: Новые медицинские технологии. - 2006. - № 3. - С. 9 -112.

3. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В., Добронравова И.С. Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии // Журнал высшей нервной деятельности. - 2003. - Т.53, №4. - С. 391-401.
4. Боченков А.А. Психофизиологические особенности адаптации военнослужащих в экстремальных условиях деятельности: Актуальные проблемы психофизиологической коррекции функционального состояния военнослужащих. - СПб: ФАРМиндекс. - 2001. - С. 268- 275.
5. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). - М.: МЕДпресс-информ. - 2004. - 624 с.
6. Гусев Е.И. и др. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии (руководство для врачей). - М.: Нолидж. - 2000. - 336 с.
7. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография (цифры, гистограммы, иллюстрации). - М. - 1993. - 26 с.
8. Жирмунская Е.А. В поисках объяснения феноменов ЭЭГ. - М.: НФП Биола. - 1996. - 117 с.
9. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. - М.: Наука. - 1984. - 80 с.
10. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. - М.: МЕДпресс-информ. - 2004. - 488 с.
11. Мягких Н.И. Фактор здоровья как современная основа организации медико-психологического обеспечения деятельности ОВД // Медицинский вестник МВД. - 2007. - № 3. - С. 10-12.
12. Робыгина Ю.К., Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Дерягина Л.С. Психодинамические параметры сотрудников ОВД в условиях профессиональной деятельности // Нейронауки. - 2006. - № 1. - С. 34-56.
13. Русинов В.С., Гриндель О.М., Болдырева Г.Н., Вакар Е.М. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ. - М.: Медицина. - 1987. - 256с.
14. Шогенов А. Г. Управление состоянием психосоматического статуса сотрудников правоохранительных органов // Медицина труда и промышленная экология. - 2010. - № 11. - С. 1-6.



НЕЙРОВИЗУАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМИСПАЦИАЛЬНЫМ НЕГЛЕКТОМ С ПОМОЩЬЮ ИННОВАЦИОННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Бучацкий К.В.

Институт Неврологии и нейрохирургии,
Кишинев, Молдова
neurokos@yandex.ru

Введение

В данной работе описываются результаты внедрения нами в практику инновационной Компьютеризированной Нейровизуальной Системы (Neuro-Visual Computer System), основанной на современных достижениях в области реабилитации. Полученные результаты позволяют объяснить некоторые теоретические вопросы и проблемы относительно природы левостороннего неглекта и могут способствовать лучшему пониманию прикладных аспектов в разработке протокола реабилитации пациентов с левосторонним неглектом.

Еще одна цель работы - способствовать внедрению научно-обоснованных компьютеризированных систем в практику для улучшения и облегчения диагностики и тактики лечения пациентов с геминеглектом, принимая во внимание как отдельных пациентов, так и целые группы.

Односторонний неглект, как правило, наблюдается в условиях, когда сохранены движения глаз и головы. В ранних работах по изучению геминеглекта было принято, что термин «левый» относится к пространству слева от срединной линии пациента или средне-сагиттальной плоскости. Тем не менее, вероятно, более точным будет обозначить определенный градиент в пространственном расположении слева направо (Kinsbourne, 1993; Marshall, Halligan, 1989). Чем дальше стимул находится влево, тем чаще его игнорируют. То есть четкой постоянной границы между игнорируемым и не игнорируемым пространством у многих пациентов не наблюдается.

Было высказано предположение, что наличие одностороннего неглекта может подразумевать несколько разных систем определения и измерения, в том числе сет-



чатку, голову, туловище, гравитационный центр, центр объекта, собственную систему координат объекта (Halligan, Marsahll, 2003). По-видимому, срединная линия тела пациента, вероятно, остаётся одной из самых важных систем измерения, используемых в практике.

Односторонний неглект может быть ориентированным относительно пациента (*эгоцентрированным*) или ориентированным относительно объекта или окружающей среды (*аллоцентрированным*). Эгоцентрированный неглект может описываться в зависимости от положения туловища, головы или глаз (Landis, 2000), в то время как аллоцентрированный неглект определяется по отношению к срединной линии объекта (или окружающей среды), без разницы от позиции смотрящего (Behrman, Moscovitch, 2006; Hillis et al., 2008).

Известны многие другие подтипы и формы неглекта. Они, как правило, отличаются в зависимости от типа поведения. Различные формы неглекта (например, репрезентативный, личностный, сенсорный, моторный, который в свою очередь делится на собственно моторный и пре-моторный тип неглекта; неглект внимания и др.) не являются взаимно-исключающими, пациент может иметь несколько форм неглекта одновременно. Пациенты могут демонстрировать различные поведенческие паттерны неглекта в разное время, а у некоторых вообще может практически не наблюдаться проявлений неглекта. Например, неглект может отмечаться выборочно лишь для близлежащего пространства или быть более выраженным для дальнего пространства (Cowe et al. 2004). Такие диссоциации редки, тогда как у большинства пациентов односторонний неглект затрагивает как ближнее так и дальнее пространство (Pizzamiglio et al. 2009).

Вдобавок к наиболее распространенной горизонтальной системе ориентирования неглекта, отмечается неглект, ориентированный по вертикали: нижнего поля пространства (Rapesak et al., 1988) и верхнего поля пространства (Shelton et al., 1990), и неглект радиального пространства (Shelton et al., 1990). Mark и Heilman (2008) продемонстрировали, что у многих пациентов с неглектом имеет место сочетание горизонтальной, вертикальной и радиальной системы ориентирования. Чаще всего этот трехмерный неглект затрагивает левую сторону, нижнее вертикальное поле и проксимальное радиальное поле (Heilman et al., 2013).

Аналогичные нарушения затрагивают и систему моторного контроля (например, движения глаз или движения рук прерываются в ипсилатеральной стороне (Bisiach, Geminiani, Berti, Rusconi, 1990; Coslett et al., 1990; Heilman et al., 1995).

Кроме того, неглект может выборочно затрагивать различные пространственные домены: (1) персональное пространство - собственное тело (*персональный неглект*); (2) периперсональное пространство - околотелесное пространство (*периперсональный неглект*, затрагивает пространство в пределах зоны досягаемости); (3) экстраперсональное пространство (*экстраперсональный неглект*, затрагивает пространство за пределами зоны досягаемости); (4) представляемое или виртуальное пространство (*репрезентативный неглект*, затрагивает пространство зрительных образов, как например, знакомая комната, известное общественное место или карта страны).

В недавнем исследовании (Farnè et al., 2008) показано, что только у 43% пациентов неглект спонтанно улучшился за двухнедельный период в острой фазе (до шести недель после инсульта) и только у 9 % пациентов наблюдалось полное восстановление. Обычно неглект сочетается с левой гемиплегией, присутствие левостороннего неглекта усугубляет ассоциированный моторный дефицит. Большинство врачей признают, что левосторонний неглект является одним из основных факторов, связанных с плохими результатами функционального восстановления (Denes et al., 2002; Edmans et al., 2001; Fullerton et al., 2008). Следовательно, нет ничего удивительного в том, что на протяжении последних лет было предложено много различных методов реабилитации с целью уменьшить или устранить данный сложный синдром у пациентов.

Методы

Девайс и принципы использования

«Eye tracking» или отслеживание взгляда – это технология, которая заключается в вычислении положения глазного яблока человека.

Американская компания «THEEYETRIBE» создала инновационный гаджет (Eye Tribe Tracker) для улучшения и оптимизации дизайна веб-сайтов и страниц веб-журналов позволяющие изъять выгоду для веб-дизайнеров. Компания «THEEYETRIBE» не исключает применение своего гаджета в лечебно-диагностических целях и академических исследованиях.

Бинокулярная камера с помощью инфракрасных лучей и сложных математических вычислений позволяет с точностью от 0,5 до 1 см определить, в какой конкретно точке экрана находится взгляд человека в реальном времени. Координаты глаз человека, который смотрит на экран, система представляет парой систем координат «X» и «Y» (рис. 1).

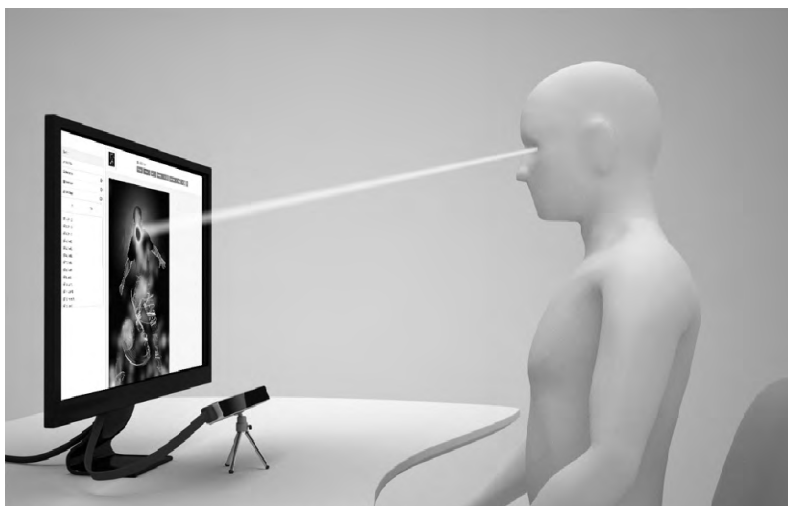


Рис. 1

Для того чтобы отслеживать движения глаз и вычислить координаты взгляда на экране, Eye Tracker должен быть размещен под экраном и направлен на пользователя (рис. 2).

Пользователь должен быть расположен в пределах «Trackbox» трекера (рис. 3).

«TRACKBOX» определяется как объем пространства, в котором пользователь может отслеживаться системой. Позиционировать пользователя необходимо по центру по отношению к монитору на расстоянии 45-75 см.

Калибровка. При калибровке системы (рис. 4), программное обеспечение отслеживания глаз, вычисляет взгляд пользователя координируя его со средней точностью около 0,5 до 1 ° угла зрения, предполагая, что пользователь сидит пример-



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4

но на 60 см от экрана (трекера), эта точность соответствует среднему на экране ошибки от 0,5 до 1 см.

Процесс калибровки занимает около 20 секунд. На белом фоне экрана в одной из 9-ти точек на 2 секунды появляется фигура, на которую пользователь должен обратить свой взгляд. После того как все калибровочные мишени были отображены на экране, калибровка завершается. Система начинает представлять взгляд человека посредством системы координат «X» и «Y».

После завершения калибровки перемещать EyeTracker уже нельзя. На экране появляется 8 стационарных фигур белого цвета, при взгляде на которые они меняют свой цвет на красный, а также внизу рейтинговый контроль с оценкой калибровки из 5-ти звезд и окно действий с двумя вариантами, либо повторная калибровка (рис. 5).

Если EyeTracker передвинулся, пользователю придется заново откалибровать всю систему (Re-Calibrate). После подтверждения параметров калибровки устройство готово к работе (рис. 6).

Совместно с программистами по нашему дизайну было разработано программное обеспечение (NeglectScanRehab), которое позволило интегрировать в себя гаджет EyeTracker. Компьютеризированная Нейровизуальная Система (Neuro-Visual Computer System) представляет собой перспективную технологическую инновацию, осуществляющую более чувствительное тестирование как правостороннего, так и левостороннего гемиспациального неглекта и, собственно, его нейрореабилитационный процесс (рис. 7).



Рис. 5

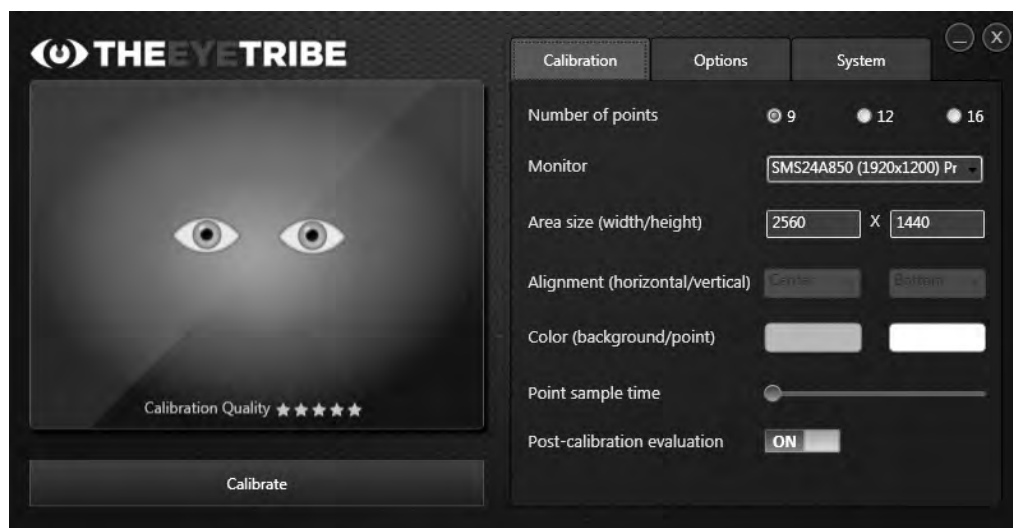


Рис. 6

Весь процесс занимает 10 минут, из которых 3 минуты уходят на диагностику (Algorithm 1) и 7 минут – на процесс реабилитации неглекта (Algorithm 2).

Процесс диагностики (Algorithm 1). На белом фоне экрана появляется поочередно 100 предметов в хаотично-разных местах с периодичностью в 2 секунды.

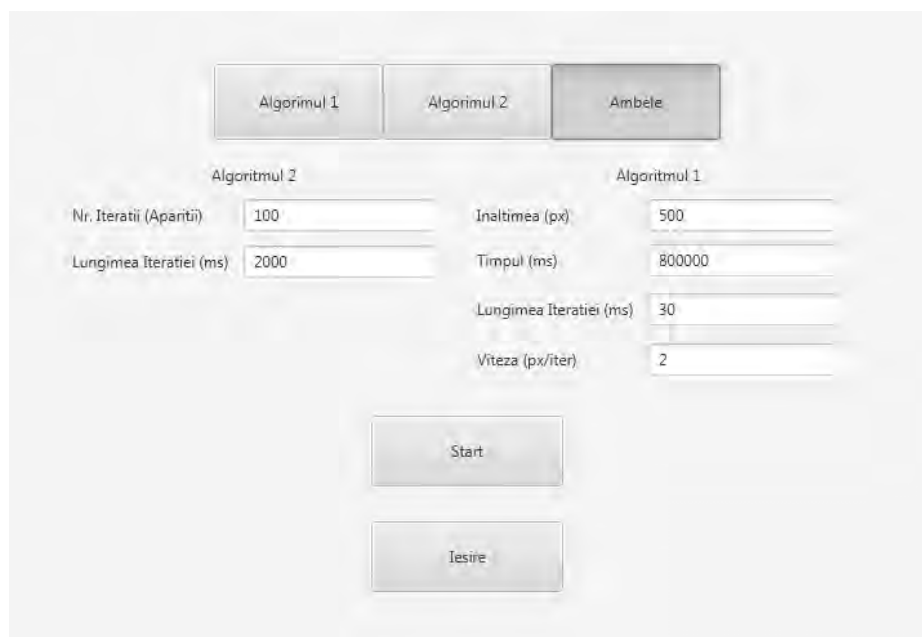


Рис. 7

При каждом появлении предмета на экране, пациент должен обратить на него взгляд. Если пациент не «увидит» следующее появление предмета, система меняет фоновый цвет экрана и издаст звуковой сигнал. Пациент заранее проинформирован, если данный момент будет иметь место, то он должен сосредоточиться на обнаружении появления следующего предмета. После завершения 1-го алгоритма можно запросить статистический анализ, который показывает общее количество показанных предметов, общее количество «увиденных» предметов, общее количество «неувиденных» предметов, количество «увиденных» предметов справа экрана и количество «увиденных» предметов слева экрана.

Процесс реабилитации (Algoritm 2) заключается в следующем. На белом фоне экрана хаотично в разные стороны движется предмет с определенной и равномерной скоростью за которым пациент должен следить. Если пациент не «уследит» или потеряет предмет из виду, система меняет фоновый цвет экрана и издаст звуковой сигнал. Пациент также за ранее проинформирован, если данный момент будет иметь место, он должен сосредоточиться на обнаружении предмета и последующего слежения за ним.

Испытуемые

Для участия в проекте были отобраны 6 пациентов (3 женщины и 3 мужчины; их возраст – от 57 до 79 лет, средний возраст – $62,7 \pm 6,6$) с диагностированным, согласно

международным критериям, левосторонним неглектом. Исследование проводилось в отделении Нейрореабилитации Института Неврологии и Нейрохирургии.

Все пациенты были разделены на 3 группы, по 2 пациента в каждой группе:

1-й группе пациентов предлагалось пройти диагностику и собственно реабилитационный процесс по 2-м общепринятым международно-стандартизированным техникам: техника визуального сканирования (Visual Scanning Training), детально описанная в [1] и в других работах (Diller et al., 1977; Diller, Weinberg, 1977; Pizamiglio et al., 1992); техника активации конечностей (Limb Activation Treatment) (Robertson, Hogg, McMillan, 1998; Robertson et al., 2002).

Техника визуального сканирования состояла из трех различных процедур:

1) зрительно-пространственное сканирование (поиск цифр в большом поле зрения);

2) чтение и копирование;

3) копирование рисунков и их описание.

Техника активации конечностей состояла в упражнении по перечеркиванию линии пополам.

2-й группе пациентов предлагалось пройти диагностику (Алгоритм 1) и собственно реабилитационный процесс (Алгоритм 2) с помощью Компьютеризированной Нейровизуальной Системы (Neuro-Visual Computer System).

3-я группа пациентов – контрольная.

Для всех групп применялись шкалы:

- Шкала Функциональной Независимости Бартеля [21],
- Шкала MMSE,
- Рейтинговая шкала геминеглекта Catherine Bergego.

Все обследования проводились в период госпитализации (12 дней с 2-х дневным перерывом) с целью мониторинга в динамике и оценки эффективности реабилитации.

Результаты и их обсуждение

Всем 6 пациентам предлагалось пройти вначале и в конце всего 12-ти дневного реабилитационного периода рейтинговую шкалу геминеглекта Catherine Bergego с оценкой от 1 до 30 баллов. Средний балл всех 3-х групп вначале реабилитационного периода составил 16 баллов. В конце реабилитационного периода средний балл у 1-й группы составил 19 баллов, у 2-й группы – 23 бала и 17 баллов в 3-й, контрольной группе (рис. 8).

Геминеглект представляет собой феномен, в котором нарушается способность воспринимать, реагировать и ориентироваться в новых или уже известных раздражителях, возникающих в поле зрения, противоположном очагу поражения. Данное нарушение не обусловлено моторным или сенсорным дефицитом [3] и является одним из самых инвалидизирующих неврологических расстройств, которые могут возникнуть после инсульта.

Как уже говорилось ранее, пациенты с геминеглектом обладают меньшей степенью независимости в повседневной деятельности (activities of daily living) по

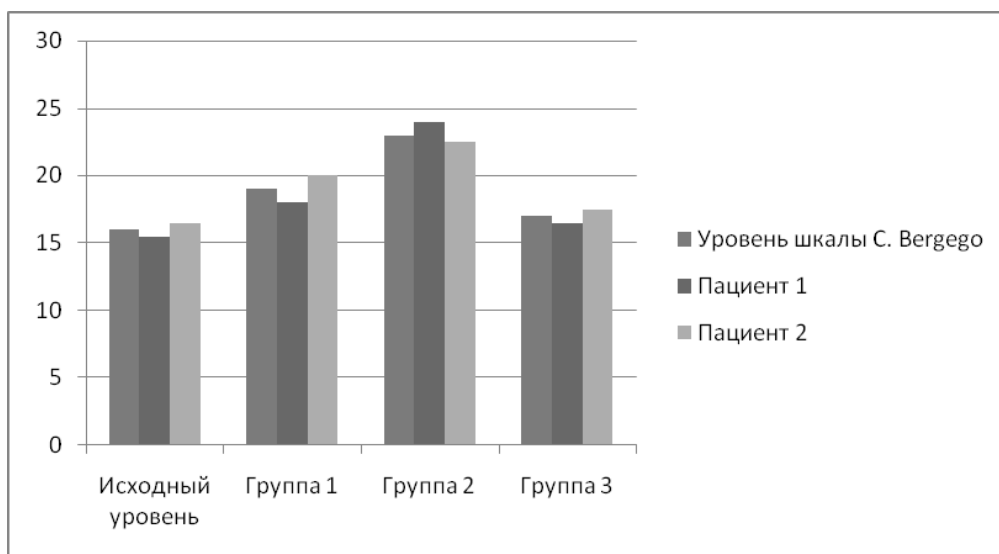


Рис. 8.

сравнению с пациентами без неглекта [5]. Поэтому крайне важно начать лечение геминеглекта наиболее адекватным способом, и большая часть исследований, посвященных геминеглекту, сосредоточена на реабилитации.

Систематические обзоры различных методов лечения указывают на множество недостатков в технике реабилитации геминеглекта. Чтобы сделать окончательные выводы, эффективность почти всех методов не исследована достаточно подробно [2]. Например, при оценке исследований, в которых используются поведенческие тесты концентрации внимания в качестве основного критерия динамики, был сделан вывод, что все эти исследования обладают малой достоверностью (Yang et al., 2013).

Что касается перспективных неинвазивных методов стимуляции мозга (ТМС и ТЭС), известно лишь несколько исследований, которые являются слишком размытыми по дизайну, методологии и критериям оценки течения болезни, чтобы делать окончательные выводы об их эффективности [4].

Такой же вывод можно сделать о технике блокирования здорового полупрозрачного зрения, для которой имеется большая потребность в рандомизированных контролируемых испытаниях (Smania et al., 2013).

Одним из факторов, которые могут обуславливать отсутствие сопоставимых результатов оценки различных методов реабилитации является неоднородность синдрома геминеглекта. Существует рабочая гипотеза, что одним из возможных компонентов синдрома геминеглекта является дефицит в пространственной памяти. Другие теории характеризуют неглект как расстройство в визуальном об-

новлении, которое представляет собой способность выстраивать ментальные пространственные модели и адаптировать эти модели к опыту активности (Shaqiri et al., 2013). Кроме того, нельзя пренебрегать двигательной системой, поскольку известно описание пациента с моторной формой неглекта (Punt et al., 2013).

Заключение

Эта научно-исследовательская тема открыла новые перспективы и обозначила вектор изучения проблемы. Хотя некоторые из современных методов реабилитации (техника визуального сканирования и техника активации конечности) оказались достаточно эффективны, окончательные выводы о самой эффективной технике и механизмах, лежащих в их основе, делать еще рано.

Будущие исследования должны быть направлены на изучение гетерогенной природы синдрома геминеглекта. Необходимо более тесно увязать основные компоненты неглекта и наиболее чувствительную диагностику, использующую инновационные компьютерные технологии.

Литература

1. Antonucci, G., Guariglia C., Judica A., Magnotti L., Paolucci S., Pizzamigli, L. et al. Effectiveness of neglect rehabilitation in a randomized group study // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. - 1995. 17. 383-389.
2. Fasotti L., van Kessel M. Novel insights in the rehabilitation of neglect // *Front. Hum. Neurosci.* - 2013. 7:780.10. 3389.
3. Heilman K.M., Valenstein E. Mechanisms underlying hemispatial neglect // *Ann. Neurol.* - 1979. 5, 2.10.1002.
4. Muri R., Cazzoli D., Nef T., Mosimann U.P., Hopfner S., Nyffeler T. Non-invasive brain stimulation in neglect rehabilitation: an update // *Front. Hum. Neurosci.* - 2013. 7:248.10.3389.
5. Nijboer T.C. W., Van De Port I., Schepers V.P., Post M.W., Visser-Meily A. Predicting functional outcome after stroke: the influence of neglect on basic activities in daily life // *Front. Hum. Neurosci.* - 2013. 7:182.10.3389.



ОСОБЕННОСТИ АНСАМБЛЕВОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В ПЕРИОД ОТ РОЖДЕНИЯ ДО 7 ЛЕТ

Васильева В.А., Шумейко Н.С.

ФГНУ «Институт возрастной физиологии» РАО, Москва, Россия
vavasileva@mail.ru

Введение

В последние годы исследователями уделяется большое внимание изучению ансамблевой организации различных отделов мозга [1, 2, 4, 5, 6]. В настоящее время общепризнано, что основными интегративными единицами большого мозга являются повторяющиеся нейронные ансамбли или модули, имеющие определённые параметры пространственной организации. Модульный принцип в организации коры следует считать весьма перспективным и наиболее обоснованным открытием современной неврологии. Поиск структурных аналогов нейронных звеньев до сих пор составляет актуальную задачу. Известно также, что в процессе постнатального онтогенеза в коре большого мозга человека осуществляются структурные изменения, значительно преобразующие ее архитектуру [3]. Нами не обнаружено данных о структурных преобразованиях архитектоники нейронных ансамблей в различных областях коры большого мозга человека в раннем детском возрасте. Это и определило задачу настоящего исследования – изучить особенности ансамблевой организации в двигательной, зрительной и задней ассоциативной областях коры большого мозга у детей от рождения до 7 лет. Изучение с помощью метода компьютерного анализа нейронных группировок в коре большого мозга человека позволяет выявить особенности ансамблевой организации функционально различных областей коры.

Материалы и методы

В соответствии с задачами работы были исследованы поля 4p, 6, 6ор, 17, 19, 37ас коры большого мозга детей обоего пола в возрасте от рождения до 7 лет, погибших от причин, не связанных с травмами мозга (51 наблюдение). Материал исследования был сгруппирован в годовых интервалах. Фиксацию мозга производили в 12% нейтральном формалине с последующим обезвоживанием в спиртах



восходящей концентрации. Парафиновые срезы толщиной 10 мкм окрашивали крезоловым фиолетовым по Нисслию, а также импрегнировали азотнокислым серебром по Петерсу и Гольджи.

Компьютерный морфометрический анализ проводили на установках BIOS-CAN-AT и Armgistol по специальным программам. Протокол исследования включал результаты измерений высоты, ширины и площади профильных полей (Пг) клеточных группировок III слоя, общую площадь нейронов, входящих в состав каждой группировки, расстояния между клеточными группировками. Основой для выделения группировок служил принцип близкого взаиморасположения нейронов: в коре большого мозга расстояние между нейронами составляло не более одного диаметра пирамидного нейрона наименьшего размерного класса. Обработка количественных данных проводилась методами вариационной статистики. Доверительный интервал средних арифметических величин рассчитан методом Р.Б.Стрелкова [7] при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у новорожденных в слое III наибольшие по показателю площади профильного поля группировки отмечаются в полях 19, 37ас и 4р, несколько меньше – в поле 17. Плотность пространственного распределения нейронов в составе группировок наиболее высока в поле бор.

Поскольку группировки нейронов являются компонентом вертикальных колончатых нейрональных структур, определение расстояния между группировками позволило в определенной степени охарактеризовать степень «пространственного обособления» колонок относительно друг друга. На препаратах, окрашенных по Нисслию, наименее «удаленные» друг от друга группировки определялись в поле 19. По данным компьютерного анализа в III слое поля 4р к 6 месяцам значительно увеличиваются ширина (от $20,72 \pm 1,34$ мкм у новорожденного до $36,48 \pm 3,07$ мкм в 6 месяцев), высота группировок (от $33,04 \pm 2,59$ до $59,36 \pm 3,65$ мкм соответственно) и площадь профильных полей клеточных группировок (от $691,66 \pm 58,75$ до $2150,41 \pm 60,29$ мкм²). В этот период группировки в поле 4р по всем указанным параметрам значительно превосходят таковые в поле 6 (Пг составляет $1526,08 \pm 54,08$ мкм²). Значимое увеличение всех параметров в III слое полей 4р, 6 и бор происходит к 1 году жизни ребёнка и поступательно продолжается в поле бор до 2 лет, в полях 4р и 6 – до 3 лет, причём наибольших величин эти показатели достигают в поле 6 ($43,99 \pm 1,51$, $70,98 \pm 1,68$ мкм и $3126,86 \pm 75,51$ мкм²) и менее всего – в поле бор ($39,91 \pm 2,24$, $62,33 \pm 2,38$ мкм и $2443,13 \pm 57,84$ мкм²). К 5 годам в поле 4р значительно увеличиваются ширина (от $41,20 \pm 3,26$ мкм в 3 года до $46,97 \pm 1,40$ мкм в 5 лет) и Пг клеточных группировок (от $2876,77 \pm 135,34$ до $3043,07 \pm 106,62$ мкм²). В поле бор с 3 до 5 лет значительно увеличиваются все показатели: ширина нейронных группировок – от $39,91 \pm 2,24$ мкм в 3 года до $45,89 \pm 1,32$ мкм в 5 лет, высота – от $62,33 \pm 2,38$ до $75,43 \pm 3,12$ мкм, Пг клеточных группировок – от $2443,13 \pm 57,84$ до $3461,09 \pm 130,69$ мкм². Значимое увеличение всех параметров в III слое полей 4р, 6 и бор происходит к 6 годам жизни ребёнка и продолжается до 7 лет, достигая наибольших величин в

полях 4p и 6: в поле 4p – $51,88 \pm 1,18$ мкм; $78,83 \pm 1,71$ мкм и $4089,33 \pm 79,62$ мкм², в поле 6 – $48,70 \pm 0,94$ мкм; $84,04 \pm 1,76$ мкм и $4092,63 \pm 146,40$ мкм².

На препаратах, импрегнированных по Гольджи, в 5-6 лет в III слое всех полей двигательной коры нами отмечается увеличение степени ветвления апикальных дендритов и усложнение системы горизонтальных связей за счет развития боковых и базальных дендритов пирамидных нейронов, на которых оканчиваются внутрикортковые коллатерали аксонов, также усложняющиеся с возрастом.

В зрительной коре к моменту рождения гнездные группировки нейронов выявляются в V слое поля 17, а в IVb подслое пирамидные нейроны расположены по одному или образуют скопления из 3-4 клеток сверхмалых и малых размеров. Пг в IVb подслое поля 17 у новорожденных составляет $540,79 \pm 40,49$ мкм². Только с 6 месяцев постнатальной жизни в IVb подслое определяются четкие гнездные группировки нейронов. К первому году жизни Пг увеличивается в 1,6 раза. К 3 годам форма группировок становится более разнообразной, средняя площадь их увеличивается до $976,54 \pm 54,07$ мкм². К 4 годам жизни площадь группировок нейронов в IVb подслое поля 17 увеличивается незначительно и составляет $1075,34 \pm 46,65$ мкм², а к 5 годам достоверно увеличивается как за счет ширины, так и за счет высоты группировок и составляет $1315,03 \pm 81,69$ мкм². К 6-7 годам не отмечается существенного изменения площади группировок нейронов поля 17, однако, по сравнению с детьми 5 лет более часто в составе смешанных группировок определяются звездчатые нейроны крупных размеров. Звездчатые нейроны чаще расположены на периферии группировки.

В поле 19 зрительной коры колончатая организация нейронов выражена более четко. В коре новорожденных колонки нейронов в основном состоят из одного или двух рядов близко расположенных малодифференцированных нейронов. Отдельные скопления нейронов в III³ подслое поля 19 состоят из 3-6 нейронов, площадь которых составляет $738,27 \pm 50,04$ мкм². К концу первого года жизни в составе нейронных колонок четко определяются отдельные гнездные группировки, которые имеют вид усеченных пирамид. К концу первого года жизни Пг гнездных группировок увеличивается в 2,6 раза. К 3 годам отмечается значительный рост Пг в основном за счет ширины и составляет $2520,97 \pm 107,09$ мкм². К 4 годам Пг по сравнению с 3 годами увеличивается и в среднем составляет $3022,39 \pm 127,85$ мкм². К 5 годам увеличивается высота группировок и расстояние между ними. Увеличение расстояния между группировками обусловлено нарастанием сосудистого и волокнистого компонентов в III³ подслое. К 6 годам отмечается достоверное увеличение площади группировок до $3874,39 \pm 201,55$ мкм² в основном за счет их ширины. К 7 годам площадь группировок нейронов существенно не изменяется, но нарастает их многообразие как по формам (овальные, круглые, усеченные пирамиды), так и по клеточному составу. Отдельные группировки состоят из 10-11 нейронов, включая два крупных нейрона, часто расположенных в центре группировки или в базальном отделе.

В поле 37ac задней ассоциативной области коры, осуществляющей анализ и синтез зрительной информации, отмечается значительная вариабельность форм

группировок. В коре новорожденных в Ш³ подслое поля 37ас колонки нейронов состоят из одного или двух рядов клеток. Отдельные скопления нейронов не имеют четких границ. Пг в среднем составляет $1410,46 \pm 116,64$ мкм². В связи с интенсивным ростом нейронов в течение первого года жизни Пг увеличивается в 2 раза по сравнению с новорожденными. К 2 годам в составе группировок уменьшается количество сверхмалых нейронов, а преобладают нейроны малых и средних размеров и продолжается увеличение Пг до $3583,32 \pm 293,97$ мкм². К 5–7 годам не отмечается существенных изменений размеров группировок ($3909,95 \pm 204,18$ мкм² в 6 лет), но нарастает их многообразие и разнородность по клеточному составу, т.е. усиливаются процессы дифференцировки. Гнездные группировки в поле 19 встречаются чаще, чем в полях 17 и 37ас. Площадь профильного поля группировок нейронов в полях 19 и 37ас в 2,0–3,0 раза больше, чем в поле 17. Структурные различия, по-видимому, определяют специфику взаимодействия нейронов в функционально различных полях зрительной области коры.

Выводы

Интенсивность нарастания площади профильных полей нейронных группировок в период от рождения до 7 лет в различных полях коры большого мозга неодинакова. В слое Ш Пг увеличивается в полях двигательной коры к 1, 3 и 7 годам, в полях зрительной коры – к 1, 3, 5 и 6 годам, в полях задней ассоциативной коры – к 1 и 2 годам. Темпы нарастания Пг во всех полях наиболее высоки от рождения до 3–5 лет, после 5–6 лет темпы роста Пг снижаются. Суммарная площадь нейронов в составе группировок двигательной коры увеличивается к 1 и 3 годам, задней ассоциативной – к 1 и 2 годам. Нарастание этого показателя, в первую очередь, связано с увеличением размеров нейронов, составляющих группировки, а также с усложнением их клеточного состава. Изучение структуры нейронных группировок с помощью компьютерного анализа позволило установить пространственные взаимоотношения нейронов в плоскости среза, определить размеры группировок и составляющих их нейронов по площадям профильных полей.

Таким образом, в полях двигательной, зрительной и задней ассоциативной областей коры большого мозга формирование нейронных ансамблей в период от рождения до 7 лет происходит с различной интенсивностью в соответствии с функциональными особенностями каждой области.

Литература

1. Адрианов О.С. История и перспективы исследований локализации и организации церебральных функций. Физиол. журнал им. Сеченова. 1993. Т.79, №5. С. 149-156.
2. Антонова А.М. Структурные основы функциональной организации нейроглио-сосудистых ансамблей коры большого мозга: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1985. 32 с.
3. Бабминдра В.П., Брагина Т.А., Ионов И.П. и др. Структура и модели нейронных комплексов головного мозга: монография. Л.: Наука, 1988. 96 с.

4. Батуев А.С., Бабминдра В.П., Колла Г.В.. Модули корковых нейронов и их «самосборка». Журнал высш. нервн. деятельности. 1991. Т.41, №2. С. 221-230.
5. Бережная Л.А. Первичные структурные модули дорсальных ядер таламуса и моторной коры человека. Морфология. 2006. Т.129, №1. С. 24-29.
6. Семёнова Л.К., Васильева В.А., Цехмистренко Т.А.. Структурные преобразования коры большого мозга человека в постнатальном онтогенезе//Структурно-функциональная организация развивающегося мозга. Л.: Наука, 1990. С. 8-44.
7. Стрелков Р.Б. Экспресс-метод статистической обработки экспериментальных и клинических данных. М.: Изд-во П МОЛГМИ, 1986. 86 с.

КОГНИТИВНАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ И РИСК ЛЕТАЛЬНОСТИ: СООТНОШЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ VAL158MET COMT И GLU713LYS ANKK1 У БОЛЬНЫХ С НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Вильянов В.Б., Кобозев Г.Н., Ременник А.Ю., Шипкова К.М.

Центр патологии речи и нейрореабилитации,
Москва, Россия
vilianov1@mail.ru

Введение

Дофаминергические структуры имеют большое значение для обеспечения когнитивных процессов [3]. Среди молекулярно-генетических факторов регуляции этой представляют интерес полиморфизмы Val158Met COMT и Glu713Lys ANKK1, влияющие на скорость метаболизма дофамина и плотность дофаминергических рецепторов 2 типа в лобных отделах коры головного мозга [3, 8]. Аллель Met полиморфизма Val158Met COMT ассоциирован со снижением скорости утилизации дофамина в префронтальной коре и, как следствие, с увеличением содержания данного медиатора в указанных мозговых структурах. Это, в свою очередь, приводит к нарушению высших психических функций, в частности, когнитивной пластичности [6], при этом наиболее выражена термолабильность данного фермента [3, 9]. Есть данные, указывающие на связь данного аллеля со снижением стрессоустойчивости и ухудшением показателей когнитивного функционирования [3, 6]. Аллель Lys полиморфизма Glu713Lys ANKK1 связан со снижением плотности дофаминовых рецепторов 2 типа в лобных отделах головного мозга. Следствием этого является нарушение когнитивных функций (память, внимание, мотивация) и снижение стрессоустойчивости, повышение риска развития гипертонии, склонность к аддиктивному поведению, к числу которых относят курение, злоупотребление алкоголем и переедание [4, 5, 7, 10].

Целью настоящего исследования было проведение сравнительного изучения частоты встречаемости указанных аллелей у больных с различной степенью риска летальности.

Испытуемые и методы

Под наблюдением находилось 299 больных. Были сопоставлены результаты генотипирования 6 категорий испытуемых: 1. Перенесших тяжелую черепно-мозговую травму (огнестрельное проникающее ранение головы, массивная черепно-мозговая травма с обширным повреждением вещества мозга и переломами костей черепа); 2. Пациенты с последствиями обширного кровоизлияния в левое полушарие головного мозга; 3. Больные, перенесшие ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии; 4. Больные шизофренией; 5. Дети с задержкой интеллектуального развития и олигофренией; 6. Лица с пограничной психической патологией.

Аллельный полиморфизм определялся с помощью метода полимеразной цепной реакции. Выделение ДНК производилось на магнитном сепараторе нуклеиновых кислот Chemagic Prepito (ABBIS, Германия), регистрация полимеразной цепной реакции – на амплификаторе ABI PRISM 7500. Распознавание аллелей осуществлялось с помощью праймеров TaqMan производства Applied Biosystems.

Результаты и их обсуждение

В результате генотипирования были выделены по три варианта генотипов для каждого из исследуемых полиморфизмов. ValVal, ValMet, MetMet – для полиморфизма Val158Met COMT и GluGlu, GluLys, LysLys – для Glu713Lys ANKK1. Гомозиготные генотипы ValVal и GluGlu соответствующих полиморфизмов можно рассматривать как благоприятные в плане обеспечения функционирования дофаминергических структур головного мозга, а MetMet и LysLys – неблагоприятные, так как здесь наиболее выражены снижение активности фермента и плотности дофаминовых рецепторов. Для получения данных о частоте встречаемости указанных генотипов при исследуемых вариантах патологии были составлены 3 группы – в зависимости от сочетания генотипов.

1 группа. Благоприятное сочетание генотипов. Здесь доминировали аллели, обеспечивающие наиболее полноценное функционирование дофаминергической системы и они присутствуют не менее чем 3 случая, а количество минорного аллеля в паре генотипов не превышает 1. Сюда были включены следующие сочетания генотипов: ValVal+GluGlu, ValMet+GluGlu, ValVal+GluLys.

2 группа. Относительно благоприятный вариант. Здесь число нормальных и минорных аллелей было равным. Включенные сочетания генотипов: ValMet+GluLys, MetMet+LysLys, ValVal+GluGlu.

3 группа. Неблагоприятное сочетание генотипов, доминируют минорные аллели, количество которых в паре генотипов не менее 3. Сочетания генотипов: MetMet+LysLys, ValMet+LysLys, MetMet+GluLys.

Результаты распределения больных по указанным вариантам сочетания генотипов представлены в таблице.

**Распределение больных по вариантам соотношения генотипов полиморфизмов
Val158Met COMT и Glu713Lys ANKK1**

Варианты генотипов	Группы больных (абс. %)						Всего больных
	ЧМТ	ГИ	ИИ	SCH	ЗПР	ППР	
Благоприятный	9 (64,3)	3460,7)	52(51,5)	25(51,0)	15(46,4)	20(41,6)	155(51,8)
Отн. благопр.	3 (21,4)	16(28,6)	36(37,6)	17(34,7)	11(35,5)	16(33,3)	101(33,6)
Неблагоприятный	2 (14,3)	6 (10,7)	7 (10,9)	7 (14,3)	5 (16,1)	12(25,0)	43(14,4)
Всего больных	14 (100,0)	56 (100,0)	101 (100,0)	49 (100,0)	31 (100,0)	48 (100,0)	299 (100,0)
X ²	X ² =6,05 df=2; p < 0,05	X ² =21,75 df=2; p < 0,001	X ² =25,7 df=2; p < ,001	X ² =9,9 df=2; p < 0,05	X ² =6,05 df=2; p < 0,01	X ² =6,05 df=2; p < 0,05	

Благоприятные варианты сочетания генотипов преобладали во всех сравниваемых группах (51,8%). Наиболее выраженным это преобладание было получено у больных, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму или геморрагический инсульт (64,3% и 60,7% соответственно). Также преобладание (более чем в половине случаев) данного варианта сочетания генотипов было отмечено у лиц, перенесших ишемический инсульт и больных шизофренией (51,5% и 51,0% соответственно). Менее чем в половине случаев наблюдений (46,4% и 41,6%) благоприятное сочетание генотипов наблюдалось у пациентов с задержкой психического развития или с олигофренией и у лиц с пограничной психической патологией.

Наибольший риск летальности имели пациенты, перенесшие тяжелую ЧМТ или инсульт, наименьшую – лица с задержкой психического развития или с пограничными психическими расстройствами. Таким образом, выявлена отчетливая тенденция к снижению числа лиц с благоприятным сочетанием генотипов по мере снижения риска летальности от выявленной патологии ЦНС. Распределение больных с неблагоприятным сочетанием генотипов имеет обратное направление тренда – число таких пациентов, в процентном выражении, увеличивается по мере снижения риска летальности. Наибольшее значение (25,0%) получено в группе испытуемых с пограничными психическими расстройствами.

Ранее мы исследовали распределение генотипов полиморфизма Val66Met BDNF у больных шизофренией с ранним началом [1] и у лиц с высоким риском летальности в результате тяжелой черепно-мозговой травмы и инсульта [2]. Были получены данные, указывающие на то, генотип ValVal указанного полиморфизма был выявлен у больных шизофренией с ранним началом и у лиц, перенесших инсульт значительно чаще, чем у психически здоровых лиц. В это связи было высказано предположение, что данный генотип является фактором, способствующим выживаемости при тяжелой черепно-мозговой травме и инсульте, и что

генетическая предрасположенность шизофрении также может нести угрозу летальности, особенно в перинатальный период, за счет чего и происходит увеличение числа носителей генотипа, обеспечивающего наиболее эффективную нейропротекцию.

Выводы

1. Выделены три варианта сочетания генотипов полиморфизмов Val158Met COMT и Glu713Lys ANKK1 у больных с последствиями органического поражения ЦНС, шизофренией, олигофренией и пограничными психическими расстройствами: благоприятные для функционирования дофаминергической системы, относительно благоприятные и неблагоприятные. Наиболее часто благоприятные варианты сочетания генотипов выявлены у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой и геморрагическим инсультом, наименее – у лиц с олигофренией и пограничными психическими расстройствами. Высказано предположение, что указанные сочетания генотипов имеют отношение к выживаемости больных в условиях повышенного риска летальности. Возможно, механизм такого влияния связан с регуляцией обмена дофамина.

2. Выявленные особенности распределения генотипов у больных с различной тяжестью психопатологических проявлений и риском летальности дают основание полагать, что при анализе результатов генотипирования необходимо учитывать тот факт, что увеличение у них количества некоторых генотипов может иметь компенсаторный характер, связанный с противодействием риску летальности, обусловленному воздействию повреждающего фактора и молекулярно-генетической предрасположенности, определяющей риск развития данного заболевания.

Литература

1. Пахомова С.А., Коровайцева Г.И., Мончаковская М.Ю., Вильянов В.Б., Фролова Л.П., Каспаров С.В., Колесниченко Е.В., Голимбет В.Е. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом // Журн. Невропат. Психиатр. 2010. 2С. 66-69.
2. Шкловский В.М., Вильянов В.Б., Фукалов Ю.А., Ременник А.Ю., Скипетрова Л.А., Кобозев Г.Н., Орлов И.Ю., Петрушевский А.Г., Кудряшов А.В., Кокорева М.Е. Полиморфизм Val66Met BDNF у больных с высоким риском летальности в результате инсульта или тяжелой черепно-мозговой травмы // Молекулярная медицина. 2013. 2. С. 46-50.
3. Дмитриева Т.Б., Дроздов А.З., Коган Б.М. Клиническая нейрохимия в психиатрии. М. 1998. – 300.
4. Blum K., Braverman E.R., Wood R.C., Gill J., Li C., Chen T.J., Taub M., Montgomery A.R., Sheridan P.J., Cull J.G. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report // Pharmacogenetics. 1996. 6(4):297-305.
5. Court J.A., Perry E.K., Kalaria R.N. Neurotransmitter changes in vascular dementia. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. London. Martin Dunitz, 2004; 133-52.

6. Lorenza S. Colzatoa, Florian Waszakb, Sander Nieuwenhuisa, Danielle Posthumac, Bernhard Hommela. The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism: Evidence for a role of dopamine in the control of task-switching // *Neuropsychologia*. 2010.04.023.
7. Jiang X., Konkalmatt P., Yang Y., Gildea J., Jones J.E., Cuevas S., Felder R.A., Jose P.A., Armando I. Single-nucleotide polymorphisms of the dopamine D2 receptor increase inflammation and fibrosis in human renal proximal tubule cells // *Hypertension*. 2014. 63(3). 74-80.
8. Pohjalainen T., Rinne J.O., Nägren K., Lehtikoinen P., Anttila K., Syvälahti E.K., Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy Vunteers // *Mol Psychiatry*. 1998. 3(3):256-60.
9. Stein D.J., Newman T.K., Savitz J., Ramesar R. Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants // *CNS spectrum*. 2006.11(10):745-8.
10. van Strien T., Snoek H.M., van der Zwaluw C.S., Engels R.C. Parental control and the dopamine D2 receptor gene (DRD2) interaction on emotional eating in adolescence // *Appetite*. 2010. 54(2):255-61.



СИНАПТОФИЗИН В КОРЕ МОЗЖЕЧКА КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ

Гилерович Е.Г., Федорова Е.А., Коржевский Д.Э.

ФГБУ Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург,
Россия

Iemmorphol@yandex.ru

Введение

Гистологическая характеристика коры мозжечка у животных и человека известна давно. Кора мозжечка состоит из 3 слоев – молекулярного, слоя клеток Пуркинье и гранулярного. Изучение индивидуальных клеточных элементов и их связей важны не только для понимания механизмов двигательной активности. Как показано в настоящее время, мозжечок участвует в процессах памяти и является также сенсорным координатором [2, 5, 8, 9]. Известно, что в процессе старения человека наблюдаются симптомы поражения мозжечка – шаткость походки, изменение речи, ослабление памяти, нарушение восприятия сенсорной информации, изменения в эмоциональной сфере. Сведения о морфологических перестройках в мозжечке при старении ограничены и касаются в основном гибели клеток Пуркинье [1, 6, 10, 12].

Задача настоящей работы состояла в изучении распределения синаптофизина в коре мозжечка развивающихся, молодых и старых животных.

Материалы и методы

Синаптофизин – белок мембран синаптических пузырьков [11], – мы использовали в качестве маркера синаптических связей. Он представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 38 кДа, обеспечивает контакт синаптических пузырьков с цитоплазматической мембраной постсинаптического окончания и выброс медиатора. Работа проведена на 15 крысах Вистар. Исследовалось распределение синаптофизина в различных слоях коры развивающегося мозжечка на 14-ый день постнатального развития, у молодых 3-месячных крыс и у старых 36-месячных животных. Для выявления синаптофизина использовали первичные мышинные моноклональные антитела к синаптофизину (клон SY 38, Dako, Дания), в качестве вторичных реагентов применяли набор EnVision+ SystemLabelledPolymer-HRPAnti-Mouse (K4002).



Результаты и их обсуждение

Продукт иммуногистохимической реакции в коре мозжечка крыс на 14-й день постнатального развития локализуется в молекулярном слое, в волокнах, направленных перпендикулярно поверхности мозжечка. Клетки транзиторного наружного гранулярного слоя и клетки, мигрирующие в это время из него через молекулярный слой, продукт реакции не содержат. Нейроны Пуркинье показывают пунктирную метку, демонстрируя аксо-соматические синаптические контакты. Синаптические гломерулы в гранулярном слое коры мозжечка еще не сформировались. Среди иммунонегативных гранулярных клеток обнаруживаются мелкие округлой или продолговатой формы плотные иммунопозитивные структуры – вероятно, подходящих сюда моховидных волокон (рис. 1).

У взрослых 3-месячных крыс в молекулярном слое коры мозжечка определяется мелкогранулярный продукт реакции, расположенный на мембранах клеточных отростков. Среди последних различаются индивидуальные дендриты клеток Пуркинье, которые иногда можно проследить до середины ширины молекулярного слоя. Вокруг цитолеммы клеток Пуркинье видны пунктирные синаптофизин-положительные вкрапления – аксо-соматические синаптические контакты.

Зернистый слой коры мозжечка содержит многочисленные гранулярные клетки 5–8 мкм в диаметре и ряд других клеток – клетки Гольджи, Луго, синармо-

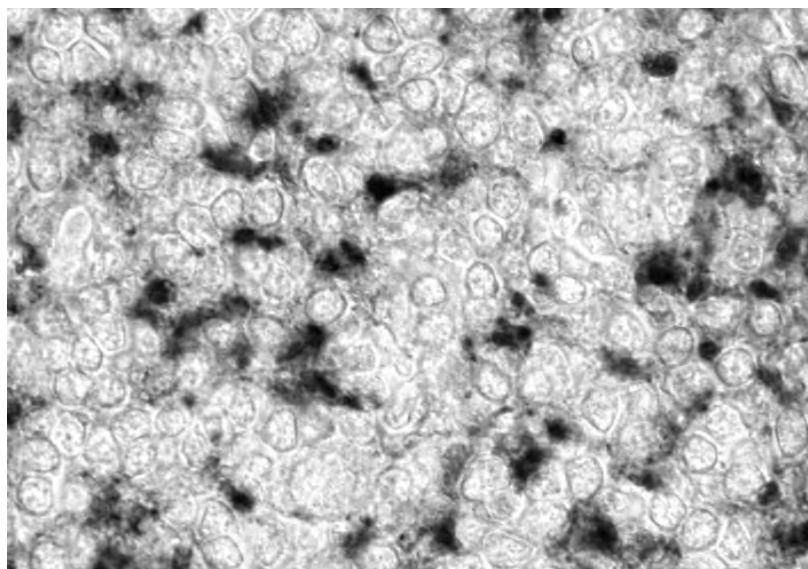


Рис. 1. Распределение синаптофизин-иммунореактивных структур в гранулярном слое коры мозжечка на 14-й день постнатального развития. Среди иммунонегативных гранулярных клеток видны содержащие синаптофизин формирующиеся отростки. Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин без подкраски квасцовым гематоксилином. Ув.:1000

нические клетки, униполярные кисточковые, канделябровые и периваскулярные клетки [3, 4].

В настоящем исследовании в гранулярном слое обнаружены плотные иммунопозитивные, четко отграниченные от окружающих иммунонегативных гранулярных клеток гломерулы размером до 4 мкм, внутри которых видны участки, содержащие более плотный продукт реакции (рис. 2). Большая часть из них представляет собой окончания моховидных волокон.

Известно, что моховидные волокна идут от нижних олив и моста в составе оливо-мозжечкового и понто-мозжечкового путей и в гранулярном слое мозжечка образуют синаптические гломерулы, образуя синаптические контакты с многочисленными дендритами клеток Пуркинье [6, 7]. В них происходит первичный анализ информации, поступающей в мозжечок из головного мозга.

У старых животных мы наблюдали дезорганизацию синаптофизин-реактивных синаптических гломерул (рис. 3). Продукт реакции был меньшей интенсивности и распределен неравномерно.

Видны поля зернистых клеток, где продукт гистохимической реакции отсутствует или представлен слегка видимыми компонентами. Наблюдаются только единичные синаптофизин-положительные гломерулы, сравнимые с таковыми молодых животных. Некоторые гломерулы представлены отдельными компонентами плотных фрагментов с окрашенным продуктом реакции.

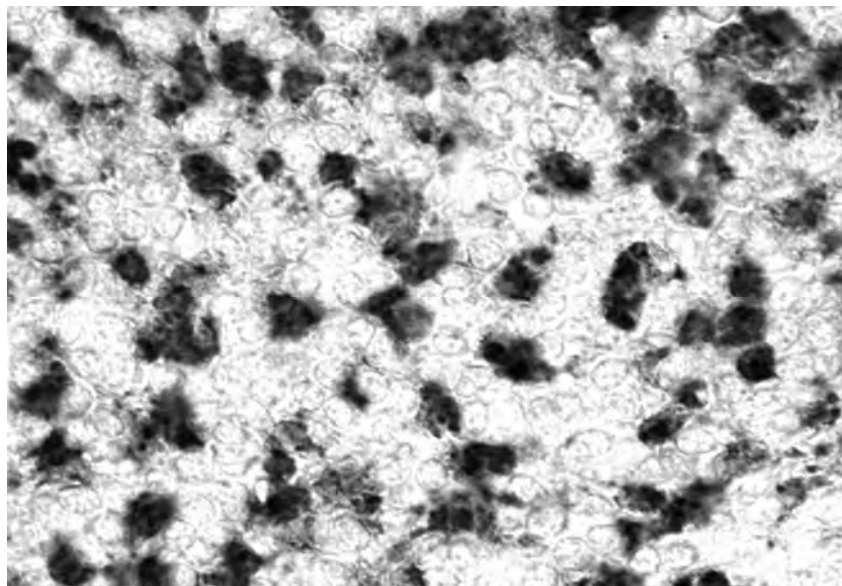


Рис. 2. Синаптофизин в гломерулах гранулярного слоя мозжечка молодых 3-месячных крыс. Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин без дополнительной подкраски. Ув: 1000

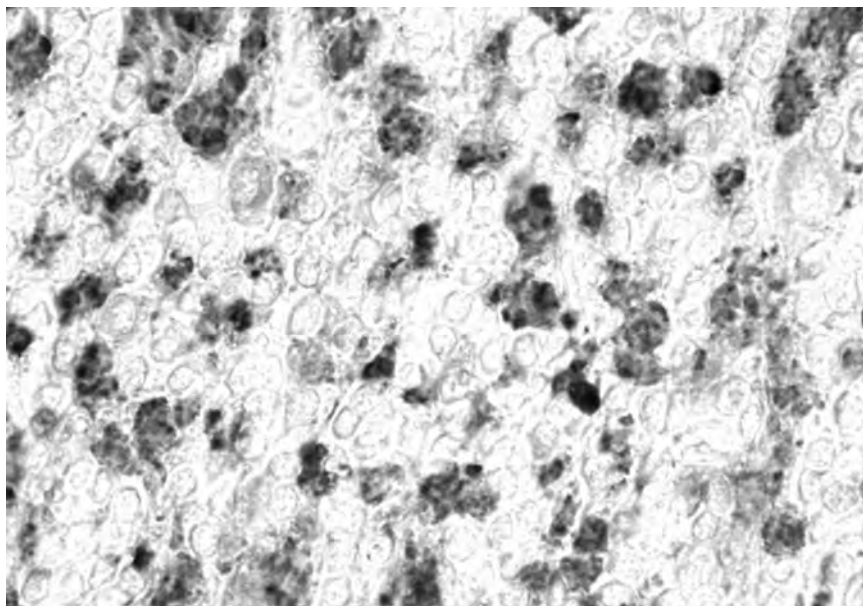


Рис. 3. Синаптофизин в гранулярном слое мозжечка старых крыс. Распад части гломерул. Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин без дополнительной подкраски. Ув.:1000

Выводы

Полученные нами данные о распределении синаптофизина в коре мозжечка крыс свидетельствуют о том, что в процессе старения происходит дезорганизация клубочков мозжечка, в частности розеток моховидных волокон, являющихся их основой. Синаптофизин не является специфичным для какого-либо медиатора маркером синапсов, в то время как для большинства структур мозжечка медиаторы установлены. В частности, моховидные волокна являются преимущественно глутаматергическими и дают информацию в мозжечок о состоянии глубоких структур и коры головного мозга. Повреждаясь при старении, клубочки гранулярного слоя мозжечка нарушают первичные процессы переработки информации, изменяют в нем соотношение процессов возбуждения и торможения, что приводит к нарушению функциональной деятельности мозжечка и определяет симптоматику поведения крыс в старости.

Литература

1. Гилерович Е.Г., Федорова Е.А., Коржевский Д.Э. Дегенерация клеток Пуркинье мозжечка крыс линии Вистар-Киото в процессе старения: Всероссийская научн.конференция «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга». - М. - 2012. - С.257-259.

2. Калашникова Л.А. Роль мозжечка в организации высших психических функций // Журн.Неврологии и психиатр. - 2001. - Т.101, № 4. - С. 55-60.
3. Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. - М.: Наука. - 2005.
4. Ambrosi G. et al. Non-traditional large neurons in the granular layer of the cerebellar cortex. *Europ.J.Histochem.* - 2007. - V. 51 suppl.1. - P. 59-64.
5. Bower J.M., Parsons L.M. Rethinking the lesser brain // *Sci.American.* - 2003. - V. 289, No.2. - P. 51-57.
6. Jakab R.L., Hamori J. Quantitative morphology and synaptology of cerebellar glomeruli in the rat // *Anat. And Embryol.* - 1988. - V.179, No.1. - P. 81-88.
7. Palay S.L., Chan-Palay V. *Cerebellar cortex. Cytology and organization.* - Berlin. Springer. - 1974.
8. Schmahmann J.D. Cerebrocerebellar system. Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognition and emotion // *Int.Rev.Psychiatr.* - 2001. - V.13, No.2. - P. 247-260.
9. Schmahmann J.D., Caplan D. Cognition, emotion and cerebellum. *Brain* - 2006. - V. 129, No.2. - P. 290-292.
10. Sturrock R.R. Changes in neuron number in the cerebellar cortex of the ageing mouse // *Z. Hirnforsch.* - 1989. - V.30. - P. 499-503.
11. Wiedermann, Franke W.W. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 30,000 characteristic of presynaptic vesicles // *Cell.* - 1985. - V.41. - P. 1017-1028.
12. Zhang C., Zhu Q., Hua T. Aging of cerebellar Purkinje cells // *Cell Tis.Res.* - 2010. - V.431, No. 3. - P. 341-347.

Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 14-15-00014).

РОЛЬ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ИЗУЧЕНИИ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В.

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,

Москва, Россия

gnezdvv@mail.ru.

Введение

Работа посвящена новому научному направлению, связанному с возможностью мозга перепрограммировать самого себя, и называемому – «нейропластичность» (neuroplasticity), что подразумевает гибкость мозга, его способность изменяться [1]. Нейропластичностью (НПЛ), с точки зрения нейрофизиолога и невролога, называется способность компенсации нарушенных функций мозга человека за счет перестройки его нейронных систем. НПЛ включает в себя различные процессы на синаптическом, нейронном уровне, на уровне нервных центров и на макроуровне ЦНС, в периферическом звене и вегетативной нервной системе. Идеи нейропластичности возникли за счет исследования локализации основных функций мозга (двигательных, речевых и др.). Большую роль в исследовании нейропластичности внесли Пенфильд, Прибрам, Лурия и др. Представление о локализации функций мозга основывалось на экспериментальных данных и на клиническом материале, полученных при поражении определенных зон мозга, а также на анализе приступов больных при эпилептических припадках (непроизвольных, неконтролируемых проявлениях функций мозга). Обнаружены первичные зоны локализации мозга, а также вторичные и третичные их зоны (Лурия, 1974). Наряду с узкой локализацией функций мозга продвигалось представление о динамической локализации функций мозга. В исследование пластичности включились и нейрофизиологи.

Основные идеи и методы

Пиктон [5] впервые обнаружил, что при исследовании вызванных потенциалов (ВП) мозга ответы возникают не только на реальный стимул, но и тогда, когда стимул среди подаваемых в серии пропускается. Эти ответы он назвал ВП на пропущенный стимул (рис. 1). Это казалось странным – стимула нет, но в определенной зоне возникает активация мозговой структуры – мозг как бы готовится

к восприятию и обработке поступающей информации. Впервые эту мысль высказал в своей книге Hebb (1964). Он считал, что сенсорный вход не только дает нам информацию о внешнем мире, но и создает условия для ее обработки. Пиктон ввел новую классификацию ВП: существуют не только экзогенные, связанные с внешними стимулами, но и эндогенные ВП, связанные с определенными событиями в мозге – потенциалы, связанные с событиями (ПСС), или на английском языке – Event related potential (ERP). Было показано, что мозг часто стремится поддержать слабую афферентацию, так называемый корково-подкорковый гомеостаз (Кела и Фери, 1967). Были обнаружены также и другие факты, связанные с изучением природы пластичности мозга, вернее, с обратной стороной пластичности – болевыми синдромами. Оказывается, все люди делятся на две большие группы: редьюсеры и аугменторы – те, кто усиливает воспринимаемый ответ, и те, кто его преуменьшает (Silverman, 1974). У одних, при увеличении интенсивности стимула ответ может даже уменьшаться по амплитуде, у других он увеличивается даже при небольшой интенсивности стимула. Оказалось, что фантомные боли часто возникают у людей аугменторов и редко встречаются у редьюсеров. Создался язык нейропластичности: сенсорное замещение, динамические функциональные карты, перепрограммирование нейронных сетей и т.д.

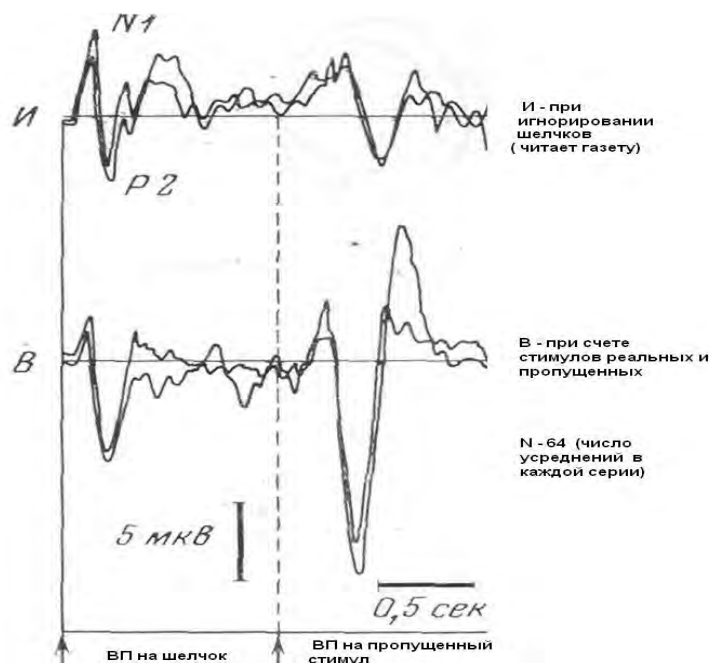


Рис. 1. Пример ВП на пропущенный стимул. Верхние кривые - при игнорировании стимула, нижние – при привлечении внимания. Слева ответы на реальные стимулы, справа - на пропущенные [5]

Другая область нейрофизиологии связана с когнитивными процессами в мозге, формированием когнитивных ВП (методика Р300) и участием гиппокампа в этих процессах. Важна также роль управляющих систем мозга, расположенных в гипоталамусе. Гипоталамус это структура, где мысли – эмоции увязываются с побуждениями (Гельгорн, 1965). Изучение гипоталамических центров поощрения, наказания и мотивации также дали важный вклад в понимание механизмов нейропластичности - возникновение патологических зависимостей, возникновение процессов связанности (connectivity) и процессов сочетанности при стимуляции для усиления пластичности. Когнитивные, вегетативные ВП, наряду с другими модальностями ВП дают важный вклад в понимание механизмов нейропластичности. Совмещение разных модальностей ВП (нейрофизиологических) и фМРТ дает уникальное разрешение как временное, так и пространственное при изучении механизмов нейропластичности.

Следующее направление, обсуждаемое в литературе, посвящено моделированию процессов нейропластичности. Нейропластичность в этом контексте понимается как способность нейронной системы мозга гибко перестраиваться в соответствии с потребностями организма [1]. Многочисленные практические применения нейропластичности для улучшения работы мозга показаны в работах [1, 2, 3]. В частности, нейропластичность успешно используется при нейрореабилитации [3, 4]. Нейропластичная система (НС) – это большая система, состоящая из нейронов и их объединений с присущим им свойством нейропластичности. Разработка принципов, теоретических и методологических подходов к моделированию и управлению НС, включающей нейроны, их сети и модули (центры), проведена в работе [4].

В настоящее время сложились разные подходы в нейрореабилитации: принудительное использование пораженного мозга, направленное на увеличение его функциональной активности; зеркальная терапия с использованием зрительной обратной связи; возможности замещения различных сенсорных зон – системы BrainPort и другие систем сенсорного замещения (Данилов, 2005, 2007), системы интерфейс мозг – компьютер и др.

Но в тоже время остаются вопросы границ пластичности мозга. Еще в 70-е годы С.М. Блинков задался вопросом, какое число нейронов должно быть сохранено в ядре, чтобы функция оставалась интактной. И он показал, что избыточность довольно большая. При наличии 28–32% сохранных нейронов функция изучаемой структуры остается интактной, неповрежденной. Если число сохранных нейронов меньше, то функция выпадает. Привлечение нейропластичности, по-видимому, направлено на то, чтобы этот оставшийся рабочий инструмент подключить к дополнительной системе и восстановить замещением эту выпавшую функцию (система Brain Port Данилова для замещения вестибулярной, зрительной функции и др.).

Результаты и их обсуждение

Приведем некоторые собственные клинические наблюдения, связанные с анализом нейропластичности.

1. Зрительные ВП на стимуляцию шахматным паттерном и на вспышку. ЗВП

ШП более чувствительны к остроте зрения и другим зрительным функциям; их топография отличается от топографии ВП на вспышку (рис. 2). Другая важная перспектива метода исследования ВП – это функциональное картирование мозга на основе анализа многоканальных записей ВП и нейровизуализации по ВП (Гнездицкий, 2003) и [3], позволяющих оценить их карты мозга и генераторы этих компонент.

Направление начинает активно разрабатываться в связи с успехами фМРТ (функциональной МРТ) и разработкой методов мультимодальной нейровизуализации, включающих и методы ВП. Последние подробно представлены в недавно вышедшей книге «ЭЭГ и фМРТ: Физиологические основы, техника и применение» (Mulert, Lemieux, 2010).

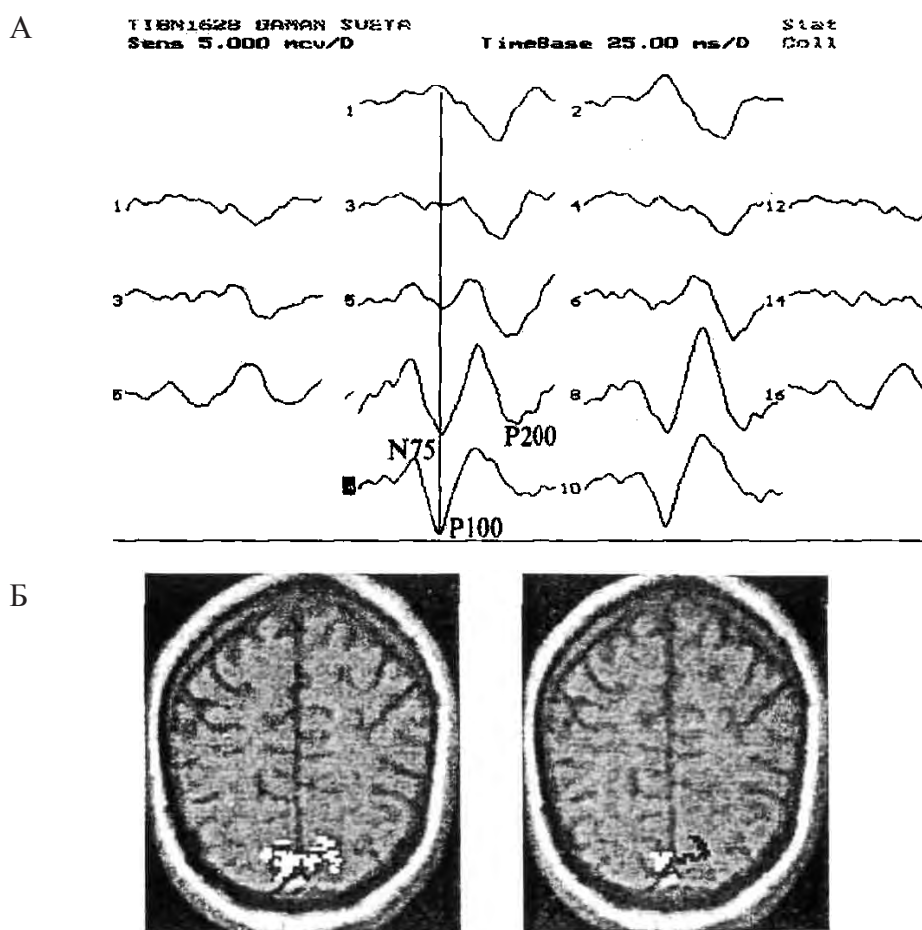


Рис. 2 А. Топография зрительных ВП на паттерн (отведения референциальное с Fz электродом относительно корковых электродов системы 10–20%) . Отмечены основные компоненты ответов

Б. Картирование компонент ЗВП на паттерн при совмещении их дипольной локализации на МРТ (N75, P100, N145)

Приведем несколько примеров нейровизуализации по ВП.

Ниже на рис. 2 А. представлена топография зрительных ВП на паттерн а ниже представлена локализация генераторов N75 и P100 при совмещении с МРТ.

При дипольной локализации зоны генерации компонент ЗВП на реверсивный паттерн попадают в область шпорной извилины. В отличие от этого различные компоненты на вспышку имеют гораздо более широкую зону их локализации (рис. 3, А и Б)

Данные локализации при анализе соматосенсорных ВП (рис. 4) .

Аналогично при анализе ССВП показана локализация источников компонент ССВП (рис. 4В) у больного с ОНМК в бассейне левой СМА: А - здоровое полушарие, Б - пораженное полушарие.

На рис. 4 видно, что при стимуляции левой руки четкая зона локализации для корковых компонент P22 и N30 в интактном правом полушарии (А) . При стимуляции правой руки отмечается разбросанность локализации для различных сечений и практически отсутствие значимых компонент, за исключением более ранних компонент, локализующихся в стволовой области.

Наблюдения эндогенных ВП. Когнитивные ВП – P300. Ниже представлены параметры слуховой стимуляции для регистрации P300 и методики MMN.

P300 в условиях опознания значимых стимулов (odd-ball paradigm).

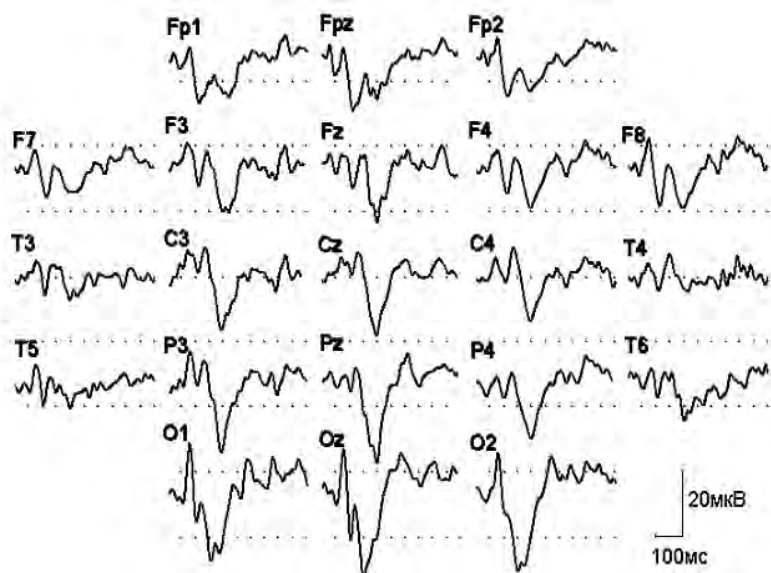


Рис. 3. А. Распределение ЗВП на вспышку (отведение с ипсилатеральными ушными электродами)

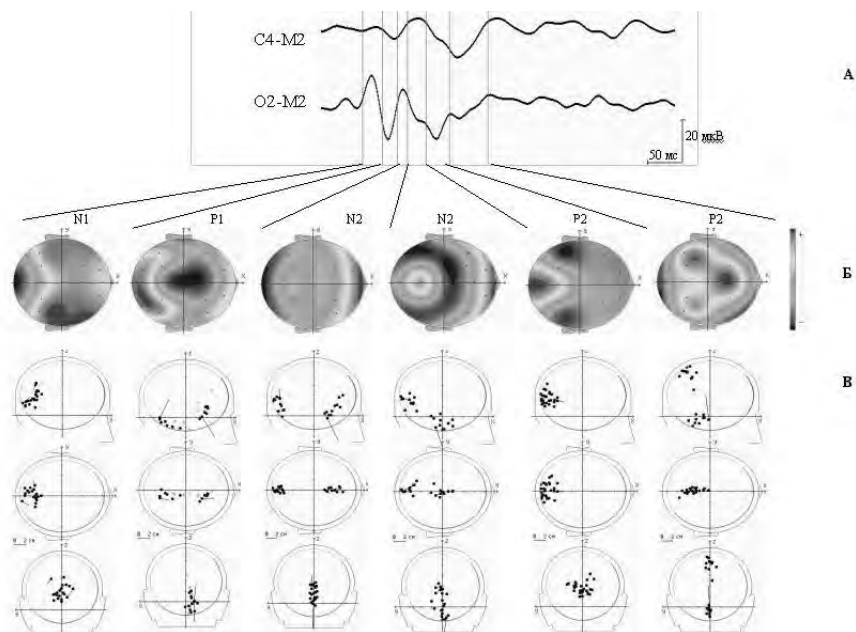


Рис. 3. Б. Зоны локализации для основных компонент ЗВП на вспышку в разных временных диапазонах

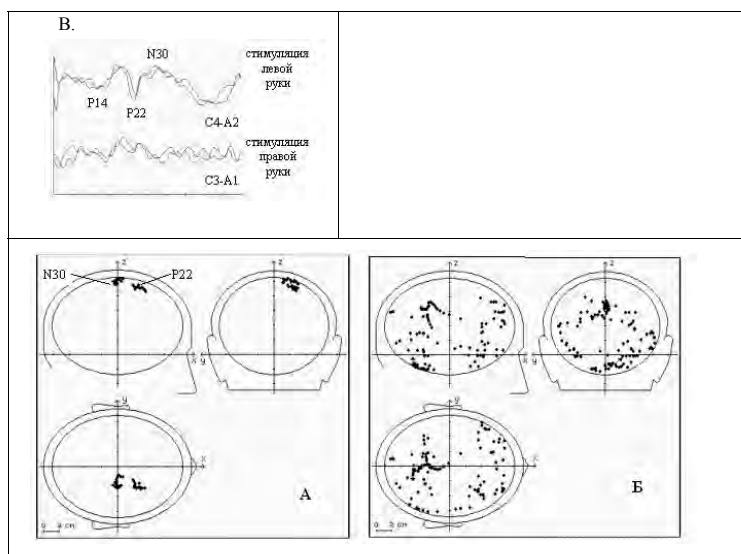


Рис. 4. Пример локализации компонент ССВП (В) при стимуляции левой руки, сохраненные в правом полушарии (в отведении С4-А2), и слабые ответы в левом полушарии показаны в отведении С3-А1

незначимый значимый 1000Гц, **2000Гц**
 70% 30%
 70 дВ 70 дВ
 MMN (НПР – негативный потенциал рассогласования)
 стандартный девиантный
 1000Гц **1050Гц**
 80% 20%
 70дВ 70дВ

Когнитивные вызванные потенциалы (P300) в норме.

Пример регистрации P300 для разного возраста с параметрами основных компонент ответа показан на рис. 5.

На рис. 6 показана локализация источников последовательных компонент когнитивных ВП (P300) (двухдипольная модель).

Таким образом, ВП мозга помогают визуализировать:

- 1) структуры мозга, участвующие в формировании компонент ВП (кора, ствол);
- 2) функциональное состояние сенсорных областей коры различных модальностей;
- 3) функциональное состояние ствола мозга;
- 4) зоны мозга, участвующие в реализации когнитивных функций.

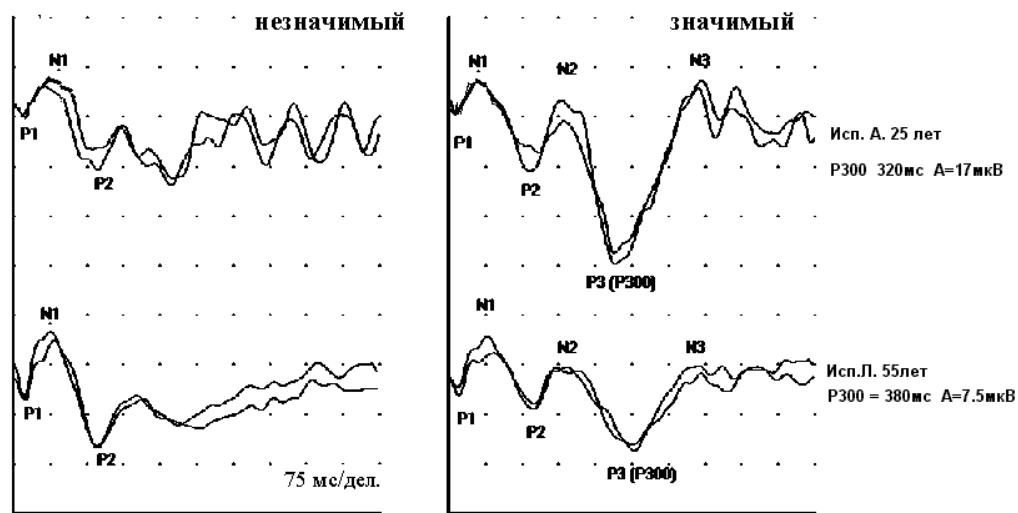


Рис. 5. А,Б.

А и Б – топография компонентов ответа на значимый стимул и локализации их генераторов в объеме мозга

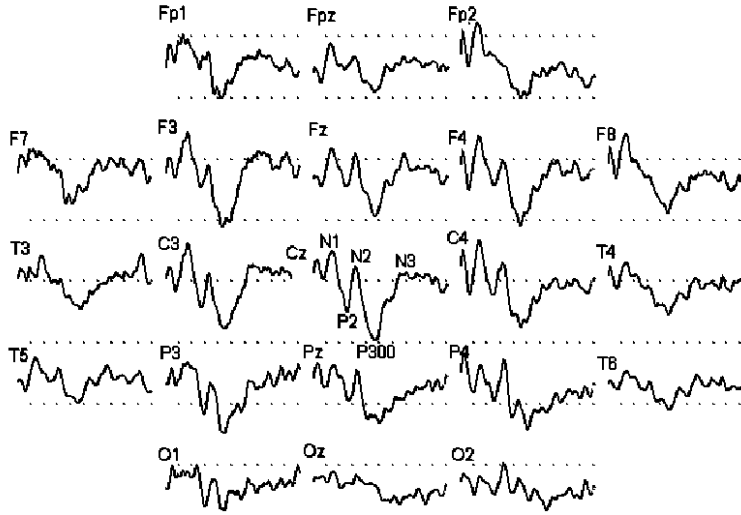


Рис. 5В. Топография слуховых ВП на значимый стимул. Отведения с ипсилатеральными мастоидами М1 и М2

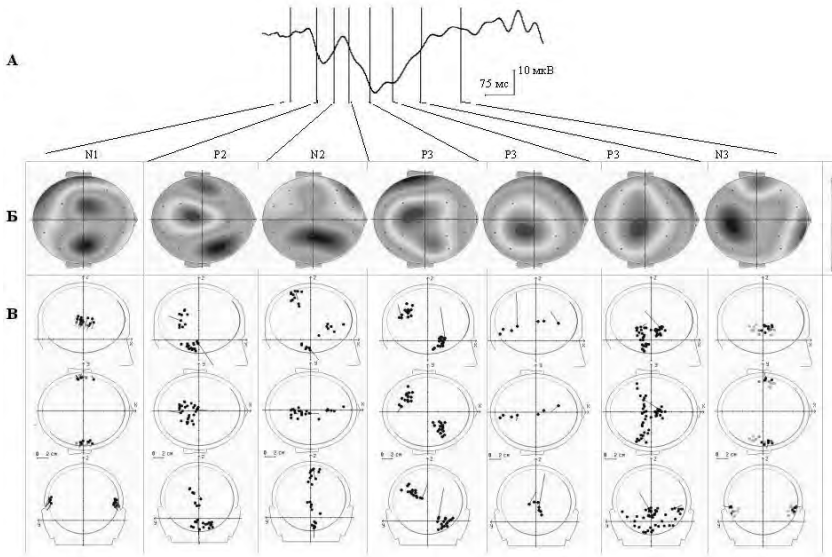


Рис. 6. Локализация источников последовательных компонент когнитивных ВП (P300) (двухдипольная модель).

А – вид ответа в Cz и основные компоненты для последовательных временных срезов;
Б и В – их потенциальные карты и локализация в объеме мозга (В)

Выводы

- Когнитивные и вегетативные ВП, наряду с другими модальностями ВП, вносят важный вклад в понимание механизмов нейропластичности (НПЛ).
- Совмещение разных нейрофизиологических модальностей ВП и МРТ дает уникальное временное и пространственное разрешение при изучении механизмов НПЛ.

Литература

1. Блинков С.М., Глезер И.И. Мозг человека в цифрах и таблицах. - М.: Медицина. - 1964. - 471 с.
2. Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные. - М.: Мир. - 1966. - 672 с.
3. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Методика Р300. - Иваново: Изд.-полигр. комплекс ПресСто. - 2011. - 532 с.
4. Дойдж Н. Пластичность мозга. – М.: ЭКСМО. - 2011.
5. Пиктон Т.В., Хильярд С.А., Галамбос Т. Кортиковые ВП на пропущенные стимулы. - В кн.: «Основные проблемы электрофизиологии головного мозга» - М.: Наука. – 1974. - С. 302-318.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОНАТА ЛИТИЯ НА ЭЛЕМЕНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОПЕРФУЗИИ

*Гоголева И.В. *, Громова О.А. *, Волков А.Ю. ***, Пронин А.В. ***

*ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава
России, Иваново, Россия,

** Ивановский институт государственной противопожарной службы МЧС
России, Иваново, Россия,

*** Российский национальный исследовательский медицинский университет им.
Н.И.Пирогова, Москва, Россия
gogolev04@yandex.ru

Введение

Цереброваскулярные заболевания являются актуальной медицинской и социальной проблемой. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в нашей стране постоянно увеличивается и относится к числу самых высоких в мире – около 3 на 1000 населения [2]. В структуре общей смертности цереброваскулярные заболевания занимают 2 место после сердечно-сосудистых заболеваний, а по инвалидизации – 1 место (до 80%) [3]. Хронические нарушения кровообращения головного мозга являются наиболее распространенной формой цереброваскулярных заболеваний. Так, по данным крупнейших эпидемиологических исследований, распространенность хронических ишемических изменений головного мозга, выявляемых магнитно-резонансным исследованием, составляет около 80–90% в общей популяции лиц старше 60 лет [10].

Хроническое нарушение кровообращения головного мозга приводит к первичному страданию макро- и микроглии с последующим развитием каскада оксидантного стресса, провоспалительных и проапоптотических изменений со стороны белого вещества, а затем и нейронов [13].

В то же время множеством экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований показана патогенетическая роль дисмикрэлементозов в возникновении неврологических и кардиоваскулярных заболеваний. Считается,

что определенные микроэлементы способствуют развитию оксидантного стресса, усиливают протекание нейродегенеративных процессов [14].

Сформулирована гипотеза существования металлолигандного и микроэлементного гомеостаза – гомеостатического поддержания физиологически оптимального содержания тех или иных микроэлементов и их лигандов (субстратов, с которыми они связываются и посредством которых реализуют физиологические функции). Поддержание элементного гомеостаза осуществляется с помощью сложно регулируемых процессов поступления, депонирования и выведения микроэлементов из организма [1, 5, 12], причем наиболее сложную организацию они имеют на уровне центральной нервной системы, и прежде всего головного мозга.

Существуют данные о тесной связи вышерассмотренных патологических процессов и нарушений гомеостаза ряда микро- и макроэлементов, что позволяет предположить возможность применения макро- и микроэлементов, в первую очередь лития, для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний [11].

Однако данные об изменении элементного гомеостаза головного мозга в условиях его хронической гипоперфузии, в том числе на фоне применения глюконата лития, являются крайне противоречивыми и недостаточными, что обусловило проведение данного исследования. Его цель – изучить влияние глюконата лития на элементный гомеостаз головного мозга в условиях экспериментальной хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий.

Материалы и методы

Объект исследования – экспериментальные животные. Их содержали в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP) и приказом МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» [7]. Работа выполнена на 32 белых крысах массой 200-300 г, разделенных на 2 группы: 1 группа (n = 16) – животные, получавшие лития глюконат (из расчета 0,028 мг/кг/сут в течение 1 месяца энтерально – путем зондирования); 2 группа (контрольная, n = 16) – животные, не получавшие никаких препаратов. На 30-й день эксперимента в каждой группе 6 животных декапитировали. Были отобраны образцы головного мозга животных для определения содержания 68 микроэлементов (МЭ) и макроэлементов (МаЭ) в лобных долях мозга методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) [9]. На 31 день эксперимента у 10 крыс в каждой группе была воспроизведена модель хронической гипоперфузии головного мозга путем хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий (ХДО ОСА) [4, 6]. На 7-й день после ХДО ОСА выживших животных декапитировали. Были отобраны образцы головного мозга животных для проведения масс-спектрометрического исследования элементного состава. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 и “Microsoft Excel” [8].

Результаты и их обсуждение

С целью изучения преимущественной точки приложения действия глюконата лития нами была изучена компартиментализация Li в головном мозге. После 1

месяца применения глюконата лития содержание указанных элементов определялось у животных в 5 областях мозга: лобных, теменных, височных долях больших полушарий, стволе мозга и мозжечке. На фоне применения глюконата лития наблюдалась преимущественная компартментализация Li в лобных долях головного мозга (рис. 1).

С учетом превалирующего накопления Li в лобных долях и преимущественного влияния двусторонней окклюзии общих сонных артерий на участки переднего мозга определение содержания элементов проводили именно в гомогенате лобных долей больших полушарий головного мозга.

Экспериментальная хроническая гипоперфузия головного мозга вызывает многосторонние изменения элементного состава в лобных долях головного мозга, проявившиеся дисбалансом элементов с превалирующим снижением уровня Mg ($p=0,002$), в меньшей степени – K и P ($p<0,05$), повышением уровня Ca, Na ($p = 0,004$), накоплением потенциальных прооксидантов (Cu, Fe) ($p = 0,04$) и потенциально токсичных элементов (Al, Cd) ($p = 0,002$), снижением содержания эссенциальных элементов: Zn, Li, Br, Rb, а также Au (элемента с неуточненной ролью) ($p < 0,005$) (рис. 2).

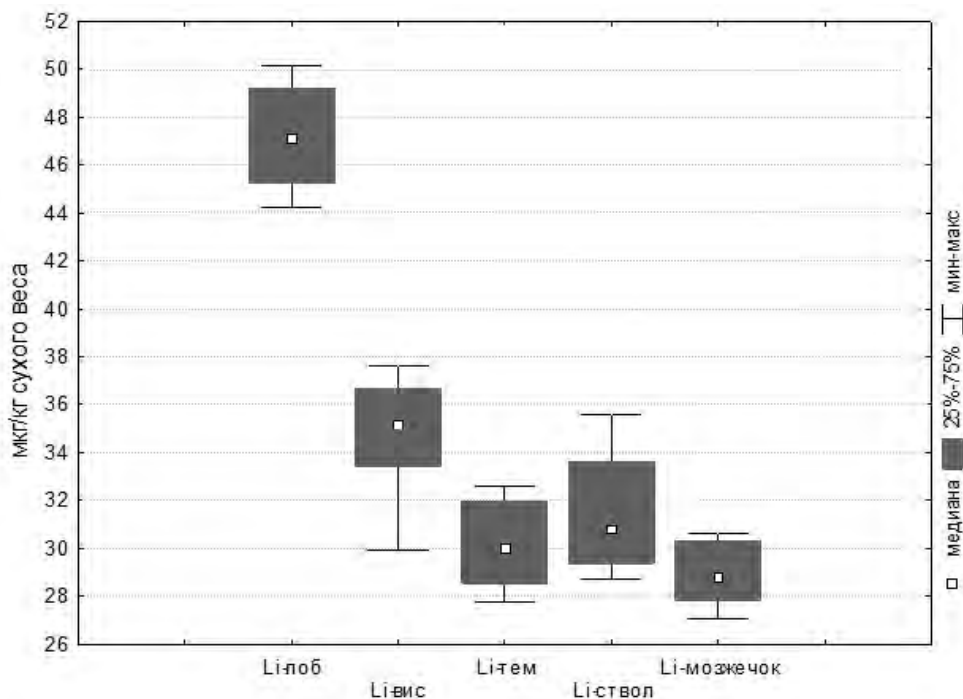


Рис. 1. Характеристика распределения Li в головном мозге после применения глюконата лития

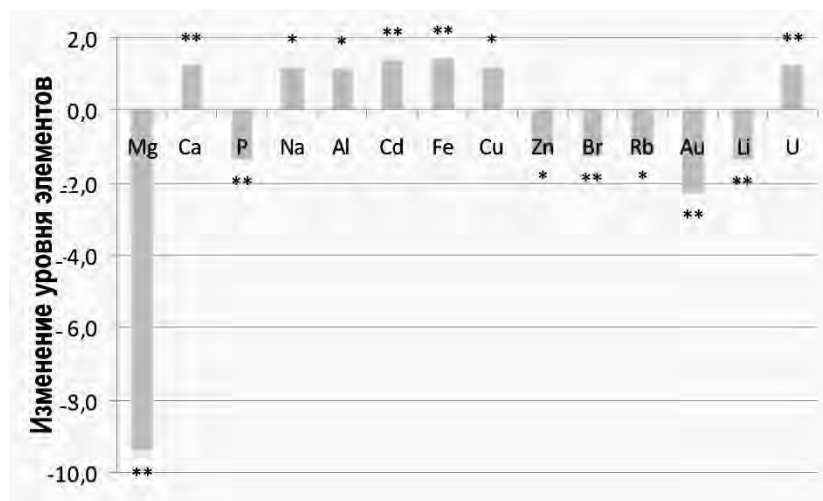


Рис. 2. Влияние ХДО ОСА на уровень содержания МаЭ и МЭ.

*, **, *** – значимые изменения содержания МаЭ и МЭ в контрольной группе; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Наибольшее содержание Li отмечено в гомогенате лобных долей больших полушарий головного мозга, наименьшее – в мозжечке ($p=0,0001$).

Применение глюконата лития приводит к выраженным изменениям элементного гомеостаза в лобных долях головного мозга. Глюконат лития, применяемый внутрь в течение 30 дней (в дозе 28 мкг/кг/сут из расчета на элементный литий), вызывает увеличение содержания 62 элементов, в большей степени – Ca, элементов 2 группы периодической системы и лантаноидов ($p < 0,005$). Изучаемая органическая соль лития вызывает относительное увеличение содержания биотических элементов (Ca, Mg, P, Zn) по сравнению с токсическими (Cd, Pb, Al) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Применение органической соли лития внутрь в течение 30 дней до создания модели хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий модифицирует реакцию элементного гомеостаза мозга на гипоперфузию мозга с наличием определенных паттернов: глюконат лития препятствует развитию дисбаланса макроэлементов и накоплению потенциально токсичных микроэлементов (Al, Cd), уменьшает степень снижения эссенциальных Li ($p < 0,002$) и Zn и повышения потенциально прооксидантных элементов (Fe, Cu) ($p = 0,01$). Применение глюконата лития предотвратило снижение содержания Mg на фоне ХДО ОСА и повышение уровня Ca, что составляло основу изменений элементного гомеостаза в контроле (рис. 4).

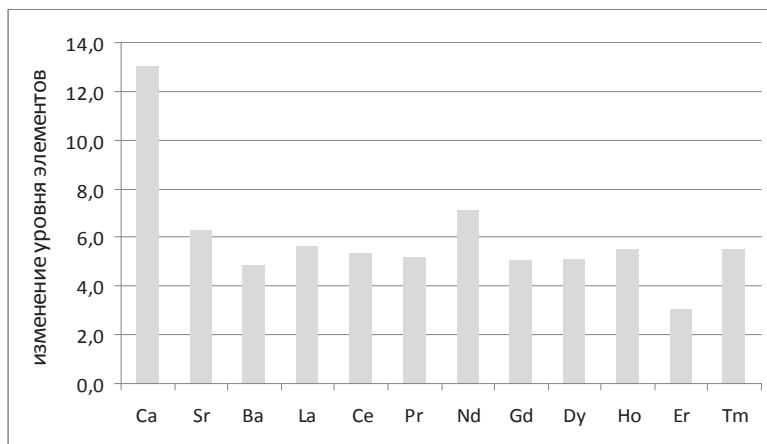


Рис. 3. Изменение уровня щелочно-земельных металлов и лантаноидов в результате применения глюконата лития

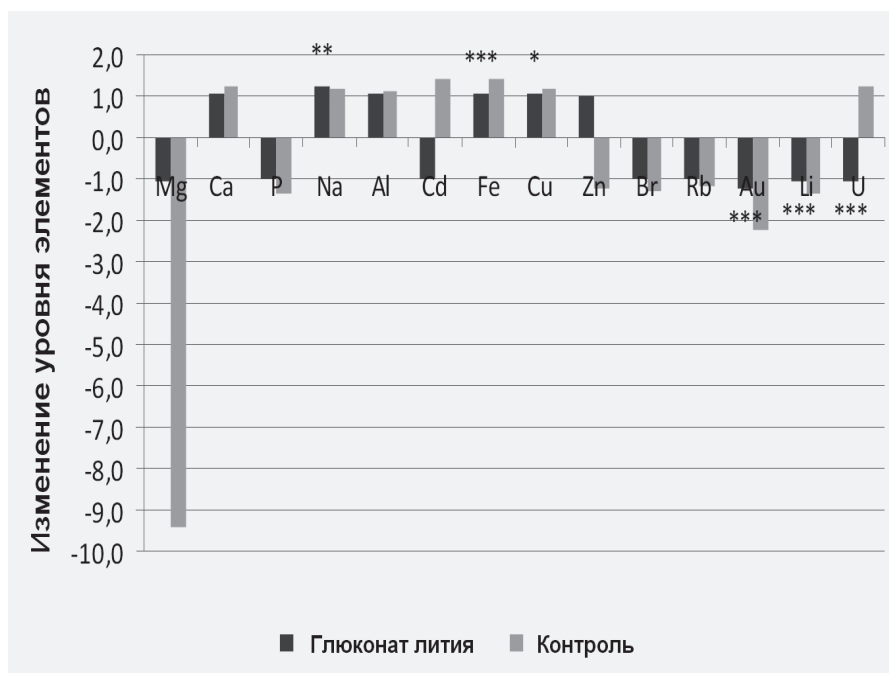


Рис. 4. Влияние глюконата лития на изменение уровня МаЭ и МЭ в результате ХДО ОСА. Примечание: *, **, *** – значимые изменения содержания МаЭ и МЭ в группе животных, получавших глюконат лития; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Выводы

Представленные данные говорят о наличии выраженного влияния ишемического повреждения головного мозга на его элементный гомеостаз как в эксперименте: ишемия головного мозга *вызывает дисэлементоз*. Применение глюконата лития модифицирует реакцию элементного гомеостаза мозга на гипоперфузию мозга с наличием определенных паттернов изменений: приводит к оптимизации изменений дисбаланса МаЭ и МЭ в условиях церебральной гипоперфузии; препятствует накоплению нейротоксичных и прооксидантных элементов; уменьшает степень дефицита эссенциальных элементов, что может обуславливать реализацию нейропротективного действия лития.

Литература

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А. А. Жаворонков и др. – М.: Медицина. - 1991. - 496 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - 2001. - М.: - 326 с.
3. Гусев Е.И. и др. Проблема инсульта в Российской Федерации: Качество жизни // Медицина. - 2006; 2:13:10-14.
4. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. - Москва. - 2004 г.
5. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2006. – 304 с.
6. Методические указания по экспериментальному изучению препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Р.С. Мирзоян, А.С. Саратиков, М.Б. Плотников, А.В. Топчан, Т.С. Ганьшина С. - 2005. - 332-336.
7. Приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».
8. Реброва О.Ю.. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера. - 3-е издание. - 2006. - 312 с.
9. Современные методики определения микроэлементов. Волков А.Ю., Тогузов Р.Т. Методические рекомендации кафедры клинической лабораторной диагностики РГМУ, АНО НИИ СЦИМЭ ЮНЕСКО. - Москва. - 2007.
10. de Leeuw F-E. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. - 70(1): 9-14.
11. Mohammadianinejad S.E. et al. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial // Clin Neuropharmacol. – 2014. - 37(3):73-8.
12. Nelson N. Metal ion transporters and homeostasis // The EMBO Journal. – 1999. -18:4361-4371.
13. Pantoni L. Pathogenesis of Leukoaraiosis // Stroke. – 1997. -28:652-659.
14. Sayre L.M., Perry G., Smith M.A. Oxidative stress and neurotoxicity // Chem Res Toxicol. – 2008. - 21(1):172-188.

СТРИОПАЛЛИДАРНЫЕ ПРОЕКЦИИ РОСТРОМЕДИАЛЬНОГО ТЕГМЕНТАЛЬНОГО ЯДРА КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ В СИСТЕМЕ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ МОЗГА СОБАКИ

Горбачевская А.И.

Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

Введение

Установлено, что ростромедиальное тегментальное ядро (РМТЯ), выделенное из каудальной области вентрального тегментального поля, как и базальные ганглии, вовлечено в регуляцию двигательных и мотивационных аспектов поведения и патогенез ряда неврологических и психиатрических заболеваний [7,9,11,14]. В ранее доминировавшей теории [3] полагали, что базальные ганглии являются компонентами параллельных и сегрегированных кругов, каждый из которых обслуживает моторные, когнитивные или лимбические функции. По мере накопления данных анатомических, физиологических, биохимических, клинических исследований, посвященных базальным ганглиям, увеличивается количество моделей их функционирования, в которых обосновано, как при сегрегированном проведении информации происходит координация работы разных кругов, позволяющая осуществлять селекцию необходимого в данный момент поведенческого акта [4,6,7,10]. Ряд исследователей [4,11] предположили, что РМТЯ, имеющее связи со многими структурами, входящими в морфофункциональную систему базальных ганглиев, задействовано в функционировании их кругов. Однако в существующих моделях функционирования системы базальных ганглиев в норме или при патологии проекции с РМТЯ не рассматривались. Проекция между этими структурами совсем не изучены у собаки, а их пространственная организация не рассматривалась и у других животных, хотя структурная, нейрхимическая и функциональная гетерогенность была выявлена не только в разных сегментах базальных ганглиев [1,6,7], но и в разных частях и отделах РМТЯ млекопитающих [8,9].

Цель настоящего исследования – изучить проекции между отдельными частями рострального и каудального отделов РМТЯ и основными ядрами базальных ганглиев –стриатумом и паллидумом мозга собаки – и на основании установленных особенностей их организации проанализировать возможные пути проведения специфической информации и её интеграции в исследуемых проекционных системах базальных ганглиев.

Материалы и методы

Работа выполнена на 29 взрослых беспородных собаках в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу N755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Операцию, как и перфузию, осуществляли под внутривенным наркозом пропофола (фирма Браун Мельзунген АГ, Германия) (2,5 мг/кг) после предварительного внутримышечного введения рометара (4 мг/кг). В качестве маркёров использовали 0,12-0,08 мкл 40% водного раствора пероксидазы хрена (ПХ) (фирма Sigma, тип VI) или 0,1 мкл 2,5% ПХ, конъюгированной с агглютинином проростков пшеницы (WGA, фирма Sigma). В стерильных условиях по стереотаксическим координатам атласа [5] маркёр вводили шприцем Гамильтона в функционально различные сегменты структур стриопаллидума, определенные у собаки на основании преобладания входов от моторных или лимбических структур [1]. Спустя 48 часов после введения маркёра под глубоким наркозом проводили перфузию головного мозга. Эту процедуру, а также последующую обработку мозга осуществляли по прописи [12], используя тетраметилбензидин для гистохимического выявления ПХ в нейрональных телах. Определение фронтальных уровней гистологических срезов мозга, идентификацию исследуемых структур стриопаллидума и РМТЯ проводили в соответствии с используемым атласом мозга собаки. Для анализа были отобраны животные с четкой локализацией инъецированных маркеров в структурах стриопаллидума. У каждого животного маркированные клетки подсчитывали на каждом срезе в медиальной плотноклеточной части и латеральной редкоклеточной части РМТЯ рострального отдела (фронтальные уровни А8.5-7.0) и каудального отдела (фронтальные уровни А6.5-5.0) мозга.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты о распределении ретроградно маркированных нейронов в РМТЯ при инъекциях ретроградного маркера в отдельные сегменты структуры стриопаллидума мозга собаки представлены в таблице.

Количество нейронов, меченных маркером на одном фронтальном срезе мозга: 0 – меченые нейроны отсутствовали; + -(1-3 нейрона); ++ -(4-10 нейронов); +++ -(более 10 нейронов); структуры стриопаллидума, РМТЯ и их сегменты: БШ – бледный шар; ВП – вентральный паллидум; ПЯ-прилежащее ядро; СК -скорлупа; ХЯ-хвостатое ядро; ЭЯ -энтотепидункулярное ядро; д-дорсальный; д-л -дорсолатеральный; д-м -дорсомедиальный; м - медиальный; л -латеральный; в - вентральный; в-л - вентролатеральный; отделы РМТЯ: рРМТЯ – ростральный;

Таблица

**Распределение меченых нейронов в разных сегментах ростромедиального
теgmentального ядра (РМТЯ) при инъекциях маркеров в структуры
стриопаллидума мозга собаки**

Группы живо- тных	№ живо- тных	Локализация зон инъекций маркера (ПХ или ПХ с агл.) в структурах стриопаллидума	Фронта- льные уровни по атласу (5)	Меченые нейроны в РМТЯ	
				рРМТЯ	кРМТЯ
I	1	д-лХЯ (ПХ)	26.5-25.0	0	+(м+л)
	2	д-лХЯ (ПХ)	25.0-24.0	0	+(м)
	3	д-мХЯ (ПХ)	26.5-24.0	0	0
	4	д-мХЯ (ПХ)	23.5-21.5	0	0
	5	вХЯ (ПХ)	29.0-28.0	(м) +	0
	6	вХЯ (ПХ)	28.0-27.0	(м)++	0
	7	в-лХЯ (ПХ)	29.0-27.5	(м)++	0
	8	в-лХЯ (ПХ)	25.0-23.0	0	(м)++
	9	в-лХЯ (ПХ)	23.0-22.0	0	(м+л)++
II	10	вСК (ПХ)	28.5-27.5	(м) +	0
	11	вСК (ПХ)	24.0-23.0	(м) +	0
	12	вСК (ПХ)	21.0-20.0	(м)++	0
	13	дСК (ПХ)	23.5-22.5	0	0
	14	дСК (ПХ)	18.0-16.0	0	0
	15	дСК (ПХ)	16.0-15.5	0	0
III	16	мпЯ (ПХ)	28.0-26.5	(м) ++	0
	17	мпЯ (ПХ)	26.5-26.0	(м) +	0
	18	лпЯ (ПХ)	29.5-28.0	(м+л)+++	(м) ++
	19	лпЯ (ПХ)	29.0-26.5	(м) ++	(м) +
IV	20	дБШ(ПХ)	23.5-22.5	0	0
	21	дБШ(ПХ)	21.0-19.5	0	0
	22	д+в БШ (ПХ)	25.0-24.0	(м+л)++	(м) +
	23	д+вБШ(ПХ с агл.)	22.5-20.5	(м+л) ++	(м) +
V	24	ЭЯ(ПХ)	22.0-19.5	(м+л) ++	(м+л) +
	25	ЭЯ(ПХ)	21.0-19.0	(м+л) ++	(м+л) +
	26	ЭЯ (ПХ с агл.)	19.5-18.0	(м+л) +	(м+л) +
VI	27	ВП(ПХ с агл.)	24.5-24.0	(м) ++	0
	28	ВП(ПХ)	24.5-23.5	(м) ++	0
	29	ВП(ПХ)	24.5-23.5	(м) ++	0

кРМТЯ - каудальный; маркеры: ПХ – пероксидаза из хрена; ПХ с аггл. – пероксидаза из хрена, конъюгированная с агглютинином проростков пшеницы.

Маркированные клетки были обнаружены в медиальной и латеральной частях каудального отдела РМТЯ у собак N1-2, которым инъецировали ПХ в дорсо-латеральный сегмент хвостатого ядра. В РМТЯ не было выявлено меченых клеток у собак N3-4, которым маркер вводили в дорсо-медиальный сегмент хвостатого ядра. При введении ПХ в вентральный сегмент хвостатого ядра у собак N5-6 меченые нейроны были найдены в медиальной части роstralного отдела РМТЯ. При инъекции маркера в вентро-латеральный сегмент переднего отдела хвостатого ядра, маркированные клетки были выявлены в медиальном сегменте роstralного отдела РМТЯ (собака N7) и при введении маркера в более каудальные отделы хвостатого ядра (собаки N8-9) – в медиальной и латеральной частях каудального отдела РМТЯ. Таким образом, на дорсо-латеральный сегмент хвостатого ядра направлены волокна только от проекционных нейронов, расположенных в медиальной и латеральной частях каудального отдела РМТЯ. Вентральный сегмент хвостатого ядра достигают волокна проекционных нейронов медиальной части роstralного отдела РМТЯ, а в вентро-латеральный сегмент поступают волокна от нейронов медиальной части роstralного отдела РМТЯ и медиальной и латеральной частей каудального отдела РМТЯ.

В группе II животных при инъекции маркера в вентральный сегмент скорлупы ПХ-меченые клетки были сконцентрированы в медиальной части роstralного отдела РМТЯ у собак N10-12. Мечения нейронов ни в одном отделе РМТЯ не было выявлено при введении маркера в дорсальный сегмент скорлупы у собак N13-15. Исходя из полученных данных, только на вентральный сегмент скорлупы направлены волокна проекционных нейронов медиальной части роstralного отдела РМТЯ.

В группе III при инъекции ПХ в медиальный сегмент прилежащего ядра (собаки N16-17) ретроградно меченые нейроны прослеживались в медиальной части роstralного отдела РМТЯ, а при введении в латеральный сегмент (собаки N18-19) – в медиальной и латеральной частях роstralного отдела РМТЯ и в медиальной части его каудального отдела.

Можно заключить, что медиальный сегмент прилежащего ядра достигают проекционные волокна нейронов только медиальной части роstralного отдела РМТЯ, а его латеральный сегмент иннервирован волокнами клеток медиальной и латеральной частей роstralного отдела РМТЯ, а также медиальной части каудального отдела РМТЯ.

В группе IV животных при введении маркера в дорсальный сегмент бледного шара (собаки N20-21) ПХ-меченых нейронов в РМТЯ не было выявлено. Ретроградно меченые клетки были обнаружены в медиальных и латеральных сегментах роstralного отдела РМТЯ и в медиальном сегменте каудального отдела РМТЯ у собак N22-23, у которых зона введения маркера распространилась на дорсальный и вентральный сегменты бледного шара. Можно полагать, что аксоны нейронов указанных областей исследуемого тегментального ядра направлены на

вентральные сегменты бледного шара, поскольку при введении маркера только в его дорсальный сегмент меченые нейроны в РМТЯ не были обнаружены.

В группе V у собак N24-26, которым вводили маркер в энтопедункулярное ядро, меченые нейроны были отмечены в медиальном и латеральном (рис. 2Б) сегментах обоих отделов РМТЯ. У собак N27-29 из группы VI при введении маркера в вентральный паллидум ретроградно меченые нейроны были выявлены в медиальном сегменте роstralного отдела РМТЯ.

Суммируя данные о паллидарных проекциях РМТЯ, можно заключить, что аксоны нейронов медиального и латерального сегментов роstralного и каудального отделов РМТЯ направлены на вентральный сегмент бледного шара и энтопедункулярное ядро. В вентральный паллидум поступают волокна от нейронов только медиального сегмента роstralного отдела РМТЯ.

Обращает на себя внимание тот факт, что тип маркированных клеток РМТЯ, проецирующихся на структуры стриопаллидума сходен, в основном только величина клеток, проецирующихся на стриатум была немного меньше по сравнению с величиной клеток, проецирующихся на паллидум. В РМТЯ преобладали меченые веретеновидные или треугольные нейроны от большого (50 мкм) до среднего размера (25-30 мкм) с редковетвящимися дендритами, длинный аксон которых с малочисленными коллатеральными просматривался на значительном расстоянии.

Существует предположение, что территориальная сегрегация функций определяется функциональным статусом входов [13]. У собаки на основании преобладания входов от моторных или лимбических структур были выделены соответственно моторные и лимбические сегменты, а также сегменты, получающие входы от функционально различных ядер [1]. Функциональная гетерогенность была отмечена также и для разных сегментов РМТЯ. Доказано [9], что медиальная часть РМТЯ влияет преимущественно на лимбические, а латеральная - на моторные функции. Этими авторами также отмечено участие роstralного отдела РМТЯ в большей степени в лимбических, а каудального - в моторных функциях.

Обобщенные данные об организации проекций роstromедиального тегментального ядра (РМТЯ) на функционально различные структуры стриопаллидума представлены на рисунке.

Стрелки указывают наличие проекций: сплошные - между функционально различными областями; штриховые - между областями, вовлеченными в функционирование моторной системы; пунктирные - между областями, вовлеченными в функционирование лимбической системы.

Как видно на рисунке, проекционные волокна нейронов лимбической медиальной части роstralного отдела РМТЯ направлены только на лимбические отделы стриопаллидума - вентральные сегменты хвостатого ядра, скорлупы и бледного шара, медиальный сегмент прилежащего ядра, вентральный паллидум. Аксоны нейронов моторного сегмента каудального отдела РМТЯ поступают в моторный дорсо-латеральный сегмент хвостатого ядра. Полученные факты указывают на возможность сегрегированного проведения лимбической и моторной

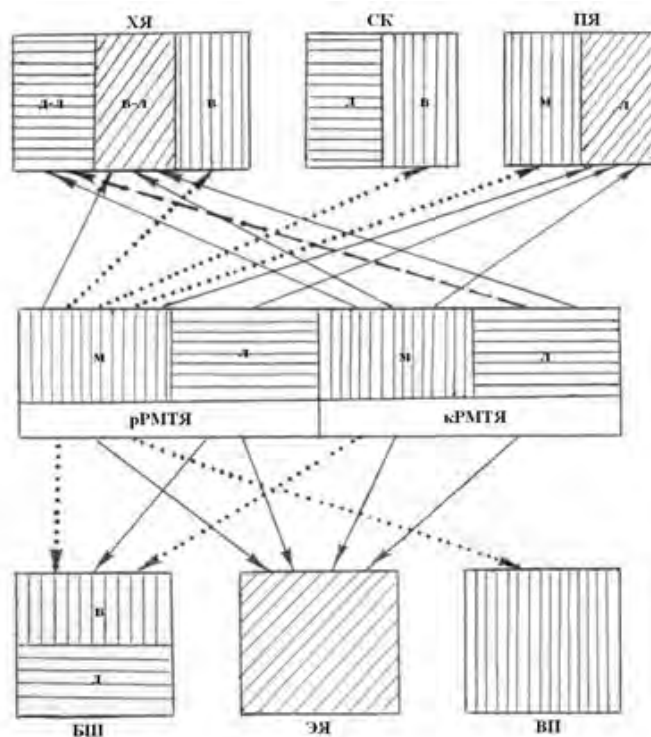


Рис. Организация проекций ростромедиального тегментального ядра (РМТЯ) на функционально различные структуры стриопаллидума. Структуры стриопаллидума, РМТЯ и их сегменты обозначены, как в табл.;

Штриховка: горизонтальная - область, получающая преобладающие проекции от моторных структур; вертикальная – область, получающая преобладающие проекции от лимбических структур; диагональная – область, получающая проекции от функционально различных структур

информации между РМТЯ и стриопаллидумом, что позволяет уточнить функциональную специфичность отдельных сегментов рассматриваемых ядер.

Но для исследуемых проекционных систем характерно и конвергентное проведение информации, свидетельствующее о возможности интеграции лимбической и моторной информации на уровне структур стриопаллидума. Так, на моторный дорсо-латеральный сегмент хвостатого ядра, направлены не только проекционные волокна нейронов моторной латеральной части каудального РМТЯ, но и волокна нейронов его лимбической медиальной части. В иннервированные волокнами нейронов функционально различных структур вентро-латеральный сегмент хвостатого ядра, латеральный сегмент прилежащего ядра и энтопедункулярное ядро приходят волокна нейронов моторных и лимбических частей РМТЯ.

Что касается паллидарных проекций РМТЯ, то на лимбический вентральный сегмент бледного шара направлены волокна от нейронов лимбических медиальных частей рострального и каудального РМТЯ и от латерального моторного сегмента рострального РМТЯ.

Характерно, что и в стриопаллидум поступает информация, уже интегрированная на уровне РМТЯ [9]. В дополнение доказательства интегративной функции РМТЯ может служить «ретикулярный» тип его нейронов, проецирующихся на стриопаллидум. Полагают [2], что такие нейроны с длинным редковетвистым аксоном обеспечивают оптимальный субстрат для интегративной функции.

Выводы

Детальное изучение архитектоники проекционных систем, связывающих отдельные сегменты РМТЯ и функционально различные структуры стриопаллидума, было проведено у собаки методом ретроградного аксонного транспорта пероксидазы хрена. Результаты исследования позволили не только подтвердить наличие проекций РМТЯ на прилежащее ядро, вентральный паллидум и энтопедункулярное ядро, описанные ранее у крысы [9], но и представить их точную пространственную организацию, которая до сих пор не рассматривалась и, которой в последнее время предлагается уделять большее внимание [13]. Кроме того, у собаки получены уникальные результаты о проекциях РМТЯ на хвостатое ядро и скорлупу, которые не обнаружены у крысы. В организации проекций между названными структурами у собаки были выявлены элементы топика, указывающие на возможность сегрегированного проведения лимбической и моторной информации между лимбическими и моторными сегментами РМТЯ и функционально однородными областями стриопаллидума. Но в большинстве структур стриопаллидума наблюдали конвергенцию проекционных волокон, исходящих от нейронов функционально различных частей РМТЯ, что может свидетельствовать о возможности интеграции в них функционально различной информации. Выявленные маркированные редковетвистые длинноаксонные «ретикулярные» нейроны РМТЯ, проецирующиеся на структуры стриопаллидума, также свидетельствуют об интегративной функции исследуемого сегментального ядра.

Полученные данные о пространственной организации проекций РМТЯ на базальные ганглии могут быть полезны для совершенствования существующих и создания новых моделей функционирования базальных ганглиев в норме и при их патологии. Уточнение функциональной специфичности отдельных сегментов ядер рассматриваемой системы позволит осуществлять более точные вмешательства (электростимуляция, хирургическое удаление) с целью получения лучших эффектов в лечении расстройств, возникающих при дисфункции рассматриваемых ядер.

Литература

1. Горбачевская А.И., Чивилёва О.Г. Морфологический анализ путей проведения информации в базальных ганглиях млекопитающих. Успехи физиол. наук. 2003. Т.34. №2. С. 46-63.

2. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М. «Медицина». 1978. 384 с.
3. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann.Rev.Neurosci.* 1986. - V.9. - P. 357-381.
4. Bronfeld M., Bar-Gad I. Loss of specificity in basal ganglia related movement disorders. *Frontiers in systems neurosci.* 2011. - V.5. No. 38. - P. 1-13.
5. Dua-Sharma S., Sharma K.N., Jacobs H.L. The canine brain in stereotaxic coordinates. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts and London, England. 1970.
6. Gerfen C.R., Surmeier D // J. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Ann.Rev. Neurosci.* 2011. - V.34. - P. 441-466.
7. Haber S.N. Functional anatomy and physiology of the basal ganglia: non-motor functions. *Current clinical Neurology: deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders.* Ed. By: Tarsy D., Vitek P.A., Starr P.A., Okun M.S. Humana Press, Totowa, N-J. 2008. - P.33-62.
8. Hong S. et al. Negative reward signals from the lateral habenula to dopamine neurons are mediated by rostromedial tegmental nucleus in primates // *J. Neurosci.* – 2012. - V. 31, No. 32. - P.11457-11471.
9. Jhou T.C., Geisler S., Marinelli M., Degarmo B.A. The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: a structure targeted by the lateral habenula that projects to the ventral tegmental area of Tsai and substantia nigra compacta // *J. of Comp. Neurol.* 2009. - V.513. N6. - P. 566-596.
10. Joel D., Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum // *Neurosci.* - 2000. - V.96, No. 3. - P. 451-474.
11. Lavezzi H.N., Zahm D.S. The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: An integrative modulator of the reward system. *Basal ganglia.* - 2011. - V.1. N4. - P. 191-200.
12. Mesulam M.M. Tetramethyl benzidine for horseradish peroxidase neurohistochemistry: a non-carcinogenic blue reaction product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents // *J. Histochem. Cytochem.* - 1978. - V.26, No.2. - P.106-117.
13. Sporns O. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current opinion in neurobiol.* - 2013. - V.23. No.2. - P. 162-171.
14. Wichman T., DeLong M.R. Deep-brain stimulation for basal ganglia disorders. *Basal ganglia.* - 2011. - V.1, No.2. - P. 65-77.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ПЕРЕНОСЧИКА АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ-1 (SVCT1) В МОЗЖЕЧКЕ КРЫСЫ

*Григорьев И.П., Коржевский Д.Э., Гусельникова В.В.,
Сырцова М.А., Кирик О.В.*

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, Россия

iemmorphol@yandex.ru

Введение

Аскорбиновая кислота (витамин С) широко распространена в организме животных и человека, где она участвует во многих жизненно важных функциях, таких, например, как синтез коллагена, основного белка соединительной ткани, синтез катехоламиновых гормонов и нейромедиаторов, усвоение железа, регуляция синтеза и выведения холестерина и т.д. [8]. Эта полифункциональность определяется участием аскорбиновой кислоты в многочисленных окислительно-восстановительных реакциях в качестве высокоэффективного восстановителя. Высокий восстановительный потенциал аскорбиновой кислоты определяет еще одну её важную функцию: нейтрализацию токсичных свободных радикалов, образующихся в процессе окислительного метаболизма, которые, как предполагается, являются причиной повреждения головного мозга при различных нейродегенеративных заболеваниях [9,11].

В нервной системе аскорбиновая кислота играет особую роль, поскольку помимо вышеназванных функций она также участвует в синтезе многих нейромедиаторов, нейроактивных полипептидов, в образовании миелина, а также является нейромодулятором, участвуя в регуляции всех этапов синаптической передачи – выбросе нейромедиатора, его рецепторном связывании и обратном захвате [3,4,7,9,10]. В межклеточной жидкости нервной ткани аскорбиновая кислота содержится в постоянно высокой концентрации и изменение её сопровождается биохимическими и морфологическими нарушениями [1,2,7].

Аскорбиновая кислота синтезируется в печени большинства позвоночных животных за исключением человека и морской свинки, для которых это соединение

является витамином. Но независимо от того, синтезируется ли она в организме или поступает извне через пищеварительную систему, она транспортируется в головной мозг с помощью специальных селективных натрий-зависимых переносчиков (sodium-dependent vitamin C transporters, SVCT), которых к настоящему времени известно две разновидности (SVCT1 и SVCT2) [12]. В настоящей работе исследован характер распределение одного из переносчиков аскорбиновой кислоты – натрий-зависимого переносчика аскорбиновой кислоты-1 (SVCT1) в мозжечке крысы с помощью иммуногистохимического метода.

Материалы и методы

Работа проведена на 5 крысах-самцах линии Вистар. Умерщвление животных проводили под эфирным наркозом. Головной мозг фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде в течение суток. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили на ротационном микротоме рfm (Германия). Транспортёр аскорбиновой кислоты SVCT1 выявляли при помощи моноклональных мышинных антител (H-11), произведенных фирмой Santa Cruz Biotechnology (США).

Результаты и их обсуждение

В мозжечке крысы иммуноцитохимическая окраска на натрий-зависимый переносчик аскорбиновой кислоты-1 (SVCT1) отчётливо выявляется в клетках Пуркинью: интенсивная окраска выявляется в цитоплазме, которая окружает SVCT1-иммунонегативное ядро (рисунок). Иммунореактивность в цитоплазме распределена мелкогранулярно. Вокруг ядра часто отмечается скопление иммунореактивного материала, интенсивность окраски которого значительно выше, чем в остальной части цитоплазмы. В случаях, когда в плоскость среза попадает апикальный дендрит клеток Пуркинью, можно наблюдать, что он имеет хорошо выраженную SVCT1-иммунореактивность, интенсивность которой не меньше, чем в цитоплазме (см. рисунок).

В молекулярном слое SVCT1-иммунореактивность имеет структурированное гранулярное расположение, совпадающее с локализацией ветвей апикальных дендритов клеток Пуркинью и синаптических контактов на их шипиках.

В гранулярном слое наблюдается характерное распределение SVCT1-иммунореактивности отдельными пятнами, которые по локализации совпадают с распределением гломерул – особых синаптических комплексов, образованных дендритами гранулярных клеток, моховидными волокнами и терминалями аксонов клеток Гольджи. Ни в молекулярном, ни в гранулярном слое не было выявлено других SVCT1-иммунореактивных клеток.

Выводы

Полученные данные впервые демонстрируют наличие натрий-зависимого переносчика аскорбиновой кислоты-1 (SVCT1) в клетках Пуркинью мозжечка крысы. Можно предполагать, что ранее SVCT1 в мозжечке не выявляли в свя-

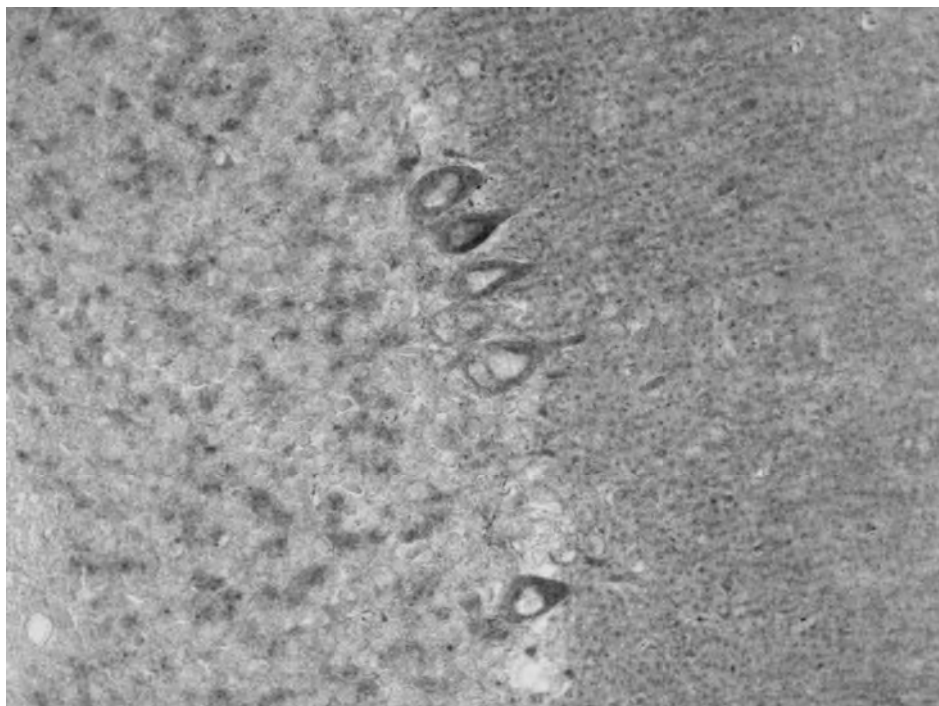


Рис. Кора мозжечка крысы. Выраженная цитоплазматическая SVCT1-иммунореактивность клеток Пуркинье при иммунонегативном ядре, высокий уровень SVCT1-иммунореактивности в молекулярном слое и меньшей интенсивности иммунореактивности с пятнистым рисунком в гранулярном слое
Имуноцитохимическая реакция на транспортер аскорбиновой кислоты SVCT1 без подкраски. Объектив 40x. Цифровая камера Leica ICC50 (Leica, Германия).

зи с недостаточно хорошей сохранностью антигенных детерминант этого белка при стандартных методах фиксации. В настоящей работе, в отличие от других исследований, был использован особый фиксатор – цинк-этанол-формальдегид, который хорошо зарекомендовал себя в иммуногистохимических исследованиях [5,6]. Можно предположить, что именно улучшение сохранности антигенов изучаемого транспортера аскорбиновой кислоты благодаря использованию ионов цинка в фиксирующем растворе могло способствовать выявлению SVCT1 в нейронах мозжечка в ходе данного иммуногистохимического исследования.

Литература

1. Григорьев И.П. Ультраструктурные перестройки в коре большого мозга после введения аскорбиновой кислоты в ликвор желудочков. *Арх. Анат.* 1988. Т. 75, № 11. С. 26-32

2. Григорьев И.П., Отеллин В.А. Внутрядерные включения в нейронах ЦНС крыс, обнаруживаемые после введения аскорбиновой кислоты и 6-оксидофамин. Цитология. 1990. Т. 32. № 12. С. 1157-1160.
3. Григорьев И.П., Неокесарийский А.А. Внутривентрикулярное введение 6-оксидофамин и аскорбиновой кислоты изменяет поглощение ^3H -ГАМК синаптическими окончаниями коры мозга крыс. Физиол. журн. СССР. 1986. Т. 72. № 8. С.1069-1074.
4. Григорьев И.П., Неокесарийский А.А. Действие аскорбиновой кислоты на присоединение ^3H -ГАМК и ^3H -глутаминовой кислоты к синапсомам коры головного мозга крыс. Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 1986. Т. 102. № 9. С.288-289.
5. Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Отеллин В.А. Применение обезвоживающих фиксаторов, содержащих соли цинка, в нейрогистологических исследованиях. Морфология. 2006. Т. 129. № 1. С. 85-87.
6. Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Гилерович Е.Г., Петрова Е.С., Кирик О.В., Григорьев И.П. Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора для иммуноцитохимических исследований и конфокальной лазерной микроскопии. Морфология. 2013. Т. 143. № 2. С. 81-85.
7. Grünewald R.A. Ascorbic acid in the brain. Brain Res. Brain Res. Rev. 1993. - V. 18. - P.123-133.
8. Padh H. Vitamin C: newer insights into its biochemical functions. Nutr. Rev. 1991. - V.49. № 3. P. 65-70.
9. Rebec G.V. Ascorbate. Connor J.R., ed. Metals and oxidative damage in neurological disorders. New York: Plenum Press. 1997. P. 149-173.
10. Reiter R.J. Ascorbic acid in the central nervous system: uptake, distribution and functions. Asard H., May J.M., Smirnoff N., eds. Vitamin C. Function and biochemistry in animals and plants. London, New York: Garland Science/BIOS Scientific Publishers, 2005. - P. 253-271.
11. Rose R.C., Bode A.M. Biology of free radical scavengers – An evaluation of ascorbate. 1993. FASEB J. - V.7. № 12. P. 1135-1142.
12. Takanaga H., Mackenzie B., Hediger M.A. Sodium-dependent ascorbic acid transporter family SLC23. Pflügers Arch. 2004. - V. 447. - P. 677-682.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 14-15-00014).



К ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМАМ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ

Гринкевич Л. Н.

ФГБУ науки Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия
Larisa_Gr_spb@mail.ru

Введение

Выяснение молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов обучения и долговременной памяти является одной из сложнейших задач фундаментальной нейробиологии. Показано, что формирование долговременной памяти определяется перестройками нейрональных сетей и изменением эффективности синаптической передачи, причем эти процессы невозможны без включения работы генома. В последние годы обнаружено, что наряду с активацией или репрессией ДНК-связывающихся транскрипционных факторов (ТФ) для регуляции экспрессии генов необходимо также вовлечение эпигенетических процессов, связанных с ремоделированием хроматина [8]. Важнейшую роль в ремоделировании хроматина играет ацетилирование и метилирование гистонов. При этом ацетилирование гистонов, как правило, приводит к индукции экспрессии генов, а метилирование как к индукции, так и к репрессии в зависимости от того, какие сайты, по какой аминокислоте и насколько интенсивно метилируются. Показано, что эти эпигенетические процессы вовлекаются и в формирование долговременной памяти [20, 22, 2]. В настоящее время в этой области ведутся широкомасштабные исследования.

Одним из популярных объектов для изучения молекулярно-клеточных механизмов пластичности являются животные с относительно простой нервной системой, в частности моллюски. Применение модели фасилитации синаптической передачи между нейронами моллюска *Aplysia* позволило Э. Канделу и соавторам открыть и описать ряд базовых механизмов пластичности [16]. На моллюсках также впервые была показана важная роль ацетилирования гистонов в формировании долговременной памяти [12], что стимулировало в дальнейшем целую серию работ на позвоночных животных [20, 22].

В течение многих лет мы также проводим исследования по изучению молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов долговременной памяти. Мо-



дель обучения - выработка рефлекса пищевой аверзии у моллюска *Helix*. Было показано, что в формирование данного вида долговременной памяти вовлекается ацетилирование гистона H3, и оно индуцируется через регуляторный каскад MAPK/ERK [9, 10]. С другой стороны, у ювенильных животных с незрелыми механизмами формирования долговременных форм оборонительных рефлексов, подвергнутых процедуре обучения, этот каскад не активируется и ацетилирование гистона H3 не индуцируется. Индуцирование процессов ацетилирования у ювенильных *Helix* применением блокаторов гистондеацетилаз (HDACs) позволило нам значительно улучшить формирование долговременной памяти у этих животных [10]. В настоящее время в ведущих лабораториях мира ведутся работы по улучшению ментальных характеристик через блокаду HDACs. Показана возможность применения ингибиторов HDACs для улучшения ментальных характеристик при заболеваниях, в патогенезе которых лежат эпигенетические нарушения, в том числе болезни Паркинсона, Альцгеймера, ишемические инсульты, депрессия и шизофрения [11, 5], а также для улучшения памяти, нарушенной при старении [21].

Исследования вовлечения метилирования гистонов в процессы формирования долговременной памяти начались значительно позже. Метилирование гистонов по лизину является более сложной модификацией чем ацетилирование так как остатки могут быть моно, ди и три метилированы и соответственно вызывать индукцию или репрессию экспрессии. Так ди- и три-метилирование гистона H3 по лизину 4 (H3K4me3) приводит к индукции экспрессии генов, а ди- и три-метилирование гистона H3 по лизину 9 (H3K9me2) связано с репрессией [8]. Гистоновых лизинметилтрансфераз и деметилаз на сегодняшний день идентифицировано уже более тридцати и они по разному экспрессируются в разных структурах [23]. Изучение посмертного мозга больных с ментальными нарушениями и аутизмом показало наличие у них мутаций в генах кодирующих H3K9-специфические метилтрансферазы и H3K4-специфические гистондеметилазы [6]. Кроме того, опубликована первая работа об индукции метилирования гистона H3 при обучении - причем как по лизину 4, так и по лизину 9 [13]. И как показано нами, метилирование гистона H3 по активаторному и ингибиторному сайтам вовлекается и в, формирование рефлекса пищевой аверзии у *Helix* [2,3].

Известно, что важнейшую роль в формировании ассоциативных и неассоциативных форм оборонительных рефлексов у моллюсков играет модуляторный медиатор серотонин [1, 16, 7, 3]. Серотонин опосредует действие ноцицептивного стимула и вызывает усиление эффективности синаптической передачи между сенсорными и командными нейронами нейрональной сети оборонительных рефлексов. Неспособность ювенильных животных к выработке долговременных форм оборонительных рефлексов связывают с незрелостью серотонинергической системы [1]. Кроме того, нами показано, что введение неспецифического антагониста серотониновых рецепторов метиотепина перед обучением блокирует индукцию как процессов ацетилирования, так и метилирования гистона H3 и препятствует формированию долговременной памяти [4]. Однако прямого действия серотонина на эпигенетические процессы не проводилось.

Известно, что инкубация ЦНС с серотонином моделирует процесс сенситизации, лежащий в основе формирования оборонительных рефлексов [1]. В связи с тем, что в формирование долговременной памяти вовлекается не только активация, но и репрессия определенных генов [14], в данной работе поставлена задача провести сравнительный анализ влияния серотонина на метилирование гистона H3 по активаторным и ингибиторным сайтам в условиях инкубации ЦНС *Helix* с серотонином.

Материалы и методы

Эксперименты по влиянию серотонина на эпигенетические процессы выполняли на взрослых виноградных улитках *Helix lucorum*. Исследования посттрансляционной модификации гистонов осуществляли методом Вестерн блот анализа. ЦНС инкубировали в 0,2 mM растворе серотонина в физиологическом растворе для беспозвоночных в течение 1,5 часов, а затем в физиологическом растворе для беспозвоночных. Подглоточный комплекс ганглиев извлекали сразу после инкубации с серотонином или спустя 1 и 20 часов после инкубации и проводили гомогенизацию согласно Гринкевич, 2012б. Экстракты, содержащие искомые белки, разделяли электрофорезом в 14%-м полиакриламидном геле (система Лэмли) на трис-глициновом буфере (pH 8,3) в присутствии 0,1% SDS. В качестве маркеров молекулярного веса использовали белки («Novex»). Разделенные белки переносили на нитроцеллюлозные фильтры. Нитроцеллюлозные фильтры после проведения процедур, уменьшающих неспецифическую сорбцию (инкубация с 3 %-м молоком), последовательно инкубировали в растворах, содержащих первичные и вторичные (конъюгированные с пероксидазой хрена) антитела, согласно рекомендации фирмы «Amersham pharmacia biotech» протокол для работы с ECL – western blotting analysis system. Анализ связавшихся антител проводили с использованием хемолуминесцентного метода (система ECL, фирма «Amersham»). Рентгеновские пленки сканировали. Количественный анализ осуществляли при помощи компьютерной программы Gel-Pro Analyzer. В экспериментах применяли 3 типа антител (Upstate Biotechnology, Millipore Corporation) - антитела к гистону H3 – три-метилованному по лизину 4, антитела к гистону H3 ди-метилованному по лизину 9 и антитела к тотальным формам гистона H3. Для каждого электрофореза рассчитывали отношения связывания антител к модифицированным формам гистона к тотальным формам. Контроли усреднялись. После чего в каждом электрофорезе рассчитывалось отношение к среднему контролю. Вторичные антитела фирмы «Amersham» (ECL-система) применяли в разведениях 1:1500.

Статистическая обработка проводилась методом ANOVA. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего.

Исследования динамики метилирования гистона H3 по активаторным и ингибиторным сайтам при инкубации ЦНС моллюска *Helix* с серотонином (0,2 mM) проводили в подглоточном комплексе ганглиев. Этот комплекс ганглиев составляет большую часть ЦНС моллюсков и контролирует оборонительное поведение. В нем находятся сенсорные, моторные, командные и модуляторные нейроны, включенные в сеть оборонительных рефлексов [1].

Результаты и их обсуждение

Анализ метилирования гистона H3 по активаторному сайту лизину 4 (H3K4me3) при инкубации ЦНС *Helix* с серотонином.

Наши исследования показали, что сразу после инкубации ЦНС с серотонином индукции метилирования не наблюдается (Рис. 1). Спустя 1 час после обучения происходит значительная индукция три-метилирования гистона H3 по лизину 4 (достоверно при $p < 0,02$). Спустя 20 часов после инкубации уровень метилирования снижается ниже контроля (достоверно при $p < 0,05$).

Анализ метилирования гистона H3 по ингибиторному сайту лизину 9 при инкубации ЦНС *Helix* с серотонином.

Как и в случае метилирования гистона H3 по лизину 4, метилирование по лизину 9 отличается различной динамикой (Рис. 2). Сразу после инкубации ЦНС с серотонином индукции метилирования не наблюдается. Спустя 1 час после обучения происходит значительная индукция ди-метилирования гистона H3 по лизину 9 (достоверно при $p < 0,01$). Спустя 20 часов после инкубации уровень метилирования снижается до контроля. Метилирование гистона H3 по лизину 9 связывают с ингибированием экспрессии.

Таким образом, спустя 1 час после обучения в ЦНС *Helix* происходит активация метилирования как по активаторному (H3K4me3), так и по ингибиторному сайтам (H3K9me2).

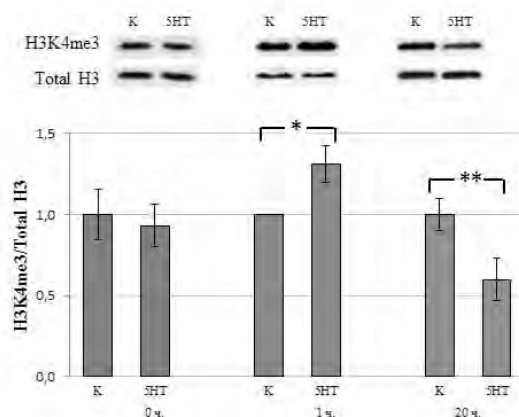


Рис. 1. Анализ метилирования гистона H3 по лизину 4 при инкубации ЦНС *Helix* с серотонином. К – контроль, 5HT – инкубация ганглия в 0,2 mM растворе серотонина в течение 1,5 часов. 0 ч. – экстракция белка сразу после инкубации, 1 ч. – спустя час после инкубации, 20 ч. – спустя 20 ч после инкубации. * $p < 0,02$, ** $p < 0,05$ (t-test). По оси ординат – содержание метилированной формы гистона H3 (H3K4me3), отнесенное к общему количеству гистона и к контролю. Над диаграммой – репрезентативный Вестерн-блот с антителами к общему гистону H3 и его метилированной форме

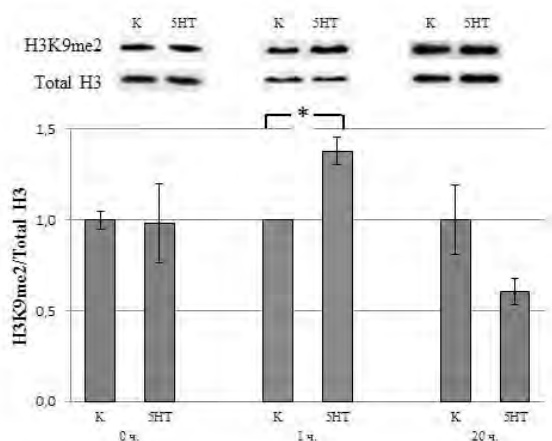


Рис. 2. Анализ метилирования гистона H3 по лизину 9 при инкубации ЦНС *Helix* с серотонином. К – контроль, 5HT – инкубация ганглия в 0,2mM растворе серотонина в течение 1,5 часов. 0 ч. – экстракция белка сразу после инкубации, 1 ч. – спустя час после инкубации, 20 ч. – спустя 20 ч после инкубации. * $p < 0.01$

Нами показано, что при инкубации ЦНС с серотонином наблюдается значительная индукция метилирования гистона H3 причем как по активаторному, так и ингибиторному сайтам. Учитывая также наши данные о блокаде ацетилирования и метилирования гистона H3 неспецифическим антагонистом серотониновых рецепторов метиотепином, введенным животным перед обучением [4], можно сделать вывод о важной роли серотонина в индукции эпигенетических процессов. Однонаправленная индукция метилирования гистона H3 по активаторным и ингибиторным сайтам наблюдалась нами ранее и при выработке рефлекса пищевой аверзии в условиях *in vivo* однако уровень метилирования при обучении был несколько выше [3]. Так как инкубация ЦНС с серотонином моделирует процессы долговременной сенситизации, являющейся составной частью условных оборотительных рефлексов [1], наши данные вполне объяснимы. Кроме того, синхронная активация метилирования по активаторным и ингибиторным сайтам как при инкубации ЦНС с серотонином, так и при выработке условного рефлекса отражает вовлечение в формирование долговременной памяти у *Helix* как экспрессии генов, так и репрессии. Оценочные эксперименты на позвоночных животных показывают, что количество генов, экспрессия которых активируется или снижается, практически совпадает (и этих генов около 1500) [14]. Сходные данные по синхронной активации метилирования гистона H3 по активаторным и ингибиторным сайтам получены и у позвоночных животных [13].

В настоящее время ведутся широкомасштабные исследования по избирательному вовлечению определенных метилаз и деметилаз в формирование тех или

иных рефлексов и поиску подходов к восстановлению когнитивных процессов, связанных с нарушением метилирования. Так, показано, что метилирование гистона H3 по лиз. 9 (H3K9) метилтрансферазой SETDB1 вовлечено в блокаду генов ионотропных глутаматных рецепторов связанных с регуляцией мотивационного поведения [15]. H3K4 деметилаза (Jarid1C) вовлечена в формирование пространственной долговременной памяти. Ее ингибирование вызывает повышение экспрессия генов, связанных с выбросом ГАМК и нарушение памяти. В норме обучение подавляет экспрессию этих генов. У пациентов с дефицитом Jarid1C наблюдается гиперактивация ГАМКергической системы и дефицит когнитивных способностей [23]. У мышей, лишенных H3K4-специфической гистон метилтрансферазы, долговременная память также нарушена [13].

Обнаружено, что одной из причин шизофрении могут быть нарушения в процессе дифференцировки экспрессии ГАМКергических рецепторов *GAD1* в префронтальной коре, вызванные нарушениями метилирования гистона H3 по лизину 4 из-за дисфункции MLL1 метилтрансферазы. Введение антипсихотика clozapine стимулирует индукцию метилирования [6]. Показано, что другой фармацевтический препарат Imipramine (ингибитор моноаминоксидазы) оказывает антидепрессантный эффект через ремоделирование хроматина (реактивирует абnormally молчащие гены через метилирование гистона H3 по лизину 4) [23].

Механизмы индукции метилтрансфераз в отличие от ацетилаз участвующих в регуляции процессов метилирования гистонов остаются еще очень плохо изученными. Так, многие ацетилтрансферазы активируются посредством фосфорилирования индуцируемого через внутриклеточные регуляторные каскады. Для оборонительных рефлексов это цАМФ-зависимые и митогенактивируемые MAPK/ERK регуляторные каскады. У моллюсков при обучении эти каскады активируются серотонином. Однако известно, что процессы ацетилирования и метилирования гистонов взаимосвязаны. Так, введение ингибитора гистондеацетилаз NaB перед обучением влияет не только на уровень ацетилирования, но и снижает метилирование гистона H3 по ингибиторному сайту лизину 9, а ингибирование H3K9 специфической гистон метилтрансферазы в коре, улучшает формирование УР, при этом модифицируется не только метилирование, но и ацетилирование [14]. Кроме того, показано, что у мышей нокаутных по серотониновому рецептору 5HT-2A [18] при обучении, как и в наших исследованиях [14] наблюдается, синхронное изменение как ацетилирования, так и метилирования гистона H3.

Следует отметить, что серотонинергическая система играет важнейшую роль и в функционировании нервной системы позвоночных животных. Полагают, что ее нарушения являются одной из основ таких заболеваний как депрессия и шизофрения, характеризующихся значительными ментальными нарушениями [17, 25]. В последние годы начались интенсивные исследования возможности лечения этих заболеваний через фармацевтические воздействия на эпигенетические процессы [24, 19].

Выводы

Исследованы механизмы метилирования гистона H3 по активаторным и ингибиторным сайтам в условиях инкубации ЦНС *Helix* с серотином.

Делается вывод о важной роли серотонина в индукции эпигенетических процессов.

Дальнейшие исследования в области эпигенетической регуляции функционирования мозга представляются перспективными как в связи с получением новых фундаментальных знаний, так и с возможностью их применения для улучшения ментальных процессов.

Литература

1. Балабан П.М., Захаров И.С. Обучение и развитие: общая основа двух явлений. - 1992. - М.: Наука. - 152 С.
2. Гринкевич Л.Н. Эпигенетика и формирование долговременной памяти // Рос. Физиол. ж. им. И.М. Сеченова. - 2012. - Т. 98, №5. - С. 553-574.
3. Гринкевич Л.Н. Исследование метилирования гистона H3 при формировании долговременной памяти // Рос. Физиол. ж. им. Сеченова. - 2012. - Т.98, №9. - С. 1111-1118.
4. Гринкевич Л.Н., Воробьева О.В. Роль модуляторного медиатора серотонина в индукции эпигенетических процессов при формировании долговременной памяти у *Helix*. Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2014. - Т.18, № 2. - С. 298-307.
5. Abel T., Zukin R.S. Epigenetic targets of HDAC inhibition in neurodegenerative and psychiatric disorders // Curr Opin Pharmacol. - 2008. - V.8, No.1. - P. 57-64.
6. Akbarian S, Huang H. S. Epigenetic regulation in human brain-focus on histone lysine methylation // Biol Psychiatry. - 2009. - V.65, No. 3. - P. 198-203.
7. Barbas D., DesGroseillers L., Castellucci V.F., Carew T.J., Marinesco S. Multiple serotonergic mechanisms contributing to sensitization in aplysia: evidence of diverse serotonin receptor subtypes // Learn Mem. - 2003, No.10. - P.373-386.
8. Berger S.L. The complex language of chromatin regulation during transcription // Nature. - 2007. - No.447. - P. 407-412.
9. Danilova A.B., Kharchenko O.A., Shevchenko K.G., Grinkevich L.N. Histone H3 acetylation is asymmetrically induced upon learning in identified neurons of the food aversion network in the mollusk *Helix lucorum* // Front Behav Neurosci. - 2010. - V.4, No.180. - P. 1-7.
10. Danilova A.B., Grinkevich L.N. Inability of juvenile snails for long-term memory formation depends on acetylation status of histone H3 and can be improved by NaB treatment // PLoS ONE. - 2012. - V. 7, Issue 7. - P. 1-8.
11. Fischer A., Sananbenesi F., Wang X., Dobbin M., Tsai L.H. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling. Nature. 2007. - V.447№7141. P.178-82.
12. Guan Z., Giustetto M., Lomvardas S., Kim J.H., Miniaci M.C., Schwartz J.H., Thanos D., and Kandel E.R. Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity

- in Vves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell*. - 2002. - V.111, No.4. - P. 483-493.
13. Gupta S., Kim S.Y., Artis S., Molfese D.L., Schumacher A., Sweatt J.D., Paylor R.E., Lubin F.D. Histone methylation regulates memory formation // *J Neurosci*. - 2010. - V.30, No.10. - P. 3589-99.
 14. Gupta-Agarwal S¹, Franklin A. V., Deramus T., Wheelock M., Davis R.L., McMahon L.L., Lubin F.D. G9a/GLP histone lysine dimethyltransferase complex activity in the hippocampus and the entorhinal cortex is required for gene activation and silencing during memory consolidation. *J Neurosci*. - 2012. - V.32. №16. - P.5440-53.
 15. Jiang Y., Matevossian A., Guo Y., Akbarian S. Setdb1-mediated histone H3K9 hypermethylation in neurons worsens the neurological phenotype of *Mecp2*-deficient mice. *Neuropharmacology*. - 2011. - V.60(7-8). - P.1088-97.
 16. Kandel E.R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses *Science*. 2001. 294. №5544. P. 1030-1048.
 17. Kuhn M., Popovic A., Pezawas L. Neuroplasticity and memory formation in major depressive disorder: An imaging genetics perspective on serotonin and BDNF. *Restor Neurol Neurosci*. 2014 V.32. № 1:25-49.
 18. Kurita M., Moreno J.L., Holloway T. et al. Repressive epigenetic changes at the mGlu2 promoter in frontal cortex of 5-HT2A knockout mice. *Mol Pharmacol*. 2013. - V.83. №6. P. 1166-75.
 19. Kurita M., Holloway T., García-Bea A. et al. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. *Nat Neurosci*. - 2012. - V.15, No.9. - P. 1245-54.
 20. Levenson J.M., Sweatt J.D. Epigenetic mechanisms: a common theme in vertebrate and invertebrate memory formation // *Cell Mol Life Sci*. - 2006. – No.63. - P. 1009–1016.
 21. Peleg S., Sananbenesi F., Zovoilis A. et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*. - 2010 - V. 328. - No.5979. - P.753-6.
 22. Wood M.A., Hawk J.D., Abel T. Combinatorial chromatin modifications and memory storage: A code for memory // *Learn. Mem.* - 2006. – No. 13. - P. 241-244.
 23. Xu J. and Andreassi M. Reversible histone methylation regulates brain gene expression and behavior. *Horm Behav.* – 2011. – V. 59, No.3. – P. 383-392.
 24. Yamawaki Y, Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Matsumoto T, Yamawaki S. Antidepressant-like effect of sodium butyrate (HDAC inhibitor) and its molecular mechanism of action in the rat hippocampus // *World J Biol Psychiatry*. - 2012. - V.13, No.6. - P. 458-67.
 25. Zhao J., Goldberg J., Bremner J.D., Vaccadrino V. Association between promoter methylation of serotonin transporter gene and depressive symptoms: a monozygotic twin study // *Psychosom Med*. - 2013. - V.75, No.6. - P. 523-529.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-04-01681.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ ПИЩЕВОГО ХОЛИНА В ВИДЕ МОНОДИЕТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАВМЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Гусев В.Б. *, Дубовая Т.К. **, Каменский А.А. ***, Гусева М.В. ****

*Институт проблем управления им. В.А.Трапезникова РАН,

**Российский государственный научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,

***Кафедра физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,

Москва, Россия

gusvbr@mail.ru

Введение

В настоящее время имеется острая необходимость в развитии новых безопасных и эффективных фармакологических подходов для профилактики и повышения эффективности лечения травм головного мозга (ТГМ) [1]. В этой связи в экспериментальных и клинических исследованиях уделяется большое внимание холину и холин-содержащим (комплексным) препаратам, в которых холин является основным ингредиентом и его содержание составляет более 40%. К числу таких препаратов относится глиатилин (холина альфоцерат) и цитоколин – цитозин-5`дифосфохолин. Эти препараты широко используются в различных странах, в том числе в США, Японии, Италии. В России при лечении последствий ТГМ и других видов нейропатологии в качестве лекарственного препарата активно применяется глиатилин (церепро); рекомендован к использованию цитоколин (цераксон). Доказано их положительное влияние на когнитивные функции, а также на нейротрансмиссию, состояние мембранных фосфолипидов, на пластичность клеточных мембран [5, 2]. Следует отметить, что препараты, содержащие холин, активно применяются при беременности и в детском возрасте [11, 6]. Несмотря на достаточную доказанность положительных эффектов холин-содержащих пре-

паратов, механизмы действия самого холина (в виде монодиеты) изучены недостаточно и результаты его применения неоднозначны. Более детальное изучение эффектов монодиет холина позволит углубить представление о механизмах его действия и расширить возможности применения в клинике.

В литературе имеются сведения о том, что холин является прямым селективным агонистом $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ($\alpha 7$ nAChR). Этот факт установлен при электрофизиологических [7] и биохимических [9] исследованиях, а также подтвержден гистохимическими и фармакологическими методами [8, 10]. Показано также, что при ТГМ снижается плотность именно $\alpha 7$ nAChR [9]. На этом основании логично выглядит гипотеза о возможном положительном влиянии холина на когнитивные функции и о том, что $\alpha 7$ nAChR являются мишенью для его фармакологического воздействия при профилактике и лечении последствий мозговых травм – в частности, для подбора доз и режима введения холина в организм. При этом важно иметь информацию о количественных данных об изменении метаболизма холина на фоне вариации объемов поступления холина с пищей. Известно, что количество синтезируемого в организме холина невелико и большая его часть должна поступать с пищей.

Цель работы

- 1) построить математическую модель, отражающую динамику взаимосвязи определенных данных в биологических экспериментах по изучению диет с различным содержанием холина;
- 2) на основе полученной модели рассчитать дозы и режимы использования холина для повышения эффективности его терапевтического эффекта.

Материалы и методы

В качестве основы для разработки математической модели использованы данные экспериментов, выполненных на молодых крысах и подробно описанных ранее [3, 8, 10].

При изучении когнитивных функций у интактных и у травмированных крыс использовался лабиринт Морриса. Вышеуказанные показатели состояния метаболизма исследовались только у интактных животных и они были востребованы при расчетах для составления эффективных холиновых диет.

Ниже излагается суть экспериментов. У интактных животных, находящихся на холин-избыточной диете по сравнению со стандартной изменяется количество потребляемой пищи – в сторону уменьшения, а потребляемой воды – в сторону увеличения. Темп прибавки массы тела животных при этом падает. Кроме того, у крыс, получавших холин-избыточную диету по сравнению со стандартной, временно повышается плотность (степень экспрессии) $\alpha 7$ nAChR. При этом когнитивные функции остаются на прежнем уровне.

При ТГМ происходит снижение плотности $\alpha 7$ nAChR и ухудшение когнитивной функции. Применение холин-избыточной диеты по сравнению со стандартной приводит к уменьшению когнитивного дефицита, степени снижения плотно-

сти $\alpha 7$ nAChR и к увеличению объема сохранной ткани коры головного мозга по сравнению с животными, не получавшими дополнительный холин.

На основе полученной совокупности экспериментальных данных и литературных сведений об особенностях метаболизма холина и экспрессии $\alpha 7$ nAChRs была построена имитационная модель, отражающая динамику плотности $\alpha 7$ nAChRs в головном мозге, а также изменения в потреблении пищи, воды и приросте массы тела крыс при варьировании содержания холина в пище [4]. В основу моделирования был положен *принцип адекватности*: результаты моделирования, отражая качественные особенности поведения изучаемого объекта, не должны противоречить ни одному из результатов эксперимента.

Основные постулаты, принятые при построении модели:

- в организме существуют механизмы, обеспечивающие поддержание количества холина на определенном уровне по принципу обратной связи. В основе механизма поддержания гомеостаза холина лежат адаптационные процессы, сопровождающиеся в том числе изменением количества потребляемой пищи, воды и темпа прироста массы тела.
- изменения содержания холина в организме (в крови) оказывают влияние на вариации плотности $\alpha 7$ nAChRs.

При построении модели были выдвинуты и представлены в виде математических уравнений ряд гипотез о количественных связях между показателями, характеризующими процесс гомеостаза. Внутренние параметры полученной модели идентифицировались таким образом, чтобы расхождение между экспериментальными и расчетными данными было минимальным.

Для достижения сопоставимости результатов моделирования при различных диетах экспрессию $\alpha 7$ nAChRs в головном мозге выражали в условных единицах, соответствующих содержанию холина в норме (при стандартной диете): уровень 0,2 условных единиц соответствует содержанию холина в пище 0,2% и задает масштаб шкалы оцениваемой величины.

Учитывая профиль журнала, использованная в модели система уравнений в статье не приводится.

Результаты и их обсуждение

На интактных животных были опробованы гипотезы, дополнившие представления о функционировании механизмов гомеостаза холина, а также рассчитана динамика вычисляемых показателей.

Расчетные показатели изменения потребления пищи и воды (графики не приводятся), а также прироста массы тела животных (рис. 1) после применения диеты с избыточным содержанием холина находятся в соответствии с экспериментальными данными.

На приведенном графике изображены кривые, отображающие уменьшение прироста массы тела интактных крыс, находящихся на холин-избыточной диете по сравнению со стандартной диетой: 1 – экспериментальная кривая, 2 – расчетная кривая, полученная в результате моделирования процесса метаболизма.

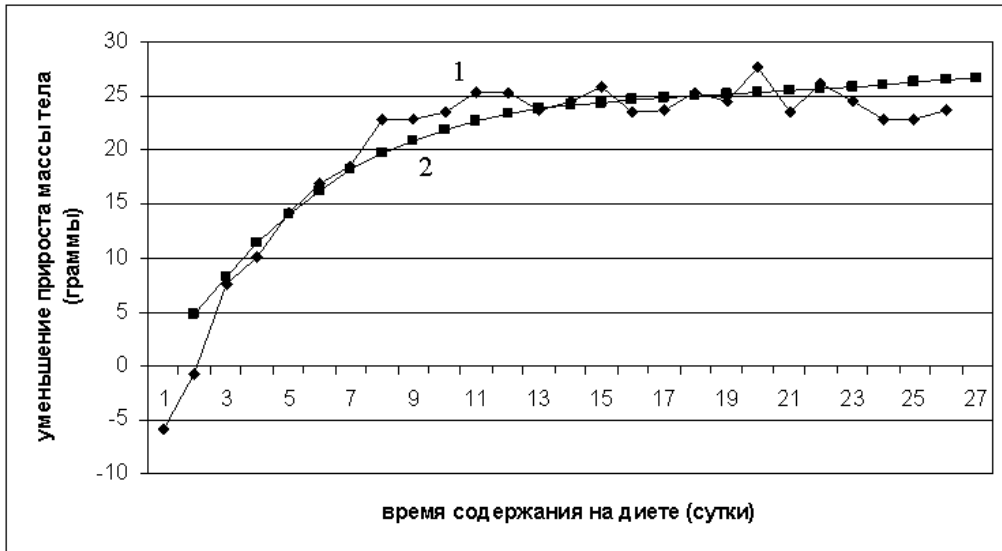


Рис. 1. Динамика уменьшения прироста массы тела животных. 1 – эксперимент, 2 – расчет



Рис. 2. Расчетная динамика степени экспрессии $\alpha 7$ nAChRs при холин-избыточной (1) и стандартной (2) диетах

При моделировании динамики параметров плотности $\alpha 7$ nAChRs на фоне использования различных диет установлено, что для холин-дефицитной диеты расчетное отклонение плотности от нормы изменяется от 0,05 до 0,2 условных еди-

ниц к 4-й неделе содержания животных. Холин-избыточная диета (2% холина в корме по весу) сопровождается значительным увеличением плотности $\alpha 7$ nAChRs в течение 1–2 недель с постепенным снижением до нормы к 4-й неделе (рис. 2).

Из этого следует, что повышенная экспрессия $\alpha 7$ nAChRs головного мозга ограничена временем реакций, направленных на гомеостазирование холина в организме, что составляет примерно 1–2 недели. Этот вывод является существенным дополнением для понимания механизмов действия холина.

Результаты моделирования показывают достаточно хорошее совпадение с экспериментальными данными и подтверждают правомерность принятых гипотез. Важно подчеркнуть, что построение модели выполнялось на здоровых интактных животных. Полученные результаты дали возможность приступить ко второму этапу исследования по отработке доз и режимов введения холина для повышения его эффективности при ТГМ.

Учитывая, что на фоне лечения последствий ТГМ холином повышается степень экспрессии $\alpha 7$ nAChR (точнее, имеет место некоторая нормализация их дефицита) и улучшаются познавательные способности животных, рассмотрена гипотетическая ситуация, согласно которой для поддержания когнитивных функций при травме необходимо как обеспечить повышение экспрессии $\alpha 7$ nAChR, так и создать условия для удержания этого эффекта в течение достаточно длительного времени. Для этого на основе имеющейся модели был рассчитан режим приема холина («терапевтическая» диета), соответствующий указанным требованиям.

Расчеты проводились для трех видов диет: стандартной, холин-избыточной и терапевтической – с постепенным увеличением содержания холина после 7 суток

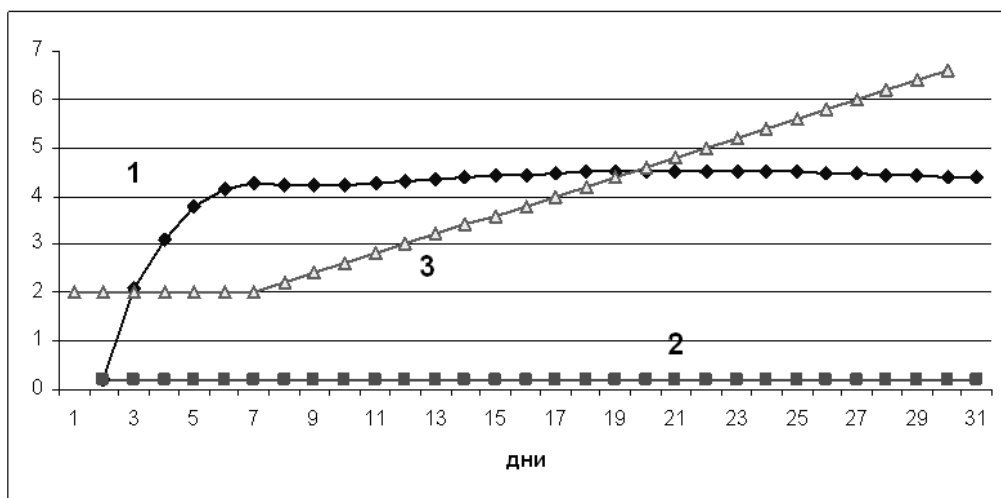


Рис. 3. Результаты расчета «терапевтической» диеты. 1 – динамика степени экспрессии $\alpha 7$ nAChRs при применении «терапевтической» диеты, 2 – стандартная диета (приведена для сравнения), 3 – «терапевтическая» диет

приема холин-избыточной диеты. Расчетным путем на основе модели осуществлен подбор «терапевтической» диеты, которая позволила получить режим, соответствующий указанным требованиям. Полученная на модели динамика экспрессии $\alpha 7$ nAChRs представлена кривой 1 на рис. 3.

Здесь степень экспрессии $\alpha 7$ nAChRs измеряется в условных единицах, соответствующих содержанию холина при стандартной диете: уровень 0,2 условных единиц соответствует содержанию холина в пище 0,2% и задает масштаб шкалы оцениваемой величины. Благодаря этому кривая 1 описывает динамику экспрессии $\alpha 7$ nAChRs как у интактных, так и у травмированных животных, хотя после травмы абсолютное значение экспрессии понижено. Кривыми 2 и 3 этого рисунка в шкале процентного содержания холина в корме представлены соответственно стандартная и «терапевтическая» диеты. При анализе этого рисунка видно, что степень экспрессии $\alpha 7$ nAChRs через 7 дней после начала приема терапевтической диеты остается практически неизменной.

Выводы

Исследования показали, что содержание холина в здоровом организме поддерживается на постоянном уровне. Кроме того, в случае ТГМ он обладает потенциальностью снижать степень утраты познавательных функций мозга и других жизненно важных параметров состояния организма. Однако его терапевтическое действие в случае нарушений мозга может проявляться лишь при определенных условиях его применения. Полученные в результате моделирования рекомендации могут служить для составления в конкретной клинической ситуации при ТГМ максимально эффективной холиновой диеты – так называемой «терапевтической» диеты.

Литература

1. Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - №8.
2. Глиагилин. Сборник клинических наблюдений: пособие для врачей. – М. - 2002. – 63 с.
3. Гусева М.В. Влияние пищевого холина на состояние головного мозга интактных крыс и животных, перенесших черепно-мозговую травму: Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга». – Москва. - 2012. - С. 267-269.
4. Гусева М.В., Каменский А.А., Гусев В.Б.. Исследование динамики ответной реакции организма на изменение содержания холина в пищевом рационе крыс // Бюллетень экспериментальной биол. и мед. – 2012. - №7. - С. 11-13.
5. Данидов В.Д., Германов В.В. Применение глиагилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму // Фарматека. – 2007. - № 15 (149). - С. 70-73.
6. Манжос П.И., Быков В.А. Черепно-мозговая травма у детей: Учебное пособие. – М.: Российский Университет дружбы народов. – 2010. – 133 с.
7. Albuquerque E.X., Pereira E.F., Braga M.F., Alkondon M. Contribution of nicotinic receptors to the function of synapses in the central nervous system: the action of

- choline as a selective agonist of alpha 7 receptors // *J Physiol Paris*. - 1998. – 92. – P. 309-316.
8. Guseva M.V., Hopkins D.M., Pauly J.R. An autoradiographic analysis of rat brain nicotinic receptor plasticity following dietary choline modification // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2006. - 84. - P. 26-34.
 9. Morley B.J., Robinson G.R., Brown G.B., Kemp G.E., Bradley R.J. Effects of dietary choline on nicotinic acetylcholine receptors in brain. *Nature*. - 1977. – 266. – P. 848-850.
 10. Verbois S.L., Scheff S.W., Pauly J.R. Chronic nicotine treatment attenuates alpha 7 nicotinic receptor deficits following traumatic brain injury // *Neuropharmacology*. - 2003. -44. – P. 224-233.
 11. Zeisel Steven H. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline // *International Journal of Women's Health*. – 2013. – 5. – P. 193-199.



ПЛАСТИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНОГО ДИПЕПТИДА НООПЕПТ® НА ВЫЗВАННУЮ РЕАКЦИЮ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ В ГИППОКАМПЕ

Деревягин В.И., Кондратенко Р.В., Поваров И.С., Скребицкий В.Г.

Научный центр неврологии РАМН,

Москва, Россия

vidrevo@yandex.ru

Введение

В поведенческих тестах на животных показано, что пролинсодержащий дипептид Ноопепт® (НП) способен восстанавливать пространственную память у животных, нарушенную бета-амилоидным пептидом - одним из основных факторов патогенеза при болезни Альцгеймера [1, 2, 12]. Также НП нормализует выработку реакции избегания в условиях изменения пространственной конфигурации экспериментальной среды [8].

НП имеет структурное сродство к эндогенному пептиду циклопролинглицину, содержащемуся во многих отделах мозга, однако в наибольшей концентрации - в гиппокампе [4, 7], который участвует в процессах картирования пространства [14] и представляет нейрофизиологическую основу пространственной памяти [11]. Известно, что взаимодействие между новой корой и гиппокампом, лежащее в основе консолидационных процессов, зависит от активности внутренней нейронной сети гиппокампа [5]. Все это указывает на гиппокамп как на наиболее удобный объект для изучения нейрофизиологических эффектов ноотропных препаратов, в частности НП.

Ранее нами было показано усиление спонтанной тормозной передачи в поле CA1 в срезах гиппокампа под действием НП и выявлены интернейроны, активность которых соответствующим образом менялась [3, 10]. Эти результаты имеют параллели с эффектами других ноотропных веществ, тестирувавшихся в сходной модели [13].

В данной работе мы ставили целью изучить изменения ионных токов в пирамидных нейронах, вызванных стимуляцией коллатералей Шаффера - одного из основных синаптических входов к полю CA1 гиппокампа.



Материалы и методы

Для экспериментов использовались крысы линии Wistar в возрасте от 14 до 17 дней. После декапитации животных извлекался мозг, который переносился в камеру для приготовления срезов, содержащую охлажденный насыщенный карбогеном инкубационный раствор состава (мМ): CaCl_2 –2,5; MgSO_4 –1,3; KCl –2,5; NaCl –119; NaH_2PO_4 –1; NaHCO_3 –26,2; D-глюкоза–11. С каждого полушария готовились содержащие гиппокампальную ткань срезы толщиной 300 мкм, которые инкубировались при комнатной температуре в течение двух часов с момента приготовления.

По прошествии двух часов срезы загружались в камеру для регистрации электрофизиологических показателей методом patch-clamp. Раствор, использовавшийся в эксперименте, по составу был аналогичен инкубационному. Стимуляция коллатералей Шаффера проводилась 1 раз в 15 секунд прямоугольным импульсом тока длительностью 1 мс посредством биполярного электрода, установленного на str. radiatum поля CA1 в 100 мкм над пирамидным слоем. Сила тока подбиралась в каждом эксперименте так, чтобы получить вызванный ток на мембране пирамидного нейрона амплитудой не меньше половины от максимального значения.

Пирамидные нейроны для регистрации ответа на стимуляцию коллатералей Шаффера выбирались на расстоянии примерно 1000 мкм от точки приложения стимуляции (рис.1). В эксперименте использовались пирамидные нейроны не разряжавшиеся спонтанно, обладавшие собственным мембранным потенциалом не ниже -55 мВ, с сопротивлением доступа, не превышающим 30 мОм. Нейроны, сопротивление доступа которых менялось во время экспериментов более чем на 30% не учитывались. Регистрация ионных токов, протекающих через мембрану пирамидных нейронов осуществлялась в конфигурации whole-cell микропипеткой из боросиликатного стекла, заполненной раствором состава (мМ): K-gluconate—130; CaCl_2 —1; MgCl_2 —2; EGTA—10; HEPES H—10; NaCl —5. Сопротивление микроэлектродов составляло 2-5 мОм. Мембранный потенциал фиксировался на уровне -65 мВ.

Данные регистрировали и обрабатывали с помощью программ WinWCP (University of Strathclyde) и MiniAnalysis (Synaptosoft). Количественно измеряли амплитуду пика ионного тока при каждой единичной стимуляции. Данные каж-

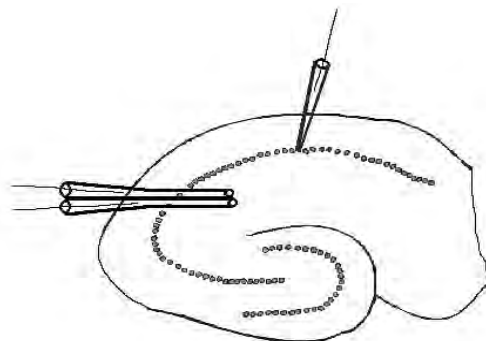


Рис. 1. Размещение электродов на срезе гиппокампа

дого нейрона пересчитывались в процентах по отношению к средней амплитуде в контроле. Статистическую обработку и сопоставление относительных данных каждого измерения проводили с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия знаков.

Результаты и их обсуждение

Пороговая стимуляция коллатералей Шаффера пирамидных нейронов поля СА1 срезов гиппокампа при регистрации в режиме current clamp проявлялась в виде возбуждающего компонента постсинаптического потенциала (ВПСП). При достижении определённого уровня потенциала ВПСП реформировался в спайк. Процесс пороговой стимуляции характеризуется определённым уровнем стохастичности. Вероятность формирования спайка может изменяться в зависимости от протокола эксперимента.

Серия экспериментов показала, что аппликация НП на срез при пороговом значении силы стимула приводит к трёхкратному увеличению вероятности абортации потенциала действия (рис. 2) с $0,11 \pm 0,01$ до $0,31 \pm 0,01$.

Действие НП приводит к обратимому изменению поздней фазы ответа. Амплитуда ТПСР возрастает. Временной ход этих изменений показан на рис. 3.

В пирамидных нейронах поля СА1 срезов гиппокампа стимуляция коллатералей Шаффера вызывала появление негативно направленного тока, состоящего преимущественно из возбуждающего компонента, т. к. потенциал фиксации был приблизительно на уровне потенциала реверсии для ионов Cl^- (-65 мВ).

Аппликация в проточную жидкость пикротоксина (20 мкМ), блокирующего тормозной ток, приводила к небольшому увеличению суммарного ответа, что свидетельствует о том, что возбуждающий и тормозной токи имели разную направленность.

Прямая аппликация НП в концентрациях 2, 4, 6 мкМ вызывала дозозависимое снижение амплитуды суммарного тока, которая составила $90,29 \pm 2,08\%$ ($p < 0,05$), $84,31 \pm 1,79\%$ ($p < 0,01$) и $70,10 \pm 2,11\%$ ($p < 0,001$) от контрольной (100%) соответ-

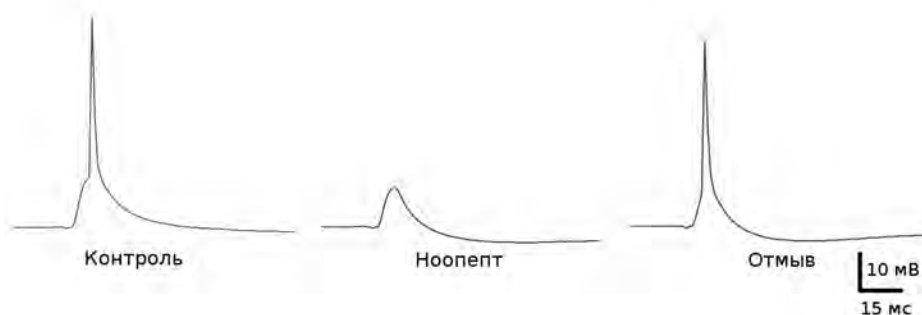


Рис. 2. Ответ на стимуляцию коллатералей Шаффера при пороговом значении силы стимула в контроле, при аппликации Ноопепта и во время отмыва (current clamp).

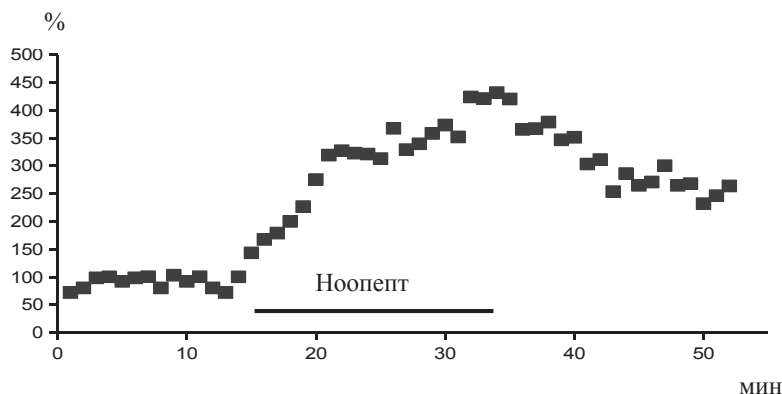


Рис. 3. Изменение (относительно среднего контрольного значения) амплитуды тормозного компонента ответа на пороговую стимуляцию коллатералей Шаффера во время контроля, аппликации Ноопепта и отмыва

ственно во всех зарегистрированных пирамидных нейронах ($n=5$). Снижение амплитуды суммарного тока под действием НП свидетельствует об усилении тормозного компонента этого тока [9]. Этот тормозной ток проявляется в форме позитивного компонента, который следует за негативным компонентом, и под действием НП увеличивается параллельно с уменьшением последнего. То же самое видно и на рис. 1, где пикротоксин подавляет этот позитивный компонент. Действие НП было полностью обратимо и на протяжении времени отмыва, равного удвоенному времени аппликации, амплитуда тока практически полностью возвращалась к контрольному уровню и составляла $97.82 \pm 1.96\%$.

Аппликация НП в ряду концентраций 2, 4, 6, 10 мкМ ($n=5$) в присутствии 20 мкМ пикротоксина не выявила какого-либо изменения суммарного тока, что говорит о том, что НП не действует на возбуждающий ток.

Выделенный в присутствии 1 мкМ NBQX (блокатора AMPA рецепторов) при потенциале фиксации -45 мВ (для лучшей визуализации) коротколатентный моносинаптический тормозный ток, являющийся следствием прямой стимуляции волокон тормозных интернейронов, никак не изменялся под действием НП в ряду концентраций 2, 4, 6, 10 мкМ ($n=5$). NBQX блокирует возбуждающие (глутаматергические) входы к тормозным интернейронам, так что отсутствие изменений тормозного тока под действием НП свидетельствует о том, что НП действует не на выделение тормозного медиатора из терминалей, а на активность тормозных интернейронов.

Выводы

Показано, что изменение амплитуды суммарного ответа, вызываемого действием НП, с одной стороны, не зависит от каких-либо изменений в возбуждающей передаче, а с другой стороны, НП не оказывает прямого влияния на тормоз-

ные волокна, идущие от тормозных интернейронов. Следовательно, мишенью НП могут быть непосредственно сами тормозные интернейроны, также вовлекаемые при стимуляции коллатералей Шаффера [6].

Литература

1. Власенко А.Г., Минтон М.А. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009. Том 3, №2. - С. 36-42.
2. Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2010. - Т 4, №4. - С. 10-13.
3. Скребицкий В.Г., Капай Н.А., Деревягин В.И., Кондратенко Р.В. Действие фармакологических препаратов на синаптическую активность гиппокампа // *Анналы неврологии*. - 2008. - Том 2, №2. - С. 23-27.
4. Boiko S.S. et al. Regional and subcellular localization of cycloprolylglycine in rat brain // *Bull Exp Biol Med*. – 2010. - V. 149(6) - P. 709-11.
5. Basu J.I. et al. A cortico-hippocampal learning rule shapes inhibitory microcircuit activity to enhance hippocampal information flow // *Neuron*. – 2013. - V. 79(6) - P. 1208-1221.
6. Freund T., Katona I. Perisomatic inhibition // *Neuron*. - 2007. - V. 56(1) - P. 33-42.
7. Gudasheva T.A1. et al. The major metabolite of dipeptide piracetam analogue GVS-111 in rat brain and its similarity to endogenous neuropeptide cyclo-L-prolylglycine // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. – 1997. - V. 22(3) - P. 245-52.
8. Inozemtsev A.N1. et al. The effect of the new nootropic dipeptide GVS-111 in different functional disorders of the escape reaction // *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. – 2009. - V. 64, No. 2. - P. 57-62.
9. Karnup S., Stelzer A. Temporal overlap of excitatory and inhibitory afferent input in guinea-pig CA1 pyramidal cells // *J Physiol* 1999. - V. 516(2). - P. 485-504.
10. ondratenko RV1, Derevyagin VI, Skrebitsky VG. Novel nootropic dipeptide Noopept increases inhibitory synaptic transmission in CA1 pyramidal cells // *Neuroscience Letters*. - 2010. - V. 476. - P. 70-73;
11. Morris R.G., Garrud P., Rawlins J.N., O’Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions // *Nature*. – 1982. - V. 297(5868). - P. 681-683.
12. Ostrovskaya R.U. et al. The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer’s disease model // *J. Psychopharmacol*. - 2007. - V. 21. - P. 611-619.
13. Ramanathan G. et al. Vasopressin facilitates GABAergic transmission in rat hippocampus via activation of V(1A) receptors // *Neuropharmacology* - 2012 Dec. - 63(7). - 1218-1226.
14. Tsodyks M. Attractor neural network models of spatial maps in hippocampus // *Hippocampus*. - 1999. - V. 9(4) - P. 481-489.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 14-04-00391) и гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (грант № НШ - 517.2014.4).



«СИНДРОМ НИЗКОГО МЕЛАТОНИНА» И РАЗВИТИЕ СЕЗОННОЙ ДЕПРЕССИИ

Зимина С.В.

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Россия
zimina-sv@yandex.ru

Введение

Много лет ставится вопрос о том, что же именно является пусковым звеном аффективных расстройств (АР), однако до сих пор на него нет однозначного ответа. Существуют две гипотезы, которые объясняют развитие АР. Моноаминовая гипотеза объясняет развитие аффективных расстройств наличием дисбаланса в мозге человека ряда нейротрансмиттеров, а именно, серотонина и норадреналина [14, 15]. Хронобиологическая гипотеза утверждает, что аффективные расстройства являются следствием десинхронизации ритмики организма и что акрофазы этой ритмики при депрессиях смещаются на несколько часов в сторону раннего утра [6].

Эти две гипотезы не являются взаимоисключающими. Более того, одна из них дополняет другую. Так, на роль «депрессогенных» структур мозга различные авторы выдвигают разные отделы мозга – стриатум [2] и дорсальные ядра шва (ДЯШ) [8]. Дорсальные ядра шва – это мозговая структура, богатая нейротрансмиттером серотонином, а на современном этапе дисбаланс серотонина в мозге лежит в основе одной из гипотез развития сезонной депрессии [14,15]. В то же время в работах [10,11] показано, что рассогласование функционирования супрахиазматических ядер гипоталамуса (СХЯ) и дорсальных ядер шва приводит к десинхронизации ритмики внутренних органов и через это – к депрессии. Таким образом, моноаминовая и хронобиологическая гипотеза дополняют друг друга. Еще одной возможной «депрессогенной» структурой является эпифиз [1,3,12,13].

В данной работе делается попытка связать дисбаланс мелатонина, гормона эпифиза, с развитием депрессии.

Взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса и сопряженных с ними структур мозга.

Супрахиазматические ядра гипоталамуса обладают всеми свойствами осцилляторов и являются эндогенными ритмоводителями – имеют нейрональную актив-



ность с собственной циркадианной частотой, способны к захвату ритма внешнего синхронизатора – фотопериода и могут синхронизировать свой ритм с внешним фотопериодом. Кроме того, супрахиазматические ядра – главные синхронизаторы для многих ритмов, например, таких, как температурная регуляция, цикл сон-бодрствование, суточный ритм сердечных сокращений, ритмика эндокринной системы [9].

Супрахиазматические ядра гипоталамуса функционируют при тесном взаимодействии с сопряженными структурами мозга – стриатумом, эпифизом, гиппокампом и дорсальными ядрами шва. Рассмотрим более подробно влияние этих структур на СХЯ гипоталамуса.

Одна роль эпифиза в организации циркадианного периодизма заключается в формировании более четкого рисунка поведенческих ритмов на протяжении суток. Другая его роль состоит в затягивании периода колебаний циркадианной ритмики [2, 4].

Стриатум, как и СХЯ гипоталамуса, является осциллятором, генерирующим короткопериодные (секундного и минутного диапазонов) колебания. Данный осциллятор является вторичным по отношению к супрахиазматическим ядрам гипоталамуса. Повторная стимуляция стриатума снижает амплитуду суточной подвижности со смещением ее акрофазы на ранние ночные часы [2, 7].

Ядра шва – еще одна структура, которая получает фотопериодический сигнал от СХЯ гипоталамуса. От ядер шва супрахиазматические ядра получают обратную серотонинергическую афферентацию [9]. Электрическая стимуляция ядер шва тормозит гипоталамические нейроны [4].

Обсудим взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса и гиппокампа. Согласно работе [5], следует говорить о существовании своего рода антагонистических взаимоотношений между указанными структурами. Так, авторы отмечают, что физиологическая роль супрахиазматических ядер гипоталамуса должна сводиться к синхронизации, а гиппокампа – к десинхронизации колебательных процессов. Гиппокамп обладает свойствами осциллятора и в ситуациях неопределенности генерирует специфический для него тета – ритм на ЭЭГ [5].

Таким образом, можно видеть, что функционирование супрахиазматических ядер гипоталамуса зависит от дорсальных ядер шва, стриатума, гиппокампа и эпифиза, которые определяют специфику сигнала, посылаемого СХЯ гипоталамуса к периферическим органам. Дезорганизация работы любой из петель обратной связи может посредством влияния на супрахиазматические ядра гипоталамуса привести к десинхронозу ритмики организма.

Взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса и эпифиза в норме

Согласно данным литературы, у млекопитающих, включая человека, выброс мелатонина эпифизом находится полностью под контролем СХЯ. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и эпифиз находятся между собой в реципрокных взаимоотношениях: зрительная стимуляция стимулирует нейроны СХЯ и тормозит эпифиз, а мелатонин эпифиза тормозит разряды в СХЯ [12].

Выработка мелатонина в эпифизе подчинена четкому суточному периодизму. Концентрация мелатонина, низкая днем начинает возрастать часа за два до при-

вычного для данного субъекта времени отхода ко сну, при условии, что в это время человек не находится на ярком свете. Быстрый рост уровня мелатонина наблюдается после выключения света в спальне [12]. С наступлением темноты концентрация мелатонина достигает максимума в полночь [3], по другим данным в 2 часа ночи [13]. В ранние предутренние часы обычно начинается спад уровня мелатонина, который завершается после пробуждения [12].

Весной, когда увеличивается световой день, а темное время суток становится все короче, можно ожидать также укорочения времени выброса мелатонина эпифизом. Можно предполагать, что весной первично происходит увеличение времени активности СХЯ, и уже вследствие увеличения их активности – более раннего начала функционирования утром и более позднего окончания работы вечером изменяется время активности эпифиза. Эпифиз вечером позднее начинает секретировать мелатонин, а утром этот процесс заканчивается в более ранние часы, чем осенью и зимой. Между супрахиазматическими ядрами гипоталамуса и эпифизом установлены реципрокные отношения, т.е. когда заканчивается активность одной из этих структур мозга, то начинает функционировать другая – иными словами, вечером окончание активности СХЯ, дает старт активности эпифиза.

Непосредственно центры «сна» и «бодрствования» с СХЯ не связаны. Нейроны, активные во сне, сконцентрированы в вентролатеральном преоптическом ядре (ВЛПЯ), срединном преоптическом ядре (СПЯ), а также рассеяны по медиальному преоптическому ядру (МПЯ). Супрахиазматические ядра гипоталамуса слабо проецируются в эти области, но имеют мощные косвенные, вторичные проекции через субпаравентрикулярную зону. СХЯ могут, видимо, оказывать постоянное воздействие на состояния «бодрствования – сна» во всех фазах циркадианного цикла путем поочередного возбуждения и торможения либо «центра» сна, либо «центра» бодрствования, либо обоих [12].

По данным Арушаняна Э.Б., существует непосредственная связь СХЯ с «центром» сна, а именно с вентролатеральными преоптическими ядрами. Вентролатеральные преоптические ядра, подчиняясь сигналам из СХЯ, на протяжении 24 часов обеспечивают попеременное возбуждение активирующих и инактивирующих (гипногенных) механизмов с ритмической сменой состояний сна и бодрствования [3].

Таким образом, весной с увеличением длины светового дня СХЯ будут дольше оставаться активными и, следовательно, позднее будут активироваться вентролатеральные преоптические ядра, отвечающие за наступление сна – человек будет засыпать позднее, а просыпаться раньше, чем осенью или зимой.

Рассмотрим, через какие мозговые структуры осуществляется контроль супрахиазматическими ядрами подчиненных физиологических ритмов. Ростральные волокна СХЯ, оканчивающиеся в медиальном преоптическом участке гипоталамуса (выше в работе говорилось о медиальном преоптическом ядре, отвечающем за сон), позволяют СХЯ контролировать циркадианные ритмы температурной регуляции, питьевого и пищевого потребления, репродуктивного поведения, цикла сна – бодрствования [9].

Таким образом, воздействуя непосредственно на медиальный преоптический

участок гипоталамуса, СХЯ одновременно влияют как на ритм «сна – бодрствования», так и на ряд подчиненных физиологических ритмов. Можно предполагать, что увеличение периода активности СХЯ весной и летом приведет к увеличению периодов подчиненной ритмики, т.е. если взять для примера ритм питьевого и пищевого потребления, то активность человека в течение всего светлого периода суток будет выше, чем в темное время.

Если рассматривать осенний и зимний сезон года, то можно отметить следующее. Это время, когда укорачивается световой день. Следовательно, время активности супрахиазматических ядер гипоталамуса сокращается. Эпифиз, наоборот, увеличивает время своей активности, мелатонина становится больше, чем летом. Период сна также увеличивается, и уменьшаются периоды подчиненной СХЯ циркадианной ритмики.

Возможная связь ритма мелатонина и сезонной депрессии

Депрессии нередко сопутствует нарушение секреции железой мелатонина, либо реорганизация ее суточной динамики [3]. В работе [13] отмечается, что в многочисленных исследованиях было выявлено, что у пациентов с депрессией отмечается понижение содержания мелатонина в плазме крови в ночные часы с соответствующим снижением экскреции его метаболитов. Была создана концепция «синдрома низкого мелатонина». Согласно этой концепции, низкая секреция мелатонина может быть биологическим маркером предрасположенности к депрессии. Однако автор отмечает, что число работ, в которых было констатировано повышение уровня мелатонина при депрессии, оказалось также значительным [13].

Помимо изменения уровня мелатонина, в различных работах отмечается, что при депрессии страдает ритм его секреции в ночные часы. Так R. Rubin и соавт. [цит. по 13] отмечали тенденцию к задержке пика секреции мелатонина у пациентов с депрессией (максимальная концентрация мелатонина приходилась на время от 3 до 5 часов ночи, тогда как у здоровых испытуемых пик концентрации мелатонина приходится примерно на 2 часа ночи).

Осень и зима – это время с укороченной длиной светового дня. Темное время суток становится длиннее. Это приводит к тому, что к эпифизу осенью и зимой организм предъявляет повышенные требования – мелатонин должен секретироваться эпифизом в течение большего числа часов каждые сутки. Если существует небольшая недостаточность эпифиза, и он в процессе роста темного времени хотя бы минуту не секретировать или недостаточно секретировать мелатонин, то в итоге при ежедневном запаздывании за осень и зиму «набежит» несколько часов недостаточной работы эпифиза в течение ночи. Это означает, что в течение ночи эпифиз будет все позднее начинать свое функционирование, акрофаза тоже будет достигаться позднее, и заканчивать выработку мелатонина эпифиз будет во все более ранние часы, т.е. будут наблюдаться все те расстройства секреции мелатонина, что были описаны выше при депрессии.

Между СХЯ и эпифизом существуют реципрокные отношения. Это означает, что одной темноты недостаточно для торможения СХЯ ночью, нужно дополни-

тельное торможение их со стороны эпифиза. При недостаточности эпифиза этого не происходит. Другими словами, ночью с вечера и со стороны раннего утра СХЯ будут функционировать не по ночной схеме, т.е. будут активны. Активны не так, как днем, но все же активны.

Это означает, что на структуры, отвечающие за сон (в частности, на вентролатеральные преоптические ядра) не будет поступать сигнал для развития сна. Клинически это выразится в том, что человек, болевающий депрессией, не сможет уснуть с вечера, и будет просыпаться ранним утром.

Кроме того, мы отмечали, что СХЯ гипоталамуса отвечают за настройку циркадианной ритмики. За синхронизацию же ритмики внутренних органов с ведущим пейсмейкером отвечает мелатонин. Нарушение ритмики мелатонина и появление периодов внеурочной активности супрахиазматических ядер гипоталамуса приведет к сдвигу фаз подчиненной ритмики организма. Это может происходить также через медиальный преоптический участок гипоталамуса, который связан с СХЯ, и отвечает, помимо сна, также за температурный ритм, ритм питьевого и пищевого потребления и ритм репродуктивного поведения [9]. Можно предполагать, что утром недостаточность эпифиза особенно актуальна, и раннее начало функционирования СХЯ гипоталамуса до акрофаз большинства ритмов приведет к сдвигу акрофаз этих ритмов в сторону раннего утра. По мере укорочения длины светового дня этот сдвиг будет все более существенным, и в итоге достигнет нескольких часов, как и пишут в литературе по депрессии [6].

Выводы

В работе рассмотрена возможная недостаточность функционирования эпифиза вследствие более высоких требований к нему, предъявляемых изменением длины светового дня, весной и осенью. Эта недостаточность может привести к развитию нарушений сна, и затем к десинхронозу ритмики организма. Данные симптомы служат одними из симптомов депрессии.

Литература

1. Арушанян Э.Б. Эпифиз и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1991. - Т.91, №6. - С. 108-112.
2. Арушанян Э.Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. - 1996. - Т. 46, №1. - С. 15-22.
3. Арушанян Э.Б. Хронобиология депрессии: роль супрахиазматических ядер гипоталамуса и часовых генов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - Т. 111, вып. 5. - С. 96-103.
4. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма: в кн. Хронобиология и хрономедицина. - М.: Триада-Х. - 2000. - С. 50-64.

5. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения // *Успехи физиологических наук*. - 2001. - Т.32, №1. - С. 79-95.
6. Арушанян Э.Б., Чудновский В.С. Депрессия и нарушения суточного ритма // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. - 1988. - Т.88, №4. - С. 126-131.
7. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Стриатные дофаминергические механизмы и специфическая активность антидепрессантов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 1994. - Т. 57, №3. - С. 60-64.
8. Виртс-Джастис А. Хронобиология и аффективные расстройства // *Диалоги в клинической нейронауке*. - 2003. - Т. 5. №4. - С. 315-325.
9. Заморский И.И., Пишак В.П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // *Успехи физиологических наук*. - 2003. - Т.34, №4. - С. 37-53.
10. Зими́на С.В. Дорсальные ядра шва и сезонные аффективные расстройства // *Психиатрия*. - 2009. - №1. - С. 67-74.
11. Зими́на С.В. Возможные пути развития сезонных аффективных расстройств // *Владикавказский медико-биологический вестник*. - 2011. - Т.12, №19. - С.123-133.
12. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование – сон». - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. - 2012. – 239с.
13. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. - 2007. - Т.107, №6. - С. 79-83.
14. Мосолов С.Н. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографические исследования) // *Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике*. - М. - 1994.
15. Симуткин Г.Г. Сезонные аффективные расстройства (клинико - конституциональные и хронобиологические аспекты). - Томск: Изд-во Том. ун-та. - 2005. - 360 с.

АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, НАБЛЮДАЕМЫХ В ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ РАЗЛИЧНЫХ ЗОНАХ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

*Ильичева В.Н. *, Штемберг А.С. ***

*ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им.
Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия,

**ФГБУН ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва,
Россия

Введение

Одна из основных задач современной науки – оценка закономерностей реакции человека на различные экзогенные факторы, поиск средств профилактики, защиты и лечения [7, 11, 12, 13]. В процессе изучения механизмов воздействия исследуемого фактора на организм человека ученые создают адекватные экспериментальные модели, далее путем экстраполяции полученных в результате эксперимента данных, опираясь на общность симптоматики у различных видов животных и человека [5, 6] и разработанные коэффициенты экстраполяции прогнозируют последствия воздействия изучаемого фактора на организм человека [2, 3].

Материалы и методы

Эксперимент спланирован и проведен на базе Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ (г. Москва). В его основу положены данные о лучевой нагрузке у военнослужащих-ликвидаторов аварии на ЧАЭС и состоянии их здоровья в ранние и отдаленные сроки пострадиационного периода. Эксперимент проведен на 100 половозрелых крысах-самцах весом 200–230 г, в возрасте 1,5–2 месяцев к началу эксперимента. Животные подвергались общему равномерному однократному гамма-облучению спектр 1,2 МэВ на установке «Хизатрон» (Co^{60}) в дозе 0,5 Гр. Мощность дозы облучения составляла 50 сГр/ч. Взятие материала производилось через 1 сут, 6, 12 и 18 мес после воздействия. Протокол экспериментов в разделах выбора, содержания животных и выведения их из опыта был составлен в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики, которые представлены в «Между-

народных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Дозиметрический контроль равномерности облучения осуществлялся клиническим дозиметром 27012, стержевая камера которого располагалась в поле облучения. Неравномерность дозового поля составила $\pm 15\%$. Материалом исследования служили участки мозга, выделяемые согласно цитоархитектоническим картам [1, 4, 10] – вторичная моторная кора (кора верхней лобной извилины (ВЛИ), прелимбическая (кора передней лимбической области (ПЛО)), цитоархитектонические поля CA_1 – CA_2 гиппокампа и зубчатая фасция (ЗФ). Фрагменты мозга фиксировали в 10%-ном растворе формалина, приготовленном на 0,2 М фосфатном буфере и смеси Карнуа с последующей заливкой в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином Караци–эозином для обзорных целей, а для изучения цитоархитектоники – метиленовым синим по Нисслю. В изучаемых отделах коры головного мозга с помощью программы Видео-Тест-Морфо (С.-Петербург) проводили измерение площадей сечения тела нейроцитов, их ядра и ядрышка. Вычисляли ядерно-клеточный, ядерно-цитоплазматический и ядрышко-ядерный индексы. Ввод изображения производился через оптическую систему, в состав которой входит микроскоп Leika, DMLS, вмонтированная в него видеокамера JVC ТК-1280Е, адаптер, подключенный к компьютеру PENTIUM-II. Для проведения регрессионного анализа у каждого животного учитывались морфометрические показатели для 300 нормохромных нейроцитов.

Полученные данные обрабатывались с помощью программ «Microsoft Excel 2003», «Statistica 6.0» for Windows. Статистический анализ количественных переменных основывался на вычислении средней величины, дисперсии, среднего квадратичного отклонения, ошибки среднего арифметического, коэффициентов асимметрии и эксцесса. При этом учитывали характер закона распределения параметров: в условиях нормального распределения выборки для оценки вероятности различий использовали критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический критерий Вилкоксона–Манни–Уитни. Объем материала, необходимого для исследования, определяли методом аккумулярованных средних. Достоверными при этом считались различия с вероятностью более 0,95 ($P < 0,05$).

Нами был выполнен множественный регрессионный анализ между шестью определенными независимыми параметрами, характеризующими строение нейрона (табл.) и сроками прошедшими после воздействия радиоактивного излучения.

Для исключения мультиколлинеарности матрицы данных перед выполнением регрессионного исследования в каждой выборке для каждого показателя был проведен анализ матрицы коэффициентов парной корреляции 6 абсолютных морфометрических показателей нейронов (a_1 – a_6). Значения некоторых из них коррелируют между собой с коэффициентом $r > 0,7$, то есть расцениваются статистически как одна независимая величина. Морфометрические показатели нейронов, имеющие высокий коэффициент корреляции ($r > 0,7$) были редуцированы.

Параметры, характеризующие строение нейрона

Условное обозначение	Наименование показателя
a_1	Площадь сечения нейрона
a_2	Площадь сечения ядра
a_3	Площадь сечения ядрышка
a_4	Ядерно-клеточный индекс
a_5	Ядерно-цитоплазматический индекс
a_6	Ядрышко-ядерный индекс

Множественный линейный регрессионный анализ выполнялся в пакете программ IBM SPSS Statistics 20.0 методом пошагового исключения. Данная методика заключается в последовательном исключении факторов с помощью t-критерия. В результате построения уравнения регрессии и оценки значимости всех коэффициентов регрессии из модели исключался тот фактор, коэффициент при котором незначим и имел наименьшее значение t-статистики по абсолютной величине. Таким образом, получалось новое уравнение множественной регрессии, и снова проводили оценку значимости всех оставшихся коэффициентов регрессии. Процесс исключения факторов останавливался лишь на том шаге, при котором все регрессионные коэффициенты были значимы.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования были получены данные, свидетельствующие об увеличении площади сечения нейрона, ядра и ядрышка в первые сутки после воздействия, далее, через 6 месяцев после воздействия, происходит значительное снижение указанных выше параметров нервной клетки. Затем, до конца срока наблюдения исследуемые показатели приближаются к исходным значениям, однако к концу срока все же остаются выше контрольного уровня. Следует отметить, что, несмотря на сходную динамику всех исследуемых нейроморфологических параметров в старой коре головного мозга к 18 месяцам после воздействия площади сечения нейрона, ядра и ядрышка незначительно превышают исходный уровень.

Используя массив полученных характеристик нормохромных нейроцитов в филогенетически различных зонах коры головного мозга крыс, проведен регрессионный анализ с целью установления времени, прошедшего после сеанса облучения. После каждого уравнения в скобках указан коэффициент корреляции (R), коэффициент детерминации (R²), коэффициент Фишера (F) и уровень значимости уравнения регрессии [11].

Для клеток верхней лобной извилины:

$$x_{\text{ВЛИ}} = 72473,501 - 235526,958 \times a_1 - 100323,954 \times a_2 - 4333,326 \times a_3 \\ (R=0,996, R^2=0,993, F=9912,502, \text{ при } p=0,000);$$

Для нейронов передней лимбической области:

$$x_{\text{ПЛО}} = 1785,459 + 16672,612 \times a_4 - 19887,780 \times a_6$$

($R=0,803$, $R^2=0,645$, $F=197,536$, при $p=0,000$);

Для пирамидных клеток поля СА₁ гиппокампа:

$$x_{\text{СА1}} = 12288,214 - 994,804 \times a_4 - 13592,086 \times a_5 - 75591,959 \times a_6$$

($R=0,999$, $R^2=0,999$, $F=2328842,702$, при $p=0,000$);

Для пирамидных клеток поля СА₂ гиппокампа:

$$x_{\text{СА2}} = 38442,491 - 70978,818 \times a_5 - 33134,141 \times a_6$$

($R=0,847$, $R^2=0,717$, $F=280,618$, при $p=0,000$);

Для гранулярных клеток зубчатой фасции:

$$x_{\text{ЗФ}} = -9008,162 + 197,572 \times a_2 - 258,672 \times a_3 - 1947,466 \times a_5 - 25100,847 \times a_6$$

($R=0,999$, $R^2=0,999$, $F=119136,899$, при $p=0,000$).

Выводы

Регрессионный анализ позволяет рассчитать с известной долей допущений [2, 3] время, прошедшее после воздействия заданной дозы ионизирующего излучения, по известным морфофункциональным характеристикам нейроцитов. Соответственно, возможно прогнозирование и корректировка предполагаемых изменений в различных в филогенетическом отношении зонах коры головного мозга в зависимости от времени после воздействия.

Литература

1. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. - Elsevier Acad. Press. - 2004. - 367 p.
2. Даренская Н.Г., Григорьев А.Ю., Кузнецова С.С. Общность реакции организма на воздействия различных физических факторов и ионизирующего излучения как основа для прогнозирования радиочувствительности организма: Радиация и организм. Комбинированное действие ионизирующей радиации и других физических факторов среды. – Обнинск. – 1984. – С. 28-31.
3. Даренская Н.Г. Радиочувствительность млекопитающих. Экспериментальные и клинические материалы к прогнозированию лучевого поражения: дисс. на соискание степени докт. мед. наук. - М. - 1971. – 596 с.
4. Курепина М.М. Мозг животных. - М.: Наука. – 1981. - 148 с.
5. Лосев Н.И., Литвицкий П.Ф. Некоторые методологические аспекты моделирования болезней человека на животных: Биологическая характеристика лабораторных животных и экстраполяция на человека экспериментальных данных: материалы всесоюзн. конф. – 1980. – С. 258-260.
6. Майстрах Е.В. К проблеме адекватности экспериментальных моделей патологических процессов условиям природной и клинической патологии: Биологическая характеристика лабораторных животных и экстраполяция на человека экспериментальных данных: материалы всесоюзн. конф. – 1980. – С. 258-260.
7. Медведев Ю. М. Некоторые теоретические аспекты экстраполяции экспериментальных данных: Биологическая характеристика лабораторных животных

- и экстраполяция на человека экспериментальных данных: материалы всесоюзн. конф. . – 1980. – С. 254-255.
8. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Рук-во в 2-х томах под ред. Комарова Ю.М.. – Т.1. Теоретическая статистика. – М.: Медицина. – 2000. – 412 с.
 9. Петров А.В., Федоров В.П. Морфологические формы адаптационной изменчивости нервных клеток при действии антропогенных факторов // Новости клинической цитологии России. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 83–84.
 10. Филимонов И.Н. Цитоархитектоника коры большого мозга человека. – М.: Медигз. –1949. - 433 с.
 11. Чернух А.М. Эксперимент, экспериментатор и клиника заболеваний человека: Биологическая характеристика лабораторных животных и экстраполяция на человека экспериментальных данных: материалы всесоюзн. конф. – 1980. – С. 3-4.
 12. Мыщик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Ларионов П.М. Возможности морфометрической характеристики синапсов неокортекса человека при иммуногистохимической верификации // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) . – 2013. – Т. 118, № 3. – С. 66-69.
 13. Сергеев А.В., Мыщик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С. Морфофункциональная характеристика возбуждающих и тормозных нейронов лобной коры большого мозга человека при хронической ишемии // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 37-45.



ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ АССОЦИАТИВНЫХ КОРКОВО-КОРКОВЫХ ПРОЕКЦИЙ ПЕРВИЧНОЙ МОТОРНОЙ И ПЕРВИЧНОЙ СЕНСОРНОЙ КОРЫ

Ипекчян Н.М., Бадалян С.А.

Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА,
Ереван, Армения
nipekchyan@gmail.com biosuso@mail.ru

Введение

Согласно современным представлениям, важная роль в корковой нейропластической изменчивости при повреждениях в центральной нервной системе отводится горизонтальным корково-корковым проекциям [7,20]. Эти горизонтальные пути создают структурные предпосылки для изменения синаптической действенности кортикофугальных нейронов, запускающих программу движения. Интерес к изучению моторных и сенсорных корковых полей обусловлен многими обстоятельствами, среди которых следует отметить возможности восстановления после инсультов или черепно мозговых травм.

Несмотря на обилие литературных источников, касающихся разносторонних исследований структурно-функциональной организации первичной сенсорной (С1) и первичной моторной (М1) коры, данные морфологических исследований противоречивы относительно вопроса наличия или отсутствия ассоциативных реципрокных связей между отмеченными корковыми областями. Так, в исследованиях с массивными разрушениями или с широким охватом места инъекции маркера у кошки и обезьяны, показано наличие системы реципрокных ассоциативных волокон между С1 и М1 [11, 12, 14, 19]. Напротив, согласно большинству литературных данных с применением точечных разрушений сенсомоторной (СМ) коры [2, 4] или локальной инъекции маркера [13], а также в электрофизиологических экспериментах с разрушением С1 [6] отмечается отсутствие реципрокных связей или наличие единичных волокон, связывающих С1 с М1. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей организации как внешних ассоци-



ативных связей С1 с М1 так и внутренних проекций, связывающих различные поля и подполя С1 и М1, с использованием более дробной цитоархитектонической карты Hassler R. and Muhs-Clement K. [10], также с учетом соматотопического представительства разных частей тела в СМ коре согласно Woolsey C.N. [18] и дробного моторного представительства разных частей тела в М1 по карте Nieoullon A. and Rispal-Padel L. [17], после точечной коагуляции или локального микроионофореза пероксидазы хрена (ПХ) в корковые сенсомоторные поля.

Материал и методы

Для гистологического анализа были использован экспериментальный материал из банка наших препаратов. Эксперименты были выполнены на кошках в соответствии с международными требованиями правил работы с лабораторными животными (Guide for the Care and Use Laboratory Animals. National Research Council - National Academy Press. Washington, D.C. 1996), а также с «Правилами и нормами гуманного обращения с объектами исследования» (приказ МЗ РФ № 755 от 12.08.77). Под нембуталовым наркозом (45 мг/кг веса) кора отдельных полей С1 и М1 разрушалась электролитически (сила тока 5–10 мА) шариковым электродом размером в 1,5 мм. Из всех случаев анализу подвергались исключительно случаи с локальным разрушением отдельных полей С1 и М1, без вовлечения подкоркового белого вещества. Для выявления дегенерированных волокон срезы мозга окрашивались по методу Наута-Гигакс [16]. Для определения полей коры, в которых оканчиваются дегенерированные волокна, срезы мозга окрашивались также галлоцианином. Кроме того, проведена дополнительная серия экспериментов с микроионофоретическим введением ПХ (Boehringer, Sigma VI) и ретроградным маркированием проекционных нейронов. ПХ вводилась в фокус максимальной активности вызванного потенциала в С1 (поле 3b) в ответ на раздражение центрального конца поверхностной ветви контралатерального лучевого нерва. Для отведения и микроионофоретической инъекции использовались стеклянные микропипетки, заполненные растворами хлористого калия (2 моль/л) и ПХ (10% р-р). Гистохимическая окраска фронтальных срезов проведена по методу Messulam M.M. [15]. На окрашенных срезах поля и подполя С1, М1 определялись согласно цитоархитектоническому атласу [10]. Соматотопическое представительство разных частей тела в СМ определялось согласно Woolsey C.N. [18]. Использована также карта Nieoullon A. and Rispal-Padel L. [17] с более дробной детализацией моторного представительства разных частей тела в М1.

Результаты и их обсуждение

Для анализа распределения дегенерированных волокон отобраны лишь те эксперименты, которые отвечали требованиям локальности места разрушения и места введения ретроградного маркера в С1 и М1 корковых полей:

1. Точечное разрушение поля 4у в латеральной сигмовидной извилине, прилежащей к крестовидной борозде (моторное представительство передних конечностей) у кошки (рис., К14).

2. Очаг разрушения в части поля 4у, расположенной дорсолатерально в передней сигмовидной извилине (рис. К2) – моторное представительство передних конечностей.

3. Разрушена кора дорсомедиальной части задней сигмовидной извилины между медиальной ветвью анзатной и крестовидной бороздами. В очаг разрушения вовлечены медиальные части полей 4у и 1, 3а, 3b (моторное и сенсорное представительство задних конечностей) (рис. К8).

4. Очаг разрушения локализован в вентромедиальной части поля 6ab в пресильвиевой извилине над пресильвиевой бороздой (моторное представительство мышц лица) (рис., К15).

5. Разрушение локализовано в передней сигмовидной извилине между нижним краем коронарной и пресильвиевой бороздами. В очаг разрушения вовлечены вентральные части полей 3а и 6ab (сенсомоторное представительство лицевых мышц) (рис. К20).

6. Очаг разрушения в С1 – поля 1, 2, 3а, 3b, в части латеральной сигмовидной извилины, расположенной между коронарной и анзатной бороздами сзади от крестовидной ямки (сенсорное представительство передних, задних конечностей, туловища и частично лица) (рис. К25).

7. В серии экспериментов микроионофорез ПХ проводился в поле 3b С1 коры (сенсорное представительство поверхностной ветви лучевого нерва) над верхним краем коронарной борозды (рис.).

Характерной особенностью для всех вышеотмеченных случаев разрушений явилось то, что дегенерированные волокна обильно наблюдались вокруг очага разрушения и не выходили за пределы не только М1 или С1, но и соответствующих полей и подполей внутри этих корковых областей.

Таким образом получены распределения дегенерированных волокон для каждого из вышеприведенных случаев разрушения:

Случай 1. (рис. К14) При точечном разрушении поля 4у – часть дегенерированных волокон направлялась к крестовидной борозде, но они не пересекали границ поля 4у и не продолжались в фундальные подполя поля 4 (4fu, 4sfu, 4d). Дегенерированные волокна не направлялись также в интактные части поля 4у в задней сигмовидной извилине (моторное представительство задних конечностей), а также в поля 6ab, 6aa, 6iffu в передней сигмовидной извилине (моторное представительство осевых мышц и мышц лица). Единичные дегенерированные волокна направлялись к коронарной борозде (поле 3а), но они не пересекали границ этого поля и не прослеживались в интактных полях С1 (1, 2, 3а, 3b) на латеральной и медиальной поверхностях мозга (сенсорные представительства разных частей тела).

Случай 2. (рис. К2.) - дегенерированные волокна не прослеживались в интактных частях поля 4у в задней сигмовидной извилине (моторное представительство задних конечностей) и в фундальных подполях поля 4 (4fu, 4sfu, 4d). Вентромедиально от очага разрушения количество дегенерированных волокон резко уменьшалось и в полях 6aa, 6ab, 6iffu (моторное представительство осевых мышц и мышц лица) дегенерированные волокна не наблюдались. Не было дегенерирован-

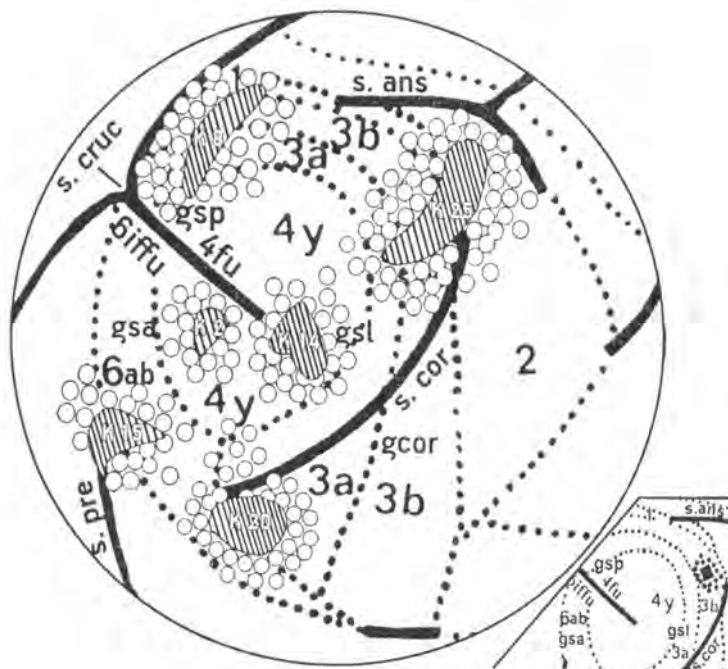


Рис. Схематическое изображение результатов экспериментов с локальными разрушениями отдельных полей первичной сенсорной (С1) и моторной (М1) коры на латеральной поверхности полушария мозга кошки. Заштрихованные участки соответствуют очагам разрушения у различных кошек (К 2,8,14,15,20,25); большими светлыми кружочками показано распределение ассоциативных дегенерированных волокон. Справа внизу – случай с маркированием пероксидазой хрена (ПХ); большой квадрат – место инъекции ПХ, мелкие квадраты – ретроградно маркированные нейроны; 1, 2, 3а, 3b – поля С1 и 4у, 4fu, 6ab, biffu – поля М1[10]; gcor – коронарная извилина, gsa, gsl, gsp – передняя, латеральная и задняя сигмовидная извилины, s.ans – анзатная борозда, s.cog – коронарная борозда, s.cruc – крестовидная борозда, s.pre – пресильвиева борозда

ных волокон также в полях С1 (1, 2, 3а, 3b) на латеральной и медиальной поверхностях мозга (соматосенсорные представления разных частей тела).

Случай 3. (рис. К8) - дегенерированные волокна окружали очаг разрушения в медиальной части полей 4у, 1, 2, 3а, 3b и не прослеживались в интактных частях отмеченных полей на латеральной сигмовидной и коронарной извилинах (сенсомоторное представление передних конечностей и лица). Часть дегенерированных волокон направлялась на медиальную поверхность мозга и оканчивалась между крестовидной и сплениальной бороздами в полях 1, 3а, 3b (сенсорное

представительство задних конечностей). Дегенерированные волокна не пересекали границ поля 4у и не прослеживались в фундальных подполях поля 4 (4fu, 4sfu, 4d) и в подполях поля 6 (6aa, 6ab, 6iffu) на передней сигмовидной извилине (моторное представительство осевых мышц и мышц лица).

Случай 4. (рис. K15) Соседние с очагом разрушения поля 4у и 3а интактны. Дегенерированные волокна локально распределялись вокруг очага разрушения и не направлялись в интактную дорсомедиальную часть поля 6ab, а также в поля 6aa, 6iffu в передней сигмовидной извилине, прилежащей к крестовидной борозде (моторное представительство осевых мышц). Дегенерированных волокон не было также в интактных полях М1 (4у, 4fu, 4sfu, 4d) и С1 (1, 2, 3а, 3b) в задней, латеральной сигмовидной и коронарной извилинах (сенсомоторные представительства передних, задних конечностей и сенсорное представительство лица).

Случай 5. (рис. K20) Дегенерированные волокна не направлялись дорсально в интактные части поля 3а в коронарной извилине и полей 6ab, 6aa, 6iffu в передней сигмовидной извилине (моторное представительство осевых мышц). Единичные дегенерированные волокна достигали интактного поля 4у в вентральной части передней сигмовидной извилины, но они не прослеживались на значительном расстоянии. Не было дегенерированных волокон в полях 4у, 1, 2, 3а, 3b в латеральной, задней сигмовидной и дорсальной части коронарной извилин (сенсомоторные представительства передних, задних конечностей, туловища и сенсорное представительство лица). Не было дегенерированных волокон также в интактных частях полей 2, 3а, 3b дорсальной части коронарной извилины (сенсорное представительство лица).

Случай 6. (рис. K25). Обильная дегенерация наблюдалась вокруг очага разрушения, в полях 2, 3а, 3b. Часть дегенерированных волокон прослеживалась на медиальной поверхности мозга и оканчивалась между крестовидной и сплениальной бороздами в полях 1, 3а, 3b (сенсорное представительство задних конечностей). Дегенерированные волокна не наблюдались в интактных частях полей 1, 2, 3а, 3b в вентральной части коронарной и в задней сигмовидной извилинах. Единичные из этих волокон достигали дорсолатеральной части поля 4у, но они не продолжались в интактные части этого поля. Дегенерированных волокон не было в прилежащих к крестовидной борозде частях сигмовидной извилины – поля 4у, 4fu, 4sfu, а также в полях 6ab, 6aa, 6iffu (моторные представительства передних, задних конечностей, осевых и лицевых мышц).

Случай 7. В серии экспериментов с инъекцией ПХ маркированные клетки наблюдались локально вокруг места введения в поле 3b и обнаруживались на расстоянии 300 мкм от места инъекции. В соседних с местом введения ПХ частях поля 3b, как и в полях 3а, 1, 2, а также 4 и 6 меченых клеток не было обнаружено (рис.).

Выводы

Тщательный отбор экспериментального материала с локальным разрушением полей С1 и М1 позволил с большей точностью определить особенности организации ассоциативных волокон СМ коры. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об отсутствии реципрокных связей М1 с С1, имеются лишь единич-

ные волокна, связывающие очаг разрушения с соседними полями в пределах С1 и М1. Анализ экспериментальных данных, проведенный с использованием детальной цитоархитектонической классификации полей [10], выявил, что ассоциативные интракортикальные волокна, локально распределяясь в пределах каждого из полей М1 (4у, 6аb), а также С1 (поля 1, 2, 3а, 3b), с различной морфофункциональной организацией, не пересекают цитоархитектонических границ отмеченных полей. Более того, анализ результатов с учетом соматотопического представительства разных частей тела в СМ коре согласно Woolsey С.Н. [18] и дробного моторного представительства разных частей тела в М1 по карте Nieoullon A. and Rispal-Padel L. [17] показал, что распределение ассоциативных волокон полей С1 и М1 ограничивается областями топографического представительства. Следовательно сенсорные и моторные корковые представительства разных частей тела в С1 и М1 не связаны между собой системой ассоциативных волокон. Подробное описание результатов исследования, их обсуждение и сопоставление с литературными данными представлено нами ранее [3]. В настоящем же сообщении, обобщая результаты следует отметить, что М1 и С1 корковые поля четко разграничены и не связаны реципрокно, в отличие от ранее показанных массивных проекций М1 [2] и С1 [1] с вторичной и третичной сенсомоторной областями коры. Дополнительным подтверждением полученных нами результатов служат клинические наблюдения на людях, перенесших локальные инсульты, при которых проявления двигательных нарушений либо чувствительных расстройств зависело от локализации очага поражения соответственно в передней центральной извилине – М1 или в задней центральной извилине – С1 [5, 8, 9].

Особенности внутренней организации и распределения ассоциативных связей с характерной сегрегацией в пределах каждого поля и подполя в С1 и М1 следует рассматривать как необходимую структурную основу для выполнения строго определенных узкоспециализированных функций. Строгая специализация на выполнение определенных функциональных задач ведет к сегрегации, что позволяет мозгу обрабатывать информацию параллельно и одновременно разными популяциями нейронов. Структурная сегрегация предполагает, что области мозга, специализирующиеся на выполнение определенной функции, имеют строгую локализацию, которая достаточно стабильна.

Литература

1. Бадалян С.А., Саркисян Дж.С., Погосян В.И. Кортико-корковые и таламо-корковые источники афферентации области представительства лучевого нерва в первой соматосенсорной коре мозга кошки. Биол. журн. Армении. 1995.Т.48. №2.С.18-22.
2. Ипекчян Н.М. Особенности корково-корковых ипсилатеральных связей первичной, вторичной и третичной сенсомоторных зон коры мозга кошки. Морфология. 2011. Т.139. №1.С.22-26.
3. Ипекчян Н.М., Бадалян С.А. Первичная моторная и первичная сенсорная кора – два локальных корковых центра сенсомоторного представительства тела. Морфология. 2013.Т.143. №2.С.7-12.

4. Ипекчян Н.М., Баклаваджян О.Г. Проекция полей 5 и 7 в подразделения сенсомоторной области коры мозга кошки. *Нейрофизиология*. 1988. Т.20. №3. С.319-326.
5. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика очаговых поражений нервной системы. В кн: *Нервные болезни*. М. «МЕДпрессинформ» 2008. С. 197-220.
6. Asanuma H, Larsen K.D., Yumiya H. Direct sensory pathways to the motor cortex in monkey: A basis of cortical reflexes. In: Asanuma H., Wilson V.J. (eds) *Integration in nervous system*. Igaku-Shoin, Tokyo. 1979 c. - P. 223-238.
7. Butefisch C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist*. 2004. V.10. P.163-173.
8. Castaldo J., Rodgers J., Rae-Grant A., Barbour P. and Jenny D. Diagnosis and neuroimaging of acute stroke producing distal arm monoparesis // *J.of Stroke and Cerebrovasc. Dis.* 2003. - V.12. №6. P. 253-258.
9. Fridman E.A. Hanakawa T., Chung M., Hummel F., Leiguarda R.C. and Cohen L.C. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain*. 2004. - V.127. № IV. P. 747-758.
10. Hassler R. and Muhs-Clement K. Architektonischer Aufbau des sensomotorischen und parietalen Cortex der Katze // *J.Hirnforsch.* 1964. V.6. №4. - P. 377-420.
- 11 // Jones E.G., Coulter I.D., Hendry S.H.C. Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys // *J.Comp.Neurol.* 1978. - V. 181. №2. - P. 291-341.
- 12 // Jones E.G., Powell T.P.S. The ipsilateral cortical connexions of the somatic sensory areas in the cat. *Brain Res.* 1968. - V.9. №1. - P. 71-94.
- 13 // Jones E.G., Powell T.P.S. Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain.* 1969. V.92. №3. - P. 477-502.
14. Kawamura K., Otani K. Corticocortical fiber connections in the cat cerebrum: the frontal region // *J.Comp.Neurol.* 1970. - V.139. №4. P. 423-448.
15. Messulam M.M. Tetramethylbenzidine for HRP neurochemistry: a non-carcinogenic blue reaction-product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents // *J. Histochem. Cytochem.* 1978. V.26. №2. - P.106-117.
16. Nauta W.J.H., Gygax P.A. A silver impregnation of degenerating axons in the central nervous system: a modified technic. *Stain Technol.* 1954. V.29. №1. P. 91-93.
17. Nieoullon A., Rispal-Padel L. Somatotopic localization in cat motor cortex. *Brain Res.* 1976. - V.105. №3. - P. 405-422.
18. Woolsey C.N. Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In *Biological and Biochemical Bases of Behavior*. Madison Univ. Wisconsin Press. 1958. - P. 63-81.
19. Yumiya H. and Chez C. Specialized subregions in the cat motor cortex: anatomical demonstration of differential projections to the rostral and caudal sectors. *Exp. Brain Res.* 1984. V.53. №2. P. 259-276.
20. Zemke A., Heagerty P., Lee C., Cramer S. Motor reorganization after stroke is related to side of stroke and level of recovery. *Stroke*. 2003. - V.34. e23-e26.



НАТУРАЛЬНЫЙ ПОДСЛАСТИТЕЛЬ STEVIA REBAUDIANA BERTONI – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МОДУЛЯТОР АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА

Исоян А.С. , Чавушян В.А.* , Симонян К.В.* , Нагапетян Х.О.* ,
Оганесян Л.Э.** , Бабаханян М.А.***

*Институт физиологии им.Л.А.Орбели НАН РА, Армения

**Институт гидропонических проблем им.Г.С.Давтяна НАН РА, Армения
verginechavushyan@gmail.com

Введение

Установлено, что чрезмерное потребление рафинированного сахара способствует ожирению [10] и развитию диабета 2 типа [19]. Казалось, некалорийные подсластители давали надежду избежать перечисленных недугов, но, к сожалению, они оказались лишенными ожидаемого воздействия на здоровье [14]. С другой стороны, начали появляться весомые научные доказательства эффективности и безопасности для здоровья человека экстрактов листьев «сладкой травы» стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni) – натурального некалорийного подсластителя [6]. *Stevia Rebaudiana* – многолетнее растение из семейства сложноцветных, известное стевииогликозидами, синтезируемыми в листьях, которые являются вторичными метаболитами, ответственными за сладкий вкус стевии. Стевиогликозиды сделали стевию важной частью лекарственного мира, а также индустрии продуктов питания и напитков [21]. В настоящее время в листьях *Stevia rebaudiana* обозреваются дополнительные компоненты – негликозидные дитерпены, флавоноиды, хлорогеновые кислоты, витамины, питательные вещества [20]. Фитохимические компоненты *Stevia rebaudiana* установлены не только в качестве некалорийных подсластителей, но и как проявляющие некоторую фармакологическую активность [2]. Доказано, что листья стевии могут быть целебным компонентом оздоровительных диет. Включение листьев стевии в диету было ассоциировано с антигипергликемическим, инсулинотропным, глюкагоностатическим, гипотензивным, противокариесным, антибактериальным, противовоспалительным, иммуностимулирующим и хемопреventивными воздействиями [18].



Целью данной работы явилась оценка электрофизиологических показателей вызванной синаптической активности нейронов гиппокампа при высокочастотной стимуляции энторинальной коры у крыс, вскормленных листьями гидропонического варианта *Stevia Rebaudiana Bertoni*.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах альбиносах (самцы, 220 ± 20 г) в двух группах: интактных крысах (Гр. Норма, $n=5$) и животных, получающих с пищей порошок листьев гидропонической стевии в течении 3 недель (20 мг/кг ежедневно) (Гр. Стевия, $n=5$). Использовали листья *Stevia rebaudiana Bertoni*, выращенной методом гидропоники с целью получения экологически чистого растительного сырья, обогащенного йодом и цинком. В таблице приводятся различия биохимического состава почвенного и гидропонического вариантов стевии, выращенных в Институте гидропонических проблем им. Давтяна.

В Гр. Стевия под нембуталовым наркозом (40 мг/кг в/б) у 5 крыс определяли индивидуальный уровень глюкозы в крови – исходный и спустя 3 недели после приема Стевии – портативным глюкометром (Bayer Health Care LLC – Contour; объем образца 0,6 мкл, время измерения 5 сек, шкала измерения 10–600 мг/дцл). Данные представлены в виде $M \pm SEM$ [<http://graphpad.com>]. Для исследования влияния Стевии на биохимические показатели крови, характеризующие функциональную активность клеток печени, определяли активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови животных. Данные представлены в виде $M \pm SEM$ [<http://graphpad.com>].

Для экстраклеточной регистрации фоновой и вызванной спайковой активности одиночных нейронов на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) (100 Гц, в тече-

Таблица

Сравнительный состав почвенной и гидропонической *Stevia rebaudiana Bertoni*

Биохимические показатели	Почвенная <i>Stevia</i>	Гидропоническая <i>Stevia</i>
экстрактивные вещества, %	41.7	42.8
азот, %	3.58	3.24
белки, %	22.38	20.25
каротин, мг / %	64.63	62.50
хлорофилл, мг / %	119.13	143.18
витамиг С, мг / %	63.2	75.8
дубильные вещества, мг/%	13.9	10.2
суммарные флавоноиды, %	5.1	4.4
эфирные масла, %	-	0.15
токсические элементы	0.08	0.06
As мг/кг	0.24	0.20
Hg мг/кг	0.003	0.002
йод, мг/100г	0.80	8.76
цинк, мг/100г	0.95	1.30

ние 1 сек) ипсилатеральной энторинальной коры под уретановым наркозом (1,2 мг/кг, в/б) животных фиксировали в стереотаксическом аппарате и стеклянные микроэлектроды с диаметром кончика 1 μM , заполненные 2М раствором NaCl и ориентированные согласно стереотаксическому атласу мозга крыс (Paxinos, Watson, 2005), многократно погружали в поле CA1 гиппокампа. Импульсный поток нейронов, после селекции посредством амплитудного дискриминатора, подвергался программному анализу, с последующим выводом распределенного в реальном времени пре- и постстимульного спайкинга активности единичных нейронов, и их же гистограмм средней частоты. Для избираемых сравниваемых групп нейрональной спайковой активности программно строили усредненные перистимульные куммулятивные гистограммы. Целью анализа являлось определение статистически достоверных различий в длительности межспайковых интервалов до, после и на время действия ВЧС. Традиционным методом проверки однородности двух независимых выборок являлся t-критерий Стьюдента. Для повышения надежности статистических оценок применяли также непараметрический метод проверки с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона. В Гр.Норма у 5 крыс зарегистрировано 294 нейрона гиппокампа, а в Гр.Стевия у 5 крыс – 338 нейронов.

Результаты и их обсуждение

Документирована важная роль подсластителей, в частности глюкозы, в обучении и памяти, и имеются данные об улучшении формирования новой памяти при незначительном повышении уровня циркулирующей глюкозы у грызунов [7], которое достигалось повышением синтеза и выделения гиппокампального ацетилхолина [15]. Уровень внеклеточной глюкозы в головном мозге претерпевает изменения при нейрональной активности, что указывает на то, что циркулирующая глюкоза может быть решающим в модулировании нейрональных процессов когнитивной функции [11].

Известна также ключевая роль инсулина в нейрональной синаптической пластичности [13]. Инсулин модулирует активность возбуждательных (глутаматных) и ингибиторных (ГАМКергических) рецепторов, а также активирует МАП протеинкиназный (mitogen-activated protein kinase) и PI3K (phosphoinositide 3-kinase) биохимические пути, которые вовлечены в процессы памяти [13]. Инсулин имеет также нейромодуляторную функцию и аффектирует электрофизиологические свойства нейронов [9], а также проводимость ионных каналов [5]. Дисфункция инсулина и диабет 2 типа ассоциированы с дефицитом гиппокампальной декларативной памяти [12] и со снижением формирования долговременной депрессии (LTD) в нейронах гиппокампа [16].

В наших экспериментах на ВЧС энторинальной коры имели место изменения спайковой активности единичных нейронов гиппокампа в реальном времени на период ВЧС (тетанизации) и постстимульный временной отрезок. Анализ импульсного потока выявил формирование ответов различной выраженности и длительности в виде: тетанической потенциации (ТП) и депрессии (ТД), посттетани-

ческой потенциации (ПТП) и депрессии (ПТД). На рис. А приведены характерные примеры спайковой активности (в виде растера), в которых отчетливо наблюдается постстимульное торможение (на гистограмме суммы спайков). Детальный анализ ответов на период ВЧС и постстимульный временной отрезок, по сравнению с престоимым уровнем, в Гр.Стевия приводится на рис. Б. В популяции нейронов с ТД-ПТД ответами ($n=220$) ТД и ПТД выражены 20,3 раза ($M_{\text{пре}}=5,69 / M_{\text{вчс}}=0,28$) и 1,9 раза ($M_{\text{пре}}=5,69 / M_{\text{пост}}=3,03$), соответственно. В популяции нейронов с ТД-ПТП ответами ($n=118$) ТД и ПТП выражены 17,5 раза ($M_{\text{пре}}=4,19 / M_{\text{вчс}}=0,24$) и 1,5 раза ($M_{\text{пост}}=7,01 / M_{\text{пре}}=4,19$), соответственно.

Иными словами, на ВЧС энторинальной коры в нейронах гиппокампа крыс Гр.Стевия тормозные ответы по сравнению с возбуждаемыми выражены в большей степени. О более длительной и интенсивной выраженности постстимульных тормозных процессов в Гр.Стевия по сравнению с Гр.Норма свидетельствуют разностные, или остаточные перистимульные гистограммы для популяций нейронов гиппокампа с ТД-ПТД ответами (рис. В). Сравнительный анализ усредненных показателей на основе куммулятивных кривых также выявил низкий уровень постстимульного спайкового разряда в Гр.Стевия, свидетельствуя об общем урежении частоты импульсного потока (рис. Г).

Существующий в Гр.Норма баланс типов зарегистрированных ответов – ТД-ПТД (42,76%), ТД-ПТП (40,76%), ТП-ПТП (16,56%) – претерпевал следующее перераспределение их соотношения в Гр.Стевия: ТД-ПТД (62,72%), ТД-ПТП (37,28%). Иными словами, на ВЧС энторинальной коры в нейронах гиппокампа Гр.Стевия доминируют тормозные ответы, как на время ВЧС, так и в постстимульных изменениях импульсного потока.

В литературных источниках показан эффект улучшения памяти под влиянием этанолового экстракта стевии (при 200 мг/кг пероральной дозе), оцениваемый с использованием теста водного лабиринта Морриса для изучения пространственного обучения [8]. Доказана значительная реверсия скополамин-индуцированного дефицита памяти при превенции стевииозидом (перорально в дозе 250 мг/кг) наряду с ослаблением скополамин-индуцированного повышения активности мозговой ацетилхолинэстеразы и уровня оксидативного стресса [17].

Синаптическая пластичность как коррелят обучаемости и памяти более изучен в возбуждающих синапсах, однако в настоящее время обозреваются механизмы ингибиторной пластичности [1], сфокусированные на специфические аспекты ингибиторной пластичности – гомеостатическую пластичность. Кроме того, конвергирующие доказательства поддерживают важную роль долговременной депрессии (LTD) в обучении и памяти при ситуациях, когда когнитивность нуждается в гибком ответе. В частности, LTD может лежать в основе когнитивных эффектов стресса, а также выработки привыкания к некоторым лекарственным препаратам при неправильном их использовании [4].

Интересно отметить, что эффекты стевии на уровень глюкозы крови и артериальное давление наблюдаются тогда, когда эти параметры выше нормы [3]. Нами получены данные о недостоверном ($p=0,8$) понижении уровня глюкозы в крови:

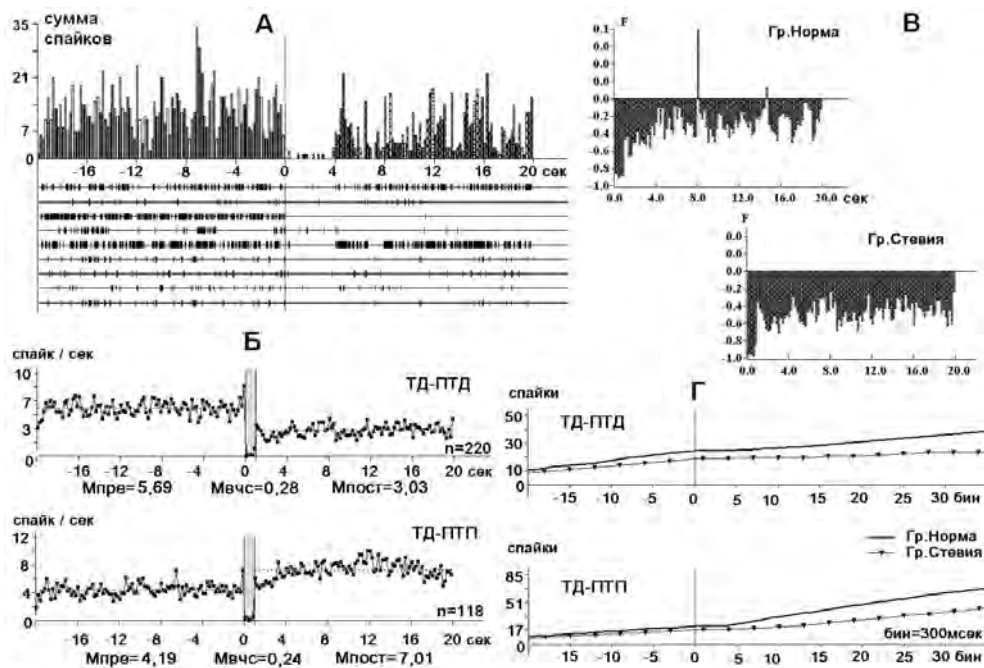


Рис. А – raster перистимульных проявлений спайковой активности произвольных характерных единичных нейронов гиппокампа при ВЧС энторинальной коры в реальном времени 40 сек и гистограмма суммы спайков для этих же нейронов в Гр.Стевия.

Б – перистимульные диаграммы средней частоты, построенные на основе пре- и постстимульных проявлений спайковой активности n -ного количества единичных нейронов при ВЧС энторинальной коры в реальном времени 20 сек до (Мпре), 20 сек после (Мпост) и на время ВЧС (Мвчс) для нейронов, проявляющих ТД-ПТД и ТД-ПТП ответы в Гр.Стевия.

В – разностные, или остаточные перистимульные гистограммы для популяций нейронов гиппокампа с ТД-ПТД ответами в Гр.Норма и Гр.Стевия ($F = N - n / n$, где N – количество перестимульных спайков, n – количество постстимульных спайков и если $n=N$, то $F=0$).

Г – куммулятивные усредненные кривые для популяций нейронов гиппокампа с ТД-ПТД и ТД-ПТП ответами, сравниваемых в Гр.Норма и Гр.Стевия

исходный – $100 \pm 2,8$ мг/дцл и $99 \pm 3,7$ мг/дцл спустя три недели после приема Стевии. Исходный уровень активности АЛТ в норме у 5 крыс составлял $10,42 \pm 0,8$ U/L, а после приема Стевии – $17,23 \pm 1,93$ U/L ($p=0.009$). Исходный уровень активности АСТ в норме у 5 крыс составлял $10,02 \pm 0,7$ U/L, а после приема Стевии – $17,19 \pm 2,76$ U/L ($p=0.03$). Коэффициент Риттиса (АСТ/АЛТ) составлял 0,99 против исходного 0,96, что указывает на отсутствие токсических эффектов после приема экологически чистого (смотри в таблице уровень токсических элементов) гидропонического *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Выводы

Результаты настоящего исследования указывают на доминирование депрессорных процессов в цепи энторинальная кора – гиппокамп после перорального приема порошка из листьев Стевии и дают определенный вклад в понимание механизмов контролирования когнитивных функций и пластичности мозга биологически активными компонентами *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Работа выполнена в рамках проекта № 13-1F072 ГКН РА.

Литература

1. Birke G., Draguhn A. No Simple Brake – the Complex Functions of Inhibitory Synapses. *Pharmacopsychiatry* 2010. - V.43 (Suppl. 1). S21 – S31.
2. Brahmachari G., Mandal L.C., Roy R., Mondal S., Brahmachari A. K. Stevioside and related compounds - molecules of pharmaceutical promise: a critical overview. *ArchPharm* (Weinheim). 2011. - V.344(1). №6. - P.5-19.
3. Chatsudhipong V., Muanprasat C. Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009. V.121. P.41–54.
4. Collingridge G. L., Peineau S., Howland J. G., Wang Y. T. Long-term depression in the CNS. *Neuroscience*. 2010. - V.11. №6. - P.459-473.
5. Fadool D., Tucker K., Phillips J., Simmen J. Brain insulin receptor causes activity-dependent currents uppression in the olfactory bulb through multiplephosphorylation of Kv1.3 // *J Neurophysiol*. 2000. - V.83. №4. - P.2332.
6. Geuns J.M. Stevioside. *Phytochemistry*.2003. - V.64. - P.913-21.
7. Gold P. E. Role of glucose in regulating the brain and cognition. *Am J Clin Nutr*. 1995. - V.61. S987–95.
8. Juyal D. S., Bisht G., Kumar A. Memory Enhancing Effect of Ethanolic Extract of *Stevia rebaudiana* (Bert.) *International Journal of Phytomedicine*. 2010. - V.2. - P.166-171.
9. Kovacs P., Hajnal A. In vivo electrophysiological effects of insulin in the rat brain. *Neuropeptides*. 2009. - V.43. №4. - P. 283–293.
10. Malik V. S., Schulze M. B., Hu F. B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006. - V. 84. - P. 274-88.
11. Manning C., Ragozzino M., Gold P. Glucose enhancement of memory in patients with probable senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging*. 2009. - V.14. - P.523–8.
12. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging*. 2005. - V.26. - P.26–30.
13. Nelson T J, Alkon D L. Insulin and cholesterol pathways in neuronal function, memory and neurodegeneration. *Biochem Soc Trans*. 2005. - V.33. - P.1033– 1036.
14. Ogden C. L , Carroll M. D., Curtin L. R., McDowell M. A., Tabak C // J., Flegal K. M. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004 // *JAMA* 2006. - V.295. - P.1549-55.
15. Ragozzino M. E., Gold P. E. Glucose injections into the medial septum reverse the effects of intraseptal morphine infusions on hippocampal acetylcholine output and memory. *Neuroscience*. 1995. - V.68. - P. 981–8.

16. Ross A. - P., Bartness T // J., Mielke J. G., Parent M. B. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2009. - V.92. - P.410–416.
17. Sharma D., Puri M., Tiwary A. K., Singh N., Jaggi A. S. Antiamnesic effect of stevioside in scopolamine-treated rats. *Indian J Pharmacol.* 2010. - V.42. №3. - P.164–167.
18. Thomas J. E., Glade M.J. Stevia: It's Not Just About Calories. *The Open Obesity Journal.* 2010. - V.2. - P.101-109.
19. Welsh J., Dietz W. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with weight gain and incidence of type 2 diabetes. *Clin Diabetes.* 2005. - V.23. - P.150-2.
20. Wölwer-Rieck U. The leaves of *Stevia rebaudiana* (Bertoni), their constituents and the analyses thereof: a review. *JAgricFoodChem.* 2012. - V.60. № 4. - P.886-95.
21. Yadav S. K., Guleria P. Steviol glycosides from *Stevia*: biosynthesis pathway review and their application in foods and medicine. *CritRevFoodSciNutr.* 2012. - V.52. № 11. - P.988-98.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ АФАЗИЕЙ ПРИ ПОДКОРКОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОЧАГА

*Кадыков А.С., Белопасова А.В., Коновалов Р.Н., Шахпаронова Н.В.,
Коновалова Е.В.*

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия
in-3so@yandex.ru

Введение

Многие клинические исследования, проведенные за последнее десятилетие с помощью высокоинформативных методов лучевой диагностики – позитронно-эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) – существенно расширили наши представления об организации функциональных систем в коре головного мозга. Результаты, полученные с помощью этих методов, позволили уточнить функции мозговых структур, их связи, дали возможность уйти от узкого локализационизма, когда набор определенных симптомов связывали с четко ограниченной областью мозга. В современной нейропсихологии все больше утверждается взгляд о взаимодействии большинства структур головного мозга при реализации психической и, в частности, речевой деятельности человека.

Традиционно считается, что речевые нарушения возникают при повреждении корковых речевых зон доминантного полушария. Однако в литературе, посвященной изучению афазии, имеются наблюдения, указывающие на то, что речевые нарушения возникают при поражении не только корковых, но и подкорковых структур головного мозга (Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Коновалова Е.В., Alexander M.P., Baron C., Demeurse Q.). К настоящему времени отсутствует системное описание и раскрытие данного феномена, остается недостаточно освещенным вопрос и о роли подкорковых структур в нарушении речевых функций, а результаты опубликованных работ в значительной степени противоречивы.

Широкое внедрение компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга в диагностический алгоритм обследования постинсультных боль-

ных позволяет точно определить локализацию и размеры очага поражения, выявить среди них лиц, развитие речевых нарушений у которых происходит вследствие повреждения глубинных отделов мозга.

Развитие подкорковой афазии ассоциировано с повреждением проводниковых путей, составляющих белое вещество головного мозга, а также базальных ганглиев - стриатума (хвостатое и лентиккулярное ядра) и ядер таламуса. Анатомическая интактность коры головного мозга была подтверждена клинико-морфологическими исследованиями [7], а также многочисленными исследованиями, проведенными на базе НИИ Неврологии РАМН [2, 3, 6, 7].

Возможной причиной развития афазии в данной ситуации можно считать «разобщение» коры и подкорковых структур мозга за счет повреждения ассоциативных и комиссуральных волокон, связывающих компоненты нейрональной речевой системы. В работе [5] с применением ОФЭКТ к больным с «подкорковой» афазией, было продемонстрировано ослабление перфузии в корковых представителях речевой системы у данной категории больных. Choi J.Y. с соавт в работе с применением ОФЭКТ [9] показали, что тяжесть афазии после НМК в проекции лентиккулярного ядра в отсутствие повреждения коры головного мозга, связана со распространенностью и выраженностью левосторонней корковой гипоперфузии. Boissezon X. [8] и Démonet J.-F. с соавт. [10] в проспективном исследовании пациентов с подкорковой афазией с помощью ПЭТ показали снижение метаболизма в коре головного в проекции основных речевых областей, а также его увеличение по мере восстановления речевых функций. Существует предположение, что возникновение речевых нарушений при «подкорковой» афазии может быть связано с явлением «диашиза», в пользу значения которого говорит снижение мозгового кровотока не только в речевых зонах, но и во всем левом полушарии, а также в симметричных зонах правого полушария.

Результаты логопедического исследования больных с подкорковой афазией, позволяют выделить ряд особенностей нарушения речи у данной категории больных и комплекс нейропсихологических параметров, который коррелирует с локализацией очага поражения:

- при локализации очага в передних отделах лентиккулярного ядра, хвостатом ядре, белом веществе центральной извилины и переднем бедре внутренней капсулы отмечаются изменения высших психических функций по типу «псевдолобного» синдрома и речевые нарушения подобные эфферентной моторной афазии и динамической афазии;

- при локализации очага поражения в белом веществе височной доли, зрительном бугре, задних отделах лентиккулярного ядра наблюдаются изменения высших психических функций по типу «псевдовисочного» синдрома и речевые нарушения, подобные акустико-мнестической, амнестико-семантической и «парафатической» формам афазии [1,5,6].

Кроме того, для пациентов с подкорковой афазией характерны флуктуации (колебания выраженности) симптомов в течение одного дня и даже одного занятия с логопедом. Хороший произвольный уровень речевого высказывания по

сравнению с выполнением произвольных задач, а также восстановление чтения и письма, опережающее восстановление собственной речи [2].

Описанные особенности речевого дефицита при локализации повреждения в глубоких отделах мозга, сравнительная низкая частота возникновения данного феномена, а также недостаточная изученность механизмов восстановления речи у пациентов с подкорковой афазией, привели нас к необходимости более глубокого изучения особенностей реорганизации речевой системы у этой категории больных.

Цель настоящего исследования – изучение процессов нейропластичности при восстановлении речи у постинсультных пациентов с подкорковой афазией с помощью функциональной МРТ.

Испытуемые и методы

Обследовано 11 пациентов (3 женщины и 8 мужчин) с подкорковой афазией легкой или умеренной степени выраженности в течение первого полугодия после перенесенного ишемического инсульта (ИИ). Все больные проходили курс реабилитации на базе ФГБУ «НЦН» РАМН. У всех пациентов был постинсультный очаг в левом полушарии головного мозга с локализацией в глубоких отделах белого вещества головного мозга или подкорковых ганглиях (локализация и размеры инфаркта мозга (ИМ) определялись с помощью МРТ), отсутствовали амбидекстрия и левшество. При анализе речевых нарушений использовалась методика А.Р. Лурия в модификации Л.С. Цветковой, которая дает возможность определить качественную специфику афазии и количественно оценить степень речевых нарушений [Лурия А.Р., 1962, Цветкова Л.С., 2004].

Всем пациентам проводилась функциональная МРТ. В течение одной сессии сканирования каждый испытуемый выполнял речевое задание (парадигму): «Чтение и завершение контекстных предложений (например: Миллион алых..., У самого синего....)». Парадигма выводилась на экран, расположенный перед магнитным томографом. Пациент мог видеть изображение на экране с помощью очков со специальной системой зеркал. Задание выполнялось тихо вслух. Правильность выполнения задания контролировалась исследователем. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA for Windows Release 6,0 A и Microsoft Excel, 2007; SPM5 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK).

Результаты и их обсуждение

При локализации инфаркта мозга в глубоких отделах белого вещества и/или подкорковых ганглиях левого полушария, из 11 больных с ПА у 6 чел. наблюдалась псевдомоторная афазия (А), у 3 чел. – псевдосенсорная А, у 2 чел. – сенсомоторная подтипы подкорковой афазии. На групповых картах активации (Рис.1) обращало внимание уменьшение объема и количества основных зон корковой активации: она отсутствовала в зонах Брока и Вернике - основных корковых центрах речи и их правосторонних гомологах. Наряду с этим, отмечалась активация первичной моторной коры (4 ПБ) в нижних отделах передней центральной из-

вилины, соматотопически представляющих собой проекцию органов артикуляционного аппарата, смещенная в ее средний отдел, дополнительной моторной коры (симметрично в обоих полушариях). Выявлялась активация в третичной ассоциативной коре – верхней теменной извилине, двухсторонняя активация таламуса и полушарий мозжечка.

В предыдущем нашем исследовании, где мы представляли результаты пациентов с корковой локализацией ишемического инсульта, мы видели сохранность активаций речевой системы в пределах интактной коры. На групповых картах активаций выявлялись гомологи основных корковых зон в правом полушарии. В доминантном по речи полушарии отсутствовало функционирование зон, поврежденных в результате ишемического инсульта. Происходило перераспределение функциональной активности между сохранными компонентами речевой системы, находящимися по периферии очага инфаркта мозга [1].

Таким образом, в нашей работе подтверждены данные исследований, проведенных с помощью ОФЭКТ и ПЭТ, о снижении перфузии и метаболизма в корковых отделах при повреждении подкорковых речевой системы, что является

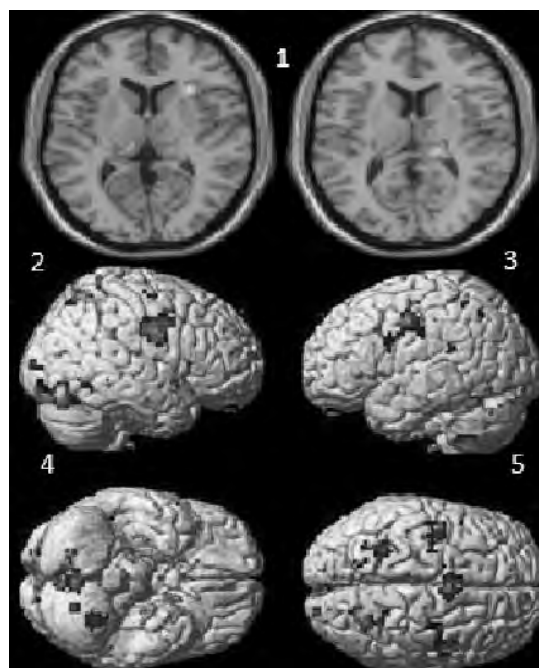


Рис. 1. Зоны активации при чтении и продолжении предложений в группе пациентов с «подкорковым» инфарктом мозга. 1 - аксиальные срезы на уровне подкорковых ганглиев; 2 – правое полушарие, 3 – левое полушарие; 4 – базальная поверхность, 5 – конвексительная поверхность полушарий большого мозга

следствием «разобщения» коры и подкорковых структур мозга из-за повреждения ассоциативных и комиссуральных волокон, связывающих компоненты нейрональной речевой системы.

Другой выявленной нами особенностью является выраженная активация в проекции обоих таламусов и мозжечке. Возможно, это связано с тем, что таламус является коллекторным центром всей сенсорной информации, поступающей к коре головного мозга, и при нарушении связей коры и подкорковых структур происходит блокирование дальнейшей передачи информации и, как следствие, возрастающая активация самого таламуса. Как показали наши исследования [1], нейрональная речевая система является весьма распространенной в головном мозге и включает помимо зон, предполагаемых с точки зрения классической нейропсихологии, участки лимбической коры, подкорковые структуры, островок, мозжечок и другие области мозга. Обнаруженные нами особенности перераспределения активности при подкорковой афазии отражают процессы переключения функциональной нагрузки в пределах интактных подкорковых образований и мозжечка в условиях, когда поражены субкортикальные структуры мозга. Дискоординация в работе сохранной коры лежит в основе феномена «флуктуативности» речевых функций у больных с подкорковой афазией. Появление активности третичной ассоциативной коры (дополнительной моторной коры, верхней теменной извилины) указывает на попытки восстановления нарушенной работы речевой системы за счет интенсификации работы ее сохраненных отделов.

Выводы

Обнаруженные нами особенности функционирования речевой системы у больных с подкорковой афазией косвенно подтверждают роль глубинных структур доминантного полушария в формировании речевой функции.

Литература

1. Белопасова А.В., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И. Организация нейрональной речевой системы у здоровых лиц и ее реорганизация у пациентов с постинсультной афазией // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2013. – Т. 7, №1. – С. 25-30.
2. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. - М.: МЕДпресс-информ. - 2008. – 560 с.
3. Кадыков А.С. и др. Подкорковая афазия. 1-ая Международная конференция памяти А. Р. Лурия. – М.: МГУ. - 1998. – 167 с.
4. Коновалова Е.В. Нарушение высших психических функций и состояние мозгового кровотока при подкорковой локализации очагов у больных с сосудистыми заболеваниями мозга: Дис. ...канд.мед.наук. - М. - 2000. – 105 с.
5. Коновалова Е.В. и др. Изменения мозгового кровотока по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у больных с глубинными сосудистыми очагами // *Неврологич. журн.* – 2000. – Т.5, №4. – С.13-19.

6. Кучумова Т.А. Подкорковая афазия и основные направления коррекционно-педагогической реабилитации. Автореф. дис....канд.педагог.наук. - М. - 2000. – 17 с.
7. Столярова Л.Г., Варакин Ю.Я., Некрасова Е.М. Нарушения речи при локализации сосудистого очага в глубоких структурах доминантного полушария головного мозга // Журн. неврол. и психиатр. – 1985. - № 9. – С. 1296-1300.
8. Boissezon X. et al. Subcortical aphasia, a longitudinal PET study // Stroke. – 2005. – No.36. – P. 1467-1473.
9. Choi J.Y. et al. Subcortical aphasia after striatocapsular infarction: quantitative analysis of brain perfusion SPECT using Statistical parametric mapping and a Statistical probabilistic anatomical map // Journal of Nuclear Medicine. – 2007. – No.2. – P. 194-200.
10. Demonet J.F., Thierry G., Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging // *Physiol. Rev.* – 2005. – No. 85. – P. 49-95.

МОДУЛЯЦИЯ ЭФФЕКТА ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ МИКРОНУТРИЕНТАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Г. Калачева, Т.Р. Гришина, О.А. Громова, И.В. Гоголева, А.Ю. Белинская
ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава
России,
Иваново, Россия
alla_kalacheva@mail.ru

Введение

Судороги и судорожные синдромы могут потенциально трансформироваться в различные доброкачественные и резистентные эпилептические синдромы и влиять на нервно-психическое развитие, что представляет важную проблему в медицине. В последние годы отмечается значительный интерес к противосудорожным средствам, которые обладают менее выраженными нежелательными эффектами на организм. Перспективным представляется изучение микронутриентов, способных потенцировать действие противосудорожных средств. Установлено, что миоинозитол необходим для функционирования и возбуждающих и тормозящих нейротрансмиттеров, принимает участие в передаче сигнала от рецепторов ацетилхолина, глутамата, ГАМК, гистамина, а также участвует в обеспечении транспорта липидов и метаболизма веществ в нервной ткани [4, 5]. Все это позволяет предположить, что миоинозитол способен влиять на эффективность противосудорожных средств [2]. Лекарственным препаратом, содержащим миоинозитол, является Иноферт.

Цель исследования – определить влияние микронутриентной дотации инозитола и фолиевой кислоты на выраженность и тяжесть течения первично-генерализованных судорог, вызванных тиосемикарбазидом, у крыс и эффективность противосудорожных средств.

Материалы и методы

Исследование проведено на 42 белых крысах-самцах массой 200–300 г. Животные были разделены на 7 групп: первая группа (n=6) – контроль-интактный; вторая группа (n=6) – контроль с воспроизведением первично-генерализованных судорог; третья (n=6), четвертая (n=6) и шестая (n=6) группы животных получали препарат Иноферт в дозе 0,3г/кг массы внутрижелудочно в течение 18 дней

(содержащий 1000 мг инозитола и 100 мкг фолиевой кислоты), четвертая и пятая (n=6) группы – препарат Габапентин в дозе 300 мг/кг внутривенно за 90 минут до воспроизведения судорог, шестая и седьмая (n=6) группы получали препарат Вальпроат натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно в течение 4 дней. Для определения противосудорожных свойств веществ воспроизводят экспериментальные модели первично-генерализованной эпилепсии, включающие судороги, вызванные электрическим и химическим воздействием [3]. Нами во всех экспериментальных группах была воспроизведена модель судорог введением внутривенно тиосемикарбазида в дозе 28 мг/кг. При этом регистрировалось латентное время до первого судорожного приступа, количество, характер судорог (вздрагивание, манежный бег, клонические судороги, тонико-клонические судороги с боковым положением, тоническая экстензия, тоническая экстензия, заканчивающаяся гибелью), и летальность в течение 90 минут.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что курсовое введение Иноферта в указанной дозе на модели тиосемикарбазидовых судорог достоверно увеличило латентное время до первого судорожного приступа и уменьшило тяжесть судорожных приступов (по признаку «манежный бег») ($p < 0,05$). Летальность животных третьей группы составила 66,7%, тогда как в контрольной (вторая группа) – 100%.

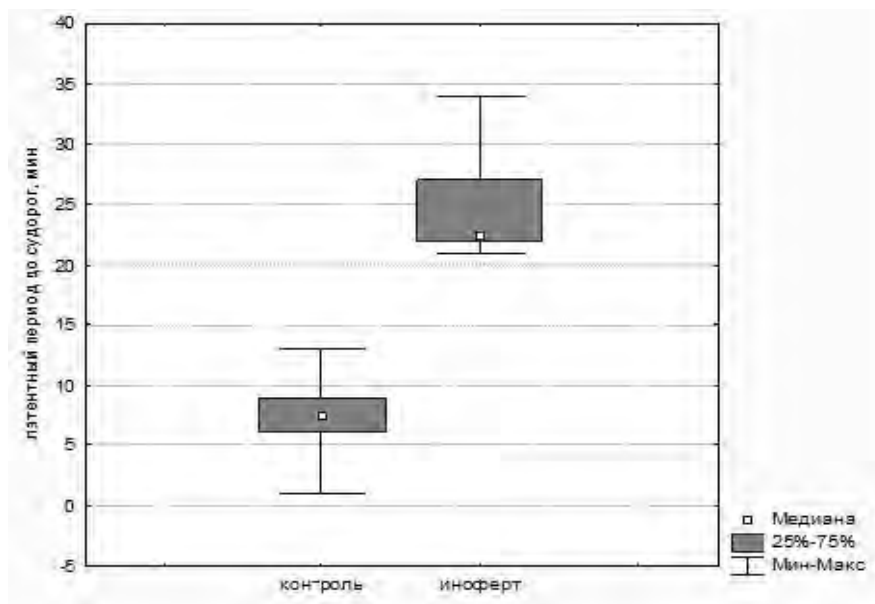


Рис. 1. Сравнительная продолжительность латентного времени до первого судорожного приступа

При оценке тяжести судорожной активности было выявлено, что у животных, которые получали противосудорожный препарат Габапентин в указанной дозе на модели тиосемикарбазидовых судорог достоверно удлинялось латентное время до первого судорожного приступа ($p=0,04$), уменьшалось количество судорожных приступов ($p=0,02$) по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей Вальпроат натрия (рис. 2).

Летальность в этой группе животных составила 0%. Сочетание Иноферта и Габапентина достоверно снизило тяжесть судорожных приступов (по признаку «тоническая экстензия, заканчивающаяся гибелью») ($p=0,02$) по сравнению с контролем (рис. 3). Однако летальность в четвертой группе – 17%.

В группе крыс, которым вводили Вальпроат натрия при оценке тяжести судорог достоверных изменений показателей по сравнению с контролем не наблюдалось. Однако летальность в этой группе составила 83,3%. В группе животных, получавших комбинацию Иноферта и Вальпроата натрия, значимо увеличилось латентное время до первого судорожного приступа по сравнению с контрольной группой ($p=0,003$), группой, получавшей Вальпроат ($p=0,03$), и группой, получавшей Иноферт ($p=0,004$). Летальность животных данной группы составила 50%.

Возникновение первично-генерализованных судорог при введении тиосемикарбазида связано с уменьшением содержания в мозге ГАМК, вследствие торможения активности фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты. Вальпроат натрия, как противоэпилептическое средство, активирует фермент, катализиру-

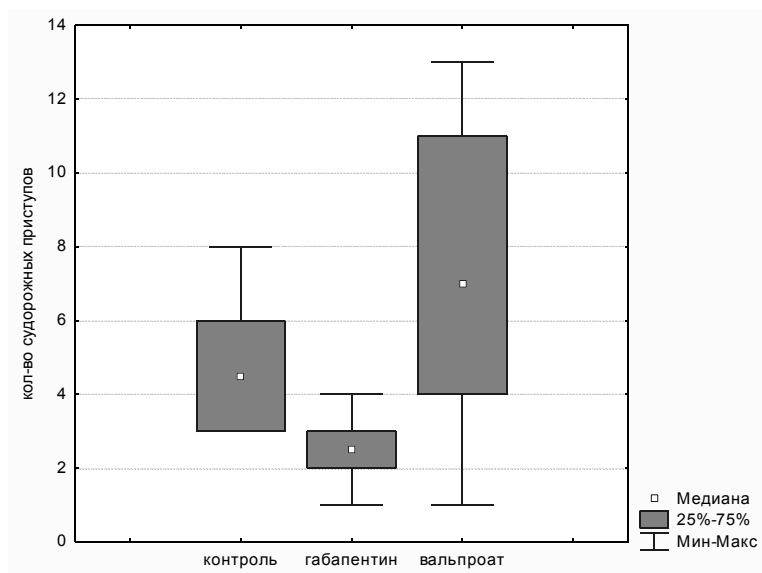


Рис. 2. Уменьшение количества судорожных приступов в группе, получавшей Габапентин, по сравнению с группой, получавшей Вальпроат натрия, и контрольной группой

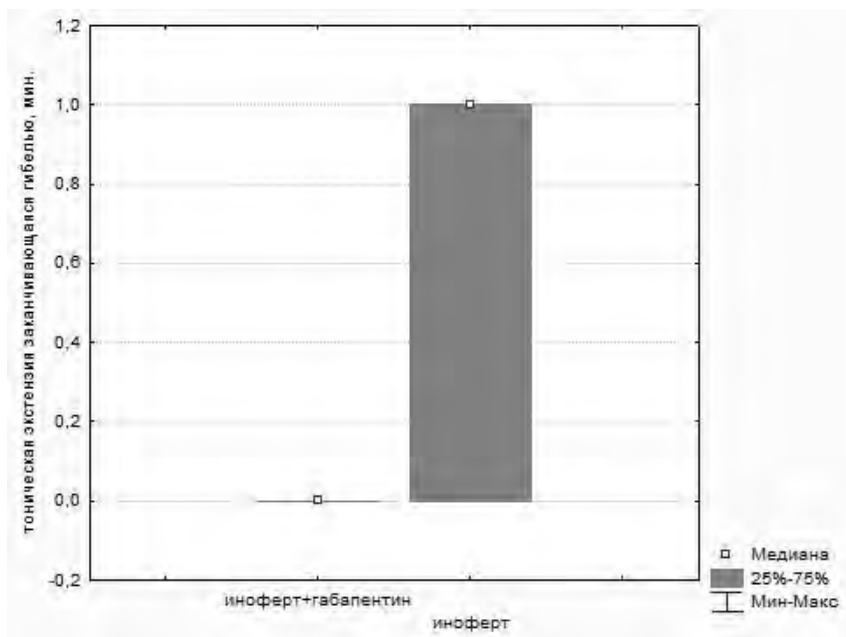


Рис. 3. Уменьшение тяжести судорожных приступов в группе, получавшей Габапентин и Иноферт

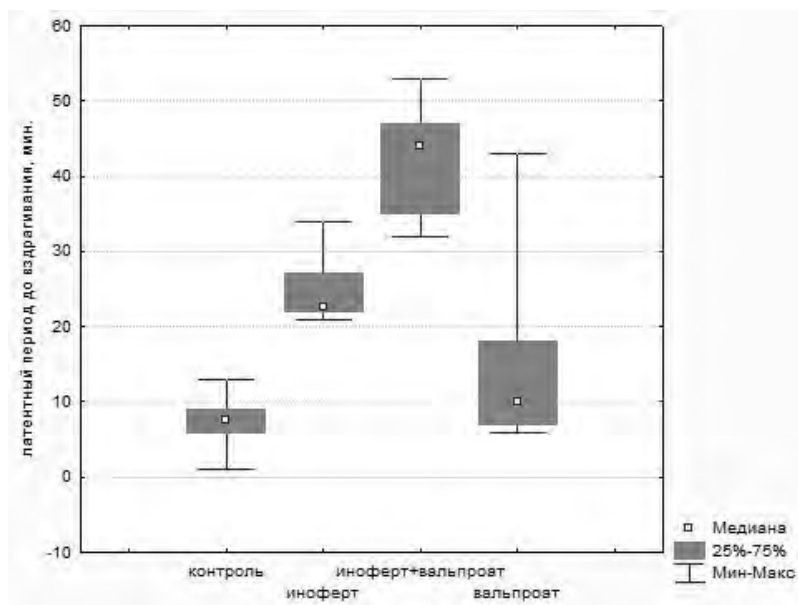


Рис. 4. Сравнительная продолжительность латентного времени до первого судорожного приступа

ющий образование ГАМК, и ингибирует фермент инактивации ГАМК. В итоге вальпроевая кислота способствует значительному накоплению ГАМК в головном мозге. Габапентин – антиконвульсант, используется для лечения эпилепсии, а также нейропатической боли. В терапевтических концентрациях габапентин непосредственно открывает ионные каналы для ионов калия, не связывается с ГАМК, с бензодиазепиновыми, NMDA и глициновыми рецепторами. Однако габапентин обладает способностью усиливать образование ГАМК [1]. Изменение эффективности судорожного вещества и противосудорожных средств под влиянием миоинозитола обусловлено, вероятно, его ГАМК-миметическим действием.

Выводы

Таким образом, Иноферт модулирует эффекты лекарственных средств, обладающих как судорожным, так и противосудорожным действием. Иноферт уменьшает тяжесть и длительность судорог, вызванных тиосемикарбазидом, увеличивает выживаемость животных. Усиливает противосудорожное действие Вальпроата натрия, и в меньшей степени Габапентина, что, вероятно, связано с разными точками приложения действия лекарственных средств.

Литература

1. Венгеровский А.И. Фармакология: Курс лекций: Учебное пособие. - 2012. - 736 с.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Лиманова О.А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины: Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. - 2013. - №3 (28). - С. 4-12.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых лекарственных веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. - 2005. - С.281-289.
4. Holub V.J. Metabolism and function of myoinositol and inositol phospholipids // Annu. Rev. Nutr. - 1986. - V. 6. - P. 563–597.
5. Rapiejko P.J., Northup J.K., Evans T. et al. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-tris-phosphate // Biochem. J. - 1986. - V. 240, No.1. - P. 35-40.



БЕТА-КАТЕНИН В ЭПЕНДИМЕ, ТАНИЦИТАХ И ХАБЕНУЛЯРНЫХ НЕЙРОНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ

Кирик О.В., Назаренкова А.В., Суфиева Д.А.

ФГБУ Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО
РАМН, Санкт-Петербург, Россия
iemmorphol@yandex.ru

Введение

Бета-катенин – белок массой 88 кДа. Впервые был описан в начале 90-х гг. как компонент комплекса клеточной адгезии у млекопитающих. Относится к белкам семейства «armadillo» и включает в себя три домена: N-концевой, центральный и C-концевой домены. Центральный домен является активной областью, которая содержит 12 повторов, состоящих из 42 аминокислотных последовательностей каждый. Эти повторы специализированы для белок-белковых взаимодействий и формируют суперспираль. N-концевой домен содержит консервативную последовательность для связывания с E3-убиквитин лигазой в фосфорилированном состоянии, таким образом, деградация бета-катенина опосредована N-терминальным концом. C-концевой домен отвечает за связывание с ДНК и запуск Wnt сигнального пути [6]. Известно, что бета-катенин выполняет две принципиально разные функции в клетке. Одна из них это участие в образовании таких клеточных контактов, как десмосомы. Он необходим для связи между кадгерином и альфа-катенином. Таким образом, он играет важную роль в поддержании стабильности десмосом. Помимо участия в образовании клеточных контактов, бета-катенин является одним из ключевых компонентов канонического Wnt сигнального пути. При запуске пути изменяется концентрация клеточного бета-катенина и, в конечном счете, контролируются программы генной экспрессии, связанные с определением судьбы клетки и морфогенезом [9, 10].

Целью настоящего исследования являлось изучение экспрессии бета-катенина в эпендиме, таницитах и хабенулярных нейронах головного мозга крысы.

Материалы и методы

Исследовали головной мозг крыс линии Вистар. При содержании и умерщвлении животных руководствовались «Правилами проведения работ с использо-



ванием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г.). Материал фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде (Коржевский Д.Э. и соавт., 2013). Обезвоженные объекты заливали в парафин по общепринятой методике. Для иммуноцитохимического выявления бета-катенина были использованы кроличьи антитела (1:100) (Abcam, Великобритания). После стандартной процедуры депарафинирования и регидратации срезы подвергались тепловому демаскированию в предварительно нагретом до 60°C буфере S1700. Для блокировки эндогенной пероксидазы инкубировали препараты в 3% перекиси водорода в течение 10 мин. После обработки срезов блокирующим раствором Protein block (Spring Bioscience, США) нанесли первичные антитела к бета-катенину и инкубировали в течение 80 мин при 40°C. Для выявления комплекса антиген-антитело обрабатывали препараты реагентом Reaveal HRP-conjugate (Spring Bioscience, США) в течение 25 мин при 27°C. Визуализацию продукта иммуногистохимической реакции проводили при помощи хромогена диаминобензидина (DAB+, Dako, Дания). После проведения реакции часть срезов подкрашивали гематоксилином Джилла.

Результаты и их обсуждение

После проведения иммуногистохимической реакции на всех препаратах были выявлены бета-катенин-иммунопозитивные структуры.

В эпендимоцитах боковых желудочков головного мозга крыс продукт реакции локализуется в области латеральных границ клеток. При этом особенно интенсивная реакция наблюдается в верхней части латеральной границы клеток (рис. 1).

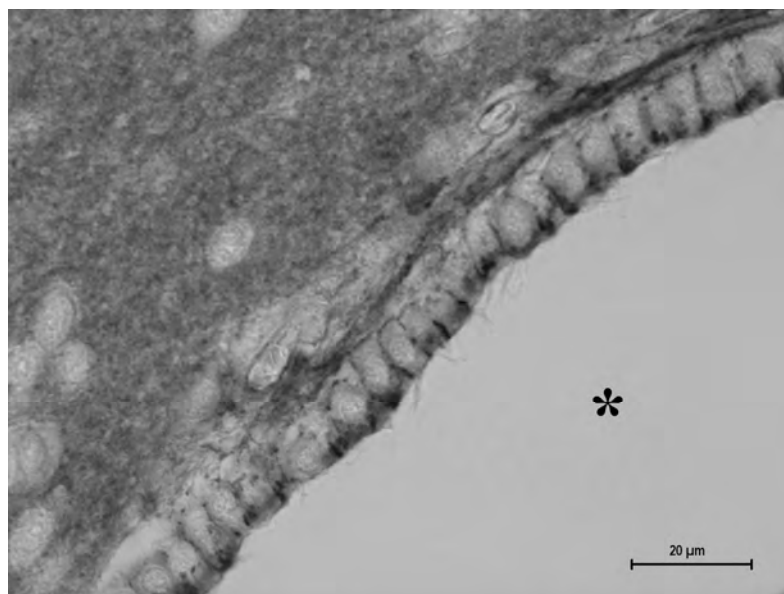


Рис. 1. Эпендима боковых желудочков головного мозга крысы. Иммуногистохимическая реакция на бета-катенин. Звездочкой отмечена полость желудочка.

В таницитах реакция на бета-катенин неравномерная. Реакция в альфа 1, 2 таницитах умеренная и наблюдается в апикальной части клеток. Отростки и тела альфа 1, 2 таницитов не окрашены (рис. 2а). В бета 1, 2 таницитах реакция более интенсивная, чем в альфа 1, 2 таницитах и наблюдается также и на латеральных поверхностях клеток (рис. 2б). Бета-катенин присутствует также и по всей длине отростков бета таницитов. Наиболее интенсивная реакция на белок наблюдается в апикальной части бета 1 таницитов и в расширенных терминалях бета 1, 2 таницитов. В ядрах клеток реакция отсутствует (рис. 2в).

В хабенулярных нейронах интенсивная реакция на бета-катенин наблюдается в ядрах клеток. Этот белок в области клеточных контактов между нейронами ядер поводка отсутствует (рис. 3).

Как известно, бета-катенин является компонентом клеточных контактов – десмосом. Он связывается с цитоплазматическим доменом N-кадгеринов (в нервной ткани) с одной стороны и образует гетеродимеры с альфа-катенином с другой. В свою очередь, альфа-катенин, заякорен на актиновых филаментах. Таким образом, бета-катенин участвует в стабилизации клеточных контактов и, образуя комплекс с альфа-катенином, осуществляет связь кадгеринов с цитоскелетом клетки [9].

В работах, посвященных иммуноцитохимическому выявлению бета-катенина в головном мозге крыс, показано, что бета-катенин в клетках колокализует с альфа-катенином. Они экспрессируются в составе десмосом на латеральных поверхностях клеток эпандимы боковых желудочков головного мозга крыс [Lippoldt A. et al., 1999]. Однако, исследования бета-катенина в стенке боковых желудочков и, в частности, в эпандимоцитах, немногочисленны [4, 3, 2]. Полученные нами результаты демонстрируют умеренную экспрессию бета-катенина на латеральных

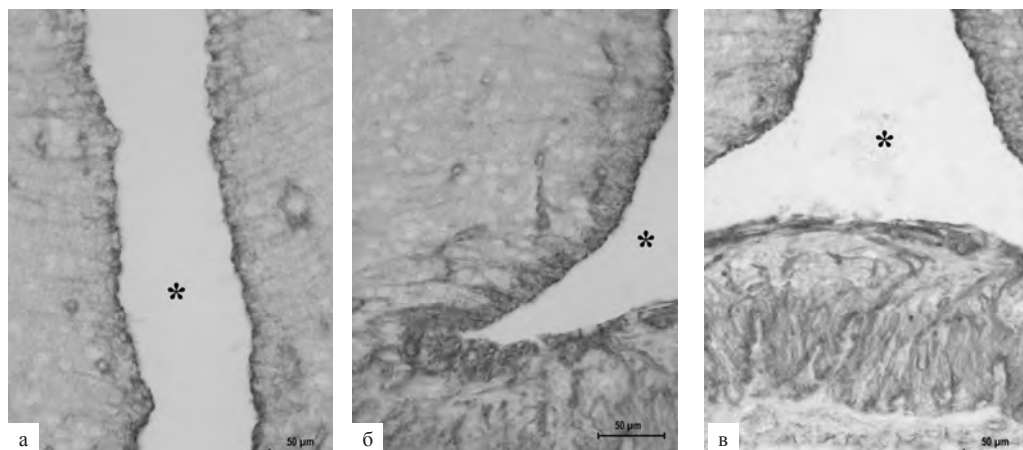


Рис. 2. Танициты третьего желудочка головного мозга крысы. Иммуногистохимическая реакция на бета-катенин. А – альфа 1, 2 танициты; б – бета 1 танициты; в – бета 2 танициты. Звездочкой отмечена полость третьего желудочка

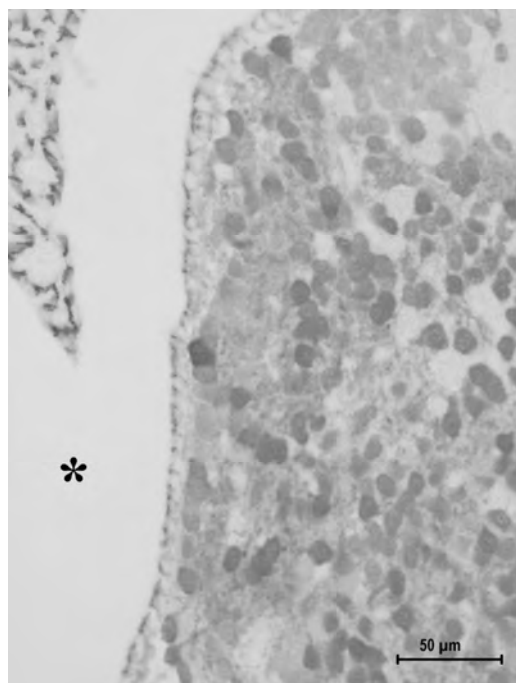


Рис. 3. Нейроны ядер поводка головного мозга крысы. Иммуногистохимическая реакция на бета-катенин. Звездочкой отмечена полость третьего желудочка

поверхностях и сильную экспрессию этого белка в верхне-латеральной части клеток. Это свидетельствует о наличии контактных структур в этих областях.

Исследование десмосом в таницитах было проведено в ряде работ с помощью иммуногистохимической реакции на альфа-катенин. Было показано, что различные субпопуляции таницитов по разному экспрессируют альфа-катенин. Так в бета 1, 2 таницитах реакция на этот белок наблюдалась как в телах, так и по всей длине отростков, в то время как в альфа 2 таницитах реакция была слабой, либо отсутствовала, а в альфа 1 таницитах реакция наблюдалась только в телах клеток [8]. Однако данных, касающихся распределения бета-катенина в таницитах, нами не было обнаружено. В нашей работе было показано, что реакция на бета-катенин в таницитах аналогична таковой на альфа-катенин, за исключением альфа 2 таницитов, демонстрирующих, так же как и альфа 1 танициты, умеренную реакцию на бета-катенин.

Данных литературы о распределении бета-катенина в нейронах ядер поводка нами также не было обнаружено. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, свидетельствуют о том, что в ядрах поводка распределение бета-катенина существенно отличается от такового в эпендимоцитах и таницитах. Здесь этот белок локализуется не в области клеточных контактов, а в ядре. Известно, что помимо участия бета-катенина в формировании клеточных контактов, он также является ключевым элементом в Wnt сигнальном пути. Если Wnt сигнальный путь не активируется, то бета-катенин фосфорилируется гликоген-синтазой-ки-

назой-3 бета (GSK3 β) и подвергается протеосомной деградации. В том случае, если Wnt путь активирован, то GSK3 β ингибируется и бета-катенин не фосфорилируется, и тогда он направляется в ядро, где работает как транскрипционный фактор [5, 7]. Таким образом, можно заключить, что бета-катенин в ядрах поводка выполняет роль именно транскрипционного фактора, а не является компонентом клеточных контактов, как в таницитах и эпендимоцитах.

Выводы

В настоящем исследовании показано различное распределение бета-катенина в клетках глиальной природы (таницитах и эпендимоцитах) и хабенулярных нейронах. Это может свидетельствовать о том, что бета-катенин выполняет в этих структурах неодинаковые функции, а именно: в таницитах и эпендимоцитах он участвует в образовании клеточных контактов, а в ядрах поводка он работает как транскрипционный фактор.

Литература

1. Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Гилерович Е.Г., Петрова Е.С., Кирик О.В., Григорьев И.П. Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора для иммуногистохимических исследований и конфокальной лазерной микроскопии. Морфология. 2013. Т.143. №2. С.81-85.
2. Adachi K., Mirzadeh Z., Sakaguchi M., Yamashita T., Nikolcheva T., Gotoh Y., Peltz G., Gong L., Kawase T., Alvarez-Buylla A., Okano H., Sawamoto K. β -Catenin Signaling Promotes Proliferation of Progenitor Cells in the Adult Mouse Subventricular Zone. *Stem Cells*. 2007. - V.25. - P.2827–2836.
3. Chenn A., Walsh C.A. Regulation of Cerebral Cortical Size by Control of Cell Cycle Exit in Neural Precursors. *Science*. 2002. - V.297. - P.365-369.
4. Lippoldt A., Jansson A., Kniesel U., Andbjør B., Andersson A., Wolburg H., Fuxe K., Haller H. Phorbol ester induced changes in tight and adherens junctions in the choroid plexus epithelium and in the ependymal. *Brain Research*. 2000. - V.854. - P.197–206.
5. Logan C.Y., Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2004. - V.20. - P.781-810.
6. Maguschak K.A., Ressler K.J. The dynamic role of beta-catenin in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2012. - V.62 P. 78-88.
7. Moon R.T., Kohn A.D., De Ferrari G.V., Kaykas A. WNT and beta-catenin signaling: diseases and therapies. *Nat. Rev. Genet.* 2004. - V.5. - P.691-701.
8. Rodriguez E.M., Blazquez J.L., Pastor F.E., Pelaez B., Pena P., Peruzzo B., Amat P. Hypothalamic tanocytes: a key component of brain-endocrine interaction. *Int Rev Cytol.* 2005. - V. 247. - P. 89-164.
9. Valenta T., Hausmann G., Basler K. The many faces and functions of b-catenin. *The EMBO journal*. 2012. - V.31. №12. - P. 2714-2736.
10. Wisniewska M.B. Physiological Role of b-Catenin/TCF Signaling in Neurons of the Adult Brain. *Neurochem Res.* 2013. - V.38. - P. 1114-1155.

ИЗМЕНЕНИЯ В ГЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ СЕНСОМОТОРНОГО ЦЕРЕБРОКОРТЕКСА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Ковтун А.Н. *, Кривонос В.В. *, Макаренко А.Н. **, Черная С.И. ***

*ГВУЗ Переяслав-Хмельницкий государственный педагогический университет
им. Сковороды,

**Киевский Национальный Университет им. Тараса Шевченко,
Переяслав-Хмельницкий, Киев, Украина
Edddry@mail.ru

Введение

Недостаточность мозгового кровообращения – одна из самых распространенных патологий современности, требующая внедрения более эффективных форм помощи больным на ранних стадиях лечения [5]. Лечение больных с острой цереброваскулярной патологией, несмотря на существенные достижения медицинской науки, остается актуальной проблемой. Нет оснований оспаривать высказывания Президента Всемирной Федерации неврологов лорда Волтона: «Инсульт ... остается одним из ведущих расстройств, который убивает и калечит людей».

Недостаточность мозгового кровообращения сопровождается тяжелой нейрональной патологией, в то время как роль глиальных элементов мозга в этом процессе изучена недостаточно. Нормальное функционирования ЦНС и выживание нейронов во многом зависит от сохранения сложной гаммы взаимосвязей между нейронами и глиоцитами. В нейронауке сформировалось устойчивое представление о нервной ткани именно как о нейроглиальной системе, в рамках которой постулируется возможность осуществления нейрональных функций только с участием глиальной составляющей [2]. Однако, современная терапия цереброваскулярных патологий базируется на нейропротекторном подходе, в связи с чем, нейротропная парадигма рассматривает проблему защиты ЦНС только в плоскости нейропротекции, не учитывая глиопротекторный аспект проблемы. Данная парадигма направлена главным образом на защиту нейронов ЦНС, в то время

как реакцию глиоцитов описывают общим термином (глиоз) без детализации и конкретизации особенностей реакции различных типов глиальных клеток на действие патологических факторов ОНМК. В то же время, при развитии нейродегенеративных процессов, в головном мозге при инсульте возникает системная реакция всех клеточных элементов нервной ткани. Замена доминирующего на современном этапе развития теоретического нейропротекторного подхода на системноклеточный анализ, требует разработать новую парадигму лечения заболеваний ЦНС, учитывая функциональное состояние различных типов клеточных образований головного мозга и помогает объективно понять процессы, что протекают в нервной ткани (и клеточных образованиях мозга) в условиях патологии [5, 1].

Цель исследования

Исследование посвящено изучению особенностей глио-глиальных взаимоотношений на основании количественной оценки комплекса и структурных изменений, происходящих в клеточных образованиях сенсомоторной зоны цереброкортекса в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Изучены различия структурного и количественного реагирования глиальных клеток мозга и их взаимозависимости в условиях воспроизведения экспериментальной цереброваскулярной патологии с целью разработки научных подходов к фармакологической коррекции постинсультных состояний. Взаимосвязь между клеточными элементами определяли с помощью инновационных авторских методов исследования клеточных образований мозга – глиальной формулы (ГФ) и глиального индекса количественного (ГИК). Проведен сравнительный анализ нарушений глиального гомеостаза и глио-глиальных взаимоотношений в цереброкортексе животных с экспериментальным первичным и повторным острым геморрагическим инсультом. При этом дополнительно изучались особенности развития исследуемых изменений в сенсомоторном цереброкортексе в ипси- и контралатеральной что к очагу ОНМК больших полушарий головного мозга опытных животных. Предложенные количественные методы исследования клеточных образований головного мозга (ГФ, ГИК) позволили продемонстрировать особенности количественно-качественных нарушений глиального гомеостаза мозга в условиях ОНМК.

Конкретной целью исследования было выявление и установление общего состава и количества различных типов глиоцитов-астроцитов, олигодендроглиоцитов, микроглиоцитов, эпендимоцитов и пирамидных нейронов 3 и 5 слоев сенсомоторной зоны контра- и ипсилатерального полушарий головного мозга животных.

Материалы и методы исследования

Работа была выполнена на 20 белых крысах-самцах линии Вистар, средний вес животных равнялся $225,5 \pm 10,2$ г. В работе использовалась стандартизированная модель интрацеребральной посттравматической аутгеморагии (геморрагического инсульта (ГИ) по объему и степени поражения мозга), с локализацией очага гематомы в области внутренней капсулы. Моделирование ГИ характеризу-

ется минимальным повреждением цереброкортекса, и других отделов мозга [3]. Ограниченное кровоизлияние воспроизводили у наркотизированных животных (10% раствор тиопентала натрия, внутривенно, 60 мг/кг) вследствие механической деструкции ткани мозга в области внутренней капсулы (*capsula interna*, L = 3,5-4,0, H = 6 0; AP = 0,6-1,0) в пределах правого полушария (ипсилатерально по отношению к очагу инсульта). В область внутренней капсулы с помощью стереотаксического прибора (СТМ-3, Россия) вводили мандрен-нож, выполняли 4-6 вращательных движений девиантно отклоненного ножа от оси канюли из последующим введением в зону деструкции 0,12–0,2 мл аутокрови опытного животного. После оперативного вмешательства рану наглухо зашивали полиамидной нитью 10/0 («Ethicon» Шотландия), покровные ткани в области шва обрабатывали 5% спиртовым раствором йода. Опытных животных наблюдали в течение 10-дневного периода после воспроизведения первичного инсульта. Потом опытных животных повторно наркотизировали раствором тиопентала натрия (60 мг/кг внутривенно) и проводили операцию экспериментального воспроизведения повторной интрацеребральной гематомы по предварительной методике. Оперативные вмешательства на животных проводились с соблюдением правил асептики и антисептики. Все животные были разделены на три группы: контрольные (n = 8); животные с первичным острым инсультом (n = 6); и животные с повторным острым геморрагическим инсультом (n = 6). После окончания эксперимента (через 10 дней в обоих случаях) для гистологических исследований отбирались участки сенсомоторной коры больших полушарий головного мозга, фиксировались в 10% нейтральном растворе формалина (pH 7,4) на фосфатном буфере. Фиксированный головной мозг крыс обезжировали в батарее спиртов и заливали в парафин. После этого, получали фронтальные срезы толщиной 6–7 мкм, на санном микротоме МС-2 (Россия), которые прокрашивали растворами гематоксилина, эозина и тионина. Все экспериментальные исследования на животных проводились согласно нормативам Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996).

В срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, или же тионином, в светооптическом микроскопе Micromed XS-5520 (Китай) (общее увеличение 160x (объектив – 10x, окуляр – 16x)), на стандартной площади среза 689000 мкм² исследовали 10 полей зрения.

Установлено, что астроциты при окраске гематоксилин-эозином идентифицировались по звездчатой или веретенообразной форме тела, имели неровный контур, повторяя контуры расположенных рядом нейронов, или нейритов. Клеточные ядра светлые, крупные, овальной формы, содержат слабо выраженное ядрышко и небольшие хроматиновые гранулы. При использовании этой окраски было установлено количественное содержание олигодендроглиозитов, микроглиозитов и эпендимоцитов. Тела олигодендроглиозитов идентифицировались как многоугольные или овальной формы клетки, которые по размерам были меньше, чем тела астроцитов. Цитоплазма в клетках часто представлена узкой полоской вокруг сферического, большого и часто расположенного эксцентрично, ядра. Изредка в ядре встречаются небольшие, мало отграниченные ядрышки. Тела микроглиозитов

небольших размеров, значительно меньшие, чем у астроцитов и олигодендроглиоцитов. Форма тела неправильная: треугольная, веретенообразная, шарообразная. Ядра микроглиоцитов вытянутой или треугольной формы, содержат большие глыбки гетерохроматина. И наконец, эпендимоциты идентифицируются по кубовидной, призматической, или же продолговатой форме. Клетки, содержащие круглые ядра из хроматином и ядрышком. Эпендимоциты образуют эпителиоидный пласт на поверхности отдельных мозговых формирований (цереброкортекс, желудочки мозга).

Различные типы глиальных клеток определяли и подсчитывали с использованием основных дифференциальных критериев: структуры формы ядер и клеточных тел, интенсивности их окраски и характера ядерно-цитоплазматических соотношений (рис. 1).

Таким образом проводилась идентификация отдельных типов глиоцитов. Одновременно мы учитывали следующие морфологические особенности глиальных клеток: по величине ядра клетки глиоцитов можно расположить в следующий ряд: олигодендроциты>астроциты>микроглиоциты; по размерам самих клеточных тел, соответственно: астроциты>олигодендроциты>микроглиоциты. Другая последовательность наблюдается среди этих клеток, учитывая интенсивность прокрашивания клеток гематоксилин-эозином: микроглиоциты> олигодендроциты> астроциты (рис. 1).

Фотографирование клеточных образований мозга проводили цифровой камерой ToprCam SCMOS03000KPA 3.0. (Китай), обработка полученных микрофотографий осуществлялась в графическом редакторе Adobe Photoshop CS6. Для количественной и качественной оценки глиоцитов сенсомоторного цереброкортекса головного мозга использовали предложенные нами системно-клеточные показатели оценки глиальной формулы (ГФ) (количественного (процентного) содержания








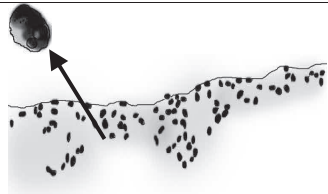
	Астроцит ы	Олигодендроцит ы	Микроглиоцит ы	Епендимоциты
Ядро				
Клеточно е тело				

Рис. 1. Схема формы ядер и клеточных тел различных типов глиоцитов и интенсивность их окраски гематоксилин-эозином

отдельных клеток (астроцитов, олигодендроцитов, микроглиоцитов) по отношению к общему количеству глиоцитов и нейронов), глиальных индексов количественных (ГИК) (отношений количества глиоцитов одного типа к другому): 1) суммы астроцитов к микроглиоцитам, 2) олигодендроглиоцитов к микроглиоцитам, 3) астроцитов к общему количеству олигодендроглиоцитов [5]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами описательной и вариационной статистики, используя программу SPSS Statistics Data Editor. Для описания общих количественных закономерностей в исследуемых группах использовали отдельные статистические показатели (меру центральной тенденции с вычислениям среднего арифметического и меру изменчивости - вычисления стандартного отклонения). Достоверность различий между данными сравнительных контрольной и опытной групп оценивали по U-критерию Манна-Уитни (при $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных сравнительных исследований изменений качественного и количественного глиального гомеостаза сенсомоторного цереброкортекса показали, что клеточные элементы глиальной системы головного мозга в условиях острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу характеризуются определенным, четко выраженным спектром патологических изменений. Результаты свидетельствуют о развитии существенных количественных изменений клеточного состава сенсомоторного цереброкортекса при моделировании ОНМК. Суммарное увеличение количества глиальных клеток при патологии ЦНС обнаружено и рассматривается многими авторами [3]. Кроме определенных количественных изменений, нами были установлены и качественные изменения в условиях ОНМК. Обнаружена взаимосвязанная система межклеточных нарушений соотношения различных типов глиоцитов: количества астроцитов к микроглиоцитам (А/М), олигодендроглиоцитов к микроглиоцитам (О/М), и, наконец, астроцитов к олигодендроцитам (А/О), выраженная в процентах, или в долях от единицы. Полученные результаты стали возможными благодаря применению оригинальных авторских вариантов оценки изменений глиального гомеостаза, получивших название глиальной формулы (ГФ) и глиального индекса количественного (ГИК). Разработка и применение ГФ, ГИК позволили количественно детализировать, и качественно описать характер цитопатологических процессов, происходящих с отдельными типами глиоцитов, и тем самым оценить, объективизировать и детализировать характер мозговых поражений развивающихся при моделировании цереброваскулярной патологии (в частности при геморрагическом инсульте).

Установлено, что у опытных крыс (I), с первичным острым геморрагическим инсультом, в ипсилатеральном очаге геморрагии полушария наблюдалось изменение количества и следовательно «удельного веса» астроцитов, олигодендроцитов и микроглиоцитов. Изменения коснулись также эпендимоцитов, которые вкрывают поверхность цереброкортекса и пирамидных нейронов 3 и 5 слоев сенсомоторной зоны цереброкортекса (табл. 1, 2).

Количество астроглиоцитов инсультного полушария характеризовалось статистически не достоверным уменьшением ($143,50 \pm 62,73$ (12,90%)) в сравнении с соответствующими показателями контралатерального полушария ($218 \pm 143,26$ (18,45%)) и статистически достоверным уменьшением в сравнении с показателями цереброкортеса обоих полушарий мозга интактных крыс ($297,00 \pm 6,16$ (17,85%) и $298,67 \pm 29,11$ (17,88%)). Количество олигодендроглиоцитов достоверно уменьшалось в цереброкортесе инсультного полушария ($393,50 \pm 112,52$ (35,38%)) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария ($546,30 \pm 125,86$ (46,20%)), и достоверно уменьшалось по сравнению с цереброкортесом полушарий мозга интактных крыс ($884,50 \pm 7,91$ (53,12%) и $876,00 \pm 31,64$ (52,42%)). Количество микроглиоцитов достоверно увеличивалось в ипсилате-

Таблица 1

Количественный состав различных типов глиоцитов и пирамидных нейронов сенсомоторного цереброкортеса ипси- и контралатерального полушарий головного мозга крыс в норме [площадь 0,689 мм² (6 отдельных полей зрения)]

Клеточные элементы	Сенсомоторный цереброкортес, контралатеральное полушарие					
	1	2	3	4	5	6
Пирамидные нейроны	20	19	24	23	26	22
Епендимоциты	108	105	113	109	104	102
Астроглиоциты	292	297	303	305	289	296
Олигоглиоциты	874	888	897	879	886	883
Микроглиоциты	476	482	478	493	473	498
	Сенсомоторный цереброкортес, ипсилатеральное полушарие					
	1	2	3	4	5	6
Пирамидные нейроны	18	22	25	21	27	24
Епендимоциты	110	100	106	103	111	107
Астроглиоциты	278	267	306	348	309	284
Олигоглиоциты	905	820	874	864	892	901
Микроглиоциты	530	462	490	502	507	488

Условные обозначения: 1–6 – отдельные 6 полей зрения.

Таблица 2

Изменение количественного состава различных типов глиоцитов и пирамидных нейронов сенсомоторного цереброкортекса ипси- и контралатерального полушарий головного мозга крыс после моделирования острого первичного геморрагического инсульта (ГИ) [площадь 0,689 мм² (10 отдельных полей зрения)]

Клеточные элементы	Сенсомоторный цереброкортекс, контралатеральное полушарие									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пирамидные нейроны	21	31	26	16	58	34	31	26	23	16
Епендимоциты	65	87	81	62	91	86	92	80	66	62
Астроглиоциты	77	118	208	333	529	194	112	209	73	327
Олигоглиоциты	599	701	619	374	400	546	691	628	537	368
Микроглиоциты	367	496	485	363	392	387	473	500	347	369
	Сенсомоторный цереброкортекс, ипсилатеральное полушарие									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пирамидные нейроны	28	4	8	13	17	15	13	17	8	12
Епендимоциты	103	80	101	84	63	74	78	61	103	124
Астроглиоциты	51	51	192	217	119	112	235	138	157	163
Олигоглиоциты	430	613	484	364	255	334	372	229	465	389
Микроглиоциты	644	631	750	478	449	526	471	533	734	537

Условные обозначения: 1–10 – отдельные 10 полей зрения.

ральном полушарии ($575,30 \pm 108,27$ (51,72%)) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария ($417,90 \pm 62,38$ (35,35%)), а также достоверно увеличивалось по сравнению с показателями цереброкортекса обоих полушарий интактных крыс ($483,33 \pm 9,99$ (29,03%) и $496,50 \pm 22,66$ (29,70%)). Показатели количества эпендимоцитов инсультного полушария не достоверно увеличивались ($87,10 \pm 20,10$) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария ($77,20 \pm 12,20$), но имели статистически не достоверное снижение по сравнению с показателями цереброкортекса обоих полушарий мозга интактных крыс ($106,83 \pm 3,97$ и $106,17 \pm 4,16$). И наконец, количество пирамидных нейронов сенсомоторного цереброкортекса достоверно уменьшалось в ипсилатеральном полушарии ($13,50 \pm 6,58$) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария ($28,20 \pm 12,12$), и достоверно уменьшалось по сравнению с показателями цереброкортекса обоих полушарий интактных крыс ($22,33 \pm 2,58$ и $22,83 \pm 3,18$) (табл. 3; рис. 2, 3).

Как при первичном, так и при повторном остром геморрагическом инсульте у подопытных крыс (II) в сенсомоторном цереброкортексе ипсилатерального по-

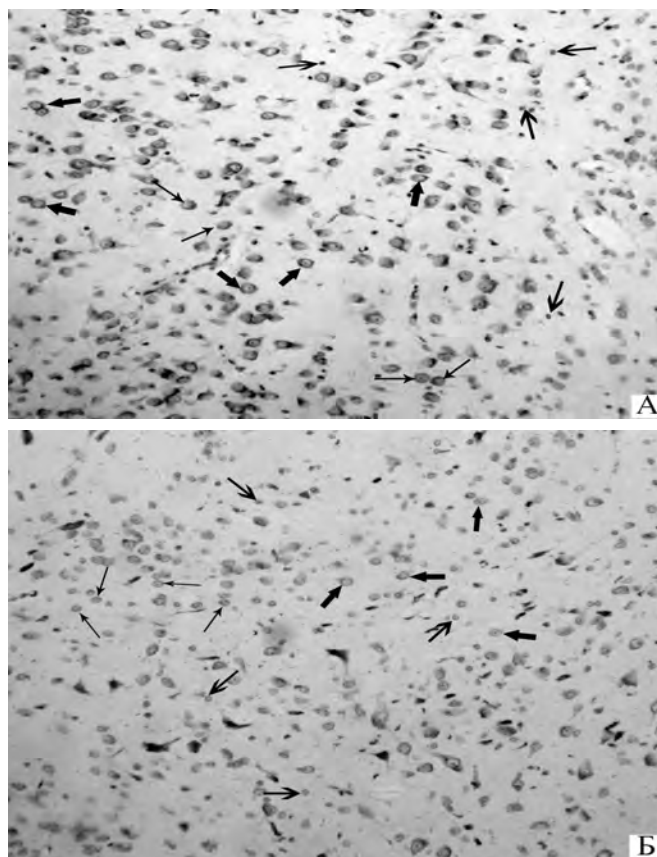


Рис. 2. Гистоструктура сенсомоторного цереброкортекса головного мозга животных в норме.

А – ипсилатеральное полушарие, Б – контралатеральное полушарие.

Стрелками обозначены глиоциты: олигодендроциты \longrightarrow ; астроциты \longrightarrow ; микроглиоциты \longrightarrow . (Окраска по Нислю. Ок. $\times 16$, об. $\times 10$).

лушария также наблюдалось существенное изменение количественного состава и удельного веса популяций астроцитов, олигодендроцитов, микроглиоцитов, а также эпендимоцитов и пирамидных нейронов 3 и 5 слоев неокортекса (табл. 1, 4). При этом, количественное (процентное) содержание астроглиоцитов в цереброкортексе ипсилатерального полушария статистически достоверно значительно снижалось ($171,00 \pm 117,63$ (8,47%)) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария опытных животных ($478,30 \pm 162,13$ (30,83%)), и достоверно снижалось по сравнению с показателями полушарий мозга интактных крыс ($297,00 \pm 6,16$ (17,85%) и $298,67 \pm 29,11$ (17,88%)). Показа-

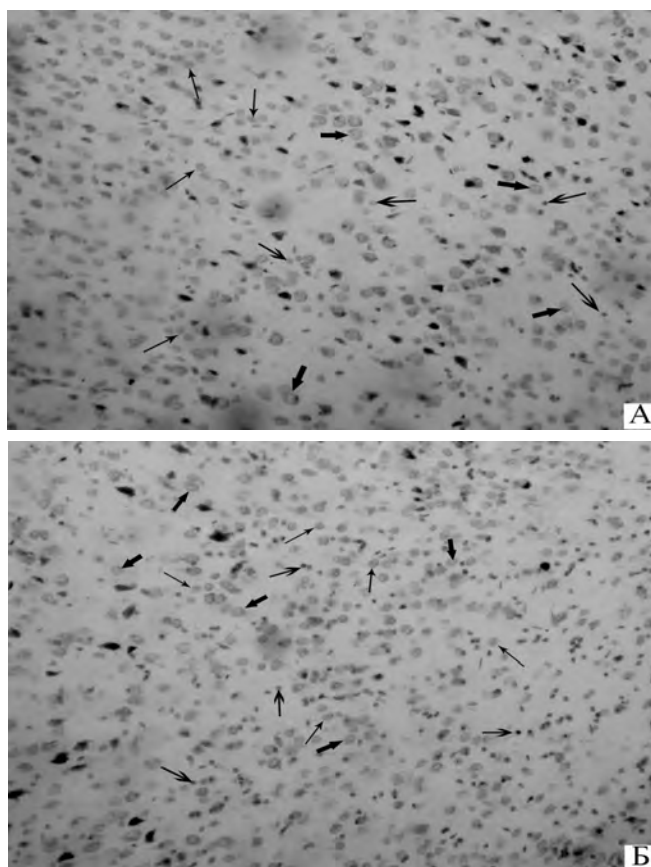


Рис. 3. Нарушение гистоструктуры сенсомоторного цереброкортекса опытных животных с первичным острым геморрагическим инсультом (ГИ).

А – ипсилатеральное полушарие, Б – контралатеральное полушарие.

Стрелками обозначены глиоциты: олигодендроциты \rightarrow ; астроциты \blackrightarrow ; микроглиоциты \blacktriangleright . (Окраска гематоксилин-еозином. Ок. $\times 16$, об. $\times 10$)

тели количества олигодендроцитов сенсомоторного цереброкортекса инсультного полушария достоверно увеличивались ($864,20 \pm 372,21$ (42,76%)) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария ($538,40 \pm 211,85$ (34,70%)), однако имели не достоверное снижение по сравнению с цереброкортексом обоих полушарий мозга интактных крыс ($884,50 \pm 7,91$ (53,12%) и $876,00 \pm 31,64$ (52,42%)). Количество микроглиоцитов ипсилатерального полушария статистически достоверно увеличивалось ($985,50 \pm 206,15$ (48,77%)) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария ($534,70 \pm 166,54$ (34,47%)), и достоверно увеличивалось по сравнению с данными обоих полуша-

рий мозга интактных крыс ($483,33 \pm 9,99$ (29,03%) и $496,50 \pm 22,66$ (29,70%)). Количество эпендимоцитов изучаемого инсультного полушария не достоверно увеличивалось ($155,40 \pm 36,12$) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария ($136,30 \pm 68,26$), но статистически достоверно увеличивалось по сравнению с показателями цереброкортекса обоих полушарий мозга интактных крыс ($106,83 \pm 3,97$ и $106,17 \pm 4,16$). Количество пирамидных нейронов оказалось достоверно уменьшенным в ипсилатеральном полушарии ($33,10 \pm 20,60$) по сравнению с соответствующими показателями контралатерального полушария ($57,40 \pm 21,71$), и не статистически достоверно уменьшенным по сравнению с показателями цереброкортекса обоих полушарий мозга интактных крыс ($22,33 \pm 2,58$ и $22,83 \pm 3,18$) (табл. 3; рис. 2, 4).

Таким образом, при развитии ОНМК глиальная система мозга реагирует активным количественным изменением различных типов глиоцитов. При этом было высказано предположение о том, что происходит и разное нарушение глио-гли-

Таблица 4

Изменение количественного состава различных типов глиоцитов и пирамидных нейронов сенсомоторного цереброкортекса ипси- и контралатерального полушарий головного мозга крыс после моделирования острого повторного инсульта (ГИ+ГИ) [площадь 0,689 мм² (10 отдельных полей зрения)]

Клеточные элементы	Сенсомоторный цереброкортекс, контралатеральное полушарие									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пирамидные нейроны	50	66	61	37	110	42	63	33	61	51
Епендимоциты	290	75	92	130	87	175	96	142	79	197
Астроглиоциты	700	465	354	612	354	220	337	596	472	673
Олигоглиоциты	214	686	643	334	658	860	653	348	657	331
Микроглиоциты	865	385	412	460	663	746	418	463	402	533
	Сенсомоторный цереброкортекс, ипсилатеральное полушарие									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пирамидные нейроны	32	8	16	70	50	43	18	36	50	8
Епендимоциты	207	215	122	125	148	156	119	125	148	189
Астроглиоциты	44	41	210	370	290	227	210	44	218	56
Олигоглиоциты	1153	1420	1280	930	942	964	309	690	370	584
Микроглиоциты	993	1150	1343	816	682	786	1109	997	829	1150

1–10 – отдельные 10 полей зрения.

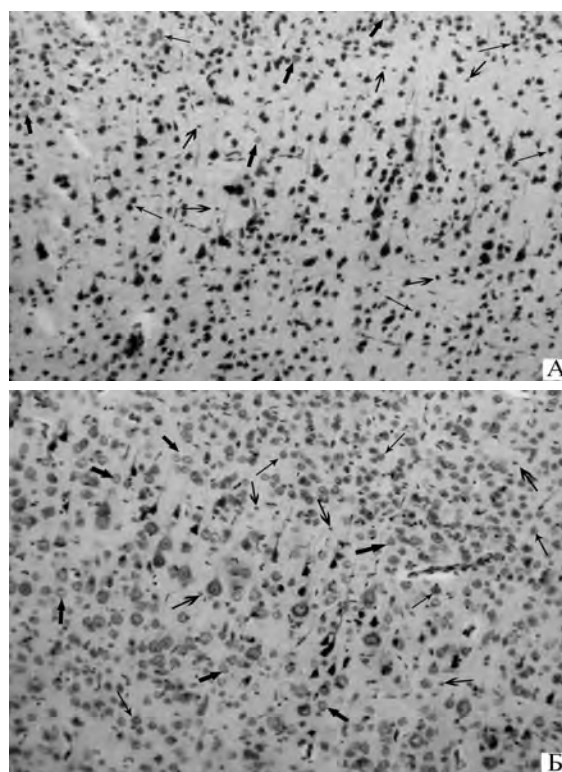


Рис. 4. Нарушение гистоструктуры сенсомоторного цереброкортекса опытных животных с повторным геморрагическим инсультом (ГИ+ГИ). Условные обозначения: А – ипсилатеральное полушарие, Б – контралатеральное полушарие. Стрелками обозначены глиоциты: олигодендроциты \rightarrow ; астроциты \rightarrow ; микроглиоциты \rightarrow . (Окраска гематоксилин-еозином. Ок. $\times 16$, об. $\times 10$)

альных взаимоотношений, что потребовало проведения дополнительных уточняющих исследований. При этом было установлено нарушение в системе взаимоотношений между различными типами глиоцитов. При этом изменения были обнаружены в основных показателях глиального индекса (количественного) цереброкортекса и касались изменений показателей трех типов межклеточных отношений: количества астроцитов к микроглиоцитам, олигодендроглиоцитов к микроглиоцитам, и, наконец, астроцитов к олигодендроцитам у животных с экспериментально воспроизведенной моделью острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу (табл. 5, 6, 7).

У животных с моделью первичного острого геморрагического инсульта наблюдалось нарушение межклеточного количественного соотношения снижения суммы астроцитов к микроглиоцитам (ГИК1), в цереброкортексе инсультного по-

лушария ($0,261 \pm 0,135$ (26,1%)) в сравнении с соответствующими показателями цереброкортекса контралатерального ($0,539 \pm 0,387$ (53,9%)) полушария и обоих полушарий мозга интактных крыс ($0,614 \pm 0,012$ (61,4%) и $0,604 \pm 0,055$ (60,4%)). При этом отмечалось снижение количества олигодендроглиоцитов к микроглиоцитам (ГИК2) в цереброкортексе инсультного полушария ($0,682 \pm 0,143$ (68,2%)) в сравнении с соответствующими показателями цереброкортекса контралатерального ($1,304 \pm 0,227$ (130,4%)) и обоих полушарий мозга интактных крыс ($1,830 \pm 0,044$ (183%) и $1,765 \pm 0,049$ (175,6%)). Незначительное снижение наблюдалось также в соотношении суммы астроцитов к олигодендроглиоцитам (ГИК3) инсультного полушария ($0,400 \pm 0,192$ (40%)) в сравнении с соответствующими показателями контралатерального полушария ($0,471 \pm 0,413$ (47,1%)) и обоих полушарий мозга интактных крыс ($0,335 \pm 0,006$ (33,5%) и $0,343 \pm 0,040$ (34,3%)) (табл. 8).

При воспроизведении повторного острого геморрагического инсульта, наблюдалось резкое снижение соотношения суммы астроцитов к микроглиоцитам (ГИК1) инсультного полушария ($0,194 \pm 0,158$ (19,4%)) в сравнении с соответствующими показателями контралатерального полушария ($0,956 \pm 0,353$ (95,6%)) и обоих полушарий мозга интактных крыс ($0,614 \pm 0,012$ (61,4%) и $0,604 \pm 0,055$ (60,4%)). Кроме этого установлено соотношения суммы олигодендроглиоцитов к микроглиоцитам (ГИК2) в цереброкортексе ипсилатерального очагу ГИ полушария ($0,901 \pm 0,389$ (90,1%)) в сравнении с показателями контралатерального ($1,102 \pm 0,517$ (110,2%)) и обоих полушарий мозга интактных крыс ($1,830 \pm 0,044$ (183%) и $1,765 \pm 0,049$ (175,6%)). Одновременно отмечалось значительное снижение соотношения общей суммы астроцитов к олигодендроглиоцитам (ГИК3) инсульт-

Таблица 5

Качественные межклеточные соотношения глиоцитов сенсомоторного цереброкортекса ипси- и контралатерального полушарий головного мозга крыс в норме [площадь 0,689 мм² (6 отдельных полей зрения)]

ГИК	Сенсомоторный цереброкортекс, контралатеральное полушарие					
	1	2	3	4	5	6
ГИК1 (А/М)	0,613	0,616	0,633	0,618	0,610	0,594
ГИК2 (О/М)	1,836	1,842	1,876	1,782	1,873	1,773
ГИК3 (А/О)	0,334	0,334	0,337	0,346	0,326	0,335
ГИК	Сенсомоторный цереброкортекс, ипсилатеральное полушарие					
	1	2	3	4	5	6
ГИК1 (А/М)	0,524	0,597	0,624	0,693	0,609	0,581
ГИК2 (О/М)	1,707	1,774	1,783	1,721	1,759	1,846
ГИК3 (А/О)	0,307	0,325	0,350	0,420	0,346	0,315

ГИК – глиальный индекс количественный; А – сумма астроглиоцитов; М – сумма микроглиоцитов; О – сумма олигодендроглиоцитов; 1-6 - отдельные 6 полей зрения.

Таблица 6

Качественные изменения межклеточных соотношений глиоцитов сенсомоторного цереброкортекса ипси- и контралатерального полушарий головного мозга крыс после моделирования первичного острого геморрагического инсульта (ГИ) [площадь 0,689 мм² (10 отдельных полей зрения)]

ГИК	Сенсомоторный цереброкортекс, контралатеральное полушарие									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ГИК1 (А/М)	0,209	0,237	0,428	0,917	1,349	0,501	0,236	0,418	0,210	0,888
ГИК2 (О/М)	1,632	1,413	1,276	1,030	1,020	1,410	1,460	1,256	1,547	0,997
ГИК3 (А/О)	0,128	0,168	0,336	0,890	1,322	0,355	0,162	0,332	0,135	0,888
	Сенсомоторный цереброкортекс, ипсилатеральное полушарие									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ГИК1 (А/М)	0,079	0,080	0,256	0,453	0,265	0,212	0,498	0,213	0,258	0,303
ГИК2 (О/М)	0,667	0,971	0,645	0,761	0,567	0,634	0,789	0,429	0,633	0,724
ГИК3 (А/О)	0,118	0,083	0,396	0,596	0,466	0,335	0,631	0,620	0,337	0,419

ГИК – глиальный индекс количественный; А – сумма астроглиоцитов; М – сумма микроглиоцитов; О – сумма олигодендроцитов; 1–10 – отдельные 10 полей зрения.

ного полушария ($0,259 \pm 0,231$ (25,9%)) в сравнении с показателями контралатерального полушария ($1,198 \pm 0,954$ (119,8%)) и обоих полушарий мозга интактных животных ($0,335 \pm 0,006$ (33,5%) и $0,343 \pm 0,040$ (34,3%)) (табл. 8).

Заключение

Впервые проведенный в одном эксперименте сравнительный анализ качественных и количественных нарушений глиального гомеостаза и глио-глиальных взаимоотношений цитоструктурной организации сенсомоторного цереброкортекса животных на фоне ОНМК свидетельствует о резком уменьшении количества и удельного веса субпопуляций глиоцитов. В первую очередь это касается количества астроглиоцитов, олигодендроглиоцитов ипсилатерального очагу ГИ сенсомоторной зоны коры больших полушарий головного мозга в сравнении с соответствующими показателями контралатерального и обоих полушарий головного мозга интактных крыс. Нами обнаружено резкое увеличение количества микроглиоцитов в изучаемом цереброкортексе инсультного полушария в сравнении с соответствующими показателями контралатерального полушария, контра- и ипсилатерального полушарий головного мозга интактных крыс. При моделировании

Таблица 7

Качественные изменения межклеточных соотношений глиоцитов сенсомоторного цереброкортекса ипси- и контралатерального полушарий головного мозга крыс после моделирования повторного острого геморрагического инсульта (ГИ+ГИ) [площадь 0,689 мм² (10 отдельных полей зрения)]

ГИК	Сенсомоторный цереброкортекс, контралатеральное полушарие									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ГИК1 (А/М)	0,809	1,207	0,859	1,330	0,533	0,294	0,806	1,287	1,174	1,262
ГИК2 (О/М)	0,247	1,781	1,560	0,726	0,992	1,152	1,562	0,751	1,634	0,621
ГИК3 (А/О)	3,271	0,677	0,550	1,832	0,537	0,255	0,516	1,712	0,718	1,917
	Сенсомоторный цереброкортекс, ипсилатеральное полушарие									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ГИК1 (А/М)	0,044	0,035	0,156	0,453	0,425	0,288	0,189	0,044	0,262	0,048
ГИК2 (О/М)	1,161	1,234	0,953	1,139	1,381	1,226	0,278	0,692	0,446	0,507
ГИК3 (А/О)	0,038	0,028	0,164	0,397	0,307	0,235	0,679	0,063	0,589	0,095

ГИК – глиальный индекс количественный; А – сумма астроглиоцитов; М – сумма микроглиоцитов; О – сумма олигодендроцитов; 1–10 – отдельные 10 полей зрения.

первичного и повторного острого геморрагического инсульта наблюдается также значительное уменьшение количества и удельного веса субпопуляций астроглиоцитов в цереброкортексе опытного ипсилатерального очагу ГИ полушария в сравнении с соответствующими показателями контралатерального полушария и одновременно увеличение количества данного типа глиоцитов в нем, в сравнении с обоими полушариями мозга интактных крыс. Показатель количества олигодендроцитов инсультного полушария увеличивался в сравнении с соответствующим показателем контралатерального полушария, однако резко снижался в сравнении с таковыми обоих полушарий мозга интактных крыс. И наконец, количество микроглиоцитов в цереброкортексе инсультного полушария резко увеличивалось в сравнении с не только соответствующими показателями контралатерального полушария, но и обоих полушарий мозга интактных крыс.

Нарушение наблюдалось также и во взаимозависимой системе глио-глиальных взаимоотношений, показатели которых явились нарушениям основных показателей глиального индекса количественного в условиях ОНМК. У опытных крыс с моделью первичного острого геморрагического инсульта, наблюдалось снижение индексов ГИК1 (суммы астроцитов к микроглиоцитам), ГИК2 (суммы олигодендроцитов к микроглиоцитам) в цереброкортексе ипсилатерального полушария в сравнении с соответствующими показателями контралатерального полушария, а также обоих полушарий головного мозга интактных крыс. Одновременно

Таблица 8

Качественные и количественные изменения межклеточных соотношений глиоцитов сенсомоторного цереброкортекса ипси- и контралатерального полушарий головного мозга опытных крыс после моделирования первичного (ГИ) и повторного (ГИ+ГИ) острого геморрагического инсульта [площадь поля зрения 0,689 мм² (выборка из 10 полей зрения) (X±SX)]

ГИК	Группа животных					
	Контроль (интактные животные)		Опытная (I) (ГИ)		Опытная (II) (ГИ+ГИ)	
	contra- lateral	ipsi- lateral	contra- lateral	ipsi- lateral	contra- lateral	ipsi- lateral
ГИК1 (А/М)	0,614±0,012 61,4%	0,604±0,055 60,4%	0,539±0,387 53,9%	0,261±0,135 26,1%	0,956±0,353 95,6%	0,194±0,158 19,4%
ГИК2 (О/М)	1,830±0,044 183%	1,765±0,049 175,6%	1,304±0,227 130,4%	0,682±0,143 68,2%	1,102±0,517 110,2%	0,901±0,389 90,1%
ГИК3 (А/О)	0,335±0,006 33,5%	0,343±0,040 34,3%	0,471±0,413 47,1%	0,400±0,192 40%	1,198±0,954 119,8%	0,259±0,231 25,9%

ГИК – глиальный индекс количественный; А – сумма астроглиоцитов; М – сумма микроглиоцитов; О – сумма олигодендроцитов.

отмечалось незначительное снижение ГИК3 (суммы астроцитов к общему количеству олигодендроглиоцитам) в сравнении с соответствующими показателями контралатерального полушария опытных крыс и рост значений обоих полушарий в сравнении с обоими полушариями мозга интактных животных. Более того, у крыс с повторным острым геморрагическим инсультом, наблюдается значительное снижение ГИК1 (суммы астроцитов к микроглиоцитам) цереброкортекса инсультного полушария в сравнении с соответствующими показателями контралатерального и обоих полушарий мозга интактных крыс. При этом отмечалось снижение ГИК2 (суммы олигодендроглиоцитов к микроглиоцитам) ипсилатерального полушария в сравнении с показателями контралатерального и обоих полушарий мозга интактных крыс. И наконец, нами установлено значительное снижение показателя ГИК3 (суммы астроцитов к олигодендроглиоцитам) в сравнении с показателями контралатерального полушария, и одновременно рост значения последней в сравнении с показателем обоих полушарий мозга интактных животных.

Анализ приведенных данных нарушений глиального гомеостаза и глио-глиальных взаимоотношений в сенсомоторном цереброкортексе убедительно свидетельствует о разном уровне резистентности различных типов глиоцитов к действию факторов острого нарушения мозгового кровообращения. Количественные информативные индекс-данные (ГФ, ГИК) показывают, что при моделировании

первичного и повторного острого геморрагического инсульта весьма чувствительными клеточными элементами являются олигодендроциты. Значительно большую резистентность в условиях инсульта обнаружили астроциты и, наконец, наибольшая реактивность к действию факторов лежащих в основе развития ОНМК была продемонстрирована популяцией микроглиоцитов. Таким образом, общий пул глиальных клеток сеномоторного цереброкортекса можно выстроить в следующий ряд резистентности глиоцитов: астроциты>микроглиоциты>олигодендроциты.

Полученные результаты имеют не только важное теоретическое, но и существенное практическое значение для решения проблем выживания, эффективного лечения пациентов и предупреждения развития постинсультных последствий при острой форме цереброваскулярной недостаточности.

Литература

1. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации // Мед. акад. журн. – 2011. - Т. 11, №1. - С. 12-29.
2. Васильев Ю.Г., Берестов Д.С. Гомеостаз и пластичность мозга. – Ижевск : Ижевская ГСХА. – 2011. – 216 с.
3. Думбай В.Н. Структура и функции глии / В.Н. Думбай. - Издательство Южного федерального университета. –Ставрополь, 2007. – С. 4-10.
4. Макаренко А.Н. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных / А.Н. Макаренко, Н.С. Косицин, Н.В. Пасикова, М.М. Свинов // Журнал высшей нервной деятельности. – 2002. – Т. 52 (6). – С. 765-768.
5. Макаренко А.Н., Бибикина В.Н., Терещенко Н.Н., Савосько С.И. Изучение нейро- и глиоглиальных преобразований в клеточных системах головного мозга в норме и при моделировании цереброваскулярной патологии // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14, Випуск 1(45). – С. 100-106.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ И НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ В СПИННОМ МОЗГЕ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

Колос Е.А., Коржевский Д.Э.

ФГБУ Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, Россия
iemmorphol@yandex.ru

Введение

Взаимосвязь нитроксидаергической и холинергической медиаторных систем до настоящего времени является предметом дискуссий. Выявлена моделирующая роль оксида азота (NO) в отношении высвобождения ацетилхолина в периферических холинергических нервных окончаниях [10]. Установлено влияние NO на холинергические клетки головного мозга [12]. С другой стороны, на переживающих срезах спинного мозга крысы показано, что ацетилхолин активирует синтез оксида азота [17]. В большинстве исследований, посвященных изучению распределения холинергических и нитроксидаергических нейронов в спинном мозге позвоночных животных, применяется гистохимическое выявление ферментов НАДФН-диафоразы и ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [7, 11]. В настоящее время более селективным методом идентификации холинергических клеток считается иммуногистохимическая реакция на холинацетилтрансферазу (ХАТ) – фермент, необходимый для синтеза ацетилхолина из холина и ацетилкоэнзима А [13]. Для иммуногистохимического выявления NO-ергических структур применяют реакцию на нитроксидасинтазу (NOS) – фермент, участвующий в синтезе оксида азота в клетках из L-аргинина [2, 18]. Изучение динамики развития ХАТ и NOS-экспрессирующих нейронов в онтогенезе с применением современных иммуногистохимических методов исследования, позволит получить новые данные о взаимодействии нитроксидаергической и холинергической медиаторных систем.

Цель настоящей работы – исследование холинергических и нитроксидаергических структур спинного мозга новорожденных крыс с помощью иммуногистохимического выявления ферментов холинацетилтрансферазы и нитроксидасинтазы.

Материалы и методы

При выполнении работы использовался спинной мозг (СМ) новорожденных крыс Вистар (n=8). Содержание, умерщвление животных, экспериментальные мероприятия осуществляли с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Объектом исследования являлся шейный отдел спинного мозга новорожденных крыс на уровне 3–5 сегмента. Материал фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде в течение суток, обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 5 мкм подготавливали к иммуногистохимическим исследованиям по общепринятой методике. Перед проведением иммуногистохимической реакции на ХАТ и NOS производили тепловое демаскирование антигенов. Для выявления фермента холинацетилтрансферазы использовали первичные козы поликлональные антитела фирмы Chemicon (США) в разведении 1:250 [3]. В качестве вторичных антител использовали кроличьи антикозы биотинилированные антитела фирмы Dako (Дания) в разведении 1:200 и конъюгат стрептавидин-пероксидаза (Spring Bioscience, США). NO-синтазу в клетках СМ выявляли, используя кроличьи поликлональные антитела фирмы Spring Bioscience (США) (кат. номер E3934) в разведении 1:500, а также вторичные антитела «HRP conjugate» из набора Reveal Polyvalent HRP DAB Detection System (Spring Bioscience, США). Визуализацию прореагировавших антител проводили с применением диаминобензидина (DAB+ Dako, Дания). Часть препаратов подкрашивали астровым синим. Исследование и фотографирование полученных препаратов, заключенных в среду Cytoseal 60 (США), производили при помощи микроскопа Leica DM 750 и фотокамеры ICC 50 (Leica, Германия). Для анализа полученных изображений использовали компьютерную программу LAS EZ (Leica, Германия), позволяющую оценить размер клеток. Колокализацию исследуемых ферментов в нейронах определяли на последовательных срезах, позволяющих отследить топографию клеток в СМ.

Результаты и их обсуждение

Анализ препаратов спинного мозга новорожденных крыс показал, что в этот срок в шейном отделе СМ присутствует большое количество ХАТ-содержащих и NOS-содержащих структур.

ХАТ-иммунопозитивные структуры в сером веществе шейного отдела СМ новорожденных крыс располагаются в следующих областях: глубокие слои задних рогов, VI, IX и X пластинки Рекседа. В сером веществе задних рогов (III-V пластинки) обнаружены немногочисленные мелкие (до 16x7 мкм) нейрональные элементы с интенсивной окраской цитоплазмы. В области I-V пластинки выявляются ХАТ-содержащие нервные волокна, которые являются, вероятно, аксонами клеток чувствительного ганглия. ХАТ-экспрессирующие клетки, локализованные в III-V пластинках заднего рога, представляют собой презумптивные холинергические интернейроны, модулирующие болевые сигналы. Это предположение обосновано локализацией системы обработки болевых сигналов в СМ взрослых крыс именно в I-V пластинках задних рогов и сведениями о том, что ацетилхолин в задних рогах

является медиатором контроля боли [15]. Выявленные на первые сутки постнатального развития холинергические структуры задних рогов СМ свидетельствуют о раннем формировании спинальной системы обработки сенсорной информации.

В центральном сером веществе (X пластинка Рекседа) локализуются более крупные иммунопозитивные клетки. Они имеют веретеновидную или округлую форму и достигают размеров 18x14 мкм. Отростки этих клеток также содержат ХАТ и образуют сеть. В промежуточной зоне серого вещества СМ ХАТ-экспрессирующие клетки идентифицированы на границе между VI и VII пластинками Рекседа. Здесь четко определяются крупные (до 30x16 мкм) иммунопозитивные клетки с интенсивно окрашенными толстыми отростками (рис. 1, а).

ХАТ-экспрессирующие клетки передних рогов сгруппированы в области IX пластинки Рекседа. Они представляют собой крупные (от 17x12 до 31x27 мкм) клетки с большим количеством иммунопозитивных отростков, образующих густую сеть. Интенсивность цитоплазматической реакции клеток данной области ниже, чем клеток центрального серого вещества и VI пластинки Рекседа. На телах отдельных клеток IX пластинки определяются ХАТ-иммунопозитивные бутоны аксосоматических синапсов. По-видимому, это формирующиеся крупные холинергические синапсы на мотонейронах СМ, так называемые С-бутоны [19]. Эти контакты формируются между двигательными нейронами передних рогов СМ и холинергическими интернейронами центрального серого вещества, модулирующими активность мотонейронов (рис. 1, б).

Распределение нитроксидергических нейронов спинного мозга новорожденных крыс изучали с помощью иммуногистохимического выявления NOS. В

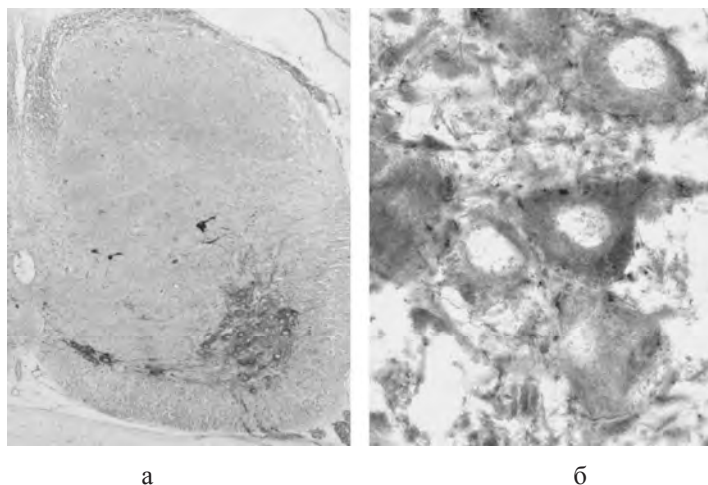


Рис. 1. Холинергические нейроны в СМ новорожденной крысы. а – общий вид; б – мотонейроны передних рогов СМ с ХАТ-иммунопозитивными синаптическими бутонами. Иммуногистохимическая реакция на холинацетилтрансферазу. Ув.:100x (а); 1000x (б)

сером веществе шейного отдела СМ было выявлено несколько областей NOS-иммунореактивности. В задних рогах NOS-содержащие клетки располагаются преимущественно в III-IV пластинках Рекседа. Также несколько мелких иммунопозитивных клеток было обнаружено во II пластинке Рекседа. Нейроны задних рогов, содержащие фермент NO-синтазу, представляют собой мелкие (от 8x4 до 12x6 мкм) округлые, веретеновидные или треугольные клетки с яркоокрашенной цитоплазмой и отростками. Последние образуют сеть. В области X пластинки Рекседа, окружающей центральный канал СМ, экспрессия NOS обнаруживается в цитоплазме большого количества молодых нейронов, достигающих размеров 17x25 мкм, имеющих веретеновидную, реже звездчатую форму. Отростки этих клеток также проявляют позитивную иммуногистохимическую реакцию на NOS и имеют варикозности. Были выявлены отдельные NOS-содержащие клетки, локализующиеся в VII пластинке Рекседа. Эти клетки (от 22x11 до 27x13 мкм) имеют треугольную или звездчатую форму и толстые иммунопозитивные отростки. Следует отметить, что интенсивность окраски цитоплазмы нейронов VII пластинки значительно слабее окраски клеток задних рогов и области центрального канала.

На последовательных серийных срезах было проведено специальное исследование, которое показало, что отдельные клетки в области X пластинки Рекседа содержат одновременно ХАТ и NOS. Это небольшие клетки веретеновидной формы, лежащие вблизи центрального канала (рис. 2).

В настоящее время возможность синтеза одной нервной клеткой нескольких различных нейромедиаторов убедительно доказана в работах зарубежных и отечественных авторов [1, 16]. Показано, что в центральной нервной системе оксид азота может синтезироваться в нейронах различной медиаторной принадлежности. Так, возможность синтезировать NO выявлена в некоторых катехоламинергических нейронах продолговатого мозга рыб [6], холинергических нейронах двухстворчатого моллюска [4], холинергических нейронах головного мозга кошки [16]. Отдельные холинергические нейроны, синтезирующие NO, описаны и в спинном мозге взрослых млекопитающих [11]. Используя современные иммуногистохимические методы исследования и метод анализа последовательных серийных срезов, в настоящем исследовании в СМ новорожденных крыс удалось выявить отдельные клетки, содержащие ХАТ и NOS. Эти данные отличаются от результатов других авторов, которые отмечали колокализацию этих ферментов в нервных клетках только у взрослых животных [11]. Какова функция клеток, содержащих оба медиатора не известно. Следует отметить, что функция оксида азота в структурах спинного мозга не достаточно ясна. Известна вазодилаторная роль оксид азота в мозге [8]. Имеются данные о том, что NO-ергические нейроны могут регулировать пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников в ЦНС [9]. Показано, что оксид азота участвует в спинномозговой обработке боли [14] и в компенсаторных перестройках в центральной нервной системе при повреждениях [5]. Можно предположить, что синтез NO холинергическими нейронами сразу после рождения является компенсаторной или адаптационной реакцией.

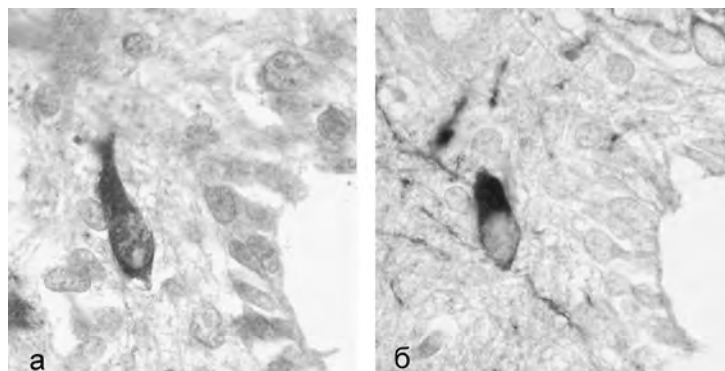


Рис. 2. Колокализация ферментов NO-синтазы и холинацетилтрансферазы в одной клетке в центральном сером веществе СМ новорожденной крысы. Иммуногистохимическая реакция на холинацетилтрансферазу (а) и NO-синтазу (б) на последовательных срезах (5 мкм). Ув.:1000х

Выводы

В настоящем исследовании показано, что в спинном мозге новорожденных крыс ХАТ-иммунопозитивные клетки располагаются как в задних, так и в передних рогах, а также в центральном сером веществе. NOS-содержащие структуры выявлены в задних рогах, X пластинке Рекседа и в промежуточном сером веществе. Распределение изученных клеток сходно с распределением холинергических и нитроксидергических нейронов в шейном отделе спинного мозга у взрослых крыс. Выявленные на первые сутки постнатального развития ХАТ-содержащие и NOS-содержащие структуры задних рогов СМ свидетельствуют о раннем формировании спинальной системы обработки сенсорной информации. Впервые установлено, что в области X пластинки Рекседа у новорожденных крыс имеются холинергические нейроны, содержащие NOS, функция которых не ясна.

Литература

1. Амахин Д.В., Веселкин Н.П. Взаимодействие эффектов нейромедиаторов глицина и ГАМК в центральной нервной системе. Цитология. 2012. Т.54. № 6. С.469-477.
2. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Григорьев И.П., Петрова Е.С., Гилерович Е.Г., Зинькова Н.Н. Иммуноцитохимическое выявление нейрональной NO-синтазы в клетках головного мозга крысы. Морфология. 2007. Т. 132. № 4. С. 77-80.
3. Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Кирик О.В., Зеленкова Н.М., Сухорукова Е.Г. Метод иммуноцитохимического выявления холинергических нейронов в центральной нервной системе лабораторных животных. Морфология. 2013. Т. 144, № 6. С. 69-72.

4. Коцюба Е.П. Локализация NADPH-диафоразы и холинацетилтрансферазы в центральной нервной системе двустворчатого моллюска *Macla Sulcatoria*. Цитология. 2007. Т.49. № 1. С. 49-54.
5. Мотавкин П.А., Дюйзен И.В. Нитроксидергические механизмы формирования боли. Тихоокеанский медицинский журнал. 2003. № 2. С.11-16.
6. Пущина Е.В., Обухов Д.К. NADPH-диафораза, нейрональная NO-синтаза и тирозингидроксилаза в ядрах промежуточного мозга горчачка *Rhodeus Sericeus* (Cyprynidae: Teleostei). Цитология. 2010. Т. 52. № 9. С. 739
7. Bolekova A., Kluchova D., Spakovska T., Dorko F., Lovasova K. Postnatal development of nitreergic and cholinergic structures in rat spinal cord. Arch. Ital. Biol. 2011. - V. 149. № 3. - P. 293-302.
8. Faraci F.M., Brian J.E. 7-Nitroindazole inhibits brain nitric oxide synthase and cerebral vasodilatation in response to N-methyl-D-aspartate. Stroke. 1995. - V. 26. № 11. P. 2172-2175.
9. Gibbs S.M. Regulation of neuronal proliferation and differentiation by nitric oxide. Mol. Neurobiol. 2003. - V. 27. № 2. - P. 107-120.
10. Hryhorenko L.M., Woskowska Z., Fox-Threlkeld J.A. Nitric oxide (NO) inhibits release of acetylcholine from nerves of isolated circular muscle of the canine ileum: relationship to motility and release of nitric oxide // J. Pharmacol Exp. Ther. 1994. - V. 271. № 2. P. 918-926.
11. Kluchová D., Schmidtová K., Rybářová S., Lovášová R., Pomfy M., Plosbová T., Vatlak A. Partial colocalization of NADPH-diaphorase and acetylcholinesterase positivity in spinal cord neurons. Physiol. Res. 2000. - V. 49. - P.151-155.
12. Leonard T.O., Lydic R. Pontine nitric oxide modulates acetylcholine release, rapid eye movement sleep generation, and respiratory rate. The Journal of Neuroscience. 1997. - V.17. № 2. P. 774-785.
13. Matsumoto M., Xie W., Inoue M., Ueda H. Evidence for the tonic inhibition of spinal pain by nicotinic cholinergic transmission through primary afferents. Mol. Pain. 2007. № 3. P. 41-52.
14. Meller S.T., Gebhart G.F. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. Pain. 1993. - V. 52. № 2. P. 127-136.
15. Mesnage B., Gaillard S., Godin A. G. Morphological and functional characterization of cholinergic interneurons in the dorsal horn of the mouse spinal cord // J. Comp. Neurol. 2011. - V. 519. № 16. P. 3139-3158.
16. Scheiner C., Arceneaux R., Guido W., Kratz K., Mize R. Nitric oxide synthase distribution in the cat superior colliculus and co-localization with choline acetyltransferase. J. Chem. Neuroanat. 2000. - V. 18. № 4. - P. 147-159.
17. Xu Z., Tong C., Eisenach J.C. Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. Anesthesiology. 1996. - V.85. № 1. - P. 107-111.
18. Xu M., Ng Y.K., Leong S.K. Neuroprotective and neurodestructive functions of nitric oxide after spinal cord hemisection. Exp. Neurol. 2000. - V. 161. № 2. P. 472-480.
19. Zagoraïou L., Akay T., Martin J.F., Brownstone R.M., Jessell T.M., Miles G.B. A cluster of cholinergic premotor interneurons modulates mouse locomotor activity. Neuron. 2009. - V. 64. № 5. - P. 645-662.

ПОСЛЕДСТВИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА: ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

*Комольцев И.Г., Лёвшина И.П., Новикова М.Р., Степаничев М.Ю.,
Тишкина А.О., Гуляева Н.В.*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия
outaudiofillin@gmail.com

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является широко распространённой медицинской и социальной проблемой в современном мире [9]. Для изучения механизмов повреждения мозга при ЧМТ, регенеративных возможностей, а также исследования успешности проводимой терапии используются различные виды животных моделей [8]. Наиболее распространённой моделью ЧМТ является модель латерального гидродинамического удара (жидкостно-перкуSSIONной травмы мозга). Модель отличается возможностью широко варьировать силу удара, тем самым вызывая повреждения мозга различной степени тяжести, и высокой воспроизводимостью результатов [7].

Основными первичными последствиями травмы при латеральном гидродинамическом ударе являются формирование интрапаренхиматозных геморрагий, повреждение гематоэнцефалического барьера и острая неспецифическая гибель нейронов. Вторичными (отсроченными) изменениями считают комплекс биомеханических, структурных и молекулярных изменений, происходящих в результате первичного повреждения. К таковым относятся: воспаление, эксайтотоксичность и нейродегенерация. Репаративные процессы включают в себя нейро-, глио- и ангиогенез [6, 10].

Цель работы – исследование гистологических изменений в результате черепно-мозговой травмы у крыс разного возраста.

Материалы и методы

Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар (питомник Столбовая). Крысы были поделены на две разновозрастные группы: группа 1 – 8 подопытных,

2 ложнооперированных и 3 контрольных крысы (возраст 12 мес. в начале эксперимента) и группа 2 – 5 подопытных, 2 ложнооперированных и 2 контрольных крысы (возраст 24 мес. в начале эксперимента). Масса крыс группы 1 – 355-467 г, группы 2 – 430-627 г.

Гидродинамический удар

Для моделирования ЧМТ была использована широко применяемая методика гидродинамического удара [4]. Сила удара подобрана по данным литературы и в ходе предварительного пилотного эксперимента на 15 животных (данные не представлены).

Трепанация черепа проведена под хлоралгидратным наркозом (395 мг/кг внутривенно). Диаметр отверстия в правой теменной кости – 3 мм. Отверстие располагалось на 3 мм каудальнее брегмы и на 3 мм латеральные срединной линии. Для присоединения к прибору к краю трепанационного отверстия с помощью цианоакрилатного клея (LoctiteTakPak 454) была приклеена головка инъекционной иглы типа Люэр и зацементирована стоматологическим материалом (акродент). Условием успешной операции была сохранность твердой мозговой оболочки.

Морфология

Через 7 дней после гидродинамического удара для гистологического и иммуногистохимического анализа мозг фиксировали интракардиальной перфузией 4% раствора параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4). Для анализа использовали фронтальные вибротомные срезы толщиной 50 мкм с интервалом в 600 мкм. Срезы окрашивались крезилвиолетом по методу Ниссля, оценка проводилась с использованием микроскопа Leica DM6000 B (Leica Microsystems). Маркером астроглии являлся глиальный фибриллярный кислый белок промежуточных филаментов (GFAP; разведение антител 1:500, производитель ДАКО, Дания). Проявление окрашивания проводили с использованием 3,3'-диаминобензидина. Оценка площади повреждения осуществлялась вручную с микрофотографий срезов при помощи программы ImageJ.

Ход эксперимента

У крыс группы 1 при помощи латерального гидродинамического удара была смоделирована ЧМТ различной степени тяжести: средней (2-2,27 атм., 3 крысы) и тяжёлой (3-3,37 атм., 5 крыс). Гидродинамический удар проводился через 2-3 ч после трепанации и выхода крыс из наркоза. В качестве контроля были использованы 2 ложнооперированные крысы, для которых процедура отличалась только отсутствием нанесения гидродинамического удара, и 3 интактные крысы.

У крыс группы 2 при помощи латерального гидродинамического удара была смоделирована тяжёлая (3-3,37 атм., 5 крыс) ЧМТ. Травма наносилась через сутки после трепанационной краниотомии. В качестве контроля были использованы 2 ложнооперированные и 2 интактные крысы.

Результаты и их обсуждение

Группа 1

На срезах мозга в полушарии, ипсилатеральной травме, в коре были выделены две зоны: (1) зона прямого повреждения соответствовала области непосредственного контакта столба жидкости с твёрдой мозговой оболочкой крысы при латеральном гидродинамическом ударе и (2) зона отдалённого повреждения – располагалась в удалении от зоны прямого повреждения и была отделена от последней неизменённой нервной тканью.

Характеристика зоны прямого повреждения:

1. Астроцитарный глиоз в данной области по срезам мозга выявлялся у 6 из 8 животных при окраске на GFAP (фото 1), и отсутствовал у ложнооперированных и контрольных животных. Глиоз наиболее выражен в 1-4 слоях коры на срезах, взятых из области каудальнее брегмы на 3 мм (первичная соматосенсорная кора, первичная моторная кора) с тенденцией к уменьшению площади и снижению интенсивности глиоза как ростральнее, так и каудальнее этой точки для сильного удара (больше 2,5 атм.), но не для слабого (рис. 1А). Таким образом, очаг имел форму, схожую с транспанационным отверстием с центром в точке, каудальнее брегмы на 3 мм.

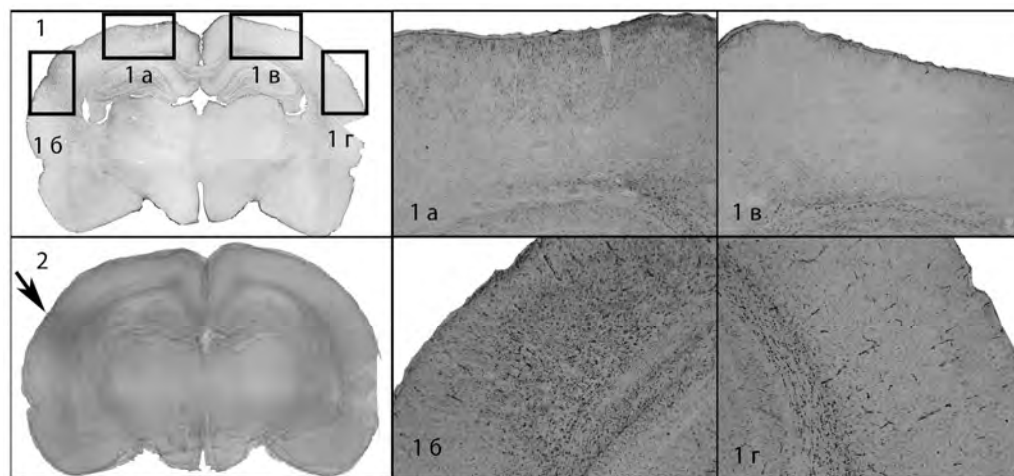


Фото 1. Зоны прямого и отдалённого повреждения после ЧМТ у крыс группы 1
1 – срез мозга крысы на уровне 3,5 мм каудальнее брегмы, окраска на GFAP. 1 а – зона прямого повреждения; виден поверхностный глиоз 1-3 слоёв коры в форме треугольника обращённого основанием к оболочкам головного мозга; глиоз симметричной зоны контралатерального полушария отсутствует (1 в). 1 б – зона отдалённого повреждения; виден выраженный глиоз всех слоёв коры, отсутствующий в симметричной зоне контралатерального полушария (1г). 2 - Результат наложения срезов мозга 8 крыс группы 1 на уровне 3,5 мм каудальнее брегмы, окраска на GFAP. Зона отдалённого повреждения в виде затемнения в коре ипсилатерального полушария показана стрелкой

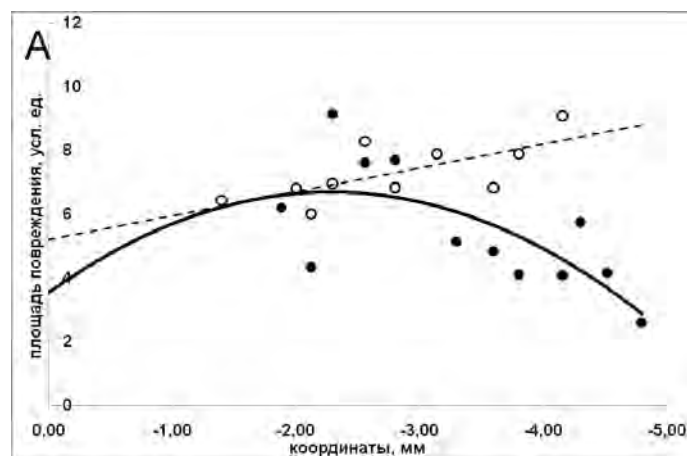


Рис. 1. Пространственная характеристика зон прямого и отдалённого повреждений. Графики зависимости площади прямого (А) и отдалённого (Б) повреждения в условных единицах от координаты относительно брегмы при разной силе удара. Черные кружки и сплошная линия тренда – сильный удар (больше 2,5 атм.), белые кружки и пунктирная линия тренда – слабый удар (меньше 2,5 атм.)

2. Выраженные изменения нейронов, выявляемые при окрашивании срезов по методу Ниссля, в данной области отсутствовали.

Характеристика зоны отдалённого повреждения

1. Астроцитарный глиоз выявлялся при окраске срезов мозга на GFAP у 8 из 8 животных (фото 1). Зона расположена в латеральных отделах 1-6 слоёв коры (первичная соматосенсорная зона, слуховая кора, зрительная кора, некоторые ассоциативные зоны) с тенденцией к увеличению площади и интенсивности в каудальном направлении для слабого удара, но не для сильного (рис. 1Б). Таким образом, зона отдалённого повреждения расположена вентральнее, латеральнее и каудальнее зоны прямого повреждения.

2. Морфологические изменения (табл. 1) в коре в зоне отдалённого повреждения, выявляемые при окраске по методу Ниссля, зависели от силы удара (фото 2, рис. 2).

3. На срезах мозга у 3 из 6 животных между зонами имелся слой ткани с неизменной астроглией; у 3 из 6 животных зоны глиоза были визуально различимы, но соединены полосой поверхностного глиоза по 1-3 слоям коры.

4. На срезах мозга 8 животных не было выявлено четкой зависимости от силы удара площади или интенсивности глиоза отдельно в каждой зоне или суммарно в обеих зонах.

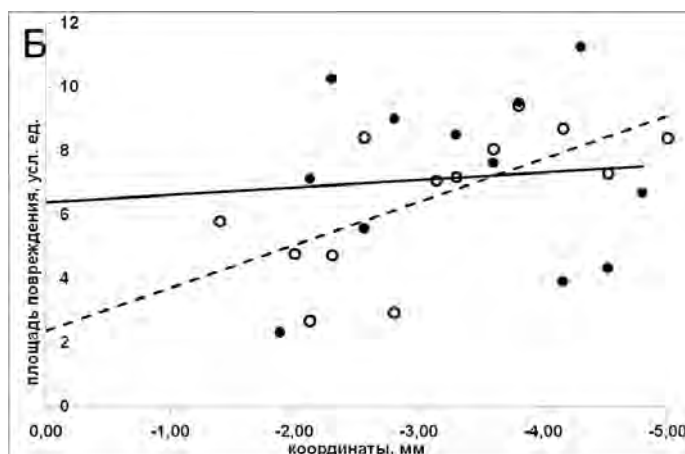


Рис. 2. Зависимость степени повреждения от силы удара в отдалённой зоне в коре больших полушарий крыс группы 1.

Показана зависимость степени повреждения (ось ординат, баллы) от силы гидродинамического удара (ось абсцисс, атм.) для крыс группы 1

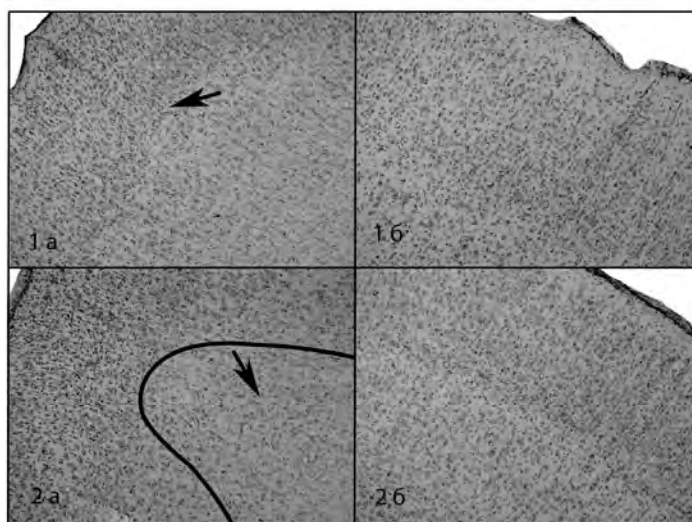


Фото 2. Зона отдалённого повреждения коры мозга крыс группы 1

Окраска по методу Ниссля. 1 а – зона отдалённого повреждения в 1–2 балла. Увеличение числа ядер глиальных клеток в 2–4 слоях коры (показано стрелкой) по сравнению с симметричной зоной контралатерального полушария (1 б). 2 а – зона отдалённого повреждения в 4 балла. Значительно увеличено количество ядер глиальных клеток в поверхностных слоях коры, в ниже расположенных слоях – зона некроза (обведена, показана стрелкой); подобные изменения отсутствуют в контралатеральном полушарии (2 б)

Таблица 1

Оценка степени повреждения коры мозга крыс при окраске по методу Ниссля

1 балл	Незначительный глиоз в очаге поражения
2 балла	Визуально нечёткое разделение коры на 6 слоёв в очаге поражения из-за глиоза, истончение 1 слоя коры до 50%, ишемические нейроны в очаге поражения, увеличенное количество клеток-сателлитов и микроглии
3 балла	Визуально слои коры неразличимы из-за выраженного глиоза, истончение 1 слоя коры до 50%, ишемические нейроны в очаге поражения увеличенное количество клеток-сателлитов и микроглии.
4 балла	Имеется светлая область некроза с непрокрашенными мембранами и ядрами нейронов, глией

На срезах мозга у 6 из 8 крыс наблюдался глиоз гиппокампа (поля CA1, CA3, зубчатая извилина), мозолистого тела, у 4 из 8 – таламуса и скорлупы. У 4 из 8 наблюдается расширение латерального и третьего желудочков. У 3 из 8 крыс присутствовали пулы ишемических нейронов в зубчатой извилине гиппокампа и отсутствовали у всех ложноперирированных и контрольных крыс.

Группа 2

Для всех крыс этой группы, включая контрольных, характерно наличие негрубых изменений в виде пулов ишемических нейронов (вероятно, располагающихся по ходу сосудов), общее увеличение числа глиальных клеток, диффузное наличие мелких зон «просветления» при окраске на GFAP, а также отложение зёрен липофусцина во внеклеточном пространстве.

Последствия тяжёлой ЧМТ у крыс группы 2 значительно отличались по гистологической картине от результатов у животных группы 1. Аналогичные зоны прямого и отдалённого повреждения у крыс группы 2 обладали другой структурой астроцитарного глиоза: клетки были расположены редко, с зонами «просветления», отсутствовала астроглия вдоль крупных сосудов. Кроме того, были выявлены значительные диффузные повреждения в обоих полушариях в коре (фото 4) и гиппокампе.

1. В зоне прямого повреждения мозга у всех животных присутствовал выраженный поверхностный глиоз с очагами «просветления», в которых астроглия отсутствовала (фото 3: 1б, 2а). Невыраженная активация астроглии в этой зоне наблюдалась у ложноперирированных крыс и отсутствовала у контрольных животных. Выявлялось увеличенное число ишемических нейронов. Зона прямого повреждения у крыс группы 2 обладала в целом теми же пространственными характеристиками, что и зона прямого повреждения у крыс группы 1.

2. Повреждение в отдалённой зоне присутствовало у 4 из 5 животных с ЧМТ и отсутствовало у контрольных крыс. В этой зоне имелись очаги ишемии; число глиальных клеток незначительно увеличено (повреждение в 1-2 балла по табл. 1). Наблюдался неравномерный глиоз с зонами «просветления» (фото 3: 1а и 2а). Отсутствовала зона некроза, характерная для тяжёлой ЧМТ у крыс группы 1.

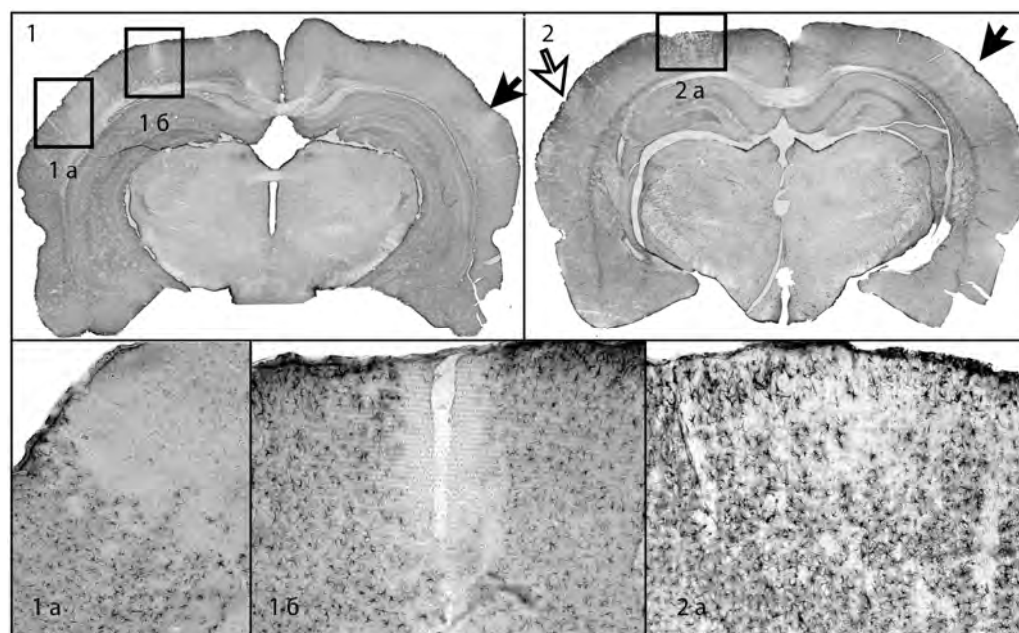


Фото 3. Последствия ЧМТ у крыс группы 2

1 – окраска на GFAP, срез на уровне 4,8 мм каудальнее брегмы с выраженными изменениями в зоне прямого повреждения (1 б) с «отползанием» астроглии от крупного сосуда (аналогичная зона с сосудом меньшего калибра в контралатеральном полушарии показана стрелкой), и в зоне отдалённого повреждения (1 а), с очаговым отсутствием астроглии в виде «просветления». 2 – окраска на GFAP, срез на уровне 4,5 мм каудальнее брегмы с выраженными диффузными повреждениями (в ипсилатеральном полушарии показана белой стрелкой, в контралатеральном – чёрной) и очаговыми «просветлениями» в зоне прямого повреждения (2 а)

3. Диффузное повреждение мозга (многочисленные пулы ишемических нейронов, «отползание» астроглии от сосудов) выражено в обоих полушариях у всех крыс с ЧМТ и отсутствовало у контрольных животных.

4. Повреждение гиппокампа в виде пулов ишемических нейронов гранулярного слоя зубчатой извилины и пирамидного слоя СА1 было выявлено у большинства крыс (4 из 5) с ЧМТ и у ложнооперированных животных в обоих полушариях, и отсутствовало у контрольных животных.

При обсуждении полученных результатов, прежде всего, необходимо подчеркнуть, что последствием гидродинамического удара является возникновение двух зон повреждений в ипсилатеральном полушарии. Вероятно, формирование различных по локализации и морфологии зон связано с различными биомеханизмами травмы.

Происхождение первой зоны непосредственно под трепанационным отверстием связано, очевидно, с определённым видом деформации - компрессией мозговой ткани под действием гидродинамического удара. Как показано на срезах, этот очаг фактически повторяет форму трепанационного отверстия, причём область наибольших повреждений располагается под центром отверстия, что, скорее всего, соответствует зоне наибольшей компрессии.

Во второй зоне, вероятно, происходит другой вид деформации – смещение слоёв мозговой ткани относительно друг друга. Этим объясняется локализация очага – области наибольшего повреждения располагаются каудальнее и латеральнее зоны прямого повреждения, то есть на границе нормальной и «компрессированной» нервной ткани. Интересно, что именно в области отдалённого повреждения наблюдают выраженные кровоизлияния [5]. Описанные изменения сопровождаются отеком и, в дальнейшем, образованием очагов коагуляционного некроза [3], что также было показано и для модели гидравлического удара.

Как первый, так и второй очаг могут привести к образованию источников судорожных разрядов в течение первых 10 дней после ЧМТ с дальнейшей трансформацией в эпилепсию. Как известно, геморрагический инсульт является одной из основных причин судорожных приступов и эпилепсии у лиц пожилого возраста [1].

В эксперименте были использованы крысы двух возрастов. В мозге контрольных крыс в возрасте 24 месяцев обнаружен умеренный глиоз, некоторое число гипоксических нейронов и зон «просветления». Это может быть обусловлено прижизненными нарушениями микроциркуляции. У крыс этой группы гистологические последствия ЧМТ более диффузны, что может быть связано со сниженной реактивностью, а также с «наложением» на сопутствующую возрастную патологию мозга.

Не исключено, что сосудистая система мозга крыс линии Вистар крайне ранима и обладает местной неустойчивостью к внешним воздействиям. Из линии Вистар была выведена линия крыс Крушинского–Молодкиной с генетической формой аудиогенных судорог. У крыс этой линии на сильные звуки развивается судорожный припадок, а при морфологическом исследовании мозга обнаруживаются множественные внутримозговые кровоизлияния. Показано, что 10–15% крыс линии Вистар обладают латентной аудиогенностью [2]. Это ограничивает использование крыс Вистар в длительных хронических экспериментах, не предусматривающих специальную задачу исследования эпилепсии.

Выводы

1 Гидродинамический удар у крыс в возрасте 12 мес. вызывает формирование двух очагов повреждения в коре ипсилатерального полушария. Повреждение зависит от силы удара и характеризуется изменениями в морфологии нейронов и формированием однородного астроглиального рубца.

2. У крыс в возрасте 24 мес. преобладает диффузное повреждение с очаговыми пулами ишемических нейронов по ходу сосудов, «отползанием» астроглии от сосудов с формированием неоднородного астроглиального рубца и слабой реакцией со стороны нейронов.

Литература

1. Гехт А.Б. и др. Эпилепсия у больных инсультом и черепно-мозговой травмой. Современная эпилептология. М. 2011. С.243-251.
2. Крушинский Л.В. Эволюционно-генетические аспекты поведения. М.: Наука. 1991. 259с.
3. Снесарев П.Е. Общая гистопатология мозговой травмы. М. Медгиз. 1946. С.21-34.
4. Alder J. Lateral fluid percussion: model of traumatic brain injury in mice // J Vis Exp. 2011. - V. 22. № 54.
5. Cortez S.C., McIntosh T.K., Noble L.J. Experimental fluid percussion brain injury: vascular disruption and neuronal and glial alterations // Brain Res. 1989. - V. 482. № 2. - P. 271-282.
6. LaPlaca M.C., Simon C.M., Prado G.R., Cullen D.K. CNS injury biomechanics and experimental models // Prog. Brain Res. 2007. - V.161. - P.13-26.
7. McIntosh T.K. et al. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model. Neuroscience. 1989. - V.28. № 1. - P. 233-244.
8. O'Connor W.T., Smyth A., Gilchrist M.D. Animal models of traumatic brain injury: a critical evaluation // Pharmacol Ther. 2011. - V.130. № 2. - P.106-113.
9. Reilly P. The impact of neurotrauma on society: an international perspective // Prog. Brain Res. 2007. - V.161. - P. 3-9.
10. Thompson H.J. et al. Lateral fluid percussion brain injury: a 15-year review and evaluation // J Neurotrauma. 2005. - V.22. № 1. - P. 42-75.



ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ, ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Комягина И.В., Беляков К.М.

ГБУЗ НО Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко,
Нижний Новгород, Россия
ipospelova@mail.ru и kirmih@mail.ru

Введение

Течение сахарного диабета сопровождается поражением периферической нервной системы примерно в 15–20% случаев, а при длительности диабета более 20 лет этот показатель увеличивается до 30–50%. При применении электрофизиологических методов исследования этот показатель может возрасти до 70–90%. Таким образом, диагностика диабетической полиневропатии является актуальной проблемой современной медицины.

В патогенезе данного вида полиневропатий играют роль несколько механизмов: активация сорбитолового пути метаболизма глюкозы и фруктозы в нервных волокнах, что ведет к их набуханию и отеку; дефицит α -миоинозитола; гликозилирование белков нервных волокон; эндоневральная микроангиопатия; аутоимунные реакции. Все это приводит к постепенной дегенерации аксонов с последующей вторичной демиелинизацией и прогрессированию симптомов заболевания.

Стандартное обследование при постановке диагноза диабетической полиневропатии включает в себя: сбор жалоб пациента и анамнез, данные неврологического обследования, лабораторные анализы (уровень компенсации сахарного диабета), результаты электронейромиографии.

В данной работе показаны возможности предложенного нами нового метода диагностики диабетических полиневропатий – ультрасонографии периферических нервов.

Пациенты и методы

Нами обследовано 35 пациентов с диабетической полиневропатией периферических нервов в возрасте от 39 до 71 года, из них 10 человек (29%) – с вегетативно-



сенсорной полиневропатией, а 25 человек (71%) – с моторно-сенсорно-вегетативной полиневропатией. Все больные прошли клиническое обследование (неврологический статус), электронейромиографию, ультразвуковое исследование обоих срединных и большеберцовых нервов. Контрольную группу составили 25 человек без клинических признаков заболеваний периферической нервной системы.

Электронейромиографическая диагностика выполнялась на компьютеризированном диагностическом комплексе НЕЙРО МВП-4. Исследовались моторные, сенсорные и симпатические порции срединных нервов, моторные и симпатические порции большеберцовых нервов, икроножные нервы. Оценивались следующие показатели: амплитуда М-ответов, потенциалов действия и вызванного кожного симпатического потенциала, скорость распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам, терминальная латентность вызванного кожного симпатического потенциала.

Ультрасонография проводилась на аппаратах: iE33 (Philips, Нидерланды), широкополосным линейным датчиком 3–11 МГц и DC-7 (Mindray, Китай) линейным датчиком 4–10 МГц с использованием серошкальной визуализации, цветового доплеровского картирования, энергетического доплеровского картирования.

По данным ультразвукового исследования оценивались размеры и площадь нервов в поперечном сечении, четкость контуров, эхогенность, дифференцировка нервных волокон, наличие кровотока. Измерения срединных нервов проводились на четырех уровнях: в средней трети плеча, в области локтевой ямки, на середине предплечья и перед входом в карпальный канал. Большеберцовые нервы измерялись на трех уровнях: в месте отхождения от седалищного нерва, по нижнему краю подколенной ямки и в области медиального тарзального канала.

Результаты и их обсуждение

Данные клинического и электрофизиологического обследования пациентов мы разделили на несколько групп.

Первая группа – пациенты с признаками вегетативно-сенсорной полиневропатии нижних конечностей (10 человек – 29%), с жалобами на онемение, парестезии, повышенную потливость ног. При объективном обследовании у них выявлено снижение болевой чувствительности по типу носков; мышечная сила и рефлексы не нарушены. По данным электронейромиографии имелось снижение амплитуды потенциалов действия чувствительных волокон (икроножные нервы) и снижение амплитуды вызванного кожного симпатического потенциала (симпатические порции большеберцовых нервов), а также незначительное снижение скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам и увеличение терминальной латентности вызванного кожного симпатического потенциала. Проведенное ультразвуковое исследование большеберцовых нервов не показало отклонений от нормы (по размерам, четкости контуров, эхогенности, дифференцировке).

Во вторую группу вошли пациенты с моторно-сенсорно-вегетативной полиневропатией нижних конечностей (22 человека – 63%). У них были жалобы на слабость в ногах, затруднение при ходьбе, онемение ног. В неврологическом ста-

туса: снижение мышечной силы в дистальных отделах ног, выпадение ахиллова рефлекса, гипестезия по типу носков, атрофия мышц голеней. По данным электронейромиографии отмечалось снижение амплитуды потенциалов действия чувствительных волокон и вызванного кожного симпатического потенциала, а также незначительное снижение скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам и увеличение терминальной латентности вызванного кожного симпатического потенциала. Кроме того, выявлено снижение амплитуды М-ответа при нормальной или незначительно сниженной скорости проведения возбуждения по моторным порциям большеберцовых нервов. Ультрасонография большеберцовых нервов показала симметричные изменения в дистальных отделах (на уровне нижней трети голени и в тарзальном канале) в виде умеренного снижения эхогенности нервов (14 человек – 64%), умеренного нарушения дифференцировки нервных волокон (16 человек – 73%). Изменений размеров и площади в поперечном сечении, четкости контуров, локусов кровотока выявлено не было. В проксимальных отделах нервов эхокартина не отличалась от контрольной группы.

Третью группу составили пациенты с моторно-сенсорно-вегетативной полиневропатией нижних конечностей и вегетативно-сенсорной полиневропатией верхних конечностей (3 человека – 8%). К вышеперечисленным симптомам добавились онемение и парестезии кистей рук, гипестезия по типу перчаток, по результатам электронейромиографии диагностировано снижение амплитуд потенциалов действия и вызванного кожного симпатического потенциала при незначительном снижении скорости проведения и увеличении терминальной латентности по сенсорным и симпатическим порциям срединных нервов. При ультразвуковом исследовании срединных нервов патологии выявлено не было, при исследовании большеберцовых нервов отмечалось умеренное снижение эхогенности и дифференцировки нервных волокон, аналогично второй группе.

Выводы

Полученные результаты позволяют утверждать, что нейродегенеративные изменения при диабетической вегетативной и сенсорной полиневропатиях не идентифицируются при ультразвуковом исследовании. У пациентов с моторной полиневропатией имеются определенные эхосонографические признаки поражения периферических нервов, что может быть связано с большей толщиной моторной порции нервов и более длительным сроком нейродегенеративного процесса.

Литература

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – №10.
2. Жулев Н.М. Невропатии: руководство для врачей. – Санкт-Петербург. – 2005. – 416 с.
3. Команцев В.Н. Методические основы клинической электронейромиографии: руководство для врачей. – Санкт-Петербург. – 2001. – 349 с.



4. Левин О.С. Полиневропатии: Медицинское информационное агентство. – 2005. – 496 с.
5. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. Москва: Медицина. – 2001 – С. 482-487.
6. Brill, V. NIS-LL : the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy: V. Brill // Eur. Neurol. – 1999. – Vol. 41. – P.8-13.
7. Peer S., Bodner G. High-Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System. – Berlin: Springer. – 2008. – С. 25-96.



ИЗМЕНЕНИЯ P300 АВП НА ФОНЕ РТМС У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ И ПАЦИЕНТОВ С УГНЕТЕНИЕМ СОЗНАНИЯ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

*Копачка М.М. *, Шарова Е.В. **, Трошина Е.М. *, Окнина Л.Б. **, Романов А.С. **, Челябинна М.В. **, Зайцев О.С. *, Чумаев А.А. **

*Институт нейрохирургии им. Акад. Н.Н. Бурденко

**Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
Москва, Россия, mkopachka@nsi.ru

Введение

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (pTMC) может быть отнесена к числу перспективных лечебных воздействий активирующего характера при затяжном посттравматическом угнетении сознания [1,7]. Вместе с тем, церебральные реакции при pTMC исследованы недостаточно, электрофизиологические маркеры воздействия чётко не определены. Длиннолатентные (когнитивные) компоненты акустического вызванного потенциала (АВП) относят к числу информативных индикаторов высшей нервной деятельности человека в норме и при патологии [3,4,8]. N1 (с латентностью 70–120 мс) рассматривается в качестве коррелята произвольного восприятия, N2 (150–250 мс) – перехода от произвольного восприятия к произвольному, P300 (250–500 мс) – как индикатор обработки информации и маркер принятия решения о значимости стимула [6].

Цель настоящей работы заключалась в изучении влияния pTMC на количественные характеристики и пространственную организацию длиннолатентных компонентов АВП в норме и при посттравматическом угнетении сознания – для уточнения функциональных эффектов и объективных электрофизиологических показателей этой стимуляции.

Задачи работы

1) Исследовать изменения амплитудно-временных и пространственных характеристик длиннолатентных компонентов АВП под влиянием однократной подпороговой pTMC у здоровых испытуемых. 2) Сопоставить эти изменения с динамикой нейропсихологических показателей функции внимания.

3) Детально проанализировать клинические эффекты однократной и курсовой подпороговой рТМС у пациентов с посттравматическим угнетением сознания.

4) Сравнить с изменениями амплитудно-временных и пространственных показателей длиннолатентных компонентов АВП на фоне рТМС в патологии.

Методика Исследования выполнены у 5 здоровых добровольцев – мужчин 22–28 лет с неотягощенным анамнезом, а также у 8 пациентов (7 мужчин и 1 женщины) в возрасте от 16 до 44 лет (средний – 30 лет), находившихся в затяжном (длительностью от 60 до 220 дней) бессознательном состоянии после тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ).

В обеих группах наблюдений проводилась подпороговая (70–80% моторного порога) рТМС сагиттальных отделов премоторной коры как проекции передней системы внимания [2] с частотой 1-2 Гц посредством прибором Нейро-МС (Россия). Параметры стимуляции были обоснованы в серии предшествующих исследований [11].

У здоровых испытуемых – правшей сопоставляли функциональные эффекты однократной рТМС длительностью 5–7 минут и плацебо (ситуация с полным воспроизведением условий эксперимента, но без стимуляции). Изменения функциональной активности мозга оценивали по данным нейропсихологического тестирования внимания и рабочей памяти (словесно-цветовой тест Струпа и субтест «Числовая последовательность» шкалы памяти Векслера), а также анализа длиннолатентных компонентов АВП до и через 1 час после стимуляции.

У больных людей рТМС начинали в сроки от 83 до 303 дней после ТЧМТ, на фоне одной из форм посткоматозного бессознательного состояния, оцениваемого по стадиям восстановления психической деятельности [4], при неэффективности традиционных методов лечения. У каждого пациента проводилась одна или две тестовые 15-минутные стимуляции (N=10). В пяти наблюдениях за этим следовала курсовая (10 дней) рТМС. Интервал между однократными стимуляциями, а также между тестовой и курсовой составлял не менее недели. Эффекты воздействия оценивали по данным динамического комплексного клинического, электрофизиологического (АВП) и психиатрического наблюдения. Для более детального анализа изменений отдельных функций (внимания и двигательной сферы) привлекали оригинальную балльную шкалу оценки функциональной активности (БШОФА от 0 до 23 баллов) (табл.1), включающую элементы постинсультной шкалы NIHSS, шкалы UPDRS для болезни Паркинсона, а также шкалы комы Глазго.

АВП регистрировали по методике «необычности» стимула (oddball paradigm) [6,8,9]. Звуки (N=100) интенсивностью 60 Дб, частотой 1000Гц (низкие, «целевые») и 2000Гц (высокие, «стандартные») в соотношении 3:7 соответственно предъявлялись в псевдослучайном порядке с межстимульным интервалом 1с через наушники, одновременно на оба уха. И в норме, и при патологии (независимо от уровня сознания пациентов) использовали как пассивную модификацию методики (прослушивание звуков), так и активную (с инструкцией считать целевые стимулы). Последняя в большей мере направлена на тестирование произвольного внимания.

Таблица 1

Балльная шкала оценки функциональной активности больных

параметр	Оценка
Уровень сознания	0-Без сознания, реакция проявляется только рефлекторными или автоматическими движениями или полностью отсутствует, атония, арефлексия 1-Без сознания, требуются повторные стимулы или болевые раздражения, чтобы вызвать двигательную реакцию 2-Возможно вызвать реакцию минимальным воздействием 3-Бодрствует, элементы реакций на внешние стимулы 4-Бодрствует, реагирует на внешние стимулы
Выполнение инструкций	0-Отсутствует 1-Общие реакции активации(открывание глаз, фиксация взора и\ или слежение) в ответ на инструкцию 2-Неуспешные нецеленаправленные попытки (вокализации, изменение мышечного тонуса) выполнить инструкцию 3-Неуспешные целенаправленные попытки выполнить инструкцию 4-Успешные целенаправленные попытки выполнить инструкцию 5-Полноценно выполняет
Речевая функция	0-Афазия 1-Произнесение отдельных звуков, вокализация 2-Произнесение отдельных слов 3-Сохранена
Мышечный тонус	0-Высокий мышечный тонус по спастическому типу 1-Умеренное повышение мышечного тонуса 2-Нормальный мышечный тонус
Дискинезии в покое	0- Двусторонние дискинезии 1- Односторонние дискинезии 2- Дискинезии в покое не наблюдаются
Внимание	0-Признаки внимания отсутствуют 1-Возможно вызвать неспецифическую реакцию интенсивными внешними стимулами 2-Возможно вызвать направленную реакцию интенсивными внешними стимулами 3-Гемиигнорирование при сохранной реакции на здоровой стороне 4-Внимание сохранено
Признаки произвольного внимания	0-Отсутствуют 1-Фиксация взора без слежения 2-Фиксация взора с элементами слежения 3-Фиксация взора со слежением

Максимальный балл составляет 23, минимальный – 0

АВП записывали от 18 электродов по схеме 10–20% – монополярно, относительно ушных индифферентных электродов, с эпохой анализа 800 мс. Раздельно усредняли ответы на целевой и нецелевой тоны. Оценивали традиционные ам-

плитудно-временные параметры каждого из трех длиннотентных компонентов АВП: амплитуду от изолинии, амплитуду от пика до пика и латентность. Картировали амплитуду компонентов и определяли топографию максимума. Кроме того, анализировали характеристики пространственной синхронности усредненных АВП [9]: интегральный коэффициент вейвлет-синхронности (ИКВС) компонентов N1, N2 и P300 АВП для всех возможных сочетаний пар отведений – индивидуально и по группам наблюдений. Погрупповое сравнение ИКВС АВП в разных экспериментальных задачах проводили по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Сопоставляли клинические изменения и динамику параметров АВП.

Результаты У здоровых добровольцев в ситуации плацебо (рис.1) при пассивном прослушивании отмечено уменьшение амплитуды ответа всех рассматриваемых компонентов АВП со сдвигом его максимума вправо в 50% наблюдений (рис.1А). При счете изменения амплитуды АВП были более вариативными с диффузным снижением по всем компонентам в половине наблюдений (рис.1Б). Покомпонентные изменения топографии амплитудных максимумов, а также латентности были выражены неоднозначно.

При рТМС (рис.2) наиболее отчетливые и воспроизводимые изменения амплитуды АВП выявлялись при счете значимых стимулов. У всех испытуемых она нарастала в интервалах N2 и P300 (рис.2Б), в 75% и N1 – прежде всего в лобно-центральных корковых областях с левосторонним акцентом. При пассивном прослушивании изменения были более вариативными (рис.2 А).

Покомпонентная статистическая оценка динамики вейвлет-синхронности ответов в разных задачах (рис.3) выявила, что наиболее специфичными для рТМС являются пространственные изменения ИКВС (на 10-30%) при счете целевых стимулов: достоверное усиление внутри- и межполушарных функциональных связей левой лобной области для компонента P300 (указано стрелкой на рис.3),

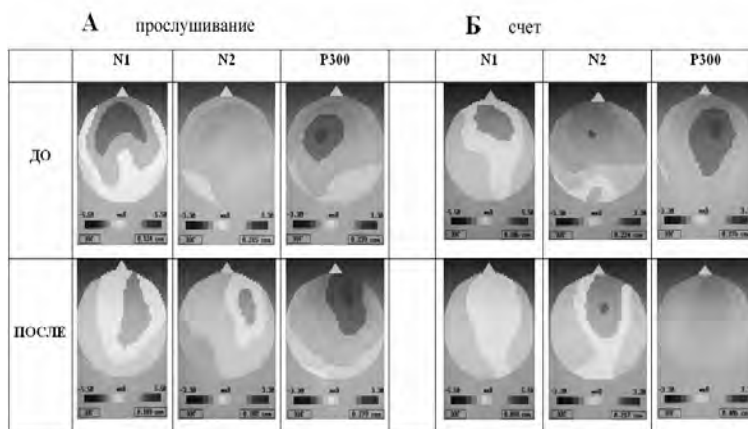


Рис.1 Индивидуальная динамика амплитудных топокарт длиннотентных компонентов АВП в ситуации плацебо испытуемого К.

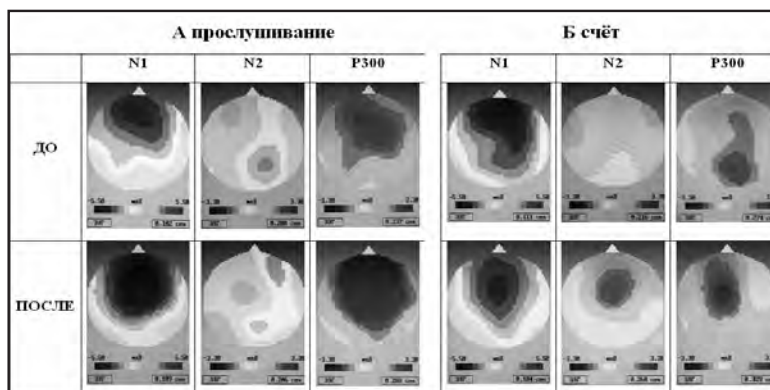


Рис.2. Индивидуальная динамика амплитудных топокарт длиннотентных компонентов АВП при рТМС испытуемого К.

а также диффузное увеличение межполушарных ИКВС компонента N2 через час после рТМС по сравнению с исходными значениями.

Направленность и топография изменений ИКВС согласуется с результатами нейропсихологического тестирования: улучшение (относительно состояния до стимуляции) не только произвольного внимания, но также показателя интерференции, характеризующего встраиваемость человека в задание: возрастание продуктивности, пропорциональное сложности задания.

В задаче прослушивания после рТМС усиливаются вейвлет-связи правой височной области на интервале

P300 (отмечено стрелкой) (рис.3).

У пациентов с ТЧМТ после однократной рТМС в 6 из 8 наблюдений выявлены отчетливые позитивные изменения состояния. Четверо в течение последующих суток перешли на качественно новую ступень восстановления, у двоих отмечено расширение функциональных возможностей в рамках текущей стадии восстановления. Средний прирост по шкале БШОФА составил 6 баллов, преимущественно за счёт улучшения произвольного внимания и позитивных сдвигов в двигательной сфере (снижения спастичности). В двух случаях эффект стимуляции был неотчетливым: прирост не более 2 баллов наряду с усилением у одного больного уже имеющихся вегетативных пароксизмов. На фоне курсовой рТМС, проведенной у 5 пациентов, у трех отмечено дальнейшее улучшение клинической картины, однако, без скачкообразных переходов, как при однократной стимуляции (прирост по БШОФА не более 4 баллов, преимущественно за счёт дальнейшего улучшения когнитивных функций), у двоих – практически полное отсутствие изменений (прирост по БШОФА не более 1 балла).

Систематическое исследование АВП при рТМС, выполненное у двух пациентов, показало неоднозначные диффузные изменения амплитуды длиннотент-

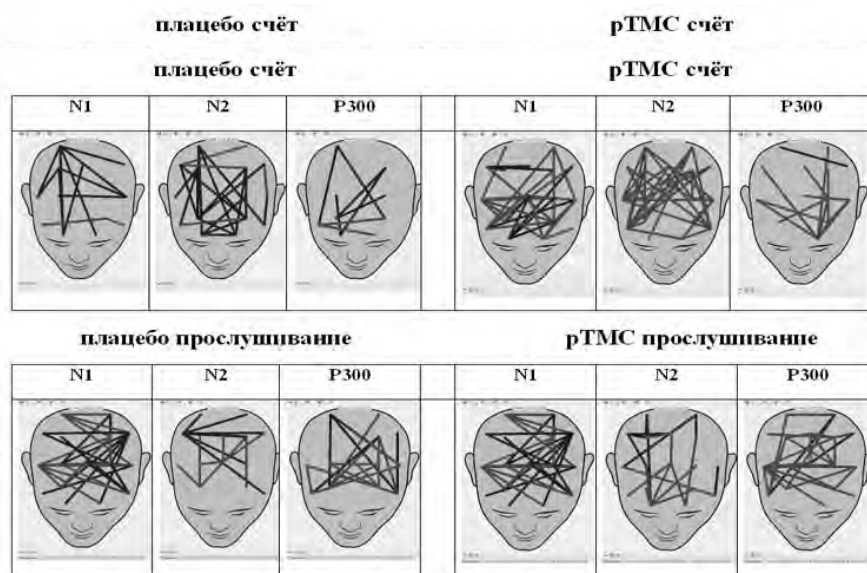


Рис.3. Статистически значимые по группе испытуемых изменения вейвлет-синхронности компонентов АВП до и после воздействия в ситуациях подсчета и прослушивания. Красные линии – усиление синхронности, синие – ослабление после воздействия ($p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни).

ных компонентов с постепенной нормализацией (снижением) ее патологически высокого уровня в одном наблюдении, что может свидетельствовать о подавлении излишней патологической активности. Это сопровождалось сдвигом максимума амплитуды всех компонентов ближе к области локализации, характерной для здоровых испытуемых.

Покомпонентные динамические изменения вейвлет-синхронности ответов у пациента с исходно угнетенным сознанием в форме акинетического мутизма (наличие лишь фиксации взгляда с эмоциональными реакциями), перешедшим на фоне рТМС к устойчивому выполнению инструкций и общению жестами наряду с улучшением двигательной активности, приведены на рис.4. Выраженные диффузные изменения ИКВС (преимущественное повышение по сравнению с фоном) отмечены практически во всех задачах. Если до начала воздействия они больше касаются компонентов N1 и N2 в задаче прослушивания (в форме усиления межполушарных связей в затылочно-теменных корковых областях), то после первой стимуляции и особенно курса рТМС ИКВС нарастают и в задаче подсчета с вовлечением передних отделов полушарий (диагональные связи), что говорит об общей активизации различных нейрональных сетей. Для компонентов N1 и N2 отмечается также поступательное усиление вейвлет-связей височной и лобной

областей правого полушария при прослушивании, характерное для нормы. Вместе с тем, на интервалах N2 и P300 повышается ряд ИКВС левой лобной зоны в задаче счета (указано стрелками на рис.4).

Заключение

Результаты комплексных психофизиологических и клинко-энцефалографических исследований эффектов рТМС у здоровых людей и больных с угнетением сознания после ТЧМТ свидетельствуют о том, что наиболее отчетливые изменения касаются функции произвольного внимания (его активизация в норме и появление или улучшение при патологии). При ТЧМТ это сопровождается также улучшением двигательной активности пациентов. Детальный анализ динамики клинических симптомов на фоне рТМС отражает, на наш взгляд, позитивные сдвиги как дофаминергической, так и холинергической нейромедиаторных систем.

Выявлению функциональных изменений при ТЧМТ способствовало привлечение оригинальной количественной шкалы БШОФА, что указывает на перспективность ее дальнейшего клинического использования.

Показано, что проведение рТМС сопровождается изменениями когнитивных компонентов АВП (N1, N2, P300), наиболее отчетливо проявляющимися в характере пространственной организации ответов по данным покомпонентного топографического картирования амплитуды и вейвлет-синхронности. Улучшение функции произвольного внимания сопряжено с выраженной динамикой этих показателей АВП в задаче счета значимых стимулов. Выявленные при этом преимущественно левополушарные изменения АВП (нарастание амплитуды N2 и P300 в лобно-центральных областях, усиление вейвлет-связей на интервале P300 – в лобных) согласуются с данными предыдущих исследований о большей реактивности левой гемисферы мозга здоровых и больных людей на исследуемое воздействие [10,11]. К числу электрографических эффектов рТМС можно отнести также усиление вейвлет-связей правой височной области на интервалах N2 и P300 при прослушивании звуков.

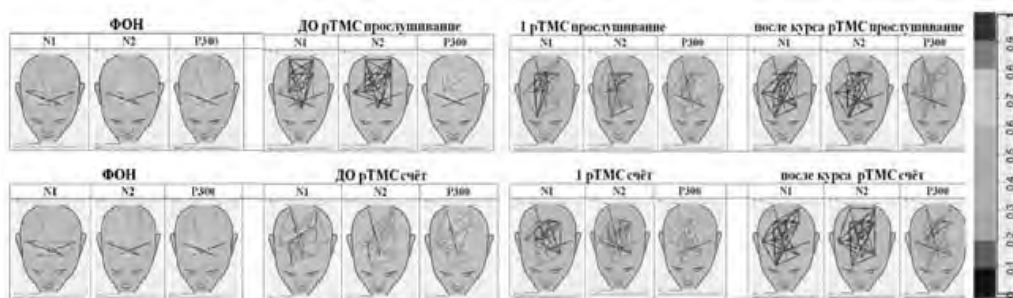


Рис. 4. Топографическое распределение достоверных ИКВС длиннотентных компонентов АВП при разных экспериментальных задачах в ходе рТМС у пациента Е-ва. Справа приводится масштабированная цветовая шкала значений ИКВС.

У пациентов с ТЧМТ на фоне рТМС отмечено приближение параметров амплитуды и вейвлет-синхронности АВП к нормативным, что может быть использовано в качестве объективного показателя улучшения мозговой деятельности пострадавших и эффективности их лечения. Полученные данные подтверждают перспективность применения рТМС в качестве лечебного воздействия при посттравматическом угнетении сознания.

Литература

1. Cohen H., Kaplan Z., Kotler M., Kouperman I., Moisa R., Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in post-traumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study // *American Journal of Psychiatry*, 2004, № 161(3) P. 515-524.
2. Posner M.I., Rothbart M.K. *Constructing neuronal theories of mind* // MIT Press, Cambridge, 1994, P. 183
3. Герит Ж.М. Эндогенные и экзогенные вызванные потенциалы в диагностике ком. // *Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии*. 1999, №1, с.90-95.
4. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга человека в клинической практике. // Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. 252с.
5. Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б. Обратимые посткоматозные бессознательные состояния // *Социальная и клиническая психиатрия*. 1996. № 2. С. 26-36.
6. Наатанен Р. Внимания и функции мозга. Из-во Московского Ун-та.-1998. - 560 с.
7. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы // Москва, ЗАО Инфомед, 2003, 374с.
8. Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Захарова Н.Е., Машеров Е.Л., Щекутьев Г.А., Корниенко В.Н., Потапов А.А. Длиннолатентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200 и P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // *ж. Вопросы нейрохирургии*, 2011г., № 3, с. 19-30.
9. Романов А.С., Шарова Е.В., Окнина Л.Б. Оценка синхронности вызванной активности мозга человека в норме и при посттравматическом угнетении сознания на основе вейвлет-анализа // *Функциональная диагностика*, 2011, №1, С. 47
10. Шарова Е.В., Гаврилов В.М., Зайцев О.С., Анзимиров В.Л., Соколовская И.Е., Коротаева М.В., Новикова М.Р. Изменения функциональной активности мозга под влиянием ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в норме и при посттравматическом угнетении сознания // *«Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности»*, Москва, Научный мир, 2008, с. 393-397.
11. Шарова Е. В., Гаврилов В. М., Щекутьев Г. А., Соколовская И. Е., Анзимиров В. Л., Коротаева М. В. Церебральные реакции здорового человека на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию разной интенсивности // *Физиология человека*. 2010, Т. 36 № 6. С.32-40.

НУКЛЕОЛЯРНОЕ ЖЕЛЕЗО И КАЛЬБИДИН В КЛЕТКАХ ПУРКИНЬЕ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

*Коржевский Д.Э., Гусельникова В.В., Григорьев И.П.,
Кирик О.В., Сухорукова Е.Г.*

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, Россия
dek2@yandex.ru

Введение

Клетки Пуркинье занимают центральное положение в структурно-функциональной системе коры мозжечка. С учетом этого большое значение для нейробиологии приобретает разработка новых информативных подходов к оценке функционального состояния клеток Пуркинье *in situ*. Наиболее сложным представляется решение этой задачи при исследовании мозжечка человека, поскольку посмертные изменения могут оказать влияние на воспроизводимость ряда гистохимических методик и привести к артефактам, затрудняющим интерпретацию результатов поставленных иммуноцитохимических реакций. Ранее было показано, что некоторые антигены, включая кальбиндин, могут быть выявлены на аутопсийном материале головного мозга человека, даже когда фиксация проводится спустя сутки после наступления смерти [5, 6, 9].

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности применения иммуноцитохимической реакции на кальбиндин и гистохимического метода выявления железа для анализа структурных цитохимических характеристик нейронов коры мозжечка человека.

Материалы и методы

В работе использованы фрагменты коры мозжечка человека ($n=8$) из архива лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Института экспериментальной медицины. Материал был фиксирован в цинк-этанол-формальдегиде [3], обезвожен и залит в парафин по общепринятой методике. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 7 мкм. Для иммуноцитохимического выявления кальбиндина использовали мышинные моноклональные антитела (клон LC-300; AbCam, Великобритания; в разведении 1:100

и клон СВ-955; Sigma-Aldrich, США; в разведении 1:900). Перед постановкой реакции проводили тепловое демаскирование антигена в буфере S1700 (Dako, Дания) [1]. Визуализацию связавшихся первичных антител осуществили с помощью хромогена DAB+ (Dako, Дания).

При подготовке препаратов для конфокальной микроскопии после проведения иммуноцитохимической реакции на кальбиндин срезы обрабатывали вторичными биотинилированными антимышиными Fab-фрагментами иммуноглобулинов ослы (Jackson ImmunoResearch, США; разведение 1:200) и стрептавидином, конъюгированным с флуоресцентным красителем Cy2 (Jackson ImmunoResearch, США; разведение 1:50). По окончании окраски препараты заключали в перманентную среду Cytoseal 60 (Thermo Scientific, США). Гистохимическую реакцию на железо проводили согласно ранее использованному варианту реакции Перлса с усилением бензидином [4].

Результаты и их обсуждение

После обработки различных режимов инкубации с двумя клонами антител к кальбиндину был составлен достаточно простой протокол, позволяющий эффективно выявлять в парафиновых срезах клетки Пуркинью коры мозжечка человека и анализировать ветвления их дендритов. Его особенностями является инкубация препаратов в первичных антителах при повышенной температуре (40°C в течение 100 мин) и применение для визуализации продукта реакции антиген-антитело адсорбированных на полимере вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой (реагент MACH 2 Mouse HRP-Polymer, BioCare Medical, США). Качество окраски полученных препаратов было высоким (рис. 1). Фоновая реакция была незначительна. Окраска и сохранность структур дендритного дерева в полученных препаратах была лучше, чем в предлагавшемся ранее для аналогичных целей методе, реализованном на замороженных срезах при помощи авидин-биотинового способа амплификации продукта реакции [9].

Применение высокочувствительного гистохимического метода определения железа позволило в части исследованных случаев выявить клетки Пуркинью, содержащие железо, концентрирующееся в ядрышке (рис. 2.). Как правило, таких клеток было немного (до 10%).

Результаты работы свидетельствуют о применимости иммуноцитохимической реакции на кальбиндин для изучения структурной организации клеток Пуркинью у человека и для оценки их функционального состояния, поскольку кальбиндин является функциональным маркером, утрата которого наблюдается при действии неблагоприятных факторов [7,8]. Популяция нейронов, накапливающих железо в ядре и ядрышке, нуждается в специальном исследовании, поскольку функциональное значение обнаруженного факта пока непонятно. Тем не менее, получено новое свидетельство распространенности в различных структурах мозга нейронов, содержащих нуклеолярное железо.

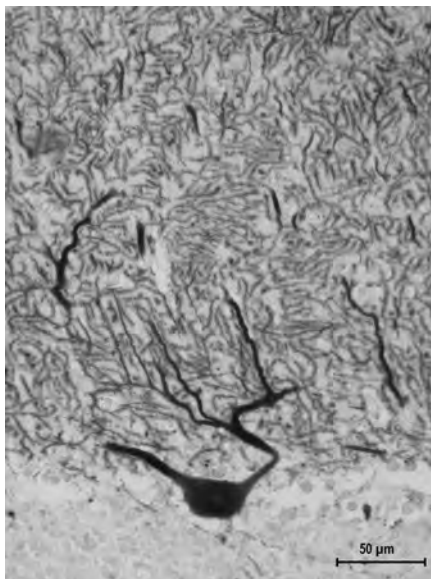


Рис. 1. Клетка Пуркинье коры мозжечка человека. Иммуноцитохимическая реакция на кальбиндин

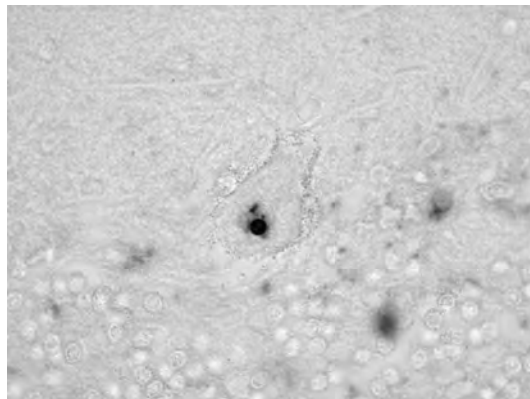


Рис. 2. Скопление железа в ядрышке клетки Пуркинье коры мозжечка человека. Гистохимическая реакция на железо, без подкраски.

Выводы

Показано, что как иммуноцитохимическая реакция на кальбиндин, так и гистохимическая реакция на железо могут быть использованы для изучения структурной и цитохимической организации клеток Пуркинье мозжечка человека и выявления их субпопуляций, различающихся по степени накопления железа в ядре клетки.

Литература

1. Коржевский Д.Э. и др. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии: руководство под ред. Коржевского Д.Э. – 2-е изд., испр., и доп.– СПб:СпецЛит, 2014.–119с.
2. Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Гилерович Е.Г. Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора иммуноцитохимических исследований и конфокальной лазерной микроскопии // Морфология // - 2013. - Т. 143, вып. 2. - С. 81-85.
3. Коржевский Д.Э. и др. Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора для иммуноцитохимических исследований и конфокальной лазерной микроскопии // Морфология. - 2013. - Т. 143, № 2. - С. 81-85.
4. Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Григорьев И.П. Распределение железа в микроанатомических структурах черного вещества головного мозга человека // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - Т. 113, № 6. - С. 70-73.
5. Сухорукова Е.Г. Ядерный белок NeuN в нейронах черного вещества головного мозга человека // Морфология. - 2013. - Т. 143, № 2. - С. 78-80.
6. Lyck L. et al. Immunohistochemical markers for quantitative studies of neurons and glia in human neocortex // J Histochem Cytochem. – 2008. - V. 56, № 3. - P.201-221.
7. Pascual R, Verdú E, Valero A, Navarro X. Early social isolation decreases the expression of calbindin D-28k in rat cerebellar Purkinje cells. Neurosci Lett. - 1999. - V. 272, № 3. - P. 171-174.
8. Wallace K. et al. Prenatal infection decreases calbindin, decreases Purkinje cell Vume and density and produces long-term motor deficits in Sprague-Dawley rats // Dev Neurosci. - 2010. - V. 32, № 4. - P. 302-312.
9. Whitney E.R. et al. Calbindin-D28k is a more reliable marker of human Purkinje cells than standard Nissl stains: a stereological experiment // J. Neurosci. Methods. - 2008. - V. 168, № 1. - P. 42-47.

Работа выполнена при поддержке РФФ (проект 14-15-00014).



ПОЛУШАРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

Кузнецова С.М., Скачкова Н.А.

ГУ Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины,
Киев, Украина
stroke_kiev@mail.ru

Введение

Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения во всем мире. К труду возвращается только 15–20% пациентов, перенесших инсульт, остальные становятся инвалидами различной степени тяжести [1, 3]. По этой причине совершенствование подходов к медицинской реабилитации больных с инсультом является чрезвычайно актуальной проблемой.

Перспективным направлением реабилитации пациентов, перенесших инсульт, является неинвазивная стимуляция головного мозга с помощью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС). рТМС является неинвазивным и безболезненным методом модуляции кортикальной возбудимости, который может вызывать пластические изменения и препятствовать неадекватной нейрональной активации, ослабляющей двигательные функции и ограничивающей двигательное восстановление [7].

Применение рТМС в системе реабилитации пациентов, перенесших инсульт, базируется на представлении о межполушарном балансе, в соответствии с которым при инсульте возбудимость пораженного полушария снижается на фоне гиперактивации интактного полушария. Следовательно, для восстановления нарушенного межполушарного баланса необходимо снижать возбудимость интактного полушария, используя низкочастотную стимуляцию (≤ 1 Гц) или повышать возбудимость пораженного полушария с помощью высокочастотной стимуляции (> 1 Гц) [6, 7].

Мета-анализ 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности рТМС у пациентов, перенесших инсульт, показал, что рТМС положительно влияет на восстановление нарушенных двигательных



функций, особенно при субкортикальном расположении очага поражения [6]. Однако механизмы действия рТМС на метаболизм мозга и церебральную гемодинамику у пациентов, перенесших инсульт, изучены недостаточно [6, 7].

У здоровых добровольцев под влиянием ритмической периферической магнитной стимуляции (рПМС) происходит функциональная реорганизация и повышение возбудимости двигательной коры головного мозга [5], что определяет перспективность комбинированного использования рТМС и рПМС в системе реабилитации пациентов, перенесших инсульт.

Цель исследования – анализ влияния рТМС и рПМС на функциональное состояние головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, с учетом полушарной локализации очага поражения.

Пациенты и методы

Нами обследовано 75 пациентов с полушарным атеротромботическим ишемическим инсультом (ИИ) в восстановительном периоде заболевания. Из 75 пациентов было 47 (62,7%) мужчин и 28 (37,3%) женщин, средний возраст пациентов – $63,71 \pm 1,09$ лет. Все пациенты методом слепой рандомизации были разделены на 2 группы: основную группу и группу плацебо. Основную группу составил 41 пациент, перенесший инсульт. В зависимости от локализации очага поражения пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: 21 (51,2%) пациент с локализацией очага поражения в правом полушарии и 20 (48,8%) пациентов с локализацией очага поражения в левом полушарии. В группу плацебо вошли 34 пациента, которые, в зависимости от локализации очага поражения, также были разделены на 2 подгруппы: 17 (50%) пациентов с локализацией очага поражения в правом полушарии и 17 (50%) пациентов с локализацией очага поражения в левом полушарии. Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по возрасту, полу, давности заболевания и выраженности неврологического дефицита.

Все пациенты до и после лечения прошли комплексное клиничко-неврологическое и инструментальное обследование: ЭЭГ (16-канальный электроэнцефалограф Neurofax EEG-1100, Nihon Kohden), ультразвуковую доплерографию сосудов головы и шеи (EN VISOR (Philips)). Ишемический характер инсульта подтверждался данными МРТ-исследования (1,5 Тл Magnetom Vision Plus, Siemens).

Пациенты основной группы на фоне базисной медикаментозной терапии получали сеансы низкочастотной (1 Гц) рТМС интактного полушария и рПМС периферического нейромоторного аппарата с помощью 8-образной индукционной катушки Cool-B65, соединенной с магнитным стимулятором MagPro R100 (Medtronic A/S, Дания).

Пациенты группы плацебо на фоне базисной медикаментозной терапии получали сеансы низкочастотной (1 Гц) плацебо рТМС интактного полушария и плацебо рПМС периферического нейромоторного аппарата с помощью 8-образной индукционной плацебо катушки MCF-P-B65, соединенной с магнитным стимулятором MagPro R100 (Medtronic A/S, Дания).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.0. Рассчитывали среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение (SD) и статистическую значимость с помощью параметрического метода (t -критерий Стьюдента). Статистически значимыми считали результаты при уровне вероятности ошибочного заключения $p < 0,05$ [2].

Результаты и их обсуждение

Анализ динамики частотно-интегративных показателей основных ритмов ЭЭГ у пациентов, перенесших ИИ, под влиянием рТМС и рПМС (основная группа), а также плацебо рТМС и рПМС (группа плацебо), позволил установить различия изменений структуры ЭЭГ у этих категорий пациентов. У пациентов с левополушарной локализацией ИИ на фоне курсового применения рТМС и рПМС отмечается статистически значимое увеличение интенсивности в диапазоне альфа-1-ритма пораженного (в лобной области) и интактного (в лобной и затылочной областях) полушарий, а также повышение интенсивности в пораженном полушарии в диапазоне альфа-2-ритма (в лобной и центральной областях) на фоне статистически значимого увеличения в пораженном полушарии частоты альфа-ритма (в лобной и центральной областях). У пациентов, перенесших ИИ, с левополушарной локализацией очага поражения, получавших плацебо рТМС и рПМС, статистически значимо повышается только частота альфа-ритма в интактном полушарии (в лобной области) (рис. 1).

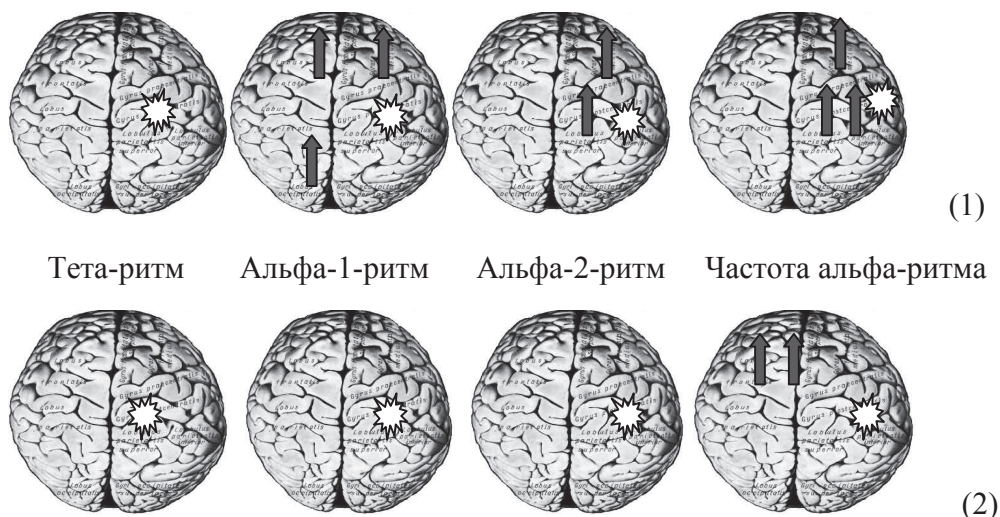


Рис. 1. Направленность статистически значимых изменений интенсивности основных ритмов ЭЭГ у пациентов, перенесших ИИ, с левополушарной локализацией очага поражения, на фоне рТМС и рПМС (1) и плацебо рТМС и рПМС (2).

У пациентов, перенесших ИИ, с правополушарной локализацией очага поражения применение рТМС и рПМС вызывает снижение интенсивности тета-ритма в лобной области пораженного и интактного полушарий и увеличение в интактном полушарии интенсивности альфа-2-ритма (в центральной области) на фоне повышения частоты альфа-ритма в пораженном (в лобной, центральной и височной областях) и интактном (в лобной области) полушариях. У пациентов с правополушарным ИИ, получавших плацебо рТМС и рПМС, изменения биоэлектрической активности головного мозга характеризуются увеличением в интактном полушарии интенсивности тета-ритма (в лобной области) и интенсивности в диапазоне альфа-1-ритма (в лобной и височной областях), а также интенсивности альфа-2-ритма в височной области пораженного и интактного полушарий (рис. 2).

Таким образом, у пациентов, перенесших ИИ, получавших рТМС и рПМС по сравнению с пациентами, получавшими плацебо рТМС и рПМС, наблюдается положительный тип изменений структуры ЭЭГ, что свидетельствует о дополнительном корригирующем влиянии рТМС и рПМС на биоэлектрическую активность головного мозга у пациентов с ИИ.

В результате анализа частотно-интегративных показателей основных ритмов ЭЭГ у пациентов, перенесших ИИ, выявлены полушарные особенности влияния рТМС и рПМС на структуру биоэлектрической активности головного мозга этой группы пациентов. У пациентов с правополушарной локализацией ИИ, на фоне рТМС и рПМС наблюдается статистически значимое снижение интенсивности тета-ритма в пораженном (в лобной области) и интактном (в лобной области) полу-

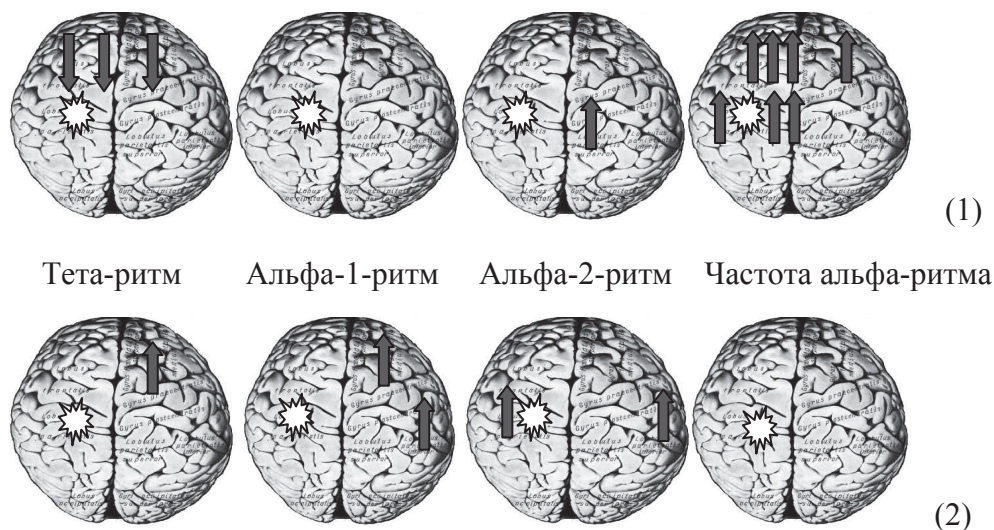


Рис. 2. Направленность статистически значимых изменений интенсивности основных ритмов ЭЭГ у пациентов, перенесших ИИ, с правополушарной локализацией очага поражения, на фоне рТМС и рПМС (1) и плацебо рТМС и рПМС (2).

шариях и увеличение интенсивности в диапазоне альфа-2-ритма интактного полушария (в центральной области). У пациентов с левополушарной локализацией ИИ рТМС и рПМС статистически значимо увеличивает интенсивность альфа-1-ритма в пораженном (в лобной области) и в интактном (в лобной и затылочной областях) полушариях и повышает интенсивность в диапазоне альфа-2-ритма в пораженном полушарии (в лобной и центральной областях) на фоне повышения в пораженном полушарии частоты альфа-ритма (в лобной и центральной областях) (рис. 1, 2).

У пациентов с левополушарной локализацией очага под влиянием рТМС и рПМС увеличивается интенсивность в диапазоне альфа-ритма, тогда как у пациентов с правополушарной локализацией очага рТМС и рПМС, наряду с увеличением интенсивности в диапазоне альфа-ритма, отмечается снижение интенсивности в диапазоне тета-ритма, что свидетельствует о гармонизации корково-подкорковых взаимосвязей.

Кроме того, у пациентов с правополушарной локализацией ИИ на фоне рТМС и рПМС более выражено увеличение частоты альфа-ритма, чем у пациентов с левополушарной локализацией ИИ, так как у этой категории пациентов статистически значимо увеличивается частота альфа-ритма как в пораженном (в лобной, центральной и височной областях), так и в интактном (в лобной области) полушариях (рис. 2).

Сравнительный анализ динамики линейной систолической скорости кровотока (ЛССК) в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов у левополушарных пациентов с ИИ, под влиянием рТМС и рПМС (основная группа) и плацебо рТМС и рПМС (группа плацебо), позволил установить особенности гемодинамических портретов у исследуемых пациентов (табл. 1).

У пациентов с левополушарной локализацией ИИ, получавших рТМС и рПМС, наблюдается статистически значимое изменение ЛССК в отдельных сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов. Так, статистически значимо увеличивается ЛССК в левой общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА) и задней мозговой артерии (ЗМА), правой средней мозговой артерии (СМА) и позвоночной артерии (ПА), а также общей артерии (ОА). У пациентов с левополушарной локализацией ИИ, получавших плацебо рТМС и рПМС, наблюдается статистически значимое увеличение ЛССК в двух СМА и правой ЗМА. Итак, у левополушарных пациентов, получавших рТМС и рПМС, отмечается увеличение ЛССК в экстракраниальных и интракраниальных сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов. У пациентов, получавших плацебо рТМС и рПМС ЛССК увеличивается только в интракраниальных сосудах.

У правополушарных пациентов, перенесших ИИ, в результате анализа динамики ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов под влиянием курсового применения рТМС и рПМС (основная группа) и плацебо рТМС и рТМС (группа плацебо), выявлены также межгрупповые особенности гемодинамических портретов (табл. 2).

У пациентов с правополушарной локализацией ИИ, получавших рТМС и рПМС, статистически значимое увеличение ЛССК отмечается в правой ОСА и пра-

Таблица 1

Изменение ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов у пациентов, перенесших ИИ, с левополушарной локализацией очага поражения, на фоне курсового применения рТМС и рПМС и плацебо рТМС и рПМС, см/с, М±SD

Сосуды	Полушарие	Пациенты с ИИ, получавшие рТМС и рПМС		Пациенты с ИИ, получавшие плацебо рТМС и рПМС	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	Пораженное	64,68±9,82	68,93±12,45*	64,88±12,99	71,75±21,56
	Интактное	61,08±12,93	65,89±14,60	63,98±17,15	70,27±18,79
ВСА	Пораженное	54,68±10,05	59,51±9,59*	56,45±9,16	59,53±14,35
	Интактное	60,11±18,91	63,33±10,71	56,63±12,42	59,81±14,79
ПМА	Пораженное	78,08±25,99	83,68±25,17	67,65±18,81	80,76±15,87
	Интактное	78,53±26,94	83,99±25,91	67,68±8,50	73,00±8,42
СМА	Пораженное	81,84±24,61	87,81±28,04	79,38±23,00	83,66±25,58*
	Интактное	86,09±17,24	95,05±20,10*	80,33±15,35	86,47±15,66*
ЗМА	Пораженное	50,83±8,06	56,49±8,13*	51,45±10,22	51,54±9,34
	Интактное	53,36±8,52	56,58±10,85	49,72±8,40	58,18±9,83*
ПА	Пораженное	36,80±9,63	40,13±7,56	33,51±12,90	34,99±15,27
	Интактное	38,38±9,54	41,51±9,10*	35,34±10,29	37,07±12,20
ОА		54,55±20,90	60,19±17,02*	55,77±18,73	58,69±18,56

* статистически значимые различия тут и в табл. 2 между показателями в группах до и после курсового применения рТМС и рПМС и плацебо рТМС и рПМС

вой ЗМА. У пациентов с правополушарной локализацией ИИ, получавших плацебо рТМС и рПМС, статистически значимо увеличивается ЛССК только в правой СМА.

Таким образом, у пациентов с ИИ, получавших рТМС и рПМС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо рТМС и рПМС, наблюдается более выраженное улучшение мозгового кровотока. Полученные данные свидетельствуют о регулирующем влиянии рТМС и рПМС на церебральную гемодинамику у пациентов, перенесших инсульт.

Результаты сравнительного анализа влияния курсового применения рТМС и рПМС на церебральную гемодинамику у пациентов, перенесших ИИ, свидетельствуют о полушарных особенностях действия этого метода (табл. 1, 2). У пациентов с правополушарной локализацией ИИ на фоне курсового применения рТМС и рПМС статистически значимое увеличение ЛССК отмечается в правой ОСА и правой ЗМА. У левополушарных пациентов, получавших рТМС и рПМС, наблюдается статистически значимое увеличение ЛССК в левой ОСА, левой ВСА, правой СМА, левой ЗМА, правой ПА и ОА.

Таким образом, у пациентов с левополушарным ИИ, рТМС и рПМС оказывает более выраженное вазоактивное действие, чем у пациентов с правополушарным ИИ, так как у этой группы пациентов гемодинамика улучшается в экстракраниальных и интракраниальных сосудах каротидного и вертебро-базиллярного

Таблица 2

Изменение ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов у пациентов, перенесших ИИ, с правополушарной локализацией очага поражения, на фоне курсового применения рТМС и рПМС и плацебо рТМС и рПМС, см/с, М±SD

Сосуды	Полушарие	Пациенты с ИИ, получавшие рТМС и рПМС		Пациенты с ИИ, получавшие плацебо рТМС и рПМС	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	Пораженное	67,13±15,81	74,56±21,30*	62,88±16,22	61,55±24,14
	Интактное	76,05±17,98	79,96±18,22	68,86±15,39	68,28±19,71
ВСА	Пораженное	58,29±12,15	60,99±8,75	52,14±12,17	50,58±16,23
	Интактное	63,92±17,98	64,71±12,08	71,62±50,64	67,56±44,84
ПМА	Пораженное	88,57±18,25	86,61±18,11	77,49±18,17	78,96±17,78
	Интактное	88,16±31,98	85,26±33,67	88,87±27,26	80,80±25,91
СМА	Пораженное	77,83±29,18	82,61±25,12	69,92±20,92	74,18±20,69*
	Интактное	92,64±24,13	93,57±29,40	90,91±29,34	90,83±21,72
ЗМА	Пораженное	53,04±14,02	57,81±12,26*	51,50±14,12	53,59±15,78
	Интактное	54,93±15,20	56,11±13,52	49,98±16,38	57,71±20,73
ПА	Пораженное	39,64±8,57	42,25±11,32	36,66±10,46	36,63±11,95
	Интактное	41,96±11,97	43,34±10,24	33,44±8,40	35,66±9,86
ОА		48,79±18,70	50,06±16,26	42,53±10,53	45,74±12,80

бассейнов пораженного и интактного полушарий. Курсовое применение рТМС и рПМС у пациентов с правополушарной локализацией ИИ способствует повышению ЛССК только в отдельных сосудах пораженного полушария. Полушарные особенности изменения церебральной гемодинамики и реорганизации структуры биоэлектрической активности головного мозга у пациентов, перенесших ИИ, под влиянием курсового применения рТМС и рПМС, связаны с функционально-биохимической асимметрией головного мозга [4].

Выводы

1. Под влиянием рТМС и рПМС у пациентов, перенесших ИИ, происходит реорганизация биоэлектрической активности головного мозга. Структура этой реорганизации имеет полушарные особенности. При правополушарной локализации ИИ отмечается статистически значимое снижение интенсивности в диапазоне тета-ритма в пораженном и интактном полушариях, увеличение интенсивности в диапазоне альфа-2-ритма интактного полушария на фоне повышения частоты альфа-ритма в пораженном и в интактном полушариях.

2. У пациентов с левополушарной локализацией ИИ статистически значимо увеличивается интенсивность в диапазоне альфа-1-ритма в пораженном и в интактном полушариях, повышается интенсивность в диапазоне альфа-2-ритма в пораженном полушарии на фоне повышения в пораженном полушарии частоты альфа-ритма.

3. На фоне курсового применения рТМС и рПМС у пациентов, перенесших ИИ, происходит улучшение церебральной гемодинамики. У пациентов с левополушарным ИИ статистически значимо повышается ЛССК в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов пораженного и интактного полушарий; с правополушарным ИИ отмечается статистически значимое повышение ЛССК в отдельных сосудах пораженного полушария.

4. Положительное влияние рТМС и рПМС на биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику у пациентов, перенесших ИИ, дает основание рекомендовать включение данного метода в комплексную систему медицинской реабилитации этой категории пациентов.

Литература

1. Кузнецова С.М. Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт (восстановительный период) . — КЖТ София. — 2011. — 188 с.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: МедиаСфера. — 2006. — 312 с.
3. Скворцова В. И. Ишемический инсульт. — Орел. — 2006. — 404 с.
4. Фокин В.Ф. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. — М.: Научный мир. — 2009. — 836 с.
5. Gallasch E. Modulation of sensorimotor cortex by repetitive peripheral magnetic stimulation: The 14th European Congress of Clinical Neurophysiology and 4th International Conference of Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation. — Rome. — 2012. — P. 187.
6. Hsu W. Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis // Stroke. — 2012. — V. 43 (7). — P.1849-1857.
7. Mally J. The repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment and rehabilitation of central nervous disease. — J. Mally — Budapest. — 2009. — 310 p.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ РЕЗЕРВЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ УЛЬТРАВЫСОКОМ РИСКЕ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

*Лебедева И.С.**, *Шендяпина М.В.**, *Томышев А.С.**, *Паникратова Я.Р.**,
*Семенова Н.А.***, *Дмитриенко Д.А.***, *Ахадов Т.А.***, *Омельченко М.А.**,
*Каледа В.Г.**

*ФГБУ «НЦПЗ» РАМН,
** НИИНДХиТ ДЗ Москвы,
Москва, Россия
lebedeva-i@yandex.ru

Введение

Известно, что патогенез эндогенных психозов, в том числе шизофрении, является длительным процессом, определяющимся сложной иерархией биологических и социальных факторов, при этом на инициальном этапе болезнь может проявляться в виде достаточно негрубой психопатологической симптоматики, и, когда больной попадает в поле зрения психиатра, эти состояния часто диагностируются как непсихотические психические заболевания. Исследование мозга на данной стадии, очевидно, является ключевым для создания новых методов профилактики, прогноза и лечения шизофрении, однако здесь на передний план выходит необходимость дифференциации именно тех больных, у кого позже (часто через несколько лет) произойдет манифестация психоза. Общепринятым подходом в таких ситуациях является формирование группы пациентов с непсихотическими психическими заболеваниями (т.н. больные с «ультравысоким» риском по развитию шизофрении (УВР)) и наблюдение их в динамике.

Настоящее сообщение представляет данные, полученные на первом этапе подобного исследования, проводимого в ФГБУ НЦПЗ РАМН.

Целью этого фрагмента работы являлось определение профиля структурно-функциональных ресурсов головного мозга у больных из группы ультравысокого риска по развитию шизофрении (УВР). При этом, в отличие от ряда других подобного рода работ, исследование проводили по широкому спектру показателей и в более гомогенной по демографическим показателям группе пациентов.

Пациенты и методы

Группа больных включала 56 праворуких мужчин (17–25 лет), госпитализированных в клинику ФГБУ «НЦПЗ» РАМН с непсихотическими психическими расстройствами¹. В соответствии с нозологической принадлежностью по критериям МКБ-10 в группу вошли: 19 больных с расстройствами настроения (F31.3, F31.4, F32 (кроме F32.2), F33 (кроме F33.3), F34.), 23 больных с расстройствами личности (F60) и 14 пациентов с шизотипическим расстройством (F21). Критериями включения были психопатологическая симптоматика непсихотического уровня, наличие при поступлении расстройств, соответствующих продромальным симптомам шизофренического спектра, выявленных по позитивной субшкале SOPS, а также частота его возникновения как минимум один час в день четыре раза в неделю в течение последнего месяца, отсутствие сопутствующей психической (ранее перенесенные психотические приступы, органическое психическое расстройство, умственная отсталость) клинически значимой патологии.

здоровых праворуких испытуемых без наследственного отягощения по психическим заболеваниям.

Регистрацию биоэлектрической активности проводили на 21-канальном аппаратно-программном комплексе топографического картирования биопотенциалов мозга (NeuroKM, НМФ «Статокин», Россия) в комплекте с аудиогенератором (МБН, Россия). Нейрофизиологическое обследование включало регистрацию слуховых ВП в стандартной парадигме oddball (целевой стимул – тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ, вероятность предъявления – 0.2, нецелевой стимул – тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ, вероятность 0.8). регистрацию слуховых ВП в парадигме sensory gating (пары звуков – тона, длительность 30 мсек, крутизна фронтов 1 мсек, громкость 60 дБ, интервал внутри пары – 500 мсек, между парами – 8 сек (с вариацией в пределах 20%)).

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Phillips Achieva (Голландия) с индуктивностью магнитного поля 3 Тесла, оснащенного градиентной системой Dual Quasar и 8-канальной приемной радиочастотной катушкой для головы

В рамках проведения локализационной протонной МР-спектроскопии выделение т.н. «объема интереса» (VOI) осуществляли с помощью импульсной последовательности PRESS с TE = 35 мс и TR = 2000 мс. Сигнал спада свободной индукции обрабатывали на встроенном программном пакете SpectroView, сигналы метаболитов аппроксимировали гауссовыми линиями, амплитуда каждого сигнала нормировалась на амплитуду сигнала неподавленной воды. Анализировали отношения сигналов N-ацетиласпартат (NAA)/H₂O, холинсодержащие вещества (Cho)/H₂O в ряде топографических локусов, включавших колено и валик мозолистого тела, левый и правый таламус, дорсолатеральная префронтальная кора левого и правого полушария (рис. 1).

Межгрупповое сравнение по спектральной мощности отдельных поддиапазонов ЭЭГ, величинам амплитуд и латентных периодов (ЛП) волны P300, соот-

¹Объем выборок испытуемых по отдельным фрагментам работы был меньше.

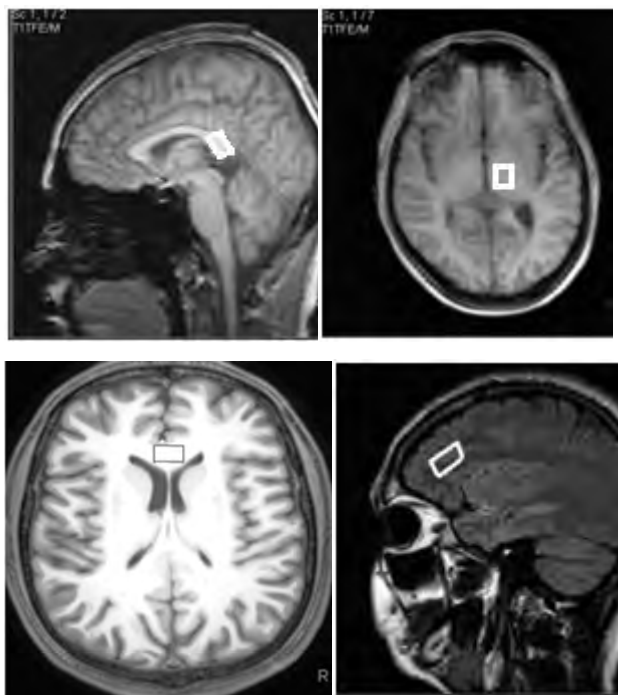


Рис. 1. Примеры локализации вокселя в валике мозолистого тела (вверху слева), колене мозолистого тела (внизу слева), таламусе (вверху справа), дорсолатеральной префронтальной коре (внизу справа)).

ношениям амплитуд N100 ВП на 2 и 1 стимул в паре (sensory gating) проводили с помощью t-критерия Стьюдента (пакет SPSS16/0).

В рамках диффузионно-тензорной томографии изображения были получены с использованием эхо-планарной импульсной последовательности (TR = 7169 мс, TE = 70 мс, угол поворота = 90°, матрица 144/144, поле обзора 240 мм, размер вокселя 1.7x1.7x2 мм, gap (межсрезовое расстояние) 0). Диффузионные градиенты были приложены в 32 неколлинеарных направлениях с фактором диффузии $b = 800$ с/мм² и в одном направлении с фактором диффузии $b = 0$. Статистический анализ значений фракционной анизотропии (ФА) был проведен с помощью пакетов FSL 5.0.7 (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) и FreeSurfer 5.3.0 (MGH/MIT/Harvard Medical School, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).

Результаты и их обсуждение

При межгрупповом сравнении были обнаружены различия по величинам латентных периодов волны P300 (статистически значимо более высокие у больных УВР) и по соотношениям амплитуд волны N100 в ВП на 2 и на 1 стимул в паре (статистически значимо более высокое у больных) (рис. 2)

Результаты анализа данных диффузионно-тензорной томографии, скорректированные на эффект множественных сравнений, не выявили статистически значимых межгрупповых различий по фракционной анизотропии (ФА) (Рис. 3).

Также не были выявлены межгрупповые различия по уровню метаболитов (N-ацетиласпарат, холинсодержащие вещества) ни в одном из тестируемых локусов.

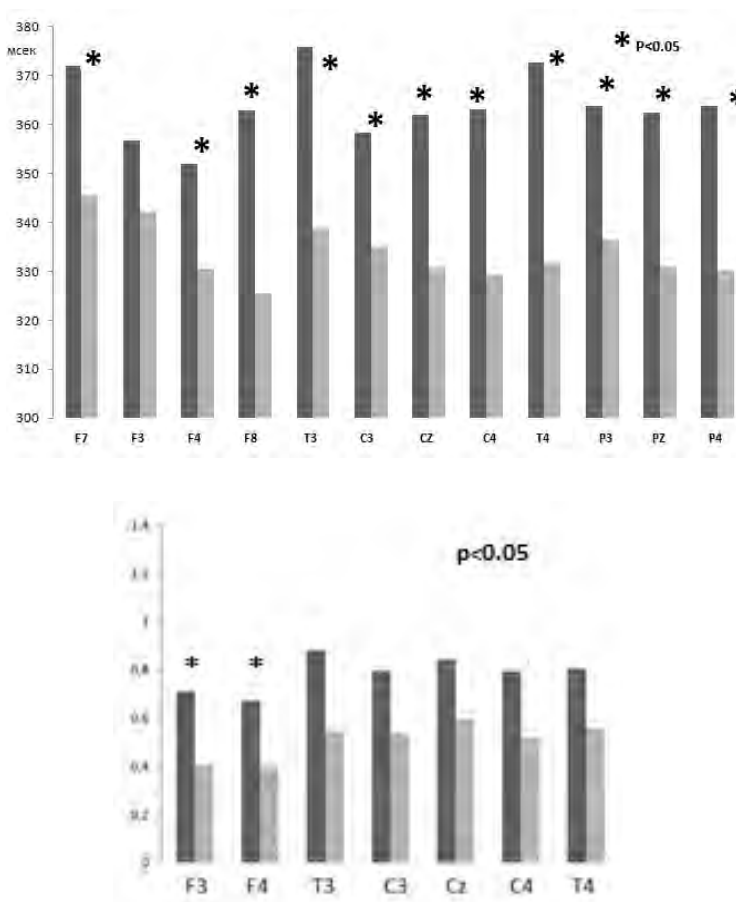


Рис. 2. Средние величины ЛП P300 и результаты межгруппового сравнения по этому показателю (слева), величины соотношения амплитуд N100 ВП на 2 и 1 стимул в паре (sensory gating) и результаты межгруппового сравнения по этому показателю (справа). Группа больных – черные столбики, психически здорового контроля – серые



Рис. 3. Результаты межгруппового сравнения (пакет TBSS) - на анатомических изображениях с наложенными линиями – центрами трактов, общих для всех испытуемых, отсутствует маркировка статистически значимо различающихся кластеров

Выводы

Проведенное исследование указывает на отчетливые аномалии ряда функциональных (нейрофизиологических) характеристик головного мозга у больных из группы ультравысокого риска. Спектр отмеченных нарушений близок к тому, что описан в литературе, в том числе, при шизофрении [например, 2, 3], что дает возможность предположить изменение функционального состояния головного мозга и нарушение процессов, ассоциированных с функционированием «сенсорного» фильтра и обеспечением избирательного внимания уже на доманифестном этапе заболевания.

Отсутствие межгрупповых различий по спектроскопическим параметрам схоже с данными, полученными нами ранее у больных шизофренией [1] и указывает на относительную «нормальность» или «нормализованность» вследствие лечения метаболических параметров в обеих случаях. Неожиданно были получены «отрицательные» результаты анализа фракционной анизотропии, что можно интерпретировать как доказательство отсутствия изменений микроструктуры проводящих путей в группе высокого риска по развитию шизофрении (это противоречит сообщениям других авторов (например, [4])). Безусловно, данные здесь следует рассматривать как предварительные – выборка в этом фрагменте работы была относительно небольшой, включала 15 пациентов и 15 психически здоровых людей, а среди больных могло оказаться лишь несколько человек, находившихся на этапе продромы шизофрении. Следует также отметить, что в работе анализировали только один показатель – фракционную анизотропию, в то время как некоторые ученые находили межгрупповые различия по другим характеристикам проводящих путей [5].

Литература

1. Лебедева И.С. и др. Некоторые структурно-функциональные особенности дорзоплатеральной префронтальной коры и колена мозолистого тела и процессы

- обработки слуховой информации (*p300*) в норме и при юношеской шизофрении // Ж. ВНД, – 2012. – Т. 62, № 5. – С. 544-552.
2. Boutrus N. N., Jansen B. H., Hu L. Auditory evoked potential variability in healthy and schizophrenia subjects // *Clinical Neurophysiology*. – 2010. – 121, 8. – P. 1233-1239.
 3. Frangou S., Sharma T., Alarcon G., Sigmudsson T., Takei N., Binnie C., Murray R.M. The Maudsley family study, II: endogenous event-related potentials in familial schizophrenia // *Schizophrenia Res.* – 1997. - 23, 1. – P.45-53.
 4. Hoptman M.J. et al. A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia // *Schizophrenia Res.* – 2008. – 106, 2-3, – P.115-124.
 5. von Hohenberg C.C. et al. White matter microstructure in individuals at clinical high risk of psychosis: a whole-brain diffusion tensor imaging study // *Schizophr Bull.* – 2014. – 40, 4. – P. 895-903.

Работа проведена при поддержке гранта РГНФ 13-06-00655

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В АБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ СО СПАСТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

*Левченкова В.Д. *, Титаренко Н.Ю. *, Доценко В.И. **,
Политова И.Я. *, Семенова К.А. **

* ФГБНУ Научный центр здоровья детей,

** ООО Научно-медицинская фирма Статокин,
Москва, Россия

Levchenkova_vera@mail.ru

Введение

Одной из наиболее частых причин детской инвалидности по неврологическому профилю является детский церебральный паралич (ДЦП), распространенность которого в России составляет 1,7–3,1 случая на 1000 детей [1,3]. В подавляющем большинстве случаев ДЦП возникает вследствие повреждения головного мозга во внутриутробном, интранатальном и раннем постнатальном (неонатальном) периодах онтогенеза. Для каждого органа человека существует определенный критический период внутриутробного развития, обычно продолжающийся в течение нескольких недель, когда воздействие различных экзо- и эндогенных повреждающих факторов может вызвать нарушение формирования этого органа. Однако следует подчеркнуть, что весь период антенатального развития центральной нервной системы (ЦНС), начинающийся с третьей недели гестации и не завершающийся к моменту рождения ребенка, является критическим. Это обусловлено тем, что различные элементы ЦНС, развиваясь последовательно, проходят свои этапы высокой повреждаемости, непрерывно сменяющие друг друга в течение всей жизни плода [5,7]. Вот почему характер внутриутробного повреждения мозга зависит не столько от природы повреждающих факторов, сколько от соотношения времени их воздействия к процессу нейроонтогенеза [15].

Ведущую роль в периоде антенатального нейроонтогенеза играет мультифакториальная афферентация и особенно проприоцептивная импульсация, которая

и после рождения ребенка оказывает основное влияние на становление функций постурального контроля и локомоций, определяет и регулирует весь процесс движения, лежащий в основе физиологической программы развития и тонкой настройки целостных двигательных актов [2,4,11]. У детей с внутриутробным и перинатальным повреждением ЦНС формирование функциональных систем мозга нарушено. В основе сложной патологии произвольной моторики при ДЦП лежит изменение активности функциональной системы антигравитации и гипокинезия, обусловленные и сопровождающиеся нарушениями проприоцептивной афферентации [13,14]. Возникает дисбаланс рефлекторной сферы вследствие задержки становления установочных рефлексов, с одной стороны, и задержки редукции, а также нарастания влияния врожденных тонических рефлексов на мышцы туловища и конечностей – с другой. Вследствие этого влияния формируются нарушения мышечного тонуса, патологические мышечные взаимодействия (синергии, синкинезии), а на их основе – патологический двигательный стереотип с характерной позой, нарушением опороспособности стоп и координации движений [13].

Результаты морфологических (макроскопических и гистологических) исследований мозга умерших больных ДЦП свидетельствуют о повреждении всех структур двигательного анализатора в виде различных по степени выраженности дистрофических изменений нейронов и волокон, уменьшении количества нейронов (по сравнению с контролем) в коре, в базальных ядрах, в области двигательных ядер черепно-мозговых нервов, в начальных сегментах спинного мозга. В то же время, наряду с деструктивными, во всех наблюдениях отмечаются различные по степени выраженности компенсаторно-восстановительные, репаративные процессы [8,9], что свидетельствует о высокой пластичности детского мозга и является основанием для проведения лечебных мероприятий. Периферическая афферентация необходима для активного функционирования нейронов, роста и ветвления дендритов, образования новых синапсов, миелинизации нервных волокон и является одним из триггеров развития здорового мозга, а ее искажения запускают каскад патологических изменений функциональной системы движения.

Очевидно, что скорригированная тем или иным способом проприоцептивная импульсация может посредством сенсорного моделирования физиологических образов движений частично нормализовать деятельность контролирующих моторику структур ЦНС и уменьшить выраженность формирования патологических изменений опорно-двигательного аппарата при ДЦП. В связи с этим с целью восстановительного лечения больных ДЦП патогенетически обосновано применение интегративных технологий, направленных на коррекцию проприоцептивной импульсации в процессе выполнения целостных произвольных двигательных актов, таких как локомоция [14].

Метод динамической проприоцептивной коррекции (ДПК) [13,14] основан на модуляции афферентации от периферического нервно-мышечного аппарата воздействием технических средств аксиального нагружения (нагрузочный лечебный костюм «Адели», рефлекторно-нагрузочное устройство (РНУ) «Гравистат» и его последняя модификация – «Гравитон»). Однако известное негативное влияние

осевой компрессионной нагрузки на позицию головки бедра в вертлужной впадине ограничивает возможности применения РНУ у больных ДЦП с коморбидным подвывихом бедра вследствие угрозы усугубления децентрации головки бедренной кости в вертлужной впадине вплоть до вывиха [14]. Спастика-диспластическая нестабильность тазобедренных суставов при ДЦП – явление нередкое, обусловленное силовым дисбалансом мышц, обслуживающих тазобедренный сустав в условиях спастичности, прежде всего, аддукторов бедер [10].

Другим методом, опосредованно корригирующим деятельность всей вертикали управления двигательной активностью путем коррекции нервно-мышечной афферентации, является функциональная электромиостимуляция (ФЭС) в ходьбе. Принцип ФЭС – точное пространственно-временное соответствие программ искусственного сокращения мышц под воздействием электрического тока и естественной работы мышц в процессе выполнения произвольного двигательного акта [6]. Оба метода, ДПК и ФЭС, адресуют воздействие присущему всей жизни человека свойству нейропластичности, т.е. структурно-функциональной реорганизации нейронального взаимодействия под влиянием новой информации, в данном случае – скорригированной проприоцептивной импульсации [17].

Цель исследования: разработать методические приемы повышения результативности динамической проприоцептивной коррекции и функциональной электростимуляции мышц в ходьбе при лечении и реабилитации детей, страдающих коморбидным детскому церебральному параличу спастическим подвывихом бедра.

Испытуемые и методы

Под нашим наблюдением находилось 77 больных ДЦП в возрасте от 3 до 12 лет с выявленным одно- и двусторонним подвывихом бедра и отсутствием других противопоказаний к нагрузочной кинезитерапии и электролечению: 46 мальчиков (59,7%, n=77) и 31 девочка (40,3%). У 72 (93,5%, n=77) больных наблюдались клинические признаки спастической диплегии, у 5 (6,5%) – признаки гемипаретической формы ДЦП. У 3 больных ДЦП в форме спастической диплегии выявлен гиперкинетический синдром. Двусторонний подвывих бедра диагностирован у 19 человек (24,7%, n=77), правосторонний – у 32 детей (41,5%), левосторонний – у 26 (33,8%). У всех детей с двусторонним спастическим подвывихом бедра закономерно отмечались признаки спастической диплегии.

Клинически обследованы все больные в течение периода мониторинга длительностью в один год. Обследование включало видеосъемку по унифицированному алгоритму, оценку ортопедоневрологических тестов, рентгенографию тазобедренных суставов в переднезадней проекции. Для оценки общего уровня моторики больных использована шкала Gross Motor Function Classification System, GMFCS [18].

Рентгеноанатомию тазобедренных суставов исследовали в начале периода наблюдения и по его окончании, анализировали ангулометрические параметры. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.).

Для интегральной оценки результатов повторных курсов лечения больных ДЦП в конце периода наблюдения анализировали трансформацию структуры группы ($n=77$) по сформированному навыку передвижения самостоятельно или с минимально необходимой поддержкой или дополнительной опорой. Статистический анализ структурной трансформации группы наблюдения ($n=77$) в результате повторных курсов лечения проводили с использованием нормированного градуированного интегрального индекса Рябцева, для которого разработана шкала оценки меры существенности различий [12].

С целью защиты тазобедренных суставов больных ДЦП с коморбидной сублюксацией бедра от негативного воздействия осевой компрессионной нагрузки при применении РНУ был использован абдукционный аппарат. Аппарат представляет собой модульную конструкцию, обеспечивающую регулируемое отведение каждого (левого, правого) бедра практически без взаимовлияния, в отличие от абдукционных шин, что позволяет добиться коррекции позиции головки бедра в вертлужной впадине при одностороннем или несимметричном поражении тазобедренных суставов. Абдукционный аппарат был включен в конструкцию РНУ при лечебных тренировках детей в последнем и, кроме того, рекомендован для применения в режиме ежедневного постоянного ношения при бодрствовании вне занятий в РНУ. Настройку аппарата осуществляли этапно, по мере адаптации ребенка к корригированной позиции каждого бедра. Для лучшей адаптации на каждом этапе коррекции длительностью 3-4 месяца детям в зависимости от их исходных двигательных возможностей назначали индивидуальный комплекс упражнений.

Все больные в течение периода наблюдения получили не менее 2 курсов восстановительного лечения методом ДПК с применением РНУ «Гравитон» и абдукционного аппарата. Каждый курс лечения состоял из 20 занятий в РНУ длительностью 1 час по схеме 5-дневной рабочей недели. Комплекс упражнений в РНУ детям подбирали индивидуально, с учетом исходно сформированных двигательных навыков и актуальных реабилитационных задач. Дети старше четырехлетнего возраста, имеющие общий уровень моторики GMFCS-I-III, в течение каждого курса лечения методом ДПК получали 15-19 сеансов ФЭС мышц с помощью аппаратно-программного комплекса «АКорД». Процедуру ФЭС проводили после тренировки в РНУ «Гравитон» и отдыха. Длительность одной процедуры ФЭС у адаптированных пациентов составляла 30-60 минут, дети ходили по полотну электромеханической беговой дорожки. При выборе стимулируемых мышц предпочтение отдавали коррекции силовых компонентов локомоции, то есть улучшению функции мышц-разгибателей [6]. Абдукционный аппарат для коррекции патологического приведения бедер также применяли при проведении ФЭС. У детей младше четырех лет (8 человек, 10,4%, $n=77$) или имеющих двигательные нарушения, соответствующие GMFCS-IV (21 человек, 27,3%, $n=77$), вместо ФЭС проводили многоканальную программируемую электростимуляцию мышц в покое в режиме циклограммы нормальной ходьбы с помощью комплекса «АКорД». Правильно проведенная адаптация к индивидуально подобранной физической и осевой нагрузке позволила провести назначенные курсы восстановительного лечения всем детям группы наблюдения ($n=77$).

Клинически при ДЦП в форме спастической диплегии ($n=72$) выявлены такие характерные двигательные феномены, как поза «тройного сгибания» при преимущественном влиянии нередуцированного лабиринтного тонического рефлекса (38 детей; 52,8%, $n=72$), поза «балерины» при влиянии симметричного шейного тонического рефлекса (17 человек; 23,6%, $n=72$). Для двигательного стереотипа самостоятельно передвигающихся больных ДЦП в форме спастической диплегии характерны раскачивания туловища во фронтальной и сагиттальной плоскости при ходьбе, патологическая торсия туловища и таза. Начало контакта с опорой осуществляется передним отделом стопы, при ходьбе дети преимущественно опираются на передний (10 детей; 13,9%, $n=72$), переднемедиальный (33 человека; 45,8%) или переднелатеральный (21 человек; 29,2%) отдел стопы, даже если задний отдел стопы контактирует с опорой. У 8 человек (11,1%; $n=72$) выявлено сочетание эквиноварусной установки одной стопы и эквиноплановальгусной – другой. Реципрокные движения рук при ходьбе, как правило, отсутствуют. Снижена статокинетическая устойчивость, дети балансируют руками при ходьбе.

Нарушения позной мышечной синергетики являются причиной характерных изменений осанки больных в сагиттальной плоскости: у 58 детей (80,5%, $n=72$) отмечается тотальный кифоз в позе сидя, у 17 человек (23,6%, $n=77$) – поясничный гиперлордоз в позе стоя. Вертикальная поза больных с общим уровнем моторики GMFCS-I-IV характеризуется внутренней ротацией бедер с компенсаторной торсией голени или внутренней ротацией всей оси нижней конечности. У 11 больных ДЦП в форме спастической диплегии (15,3%, $n=72$) выявлена рекурвация голени в коленных суставах в период опоры при ходьбе и при стоянии.

Обусловленный спастическим контрагированием приводящей мускулатуры бедер перекрест нижних конечностей при вертикализации выявлен у 18 (23,4%, $n=72$) больных ДЦП в форме спастической диплегии. Уровень больших моторных функций этих детей закономерно соответствует GMFCS-IV, а уровень перекреста коррелирует с выраженностью спастичности аддукторов.

Двигательные нарушения при гемипаретической форме заболевания (5 человек; 6,5%, $n=77$) характеризуются отсутствием дифференцировки фаз периода опоры при ходьбе («перекат» с пятки на носок при нормальной ходьбе), преимущественной опорой на передний отдел паретичной стопы, тугоподвижностью голеностопного сустава паретичной нижней конечности. Стереотип ходьбы также отличается увеличением времени опоры на непораженную конечность.

Результаты и их обсуждение

При рентгенологическом мониторинге больных ДЦП с коморбидной сублюксацией бедра ($n=77$) посредством анализа ангулометрических параметров в конце периода наблюдения выявлено положительное статистически достоверное влияние абдукционного аппарата на степень покрытия головки бедра (угол Виберга, $p<0,001$) и форму вертлужной впадины (ацетабулярный индекс, $p<0,05$), несмотря на действие осевой компрессионной нагрузки, обеспечиваемой РНУ «Гравитон»,

в процессе проведения не менее двух курсов кинезитерапии в течение периода мониторинга (табл. 1).

Влияние абдукционного аппарата бедра на проекционный шейечно-диафизарный угол (ПШДУ) после одного года применения было статистически незначимым, а на степень антеторсии проксимального эпифиза бедра – незначительным (индекс Рябцева $I_r = 0,0447$ соответствует определению «весьма низкий уровень различия структур»).

Однако наиболее важен факт отсутствия отрицательной динамики в рентгеноанатомии тазобедренных суставов при спастическом подвывихе бедра на фоне повторного применения РНУ с включением в его конструкцию абдукционного аппарата, что позволяет рекомендовать применение нагрузочной кинезитерапии для развития активных моторных навыков у детей, страдающих коморбидной ДЦП сублюксацией бедра.

Таким образом, при условии применения абдукционного аппарата в режиме постоянного ношения при бодрствовании и включения этого аппарата в конструкцию РНУ нестабильное состояние тазобедренных суставов не является препятствием для применения РНУ «Гравитон» с целью абилитации двигательных навыков у больных ДЦП. Абдукционный аппарат должен быть назначен на длительный (не менее одного года) период применения, в течение которого необходимо контролировать и осуществлять его этапную настройку (1 раз в 3 месяца) по мере снижения тонуса приводящих мышц бедер.

Применение дифференцированного подхода к настройке РНУ [16], включение в его конструкцию абдукционного аппарата при сублюксации бедра или высоком риске ее развития на фоне спастичности аддукторов бедер, дополнительная тренировка силовых компонентов локомоции методом ФЭС мышц в ходьбе (преимущественно) или тренировка мышц-разгибателей посредством многоканальной программируемой электромиостимуляции в покое (при низкой толерантности к физической нагрузке и нецелесообразности проведения ФЭС) приводят к законо-

Таблица 1
Динамика ангулометрических параметров до и после одного года применения абдукционного аппарата (n=96*)

Ангулометрический параметр	Ацетабулярный индекс	Угол Виберга	ПШДУ
До применения аппарата	27,81±7,03	9,09±3,95	158,39±11,83
После применения аппарата	25,33±7,11	11,23±4,26	155,98±11,61
p-value	<0,05	<0,001	**

* 77 больных ДЦП с коморбидным спастическим подвывихом бедра, у 19 из них – двусторонний подвывих;

** недостоверно при $p=0,05$

Таблица 2

Структурный анализ группы наблюдения (n=77) по сформированному навыку самостоятельной ходьбы или ходьбы с различными видами поддержки или дополнительной опоры

Двигательный навык	До лечения		После лечения	
	чел.	%	чел.	%
Самостоятельная ходьба	15	19,5	20	26,0
Ходьба с поддержкой за одну руку или опорой на одну трость	18	23,4	25	32,4
Ходьба с дополнительной опорой на ходунки или две трости (с подлокотной или кистевой опорой, трости-«крабы»)	23	29,8	16	20,8
Ходьба с поддержкой за две руки или с высокой поддержкой	21	27,3	16	20,8

мерному формированию активных двигательных навыков у исследуемых детей после повторных (не менее двух) курсов лечения в течение периода мониторинга. Увеличивается число больных, имеющих более высокий уровень двигательного развития, такой как самостоятельная ходьба и ходьба с минимальной дополнительной опорой, тогда как число пациентов, нуждающихся в высокой поддержке или поддержке за две руки при вертикализации, закономерно снижается (табл. 2).

Анализ структурных различий группы по сформированному навыку самостоятельной ходьбы или ходьбы с различными видами необходимой поддержки или дополнительной опоры выявляет существенный уровень различия структур (индекс Рябцева $I_r=0,1566$).

Выводы

Моделирование сенсорного образа ходьбы действием потока проприоцептивной импульсации, скорригированного позитивным влиянием осевой компрессионной нагрузки в рефлекторно-нагрузочном устройстве и действием функциональной электростимуляции мышц в ходьбе приводит к уменьшению степени выраженности дисбаланса рефлекторной сферы и создает условия для развития активных двигательных навыков у детей с детским церебральным параличом в поздней резидуальной стадии, то есть старше трехлетнего возраста. Модуляция периферической афферентации способствует становлению позных рефлексов, статики и локомоции. Одновременное применение рефлекторно-нагрузочного устройства и абдукционного аппарата дает возможность расширить терапевтический потенциал метода динамической проприоцептивной коррекции, исключив из числа противопоказаний к применению осевой нагрузки коморбидный спастическим формам церебрального паралича подвывих бедра. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что использование неинвазивных технологий сенсорного моделирования физиологических образов движений (ди-

намической проприоцептивной коррекции и функциональной электростимуляции мышц в ходьбе) является патогенетически обоснованной, эффективной и безопасной основой для абилитации целостных двигательных актов у больных ДЦП, не имеющих навыков самостоятельной ходьбы (GMFCS-III-IV), а также для частичной нормализации локомоторного стереотипа пациентов с более легкими нарушениями больших моторных функций (GMFCS-I-II).

Учитывая результаты проведенного исследования, а также значительные компенсаторные возможности детского мозга в плане пластических перестроек, данные технологии необходимо включать в комплексное восстановительное лечение больных детским церебральным параличом.

Литература

1. Алексеева Г.Ю., Шоломов И.И. Динамика показателей инвалидности у детей с заболеванием детским церебральным параличом в г. Саратове // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 114-117.
2. Анохин П.К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса (философские аспекты теории функциональных систем). – М. – 1978. – С. 125-152.
3. Батышева Т.Т., Корсунский А.А. Модернизация системы детской неврологической службы в г. Москве: проблемы и пути решения // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – №3. – С. 11-16.
4. Бернштейн Н.А. О построении движений. – М.: Медгиз. – 1947. – 256 с.
5. Боголепова И.Н. Онтогенез мозга человека // Педиатрия. – 1997. – № 5. – С. 27-30.
6. Витензон А.С., Миронов Е.Н., Петрушанская К.А., Скоблин А.А. Искусственная коррекция движений при патологической ходьбе. – М.: Зеркало. – 1999. – 503 с.
7. Гармашева Н.Л. Критические периоды развития центральной нервной системы человека в раннем онтогенезе // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1988. – Т. 94, № 6. – С. 9-15.
8. Левченкова В.Д. Патогенетические основы формирования детского церебрального паралича. Дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 2001. – 206 с.
9. Левченкова В.Д., Семенова К.А. Современные представления о морфологической основе детского церебрального паралича // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – М. – 2012. – № 7, вып. 2. – С. 4-8.
10. Мезина Э.В. Клинико-рентгенологическая характеристика крайних степеней нестабильности тазобедренного сустава при детском церебральном параличе // Медицинские новости. – 2002. – №5. – С. 62-65.
11. Орбели Л.А. Лекции по физиологии нервной системы. – М-Л.: Изд-во АН СССР. – 1962. – Т. 2. – С. 237-483.
12. Перстнева Н.П. Критерии классификации показателей структурных различий и сдвигов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 3 (часть 2) – С. 478-482.

13. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. – М.: Антидор. – 1999. – 384 с.
14. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом. – М.: Закон и порядок. – 2007. – 616 с.
15. Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения). – М.: Тривола. – 2000. – 206 с.
16. Титаренко Н.Ю. и др. Эффективность различных способов нейромоторного перевоспитания двигательного стереотипа больных детским церебральным параличом в форме спастической диплегии с применением устройства «Гравитон» // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, №6. – С. 40-46.
17. Черникова Л.А. Пластичность мозга и современные реабилитационные технологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 40-47.
18. Oeffinger D.J. Gross Motor Function Classification System and outcome tools for assessing ambulatory cerebral palsy: a multicenter study // Dev. Med. Child. Neurol. – 2004. – V. 4, No.5. – P. 311-319.

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СООТНОШЕНИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ И ДЕПРЕССИИ

*Липатова Л.В. *, Капустина Т.В. *, Бутома Б.Г. *, Савинцева Ж.И. **,
Тотлян А.А. **, Сивакова Н.А. *, Андреев А.А. **

*Санкт-Петербургский психоневрологический научно-исследовательский
институт

им. В.М. Бехтерева,

**Институт мозга человека РАН им.Н.П. Бехтеревой,

Санкт-Петербург, Россия

l_lipatova@mail.ru

Введение

Современные структурные и функциональные исследования головного мозга оказали колоссальное влияние на диагностику и лечение эпилепсии [7]. Использование новых методов визуализации привело к более глубокому пониманию патофизиологии, лежащей в основе симптоматической эпилепсии. В клинической практике применение нейровизуализации позволяет выявить различные изменения вещества головного мозга, такие как гранулемы, пороки развития, сосудистые или травматические повреждения, опухоли и т.д., которые позволяют установить точный синдромальный и этиологический диагноз и определить тактику специального лечения.

В наши дни диагностика эпилепсии невозможна без применения визуализационных технологий, среди которых особую роль играет магнитно-резонансная томография (МРТ). Бурное развитие этой технологии привело к существенной трансформации диагностических алгоритмов, и сегодня речь идет не только о качественной оценке структурных изменений, но и об осмыслении их количественных характеристик. Такой подход в исследовательских работах выводит на первый план изучение диффузионных и перфузионных свойств тканей, концентрации метаболитов и других характеристик, в том числе в «неизменном» веществе головного мозга. Эпилептические МРТ протоколы созданы во многих центрах для повышения чувствительности и специфичности исследования. При МРТ головного мозга аномалии выявляются у 80% пациентов с рефрактерной фокальной эпилепсией и у 20% пациентов с одним неспровоцированным приступом или с эпилепсией в стадии ремиссии. Основная роль МРТ – выявление струк-

турных аномалий, которые лежат в основе судорожного расстройства, в частности, гиппокампального склероза и пороков развития коры. Функциональная нейровизуализация используется для локализации мозговой дисфункции, преимущественно через нарушения в обмене веществ или гемодинамики исследуемой зоны головного мозга. К методам функциональной нейровизуализации относится магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (1H МРС) позволяет производить неинвазивные биохимические измерения метаболитов головного мозга и получать информацию о метаболизме мозга [3, 4]. Этот метод исследования основан на «химическом сдвиге» - изменении резонансной частоты протонов, входящих в состав различных химических соединений. Спектроскопия продемонстрировала нарушения, связанные с сигналами N-ацетиласпартата (NAA), креатинина и холина у пациентов с эпилепсией [2]. Отклонения обычно заключаются в снижении сигнала от NAA и увеличении - от холина и креатинина. Эти данные согласуются с гистопатологическими характеристиками сокращения числа нервных клеток с нейронной дисфункцией и увеличения количества глиальных клеток. МРС чрезвычайно чувствительна в обнаружении метаболических изменений в неблагоприятной эпилептической зоне, и может даже обнаружить метаболические изменения, когда структурных изменений не выявлено.

В последние годы проблема коморбидности расстройств депрессивного спектра с неврологическими заболеваниями становится все более актуальной для клиницистов. Эпилепсия занимает здесь одно из ведущих мест. Коморбидные депрессивные расстройства при эпилепсии приводят к ухудшению течения основного заболевания, повышенному суицидальному риску и снижению качества жизни больных эпилепсией [6]. Расстройства депрессивного спектра встречается примерно у 30–50% больных эпилепсией, хотя в клинических условиях эти состояния своевременно не распознаются, что объясняется размытостью клинических и психопатологических проявлений этих расстройств у больных эпилепсией [8]. Недостаточно уточнены основные патогенетические и дополнительные факторы, обуславливающие возникновение аффективных расстройств при эпилепсии. Существует несколько общих патогенетических нейробиологических механизмов развития депрессии при эпилепсии, к которым можно отнести нейробиохимические и иммунологические изменения, вовлечение в патологический процесс единых анатомических отделов головного мозга. Современные методы нейровизуализации позволяют выявить изменения в мозговых структурах, ответственных за развитие аффективных нарушений [1] и эпилептогенез.

Цель работы – исследование структурно-метаболических соотношений при эпилепсии и депрессии.

Испытуемые и методы

Обследовано 35 больных, которые были разделены на 3 группы: первую группу составили больные эпилепсией (БЭ) – 14 человек (40%), вторую – депрессией – 6 человек (17%), третью – пациенты с депрессией и эпилепсией – 15 человек (43 %). Контрольная группа состояла из 30 здоровых добровольцев. Расстройства

депрессивного спектра верифицировались согласно МКБ-10 в процессе консультации психиатра. Степень выраженности депрессивного расстройства определялись с помощью клинических психометрических шкал госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [10] и шкалы Монтгомери-Асберг [5, 9].

Всем исследуемым проведена МРТ головного мозга с применением методов тонкой структурной нейровизуализации: воксельной морфометрии и диффузно-тензорной визуализации. Сканирование проводилось на аппарате МРТ Philips ACHIEVE 3 Тл, использовался протокол FLAIR ВИ – срезы 1 мм без пробела, T1wi – срезы 1 мм без пробела, диффузионно-тензорная МРТ – 36 направлений диффузии, фракционная анизотропия кортикоспинального, лобно-затылочного трактов, кортико-стрио-таламо-кортикальных кругов, трактов форникса, мозолистого тела и поясной извилины. Протокол сканирования включал в себя T2-ВИ в аксиальной плоскости, изотропные FLAIR-ВИ и T1-ВИ с толщиной среза 1 мм в сагиттальной плоскости, диффузионно-тензорную МРТ и одновоксельную протонную спектроскопию гиппокампов с коротким временем отклика. Во время постпроцессинговой обработки вычислялись пики основных метаболитов: N – ацетиласпартата (NAA), концентрация холина (Cho) и креатинина (Cr), вычислялось соотношение этих метаболитов.

Результаты и их обсуждение

У БЭ, по сравнению с контрольной группой здоровых волонтеров, установлено значимое асимметричное снижение показателя фракционной анизотропии в одном из гиппокампов, часто совпадающее с доминантным электрическим эпилептическим очагом, выявлены: дефицит трактов ствола мозга (до 0,43), мозолистого тела ($0,47 \pm 0,15$), форникса ($0,500 \pm 0,156$), ассоциативных трактов полушарий ($0,51 \pm 0,16$), а также изменения в проводящих путях кортико-стрио-таламо-кортикального круга ($0,51 \pm 0,16$). Подобные нарушения были выявлены и у больных депрессией, а минимальные значения исследуемых параметров были отмечены у больных с эпилепсией и депрессией (рисунок).

В группе БЭ все исследуемые параметры были значительно снижены относительно нормы, а соотношение этих метаболитов было следующим: NAA/Cho = $1,58 \pm 0,22$ и $1,78 \pm 0,22$; Cho/Cr = $1,00 \pm 0,14$ и $1,00 \pm 0,14$; NAA/Cho = $1,50 \pm 0,22$ и $1,50 \pm 0,22$ ppm, соответственно. В группе больных страдающих депрессией, соотношение NAA/Cho было равно $1,58 \pm 0,22$, Cho/Cr = $0,96 \pm 0,14$; NAA/Cho = $1,50 \pm 0,22$ ppm, а в группе пациентов с эпилепсией и депрессией отмечалось выраженное снижение: NAA/Cho = $1,38 \pm 0,22$, Cho/Cr = $0,90 \pm 0,14$; NAA/Cho = $1,40 \pm 0,22$ ppm.

Выводы

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии большей деафферентации на стороне эпилептического очага, максимально выраженной в группе больных с сочетанием эпилепсии и депрессии.

У больных эпилепсией и депрессией нами установлено наличие снижения основных метаболитов «большой тройки»: Cho, маркера клеточных мембран, ком-

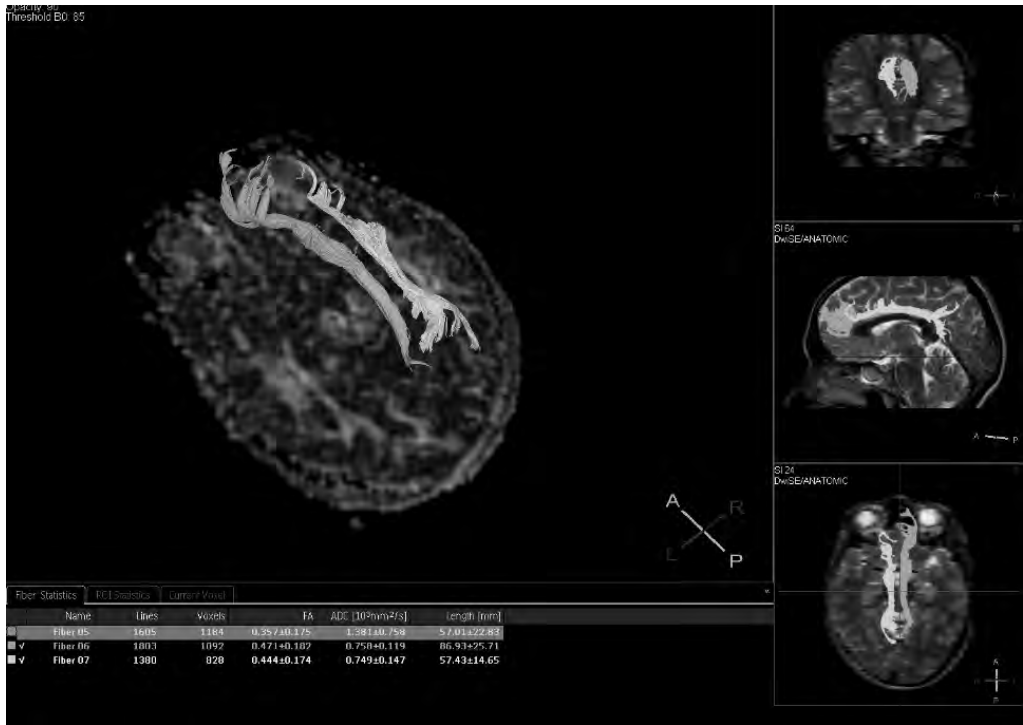


Рис. Дефицит тракта поясной извилины справа больного эпилепсией и депрессией при воксельной морфометрии и диффузно-тензорной визуализации

понента фосфолипидного метаболизма, отражающего состояние пролиферации клеток; Cr, маркера аэробного метаболизма клеток головного мозга; NAA, маркера нейродегенерации. Снижение достигает минимальных значений при сочетании этих заболеваний, что свидетельствует об общих патогенетических механизмах эпилепсии и депрессии и усилении метаболических нарушений при их сочетании.

Литература

1. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств: Трудный пациент. – 2010. – 10. – С. 11-16.
2. Cendes F, Andermann F, Preul PC, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton MRS // Ann Neurol. – 1994. – 35. – P. 211-216.
3. Fedi M. et al. Localizing value of α -methyl-l-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin // Neurology. – 2001. – 57. – P. 1629-1636.
4. Hetherington H. et al. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopic imaging of human temporal lobe epilepsy // Ann Neurol. – 38. – P. 396-404.

5. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979. – 134 (4). – P. 382-389.
6. Mula M., Trimble M.R. What do we know about mood disorders in epilepsy? In Kanner A.M., Schachter S. (ads). *Psychiatric controversies in epilepsy*. Elsevier. New York. – 2008. – P. 49-66.
7. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on neuroimaging of the International League against Epilepsy: *Epilepsia*. – 1997. – 38. – P. 1255-1256.
8. Tellez-Zenteno J.F. et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis: *Epilepsia*. – 2007. – 48. – P. 2236-2244.
9. Williams J.B.W., Kobak K.A. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (SIGMA) // *The British Journal of Psychiatry*. – 2008. – 192 (1). – P. 52-58.
10. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* - 1983. - V. 67. - P. 361-370.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ S100B В ГИППОКАМПЕ КРЫСЫ

*Лисачев П.Д. *, Пустыльняк В.О. **, ***, ****, Штарк М.Б. ***

* Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН,

** Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН,

*** Институт Международный томографический центр СО РАН,

**** Новосибирский государственный университет,

Новосибирск, Россия

lisachev@ngs.ru

Введение

Глиальные клетки играют исключительную роль в регуляции ионного гомеостаза и энергетическом метаболизме мозга, а также являются активными элементами, непосредственно вовлеченными в процессы синаптической передачи и нейрональной пластичности. Астроциты, основной подтип глиальных клеток, отвечают на выделение нейромедиаторов увеличением внутриклеточной концентрации кальция и высвобождением в межклеточное пространство глиомедиаторов, которые регулируют синаптическую эффективность и пластичность [14].

Одним из важнейших факторов, определяющих функциональное состояние глиальных клеток, является белок S100B. В зрелом мозге он экспрессируется преимущественно в астроцитах и постоянно секретируется в межклеточную среду. Секретируемый S100B в физиологических (нанолярных) концентрациях оказывает нейротрофическое действие [5], модулирует нейронную активность [16] и синаптическую пластичность [13].

Внутриклеточные мишени и функции S100B многообразны. Этот белок регулирует транскрипционные факторы, элементы цитоскелета, кальциевый гомеостаз, энергетический метаболизм и активность ферментов. Он стимулирует клеточную пролиферацию и миграцию и ингибирует апоптоз и дифференцировку, что может играть важную роль в процессах онтогенеза, регенерации/репарации, глиоматоза, а также активации астроцитов при повреждениях мозга и развитии нейродегенеративных процессов. S100B используется как биохимический маркер состояния нервной ткани, поскольку его количество увеличивается при различных патологиях мозга [5].

Особый интерес в связи с этим представляет тот факт, что экспрессия S100B может регулироваться нейронной активностью, приводящей к развитию долговременной потенциации (ДВП), которая считается физиологическим механизмом, лежащим в основе обучения и памяти. Тетанизация коллатералей Шаффера приводит к увеличению связывания транскрипционного фактора p53, являющегося активатором транскрипции S100B [10], с промотором гена S100B и росту количества мРНК и белка S100B в поле CA1 гиппокампа [11, 15].

Таким образом, выяснение путей регуляции экспрессии S100B представляет интерес не только для понимания механизмов вовлечения глии в процессы нейропластичности, но и для поиска возможностей адресного управления состоянием глиальных клеток в условиях патологии. Настоящая работа посвящена анализу вклада различных факторов, вовлеченных в механизмы синаптической пластичности и/или контролирующих активность p53, в регуляцию уровня мРНК S100B в гиппокампе крыс при формировании ДВП.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на срезах гиппокампа крыс-самцов линии Вистар (возраст 1.5-3 мес). После декапитации животного мозг помещали в холодный (1-3 °C) аэрированный (95% O₂, 5% CO₂) физиологический раствор следующего состава (мМ): NaCl – 126, KCl – 4, NaH₂PO₄ – 1.24, MgSO₄ – 1.3, CaCl₂ – 2, NaHCO₃ – 26, глюкоза – 10, pH 7.4. Поперечные срезы (толщина 400 мкм) гиппокампа помещали в проточную (1.5 мл/мин, 32-33 °C) камеру. Внеклеточный регистрирующий и стимулирующие электроды помещали в пирамидном и радиальном слоях поля CA1 соответственно.

Контрольные срезы не подвергали никаким манипуляциям в течение всего времени инкубации. Для индукции ДВП использовали тетанизацию (4 серии стимулов (100 Гц, 1 с) с интервалом 30 с), приводящую к значительному увеличению амплитуды вызванных стимуляцией коллатералей Шаффера п-спайков в поле CA1, которое сохраняется не менее 3 ч [15]. Электроды устанавливали на срез за 3-5 мин до и убирали сразу после тетанизации. Тетанизацию проводили через 3.5 ч после приготовления срезов, после чего оставляли их в камере ещё на 30 мин (при изучении эффектов МК-801 и nutlin-3) или на 20 мин (в остальных случаях). По окончании инкубации из срезов вырезали поле CA1 и помещали его в протекторный реагент (Allprotect Tissue Reagent, Qiagen) на 18 ч при 4°C, затем хранили при - 20°C.

Были изучены эффекты ингибитора убиквитинлигазы Mdm2 nutlin-3 (20 мкМ, количество экспериментов в контрольной группе n1=4, количество экспериментов с ингибитором n2=4), деацетилазы Sirt1 EX-527 (1 мкМ, n1=n2=4), блокатора рецепторов NMDA-типа (NMDAR) МК-801 (1 мкМ, n1=n2=4), ингибитора Ca²⁺/кальмодулин-зависимых киназ (CaMK) KN-93 (5 мкМ, n1=n2=3) и его неактивного аналога KN-92 (5 мкМ, n1=n2=3), ингибитора протеинкиназ K-252a (10-200 нМ, n1=4, n2=8), MAPK киназы MEK1 PD 98059 (40 мкМ, n1=n2=3), MAP киназы p38 SB 202190 (1 мкМ, n1=n2=3), RSK2 BRD7389 (10 мкМ, n1=4, n2=3), протеинкиназ C и RSK2 bisindolylmaleimide I (BisIM, 100 нМ, n1=n2=3). Указанные зна-

чения и соответствуют количеству пар (интактный/тетанизированный) образцов РНК, для получения которых объединяли по 4 среза. Ингибиторы растворяли в ДМСО (МК-801 – в воде), аликвоты хранили при -20°C . Концентрация ДМСО в рабочем растворе составляла 0.1%. Физиологический раствор, содержащий исследуемый препарат или растворитель, начинали подавать в экспериментальную камеру за 30 мин (МК-801 – за 20 мин) до тетанизации. МК-801 отмывали через 10 мин после тетанизации.

Концентрацию мРНК определяли с помощью ПЦР в реальном времени, как описано ранее [15].

Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Статистический анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены данные экспериментов с ингибиторами двух важнейших негативных регуляторов p53 – убиквитинлигазы Mdm2 и деацетилазы Sirt1. Mdm2 подавляет транскрипционную активность p53, поэтому ингибирование Mdm2 нутлином-3 увеличивает уровень экспрессии генов, позитивно регулируемых p53. Ингибиторы сиртуинов также активируют p53. Поэтому мы использовали nutlin-3 и EX-527, чтобы оценить вклад p53 в контроль экспрессии S100B при потенциации.

Оба препарата увеличивали базальный уровень мРНК S100B, однако тетанизация в их присутствии приводила к дальнейшему значительному росту количества мРНК S100B (рис. 1). Это может свидетельствовать о том, что в индукцию экспрессии S100B при потенциации вовлечены, кроме p53, какие-то дополнительные факторы.

Глутаматные рецепторы NMDA-типа являются одним из ключевых звеньев в механизмах долговременной потенциации. Тетанизация в присутствии блокатора этих рецепторов МК-801 приводила к достоверному увеличению содержания мРНК S100B в образцах через 30 мин после тетанизации, однако это увеличение было значительно менее выражено, чем в нормальных условиях (рис. 2).

Ингибитор СаМК KN-93 полностью блокировал увеличение экспрессии S100B после тетанизации (рис. 2), тогда как KN-92 (неактивный аналог KN-93) не оказывал влияния на уровень мРНК S100B (не представлено). Пути СаМК-зависимого управления транскрипцией разнообразны: они стимулируют экспорт деацетилаз из ядра, активируют протеинкиназу Akt и MAP-киназные каскады (регулирующие многие транскрипционные факторы), а также непосредственно сами транскрипционные факторы, в том числе p53 [4] и CREB, играющий важную роль в индукции экспрессии генов при ДВП. При этом CREB, фосфорилированный СаМКIV, может напрямую взаимодействовать с p53, увеличивая его активность [1].

K-252a обладает широким спектром активности. Наиболее эффективно он ингибирует СаМКII [6] и тирозинкиназные рецепторы нейротрофинов [2], в более высокой концентрации ингибирует протеинкиназы A и C [8], а также может активировать нерецепторную тирозинкиназу FAK (focal adhesion kinase) [12]. Чтобы

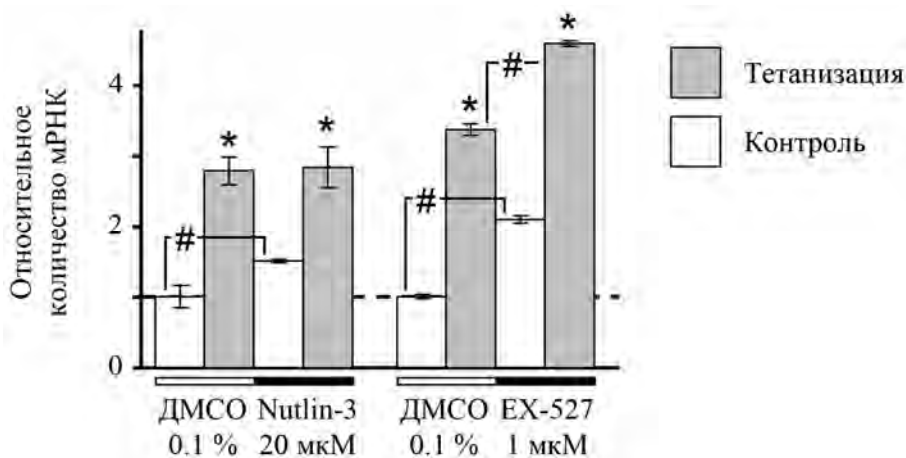


Рис. 1. Влияние активаторов p53 на экспрессию S100B в гиппокампе крысы. Содержание мРНК S100B в каждом образце нормировали относительно уровня мРНК β-актина, затем полученные значения нормировали относительно среднего уровня мРНК S100B в контрольных образцах, не подвергавшихся фармакологическому воздействию. * $p < 0.05$, относительно соответствующего контроля, парный t-критерий; # $p < 0.05$, t-критерий.

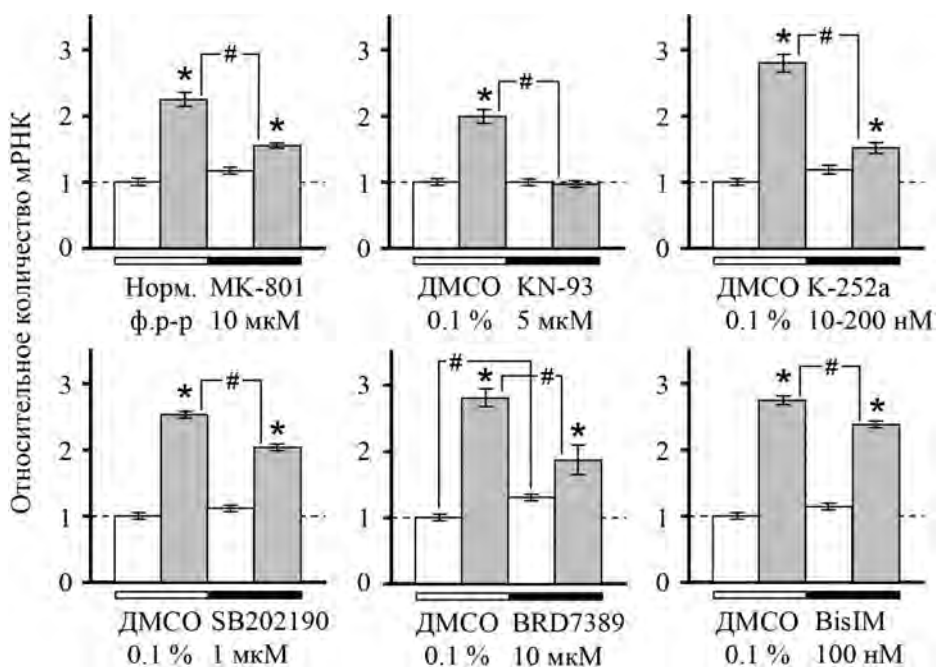


Рис. 2. Влияние ингибиторов NMDAR и протеинкиназ на экспрессию S100B. Обозначения, как на рис. 1.

разделить эффекты влияния К-252а на разные мишени, мы сравнили его действие в двух концентрациях: 200 нМ (наиболее часто используемая) и 10 нМ, при которой значительно выражено только ингибирование рецепторных тирозинкиназ и СаМКII. К-252а существенно ограничивал увеличение экспрессии S100B, индуцированное тетанизацией (рис. 2). Действие препарата не зависело от концентрации и, следовательно, было связано с ингибированием СаМК и, возможно, рецепторных тирозинкиназ.

Ингибирование MAPK p38 (SB202190) и RSK2 (BRD7389 и BisIM) приводило к снижению экспрессии S100B, индуцированной тетанизацией, по сравнению с контрольными экспериментами (рис. 2). Смещение базального уровня мРНК S100B в присутствии BRD7389, видимо, связано с недостаточной специфичностью препарата в отношении RSK2, поскольку другой ее ингибитор, BisIM, не проявлял такого эффекта. Действие MAPK p38 и RSK2 могло быть опосредовано через p53 [3, 7], однако не исключено вовлечение альтернативных путей.

Ингибирование MAPKK MEK1 (PD 98059) не изменяло динамику мРНК S100B (не представлено), что согласуется с отсутствием влияния экзогенного глутамата на активность MAPK/ERK в культивируемых астроцитах [9].

Выводы

Базальная экспрессия S100B в значительной мере определяется активностью Mdm2 и Sirt1 (рис. 3). Вызванное тетанизацией увеличение концентрации мРНК S100B зависит от NMDAR и Ca²⁺/кальмодулин-зависимых протеинкиназ, хотя вклад отдельных СаМК остается неясным. MAPK p38 и RSK2, вероятно, также

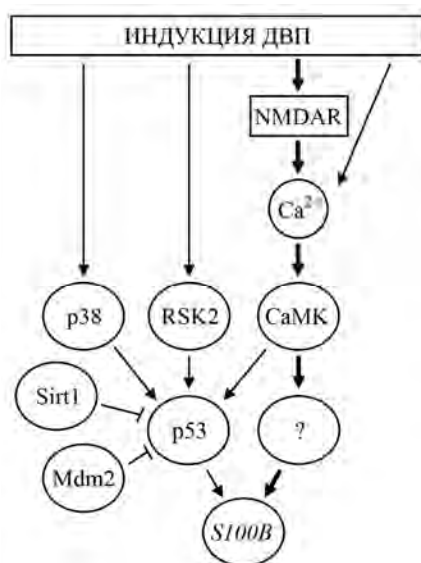


Рис. 3. Пути регуляции экспрессии S100B в гиппокампе крысы.

вовлечены в этот процесс. В то же время MAP/ERK-киназный каскад, играющий важную роль в регуляции нейронных генов при потенциации, не участвует в контроле динамики мРНК S100B.

Надеемся, что выявленные закономерности послужат дальнейшему развитию представлений о механизмах регуляции экспрессии генов, связанной с нейропластичностью, и в перспективе откроют новые возможности управления экспрессией S100B в исследовательских и терапевтических целях.

Литература

1. Arnould T. et al. CREB activation induced by mitochondrial dysfunction is a new signaling pathway that impairs cell proliferation // *EMBO J.* - 2002. - V. 21, No. 1-2. - P. 53-63.
2. Berg M.M., Sternberg D.W., Parada L.F., Chao M.V. K-252a inhibits nerve growth factor-induced trk proto-oncogene tyrosine phosphorylation and kinase activity // *J. Biol. Chem.* - 1992. - V. 267, No. 1. - P. 13-16.
3. Cho Y.Y. et al. The p53 protein is a novel substrate of ribosomal S6 kinase 2 and a critical intermediary for ribosomal S6 kinase 2 and histone H3 interaction // *Cancer Res.* - 2005. - V. 65. - P. 3596-3603.
4. Craig A.L. et al. The MDM2 ubiquitination signal in the DNA-binding domain of p53 forms a docking site for calcium calmodulin kinase superfamily members // *Mol. Cell. Biol.* - 2007. - V. 27. - P. 3542-3555.
5. Donato R. et al. Functions of S100 proteins // *Curr. Mol. Med.* - 2013. - V. 13, No. 1. - P. 24-57.
6. Hashimoto Y. et al. Potent and preferential inhibition of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II by K252a and its derivative, KT5926 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1991. - V. 181, No. 1. - P. 423-429.
7. Huang C. et al. p38 kinase mediates UV-induced phosphorylation of p53 protein at serine 389 // *J. Biol. Chem.* - 1999. - V. 274. - P. 12229-12235.
8. Kase H., et al. K-252 compounds, novel and potent inhibitors of protein kinase C and cyclic nucleotide-dependent protein kinases // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1987. - V. 142, No. 2. - P. 436-440.
9. Kurino M, Fukunaga K, Ushio Y, Miyamoto E. Activation of mitogen-activated protein kinase in cultured rat hippocampal neurons by stimulation of glutamate receptors // *J. Neurochem.* - 1995. - V. 65, No. 3. - P. 1282-1289.
10. Lin J. et al. Inhibiting S100B restores p53 levels in primary malignant melanoma cancer cells // *J. Biol. Chem.* - 2004. - V. 279, No. 32. - P. 34071-34077.
11. Lisachev P.D. et al. A comparison of the dynamics of S100B, S100A1, and S100A6 mRNA expression in hippocampal CA1 area of rats during long-term potentiation and after low-frequency stimulation // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* - 2010. - V. 2010. - P. 720958.
12. Maroney A.C. et al. K-252a induces tyrosine phosphorylation of the focal adhesion kinase and neurite outgrowth in human neuroblastoma SH-SY5Y cells // *J. Neurochem.* - 1995. - V. 64, No. 2. - P. 540-549.

13. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2002. - V. 99. - P. 4037-4042.
14. Perea G., Araque A. GLIA modulates synaptic transmission // *Brain Res. Rev.* - 2010. - V. 63. - P. 93-102.
15. Pustyl'nyak V.O., Lisachev P.D., Shtark M.B., Epstein O.I. Regulation of S100B gene in rat hippocampal CA1 area during long term potentiation // *Brain Res.* - 2011. - V. 1394. - P. 33-39.
16. Sakatani S. et al. Neural-activity-dependent release of S100B from astrocytes enhances kainate-induced gamma oscillations in vivo // *J. Neurosci.* - 2008. - V. 28, No. 43. - P. 10928-10936.

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований (№ 12-04-00464) и базовым проектом фундаментальных исследований РАН (IV.35.1.5).

ТРЕВОЖНОСТЬ И КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ КРЫС ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Малиновская Н.А., Салмина А.Б., Волкова В.В., Базарова А.С.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Россия
reg.kgmu@gmail.com

Введение

Перинатальное воздействие является частой причиной поражения головного мозга, которое может проявляться как легкими нарушениями поведения, так и тяжелым неврологическим дефицитом (умственная отсталость, детский церебральный паралич, ретинопатия, потеря слуха, синдром гиперреактивности и др.), приводящим к развитию долгосрочной инвалидизации маленьких пациентов. Еще одной проблемой является высокая смертность пациентов с перинатальной гипоксией (в среднем, умирает 15–20% с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией; еще примерно у 25% детей будут развиваться серьезные нейropsychологические осложнения, приводящие к их инвалидизации) [10, 11].

Выживание в перинатальном периоде зависит чаще всего от здоровья матери во время беременности и развития плаценты. Воздействие на материнский организм может привести к критической гипоксии и повреждению жизненно важных органов. Аномальное развитие плаценты может привести к острой или хронической гипоксии, последствиями чего могут являться внутриутробная задержка развития плода, асфиксия, полиорганная недостаточность, преждевременные роды, перинатальная смерть [10].

Известно, что некоторые перинатальные воздействия могут себя проявлять и в более отдаленном периоде (во взрослом состоянии) в виде различных психических и неврологических расстройств (в частности, когнитивная дисфункция, расстройства поведения и эмоций и др., приводящие к возникновению таких заболеваний, как шизофрения, неаффективные психозы, эпилепсия, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, тревожно-депрессивные расстройства, расстройства аутистического спектра и т.д.) [9, 7, 14, 8, 19, 6]. К примеру, стресс раннего периода жизни у животных может проявляться во взрослом состоянии в виде усиленной тревожности, беспокойства, страха, депрессии. Известной моделью

стресса раннего периода жизни и связанной с ним депрессии является ежедневное 3-часовое отнятие крысят от матери со 2-го по 15-й дни постнатального развития в условиях инкубатора. Данный вариант модели, согласно литературным данным, является имитацией психологических проблем у детей-сирот, воспитываемых в среде с недостаточным уровнем стимуляции и проблем маленьких детей, разлученных с матерью [12, 13, 4, 5].

Когнитивная функция и способность к обучению тесно связаны. Известны различные варианты тестов для исследования когнитивной функции у крыс: водный лабиринт Морриса, тест Барнса, Т- и Y-образные лабиринты, тест на распознавание нового объекта и др. К примеру, водный лабиринт Морриса (ВЛМ) позволяет оценить пластичность обучения и пространственную (преимущественно гиппокампальную) память, сопоставимую с эпизодической памятью у человека [1].

Известным тестом для оценки эмоционального (оценка исследовательской и двигательной активности грызунов в условии переменной стрессогенности) и тревожного (изучение состояния тревожности, боязни высоты, параметров оценки риска) состояния грызунов является тест приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ). Согласно данным литературы, интактные крысы предпочитают большую часть времени проводить в темных (закрытых) рукавах лабиринта (комфортная зона для грызунов), а тревожное поведение связано с более длительным пребыванием в открытых рукавах. В то же время, слишком длительное время пребывания животного в закрытых рукавах без заинтересованности центральной/открытой частью теста может также свидетельствовать о его беспокойстве или о страхе открытых пространств/высоты. Другими проявлениями беспокойства животного, регистрируемого в тесте ПКЛ, могут быть эпизоды замиранья/неподвижности, увеличение актов дефекации в открытых рукавах по сравнению с закрытыми, изменению выраженности и динамики поведения «выглядывания». Увеличение времени пребывания в открытых рукавах может отражать исследовательскую (врожденная мотивация осваивать новые пространства) активность грызунов. С другой стороны, это может свидетельствовать об их высокой локомоторной активности (как, к примеру, при синдроме гиперактивности/дефицита внимания у человека) или может быть проявлением нарушения светочувствительности сетчатки глаза (нарушение способности различать темный и светлый отсеки лабиринта) [2, 16].

Цель данного исследования – оценить тревожность и когнитивную функцию крысят с моделями перинатального поражения головного мозга (постнатальная гипоксия и стресс раннего периода жизни).

Материалы и методы

Объектом исследования являлись аутбредные крысята обоего пола линии Wistar возрастом 28–42 дней в количестве 30 шт. Эксперименты на животных были одобрены представителями биоэтической комиссии по работе с лабораторными животными при локальном этическом комитете КрасГМУ. Животные были разделены на 3 группы по 10 крысят в каждой: контрольная группа К (интактные животные), группа с моделью гипоксии (Г) и стресса раннего периода жизни (С).

Модель неонатальной гипоксии создавалась путем помещения крысят на 7-й день постнатального развития в гипоксические условия на 1,5 часа [18]. Модель стресса раннего периода жизни выполнялась по методике, описанной у ряда авторов [12, 15, 4, 5], путем ежедневного отнятия крысят от матери со 2-го по 15-й дни постнатального развития (на 3 часа в условиях инкубатора). Оценка поведенческих тестов в каждой группе проводилась на 28-е (P28) и 42-е (P42) сутки постнатального развития.

Оценку когнитивного дефицита у животных проводили согласно протоколу теста «Водный лабиринт Морриса» [17, 3]: крысят помещали в круглый лабиринт глубиной 50 см, наполненный теплой (30°C) непрозрачной (за счет сухого молока) водой таким образом, чтобы уровень установленной на дне лабиринта платформы (диаметр 10 см) был на 1 см ниже уровня воды. Платформу помещали в одном из квадрантов бассейна, два источника света (ориентиры для животных) прикреплялись в фиксированных точках. Животных обучали в течение трех дней. Тестирование проводилось на 4-й день с момента начала обучения. В день осуществлялось по 4 попытки, между которыми животное сидело по 20 секунд на платформе для запоминания места ее расположения. В течение каждой попытки крыса помещалась в одну из 4 фиксированных стартовых точек бассейна («север», «юг», «восток», «запад»). Через день расположение платформы менялось. На 4-й день обучения во время 4-й попытки оценивалось время достижения крысой платформы в секундах. Критерием нормального состояния когнитивной функции у крыс было достижение платформы, скрытой под водой, за 15 и менее секунд.

Тревожное/эмоциональное поведение крыс исследовалось на установке «Приподнятый крестообразный лабиринт» согласно протоколу верификации теста НПК «Открытая Наука» (Москва, Россия), помещенной в 1 метре от пола. При тестировании животное помещалось в центр лабиринта с проведением видеорегистрации и автоматической оценкой видеотрекинга (программа для видеотрекинга ANY-maze, фирма Stoelting Co., США) в течение 5 минут. Оценивали время пребывания в закрытых и открытых «рукавах», количество заходов в закрытые и открытые «рукава», длительность нахождения животного в центре.

Статистический анализ включал методы описательной статистики, проверку нормальности распределения, определение дисперсии, среднего арифметического, среднего квадратичного отклонения, ошибки среднего. Сравнение средних между группами проводили во временных точках P28 и P42 с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Для статистического анализа использовали программу Statplus Professional 2009. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, p – уровень значимости.

Результаты и их обсуждение

Результаты тестирования крысят в тестах ПКЛ и ВЛМ представлены в таблице. Обнаружены значимые различия многих параметров эмоционального поведения крысят в группах P28 (увеличение пройденного пути, числа пересеченных линий, числа входов в открытые, закрытые рукава и времени пребывания в них при

Таблица

Оценка поведения крыс при перинатальном нарушении развития головного мозга в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» (эмоциональное/тревожное поведение) и «Водный лабиринт Морриса» (когнитивная функция)

Параметры поведения	Группы животных					
	К-P28, n=10	С-P28, n=10	Г-P28, n=10	К-P42, n=10	С-P42, n=10	Г-P42, n=10
Пройденный путь, м	14,2±6,43	77,84±27,7	20,9±12,59	20,1±9,59	34,1±10,2	13,3±6,2
Уровень значимости	p=0,03			p=0,2		
Число пересеченных линий	43,4± 15,7	390,2±71,15	49,7±22,33	51,8±21,38	129,1±25,7	68,3±16,72
Уровень значимости	p=0,0001			p=0,03		
Число входов в открытые рукава	13,9±4,71	153,1±27,55	15,6±7,7	22,5±9,95	36,8±6,46	23,8±5,99
Уровень значимости	p=0,0001			p=0,09		
Число входов в закрытые рукава	14,2±5,09	152,7±26,19	16,0±7,76	23,0±10,06	44,0±7,03	23,3±6,02
Уровень значимости	p=0,0001			p=0,05		
Число входов в центральную часть теста	6,9±1,67	55,3±19,3	5,4±1,63	4,9±1,29	33,8±11,84	11,7±3,52
Уровень значимости	p=0,2			p=0,03		
Время нахождения в открытых рукавах, с	150,48±23,74	117,93±9,5	85,11±11,97	125,1±37,37	100,9±16,42	105,95±26,31
Уровень значимости	p=0,03			p=0,9		
Время нахождения в закрытых рукавах, с	127,29±21,04	139,39±16,55	202,99±47,15	157,9±35,84	147,83±15,6	167,21±30,18
Уровень значимости	p=0,01			p=0,7		
Время нахождения в центральной части теста, с	22,22±7,28	42,67±12,06	11,91±3,99	17,01±5,71	51,27±13,88	26,82±9,08
Уровень значимости	p=0,3			p=0,1		
Время нахождения на платформах, с	23,1±3,59	30,5±7,18	37,0±7,66	23,3±4,9	29,9±6,4	23,8±3,51
Уровень значимости	p=0,7			p=0,8		

стрессе раннего периода жизни; значительное увеличение времени нахождения крысят в закрытых рукавах при гипоксии), которые существенно уменьшились, но остались значимыми в возрасте 42 дней (намного снизились, однако остались увеличенными в сравнении с контролем, длина пройденного пути, число пересеченных линий, число входов в закрытые рукава при стрессе раннего периода жизни; значимо увеличилось число входов в центральную часть теста при стрессе раннего периода жизни и гипоксии).

Обнаруженные изменения (значительное увеличение числа входов в открытые и закрытые рукава с не столь значительным увеличением времени пребывания в них, в сочетании с увеличением длины пройденного пути и общего числа пересеченных линий) при стрессе раннего периода жизни на 28-й день постнатального развития могут свидетельствовать о развитии у животных с этой моделью тревожного поведения, которое значительно уменьшается, но полностью не исчезает на 42-й день постнатального развития. У животных с гипоксией значительно увеличивается время пребывания преимущественно в закрытых рукавах, что в большей степени свидетельствует о развитии у них страха открытого пространства и/или высоты, который у этих животных исчезает на 42-й день постнатального развития.

В отношении когнитивной функции значимых различий обнаружено не было (в среднем отмечено увеличение времени нахождения платформы у животных во всех группах в сравнении с нормальным критерием достижения крысой платформы – менее 15 секунд), что вероятнее всего, связано с незрелостью когнитивной функции у крысят в возрасте 28–42 дней или с малым объемом выборки. Были отмечены тенденции к увеличению времени нахождения платформы у крысят со стрессом и гипоксией в возрасте 28 дней в сравнении с контролем и тенденции к увеличению этого времени в группе с развитием стресса раннего возраста в возрасте 42 дней, что косвенно свидетельствует о развитии легкой когнитивной дисфункции или об ухудшении когнитивной функции при стрессе и гипоксии. Таким образом, когнитивная функция при гипоксии восстановилась к 42 дням развития при сохранении ее дисфункции при стрессе раннего периода жизни в тот же временной срок.

Выводы

1. Угасание признаков тревожности/боязни и легкой когнитивной дисфункции в моделях стресса раннего периода жизни и гипоксии свидетельствует о возвращении или приближении показателей эмоционального поведения и когнитивной функции крысят к нормальному состоянию по мере их взросления.

2. При раннем постнатальном воздействии (стресс раннего периода жизни и гипоксия) на головной мозг крысят на 28-е сутки развития отмечается появление признаков тревожности/боязни и легкой когнитивной дисфункции, которые значительно уменьшаются, но полностью не исчезают, по мере взросления животных на 42-е сутки их постнатального развития.

Литература

1. Амикишиева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование // Информацион. Вестн. ВОГис. 2009. № 3. С. 529-542.
2. Леушкина Н.Ф., Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Характеристика поведения крыс, различающихся по генотипу локуса TAG 1A гена рецептора дофамина второго типа, в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»: Фундамент. исслед. 2010. № 1. С. 65-69.
3. Салмина А.Б. и др. Изменение активности АДФ-рибозилциклазы в клетках нервной системы коррелирует с развитием постишемической когнитивной дисфункции // Междунар. неврол. журн. 2007. № 1. С. 71-78.
4. Язуина Н.А. и др. Современные экспериментальные модели депрессии // Биомедицина. 2013, № 1. С. 61-71.
5. Язуина Н.А. и др. Влияние стресса раннего периода жизни на поведение, нейрогенез и апоптоз клеток головного мозга крыс // Сибирское мед. обозрение. 2013. № 5. С. 22-26.
6. Anastario M., Salafia C.M., Fitzmaurice G., Goldstein J.M. Impact of fetal versus perinatal hypoxia on sex differences in childhood outcomes: developmental timing matters // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2012. - V.47. No. 3. - P. 455-464.
7. Buller K.M., Wixey J.A., Reinebrant H.E. Disruption of the serotonergic system after neonatal hypoxia-ischemia in a rodent model // Neurol. Res. Int. - V.2012. - P. 1-12.
8. Cannon T.D. et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls // Arch. Gen. Psychiatry. 2002. - V.59, No. 1. - P. 35-41.
9. Dubovicky M. Neurobehavioral manifestations of developmental impairment of the brain // Interdiscip. Toxicol. 2010. - V.3. No. 2. - P. 59-67.
10. Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review // Int // J. Pediatr. 2010. - V.2010. - P. 1-9.
11. Lai M.C., Yang S.N. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy // J. Biomed. Biotechnol. 2011. - V.2011. - P. 1-6.
12. Marmendal M. et al. Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring. Dev. Psychobiol. 2004. - V.45. No. 3. - P. 140-152.
13. McKinney W.T. Overview of the past contributions of animal models and their changing place in psychiatry // Semin. Clin. Neuropsychiatry. 2001. - V.6. No.1. - P. 68-78.
14. Schmitt A., Malchow B., Hasan A., Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders // Front Neurosci. 2014. - V.8. No. 19. - P. 1-10.
15. Uhelski M.L., Fuchs P.N. Maternal separation stress leads to enhanced emotional responses to noxious stimuli in adult rats // Behav. Brain Res. 2010. - V.212. No. 2. - P. 208-212.
16. Walf A.A., Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents // Nature Protocols. 2007. - V.2. - P. 322-328.



17. Yoneoka Y. et al. An experimental study of radiation-induced cognitive dysfunction in an adult rat model // *Br // J. Radiol.* 1999. - V.72. No. 864. - P. 1196-1201.
18. Zhang Q. et al. Creating Rat Model for Hypoxic Brain Damage in Neonates by Oxygen Deprivation // *PLoS ONE.* 2013. - V.8, No. 12. - P. 1-14.
19. Zornberg G.L., Buka S.L., Tsuang M.T. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study // *Am // J. Psychiatry.* 2000. - V.157, No. 2. - P. 196-202.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда по приоритетному направлению деятельности «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований коллективами существующих научных лабораторий (кафедр)» № 14-25-00054.



ВЛИЯНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ОБМЕН ГАМК В ТКАНЯХ СТРУКТУР ЦНС 30 ДНЕВНЫХ КРОЛЬЧАТ-САМЦОВ

Мамедова И.А., Фараджев А.Н.

Азербайджанский Государственный Педагогический Университет,
Баку, Азербайджан
a.faracov@yahoo.com

Введение

Этанольная интоксикация организма относится к одному из важных экстремальных факторов внутриутробного периода у млекопитающих. Как известно, алкоголь оказывает многостороннее воздействие на все системы живого организма. Чувствительность к алкоголю весьма индивидуальна. Она находится в прямой зависимости от психического и физического состояния организма. Малые дозы этанола оказывает стимулирующее действие, при этом возникают положительные эмоции и эйфория. Последняя связана с нарушениями процессов торможения в ЦНС, ослаблением механизмов сдерживания и освобождения обычно подавленных импульсов неконтролируемого поведения. При введении больших доз индивидуальные различия в реакции на алкоголь нивелируется, и начинают преобладать депрессивные состояния [4, 7].

Патологическое влияние алкоголя обусловлено комплексом социальных, психологических, генетических и физиолого-нейрохимических факторов, связанных с индивидуумом и окружающей средой [1, 3].

Толерантность к большим дозам алкоголя, возникающая как ранний признак алкоголизма, является основой физической зависимости от него, которая становится важнейшим этиологическим фактором, когда алкоголь, как необходимый компонент обмена веществ ЦНС, приобретает доминирующее значение по сравнению с первичными факторами алкоголизма [6].

Взаимодействие социальных, психических и физиолого-биохимических факторов алкоголизма осуществляется через ЦНС, которая выполняет как функцию отражения окружающей среды, так и функцию объединения и регулирования вегетативно-нейрохимических процессов, связанных с процессами развития хро-

нического алкоголизма. В этот патологический процесс, нарушающий функции многих органов и систем, вовлекаются периферическая и центральная нервная система. Ранними признаками хронической интоксикации этанолом, который применяется в различных отраслях бытовой промышленности, являются функциональные изменения ЦНС.

В настоящей работе нами сделана попытка систематизировать данные исследователей, работающих в области экспериментального алкоголизма. Главная цель и задача – найти нарушения метаболизма ГАМК в медиаторных системах различных структур головного мозга 30 дневных животных при внутриутробном хроническом воздействии алкоголя и в состоянии этанольной абстиненции.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 30 дневных кроликах-самцах (30 кроликов-самцов), полученных от 18 взрослых самок, в соответствии с биоэтическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом и Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным. Двух половозрелых самок подсаживали к самцу, затем фиксировали срок беременности, определяли по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке самки, при этом первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке.

В опытную группу вошли самки, подвергавшиеся хронической интоксикации высокой дозой этанола, и их потомство, в контрольную – самки, не подвергавшиеся хронической интоксикации алкоголем, и их потомство.

Хроническую интоксикацию высокой дозой этанола проводили на 1-10-е сутки беременности введением алкоголя высокой дозы один раз в день (3,5 г/кг 40%-го раствора этанола, внутривентрикулярно) в течение 10 дней. Контрольным самкам вместо этанола вводили внутривентрикулярно физиологический раствор (3,5 г/кг) ежедневно в течение 10 дней.

Отделы мозга (кора больших полушарий головного мозга, мозжечок, ствол мозга и гипоталамус) анализировали у контрольных и опытных крольчат-самцов. Сразу после декапитации животных извлеченный мозг помещали на лед. Ткань мозга обрабатывали согласно методу Робертса [9] в модификации [10].

Для разделения свободных медиаторных аминокислот (ГАМК, Глутамат и Асп) методом электрофореза на бумаге [8] применяли буферную смесь: вода – ледяная уксусная кислота – пиридин (44:8:1) при pH 3,5. Аминокислоты разделяли при напряжении 350 В и силе тока 12,5 мА в течение 4 ч.

О ферментативной активности глутаматдекарбоксилазы (ГДК, КФ 4.1.1.15) в нервной ткани судили по увеличению содержания ГАМК при инкубации с Глутамином в течение 30 минут при 37°C в атмосфере азота [11]. Активность фермента выражали в микромолях ГАМК, образовавшейся на 1 г свежей ткани за 1 ч. Активность фермента 4-аминобутират-2-оксоглутарат-аминотрансферазы (ГАМК-Т, КФ 2.6.1.19) определяли по методу Н.С.Ниловой [5] и выражали в микромолях Глутамина, образовавшейся на 1 г свежей ткани за 1 ч. Полученные данные были статистически обработаны непараметрическим методом Манна-Уитни для независимых выборок [2].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных нами исследований показали (табл. 1), что у 30 дневных крольчат-самцов, получавших внутриутробно хроническую этанольную интоксикацию высокой дозы (3,5 г/кг 40%-го раствора алкоголя) в течение 10 дней, содержание ГАМК в ткани больших полушарий головного мозга возрастает на 34% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными опытами. В ткани мозжечка в контроле содержание ГАМК составляет – 1,66 мкмоль/г, а после воздействия внутриутробной хронической этанольной интоксикации увеличивается на 23% и составляет 2,05 мкмоль/г ($p < 0,001$), в ткани ствола мозга в норме содержание ГАМК составляет 1,99 мкмоль/г, а в опытной группе увеличивается на 33% и составляет 2,64 мкмоль/г ($p < 0,001$), ее содержание у контрольных животных в ткани гипоталамуса – 0,86 мкмоль/г, а у опытной группы – увеличивается на 92% и составляет 1,65 мкмоль/г ($p < 0,001$).

Содержание свободной Глу в тканях избранных нами структур головного мозга после внутриутробного воздействия хронической интоксикации 40%-ного раствора этанола, в отличие от содержания ГАМК адекватно уменьшается. И так, в контроле содержание свободной Глу в ткани коры больших полушарий головного мозга составляет 4,77 мкмоль/г, а после пренатального воздействия алкоголя – уменьшается на 21% и составляет 3,75 мкмоль/г. В ткани мозжечка у контрольных крольчат ее содержание составляет 4,03 мкмоль/г, а после внутриутробного воздействия алкоголя уменьшается на 13% и составляет 3,50 мкмоль/г, в стволе

Таблица 1
Влияние пренатальной хронической этанольной интоксикации (3,5 г/кг 40%-ного раствора этанола в течение 10 дней, ежедневно 1 раз в день) на содержание медиаторных аминокислот – ГАМК, Глу и Асп (мкмоль/г) в тканях структур ЦНС 30 дневных крольчат-самцов ($M \pm m$, $n=5$)

Структуры ЦНС	Опыты	ГАМК	Глу	Асп	
Кора больших полушарий	Контроль	$M \pm m$ 2,06±0,07	4,77±0,04	1,49±0,05	
	Опыт	$M \pm m$ 2,76±0,07	3,75±0,08	0,98±0,03	
		%	134	79	66
		p	<0,001	<0,001	<0,001
Мозжечок	Контроль	$M \pm m$ 1,66±0,02	4,03±0,04	2,27±0,07	
	Опыт	$M \pm m$ 2,05±0,04	3,50±0,05	1,67±0,07	
		%	123	87	74
		p	<0,001	<0,001	<0,001
Ствол мозга	Контроль	$M \pm m$ 1,99±0,07	4,33±0,05	1,66±0,03	
	Опыт	$M \pm m$ 2,64±0,07	3,44±0,06	1,28±0,06	
		%	133	79	77
		p	<0,001	<0,001	<0,001
Гипоталамус	Контроль	$M \pm m$ 0,86±0,03	4,78±0,09	2,17±0,04	
	Опыт	$M \pm m$ 1,65±0,03	3,95±0,07	1,62±0,08	
		%	192	83	75
		p	<0,001	<0,001	<0,001

мозга в норме ее содержание составляет 4,33 мкмоль/г, а в опытной группе уменьшается на 21% и составляет 3,44 мкмоль/г, в ткани гипоталамуса у животных контрольной группы содержание свободной Глу – 4,78 мкмоль/г, а в опытной группе наблюдается уменьшение на 17% и составляет 3,95 мкмоль/г. Все эти изменения статистически достоверны (уровень значимости $p < 0,01-0,001$).

При этом содержание свободной Асп в тканях изучаемых структур ЦНС также несколько уменьшается. В ткани коры больших полушарий головного мозга содержание Асп в контроле находится на уровне 1,49 мкмоль/г, а после пренатального хронического воздействия высокой дозы (40%-ного раствора) этанола отмечается уменьшение на 34% и составляет 0,98 мкмоль/г ($p < 0,001$). В мозжечке в контроле ее содержание – 2,27 мкмоль/г, а после внутриутробного хронического воздействия этанола в указанной дозе уменьшается на 26% и составляет 1,67 мкмоль/г ($p < 0,001$), содержание свободной Асп в ткани ствола мозга у крольчат контрольной группы составляет 1,66 мкмоль/г, а в опытной группе уменьшается на 23% и составляет 1,28 мкмоль/г ($p < 0,001$), в ткани гипоталамуса в контроле содержание свободной Асп – 2,17 мкмоль/г, а в опытной группе отмечается уменьшение на 25% и составляет 1,62 мкмоль/г ($p < 0,001$).

Результаты следующих серий опытов (табл. 2) показали, что после пренатального хронического воздействия высокой дозы (3,5 г/кг 40%-го этанола в течение 10 дней ежедневно 1 раз в день) ферментативная активность ГДК в ткани коры больших полушарий мозга повышается на 28% и составляет 72,0 мкмоль ГАМК/г·ч (контроль – 56,4 мкмоль ГАМК/г·ч), в ткани мозжечка наблюдается повышение на 19% и составляет 96,1 мкмоль ГАМК/г·ч (контроль – 80,5 мкмоль

Таблица 2
Влияние пренатальной хронической этанольной интоксикации (3,5 г/кг 40%-ного раствора этанола внутрибрюшинно в течение 10 дней, ежедневно 1 раз в день) на активность ферментов ГДК (мкмоль ГАМК/г·ч) и ГАМК-Т (мкмоль Глу/г·ч) в тканях структур ЦНС 30-дневных крольчат-самцов ($M \pm m$, $n=5$)

Структуры ЦНС	Опыты		ГДК	ГАМК-Т
	Кора больших Полушарий	Контроль	$M \pm m$	56,4±1,60
$M \pm m$			72,0±1,12	65,4±1,79
Опыт		%	125	82
		p	<0,001	<0,001
Мозжечок	Контроль	$M \pm m$	80,5±1,91	92,6±1,36
		$M \pm m$	96,1±1,16	71,6±2,15
	Опыт	%	119	77
		p	<0,001	<0,001
Ствол мозга	Контроль	$M \pm m$	3,21±1,50	81,4±1,08
		$M \pm m$	44,4±1,44	64,9±1,08
	Опыт	%	138	80
		p	<0,001	<0,001
Гипоталамус	Контроль	$M \pm m$	39,4±1,80	98,8±1,21
		$M \pm m$	50,0±1,13	78,6±1,39
	Опыт	%	127	80
		p	<0,001	<0,001

ГАМК/г·ч), в стволе мозга повышение активности данного фермента составляет 38% 44,4 мкмоль ГАМК/г·ч (норма 32,1 мкмоль ГАМК/г·ч), а в ткани гипоталамуса активность этого фермента в указанных условиях повышается на 27% – 50,0 мкмоль ГАМК/г·ч (против контроля – 39,4 мкмоль ГАМК/г·ч). Все эти изменения статистически достоверны (уровень значимости $p < 0,01-0,001$).

Активность фермента ГАМК-Т в ткани коры больших полушарий головного мозга, мозжечка, ствола мозга и гипоталамуса в отличие от активности фермента ГДК заметно понижается. Это понижение в ткани коры больших полушарий мозга составляет 18% (64,6 мкмоль Глу/г·ч, против контроля 80,0 мкмоль Глу/г·ч), в мозжечке наблюдается понижение активности данного фермента на 23% и составляет 71,6 мкмоль Глу/г·ч против контроля – 92,6 мкмоль Глу/г·ч), в ткани ствола мозга снижение составляет 20% – 64,9 мкмоль Глу/г·ч (норма 81,4 мкмоль Глу/г·ч), а в ткани гипоталамуса активность фермента ГАМК-Т в указанных условиях понижается на 20% – 82,4 мкмоль Глу/г·ч, против контроля – 98,8 мкмоль Глу/г·ч, $p < 0,01$).

Было установлено, что при внутриутробном хроническом воздействии высокой дозы (3,5 г/кг 40%-го раствора) этанола в ткани коры больших полушарий головного мозга, мозжечка, ствола мозга и гипоталамуса происходит в основном повышение активности фермента ГДК и содержания ГАМК и уменьшение уровня свободных Глу и Асп. При этом активность фермента ГАМК-Т в ткани исследуемых структур понижается на 18-23%. На основании этих данных можно полагать, что при пренатальном хроническом воздействии высокой дозы алкоголя, с одной стороны, происходит усиленный синтез ГАМК, а с другой, – уменьшается ее поглощение тканями избранных нами структур головного мозга, в результате чего повышается уровень ГАМК и уменьшается содержания свободных Глу и Асп. Возможно, что в этот период увеличение содержания ГАМК в тканях структур ЦНС носит защитный характер, способствующий дифференциации нейронов и формированию физиологических и нейрохимических функций во внутриутробном периоде и дальнейшем в различных периодах постнатального развития, особенно в раннем периоде (у 30 дневных животных).

Повышение активности фермента, участвующего в синтезе ГАМК – ГДК, после внутриутробного хронического воздействия высокой дозы алкоголя и понижение активности фермента ГАМК-Т, особенно в период наиболее активной дифференциации нервных клеток и их элементов, связано с функциональными особенностями соответствующих структур головного мозга. В них увеличение концентрации ГАМК может вызвать защитное, т.е. «охранительное» торможение в нейронах, способствующее их меньшему повреждению и сохранению при экстремальных (стрессовых) условиях, в частности, при хронической внутриутробной этанольной интоксикации организма. В наших экспериментах увеличение содержания ГАМК в тканях структур головного мозга сопровождается адекватным повышением активности фермента ГДК и уменьшением уровня свободных Глу и Асп. При этом активность фермента ГАМК-Т в структурах ЦНС значительно подавляется. Вероятно, этанол оказывает воздействие на активный центр ферментов обмена ГАМК (ГДК и ГАМК-Т) или же взаимодействует с их коферментом – пиридоксаль-5-фосфатом.

Выводы

1. Результаты работы позволяют отметить, что ГАМК как медиатор торможения играет важную роль в патогенезе алкогольной интоксикации беременных крольчих и их плодов, синдрома абстиненции плода и 30 дневного организма, активно участвуя в реализации механизма адаптации и в развитии приспособительных-компенсаторных процессов в ЦНС в указанных условиях.

2. В ткани избранных нами структур ЦНС содержание ГАМК при хроническом воздействии высокой дозы этанола, с одной стороны, увеличивается за счет усиления ее синтеза путем повышения активности фермента ГДК, с другой, – накопление ее в виде запаса в виде внутренних ресурсов (шунт ГАМК) путем понижения активности ГАМК-Т.

Литература

1. Анохина И.П. и др. Некоторые биологические механизмы врожденной предрасположенности к алкоголизму // Физиол.журн. им. И.М.Сеченова. – 1992. – 12. – С. 30-38.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа. – 1990. – 325 с.
3. Лебедев А.А., Мешеров Ш.К., Шабанов П.Д. Нейрохимические механизмы подкрепления, активируемые этанолом: Проблемы психофизиологии: Межвузовск. Сб. научн. Труд. Ставропольского гос. Ун-та. – 2003. – С. 79-87.
4. Микаилова С.А., Фараджев А.Н., Сафаров М.И. Обмен ГАМК в митохондриальных фракциях структур ЦНС в постнатальном онтогенезе при воздействии на организм этанола // Журнал экспериментальная и клиническая медицина. – Тбилиси. – 2009. – № 10. – С.36-42.
5. Нилова Н.С. Аммиак и ГАМК-трансаминазная активность ткани головного мозга // Докл. АН СССР. – 1966. – №2. – С.483-486.
6. Салимов Р.М. и др. Быстрая толерантность к этанолу и добровольное употребление больших доз по весу мозга // Ж. высш. Нервн. Деят. – 2003. – 53. 1. – С.100-106.
7. Сытинский И.А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. – М. «Медицина». – 1980. – 191 с.
8. Dose K. Die Anwendung der hochspannungssphero-graphic deider quantitativen totalanalyse von protein hydrolysaten // Mitteilung Biochem. – 1957. – 329. 2. – P. 416-419.
9. Robert S., Frankel S. γ -aminobutyric acid in brain, its formation from glutamic acid // Biol.Chem. – 1950. – V. 184, No. 1. – P. 55-61.
10. Shatunova N.F., Sytinsky I.A. On the intracellular localization of glutamate decarboxylase and gamma-aminobutyric acid in mammalian brain // J. Neurochem. – 1964. – V.11. – P.701-708.
11. Sytinsky I.A., Priyatkina T.N. Effect of certain drugs on gamma-aminobutyric acid system of central nervous system // Biochem. Pharmacol. – 1966. – V.115, No. 1. – P.49-54.



ОПЫТ МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ *IN VITRO*

Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д., А.Б. Салмина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Россия
441682@mail.ru

Введение

Нейроваскулярная единица (НВЕ) является структурно-функциональной основой гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Модели ГЭБ *in vitro* основаны на методах сокультивирования различных клеток, составляющих основу барьера. Существующие модели ГЭБ *in vitro* в зависимости от количества видов культивируемых клеток делятся на моноклеточные модели (культивирование одного вида клеток – эндотелиоциты) и мультиклеточные модели (сокультивирование двух и более видов клеток). Учитывая происхождение используемых клеток, выделяют модели: 1. Основанные на клетках немозгового происхождения [5]. 2. Основанные на клетках мозгового происхождения. При этом клеточные культуры могут быть первично-выделенными или клеточными линиями [1]. 3. Комбинированные модели, в состав которых входят клетки мозгового и немозгового происхождения [2], чаще всего эндотелиоциты.

Все существующие модели для исследования межклеточных взаимодействий, особенностей проницаемости, развития и репарации гематоэнцефалического барьера обладают определенными недостатками, ограничениями, различной степенью сложности использования.

Цель настоящей работы - изучение возможности моделирования НВЕ *in vitro* на основе прогениторных клеток ЦНС эмбрионов крыс и эндотелиоцитов головного мозга крыс.

Материалы и методы

Материалом для создания модели НВЕ служили прогениторные клетки головного мозга 14-16 дневных эмбрионов крыс линии Wistar, из которых культивировали нейросферы с последующей дифференцировкой в астроциты и нейроны. Эндотелиоциты выделяли из капилляров головного мозга трехнедельных крыс.



Манипуляции с клетками до их посева проводились на льду. Непосредственной единицей наблюдения были клеточные сокультуры в чашках Петри.

Основная культуральная среда: NeuroCult NS-A Proliferation Kit, состоящий из NeuroCult NS-A Basal Medium (Rat) и NeuroCult NS-A Proliferation Supplement (Rat) (Stemcell, № в каталоге 05771) с добавлением гепарина (Stemcell, № в каталоге 07980), основного фактора роста фибробластов – bFGF (Stemcell, № в каталоге 02634) и эпидермального фактора роста – EGF (Stemcell, № в каталоге 02633) [3].

Выделение и дифференцировка прогениторных клеток. Эвтаназию беременных самок проводили передозировкой анестетика, затем проводили забор эмбрионов [4] и последующее извлечение головного мозга в 2% раствором глюкозы в PBS, после чего отделяли кору больших полушарий и помещали в 14 мл коническую пробирку в PBS, содержащий 2% раствор глюкозы. После осаждения кусочков ткани удаляли супернатант и проводили ресуспензирование в 1 мл среды NeuroCult® NS-A Proliferation путем тритурации ткани до получения однородной суспензии клеток с последующим добавлением еще 1 мл среды NeuroCult NS-A Proliferation.

После осаждения неразделенных кусочков ткани собирали супернатант и переносили его в новую стерильную 14 мл пробирку и центрифугировали при 150 g в течение 5 минут с последующим удалением супернатанта и повторной тритурацией осадка в 1 мл среды NeuroCult NS-A Proliferation.

Подсчитывали количество клеток с помощью гематометра и определяли жизнеспособность клеток с трипановым синим в разведении 1/10.

Полученные эмбриональные клетки в количестве $1,2-1,5 \times 10^5$ жизнеспособных клеток/мл сеяли в культуральные флаконы T-25 cm^2 с 10 мл «конечной» среды NeuroCult NS-A Proliferation. Инкубация осуществлялась в условиях CO_2 -инкубатора при 5% CO_2 и 37°C.

Через 24-48 часов наблюдали образование нейросфер. Жизнеспособные нейросферы выглядят полупрозрачными на фазовом контрасте, состоят из множества клеток, несущих на своей поверхности микрошпы. На 7-е сутки диаметр нейросфер составляет около 100-120 мкм.

В дальнейшем проводили дифференцировку нейросфер в астроциты и нейроны в культуральной среде NeuroCult NS-A Differentiation Kit (StemCell, № в каталоге 05772), состоящей из NeuroCult NS-A Basal Medium (Rat) и NeuroCult NS-A Differentiation Supplement (Rat).

Выделение эндотелиоцитов. Эндотелиоциты выделяли из капилляров головного мозга трехнедельных крыс. После извлечения головного мозга, удаляли оболочки, мозжечок, ствол и оставшуюся кору помещали в ледяной DMEM и в нем разрезать кору на кусочки по 1 mm^3 . К кусочкам коры добавляли 10 мл DMEM с коллагеназу-2 (1 мг/мл) и 300 мкл ДНКазы (15 мкг/мл) и проводили тритурацию до получения суспензии.

Полученную взвесь клеток помещали в термостат на шейкере на 90 минут при 37 градусах, после чего проводили центрифугирование и удаление супернатанта. Процедуру проводили дважды. После чего осадок помещали 10 мл DMEM с

ферментами: коллагеназа/диспаза (1 мг/мл) и ДНКазы (6,7 мкг/мл) в термостат на шейкере на 60 минут при 37 градусах. После диссоциации клеток проводили их центрифугирование в 10 мл DMEM и удаляли супернатант. Оставшиеся клетки наносили в Перколл (33%) и центрифугировать при 300 g 1 час, после чего шприцем собирали эндотелиоциты и дважды отмывали в DMEM и производили посев клеток в культуральной среде на основе DMEM с добавлением bFGF (1 мг/мл) и гепарина (100 мкг/мл). Клетки культивировали при 37 градусах в 5% CO₂ до 80% слияния поверхности культуральной емкости.

Иммуноцитохимия. Для идентификации типа клеток ГЭБ определяли следующие молекулы-маркеры: нейронспецифическую енолазу (NSE) – маркер нейронов, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) – маркер астроцитов, фактор Виллебранда (vWf) - маркер эндотелиоцитов. Экспрессию молекул-маркеров клеток NSE, GFAP и vWf оценивали с использованием двойного непрямого метода иммуноферментного окрашивания, согласно протоколу производителя, с использованием следующих антител: первичные анти-GFAP антитела в рабочем разведении 1:100 (BioLegend, № в каталоге – 644702), анти-NSE антитела в рабочем разведении 1:200 (Abcam, № в каталоге – ab134015), анти-vWf антитела в рабочем разведении 1:200 (Abcam, № в каталоге – ab6994). В качестве вторичных антител использовались моноклональные антитела, меченые AlexaFluor 488 (Abcam, № в каталоге – ab150117), AlexaFluor 647 (Abcam, № в каталоге – ab150171), Cy 5 (Abcam, № в каталоге – ab97077) в разведении 1:400.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Описание количественных признаков представлено в виде $Me \pm s$, где Me – медиана, s – стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение

Результаты чистоты культур клеток, входящих в модели ГЭБ, представлены в таблице. В ходе исследования установлено, что во всех случаях дифференцировки прогениторных клеток в астроциты образование монослоя клеток происходило через 7–9 суток с момента посева и стабильное его сохранение при поддержании культуры в течение 14 суток. Колебалось только количество GFAP-позитивных клеток в культуре в пределах 80–98%.

При дифференцировке прогениторных клеток в нейроны монослой клеток образовывался на 10-14 сутки с 94,5±5,1% NSE-позитивных клеток.

Таблица

Доля иммунопозитивных клеток в культуре (%±s)

Вид культуры	NSE-позитивные клетки (нейроны)	GFAP- позитивные клетки (астроциты)	vWf- позитивные клетки (эндотелиоциты)
Монокультура	94,5±5,1	92,2±6	86,4±4,6
Сокультура	24,3±1,7	49,8±2	25,9±1,8

В отношении эндотелиоцитов установлено образование монослоя клеток на 3–4 сутки и стабильность сохранения монослоя при поддержании культуры в течение 12 суток. Колебалась чистота монокультуры эндотелиоцитов в пределах 70–90%.

Выводы

Исследованы условия выделения и культивирования монокультур и сокультур клеток ЦНС. Культивирование клеток должно проходить в стандартных условиях CO₂-инкубатора (CO₂ 5%, влажность 95%, температура 37°C, 1 атм.) в течение 8–9 суток для нейронов и до 12 суток для астроцитов и эндотелиоцитов при замене 1/3 среды каждые 3 суток. Время образования монослоя клеток для эндотелиоцитов составляет 3–4 суток, для астроцитов – 7–8 суток, для нейронов – 10–14 суток. Время для поддержания клеточного монослоя для эндотелиоцитов и астроцитов составляет до 12 суток, нейронов до 8–9 суток с момента выделения. Оптимальная последовательность нанесения монокультур клеток: сначала эндотелиоциты, затем астроциты, в конце нейроны.

Разработаны протоколы последовательности нанесения монокультур клеток и времени сокультивирования при условии их одновременного выделения для создания простейшей модели ГЭБ, содержащей два вида клеток (нижний слой – эндотелиоциты, через 1–2 суток верхним слоем наносятся астроциты, полученная сокультура может использоваться 10–11 суток с момента ее получения), и НВЕ, содержащей три вида клеток (нижний слой – эндотелиоциты, через 1–2 суток наносят средний слой – астроциты, еще через 2–3 суток верхним слоем наносятся нейроны; полученная сокультура может использоваться 2–4 суток с момента ее получения).

Литература

1. Bernas M.J. et al. Establishment of primary cultures of human brain microvascular endothelial cells to provide an in vitro cellular model of the blood-brain barrier // *Nat. Protoc.* - 2010. - No. 5. - P. 1265-1272.
2. Cohen-Kashi Malina K., Cooper I., Teichberg V.I. Closing the gap between the in-vivo and in-vitro blood-brain barrier tightness // *Brain Res.* - 2009. - No. 1284. – P.12-21.
3. Goustard-Langelier B., Koch M., Lavialle M., Heberden C. Rat neural stem cell proliferation and differentiation are durably altered by the in utero polyunsaturated fatty acid supply // *J Nutr Biochem.* - 2013. - V. 24, No.1. - P. 380-387.
4. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition. - Washington, DC: The National Academies Press. - 2011. - 248 p.
5. Wilhelm I., Fazakas C., Krizbai I.A. In vitro models of the blood-brain barrier // *Acta Neurobiol. Exp.* - 2011. - 71. - P.113-128.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-25000-54).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И НЕЙРОХИМИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПЛАСТИЧНОСТИ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Мухин Е.И., Мухина Ю.К.
ФГБУ НЦН РАН ФАНО,
Москва, Россия
mukhina07@mail.ru

Введение

Проблема компенсаторно-восстановительных процессов при органических поражениях головного мозга во все времена была и остается социально острой и актуальной. При этом особое значение приобретает изучение структурно-функциональных и нейрохимических механизмов пластичности, связанных с интеллектуальными нарушениями, что, безусловно, важно для теории и клинической практики. К сожалению, длительных, целенаправленных и систематических исследований в этой области знаний нейробиологии не проводится. И потому так и не создано общей экспериментально-теоретической базы [1, 2, 6, 13, 19].

Традиционный взгляд, в рамках которого мыслительная деятельность постулируется прерогативой человеческой психики, в настоящее время реализуется по двум основным направлениям. С одной стороны, развитие в последние годы новых перспективных инвазивных и неинвазивных методов позволяет отслеживать прижизненно многие нейрофизиологические процессы, происходящие в головном мозге человека, в том числе коррелирующие с высшими когнитивными проявлениями [2]. С другой стороны, более информативные биохимические исследования в данной области, сопряжены со многими методическими ограничениями. Хотя отдельные нейрохимические «эпизоды», возможно, регистрировать «in vivo», при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [6]. Однако и ПЭТ не допускает непосредственной оценки всех пре- и постсинаптических аспектов медиаторных превращений. По этой причине исследование медиаторного обеспечения мыслительной деятельности сводится к анализу патохимических сдвигов в функционировании нейротрансмиттерных систем при дементных состояниях

разной этиологии. По существу, на стыке означенных церебральных подходов (структурно-физиологического и нейрохимического) и возможно проникновение в суть системных медиаторных процессов, лежащих в основе мышления в норме и патологии.

Есть еще одно препятствие – сложноорганизованная интеллектуальная сфера человека, предполагающая тесное переплетение механизмов собственно мыслительной и речевой деятельности, с трудом поддается «членению» на отдельные независимые невербальные когнитивные процессы. Это существенно затрудняет обобщение накопленных многочисленных данных нейропсихологических экспериментов и клинических исследований поражений мозговых структур различного иерархического уровня. Кроме того, даже всесторонняя характеристика грубых нарушений ментального статуса позволяет лишь в общих чертах судить о механизмах пластичности здорового и поврежденного мозга [2, 6].

В связи с изложенным, чрезвычайно важным становится вопрос корректного объединения нейропсихофизиологического и нейрохимического подходов (в рамках единого исследования) при изучении тонкой структуры процессов мышления и функциональных особенностей, определяющих «колебания» интеллектуальных способностей в пределах нормы и патологии. На наш взгляд, в модельных экспериментах перспективу такого рода исследований открывают комплексные разработки в отношении когнитивных проявлений у высокоорганизованных животных [13, 16]. С точки зрения классической нейропсихологии и современной теории когнитивной науки, естественное познание окружающей действительности начинается с зарождения произвольных действий. В ходе активного восприятия (функция перцепции и праксиса) мы получаем сведения о внешних свойствах предметов и явлений, по которым в дальнейшем должны опознать их (функция гнозиса), а затем осмыслить (функция мышления). В результате процесса восприятия происходит узнавание конкретных объектов на базе актуализации памятных сенсорных энграмм. Обдумывание же отражает в отвлеченной и обобщенной форме установление скрытых связей и отношений между структурами среды обитания, ведущих к получению новых знаний [1, 3, 7, 8, 10, 11]. Такое опосредованное опознание невозможно при непосредственном восприятии и обучении.

Из классических работ хорошо известно: там, где возникает проблемная ситуация выбора произвольного поведения, имеет место первая ступень наипростейшей формы рассудочной деятельности – элементарная сенсомоторная интеграция [10]. Отношения между субъектами анализа в наглядно-действенном мышлении (генетическая основа последующих исторических форм мышления) выясняются путем практических проб. При данном виде сенсомоторного интеллекта средством и способом разумных актов являются только двигательные ответы в альтернативном выборе. Конкретное наглядно-образное мышление (вторая по времени эволюционная форма мышления) тоже включает реакции, направленные на поиск решения задач, но пробы «гипотетические» и выполняются, прежде всего и главным образом, в уме при помощи сформированных образов, сменяющихся в абстрактно-логическом мышлении (третья эволюционная, онтофилогенетическая

форма мышления) отвлеченными знаками, символами, то есть понятиями о предметах, явлениях, свойствах и отношениях [5, 9, 17, 18].

На основе описанных научных положений нами и была разработана экспериментально-теоретическая концепция, сущность и программа которой заключалась в системном и комплексном изучении структурно-функциональной и нейрохимической организации когнитивной деятельности у животных [13, 16]. Представлялась возможность объективно выяснить ведущие анатомо-физиологические звенья церебральных макросистем, связанных с обеспечением различных форм мышления, и выявление ключевых механизмов нейромедиаторного обеспечения когнитивных способностей. Это реально позволит осмыслить как теоретически, так и практически клинику органических и неорганических психопатологических проявлений различной этиологии, а также возможности нейрофармакологического влияния на пластические компенсаторные перестройки.

Итак, на первом этапе исходные идеи, на которых основывались наши исследования, следующие. Познавательные процессы на уровне высокоорганизованных животных в своем эволюционном (онто-филогенетическом) становлении завершились формированием трех последовательных форм мыслительной деятельности: сенсомоторной, образной и отвлеченной. Согласно системной структурно-функциональной идеологии, каждая из указанных форм мышления должна быть обеспечена своей, относительно суверенной морфологической, физиологической и нейрохимической биологической конструкцией. Эти теоретические посылки позволили нам создать специальную батарею нейропсихологических тестов для объективной идентификации и анализа вышеозначенных форм, исторических прекурсоров: наглядно-действенного, наглядно-образного и абстрактного логического мышления в модельных ситуациях [13, 16].

Материалы и методы

Нейрокогнитивные исследования проводились на половозрелых животных (кошки, собаки) в условиях свободного поведения в экспериментальной камере (при пищевом подкреплении выбор одного из двух параметров сигнала – «большее» или «меньшее») с постепенным усложнением зрительных стимулов для оценки: перцепции, праксиса, гнозиса, обобщения, абстрагирования и других планиметрических когнитивных задач.

В начале опытов геометрические фигуры (например, круги, треугольники, квадраты и др.) имели конкретный характер. Затем включали дискретные раздражители (количество элементов, пример – 2 и 5 звездочек) и потом заканчивали отвлеченными показателями (например, углы).

Происходило постепенное накопление опыта у животных на классификацию – от континуального качественного ряда сигналов, который прерывался количественным рядом и обобщался, до формирования отвлеченного довербального «понятия» (например – «большее» и «меньшее» вообще) «здесь и сейчас» [13, 16].

Оценивали (статистически – непараметрический метод Манна-Уитни) «мыслительную способность» в норме и после различных нейрохирургических корко-

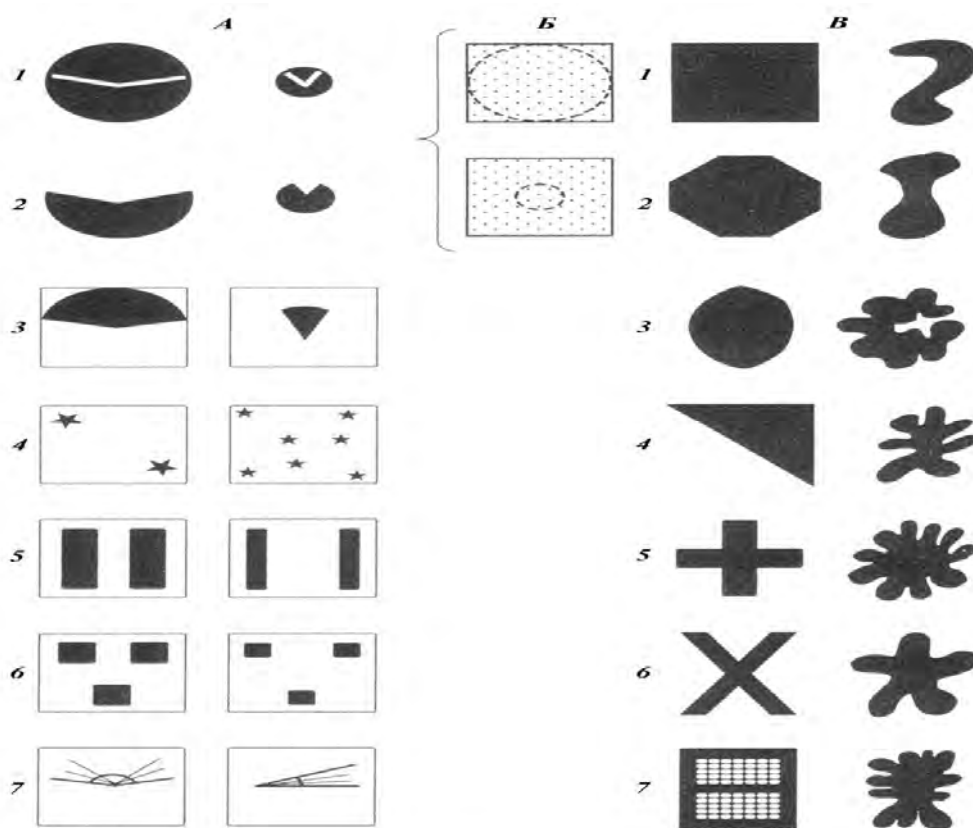


Рис. 1. Основная программа нейропсихологического набора тестов для оценки когнитивных процессов (А), перцептивной функции (Б) и гнозиса (В). 1–7 – пары фигур различных задач, предъявляемых за один опыт

во-подкорковых операций и системных фармакологических нейротропных инъекций препаратов моноамино-холино-ГАМК-эргического синаптического действия. Методами нейропсихофизиологической регистрации, нейрохирургических приемов, нейроморфологической хронологии и психофармакологического контроля выявляли базисные морфо-функционально-нейрохимические особенности основных высших когнитивных процессов.

Таким образом, принимая концепцию эволюционной преемственности в развитии ВНД, можно исследовать разной степени когнитивные особенности доречевого интеллекта на уровне высокорганизованных млекопитающих. У них выявляются довербальные прекурсоры не только наглядно-действенного и образного, но и абстрактно-логического мышления, выраженность которых неодинакова у различных представителей животного мира [10, 16].

Результаты и их обсуждение

Исследования, проведенные в условиях наших экспериментов на животных, свидетельствуют, что при формировании довербальных понятий (биологических прекурсоров элементарной рассудочной деятельности), задействованы многие системы подкорково-корковых и стволовых структур, относящиеся к проекционным, ассоциативным, интегративно-пусковым [1] областям и межполушарным взаимодействиям. Нарушение любого из названных звеньев ЦНС ведет к дефицитарной работе разных когнитивных механизмов [13, 16].

Наблюдаемые серьезные расстройства в работе фундаментальных нейрофизиологических функций обобщения и абстрагирования, на базе которых формируется понятийный аппарат мышления, носят многоструктурный и полимодальный нейромедиаторный характер [13, 16].

Морфо-функциональный вклад различных интегративных систем в обеспечение функций обобщения и абстрагирования и формирование когнитивных функций различной степени сложности весьма специфичен.

Приведем примеры (в самых общих чертах)

С одной стороны, функциональная недостаточность межполушарного взаимодействия (глубокая перерезка комиссуральных связей у животных) приводит к тому, что при полном сохранении условнорефлекторной деятельности и возможности становления простых форм обобщения, исключается работа механизмов, обеспечивающих процесс абстрагирования и формирования доречевых форм «понятий». В этот процесс включены и таламо-стрио-фронтальные системы [14, 15] со сложноорганизованным моноамино-холино-ГАМКергическими нейромедиаторным обеспечением.

Функциональный дефицит (структурные повреждения) в проекционных системах (зрительная, слуховая и др.) четко отражается - в виде перцептивного искажения и др. [16] – на сенсорном обеспечении когнитивных функций иного характера.

Ассоциативные системы (в частности, таламо-париетальная) регулируют протекание гностической психонервной деятельности [16]. В то время, как интегративно-пусковые системы (сенсомоторные зоны) служат объединяющими и организующими сложные межсистемные механизмы, без которых невозможны когнитивные адекватные действия в простых и сложных формах (перцепция, праксис, гносис, классификация и др.) [1, 16].

С другой стороны, каждая из трех форм интеллектуального процесса (наглядно-действенная, наглядно-образная и абстрактно-логическая) «организована» «своими» специализированными архитектурными морфофункциональными объединениями [13, 16].

Так интегративно-пусковая система [1] преимущественно регулирует сенсомоторный интеллект; сенсорные, проекционные системы активно включены в формирование наглядно-образной когнитивной деятельности, в чувственную форму познания; ассоциативные системы широко вовлечены в деятельность механизмов абстрактно-логического мышления. А все вместе они обеспечивают протекание

когнитивных процессов любой группы сложности, но каждая характеризуется «своим» биохимическим набором нейротрансмиссии [13, 16].

Выводы

В результате экспериментальных исследований нами выдвинут ряд теоретических положений.

1. Звенья неспецифического таламуса (парафасцикулярный комплекс) сенсомоторного и соматосенсорного неокортекса входят в систему механизмов морфофункциональных структур, обеспечивающих развертывание когнитивных процессов в рамках сенсомоторного интеллекта. Данная интегративно-пусковая система представлена в основном специфическо-неспецифическим анатомическим субстратом в обеспечении познавательной деятельности и регулируется сложновзаимодействующим комплексом ацетилхолин-ГАМК-дофаминергической медиации.

2. Механизмы конкретно-образного мышления формируются на элементах структур ассоциативного и неспецифического таламуса (медиодорсальные ядра, интраламинарный комплекс), подкорковые базальные ядра, корковые височные области. В реализации когнитивных проявлений второй ступени познания (образное мышление) – ассоциативные, неспецифические и холинореактивные медиаторные синаптические элементы темпоро-таламо-стриатной системы являются ведущими.

3. Довербальное абстрактно-логическое мышление развертывается на системе структур, связанных в единую ассоциативную корково-таламо-каудато-нигральную интеграцию с ведущей ролью префронтального неокортекса. Здесь происходит формирование механизмов понятийной категоризации, гибкие программы которых, обеспечиваются нейрохимическими моноаминергическими образованиями.

4. Все виды изучаемой интеллектуальной деятельности начинаются с работы механизмов первичной перцептивной категоризации, происходящей в интегрированных проекционных системах связей. Сенсорные системы «порождают» образы и представления различной степени обобщенности и сложности, необходимые для нормального протекания в целом интимно взаимосвязанных между собой разных форм мышления.

5. Ассоциативное таламо-париетальное звено (субсистема – таламические ядра: латеральное дорсальное, латеральное заднее; корковые теменные поля 5 и 7) включается в общую систему осуществления гностических функций и «собирает» информацию для проведения операции семантической категоризации [16].

6. Постулируемые системные биохимические нейромедиаторные особенности в обеспечении и организации различных когнитивных способностей, могут послужить базисом в клинической практике, при психоорганической симптоматике для восстановительной терапии, нейрофармакологическими препаратами определенной «эргичности» (моноамино-холино-ГАМК-реактивными синаптическими нейротрансмиттерами). По существу, это нейропротезы, «химкостыли».

Найденные соотношения отдельных церебральных «фрагментов» в базовых морфофункциональных системах мыслительной деятельности являются разум-

ным поводом для дальнейших широких и глубоких обобщений и обзора единого, натурального «языка мозга» (Прибрам).

Литература

1. Адрианов О.С. О принципах структурно-функциональной организации мозга: Избранные научные труды. - М.: ОАО «Стоматология». - 1999.- 251с.
2. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. - М.: АСТ. - 2010. - 399 с.
3. Брунер Дж. Психология познания. - М.: Прогресс. - 1977. – 412 с.
4. Вагнер Н.В. Картины из жизни животных. - СПб.: Издательство Сидорович. - 2014. – 992 с.
5. Гетманова А.Д. Логика. - М.: Высшая школа. - 1986. – 288 с.
6. Гинеберг Л. Неврология. - М.: Бином. Лаборатория знаний. - 2010. – 336 с.
7. Годфруа Ж. Что такое психология. - М.: Мир. - 1992. - Т.1. – 496 с.
8. Годфруа Ж. Что такое психология. - М.: Мир. - 1996. - Т.2. – 376 с.
9. Ивин А.А. Искусство правильно мыслить. - М.: Просвещение. 1990. 240 с.
10. Крушинский Л.В. Эволюционный и физиолого-генетический аспект поведения. Избранные труды. - М.: Наука. - 1991. – 256 с.
11. Леонтьев А.Н. Проблемы развития психики. - М.: МГУ. - 1981. – 584 с.
12. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. - М.: МГУ. - 1973. – 374 с.
13. Мухин Е.И. Структурные, функциональные и нейрхимические основы сложных форм поведения. - М.: Медицина. - 1990. – 240 с.
14. Мухин Е.И., Мухина Ю.К. Пластические процессы у животных с «расщепленным мозгом» : Механизмы синаптической передачи. - М.: Икар. - 2004. - С. 62.
15. Мухин Е.И., Мухина Ю.К. Некоторые теоретические аспекты когнитивных исследований пластичности мозга у детей в норме и патологии: Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности. - М.: Научный Мир. - 2010. - С. 597-600.
16. Мухин Е.И., Мухина Ю.К. Экспериментальные исследования когнитивных процессов в норме и патологии (процессы мышления). - М.: изд. Спутник+. - 2013. – 238 с.
17. Пиаже Ж. Проблема развития психики. - М: Наука. - 1965.
18. Пиаже Ж. Избранные психологические труды. - М: Наука. - 1969.
19. Семенович А.В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. - М.: Академия. - 2002. – 232 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙРОНОВ ВТОРОГО СЛОЯ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ МОЗГА ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

Мухина Ю.К., Федоров А.А.
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия
mukhina07@mail.ru

Введение

Классические онтогенетические и филогенетические исследования И.Н.Филимонова [4, 5, 10] выделили в кортикальной пластинке больших полушарий мозга млекопитающих и человека особую «межуточную кору», которая всюду отделяет неокортекс от других областей коры – архикортекса («периаρχикортекс») и палеокортекса («перипалеокортекс») и несущую переходные черты между неокортексом и этими формациями. В состав междуточной коры входят: энторинальная область (далее энторинальная кора – ЭК), пресубикулум.

ЭК расположена внутри височной доли – одной из самых таинственных областей мозга. У человека повреждения или нарушения в развитии ЭК могут вызывать ряд заболеваний: болезнь Альцгеймера [7, 13], височную эпилепсию [6, 8], синдром Ретта [3] и др. В некоторых литературных источниках авторы полагают, что ЭК играет критическую роль в процессах мышления и памяти [11, 12].

Экспериментальные исследования на обезьянах и субприматах показали решающую роль ЭК в интеграции импульсов из всех ассоциативных областей неокортекса, которые поступают в ее поверхностные клеточные слои II и III, где начинается главный афферентный путь к гиппокампу – перфорантный путь [9], роль которого значительна в когнитивных процессах.

Цель работы – выявление возрастных структурных изменений проекционных непиримидных крупных густоветвистых (шипиковых и бесшипиковых) нейронов II-го слоя собственной подобласти энторинальной коры как одной из вероятных морфофункциональных предпосылок, лежащих в основе зарождения возрастной патологии в интеллектуальной сфере.

Материалы и методы

В данной работе нами применялась классификация ЭК, предложенная И.Н.Филимоновым [4, 5, 10]. ЭК бралась у взрослых людей двух возрастных групп, погибших от различных заболеваний, не связанных с неврологическими и психическими нарушениями. Первая группа – люди 46–55 лет (II-ой период зрелого возраста) и вторая группа 75–80 лет (физиологический старческий возраст). Возрастная периодизация онтогенеза человека была взята у Доскина и соав. [1]. Анализировались основные проекционные крупные непиримидные густоветвистые нейроны второго слоя ЭК (собственная подобласть – поля erg_1 и erg_2). При описании длинноаксонных клеток мы будем пользоваться классификацией подкорковых нейронов Т.А.Леонтович [2]. Автор делит эти нейроны на два подтипа (в зависимости от густоты дендритных ветвлений): густоветвистые и редковетвистые.

Исследование проводилось методом Гольджи на качественном и количественном уровне. С препаратов, окрашенных по методу Гольджи, делали зарисовки нейронов со всеми их отростками с помощью микроскопа ORTOLUX II (Leitz, Germany), оснащенного рисовальным аппаратом (Leitz, Germany), при увеличении в $\times 400$ и $\times 630$ раз. Измерения нейронов с отростками проводили на дигитайзере (D-Scan, Model. No. DT-3600, Japan).

Морфометрию зарисовок нейронов проводили по методике [2] с использованием специальной компьютерной программы по следующим параметрам: 1) площадь профильного поля тела клетки (Scl, далее «размер клетки»); 2) площадь дендритного поля ДП (Sda); 3) максимальный радиус ДП (R) – расстояние от центра тела клетки до самой удаленной точки дендритного дерева; 4) число дендритов (D); 5) число дендритов, обрезанных до первого ветвления (D_1); 6) число свободных концов дендритов (Bd). На этой основе высчитывали производные параметры: 1) относительный радиус ДП (Er) – отношение максимального радиуса ДП к эквивалентному радиусу профильного поля клетки; 2) разветвленность дендритов (Ad) – средняя разветвленность необрезанных дендритов; 3) общая разветвленность клетки (Ac); 4) общая длина дендритов (Ldc); Клетки оценивали по восьми параметрам: Ac, Ad, Er, Scl, Sda, D, R, Ldc.

Полученные результаты были статистически обработаны. Оценка различий между выборками по каждому из параметров проводилась по непараметрическому методу (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) при уровне значимости 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Методом Гольджи исследовали нейроны второго слоя («ехт», поля erg_1 и erg_2 по И.Н.Филимонову [4, 5, 10]) ЭК. Характерным для этого слоя ЭК является наличие крупноклеточных «островков», отделенных друг от друга большими светлыми промежутками. Основными нейронами островков являются проекционные непиримидные крупные мультиполярные клетки с многочисленными густо ветвящимися дендритами двух видов – А и Б. Главное отличие этих клеток состоит в том, что на дендритах клеток А (рис. 1, I) наблюдается большое количество «грибовидных» шипиков с головками, а на дендритах клеток Б (рис. 2, I, 1) они отсут-

ствуют, иногда встречаются единичные. Клетки вида Б встречаются редко. При визуальном наблюдении нейроны А и Б были отнесены нами к проекционным непиримидным густоветвистым клеткам переходного вида. У таких нейронов один дендрит или несколько кустовидные, остальные – древовидные (рис. 2; I, 1).

Изучение структурно-количественных характеристик клеток А и Б у людей II-го периода зрелого возраста выявило, что деструктивные изменения на дендритах и телах нейронов не обнаружены (количественные данные этой возрастной группы мы принимаем за норму).

Морфометрия нейронов А и Б II-го периода зрелого возраста показала следующее – разветвленность (A_C) клетки (А – 39.7 ± 2.4 , Б – 35.6 ± 3.7); разветвленность (Ad) дендритов («А» – 7.4 ± 0.7 , Б – 5.9 ± 0.4); максимальный радиус (R) дендритного поля (А – 307 ± 13 , Б – 277 ± 21); площадь (Sda) дендритного поля (А – 162628 ± 12029 , Б – 107474 ± 9797); размер тела (Scl) (А – 859 ± 36 , Б – 842 ± 39); число

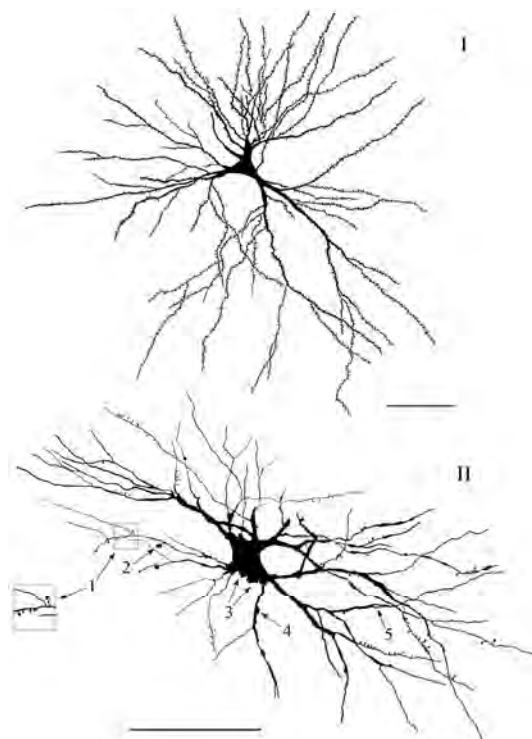


Рис. 1. Энторинальная кора (II слой, собственная подобласть) взрослого человека. Длинноаксонная густоветвистая крупная шипиковая клетка (вид А). I – норма. II – физиологическое старение: 1 – шипики, 2 – гипертрофия головок шипиков, 3 – наросты на теле нейрона, 4 – варикозность, 5 – вакуолизация. Метод Гольджи, зарисовки. Масштаб 100 мкм

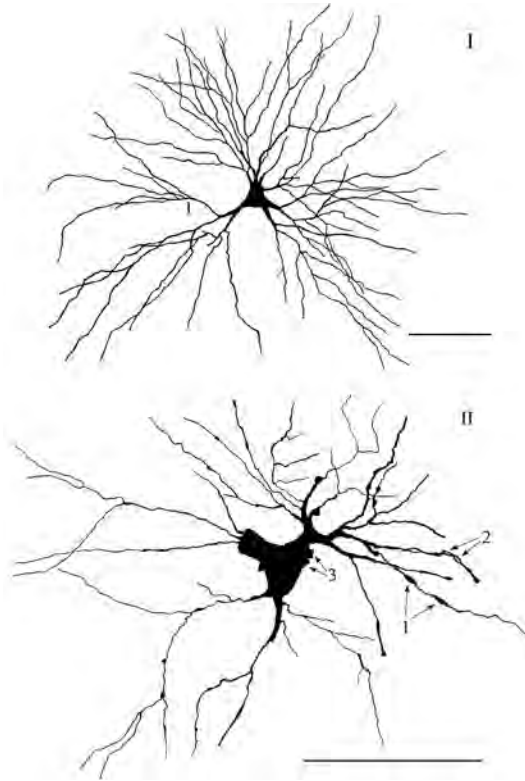


Рис. 2. Энторинальная кора (II слой, собственная подобласть) взрослого человека. Длинноаксонная густоветвистая крупная бесшиповая клетка (вид Б). I – норма: 1 – кустовидный дендрит, II – физиологическое старение: 1 – варикозность, 2 – вакуолизация, 3 – наросты на теле нейрона. Метод Гольджи, зарисовки. Масштаб 100 мкм

дендритов (D) (А – 5.7 ± 0.3 , Б – 6.1 ± 0.3); относительный (Er) радиус дендритного поля (А – 18.6 ± 0.8 , Б – 17.0 ± 1.2); общая длина (Ldc) дендритов (А – 5199 ± 373 , Б – 3904 ± 498). Сравнение клеток вида А и Б показало, что нейроны Б имеют более низкие показатели по 5-ти параметрам (Ac, Ad, R, Sda, Ldc). По остальным трем параметрам (Er, Scl, D) количественные данные существенно не различаются.

Следующим видом работы было сравнение на качественном и количественном уровне проекционных густоветвистых непиримидных клеток крупного калибра II-го слоя («ехт», поля $ер_1$ и $ер_2$) ЭК II-ого периода зрелого возраста с таковыми при физиологическом старении. Изучались возрастные изменения при физиологическом старении в клетках А (рис.1, II, 1, 2, 3, 4, 5) и Б (рис. 2, II, 1, 2, 3). Получены данные о регрессии дендритной системы нейронов: истончение дендритов, уменьшение общей длины дендритов, появление шипиков и «наростов»

(небольшие прямоугольные или квадратные площадки) на теле клеток и на проксимальных частях дендритов, варикозность и вакуолизация. У клеток А наблюдается прогрессивная потеря шипиков на дендритных ветвях, вплоть до полного их исчезновения, иногда обнаруживаются неизменные и гипертрофированные головки шипиков. При сравнении по восьми параметрам основных непиримидных проекционных густоветвистых нейронов вида А (норма и физиологическое старение) было получено: Scl – 859 ± 36 и 903 ± 78 ; D – 5.7 ± 0.3 и 6.5 ± 0.3 ; Ac – 39.7 ± 2.4 и 33.7 ± 1.6 ; Ad – 7.4 ± 0.7 и 5.3 ± 0.3 ; R – 307 ± 13 и 295 ± 22 ; Sda – 162628 ± 12029 и 113502 ± 10361 ; Er – 18.6 ± 0.8 и 17.5 ± 0.9 ; Lds – 5199 ± 373 и 3554 ± 235 . Для клеток Б (норма и физиологическое старение) – Scl – 842 ± 39 и 798 ± 45 ; D – 6.1 ± 0.3 и 6.1 ± 0.4 ; Ac – 35.6 ± 3.7 и 27.8 ± 1.6 ; Ad – 5.9 ± 0.4 и 4.9 ± 0.4 ; R – 277 ± 21 и 200 ± 11 ; Sda – 107474 ± 9797 и 53899 ± 6365 ; Er – 17.0 ± 1.2 и 12.8 ± 0.8 ; Lds – 3904 ± 498 и 2154 ± 188 . Достоверное отличие для клеток А наблюдается по нескольким параметрам: D, Ac, Ad, Sda, Ldc; а по параметрам Scl, R, Er нет значимых различий между выборками. Для клеток Б – достоверное отличие по параметрам R, Sda, Er, Ldc; по параметрам Scl, D, Ac, Ad – нет значимых различий между выборками. Анализ количественных характеристик показал, что по шести параметрам: разветвленность клетки (Ac) и дендритов (Ad), максимальный радиус дендритного поля (E), площадь дендритного поля (Sda), относительный радиус дендритного поля (Er) и общая длина дендритов (Ldc) клеток А и Б в норме обладают более высокими цифрами, чем таковые при физиологическом старении. Число дендритов (D) в норме и при физиологическом старении не отличалось. Размер клеток А в норме меньше, чем при физиологическом старении, а у нейронов Б в норме больше по сравнению с таковым при физиологическом старении.

Выводы

1. В доступной литературе подобных материалов нам найти не удалось. Впервые комплексом нейрогистологического метода Гольджи и морфометрии проведен сравнительный анализ (норма и физиологическое старение) проекционных непиримидных крупных густоветвистых нейронов двух видов – А (шипиковые) и Б (бесшипиковые) II-го слоя собственной подобласти энторинальной коры. Изучены средние значения для восьми параметров (Ac, Ad, Er, Scl, Sda, D, R, Ldc) этих видов нейронов. Шесть параметров (Ac, Ad, Er, Sda, R, Ldc) различали эти два вида нейронов.

2. Обобщая данные наших исследований, можно утверждать, что при физиологическом старении (75-80 лет) в ЦНС происходят возрастные изменения в структурах, ответственных за первичную обработку информации, поступающей к нейрону – его дендритам. В них происходит «прогрессивная потеря» шипикового аппарата, на фоне деструкции калибра самих дендритов и других его параметров. Это важнейший аппарат информационного механизма ЦНС, поражение которого может привести к серьезным интеллектуальным последствиям.

3. На основании полученных результатов можно предположить, что у людей с общими возрастными изменениями, имеющими нормальный доклинический

характер, постепенно накапливаются (в результате метаболических процессов и др.) изменения в нейрональных структурах (дендриты, аксоны). Эти изменения имеют важнейшее значение в определении характера и темпа старения организма и могут приводить к различным отклонениям в нейропсихологическом статусе.

4. Эта работа может служить экспериментальной моделью для анализа этиологии и патогенеза многих психоневрологических заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, височная эпилепсия, синдром Ретта и др.).

Литература

1. Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М. Тенкова-Ямпольская Р.В. Морфофункциональные константы детского организма. - М.: Медицина. - 1997. - 280 с.
2. Леонтович Т.А. Нейронная структура подкорковых образований переднего мозга. - М.: Медгиз. - 1978. - 384 с.
3. Leontovich T.A., Mukhina J.K., Fedorov A.A., Belichenko P.V. Morphological Study of the Entorhinal Cortex, Hippocampal Formation, and Basal Ganglia in Rett Syndrome Patients // *Neurobiology of Disease*. - 1999. - 6. - P.77-91.
4. Филимонов И.Н. К вопросу о рациональной классификации архитектурных формаций коры большого мозга на основании изучения онтогенеза. Энторинальная область: Невропатология и психиатрия. - 1938. - VII, 1.
5. Филимонов И.Н. Энторинальная кора: Цитоархитектоника коры большого мозга человека: под общей редакцией С.А.Саркисова, И.Н.Филимонова и Н.С.Преображенской. - М.: Медгиз. - 1949. - С. 418-429.
6. Bernasconi N, Bernasconi A, Andermann F, Dubeau F, Feindel W, Reutens DC. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study // *Neurology*. - 1999. - 52. - P. 1870-1876.
7. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes // *Acta Neuropathol*. - 1991. - 82. - P. 239-259.
8. Dawodu S., Thom M. Quantitative Neuropathology of the Entorhinal Cortex Region in Patients with Hippocampal Sclerosis and Temporal Lobe Epilepsy // *Epilepsia*. - 2005. - 46(1). - P. 23-30.
9. Dolorfo C.L., Amaral DG. Entorhinal cortex of the rat: topographic organization of the cells of origin of the perforant path projection to the dentate gyrus // *J.Comp. Neurol.* - 1998. - 398 - P. 25-48.
10. Filimonoff I.N. A rational subdivision of the cerebral cortex // *Arch Neurol Psychiat Chicago*. - 1947. - 58. - P. 296-311.
11. Leonard BW, Amaral DG, Squire LR, Zola-Morgan S. Transient memory impairment in monkeys with bilateral lesions of the entorhinal cortex // *J. Neurosci*. - 1995. - 15. - P. 5637-5659.
12. Suzuki W.A., Eichenbaum H. The neurophysiology of memory // *Ann NY Acad Sci*. - 2000. - 911. - P. 175-191.
13. Thompson M.D., Knee K., Golden C.J. Olfaction in person with Alzheimer's disease // *Neuropsychol Rev*. - 1998. - 8. - P. 11-23.



ЛИНГВИСТИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ У ЗАИКАЮЩИХСЯ ЯВЛЯЕТСЯ СЛЕДСТВИЕМ АДАПТИВНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНОГО РЕЧЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

*Набиева Т.Н. *, Базиян Б.Х. *, Гордеев С.А. *, Лыскова М. И. ***

*ФГБУ Научный Центр Неврологии, **ГКУ СДР №2 ДСЗ,
Москва, Россия
tarana@bk.ru

Введение

Заикание – это расстройство плавности речи, которое обычно начинается в младшем дошкольном возрасте и, безусловно, оказывает влияние на дальнейшее развитие ребенка. Природа связи между заиканием и речью дошкольников находится в фокусе дискуссий и обсуждений на протяжении многих лет. Один из аспектов настоящей дискуссии касается состояния лингвистической навыков и способностей у детей с заиканием. В последние десятилетия появилось много работ, изучающих процессы обработки речевой информации у заикающихся детей [1, 2, 6, 17, 19, 23]. При сравнении незаикающихся и заикающихся дошкольников было выявлено отставание последних по развитию пассивного словаря [17], уровню рецептивной и/или экспрессивной речи [13]. Оказалось, что семантически-лексические навыки у заикающихся развиты недостаточно по сравнению с незаикающимися [1, 2, 13]. Ряд исследователей обнаружил, что система семантического и синтаксического планирования у заикающихся детей недостаточно развита [2, 6]. Кроме того, заикающиеся дети допускают значительно больше грамматических ошибок в разговорной речи [23] и, в целом, демонстрируют более простую и незрелую речь [10]. По мнению Anderson и Conture, семантическое развитие заикающихся может отставать от синтаксического, и дисбаланс между компонентами речевой системы является одним из звеньев патогенеза заикания [1].

Некоторые исследователи считают, что лингвистические нарушения наблюдаются только у половины детей с заиканием [19]. Другие, напротив, утверждают, что речевые навыки и речевое развитие заикающихся детей и их незаикающихся сверстников не отличаются и что заикание ребенка не сказывается на его речевом развитии [14, 22].



Поскольку литературные данные и интерпретация этих материалов двойственны, мы решили предпринять исследование, подтверждающее или опровергающее утверждение о нарушении или недоразвитии языковых навыков у детей с заиканием. Другая задача исследования – определить, является ли лингвистический дефицит одной из причин заикания или его следствием.

Основной целью работы была оценка лингвистических способностей у заикающихся и незаикающихся детей при выполнении речевых тестов.

Испытуемые и методы

Известно, что лингвистические навыки зависят от множества факторов: возраста, образования, условий воспитания, социоэкономического статуса семьи, особенностей функционирования памяти, когнитивных, эмоциональных и других нервно-психических процессов, вида деятельности и т.д. Поэтому, для исключения влияния социальных, культурологических и других факторов на развитие речевых и лингвистических процессов, мы выбрали детей из одной социальной среды, приблизительно одного возраста; тех, кто не отличался бы друг от друга по условиям воспитания и дошкольного образования. Испытуемыми являлись: 12 заикающихся дошкольников (ЗД), из них 3 девочки и 12 незаикающихся детей (НЗД), из них тоже 3 девочки. Все дети родились и жили в Москве, были из полных семей, где родители не заикались и имели высшее образование. Возраст испытуемых составлял от 6;1 (год; месяц) до 6;9. По сообщениям родителей и по данным медицинских документов, ни у кого из детей не было нарушений слуха и сопутствующих неврологических заболеваний. Все дети посещали детские дошкольные учреждения с 3–4 лет. Перед посещением сада они прошли обследование медико-педагогической комиссией и были признаны соответствующими возрастной норме по всем показателям. В группу ЗД были отобраны только те, у кого заболевание началось с 2 до 3 лет. Диагноз заикание 12 детям был поставлен логопедами и психоневрологами в районных поликлиниках города Москвы.

Нами были разработаны специальные задания для выявления синтаксических, грамматических, стилистических и семантических особенностей речевой деятельности детей старшего дошкольного возраста.

Процедура обследования состояла из 4 тестовых заданий:

1. Прослушать детскую сказку (2 страницы), ответить на 5 вопросов по тексту. (Оценивалась корректность ответов, распространенность предложений, наличие логических, семантических, лексических ошибок и аграмматизмов).

2. Прослушать рассказ (1 страница). Пересказать содержание рассказа. (Оценивались правильное понимание содержания рассказа, логичность построения высказывания, количество предложений в пересказе, количество пауз между предложениями и количество необходимых ребенку подсказок со стороны экспериментатора).

3. Пересказать значимое событие своей жизни. (Оценивалось количество предложений в пересказе, количество пауз между предложениями, распростра-

ненность предложения, логичность повествования, количество подсказок и наводящих вопросов со стороны родителей).

4. Посмотреть мультфильм (5 минут), в котором сюжет разворачивается без речевого сопровождения персонажей и без речи за кадром. Пересказать содержание мультфильма. (Оценивалось количество предложений и слов в пересказе, правильность понимания сюжета, корректность пересказа событий и их логическая последовательность).

По результатам каждого задания выставлялись баллы – от 1 до 10. Результаты заданий в каждой группе детей (заикающиеся vs незаикающиеся) суммировались, усреднялись и в дальнейшем подвергались статистической обработке.

Результаты и их обсуждение

Результаты обследования двух групп детей показали, что лингвистические способности заикающихся и детей из контрольной группы значительно отличаются.

1. Прослушать детскую сказку (2 страницы), ответить на 5 вопросов по тексту.

Заикающиеся дети отвечали на вопросы коротко (в среднем 2 слова в предложении), тогда как ответ незаикающихся детей состоял в среднем из 5 слов. Дети из экспериментальной группы допустили в среднем 12 ошибок каждый, тогда как их сверстники из контрольной группы – в среднем по 3 ошибки. Кроме того, заикающиеся затратили на ответ почти вдвое больше времени, чем здоровые дети, совершая больше пауз между словами и предложениями.

2. Прослушать рассказ и пересказать его содержание.

Заикающиеся дети составляли рассказ в среднем из 4 предложений и 15 слов, незаикающиеся – из 7 предложений и 46 слов; для пересказа потребовалось в среднем по 2 подсказки в каждой группе.

3. Пересказать значимое событие своей жизни.

Это задание вызывало наибольшие затруднения у ЗД. Подсказка сюжета родителями не помогала детям составить рассказ. В результате средний рассказ заикающегося состоял из 3 предложений и 8 слов; потребовал в среднем 3 наводящих вопроса. НД справились с заданием лучше: в среднем рассказ состоял из 5 предложений и 29 слов. Родители помогали им в среднем 2-мя вопросами.

4. Посмотреть мультфильм (5 минут), в котором сюжет разворачивается без речевого сопровождения персонажей и без речи за кадром.

НД справились с этим заданием гораздо лучше, чем ЗД. Как и в предыдущих заданиях, ЗД использовали в пересказе меньше предложений (в среднем 3) и слов (в среднем 14), чем НД (5 предложений и 26 слов соответственно). ЗД больше жестикулировали и использовали служебные слова в среднем в 2.5 раза больше, чем НД. В понимании сюжета и последовательности событий разницы между детьми не выявлено.

Мы исследовали лингвистические способности здоровых дошкольников и их заикающихся сверстников. Как показали результаты выполнения тестов, заикающиеся дошкольники не отличаются в понимании речи от своих сверстников. Они правильно улавливают логику повествования, не ошибаются в причинно-след-

ственных отношениях. Несмотря на отсутствие когнитивных нарушений, заикающиеся дети продемонстрировали значительное отставание от здоровых сверстников в структурировании речевого высказывания, согласовании слов в предложении, синтаксических и грамматических навыках, в объеме активного словаря и в скорости построения высказывания. Затруднения в формировании речевого высказывания могут отражать сложности в оценке, организации и планировании материала для лингвистической продукции. Очевидно, что ЗД имеют сложности с процессом морфосинтаксического конструирования, что, в свою очередь, задерживает формулирование предложений. Мы попытались выяснить, является ли лингвистический дефицит врожденным и включенным в патогенез заикания или развивается как следствие многих лет заикания.

В последние годы позитронно-эмиссионная (ПЭТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) открыли новые возможности для исследования морфофункционального субстрата речи, как в норме, так и при заикании. Эти исследования уточнили существующие представления о локализации сенсомоторных и когнитивно-лингвистических компонентов речи. Оказалось, что церебральная организация лингвистических компонентов речи у взрослых с заиканием фундаментально отличается от нормы. В норме во время формулирования речевого высказывания мозговой кровотока главным образом повышается в левом полушарии. У заикающихся повышение кровотока отсутствует, пространственно ограничено, билатерально или латерализовано в правом полушарии [5, 7, 20].

Вторичные двигательные, медиальная орбитальная и префронтальная области коры мозга демонстрируют унилатеральную левостороннюю активацию в норме и слабую билатеральную активацию у заикающихся [25, 26]. Первичные и вторичные слуховые поля в норме активируются билатерально, а у заикающихся кровотока слева в первичной слуховой и слуховой ассоциативной коре значительно ниже нормы, даже в состоянии покоя [16]; зато правосторонний гомолог области Wernicke более активен [9, 12, 21]. Передний височный полюс, активируемый при лингвистических процессах в норме слева, активируется у заикающихся справа. Кроме того, заикающиеся не демонстрируют активацию левых височно-теменных областей, которые граничат с зоной Wernicke – задней верхней височной и нижней угловой извилинами [5, 20]. Только у заикающихся во время речи наблюдается активация правого гомолога области Broca [4, 5]. Не только взрослые заикающиеся демонстрируют аномальный паттерн церебральной межполушарной доминантности в передних и задних речевых областях мозга. Sato с соавт. [18] измеряли латерализацию гемодинамических ответов в слуховой коре во время речевых процессов у взрослых и детей спектроскопом. Они обнаружили, что уже у заикающихся дошкольников эти процессы происходят с большим вовлечением правополушарных структур.

На основании анализа существующих литературных данных ПЭТ- и МРТ-исследований складывается представление, что заикающиеся в процессе реализации лингвистической деятельности показывают сниженную активацию тех же структур слева, что и незаикающиеся, но дополнительно вовлекают их право-

сторонние гомологи в процесс речи. Тот факт, что во время речи левополушарные сенсорные и ассоциативные области более активированы у плавногоговорящих людей, тогда как правополушарные подкорковые и фронтальные области в большей степени активны у заикающихся, может означать, что заикающиеся контролируют речевой поток иначе, чем незаикающиеся.

Заикание, как правило, начинается в детском возрасте (в период активного развития речи) и специфическим образом накладывает отпечаток на приобретение сложных лингвистических навыков. С детских лет речевая деятельность заикающегося направлена одновременно и на формирование грамотного и согласованного высказывания, и на то, чтобы элиминировать воздействие произвольных мышечных подергиваний на экспрессивную речь.

Взрослые заикающиеся сообщают, что они с детского или подросткового возраста контролируют свою речь для того, чтобы замаскировать проявления дефекта и попытаться предотвратить возникающие запинки с помощью различных приемов и уловок. К наиболее распространенным речевым уловкам относятся: замена слов на те, в которых не встречались бы определенные проблемные звуки; периодические остановки внутри слов и между словами для того, чтобы исключить влияние произвольных сокращений артикуляционных, вокальных и глоточных мышц на речь; частое использование перед трудными словами стандартных, привычных и легких служебных слов, не несущих семантической нагрузки («ну», «это», «вот» и др.). Не прерывая потока речи, заикающемуся во время речи приходится предварительно анализировать запланированное высказывание и, предваряя «трудные» слова служебными словами или заменять их на синонимы; делать паузы во время произвольных мышечных сокращений, не допуская их воздействия на речь.

Таким образом, лингвистическая деятельность заикающегося с детства направлена не столько на построение грамотного и распространенного речевого высказывания, наиболее точно отражающего его мысли и чувства, как на то, чтобы минимизировать проявления дефекта в речи. Лингвистические процессы заикающегося должны быть одновременно направлены и на формирование предстоящего высказывания и на сканирование будущего предложения. При этом основной задачей заикающегося является не построение правильного высказывания, а лавирование между произвольными мышечными сокращениями и преодоление моторных затруднений. По-видимому, выполнение сложной когнитивно-лингвистической задачи по двойному мониторингованию речи обеспечивается вовлечением в лингвистическую активность правосторонних гомологов тех структур мозга, которые участвуют в нормальной лингвистической деятельности. В норме в фонологическую и семантическую подготовку речи вовлечены левополушарная область Wernicke и прилегающие к ней участки височной и теменной областей [8, 15, 24, 27]. Согласно данным Levelt [11] и Belin & Zatorre [3], активация в области левой и правой верхней височной извилин связана не только с восприятием чужой речи, но и с перцепцией и мониторингом собственной. Дополнительное вовлечение у заикающихся правосторонних гомологов областей мозга, связанных с речевой деятельностью, позволяет заикающимся осуществлять двойной контроль над речью.

Мы предполагаем, что речевая деятельность заикающегося с детства направлена в основном на специфические для заикающихся процессы мониторинга, планирования и перестройки собственной речи с целью избегания проявлений заикания и маскировки своего дефекта. Возможно, атипичный паттерн латерализации лингвистических процессов является результатом индивидуально адаптированной системы, которая развивается с детского и раннего подросткового возраста при попытках говорить плавно. Формирование собственно речевых навыков при этом задерживается, так как материальным субстратом развития лингвистических способностей становятся и речевые области правого полушария, не приспособленные для семантико-синтаксического процесса и подготовки речевой продукции.

Выводы

Настоящее исследование продемонстрировало, что ЗД демонстрируют задержку формирования и развития лексических, семантических и синтаксических компонентов лингвистической деятельности. Причиной лингвистического дефицита является, по нашему мнению, атипичное развитие речи у заикающихся детей. Основной задачей речевой деятельности ребенка с момента начала заикания является не более точное выражение собственных мыслей и чувств, а приспособление к патологической мышечной работе глотки и органов артикуляции. Вовлечение некоторых структур правого полушария в процесс планирования и реализации речи создают аномальный морфологический субстрат для развития лингвистических процессов. Дальнейшее развитие речи заикающегося происходит с вовлечением областей мозга, не приспособленных для полноценного формирования лингвистических процессов и приводит к недоразвитию или задержке речевого развития. Нам представляется, что лингвистический дефицит у заикающихся является отражением и следствием адаптивно-приспособительного речевого поведения, но не одной из причин возникновения заикания.

Литература

1. Anderson J.D., Conture E.G. Language abilities of children who stutter: A preliminary study // *J Fluency Disord.* - 2000. - V. 25, No.2. - P. 283-304.
2. Anderson J.D., Conture E.G. Sentence-Structure priming in young children who do and do not stutter // *J Speech Lang Hear Res.* 2004. - V. 47, No. 3. - P. 552–571.
3. Belin P., Zatorre R.J. “What”, “where” and “how” in auditory cortex // *Nat Neurosci.* - 2000. - V. 3, No.10. - P. 965-966.
4. Blomgren M., Nagarajan S.S., Lee J.N., Li T., Alvord L. Preliminary results of a functional MRI study of brain activation patterns in stuttering and nonstuttering speakers during a lexical access task // *J of Fluency Disord.* - 2003. - V. 28, No.5. - P. 337–356.
5. Braun A.R. et al. Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H₂(15)O positron emission tomography study // *Brain.* - 1997. - V. 120, No. 6. - P. 761-784.

6. Coulter C.E., Anderson J.D., Conture E.G. Childhood stuttering and dissociations across linguistic domains: a replication and extension // *J Fluency Disord.* - 2009. - V. 34, No. 4. - P. 257-268.
7. Chang S.E., Kenney M.K., Loucks T.M., Ludlow C.L. Brain activation abnormalities during speech and non-speech in stuttering speakers // *Neuroimage.* - 2009. - V. 46, No. 3. - P. 201-212.
8. De' monet J.F. et al. The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects // *Brain.* - 1992. - V. 115. - P. 1753-1768.
9. De Nil L.F. et al. The effects of simulated stuttering and prolonged speech on the neural activation patterns of stuttering and nonstuttering adults // *Brain Lang.* - 2008. - V. 107, No. 2. - P. 114-123.
10. Howell P, Au-Yeung J. The association between stuttering, Brown's factors, and phonological categories in child stutterers ranging in age between 2 and 12 years // *J of Fluency Disord.* - 1995. - V. 20, No. 4. - P. 331-344.
11. Levelt W.J. et al. An MEG study of picture naming // *J Cogn Neurosci.* - 1998. - V. 10, No. 5. - P. 553-567.
12. Lu C. et al. The neural substrates for atypical planning and execution of word production in stuttering // *Exp Neurol.* - 2010. - V. 221, No. 1. - P. 146-56.
13. Murray H.L., Reed C.G. Language abilities of preschool stuttering children // *J of Fluency Disord.* - 1977. - V. 2, No.1. - P. 171-176.
14. Nippold MA. Stuttering and language ability in children: questioning the connection // *Am J Speech Lang Pathol.* 2012. - V. 21, No. 3. - P. 183-196.
15. Petersen S.E. et al. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing // *Nature.* - 1988. - V. 331. - P. 585-589.
16. Pool K.D., Devous S., Freeman F.J. Regional cerebral blood flow in developmental stutterers // *Arch Neurol.* - 1991. - V. 48. - P. 509-512.
17. Ryan B.P. Articulation, language, rate, and fluency characteristics of stuttering and nonstuttering preschool children // *J of Speech & Hearing Research.* - 1992. - V. 35, No.3. - P. 333-342.
18. Sato Y. et al. Functional lateralization of speech processing in adults and children who stutter // *Frontiers in Psychology.* - 2011. - V. 2, No. 1. - P. 70-78.
19. Smith A., Goffman L., Sasisekaran J., Weber-Fox C. Language and motor abilities of preschool children who stutter: Evidence from behavioral and kinematic indices of nonword repetition performance // *J Fluency Disord.* - 2012. - V. 37, No. 4. - P. 344-358.
20. Van Borsel J. et al. FMRI of developmental stuttering: A pilot study // *Brain and Language.* - 2003. - V. 85, No.4. - P. 369-376.
21. Watkins K.E., Smith S.M., Davis S., Howell P. Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering // *Brain.* - 2008. - V. 131, No. 1. - P. 50-59.
22. Watkins R.V., Yairi E., Ambrose N.G. Early childhood stuttering III: initial status of expressive language abilities // *J Speech Lang Hear Res.* - 1999. - V. 42, No. 5. - P. 1125-1135.

23. Westby C.E. Language performance of stuttering and nonstuttering children // *J of Communication Disorders*. - 1979. - V. 12, No. 1. - P. 133-145.
24. Wise R., Chollet F., Hadar U. Distribution of cortical neural networks in Vved in word comprehension and word retrieval // *Brain*. - 1991. - V. 114, No. 4. - P. 1803-1817.
25. Wood F. et al. Patterns of regional cerebral blood flow during attempted reading aloud by stutterers both on and off haloperidol medication: evidence for inadequate left frontal activation during stuttering // *Brain Lang*. - 1980. - V. 9, No. 1. - P. 141-144.
26. Wu J.C. et al. A positron emission tomography [18F] deoxyglucose study of developmental stuttering // *Neuroreport*. - 1995. - V. 6, No. 3. - P. 501-505.
27. Zatorre R.J., Evans A.C., Meyer E., Gjedde A. Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing // *Science*. - 1992. - V. 256 (5058). - P. 846-849.

ВЛИЯНИЕ ХВОСТАТОГО ЯДРА НЕОСТРИАТУМА НА ВАЗОМОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ

*Нерсисян Л.Б., Погосян Н.Л., Хачатрян А.В.,
Никогосян Т.Г., Аветисян И.Н.*

Институт физиологии им.Л.А.Орбели НАН РА, Ереван, Армения
lnersess@gmail.com

Благодаря многочисленным экспериментальным данным и клиническим наблюдениям к настоящему времени установлено, что базальные ганглии играют важную роль в центральных механизмах регуляции двигательной активности, а развивающиеся в них деструктивные изменения являются причиной экстрапирамидной патологии и нарушений моторных функций организма. Вместе с тем, основываясь на результатах, полученных при разрушении, стимуляции или регистрации электрической активности этих ядер переднего мозга, некоторые авторы [1, 8, 10, 11] считают их одними из загадочных образований центральной нервной системы, функция которых не может ограничиваться регуляцией только моторных реакций организма. Так, учитывая литературные данные о наличии множественных двусторонних связей базальных ганглиев с различными образованиями лимбической системы [4, 6, 7, 9, 12], можно предположить, что эти подкорковые структуры, объединенные в стриопаллидарную систему, принимают участие и в формировании эмоционально-мотивационных и вегетативных реакций организма. Однако вопрос об участии базальных ганглиев в механизмах центральной регуляции вегетативных, в частности кардиоваскулярной, функций остается открытым. Исходя из вышеизложенного, настоящая работа посвящена изучению характера и особенностей влияния хвостатого ядра (ХЯ) неостриатума на биоэлектрическую активность нижесердечного и позвоночного нервов, обеспечивающих тонус соответственно коронарных и соматических сосудов, а также исследованию роли ХЯ в развитии неврогенной артериальной гипертензии.

Влияние ХЯ на тоническую и интегрированную активность нижесердечно-го и позвоночного нервов изучали в острых опытах на кошках, анестезированных смесью хлоралозы и нембутала (соответственно 45 и 5-10 мг/кг, внутривенно). Для отведения тонической активности исследуемых постганглионарных симпатических нервов экстраплеврально вскрывали звездчатый ганглий и отпре-

паровывали нижнесердечную и позвоночную ветви. Центральные концы перерезанных нервов помещали на биполярные серебряные электроды для синхронной регистрации их биопотенциалов на многоканальном электроэнцефалографе. Одновременно при помощи электронного интегратора вели запись интегрированных потенциалов тестируемых нервов с шагом анализа 2,5 с. Частотное (30 – 50 Гц) раздражение ХЯ осуществляли стереотаксически введенными через трепанационное отверстие биполярными константовыми электродами (диаметр кончиков 40-50 мкм) с межполюсным расстоянием 0,5-0,7 мм. Стимуляцию производили прямоугольными толчками тока длительностью 0,3-0,5 мс и интенсивностью, равной пороговым значениям. Локализацию раздражающих электродов контролировали гистологически. Полученные экспериментальные данные статистически обрабатывали. Роль ХЯ в развитии неврогенной артериальной гипертензии исследовали в хронических экспериментах на двух группах крыс: интактных, контрольных и оперированных (после двустороннего электролитического разрушения ХЯ анодом постоянного тока). У 7-ми контрольных и 7-ми оперированных (через 12–15 дней после операции) животных вырабатывали оборонительные условные рефлексы избегания стрессового воздействия. Крыс обучали при действии условного сигнала (звук) пробегать через камеру к педали и нажатием на нее выключать электрический ток, пропускаемый через металлический сетчатый пол камеры (ток включали через 5 секунд после начала действия условного сигнала). После выработки оборонительных условных рефлексов у животных вызывали неврогенную артериальную гипертензию применением повышенных стрессовых воздействий методом условнорефлекторной перегрузки. Для этого в качестве безусловного раздражителя применяли более сильный ток, укорачивали интервал между условным и безусловным раздражителями и с большей частотой повторяли эти стрессовые комбинации. Артериальное давление крыс до и в процессе развития экспериментальной неврогенной гипертензии измеряли на хвостовой артерии с помощью фотодатчика. После завершения экспериментов производили гистологический контроль разрушений.

Влияние ХЯ на биоэлектрическую активность нижнесердечного и позвоночного нервов, иннервирующих соответственно коронарные и соматические сосуды, при их синхронной регистрации изучено на 85 парах нервов. Единичные случаи, когда регистрировалась фоновая активность только одного из тестируемых нервов не учитывались. Анализ параметров биопотенциалов исследованных нервов показал, что амплитуда фоновой интегрированной активности нижнесердечного нерва составляет в среднем $6,85 \pm 0,34$ мкВ/с, позвоночного – $4,76 \pm 0,26$ мкВ/с. Исследование характера реакций тестируемых нервов, зарегистрированных при детальном сканирующем раздражении ХЯ, выявило, что в большинстве случаев (78%) стимуляция ХЯ оказывала однонаправленное подавляющее влияние на биоэлектрическую активность как нижнесердечного, так и позвоночного нервов. Подавляющие реакции выражались в статистически достоверном уменьшении амплитуды фоновой интегрированной активности нижнесердечного нерва до $3,12 \pm 0,24$ мкВ/с, позвоночного – до $2,23 \pm 0,16$ мкВ/с. На рис. 1 представлено

однонаправленное ингибиторное влияние раздражения ХЯ на тоническую и интегрированную активность нижесердечного (рис. 1. 2,3) и позвоночного (рис. 1. 4,5) нервов. При этом в ряде случаев при стимуляции ХЯ наблюдалось полное подавление биоэлектрической активности нижесердечного и позвоночного нервов с последующим восстановлением их фоновой активности после выключения раздражения, что наглядно показано на рис. 2 (2,3,4,5).

В 12% случаев раздражение ХЯ, напротив, оказывало облегчающее влияние на активность тестируемых симпатических нервов, которое выражалось в статистически достоверном увеличении фоновой амплитуды интегрированной активности нижесердечного нерва до $9,6 \pm 0,23$ мкВ/с, позвоночного – до $7,8 \pm 0,14$ мкВ/с и в 10% случаев исследуемые нервы оказались ареактивными на стимуляцию ХЯ. Анализ результатов хронических экспериментов, в которых исследовалась роль ХЯ в развитии неврогенной артериальной гипертензии, вызванной условнорефлекторной перегрузкой, показал, что после выработки у крыс оборонительных условных рефлексов ежедневное увеличение описанных выше стрессовых воздействий приводило у контрольных (интактных) животных к постепенному повышению уровня системного артериального давления, которое достигало максимума, обычно, к концу четвертой недели применения условнорефлекторной перегрузки. У оперированных же крыс (с двусторонне разрушенными ХЯ) стойкая неврогенная артериальная гипертензия скоротечно развивалась уже к середине второй недели применения условнорефлекторной перегрузки, т.е. намного быстрее, чем у интактных крыс.

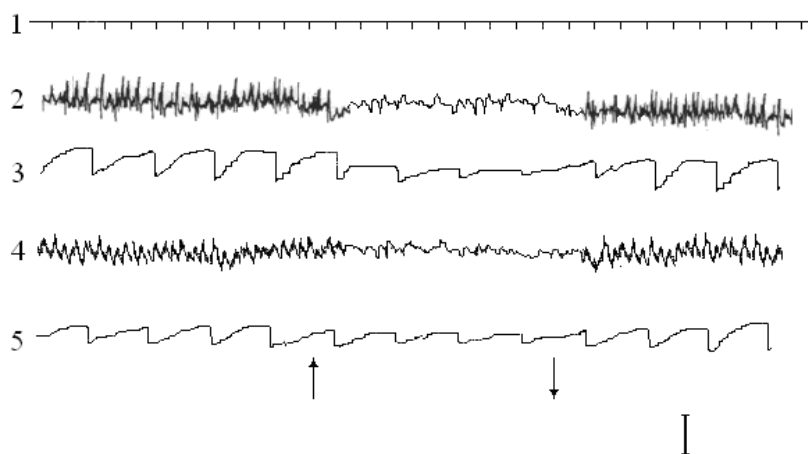


Рис. 1. Подавляющее влияние стимуляции ХЯ на активность нижесердечного и позвоночного нервов.

1 – отметка времени (цена деления 1с); 2 – тоническая, 3 – интегрированная активность нижесердечного нерва (фоновая и при раздражении ХЯ); 4 – тоническая, 5 – интегрированная активность позвоночного нерва (фоновая и при раздражении ХЯ). Стрелки: начало и конец раздражения ХЯ. Калибровка: 10 мкВ/с

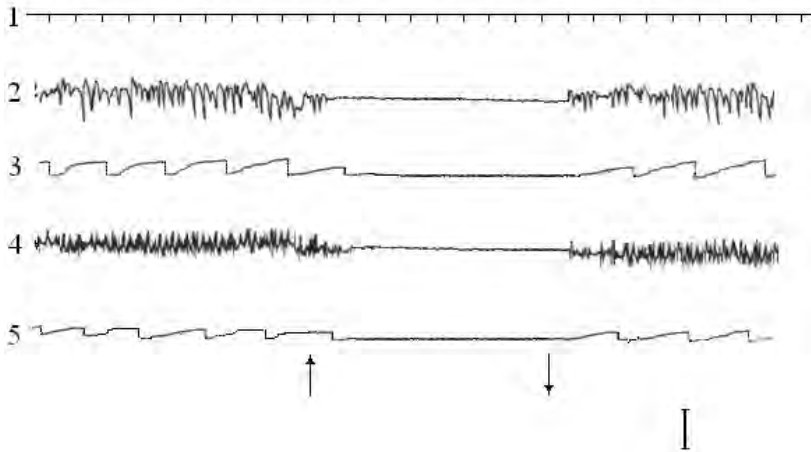


Рис. 2. Полное подавление активности нижесердечного и позвоночного нервов, вызванное стимуляцией ХЯ.

1 – отметка времени; 2 – тоническая, 3 – интегрированная активность нижесердечного нерва (фоновая и при раздражении ХЯ); 4 – тоническая, 5 – интегрированная активность позвоночного нерва (фоновая и при раздражении ХЯ). Обозначения те же, что и на рис. 1

Итак, результаты настоящей работы свидетельствуют о выраженном, преимущественно подавляющем, влиянии ХЯ неостриатума на вазомоторную активность. Подавление электрической активности исследованных постганглионарных симпатических нервов, наблюдаемое при стимуляции ХЯ, является, по-видимому, электрофизиологическим выражением вазодилатации, вызванной торможением определенной популяции симпатических вазоконстрикторных нейронов, что согласуется с данными нашей предшествующей работы [2] о значительном преобладании ингибиторных влияний ХЯ на активность вагосенситивных нейронов ядра солитарного тракта продолговатого мозга. Выявленные нами влияния ХЯ реализуются, вероятно, посредством важнейшей медиаторной системы – дофаминергической, обеспечивающей основные функции этой подкорковой структуры, которые резко нарушаются при падении концентрации дофамина в ХЯ [3, 5, 13]. Установленные в настоящем исследовании при стимуляции ХЯ изменения активности нижесердечного и позвоночного нервов, обеспечивающих тонус соответственно коронарных и соматических сосудов, являются, очевидно, компонентами общего комплекса соматовегетативных проявлений целостных поведенческих реакций. Поэтому мы полагаем, что нейроны ХЯ, получающие и анализирующие сенсорные сигналы от рецепторов, контролирующего уровень артериального давления, являются полисенсорно-полиэффektorными нейронами, запускающими и соматические, и вегетативные компоненты эмоционально-мотивационных реакций организма, что указывает на участие ХЯ в интегративной деятельности мозга и организации поведения. Результаты наших хронических экспериментов о скоротечном развитии неврогенной

артериальной гипертензии, вызванной применением стрессовых воздействий, у крыс с двусторонне разрушенными ХЯ дают основание заключить, что выключение любого звена интегративной системы регуляции вазомоторной активности является одним из патогенетических механизмов, нарушающих нормальную деятельность кардиоваскулярной функции. Данные проведенных исследований могут быть использованы и в клинике для диагностики сосудистых расстройств центрального происхождения, вызванных дисфункцией ХЯ неостриатума.

Литература

1. Качалова Л.М. Базальные ганглии и сенсорные системы: моторно-сенсорная зависимость. Журн. Успехи физиол. наук. 1991. Т.22. № 4. С. 77-92.
2. Нерсесян Л.Б., Аветисян Э.А., Петросян А.А., Погосян Н.Л., Аветисян И.Н., Хачатрян А.В. Влияния хвостатого ядра и оградаы на активность солитарных вагосенситивных нейронов продолговатого мозга. Сборник статей II международной научно-практической конф. «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». 2011. Т.1. С. 144-146.
3. Якимовский А.Ф., Филатова Е.В. Пищедобывательное поведение крыс в условиях хронической активации и блокады дофаминергической системы неостриатума. Журн. Высш. нервн. деят. 1994. Т.44. Вып.4-5. С.731-737.
4. Freedman L.G., Insel T.R., Smith Y. Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey. J. Comp. Neurol. 2000. V.421. № 2. P. 172-188.
5. Graybiel A.M. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. Trends in Neurosci. 1990. V.13. P. 244-253.
6. Graybiel A.M. Building action repertoires: memory and learning of the basal ganglia. Current opinion of neurobiology. 1995. V.5. P.733-741.
7. Kaoru T., Liu F.C., Ishida M., Oishi T., Hayashi M., Kitagawa M., Shimoda K., Takahashi H. Molecular characterization of the intercalated cell masses of the amygdala: implications for the relationship with the striatum. Neuroscience. 2010. V.166. P. 220-230.
8. Lee R.G. Physiology of the basal ganglia: an overview. The Canad. J. Neurol. Sci. 1984. V.11. № 1. P.124-128.
9. Majak K., Pikkarainen M., Kempainen S., Jolkkonen E., Pitkänen A. Projections from the amygdaloid complex to the claustrum and endopiriform nucleus: A phaseolus vulgaris leucoagglutinin in the rat. J. Comp. Neurol. 2002. V.451. № 2. P. 236-249.
10. Marsden C.D. The enigma on the basal ganglia and the movement. Trends in Neurosci. 1980. V3. № 11. P.284-287.
11. Marsden C.D. The mysterious motor function of the basal ganglia. Neurology. 1982. V.32. № 5. P.514-539.
12. Mogenson G.J., Jones D.L., Chi Jiu J. From motivation to action: functional interface between the limbic system and motor system. Progr. Neurobiol. 1980. V.14. № 2/3. P. 69-97.
13. Wickens J. Striatal dopamine in motor activation and reward-mediated learning steps towards a unifying model. J. Neural transmission. 1990. V.80. P. 9-31.



БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЯМИ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ В ЗАВИМОСТИ ОТ ОТВЕТА НА АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

Омельяненко А.А., Воронова А.В. Евтушенко С.К.

Крымская Республиканская детская клиническая больница,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Крым, Россия,
Донецк, Украина
perchinka1985@mail.ru

Введение

По данным литературы, у 30% детей с эпилепсией не достигается достаточного эффекта от лечения антиэпилептическими препаратами, что осложняется развитием когнитивных нарушений, речевыми и поведенческими расстройствами в рамках эпилептической энцефалопатии [2, 3, 6]. Раннее распознавание таких форм эпилепсий диктует необходимость к более быстрому переходу современной курации больных, что и проявляется уменьшением эпилептической энцефалопатии [2, 4, 6]. Анализ биоэлектрической активности мозга не только является стандартом диагностики эпилепсии, но может выявлять предикторы фармакорезистентности и энцефалопатического течения заболевания [1, 5, 7, 8].

Задачей данного исследования было сравнение изменений биоэлектрической активности мозга (БЭА) у детей с эпилепсиями в зависимости от контроля приступов антиконвульсантами.

Испытуемые и методы

В исследование были включены 64 пациента с резистентными формами эпилепсии и эпилептическими синдромами, находившихся в 2010-2013 г.г. на лечении в неврологических отделениях КРУ ДКБ Симферополя (24 чел.) и ОДКБ Донецка (40 чел.). Девочек было 28, мальчиков - 36. Возраст варьировал от 2 месяцев до 10 лет, в среднем – 43 ± 33 мес. Длительность заболевания на момент включения в исследование – от 3 месяцев до 6 лет.



Фармакорезистентность констатировалась у пациентов с анамнезом безуспешного применения двух вариантов моно- или политерапии антиконвульсантами. В эту группу также вошли пациенты, у которых устанавливался диагноз заведомо резистентного эпилептического синдрома – синдрома Отохара, Веста, Коппала-Дулока, Драве, Леннокса–Гасто и др. Диагноз эпилепсии подтверждался в соответствии с действующей классификацией Международной противоэпилептической лиги на основании вида приступов, возраста дебюта и ЭЭГ-паттерна.

Нозологический состав группы фармакорезистентности был следующим: симптоматическая фокальная эпилепсия – 13 чел. (20,3%), криптогенная фокальная эпилепсия – 10 чел. (15,6%); синдром Отохара – 2 чел. (4,5%); синдром Марканда–Блюма – 2 чел. (4,5%); синдром Веста – 10 чел. (15,5%); синдром Коппала–Дулока – 4 чел. (6,2%); синдром Драве – 3 чел. (6,8%); синдром Дузе – 6 чел. (13,6%); синдром Леннокса–Гасто – 4 чел. (9,1%); синдром Ландау–Клеффнера – 4 чел. (9,1%); синдром Патри – 2 чел. (4,5%); синдром псевдо Леннокс – 4 чел. (9,1%).

В группу сравнения вошли 26 детей с разными формами фокальных и генерализованных эпилепсий с достоверным контролем приступов. Мальчиков было 14, девочек – 12, возраст – от 3 мес. до 10 лет. В этой группе были диагностированы: доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего возраста – 2 чел. (7,7%); идиопатическая генерализованная эпилепсия неуточненная – 2 чел. (7,7%); синдром Далла Бернардина – 2 чел. (7,7%); эпилептический синдром Панайотопулоса – 2 чел. (7,7%); доброкачественная фокальная эпилепсия раннего возраста – 1 чел. (3,8%); «роландическая» эпилепсия – 4 чел. (15,4%); синдром Ландау–Клеффнера – 1 чел. (3,8%); симптоматическая фокальная эпилепсия – 3 чел. (11,5%); криптогенная фокальная эпилепсия – 9 чел. (34,6%). По полу и возрасту сравниваемые группы значимо не отличались.

Среди детей основной группы на основании международного патрона были диагностированы: идиопатические эпилепсии у 19 чел. (29,7%); криптогенные – у 17 чел. (26,6%); симптоматические – у 28 чел. (43,8%). Симптоматические случаи были обусловлены церебральными мальформациями – 12 детей (42,9%), туберозным склерозом – 5 детей (17,9%), перинатальным поражением головного мозга – 7 детей (25,0%); герпетическим энцефалитом – 2 ребенка (7,1%), энцефалит неуточненной этиологии – 1 ребенок (3,6%) и спонтанное кровоизлияние в мозг – 1 ребенок (3,6%).

В группе сравнения у 4 детей (15,4%) диагностированы варианты идиопатической генерализованной эпилепсии, у 10 детей (38,5%) – идиопатические фокальные эпилепсии, у 9 детей (34,6%) – криптогенные фокальные эпилепсии и было 3 пациента (11,5%) с фокальными приступами и верифицированными церебральными мальформациями.

Задержка развития, снижение когнитивных функций, речевые и поведенческие нарушения были диагностированы у 42 детей с резистентными эпилепсиями (65,6%) и у 10 детей с достаточным контролем приступов (38,5%). Разница в частоте встречаемости этих симптомов была достоверной ($p < 0,05$).

Запись БЭА проводилась на программно-аппаратных комплексах DXNT 32 Professional и Tredex Expert 16 (Украина). Использовалась запись с наложением

электродов в соответствии со схемой «10-20». Схема обследования включала в себя запись в состоянии бодрствования (открытые и закрытые глаза, фотостимуляция, гипервентиляция) и в состоянии сна. Всем больным проведено тщательное соматическое обследование с проведением МРТ, ЭКГ, ЭХО-ЭКГ, общие анализы крови, проб на активность ревматизма, вирусологическое обследование.

Проводился визуальный анализ и компьютерная оценка определенных количественных показателей ЭЭГ. Статистическому анализу были подвергнуты средний интервал между разрядами (СИР), количество эпилептических очагов (КЭО) у больных с фокальными эпилепсиями, выраженность неспецифических изменений БЭА (НИ).

Для оценки НИ нами была применена 4-балльная шкала, аналогичная шкале выраженности парезов или спастичности:

0 баллов – отсутствие неспецифических изменений БЭА.

1 балл – незначительные неспецифические изменения БЭА.

2 балла – умеренные неспецифические изменения БЭА.

3 балла – выраженные неспецифические изменения БЭА.

Как незначительные НИ расценивались случаи с увеличением доли медленных волн по сравнению с привычной нормой при сохранении базового ритма или случаи с его постоянным или преходящим замедлением до верхних границ тэта-диапазона.

Умеренные НИ БЭА представлены сочетанным увеличением доли медленных волн и замедлением базового ритма, либо преобладанием патологической активности над физиологическими ритмами.

Выраженность НИ нами идентифицировалось как «замещение» физиологических ритмов патологической медленной или быстрой активностью постоянного или преходящего характера, общее угнетение активности мозга. Средний интервал между разрядами вычисляли для состояния бодрствования. Эпоха анализа составляла 5 минут.

Результаты и их обсуждение

После визуального анализа ЭЭГ были выделены семь вариантов ЭЭГ-паттернов: нормальная БЭА, неспецифические диффузные изменения БЭА, первично генерализованные комплексы пик-волна или полипик-волна, фокальные эпилептические разряды, множественные независимые очаги пиков, гипсаритмия, паттерн «вспышка-угнетение».

В основной группе детей не выявлена нормальная ЭЭГ. У всех 14 детей с синдромом Веста имела место гипсаритмия. В 11 случаях гипсаритмия была атипичной: имели место очаговые разряды у 5 детей; «медленный» вариант – у 2 детей; у 3 детей был вариант гипсаритмии с повышенной синхронизацией и в одном случае имела место регионарная гипсаритмия [1]. У детей с синдромом Отахара был зарегистрирован паттерн «вспышка-подавление», который в дальнейшем трансформировался в мультифокальные пики. Дети с синдромом Леннокса–Гасто демонстрировали характерный ЭЭГ-паттерн в виде комплексов острая медленная волна с фронтальным максимумом. У пациентов с синдромами Дузе и Драве регистрировались

разряды генерализованных комплексов пик-волна и/или полипик-волна в сочетании с НИ и фокальными разрядами. У детей с фокальными формами эпилепсий в этой группе регистрировались моно- и мультифокальные разряды на фоне НИ.

У детей группы сравнения с точки зрения визуального анализа ЭЭГ регистрировались различные варианты генерализованных, фокальных и мультифокальных разрядов, мало отличающиеся от таковых при резистентных формах эпилепсий. В двух случаях БЕА в межприступном периоде была нормальной.

Анализ количественных данных ЭЭГ продемонстрировал определенные отличия БЭА у детей основной группы и группы сравнения. Оценка НИ показала, что НИ достоверно чаще встречаются у детей с резистентными эпилепсиями, чем у детей с курабельными формами эпилепсий – 76,6% и 50,0% соответственно ($p < 0,05$). Балльная оценка НИ была выше в основной группе, чем в группе сравнения. У детей с резистентными эпилепсиями средняя оценка НИ составила $1,6 \pm 1,2$ балла, а у детей с курабельными эпилепсиями – $0,7 \pm 0,8$ балла ($p = 0,0002$). Наличие и степень выраженности НИ были связаны с наличием эпилептической энцефалопатии (ЭЭ). В основной группе НИ встречались достоверно чаще у детей с ЭЭ, чем у детей без нее – 88,1% и 54,5% соответственно ($p < 0,01$). У детей группы сравнения имела место та же зависимость – НИ также встречались достоверно чаще при наличии ЭЭ, чем без нее – 90,0% против 33,3% ($p < 0,01$). У детей с резистентными эпилепсиями при наличии энцефалопатии средний показатель НИ составил $2,3 \pm 0,9$ балла, тогда как у детей без энцефалопатии – $1,3 \pm 0,5$ балла ($p < 0,001$). У детей с контролем приступов – $1,6 \pm 0,5$ балла и $1,3 \pm 2,0$ балла соответственно ($p = 0,355$).

Среднее количество эпилептических очагов у детей с резистентными фокальными эпилепсиями составляло $2,5 \pm 0,9$. У детей с курабельными фокальными эпилепсиями – $2,0 \pm 0,7$. Разница среднего показателя КЭО была статистически достоверной ($p = 0,027$). Кроме того, и в основной группе, и в группе сравнения, КЭО был выше у детей с энцефалопатией, чем у детей без ЭЭ, но различия не достигали степени статистической достоверности.

Показатель СИР мало отличался в зависимости от ответа на терапию – $7,0 \pm 6,7$ секунды у детей с фармакорезистентными эпилепсиями и $7,8 \pm 6,5$ секунды у детей с контролем приступов ($p = 0,655$). В основной группе СИР зависел от ЭЭ. У пациентов с ЭЭ СИР составил $4,4 \pm 2,9$ секунды, а у детей без ЭЭ – $9,4 \pm 8,2$ секунды ($p = 0,026$). При курабельных формах эпилепсий связи между наличием ЭЭ и СИ не было.

Выводы

Полученные результаты позволяют утверждать, что с позиции преимущественного визуального анализа ЭЭГ фармакорезистентные и курабельные формы эпилепсий достоверно не отличаются друг от друга. Исключением являются только особые семейные эпилептические синдромы с нозологически специфическими ЭЭГ-паттернами – паттерн «вспышка-подавление», гипсаритмия, комплексы острая-медленная волна. Выявление таких паттернов с высокой вероятностью предсказывает неблагоприятное течение эпилепсии. При фокальных эпилепсиях вне зависимости

от этиологии и ответа на антиконвульсанты формальное описание ЭЭГ по данным визуального анализа может быть идентичным и не позволяет делать прогнозы.

Связь с фармакорезистентностью демонстрируют неспецифические изменения БЭА – чем больше степень этих изменений, тем более вероятно, что данный пациент «не ответит» на антиконвульсанты. При грубых НИ более вероятной становится развитие эпилептической энцефалопатии.

Среднее количество эпилептических очагов на ЭЭГ у пациентов с резистентными эпилепсиями значимо больше, чем у пациентов с курабельными эпилепсиями. Четкой связи между количеством эпилептических очагов и наличием эпилептической энцефалопатии нами не выявлено.

Частота появления разрядов на ЭЭГ значимо не отличается у резистентных и курабельных больных. Но у детей с фармакорезистентностью высокая частота разрядов на ЭЭГ была ассоциирована с эпилептической энцефалопатией.

Таким образом, электрографическими биомаркерами фармакорезистентности могут служить неспецифические изменения БЭА, количество эпилептических очагов и частота разрядов, которые отражают объем и степень расстройств кортикального электрогенеза при эпилепсии. Однако специфичность этих показателей ЭЭГ остается недостаточной для уверенного прогнозирования течения эпилепсии и подбора терапии. Это подтверждает имеющиеся данные о том, что эпилептический процесс не ограничивается только нарушением электрической стабильности групп нейронов, но имеет и другие, не связанные с электрогенезом, аспекты, которые требуют дальнейшего изучения и разработки новых вариантов терапии.

Литература

1. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. - Донецк. - 2005. – 880 с.
2. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А., Шестова Е.П., Морозова Т.М. Прогрессирующие формы эпилептических энцефалопатий у младенцев и детей (трудности диагностики и терапии) // Український вісник психоневрології. - 2013. - т. 21. № 3 (76). - С. 123-127.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. - М.: Артсервис Лтд. - 2011. - 680 с.
4. Filippini M., Boni A., Giannotta M., Gobbi G. Neuropsychological development in children belonging to BECTS spectrum: long-term effect of epileptiform activity // *Epilepsy Behav.* – 2013. – v.28(3). – P. 504-511.
5. Holmes G. EEG abnormalities as a biomarker for cognitive comorbidities in pharmacoresistant epilepsy // *Epilepsia.* – 2013. – V.54 (Suppl 2). – P. 60-62.
6. Lado F., Rubboli G., Capovilla P., Avanzini G., Moshé S. Pathophysiology of epileptic encephalopathies // *Epilepsia.* – 2013. – V.54 (Suppl 8). – P. 6-13.
7. Noachtar S., Remi J. The role of EEG in epilepsy: A critical review // *Epilepsy & Behavior.* – 2009. – V. 15. – P. 22-33.
8. Steinhoff B., Scholly J., Dentel C., Staack A. Is routine electroencephalography (EEG) a useful biomarker for pharmacoresistant epilepsy? // *Epilepsia.* – 2013. – V.54 (Suppl 2). – P. 63-66.



ВЛИЯНИЕ БЕЛКОВО-ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПИЩЕ НА АКТИВНОСТЬ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС

Панахова Х.Г., Аскеров Ф.Б.

Институт физиологии им. А.И. Караева,
Баку, Азербайджан
fbaskerov@box.az

Введение

В организме высших животных нервной системе принадлежит ведущая роль в регуляции физиологических функций и лежащих в их основе биохимических процессов. Такие специфические функции нервной ткани как восприятие, проведение и синаптическая передача нервных клеток, возбуждение и торможение их деятельности, реализация и хранение информации связаны с белковыми веществами. Нарушения содержания белка в нервной ткани приводят к врожденным и приобретенным отклонениям функций нервной системы, к расстройствам психической деятельности [4, 5].

Анализ результатов многолетних исследований по изучению активности ацетилхолинэстеразы, моноаминоксидазы, нейтральных и кислых пептидгидролаз на уровне субклеточных фракций гипоталамуса, сенсомоторной и лимбической коры показали, что функции этих ферментных систем направлена на обеспечение реактивности и пластичности рецепторных систем нейронов за счет водорастворимых и быстрообновляющихся белков в изучаемых структурах мозга. Также установлено, что повышенная функция нейронов при пищевой депривации активирует генетический аппарат нейронов пищевой функциональной системы, способствует активации синтеза белка, образующего ключевые структуры клеток. В итоге избирательного роста этих структур формируется так называемый «структурный след адаптации» ответственный за адаптацию, что составляет основу структурной пластичности нейронов [1].

Известно, что витамины влияют на метаболизм убихинона, (Q) липидного компонента оксидо-редуктазных систем в цепи транспорта электронов внутренней мембраны митохондрии [3]. Витамины направленно поддерживают реакцию



свободно-радикального окисления липидов, механизмов энергообеспечения в тканях на стационарном уровне для нормального функционирования организма.

Следует отметить, что в последние годы в нашей лаборатории изучаются некоторые показатели энергетического обмена мозга в онтогенезе активности ключевых ферментов гликолиза: гексокиназы, сукцинатдегидрогеназы, глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы и т.д.

Целью данной работы является изучение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при различных сроках белкового и витаминного голодания.

Материалы и методы

Опыты проводились на белых беспородных 3-месячных крысах. Животные были подразделены на три группы: первая группа контрольная, содержались в обычных условиях вивария: вторая группа находилась на рационе, предложенном Никоноровым с соавт. [12] и включавшем крахмал, рафинированное подсолнечное масло, комплекс витаминов, солевую смесь, целлюлозу (за исключением казеина), а животные третьей группы имели рацион, не содержащий витамины. Животные выводились из эксперимента на 20-е – 30-е сутки опыта. Структуры мозга идентифицировались по атласу Светухиной [9]. Ткани гомогенизировали в сахарозной среде (0,25 М раствор сахарозы, содержащий 0,2 М трис-НСI и 1 мМ ЭДТА рН-7,4) с конечным разведением 1:20 и выражали в микромолях образованного пирувата из лактата под действием фермента ЛДГ в присутствии НАД в 1 мл раствора в течение 1 часа на 1 мг белка. Активность ЛДГ определяли унифицированным методом по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [8]. Содержание общего белка в образцах определяли по Бредфорду [11]. Результаты исследований анализировались после статистической обработки [7].

Результаты и их обсуждение

Полученные нами данные показывают, что в условиях эксперимента активность ЛДГ по разному реагирует на влияние дефицита белков и витаминов в отдельных структурах головного мозга. Это, по-видимому, связано с морфофункциональными особенностями изучаемых структур мозга.

Как видно из таблицы, динамика активности фермента ЛДГ в зависимости от условия эксперимента проявлялась неоднотипно. На 20-ые сутки белкового голодания во всех исследуемых структурах наблюдалось повышение активности фермента, особенно в мозжечке, сенсомоторной и лимбической коре (305,0%, 267,0% и 246,0% соответственно), а при витаминной недостаточности наблюдается заметное снижение уровня активности во всех изучаемых структурах мозга по сравнению с контролем.

В условиях 20-суточного дефицита белков заметное повышение активности ферментов во всех изучаемых структурах головного мозга свидетельствуют о том, что их белково-витаминный комплекс в течение этого времени не нарушается и что высокая активность ферментов, видимо, связана с сохранением каталитической активности кофермента ЛДГ.

Таблица
Влияние белково-витаминного голодания на активность ЛДГ в гомогенате тканей структур головного мозга ($M \pm m$; $n=10$; мкмоль пирувата 1 час/мл/1мг белка 37°C).

Область мозга	Условия экспериментов					
	контроль	БГ-20 суток	БГ-30 суток	контроль	ВГ-20 суток	ВГ-30 суток
Орбитальная кора	9,0±0,37 % р	13,6±1,1 151,0 <0,01	4,6±0,3 51,0 <0,001	9,5±0,63 % р	0,7±0,04 7,0 <0,001	8,51±0,54 90,0 >0,05
Сенсомоторная кора	5,7±0,21 % р	15,2±1,0 267,0 <0,001	6,4±0,4 112,0 >0,05	6,2±0,37 % р	0,92±0,04 15,0 <0,001	4,74±0,26 76,0 <0,01
Лимбическая кора	6,1±0,23 % р	15,0±1,2 246,0 <0,001	10,5±0,4 172,0 <0,001	7,6±0,3 % р	1,09±0,07 14,0 <0,001	4,41±0,22 58,0 <0,001
Гипоталамус	5,9±0,39 % р	6,8±0,3 115,0 >0,05	4,8±0,2 81,0 <0,05	6,8±0,4 % р	1,17±0,05 17,0 <0,001	5,6±0,22 82,0 <0,05
Мозжечок	3,7±0,18 % р	11,3±0,8 305,0 <0,001	3,5±0,2 94,0 >0,05	4,3±0,2 % р	0,54±0,03 12,0 <0,001	3,13±0,12 73,0 <0,001

% – процентное содержание по сравнению с контрольной группой; P – достоверность различий по сравнению с контролем.

В условиях 20-суточного витаминного дефицита в рационе заметное уменьшение активности фермента во всех изучаемых структурах связано с нарушением каталитической активности фермента, т.е. с нарушением комплекса между апоферментом и коферментом, так как белково-витаминный комплекс в данном случае не образуется.

На фоне 30-суточного безбелкового питания активность фермента ЛДГ в изучаемых структурах изменяется разнонаправленно. В орбитальной коре и гипоталамусе она существенно снижается и соответственно составляет 51,0 и 81,0% по сравнению с контрольными животными. В лимбической и сенсомоторной коре

высокая активность фермента сохраняется и соответственно составляет 172,0 % и 112,0 % по сравнению с контрольными животными. В мозжечке в активности фермента существенных изменений не наблюдается.

На фоне 30-суточного безвитаминого питания активность фермента во всех изучаемых отделах головного мозга по сравнению 20-суточным витаминным голоданием имеет тенденцию к повышению, но до контрольного уровня не доходит.

Анализ полученных данных (см. таблицу) свидетельствуют о том, что при 30 суточном белковом голодании заметное уменьшение активности, особенно в орбитальной коре и гипоталамусе связано более длительным дефицитом белка в организме. На почве дефицита белка в первую очередь нарушаются функции орбитальной коры и гипоталамуса как центры координации пищевого поведения и вегетативных реакций организма [6]. Сохранение относительно на высоком уровне активности, особенно в лимбической коре (до 172,0%), сенсомоторной коре (до 112,0%) и в мозжечке (до 94,0%) по сравнению с контрольными животными свидетельствуют о том, что лимбическая кора как «внутренний мозг» ответственна за все периоды пищевой активности животных. Поэтому высокая активность фермента в ЛДГ в лимбической коре сохраняется [10]. А сохранение относительно высокого уровня активности фермента на уровне сенсомоторной коры и мозжечка находится в пределах нормы. Это, видимо, связано с тем, что на 30-е сутки безбелкового питания существенных нарушений в двигательной активности и функции координации движения не наблюдается [2].

Выводы

На фоне 30-суточного безвитаминого питания во всех изучаемых отделах головного мозга наблюдается повышение активности фермента ЛДГ по сравнению с 20-суточным безвитаминым питанием. Такое состояние активности фермента т.е. более существенное повышение в активности фермента мы связываем с изменением соотношения изоферментного спектра фермента.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствуют о том, что на фоне 20- и 30-суточного безбелкового и безвитаминого питания в изучаемых отделах мозга активность ЛДГ подвергается существенному изменению. На фоне 20-суточной безбелкового и безвитаминого питания высокая каталитическая активность фермента поддерживается за счет эндогенного фонда (белково-витаминного комплекса) изучаемых структур головного мозга. На фоне 30-суточного безбелкового и безвитаминого питания, по-видимому, нарушается комплексный связь между белковым носителем и витамином. Видимо, дальнейшая каталитическая активность фермента поддерживается за счет изменения каталитической активности изоферментного спектра ЛДГ.

Литература

1. Аскеров Ф.Б. Морфохимические закономерности адаптационно-компенсаторных реакций ядер гипоталамуса при изменении пищевой и питьевой мотивации: автореф. дисс. на соискание уч. степени. док. биол.наук. Киев. 1991. 50 с.

2. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Абушев Б.М., Юнусова В.Р. Морфофункциональные основы механизмов адаптации и самосохранения при различных экстремальных ситуациях: III Международный Междисциплинарный Конгресс: Нейронаука для медицины и психологии. Судак. 2007. С.47-48.
3. Коган А.Б., Калинин Н.Н., Гусятинский В.И. Белковый спектр одиночного нейрона контролируемом функциональном состоянии // Нейрохимия. 1985. Т. 4, № 3. С. 254-260.
4. Капралов А.А., Донченко Г.В., Петрова Г.В. Роль витамина Е в процессах функционирования клетки. Антиоксидантные и неантиоксидантные механизмы // Успехи современной биологии. 2003. Т. 123, № 6. С. 573-589.
5. Котляр Б.И. Пластичность нервных клеток. М. : Издательство МГУ. 1986. 240 с.
6. Котов А.В. Взаимодействие пищевого мотивационного и подкрепляющего возбуждения на нейронах головного мозга: автореф. дис. канд. биол. наук. М., 1973. 31 с.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа. 1990. С. 352.
8. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина. 1987. С. 199-200.
9. Светухина В.М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов // Архив анатомии, эмбриологии, гистологии. 1962. Т. 42, № 2. С. 31-45.
10. Симонов П.В. Мотивированный мозг. Москва «Наука» 1987. 237 с.
11. Филиппович Ю.Б. Практикум по общей биохимии. Москва: Просвещение. 1992. 311 с.
12. Nikonorov M., Urbanek-Karłowska B., Karłowska K. Protein deficient die activity of selected enzymes of protein and carbohydrate metabolism // Toxicology. 1973. V.1. P. 263-276.



ХАТ-ИММУНОПОЗИТИВНЫЕ КЛЕТКИ В НЕЙРОТРАНСПЛАНТАТАХ ЭМБРИОНАЛЬНОГО СПИННОГО МОЗГА КРЫСЫ, РАЗВИВАЮЩИХСЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ НЕРВЕ

Е. С. Петрова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины»
СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия,
Iemmorphol@yandex.ru

Нейротрансплантация является удобной моделью для исследований эмбрионального нейрогенеза в условиях измененного микроокружения. Ранее показано, что тканевые [3, 5] и суспензионные [4] трансплантаты эмбриональных закладок центральной нервной системы крысы способны выживать в условиях пересадки в поврежденный нерв взрослых животных. Пересаженные нейральные стволовые/прогениторные клетки, содержащиеся в этих закладках, продолжают дифференцироваться в нейроны и глиоциты. Дифференцировку этих клеток изучали с помощью селективных иммуногистохимических маркеров: ядерного антигена нервных клеток NeuN – для нейронов [4] и глиального фибриллярного кислого белка – для астроцитов [3]. При этом вопрос о медиаторной принадлежности нейронов нейротрансплантатов, развивающихся в условиях пересадки в нерв, мало изучен. На эту тему имеются лишь единичные исследования. Baez et al. (2004) показали, что в аллотрансплантатах закладок неокортекса эмбрионов крыс 14 сут развития, развивающихся в большеберцовом нерве взрослых животных, через 10 нед дифференцируются глутаматдекарбоксилаза-содержащие нейроны [6]. В трансплантатах эмбрионального спинного мозга крыс была изучена динамика формирования NO-ергических клеток [5]. Целью настоящей работы явилось выяснение возможности формирования холинергических нейронов в аллотрансплантатах эмбрионального спинного мозга крыс, развивающихся в поврежденном нерве.

Методы исследования

Работа выполнена на крысах Вистар (n=15). При содержании и умерщвлении животных руководствовались «Правилами проведения работ с использовани-



ем экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977г.). У эмбрионов крыс 14 сут развития выделяли фрагменты шейного отдела спинного мозга и трансплантировали под периневрий одного из стволов передавленного седалищного нерва взрослой крысы. Иммуногистохимическое выявление холинацетилтрансферазы, фермента синтеза ацетилхолина, осуществляли на парафиновых срезах, выполненных через сегменты нерва реципиента, содержащие трансплантаты, по методу, описанному Д.Э.Коржевским с соавт. (2013) [2]. В работе были использованы поликлональные козы антитела к холинацетилтрансферазе (ХАТ) в разведение 1:250 (номер по каталогу АВ144, Chemicon, США). Для выявления комплекса антиген-антитело применяли вторичные антикозы биотинилированные антитела (разведение 1:200, номер по каталогу Е0466, Dako, Дания) и стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой («Str/HRP» из набора LSAB 2 System-HRP, Dako, Дания). Часть срезов подкрашивали гематоксилином или толуидиновым синим. Препараты исследовали под микроскопом Leica DM750.

Полученные результаты

Через 3 сут после трансплантации фрагменты эмбрионального спинного мозга легко определяются в центре или по периферии нервного ствола и состоят из большого числа клеток-предшественников, однако ХАТ-иммунопозитивных клеток среди них не обнаружено. Через 7 сут в толще трансплантатов выявляется небольшое число отдельных ХАТ-иммунопозитивных клеток. Они представляют собой некрупные (до 12x16 мкм) клетки с небольшим объемом цитоплазмы и слабо выраженными отростками. В этот срок они не достигают той степени структурной дифференцировки, которая наблюдается у ХАТ-содержащих клеток соответствующего срока развития *in situ* – у новорожденных крыс [1]. Не обнаруживаются в трансплантатах и ХАТ-содержащие пресинаптические бутоны, характерные для клеток передних рогов спинного мозга новорожденных крыс [1]. В нейропиле в этот срок встречаются отдельные тонкие ХАТ-позитивные волокна.

Через 2 мес число ХАТ-иммунопозитивных клеток в трансплантатах увеличивается. Они располагаются в толще трансплантатов одиночно, не образуя скоплений, свойственных передним рогам спинного мозга взрослых крыс (рис. 1). Среди

ХАТ-содержащих нейронов встречаются крупные клетки, достигающие размеров 20x15 -30x10 мкм (рис. 2). ХАТ выявляется как в перикарионах, так и в отростках нервных клеток трансплантатов. Фрагменты отростков можно проследить на значительном расстоянии – до 70 мкм. Толщина отростков порой достигает 1,2-1,6 мкм, встречаются варикозности. Однако свойственной для серого вещества спинного мозга половозрелых крыс густой сети, такие отростки не образуют. Повидимому, нарушение клеточных взаимоотношений после трансплантации, изменение миграции клеток-предшественников в ранние сроки после операции, гибель части предшественников, отсутствие свойственного спинному мозгу афферентных и эфферентных связей приводит к тому, что после пересадки к этому сроку число холинергических нейронов невелико. Кроме того, часть ХАТ-содержащих нервных

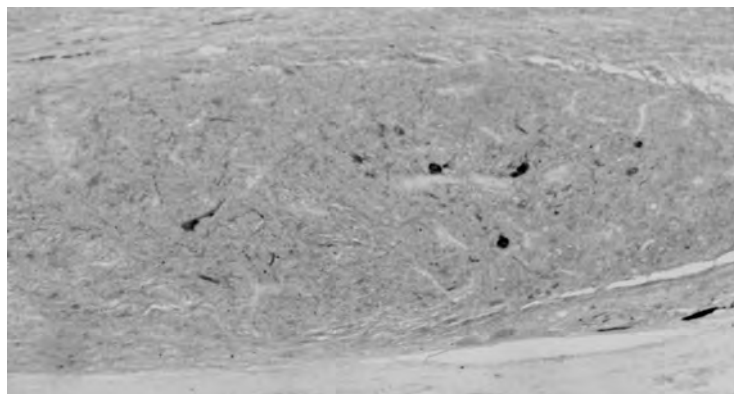


Рис.1. Общий вид трансплантата эмбрионального спинного мозга через 2 мес после пересадки в поврежденный нерв. Иммуногистохимическая реакция на холинацетилтрансферазу. Ув.: x100

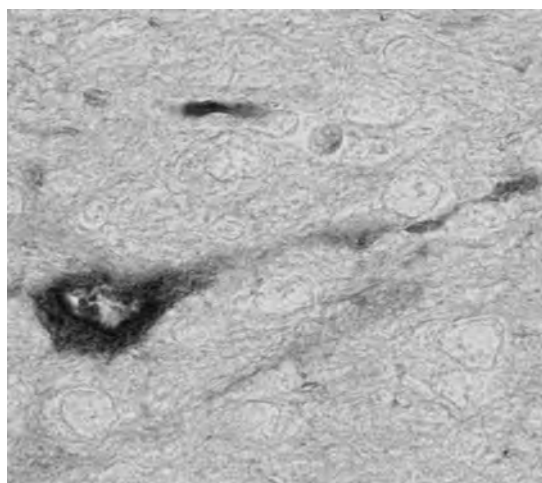


Рис.2. ХАТ-содержащий нейрон в трансплантате спинного мозга в нерве. Иммуногистохимическая реакция на холинацетилтрансферазу. Ув.: x1000

клеток имеют признаки дистрофических изменений. Они выглядят сморщенными, имеют деформированные ядра и извивающиеся отростки.

Заключение

Настоящее исследование показало, что часть нейронов, формирующихся в трансплантатах спинного мозга крысы в нерве, являются холинергическими. Таким образом, в условиях измененного микроокружения клетки-предшественники

из эмбрионального спинного мозга сохраняют свойственный им фенотип и способность синтезировать ХАТ.

Литература

1. Колос Е.А., Коржевский Д.Э. Формирование холинергических нейронов спинного мозга крыс в пренатальный и ранний постнатальный период развития. В сб.: Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии. Москва. Издание Института морфологии человека. 2014. С. 218-220.
2. Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Кирик О.В., Зеленкова Н.М., Сухорукова Е.Г. Метод иммуоцитохимического выявления холинергических нейронов в центральной нервной системе лабораторных животных. Морфология. 2013. Т. 144, № 6. С. 69-72.
3. Петрова Е.С. Экспрессия белков промежуточных филаментов (нестина, виментина, глиального кислого фибриллярного белка) в клетках эктопических нейротрансплантатов. В сб.: Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. 2010. М.: Научный мир. С. 448-450.
4. Петрова Е.С., Исаева Е.Н. Изучение влияния аллотрансплантатов эмбриональных закладок спинного мозга крыс на рост регенерирующих волокон нерва реципиента // Известия РАН. Серия биологическая. 2014. № 6. С. 549–556.
5. Петрова Е.С., Отеллин В.А. НАДФН-диафораза-позитивные нервные клетки в гетеротопических трансплантатах спинного мозга // Онтогенез. 2004. Т.35, № 2. С.118-123.
6. Baez J.C., Gajavelli S., Thomas C.K., Grumbles R.M., Aparicio B., Byer D., Tsoulfas P. Embryonic cerebral cortex cells retain CNS phenotypes after transplantation into peripheral nerve. Exp. Neurol. 2004. Vol.189, № 2. P. 422-425.

ИЗМЕНЕНИЕ РЕГЕНЕРАЦИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ДИССОЦИИРОВАННЫХ КЛЕТОК ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ЗАКЛАДОК ЦНС

Петрова Е.С. , Исаева Е.Н.***

*ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН,

**ФГУП НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России,
Санкт-Петербург, Россия
Iemmorphol@yandex.ru

Введение

Несмотря на то, что периферические нервные проводники имеют большую потенцию к регенерации, чем аксоны ЦНС, поиск новых технологий для улучшения их восстановления остается актуальным. Это связано с частыми случаями травмирования нервных стволов при переломах и ушибах и их сдавливании разрастающимися опухолевыми тканями, а также с ограниченностью полного восстановления периферических нервов после таких способов лечения как нейропластика или сшивание.

В экспериментальных исследованиях стимуляцию роста регенерирующих нервных волокон вызывают с помощью лекарственных средств [12], электростимуляции [11], путем совершенствования шовной техники [1], путем конструкции кондуитов из биodeградируемых материалов [7, 8], с помощью трансплантации плазмид, содержащих гены, которые экспрессируют нейротрофические и ангиогенные факторы [3]. Однако большинство экспериментальных работ посвящено разработке клеточных технологий с применением стволовых клеток [обзоры: 8, 15]. Есть данные о том, что трансплантация фрагментов эмбрионального спинного мозга в нерв может способствовать восстановлению последнего [14]. Результаты нашего предыдущего исследования показали, что стимулирующий эффект на рост аксонов реципиента оказывают только суспензионные, но не тканевые, достигающие больших размеров, аллотрансплантаты эмбрионального спинного мозга крысы [5]. Данные о влиянии на регенерацию нерва суспензионных трансплантатов других эмбриональных закладок отсутствуют.

Цель настоящей работы – исследование влияния суспензионных аллотрансплантатов эмбриональных закладок неокортекса и спинного мозга эмбрионов крыс 15-суточного развития на рост регенерирующих нервных волокон поврежденного нерва реципиента.

Материалы и методы

В работе использованы крысы Вистар (5 самок и 18 самцов) массой 200–250 г. Содержание животных и все эксперименты осуществляли с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ №755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Седалищные нервы крыс-реципиентов на уровне верхней трети бедра повреждали путем наложения лигатуры в течение 40 с по методу, описанному ранее [4]. Донорами служили эмбрионы крыс 15-суточного развития, у которых выделяли фрагменты переднего мозгового пузыря и фрагменты шейного отдела спинного мозга. Обе закладки содержат нейральные стволовые/прогениторные клетки (НСПК). Эмбриональный материал подвергали диссоциации с помощью раствора химопсина по описанной в предыдущем исследовании методике [6]. Прооперированные животные были разделены на несколько экспериментальных групп: 1 группа – наложение лигатуры ($n = 8$); 2 группа – наложение лигатуры и введение суспензии клеток, полученной после диссоциации фрагментов переднего мозгового пузыря, содержащих закладку неокортекса ($n = 5$); 3 группа – наложение лигатуры и введение суспензии клеток, полученной из эмбрионального спинного мозга ($n = 5$). Через 2 мес после операции животных умерщвляли парами этилового эфира. Выделяли дистальные сегменты поврежденных нервных стволов на расстоянии 0,5 см от места наложения лигатуры. Материал фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида, дофиксировали в растворе 2% четырехоксида осмия, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и пропиленоксиде и заливали в эпон. Изготавливали полутонкие срезы и окрашивали их толуидиновым синим. Анализ числа миелинизированных регенерирующих волокон осуществляли, используя метод оценки роста аксонов, выполненный на полутонких срезах [4]. Количественный анализ регенерирующих нервных волокон проводили на цифровых изображениях, полученных при помощи микроскопа Leica DM 750 и цифровой камеры Leica ICC 50. Подсчитывали число миелинизированных нервных волокон на расстоянии 0,5 см дистальнее места наложения лигатуры. Подсчет проводили при увеличении $\times 1000$ на 6 полях зрения площадью 12884,18 μm^2 с пересчетом на 1 mm^2 . Для подсчета использовали программу ImageJ (NIH, США). О характере различий судили по величине u -критерия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ полутонких срезов показал, что через 60 сут после наложения лигатуры в дистальном конце седалищного нерва наблюдается большое число регенерирующих нервных волокон. В этот срок еще можно видеть признаки повреждения нерва: продукты распада миелина, макрофаги, расширенные кровеносные сосуды. Некоторые миелинизированные нервные волокна достигают диаметра 8–10

мкм и имеют толщину миелиновых оболочек 1,3–1,7 мкм, но эти показатели не достигают уровня интактного нерва [5].

Исследование нервных стволов животных второй и третьей экспериментальных групп показало, что введение в поврежденные нервы диссоциированных клеток эмбриональных закладок ЦНС не препятствует росту регенерирующих волокон реципиента. Кроме того, в этот срок удалось выявить, что трансплантация диссоциированных клеток эмбрионального спинного мозга не только не препятствуют регенерации нерва, но и способствует росту регенерирующих волокон (рисунок). После введения в поврежденный нерв диссоциированных клеток переднего мозгового пузыря 15-сут эмбрионов (группа 2), такого эффекта не наблюдалось.

Вопрос о механизмах действия пересаженных клеток на регенерацию нервов дискусионен. Одним из вероятных механизмов увеличения числа аксонов в дистальном конце поврежденного нерва может служить трофическое влияние на их рост факторов, которые вырабатывают пересаженные клетки. Известно, что стимулирующий эффект вводимых в поврежденный нервный ствол, матригель или кондуит, соединяющий концы поврежденного нерва, таких клеточных элементов как мультитипотентные стромальные клетки костного мозга или жировой ткани, клетки волосяных фолликулов, клетки обонятельных структур и др. связан с выработкой этими клетками различных нейротрофических и ростовых факторов [2,

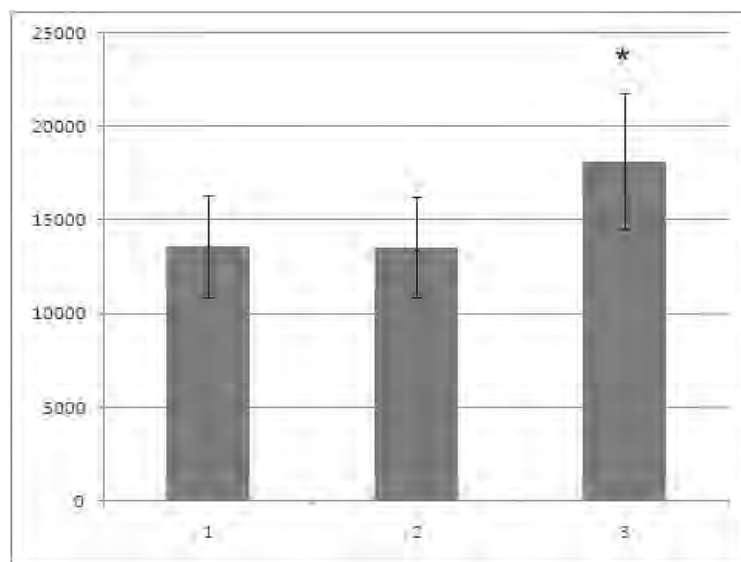


Рис. Изменение количества миелинизированных нервных волокон в дистальном конце нерва крысы через 2 месяца после повреждения и введения клеток различных эмбриональных закладок ЦНС.

1 – лигатура; 2 – лигатура и введение клеток эмбрионального неокортекса; 3 – лигатура и введение клеток эмбрионального спинного мозга (* $p < 0,05$)

8, 10, 15]. Нейральные стволовые/прогениторные клетки также вырабатывают ряд ростовых факторов, которые могут способствовать росту нервных волокон [13]. Они могут оказывать благоприятное влияние непосредственно на рост аксонов и на функционирование эндогенных клеток нерва реципиента. Кроме того, применение клеточной терапии в экспериментах с повреждением периферических нервных проводников демонстрирует нейропротекторное действие пересаженных клеток на ретроградно поврежденные нейроны соответствующих сегментов поясничного отдела спинного мозга и чувствительного ганглия [9]. Вследствие этого увеличивается число аксонов в дистальном конце нерва. Трофическое влияние суспензионных трансплантатов спинного мозга по сравнению с неокортексом может быть более заметным в связи с тем, что в трансплантатах спинного мозга содержится больше нейрональных комитированных клеток-предшественников и через 2 мес формируется большее число нейронов [6].

Следует отметить, что вследствие валлеровской дегенерации при повреждении нерва путем передавливания часть нервных волокон может сохраняться. Присутствие в поврежденном нерве экзогенных клеток-предшественников с высокой секреторной активностью может способствовать сохранности большего числа нервных волокон при передавливании. В пользу этого предположения говорят данные некоторых исследователей, которые отмечают положительный эффект от применения клеточной терапии уже в первые семь суток после повреждения нерва путем передавливания [2].

Заключение

Введение в нерв, поврежденный путем наложения лигатуры, суспензионных трансплантатов эмбриональных закладок спинного мозга, в отличие от трансплантатов неокортекса, приводит к увеличению числа миелинизированных регенерирующих нервных волокон в дистальном конце нерва реципиента.

Выяснение молекулярных и клеточных механизмов этого эффекта требует дальнейших фундаментальных исследований.

Литература

1. Берснев В.П., Хамзаев Р.И., Борода Ю.И. Результаты эпинеурального шва седалищного нерва // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009. Т. 168. № 1. С. 61-63.
2. Карагяур М.Н. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на восстановление периферического нерва после травмы: Автореф. дис.канд. биол. наук. М.: ФГБУ «Российский кардиологический научно - производственный комплекс» МЗ РФ. 2013. 23 с.
3. Масгутов Р.Ф., Салафутдинов И.И., Богов А.А., Трофимова А.А., Ханнанова И.Г., Муллин Р.И., Исламов Р.Р., Чельшев Ю.А., Ризванов А.А. Стимуляция посттравматической регенерации седалищного нерва крысы с помощью плазмиды, экспрессирующей сосудистый эндотелиальный фактор роста и основной фактор роста фибробластов. Клеточная трансплантология и тканевая ин-

- женерия. 2011. Т. 6, № 3. С. 67-70.
4. Мирошникова М.Е., Чумасов Е.И. Регенерация седалищного нерва крысы после его различных экспериментальных повреждений Архив анат., гист., эмбриологии. 1988. Т. ХСV. № 1. С. 30-35.
 5. Петрова Е.С., Исаева Е.Н. Изучение регенерации поврежденного седалищного нерва крысы после аллотрансплантации эмбриональных закладок спинного мозга. В сб. «Нейронаука для медицины и психологии». Судак. 2014. С.265-266.
 6. Петрова Е.С., Исаева Е.Н., Коржевский Д.Э. Иммуногистохимическое исследование дифференцировки диссоциированных клеток эмбрионального спинного мозга и неокортекса крыс в условиях аллотрансплантации в поврежденный нерв: в сб. «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга». Москва. 2012. С.344-347.
 7. Федяков А.Г., Древаль О.Н., Севастьянов В.И., Перова Н.В., Кузнецов А.В., Чапандзе Г.Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения биодеградируемых имплантатов в хирургическом лечении поражений периферических нервов. Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2010. № 3. С. 15-20.
 8. Чельшев Ю.А. Регенерация в нервной системе: Руководство по гистологии. СПб., СпецЛит. 2011. Т.1. С.656-665.
 9. Franchi S., Valsecchi A.E., Borsani E., Procacci P., Zaffa C., Sartori P., Rodella L.F., Vescovi A., Maione S., Rossi F., Sacerdote P., Colleoni M., Panerai A. Intravenous neural stem cells abolish nociceptive hypersensitivity and trigger nerve regeneration in experimental neuropathy // *Pain*. 2012. V.153, No.4. P. 850-861.
 10. Lopatina T., Kalinina N., Karagyaur M., Stambolsky D., Rubina K., Revischin A., Pavlova G., Parfyonova Y., Tcachuk V. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS ONE*. 2011. 6 : e17899. doi: 10.1371/journal.pone.0017899.
 11. Maciel F.O., Viterdo F., Chinaque L.F.C., Souza B.M. Effect of electrical stimulation of the cranial tibial muscle after end-to-site neuroorrhaphy of the peroneal nerve in rats // *Acta Cir. Bras*. 2013. V.28, No.1. P.39-47.
 12. Mohammadi R., Hirsae M.A., Amini K. Improvement of functional recovery of transected peripheral nerve by means of artery grafts filled with diclofenac // *Int. J. Surg*. 2013. V.11, No.3. P.259-264.
 13. Ramasamy S., Narayanan G., Sankaran S., Yu Y.H., Ahmed S. // *Arch. Biochem. Biophys*. 2013. V. 534, No.1-2. P.71-87.
 14. Xiong G., Ozaki N., Sugiura Y. Transplanted embryonic spinal tissue promotes severed sciatic nerve regeneration in rats // *Arch. Histol. Cytol*. 2009. V.72. P.127-138.
 15. Walsh S., Midha R. Use of stem cells to augment nerve injury repair // *Neurosurgery*. 2009. V.65, No.4. P. A80-86.



БИОЛОГИЧЕСКОЕ И СОЦИАЛЬНОЕ В РАЗВИТИИ И ФОРМИРОВАНИИ ЧЕЛОВЕКА

Полонский В.М.

Институт теории и истории педагогики РАО,
ФГБУ НЦН РАМН,
Москва, Россия

Введение

Проблема биологического и социального в развитии и формировании человека — одна из актуальных методологических проблем науки. Она охватывает гуманитарные и биологические отрасли знания и выступает как общепедагогическая проблема. Вместе с тем это одна из кардинальных проблем, значимая для всех наук, связанных с изучением человека. Успехи биологии, нейрофизиологии, генетики и других наук, открывают широкие возможности для комплексного исследования проблемы, внедрения в практику эффективных методов обучения и воспитания, охраны здоровья.

На протяжении всей истории науки шла идейная борьба между сторонниками различных концепций и трактовок движущих сил развития и формирования человека, роли воспитания, среды и наследственности. Рассматривая проблему историческом плане, следует отметить, что она находилась в тесной связи с социально-историческими условиями, уровнем развития наук и другими формами общественного сознания. Она по-разному ставилась и решалась под влиянием общей концепции человека, философских и психологических теорий, традиций времени. В настоящее время в изучении человека накоплен ценный теоретический и экспериментальный материал, который вносит существенный вклад в разработку всех аспектов проблемы. Представляется целесообразным выделить специфику различных подходов и особенности различных уровней анализа.

В философском плане проблема состоит в выявлении специфики человека как феномена материального мира, его сущности и места в системе природных и социальных связей. Психологический аспект проблемы включает изучение роли различных факторов в психическом развитии человека, его способностей. Социологи, так же как и психологи, изучают действие различных факторов на человека, однако их в основном интересуют социально-экономические, политические



условия, влияние макро- и микросреды на личность и обратное влияние личности на эти условия. Изучением влияния биологических и социальных факторов на развитие и формирование человека занимается генетика и психогенетика, имеющая дело со строго определенными морфологическими и психологическими признаками или заболеваниями, специфическими методами решения проблемы. Педагогический аспект изучения составляет главным образом целенаправленный процесс – воспитание. При этом биологические и социальные факторы выступают не сами по себе, а как объективные и субъективные условия воспитания. Выделение воспитания в качестве ведущего фактора социального формирования личности отражает специфику педагогики и отличие ее подходов от других наук.

Можно говорить о наличии у человека двух видов эволюции: биологической и социальной. С момента появления человека современного типа биологическая эволюция потеряла решающую роль, что, конечно, не означает возможности изменения его некоторых признаков. Решающее воздействие на человека оказывает социальная эволюция. Она реализуется путем освоения соответствующих социальных программ и выступает главным фактором развития личности.

Необходимо отметить, что в научной литературе до сих пор нет ясности в определении понятий «биологическое» и «социальное», внутренних и внешних факторов и условий, влияющих на развитие и воспитание человека в разные периоды зрелости. Здесь сохраняются самые разнообразные и нередко противоположные подходы. При этом имеют в виду общие формы движения материи, конкретные процессы и явления, компоненты структуры личности, наконец, субъективные факторы и условия воспитания. В зависимости от теоретических подходов различают экзогенные и эндогенные биологические факторы (нарушения в протекании беременности, родовые травмы, соматические заболевания; хромосомные и генные дефекты, различные формы дизонтогенеза и т.п.); социально-психологические и педагогические факторы (неправильное воспитание в семье, многодетные и неполные семьи, несовершеннолетние родители, психическая депривация, психические травмы, неприятие себя, эмоциональная неустойчивость, трудности в общении и социальной адаптации; несоответствие содержания программ и условий обучения детей их психофизиологическим особенностям, преобладание отрицательных оценок и т.п.); медико-биологические (нарушения здоровья, врожденные свойства, отклонения в психическом и физическом развитии и т.п.) и другие. Нередко взаимосвязанные понятия: человек, личность, индивид – рассматриваются как синонимы, хотя между ними имеются известные различия. Одни авторы при определении роли биологических и социальных факторов подразумевают конкретного индивида, другие – человека в его родовом значении, третьи – личность как социальную сущность. Диалектика этих переходов раскрывается недостаточно. Это приводит к многочисленным дискуссиям, различным трактовкам одних и тех же явлений.

Биологические и социальные факторы слагаются из совокупности различных компонентов, различающихся по значимости, силе воздействия, объекту приложения. Они выступают как внешние условия и как внутренние причины.

Как внешние условия, влияющие на эффективность процессов обучения, воспитания, развития и формирования человека, они относительно независимы. При организации учебно-воспитательного процесса применяют различные методы и формы обучения, позволяющие группировать учащихся по уровню подготовленности, способностям, интересам, типам темперамента или другим признакам. Здесь можно говорить о влиянии того или иного фактора на эффективность процесса воспитания или его отдельные стороны.

Совсем другое дело, когда мы анализируем сущность процессов воспитания, обучения, развития. Здесь эти факторы выступают неразрывными компонентами. На всех этапах обучения и воспитания осуществляется их непрерывная взаимосвязь, взаимовлияние, взаимопроникновение. Влияние обучения на развитие опосредуется возрастными и индивидуальными возможностями детей, уровнем созревания и работоспособностью их нервной системы, а не только предыдущим обучением. Воспитание человека с самого рождения детерминируется внешними причинами, непрерывно взаимодействующими с внутренними, развивающимися условиями его деятельности. В состав внутренних условий развития ребенка входит общая чувствительность, способность к ощущению и восприятию, безусловно рефлекторные компоненты, наследственные и врожденные задатки. Так, основными причинами слабой успеваемости школьников является низкий уровень их воспитанности, отрицательное отношение к учебе, пробелы в навыках организованного труда. Все это указывает на недостатки воспитательной работы в школе и в семье. В то же время анализ причин неуспеваемости школьников обнаружил влияние возрастных особенностей. В младшем подростковом и раннем юношеском возрасте замедляются темпы прироста работоспособности, повышается утомляемость и возбудимость нервной системы. Эти возрастные особенности могут усугубляться или нивелироваться учебными требованиями, предъявляемыми к учащимся этого возраста. Например, разница в успеваемости мальчиков и девочек в VI классе, как показал Ю.К. Бабанский, может быть объяснена повышенными требованиями, которые приходится на неблагоприятный для мальчиков период развития. Половое развитие девочек происходит на год или полтора раньше, т.е. в 4-ом – начале 5-го класса. В этих классах учебная программа значительно проще, чем в 6, поэтому относительная успеваемость девочек выше, чем мальчиков [1].

Социальные условия в значительной степени опосредуют развитие человеческого организма. Вместе с тем формирование любых качеств протекает не вне человеческого организма и не помимо биологического развития, а в нем. Особенности протекания психических процессов, индивидуально-типологические свойства нервной системы детей сказываются на формировании их знаний, умений, навыков, организации учебного процесса. Исследования психологов и педагогов показали, что индивидуальные особенности учебных действий, психофизиологических реакций и состояний учебной деятельности зависят от общего типа нервной системы и темперамента. Ученики со слабым возбудительным процессом медленно работают, делают больше ошибок по невнимательности, быстрее утомляются, дают более низкие показатели в контрольной работе вследствие нервно-

психического перенапряжения, на плохие отметки реагируют длительной депрессией. В то же время их речь более эмоциональна и образна, они более склонны к сопереживанию. Успеваемость и дисциплина учащихся оказывается не зависящей от общего типа нервной системы и темперамента в тех случаях, когда учитель применяет разнообразные приемы и методы. Не существует темперамента, неспособного или малоспособного к обучению. Но положительный эффект достигается лишь в тех случаях, когда применяемые методы обучения и воспитания соответствуют индивидуальным особенностям каждого ученика.

Индивидуальные особенности нервной системы, темперамента обнаруживаются и в поведении школьников. По данным А.П. Краковского [2], из 314 случаев проявлений упрямства среди учащихся пятых классов в 226 случаях его проявили холерики, а в 64 случаях – меланхолики. Ни один флегматик и сангвиник в другом экспериментальном классе не обнаружили упрямства, хотя эта черта отмечалась у 15 из 25 младших подростков. Аналогичная закономерность была отмечена и в 16 других пятых классах [2]. Характерным представляется отношение обладателей разных темпераментов к осознанным недостаткам. Так, холерики, в целях самоутверждения, бравируют ими гораздо чаще, чем скрывают их; сангвиники склонны выставлять их напоказ; меланхолики обычно маскируют их и лишь изредка похваляются ими. Вместе с тем флегматики не прибегают ни к бравированию недостатками, ни к их маскировке. Особенности темперамента проявляются и в том, как ведет себя ученик во время конфликта с учителями и одноклассниками. Среди тех, кто противопоставляет себя учителю и во время конфликта ведет себя агрессивно, преобладают холерики. Сангвиники реже вступают в конфликт, и он бывает менее устойчив, но ведут себя так же агрессивно. Представители других темпераментов занимают большей частью пассивно-оборонительную позицию, причем флегматиков вовлечь в конфликт очень трудно. Дисциплинированность или безответственность, нравственность или безнравственность поведения подростков не predeterminedены их темпераментом. Тем не менее, индивидуальные особенности поведения необходимо учитывать при выборе средств воздействия на учеников в различных ситуациях.

Исследования педагогов, психологов, дефектологов показали необходимость дифференцированного подхода к различным группам учащихся в зависимости от их функциональных возможностей, уровня работоспособности, индивидуальных особенностей, состояния здоровья.

По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, число здоровых детей в 2014 г. не превышает 10–12%. За последние 10 лет во всех возрастных группах количество хронических заболеваний выросло в 1,5–2 раза. Вдвое увеличилась заболеваемость органов пищеварения, в 4 раза – опорно-двигательного аппарата (сколиоз, остеохондроз, осложненные формы плоскостопия), втрое – болезней почек и мочевыводящих путей. Школьники 7–8 лет имеют в среднем 2 диагноза, 10–11 лет – 3 диагноза, 16–17 лет – 3–4 диагноза, а 20% старшеклассников-подростков имеют в анамнезе 5 и более функциональных нарушений и хронических заболеваний.

По опубликованным данным 65% студентов страдают различными хроническими заболеваниями. Основные причины негативно влияющие на здоровье: изменение привычных жизненных стереотипов. Это смена места проживания, режима и качества питания, необходимость совмещения учебы с работой в вечернее или ночное время, низкая физическая активность, алкоголь, курение, наркотики и др.

Не лучше обстоят дела и среди учителей. Как профессиональная группа учителя находятся на I-ом месте по нервно-психическим расстройствам. Факторы, влияющие на здоровье учителей: большое нервно-психическое напряжение; гиподинамия; повышенная нагрузка на зрительный, слуховой и голосовой аппараты; отсутствие эмоциональной разрядки; принудительный характер общения; большое количество контактов во время рабочего дня; усталость. В результате возникает синдром профессионального выгорания.

Вопросы охраны здоровья, санитарно-гигиенических условий обучения всегда находились в центре внимания педагогов, психологов, физиологов. Разработаны научно-обоснованные нормы и требования системы здравоохранения к организации образовательного процесса, учитывающие состояние здоровья учащихся, нормы учебной нагрузки, характер учебных предметов и видов деятельности, используемых при обучении. Образовательные организации (учреждения), в соответствии с действующим законодательством, обязаны создавать условия, гарантирующие охрану и укрепление здоровья обучающихся, воспитанников на основе рекомендаций, согласованных с органами здравоохранения. Действующие требования практически регламентируют все стороны образовательного процесса и условия его проведения в зависимости от видов деятельности и возраста школьников. Санитарные правила являются обязательными для исполнения всеми гражданами, юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями, деятельность которых связана с проектированием, строительством, реконструкцией, эксплуатацией общеобразовательных учреждений, воспитанием и обучением обучающихся. К сожалению, нередко эти нормы не соблюдаются, что приводит к негативным последствиям. Особое значение учет биологических и социальных факторов приобретает в условиях инклюзивного образования.

Россия с 2012 учебного года официально встала на путь развития инклюзивного образования. Согласно решению Всемирной конференции по образованию детей с особыми потребностями (Саламанская декларация (1994)), инклюзивное образование является эффективным способом борьбы с дискриминацией детей с ограниченными возможностями, способствует построению общества, приемлемого для всех, формирует добрые отношения в школьных коллективах, создает условия для обучения детей-инвалидов и детей с особыми нуждами в обычных школах. В Москве, Санкт-Петербурге, Псковской, Самарской, Свердловской областях имеется положительный опыт работы с такими детьми. Более половины детей, прошедших через систему дошкольной коррекционно-педагогической помощи, могут обучаться в общеобразовательных учреждениях, а не специальных (коррекционных) школах или классах. Дети с ограниченными возможностями здоровья способны участвовать в конкурсах и олимпиадах, заниматься в различ-

ных художественных и спортивных кружках. В результате включенного обучения такие дети легче адаптируются в обществе, испытывают меньшее чувство неполноценности, психологического дискомфорта. Число таких школ, способных практически решить эту проблему даже в Москве не превышает 5%. Уполномоченный по правам ребенка Евгений Бунимович полагает, что все московские дети с ограниченными возможностями при желании смогут посещать дошкольные и школьные общеобразовательные учреждения.

Современный этап развития науки характеризуется антропологизацией и гуманизацией системы научного знания, интенсивным взаимодействием общественных и естественных наук. Прогресс в общественных и естественных науках расширяет наши знания о человеке и позволяет преодолеть традиционную разобщенность различных подходов и найти пути их синтеза.

Необходимо организовать исследования, направленные на изучение конкретных механизмов взаимодействия социальных и биологических компонентов в обучении и воспитании. Важно знать и учитывать индивидуальные, возрастные, типологические свойства нервной системы, функциональную межполушарную асимметрию, определяющую психофизиологическую и нейропсихологическую индивидуальность человека. Раскрытие механизмов межполушарных отношений даст возможность управлять функциональным состоянием организма, разрабатывать новые методы обучения и спортивной тренировки, изучать и корректировать различные формы поведения детей и взрослых.

Решающая роль в социальном развитии человека принадлежит воспитанию, социальным преобразованиям. Однако это не снижает важности изучения всех факторов, влияющих на развитие и формирование человека. Эффективность образования может быть повышена как совершенствованием средств и методов обучения, так и дифференциацией, специализацией учащихся в зависимости от их интересов, задатков, способностей и индивидуальных особенностей.

Литература

1. Бабанский Ю.К. Оптимизация процесса обучения. - М. - 1972.
2. Краковский А.П. О подростках. - М. - 1970.

ГИБКОСТЬ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ ПОВЫШАЕТ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ПОРЫ ГАМК_A РЕЦЕПТОРА

Россохин А.В.

ФГБУ НЦН РАМН, Отдел исследований мозга,
Москва, Россия
alrossokhin@yahoo.com

Введение

Быстрое торможение в центральной нервной системе опосредуется активацией рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК_AР), сопряженных с хлорным каналом. ГАМК_AР является лиганд-управляемым ионным каналом, относящимся к семейству Cys-петельных рецепторов. В это семейство входят также катион проводящие ацетилхолиновый и серотониновый рецепторы (nAChR и 5-HT₃R), а также анионный глициновый рецептор (GlyR) [6].

ГАМК_AР представляют собой интегрированный в мембрану белковый макромолекулярный комплекс, состоящий из пяти субъединиц. Найдено 19 типов субъединиц (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , ρ_{1-3} , ϵ , π , δ и θ), из которых может состоять ГАМК_AР, однако наиболее частой комбинацией является $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ рецептор со стехиометрическим соотношением субъединиц 2:2:1 [4, 12]. В структуре ГАМК_AР можно выделить экстраклеточный и трансмембранный домены, ЭКД и ТМД, соответственно. ЭКД включает место связывания агониста ГАМК, расположенное в интерфейсе между α и β субъединицами. Трансмембранный сегмент каждой субъединицы состоит из четырех α -спиралей (M1-M4) и большой внутриклеточной петли, соединяющей спирали M3 и M4.

Пора ГАМК_AР формируется пятью трансмембранными спиралями M2 и обеспечивает энергетически оптимальное перемещение ионов хлора через гидрофобный барьер липидного бислоя мембраны. Аминокислотные остатки, входящие в M2 сегменты различных субъединиц, определяют селективность и проводимость канала [7]. Для облегчения сравнения различных субъединиц в области сегмента M2 выработана единая система обозначения остатков. Высоко консервативные (среди различных представителей семейства) остатки ARG в N-терминальной ча-

сти M2 принимаются за позицию 0'. Далее при движении в направлении внеклеточного вестибуля канала происходит увеличение номера остатка, боковые цепи остатков в позициях 2', 6', 10', 13', 17', 20' и 24' направлены внутрь поры.

ГАМК_AP является мишенью для различных классов фармакологических препаратов, таких как бензодиазепины, барбитураты, анестетики, стероиды и неконкурентные антагонисты [10, 12]. Многие вещества из класса неконкурентных антагонистов блокируют ГАМК_AP, связываясь в его поре. Было показано [1, 11, 15], что пенициллин, пикротоксин, ЕВОВ, ТВPS, BIDN, а также инсектициды (α -эндосульфат, линдан, фипронил), обладающие различной химической структурой, связываются в регионе поры 2' – 9'.

Оценка размеров поры ионного канала является актуальной научной задачей. Необходимо правильно оценивать, сможет ли лиганд, обладающий определенными размерами, подойти к предполагаемому сайту связывания через внутрибелковый туннель, а также связаться в нем, не вызывая стерических конфликтов с окружающими боковыми цепями аминокислотных остатков. Большинство программ молекулярной графики включают рутинные процедуры по построению Ван-дер-Ваальсовой поверхности белка (учитывающей Ван-дер-Ваальсовы радиусы отдельных атомов), что позволяет измерить диаметр туннеля как расстояние между противоположными точками на этой поверхности. Программа HOLE [13] позволяет анализировать размер поры, используя Монте-Карло алгоритм имитационного отжига для нахождения оптимального маршрута прохождения через канал сферы с переменным радиусом. В программе CAVER [2] использовали диаграммы Вороного для построения каркаса туннеля в пределах белковой структуры.

Главным ограничением этих подходов является то, что поперечный размер туннелей определяется в статических структурах. Таким образом, динамика боковых цепей аминокислотных остатков, выстилающих стенки туннеля/поры, при оценке поперечных размеров поры не принимается во внимание.

Целью настоящего исследования является получение корректной оценки размеров поры ГАМК_AP при помощи метода Монте-Карло минимизации энергии.

Методика

Для проведения количественных исследований мы построили модель ТМД ГАМК_AP с комбинацией субъединиц $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ (2:2:1), используя в качестве шаблона рентгеновскую структуру глутамат-управляемого хлорного канала GluCl [5], закристаллизованного в открытом состоянии. Для оптимизации модели рецептора был использован метод Монте-Карло минимизации энергии [8], которая включала Ван-дер-Ваальсов, электростатический и гидратационный компоненты. Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия вычислялись с использованием силового поля AMBER [14]. Для вычисления электростатических взаимодействий и энергии гидратации мы использовали выражение диэлектрической проницаемости как функции расстояния между парами атомов и степени их экспозиции в водное окружение [3]. Протокол Монте-Карло минимизации (МКМ) позволяет находить конформацию белка, соответствующую глобальному минимуму энергии, варьируя торсионные

углы боковых цепей аминокислотных остатков. При этом геометрия главной цепи сегментов, составляющих ТМД, сохранялась неизменной. Допускалось лишь незначительное (в пределах 1 \AA) изменение координат C_α атомов по сравнению с координатами шаблона. Минимизация энергии осуществлялась при помощи компьютерной программы ZMM (www.zmmsoft.com).

Для определения диаметра поры мы использовали модель электронейтрального псевдо-атома (ПА), Ван-дер-Ваальсов радиус которого можно было варьировать. ПА перемещали вдоль оси поры, коллинеарной с осью Z картезианской системы координат, с шагом 1 \AA . На каждом шаге z координата фиксировалась, но допускалось перемещение ПА в плоскости, ортогональной оси поры. В каждой точке применялся протокол МКМ, который завершался, если в течение последовательных 3000 бросков (случайных изменений координат системы) не происходило уменьшения энергии, и определялась минимальная энергия взаимодействия ПА с ТМД. По результатам расчетов мы определяли энергетический профиль ПА с определенным Ван-дер-Ваальсовым радиусом в поре ГАМК_AP.

Результаты и их обсуждение

Ван-дер-Ваальсов радиус (R_v) является одним из параметров силового поля AMBER, которое использовалось нами для расчетов взаимодействий между атомами системы. В качестве прототипа модели ПА мы выбрали атом Cl, который отсутствует в ТМД ГАМК_AP. Под Ван-дер-Ваальсовым радиусом атома обычно понимают радиус воображаемой жесткой сферы, которая используется для модельного представления этого атома. В процессе исследований мы варьировали параметр R_v ПА в пределах от 2.5 до 9 \AA .

На рис. 1 показана зависимость энергии взаимодействия ПА с ТМД ГАМК_AP от расстояния вдоль оси поры. Ноль по оси абсцисс приблизительно соответствует точке входа в канал во внешнем вестибуле поры. На рис. 1 показаны энергетические профили ПА, соответствующие разным значениям Ван-дер-Ваальсова радиуса, величину которого варьировали с шагом 0.5 \AA . Если ПА свободно проходит сквозь пору, то в каждой точке вдоль оси поры энергия его взаимодействия с ТМД должна быть отрицательной. Для ПА с Ван-дер-Ваальсовым радиусом от 3.5 \AA и ниже все значения энергии расположены ниже оси абсцисс (данные не показаны). В тех точках, где энергия становится положительной, существует потенциальный барьер, то есть ПА не может свободно пройти дальше без стерических конфликтов с боковыми цепями окружающих его аминокислотных остатков. Это значит, что предыдущее значение Ван-дер-Ваальсова радиуса ПА (при котором энергия взаимодействия еще была отрицательной) соответствует величине радиуса поры в данной точке оси.

На рис. 3 показана зависимость величины радиуса поры ГАМК_AP (R), определенного с использованием протокола МКМ энергии комплекса ПА с ТМД, от расстояния вдоль оси поры. На этом рисунке также показано изменение радиуса поры (R_{CAVER}), полученного при помощи программы CAVER [2], от глубины канала. На рис. 2 представлена графическая визуализация пространства внутри поры ГАМК_AP, полученная при помощи этой программы.

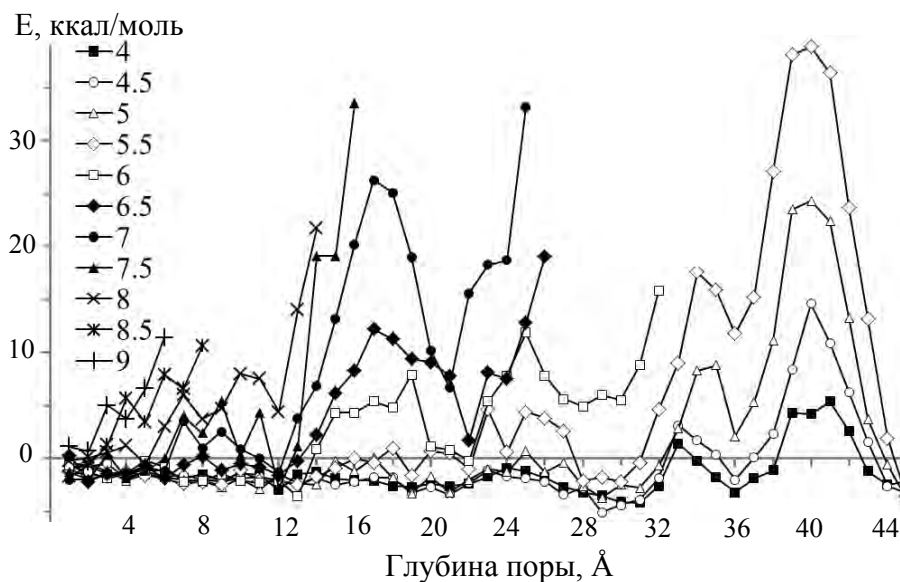


Рис. 1. Энергетический профиль ПА в поре ГАМК_AР. Различные символы на рисунке соответствуют разным значениям Ван-дер-Ваальсова радиуса ПА. Некоторые зависимости были прерваны в определенной точке на оси поры, поскольку дальнейшее продвижение ПА приводило к заведомому возникновению стерических конфликтов с боковыми цепями окружающих аминокислотных остатков

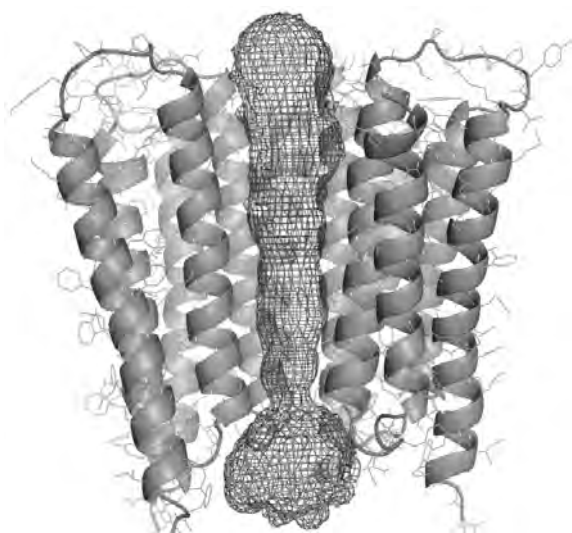


Рис. 2. Визуализация пространства внутри поры ГАМК_AР, полученная при помощи программы CAVER. На рисунке изображены М1-М3 сегменты четырех из пяти субъединиц. Фронтальная субъединица опущена для ясности. Сетчатая структура в центре показывает свободное для перемещения ионов и лигандов пространство поры

месте радиус поры составляет 3.5 Å (R) или 1.7 Å (R_CAVER).

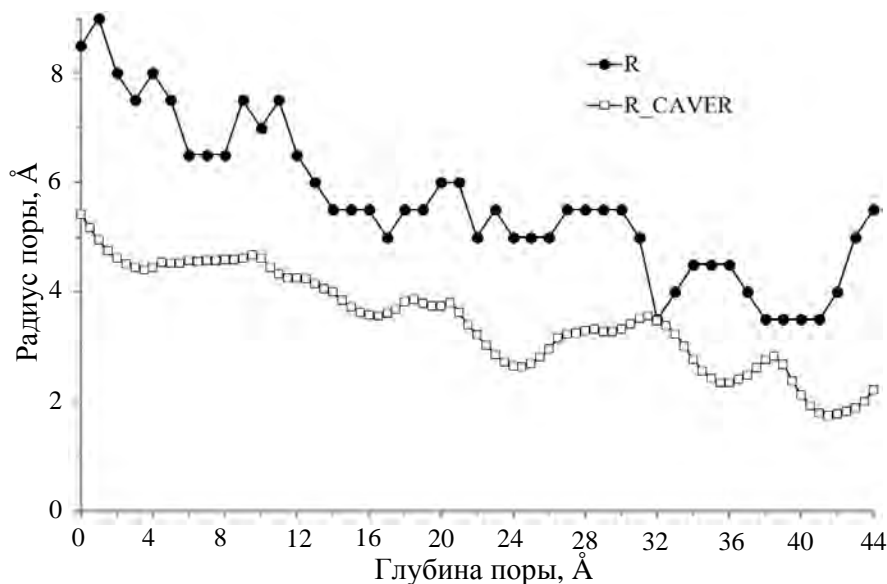


Рис. 3. Зависимость радиуса поры ГАМК_AR, определенного при помощи процедуры МКМ энергии комплекса ПА и ТМД (R) и программы CAVER (R_CAVER), от глубины поры

Кривые, изображенные на рис. 3, демонстрируют, что пора открытого ГАМК_AR имеет широкий внешний вестибюль ($R=8.5$ Å, $R_{CAVER}=5.4$ Å). По мере продвижения вглубь поры ее радиус уменьшается. При этом изменение радиуса поры происходит немонотонно, на кривых можно выделить как участки плато, так и точки, соответствующие локальным минимумам и максимумам. Если в закрытом рецепторе наиболее узкая часть поры расположена на уровне остатков 15' – 9' (16 – 24 Å по оси поры, рис. 3) [9], то в открытом канале наиболее узкая часть поры находится в районе внутриклеточного вестибюля на уровне остатков -2' (42 Å по оси поры, рис. 3). В этом месте радиус поры составляет 3.5 Å (R) или 1.7 Å (R_CAVER).

Рис. 3 хорошо показывает, что оценки поперечных размеров поры, полученные для статической структуры (R_{caver}) и с учетом динамики боковых цепей (R), существенно различаются. Величина различия в определении радиуса поры, полученная при помощи этих подходов ($100 \cdot (R - R_{caver}) / R_{caver}$), составляет в среднем 59% по всей глубине поры, а в некоторых точках превышает 90%. Полное совпадение двух оценок наблюдается только в точке на глубине 32 Å (Рис. 3). Анализ геометрии сегментов M2, образующих стенки поры, показал, что в этой точке начинается резкое сужение поры. При этом гибкость боковых цепей остатков 2'

(α_1 Val257, γ_2 Ser267) этого уровня ограничена следующими ниже на один виток жесткими боковыми цепями остатков уровня -2' (α_1 Pro253, γ_2 Pro263).

Заключение

В работе мы вычисляли радиус поры открытого ГАМК_AР при помощи модели, построенной на основании рентгеновской структуры бактериального гомолога GLIC. Расчеты проводились при помощи метода Монте-Карло минимизации энергии белка, который позволяет учитывать гибкость боковых цепей аминокислотных остатков, выстилающих стенки поры.

Мы показали, что традиционные методы оценки, основанные на анализе статической структуры, существенно недооценивают поперечные размеры внутри-белковых туннелей. Так, диаметр поры ГАМК_AР оказался недооцененным по всей глубине поры в среднем на 59%.

Литература

1. Chen L., Durkin K.A., Casida J.E. Structural model for gamma-aminobutyric acid receptor noncompetitive antagonist binding: widely diverse structures fit the same site // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006. V.103, No.13. P.5185-5190.
2. Chovancova E., Pavelka A., Benes P., Strnad O., Brezovsky J., Kozlikova B., Gora A., Sustar V., Klvana M., Medek P., Biedermannova L., Sochor J., Damborsky J. CAVER 3.0: a tool for the analysis of transport pathways in dynamic protein structures // *PLoS computational biology*. 2012. V.8. №10. P.e1002708.
3. Garden D.P., Zhorov B.S. Docking flexible ligands in proteins with a solvent exposure- and distance-dependent dielectric function // *Journal of computer-aided molecular design*. 2010. V.24, No.2. P.91-105.
4. Hevers W., Luddens H. The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtypes // *Molecular Neurobiology*. 1998. V.18, No.1. P.35-86.
5. Hibbs R.E., Gouaux E. Principles of activation and permeation in an anion-selective Cys-loop receptor // *Nature*. 2011. V.474, No.7349. P.54-60.
6. Hille B. *Ionic channels of excitable membrane*. 3-ed. Sunderland, Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates, Inc. 2001.
7. Keramidas A., Moorhouse A.J., Schofield P.R., Barry P.H. Ligand-gated ion channels: mechanisms underlying ion selectivity // *Progress in biophysics and molecular biology*. 2004. V.86, No.2. P.161-204.
8. Li Z., Scheraga H.A. Monte Carlo-minimization approach to the multiple-minima problem in protein folding // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987. V.84, No.19. P.6611-6615.
9. Miyazawa A., Fujiyoshi Y., Unwin N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore // *Nature*. 2003. V.423, No.6943. P.949-955.
10. Olsen R.W. Analysis of gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Type A Receptor Subtypes Using Isosteric and Allosteric Ligands // *Neurochemical research*. 2014.

11. Rossokhin A.V., Sharonova I.N., Bukanova J.V., Kolbaev S.N., Skrebitsky V.G. Block of GABAA receptor ion channel by penicillin: electrophysiological and modeling insights towards the mechanism // *Mol Cel Neuroscience*. 2014 accepted for publication.
12. Sieghart W. Structure, pharmacology, and function of GABAA receptor subtypes // *Advances in pharmacology*. 2006. V.54. P.231-263.
13. Smart O.S., Neduvellil J.G., Wang X., Wallace B.A., Sansom M.S. HOLE: a program for the analysis of the pore dimensions of ion channel structural models // *J Mol Graph*. 1996. V.14, No.6. P.354-360, 376.
14. Weiner J., Kollman P.A., Case D.A., Singh U.C., Chio C., Alagona G., Profeta S., Weiner P.K. A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins // *Journal of the American Chemical Society*. 1984. V.106. P.765-784.
15. Zhorov B.S., Bregestovski P.D. Chloride channels of glycine and GABA receptors with blockers: Monte Carlo minimization and structure-activity relationships // *Biophysical journal*. 2000. V.78, No.4. P.1786-1803.



МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНОВ НЕОКОРТЕКСА И ГИППОКАМПА КРЫС, ВЫРАЩЕННЫХ В ИСКУССТВЕННО СФОРМИРОВАННЫХ ПОМЕТАХ

Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М.

Дальневосточный государственный медицинский университет,
Хабаровск, Россия
nauka@fesmu.ru

Введение

Одним из подходов для моделирования длительного хронического эмоционального стресса в неонатальном и молочном периодах онтогенеза может служить выращивание животных без биологической матери. Данные литературы свидетельствуют о том, что у крыс, перенесших в период молочного вскармливания короткие изъятия из гнезда, отмечаются низкая стресс-реактивность, повышенная исследовательская активность и низкая тревожность. Противоположные изменения, а также дефицит массы тела обнаруживаются у крыс, подвергшихся изъятию из гнезда на длительное время. Подобные эффекты объясняются тем, что животные, очень рано отличая свою мать от других, начинают реагировать на молоко, звуковые и феромональные сигналы. С другой стороны, воспитание «чужого» потомства может отражаться и на здоровье матери, что свидетельствует об измененных взаимоотношениях матери и потомства в таких искусственно созданных пометах по сравнению с естественными [1-6,11-13].

В настоящей работе исследовалось влияние условий воспитания в искусственно созданных (смешанных) пометах (4 помета, 47 животных) на морфологические показатели развития нейронов неокортекса и гиппокампа 40-дневных крысят (препубертатный период).

Материалы и методы

Смешанные пометы были образованы из пометов средней величины (число крысят – 8-10), в которые были добавлены по 4–6 «приемных» крысят и убрано несколько своих. Контролем для них служили 40-дневные животные из «естественных» пометов (n=24, 2 помета). Животные подопытных и контрольных



групп содержались одновременно в условиях одного вивария, корм и воду получали *ad libitum*. В 14-, 21-, 30- и 40-дневном возрасте определялась масса тела животных, в 30-дневном возрасте они были подвергнуты исследованию в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). В 40-дневном возрасте крысят из экспериментальных и контрольных пометов одновременно декапитировали, определяли массу мозга и полушария. Левое полушарие фиксировали в жидкости Карнуа, разрезали в переднетеменной (ПТД) и собственно теменной долях (СТД), заливали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали метиленовым синим, а также - галлоцианином на нуклеиновые кислоты. На криостатных срезах СТД правого полушария определяли активность NADH- и NADPH-дегидрогеназы (NADH-д и NADPH-д) в нейронах слоев II и V неокортекса и поля I гиппокампа. Гистохимические реакции, компьютерную морфометрию и цитоспектрофотометрию проводили на аппарате «Мекос» как описано ранее [7]. Результаты обрабатывали методами дескриптивного, корреляционного и кластерного анализа с помощью пакета программ Statistica 6.

Результаты

Масса тела у животных опытной группы в 14-, 21-, 30- и 40-дневном возрасте была достоверно меньше, чем в контроле (в 14-дневном возрасте – на 19,7%, в 21-дневном – на 27,8%, в 30-дневном – на 18%, в 40-дневном – на 21,5%). При этом ее межгрупповая разница в абсолютных величинах не только сохранялась, но и возрастала после окончания молочного периода (30-дневный возраст), в интервале между 30-м и 40-м днями жизни, то есть она не обуславливалась только различиями количества потребленного молока матери. Эти данные представляют интерес, поскольку для растущих крыс характерна сильная положительная связь между величиной массы тела и мозга [7], то есть межгрупповые различия темпов массы тела можно расценивать как свидетельство межгрупповых различий темпов роста мозга. В 40-дневном возрасте масса тела крыс подопытной группы варьировала от 30 до 107 г (средняя – $63,2 \pm 3,4$), мозга – от 1230 до 1616 мг (1434 ± 14). В контроле эти показатели составили 60–113 г ($80,5 \pm 2,4$) и 1398–1631 мг (1481 ± 11) соответственно. Таким образом, в препубертатном периоде у животных из смешанных пометов имелось значительное уменьшение массы тела, небольшое уменьшение абсолютной (табл. 1) массы головного мозга. Относительная его масса была, напротив, существенно увеличена ($25,5 \pm 1,1$ мг/г против $18,7 \pm 0,5$ мг/г в контроле).

Морфометрическое изучение выявило, что толщина коры СТД у животных опытной группы была достоверно меньше, чем у контрольных (табл. 1). Кроме того, у самцов опытной группы в слое II ПТД численная плотность нейронов была достоверно ниже чем в контроле ($18,6 \pm 0,3$ против $21,3 \pm 1$). Крысята обоего пола из искусственно сформированных пометов отличались от животных контрольной группы меньшими размерами ядрышек, ядер и цитоплазмы в нейронах гиппокампа, а также в слоях II и V ПТД, слоя II СТД. В слое V СТД межгрупповые различия этих показателей не были статистически значимыми (табл. 1).

Таблица 1

Влияние содержания крысят в искусственно сформированных пометах на морфометрические и цитохимические показатели развития их головного мозга

Показатели	Группа Контроль (1)	Опыт (2)	Опыт, свои (3)	Опыт, приемные(4)
Масса мозга, абс., мг	1481±11	1434±14*	1418±20 ¹	1459±19
ПТД , Толщина коры, мкм	1573±12	1574±15	1530±16	1646±20* ¹
Площадь сечения , мкм ²				
ядрышки нейронов слоя II	2,47±0,1	1,99±0,03*	2,03±0,04 ¹	1,92±0,03* ¹
ядра нейронов слоя II	61,4±1,3	52,28±0,66*	52,32±0,95 ¹	52,22±0,87 ¹
цитоплазма нейронов слоя II	45,8±1,2	38,33±0,94*	37,9±1,3 ¹	39±1,26 ¹
ядрышки нейронов слоя V	4,77±0,11	4,5±0,1*	4,57±0,09	4,37±0,22
ядра нейронов слоя V	105±2	96,53±1,23*	96,55±1,64 ¹	96,5±1,8 ¹
цитоплазма нейронов слоя V	88,7±2,4	80,5±2,5*	78,44±3,34 ¹	83,8±3,6
СТД , Толщина коры, мкм	1367±15	1209±12*	1167±16 ¹	1176±21 ¹
Площадь сечения , мкм ²				
ядрышки нейронов слоя II	2,56±0,17	1,96±0,03*	1,97±0,03 ¹	1,96±0,07 ¹
ядра нейронов слоя II	60±1,5	50,02±0,63*	48,88±0,86 ¹	51,86±0,73* ¹
цитоплазма нейронов слоя II	45,3±1,3	37,17±0,95*	35,6±1 ¹	39,62±1,79* ¹
ядрышки нейронов слоя V	4,35±0,08	4,48±0,08	4,38±0,06	4,65±0,19
ядра нейронов слоя V	95±2,4	91,5±1,04	89,51±1,18	94,75±1,72*
цитоплазма нейронов слоя V	82±1,9	75,3±2,8*	73,24±1,62 ¹	78,7±6,8
ядрышки нейронов гиппокамп	2,94±0,2	2,26±0,04*	2,26±0,03 ¹	2,25±0,09 ¹
ядра нейронов гиппокампа	73,8±1,9	63,7±1,4*	62,77±2,09 ¹	65,36±1,47 ¹
цитоплазма нейронов гиппокампа	50,5±2,06	39,7±0,7*	38,97±0,73 ¹	40,95±1,32 ¹
Активность NADH-д в нейронах, усл. ед.:				
- слоя II СТД	0,445±0,013	0,404±0,011*	0,365±0,013 ¹	0,457±0,01*
- слоя V СТД	0,390±0,012	0,409±0,019	0,353±0,016	0,479±0,031* ¹
-гиппокамп	0,422±0,016	0,405±0,018	0,343±0,011 ¹	0,474±0,028*
Активность NADPH-д в нейронах, усл. ед.:				
- слой II СТД	0,417±0,015	0,393±0,016	0,330±0,013 ¹	0,483±0,016* ¹
- слой V СТД	0,396±0,01	0,387±0,017	0,323±0,013 ¹	0,479±0,02* ¹
-гиппокамп	0,437±0,018	0,388±0,01*	0,356±0,012 ¹	0,434±0,011*
Концентрация РНК в цитоплазме нейронов, усл. ед.:				
слой II ПТД	0,259±0,013	0,349±0,018*	0,344±0,024 ¹	0,358±0,027 ¹
слой V ПТД	0,312±0,017	0,400±0,018*	0,405±0,027 ¹	0,392±0,024 ¹
слой II СТД	0,243±0,015	0,338±0,015*	0,331±0,021 ¹	0,348±0,022 ¹
слой V СТД	0,307±0,017	0,386±0,018*	0,381±0,023 ¹	0,393±0,032 ¹
гиппокамп	0,255±0,019	0,373±0,02*	0,380±0,024 ¹	0,361±0,037 ¹

*- различия между группами 1 и 2, 3 и 4 статистически достоверны, ¹ – различия достоверны с 1-й группой (контролем).

Сравнение мозга приемных и родных крысят внутри искусственно сформированных пометов выявило ряд отличий. Они включали в себя большую толщину коры в ПТД (1646 ± 20 мкм против 1530 ± 16 мкм), меньшую плотность расположения нейронов в слое II СТД у приемных крысят, чем у «своих» ($19 \pm 0,3$ против $20,3 \pm 0,3$, $P < 0,05$). Цитофотометрический анализ показал, что как у своих, так и у приемных крысят из искусственных пометов, концентрация РНК в цитоплазме нейронов всех исследованных локализаций была достоверно большей, чем у контрольных (табл. 1).

Активность NADH-д и NADPH-д в нейронах коры у своих и «приемных» крысят в искусственно созданных пометах изменялась разнонаправленно (табл. 1). В экспериментальных пометах у приемных крысят она достоверно превышала таковую у своих (табл. 1). При этом активность NADH-д в нейронах слоя V неокортекса у «приемных» крысят смешанных пометов была выше, чем у животных из естественных пометов. У своих крысят из экспериментальных пометов в нейронах слоя II и гиппокампа она, напротив, была достоверно ниже чем в естественных пометах (табл. 1).

Активность NADPH-д у «приемных» крысят была выше, чем у контрольных как в неокортексе, так и в гиппокампе, тогда как у «своих» она была снижена в нейронах неокортекса. Таким образом, активность ферментов, отражающая интенсивность внутри- и немитохондриального окисления, изменялась противоположным образом у «своих» и «приемных» крыс препубертатного возраста.

Тестирование крысят в ПКЛ выявило у приемных снижение медианы исследовательской активности на 42%, а уровня тревожности – на 35% по сравнению с родными. Изучение медиан некоторых элементарных поведенческих актов выявило ряд изменения в экспериментальной группе, по сравнению с контрольной. Так у подопытных крысят медиана времени бездействия равнялась – 5,8 сек. против 23 сек. в контроле, количества выходов в открытые рукава – 1 против 2 в контроле, времени движений – 86,2 против 76,3 сек.

Корреляционный анализ связей величины массы тела у животных в 14-, 21-, 30- и 40-дневном возрасте и массы мозга в 40-дневном возрасте с показателями морфометрии и цитофотометрии нейронов позволил установить, что число и характер достоверных связей резко различались в искусственно созданных и контрольных пометах (табл. 2,3). Количество достоверных средних и сильных корреляционных связей было значительным у крыс из смешанных пометов. Было выявлено, что показатели концентрации РНК в цитоплазме, а также размеры цитоплазмы нейронов неокортекса и гиппокампа имеют положительную связь с массой тела, измеренной в возрасте 14, 30 и 40 суток, а также – с массой мозга в возрасте 40 суток (табл. 1). В доступной литературе мы не встретили данных о подобных зависимостях. Они не являются априорно очевидными, так как устанавливают корреляции между показателями, не имеющими прямых функциональных связей. Изучение этих же самых корреляций у животных из контрольных пометов показало, что количество статистически значимых зависимостей, как и величины коэффициентов корреляции, были во много раз меньше, чем у крыс из искусственно сформированных пометов (табл. 2,3).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции динамики массы тела и массы мозга с размерами цитоплазмы и концентрацией РНК в нейронах неокортекса и гиппокампа у 40-дневных крыс из искусственно сформированных пометов

Показатели	Масса тела в возрасте				Масса мозга, 40 сут.
	14 сут.	21 сут.	30 сут.	40 сут.	
ПТД, слой II Площадь цитоплазмы	0,67	0,68	0,66	0,57	0,50
Конц. РНК цитоплазмы	0,52	0,48	0,54	0,58	0,37
ПТД, слой VI Площадь цитоплазмы	0,74	0,72	0,85	0,82	0,72
Конц. РНК цитоплазмы	0,50	0,43	0,57	0,62	0,35
СТД, слой III Площадь цитоплазмы	0,73	0,70	0,72	0,68	0,59
Конц. РНК цитоплазмы	0,49	0,48	0,52	0,50	0,33
СТД, слой VI Площадь цитоплазмы	0,59	0,54	0,55	0,62	0,44
Конц. РНК цитоплазмы	0,42	0,34	0,39	0,45	0,35
Гиппокамп Площадь цитоплазмы	0,64	0,62	0,72	0,68	0,45
Конц. РНК цитоплазмы	0,58	0,54	0,57	0,63	0,48

Кластерный анализ показал, что в кластерах животных из смешанных пометов, различающихся массой тела и мозга, исследованные морфометрические показатели и концентрация РНК корковых нейронов имели существенные межкластерные различия. При этом в кластере животных, имевших меньшую массу тела, нейроны отличались меньшими концентрацией РНК и размерами цитоплазмы. В противоположность этому, у животных из контрольных пометов, кластеры, в которых животные отличались по массе тела и мозга, не имели статистически значимых различий показателей морфометрии нейронов и концентрации РНК в их цитоплазме (табл. 4).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что условия воспитания в искусственно созданных пометах существенно различались от таковых в контрольных пометах как для приемных, так и для своих крысят, обуславливая множество межгрупповых различий показателей развития мозга. Приведенные данные позволяют

Таблица 3

Коэффициенты корреляции динамики массы тела и массы мозга с размерами цитоплазмы и концентрацией РНК в нейронах неокортекса и гиппокампа у 40-дневных крыс из контрольных пометов

Показатели	Масса тела в возрасте				Масса мозга, 40 сут.
	14 сут.	21 сут.	30 сут.	40 сут.	
Нейроны ПТД, слой II Площадь цитоплазмы	-0,21	-0,42	-0,36	-0,57	-0,28
<u>Конц. РНК</u> цитоплазмы	0,17	0,06	-0,15	-0,14	0,01
Нейроны ПТД, слой V Площадь цитоплазмы	-0,24	-0,41	-0,39	-0,40	-0,25
<u>Конц. РНК</u> , цитоплазма	0,12	0,10	0,04	0,05	0,07
Нейроны СТД, слой II Площадь цитоплазмы	-0,12	-0,10	-0,16	-0,25	0,08
<u>Конц. РНК</u> цитоплазмы	-0,15	-0,25	-0,31	-0,24	-0,14
Нейроны СТД, слой V Площадь цитоплазмы	0,09	0,15	-0,01	0,18	0,03
<u>Конц. РНК</u> цитоплазмы	0,13	0,26	0,05	0,28	0,06
Нейроны гиппокампа, Площадь цитоплазмы	-0,14	-0,38	-0,43	-0,57	-0,34
<u>Конц. РНК</u> цитоплазмы	0,31	0,52	0,27	0,35	0,16

предполагать, что ситуация, формирующаяся в смешанных пометах, имеет черты хронического эмоционального стресса, обусловленного измененными взаимоотношениями матери и потомства. Данная ситуация по-видимому может рассматриваться как один из «управляющих параметров» Г. Хакена, характеризуя которые автор писал: «при изменениях некоторых внешних или внутренних управляющих параметров существуют определенные ситуации, когда система претерпевает не малые, а значительные изменения своего макроскопического состояния» [10]. В поставленных экспериментах изменялись такие макроскопические параметры развития как абсолютная и относительная масса мозга, его полушария, темпы роста массы тела. Наличие в исследованной ситуации их корреляционных связей с показателями состояния корковых нейронов можно трактовать как свидетельство «вездесущего «макро»-детерминизма» [9].

Уровень адаптации каждого животного в сложившейся ситуации отражался на темпах роста, массе тела и связанной с ней массе мозга. При этом следует учитывать, что у животных из подопытных пометов имелось, с одной стороны, уменьшение абсолютной массы мозга, а с другой – выраженное увеличение относительной. Последнее обуславливает различия «удельной» нагрузки на мозг у контрольных и экспериментальных животных, связанной с разной массой ре-

Результаты кластерного анализа показателей развития мозга крыс из искусственно сформированных и естественных пометов

	Искусственные пометы		Контрольные пометы	
	Кластер 1 («малая» масса)	Кластер 2 («большая» масса)	Кластер 1 («малая» масса)	Кластер 2 («большая» масса)
Масса тела, г				
14 сут.	14,6	18,3	19,9	24,8
21 сут.	20,4	25,6	30,6	38,0
30сут.	33,2	57,2	52,7	62,1
40сут.	45,6	83,0	76,3	100,4
Масса 40 сут, мг мозга,				
полушария	1361	1517	1457	1570
	492	559	530	607
Нейроны ПТД, слой II				
Площадь, мкм ² , цитоплазмы	36	41	47	42
Конц. РНК цитоплазма	0,311	0,393	0,254	0,235
ПТД, слой V				
Площадь, мкм ² , цитоплазмы	69	93	90	86
Конц. РНК, цитоплазма	0,357	0,449	0,311	0,308
Нейроны STD, слой II				
Площадь, мкм ² , цитоплазмы	34	41	46	42
Конц. РНК, цитоплазма	0,291	0,391	0,248	0,239
Нейроны STD, слой V				
Площадь, мкм ² , цитоплазмы	68	83	81	86
Конц. РНК цитоплазма	0,345	0,432	0,297	0,321
Нейроны гиппокампа				
Площадь, мкм ² , цитоплазмы	38	42	53	45
Конц. РНК, цитоплазма	0,301	0,455	0,255	0,294

гулируемых им структур организма. С другой стороны, адаптация при действии эмоциональных стрессоров происходит при регулирующем влиянии нейронами мозга, изменениях их цитофизиологических характеристик, а характер этих изменений влияет на успешность адаптации [7]. Длительной сопряженностью указанных процессов, по нашему мнению, можно объяснить полученные при изучении смешанных пометов результаты корреляционного и кластерного анализа показателей, характеризующих общесоматическое и мозговое развитие. С другой стороны, в естественных пометах действие перечисленных механизмов менее выражено. Кроме того, исследованные показатели цитоморфологии, как известно, отражают не только уровень развития, но и функциональное состояние нейронов,

различия которого у контрольных животных, меняясь вне связи с органогенезом мозга, по-видимому «перекрывают» и «маскируют» связи макро- и микроскопических характеристик развития животных и их мозга.

Ранее нами был рассмотрен вопрос об однонаправленности морфометрических и гистохимических изменений нейронов разных отделов коры мозга, происходящих как в процессе его онтогенетического развития, так и при изменениях функционального состояния. Установленные при этом корреляционные связи являются «внутримозговыми» [8]. В отличие от этого, в настоящем исследовании показано, что возможны ситуации, когда регистрируется значительное число корреляций показателей состояния нейронов разной локализации с «вне мозговым» показателем – ростом массы тела в молочном и препубертатном периодах онтогенеза. Мы полагаем, что представленные результаты могут быть полезными при изучении механизмов регуляции развития головного мозга, а также имеют прикладное значение - при анализе влияния условий воспитания на формирование морфофункциональных свойств данного органа.

Литература

1. Авалиани Т.В., Федорова О.Р., Лазаренко Н.С. Влияние измененной материнской среды крыс на поведение потомства // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91, № 11. С. 1329-1337.
2. Амстиславский С.Я., Маркель А.Л., Якобсон Г.С. Повышение артериального давления у приемных матерей крыс линии Нисаг и Вистар: эффект перекрестного воспитания потомства // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85, №12. С. 1496-1502.
3. Исенгулова А.А. Зарайская И.Ю., Мирошниченко И.В. Особенности динамики соматического развития и формирования поведенческих актов у крысят линии Вистар при периодическом длительном удалении из гнезда в период молочного вскармливания // Журн. высш. нервной деятельности им. И.И. Павлова. 2009. Т. 59, № 5. С. 610-615.
4. Колпаков, В.Г., Алехина Т.А., Амстиславская Т.Г. и др. Влияние перекрестного воспитания на проявление каталепсии и содержание моноаминов мозга у крысят каталептической и контрольной линий // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2001.- Т. 87, № 7. С. 918-925.
5. Котенкова Е.В., Федосов Е.В., Ушакова Н.А. Механизмы влияния матери на рост и развитие крольчат в препубертатный период // Успехи современной биологии. 2009. Т.129, № 1. С. 104-110.
6. Нетребенко О.К. Влияние питания на развитие мозга // Педиатрия. 2007. Т. 87, №3. С. 96-103.
7. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга. Отдаленные последствия некомфортных условий. Хабаровск: 3-е дополненное издание. Издат. ДВГМУ. 2009. 278с.
8. Рыжавский Б.Я. Однонаправленные изменения морфометрических и гистохимических характеристик различных нейронов в процессе онтогенетического

- развития головного мозга и при изменениях его функционального состояния (теоретические аспекты) // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. №4. С. 60-64.
9. Сперри У. Перспективы менталистской революции и возникновение нового научного мировоззрения. Мозг и разум. М.: Наука. 1994. С. 20-44.
 10. Хакен Г. Принципы работы головного мозга. PerSe, М. 2001. 351с..
 11. Cockerill S., Uthaya S., Dore C.J. et al. Accelerated postnatal head growth follows preterm birth // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.Ed. 2006. V. 91, No.3. P. 1184-1187.
 12. Matsumoto Y., Yoshihara T., Yamasaki Y. Maternal deprivation in the early versus late postnatal period differentially affects growth and stress-induced corticosterone responses in adolescent rats // Brain Res. 2006. No.1115 (1). P. 155-161.
 13. Mc Carty R., Blizard D., Chevalier R. Development of the hypertensive phenotype: role of the maternal environment. Handbook of hypertension. Amsterdam. 1999. P. 413-428.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ТАУРИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

*Саакян И.К. *, Тумасян Н.В. *, Саакян Н.А.**,
Даниелян М.А. ***, Абрамян С.С. **

* Институт Биохимии им. Бунятыана НАН РА,

** Ереванский Гос.Пед.Институт им. Х.Абовяна, Ереван, Армения

*** Институт Физиологии им. братьев Орбели НАН РА,

Ереван, Армения

inesa555@rambler.ru

Введение

Перенасыщенность жизни современного человека стрессорными ситуациями повышает интерес исследователей к острому воздействию на организм стрессовых факторов. Распространенным стрессовым фактором в человеческом обществе является гипокинезия, связанная с малоподвижным образом жизни. Стрессовая реакция позволяет организму быстро мобилизоваться, чтобы на определенный срок противостоять угрозе нарушения физиологического равновесия, благодаря устойчивости тех или иных структур, а также их высокореактивным свойствам вновь восстанавливаться. Поражение нервной клетки, как структурно-функциональной единицы центральной нервной системы (ЦНС), определяет момент возникновения функциональных и морфологических нарушений, поэтому ответ клеточного метаболизма на стресс заслуживает особого внимания в новейшей литературе и хорошо изучен для нейронов ЦНС [9].

Сегодня серьезное внимание обращено на механизмы и клиническое значение нейропротекции биомодуляторами в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний. Имеется достаточное число работ, демонстрирующих широкий спектр эффектов, в том числе и нейромодуляторного действия, фармакологически активных доз незаменимой аминокислоты таурина [7, 4]. Существует более чем достаточно предпосылок, обосновывающих актуальность фундаментальных исследований и прикладных разработок для дальнейших испытаний биологической

активности и выяснения механизмов действия таурина, а также показаний и способов его применения в медицинской практике.

Целью настоящей работы являлось исследование воздействия иммобилизационного (ИМО) стресса, равносильного эмоциональному стрессу человека, а также влияния биологически активного вещества таурина на морфофункциональное состояние клеточных структур определенных стресс-ответственных отделов мозга иммобилизованных крыс.

Материалы и методы

Морфофункциональные исследования клеточных структур головного мозга проводились на полученных нами нейродегенеративных моделях с помощью ИМО стресса посредством фиксирования животного на спине в течение пяти часов. Исследования были проведены на 25 половозрелых крысах Альбино, массой 220–250 гр. Для изучения влияния таурина на клеточные структуры мозга крыс непосредственно после стресса в течение 7-и дней животным ежедневно внутрибрюшинно вводили водный раствор таурина (50 мг на 1 кг веса).

Животные были разделены на следующие группы: 1) интактные крысы ($n=5$); экспериментальные крысы: 2) подвергшиеся пяти-часовому ИМО стрессу ($n=5$); 3) подвергшиеся пяти-часовому ИМО стрессу с последующим разрушением супраоптического ядра (SON) ($n=5$), а также крысы, подвергшиеся воздействию таурином: 4) иммобилизованные крысы ($n=5$) и 5) иммобилизованные с разрушением SON ($n=5$).

Одностороннее элетролитическое разрушение SON анодным током у наркотизированных нембуталом (35мг/кг внутрибрюшино) иммобилизованных крыс осуществлялось с помощью биполярного концентрического электрода по координатам стереотаксического атласа [10].

Для достижения поставленной цели нами был использован гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ) [1].

Результаты наших исследований показывают, что через 7 дней после 5-часового иммобилизационного стресса в коре головного мозга крыс не отмечается четкое citoархитектоническое разграничение слоев (рис. 1 б). Согласно литературным данным, при изучении наиболее ранних ответов нервных клеток коры мозга животных, подвергнутых 2-часовому иммобилизационному стрессу, наиболее уязвимыми оказались крупные нейроны anterior cingulate предлобной коры мозга [2].

Патологический процесс охватывает корковые структуры определенных областей мозга. В молекулярном слое коры наблюдается уменьшение плотности расположения нейронов, отростки не реагируют, нейроны выглядят округлыми (рис. 1 в). Морфологическая картина напоминает острое набухание нервных клеток, которое относится к довольно распространенному виду клеточной патологии. Поражение нейронов почти всех слоев коры, включая наружный зернистый слой, также идет по типу центрального хроматолиза. В цитоплазме большинства гипертрофированных нейронов происходит постепенное исчезновение гранулярного осадка, что создает картину клеточной тени или же приводит к полному исчез-

новению клеток. По сравнению с интактными (рис. 1А) животными в коре мозга экспериментальных крыс у некоторых дегенерированных нейронов пирамидного (рис. 1Б) и молекулярного (рис. 1В) слоев, лишенных отростков и с сильно выраженным явлением центрального хроматолиза, четко наблюдается внеклеточная околочелюстная локализация фосфата свинца.

Нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса окрашены менее интенсивно, в отличие от интактных крыс (рис. 1Г). Среди темных клеток выявляются много светлых, что, вероятно, связано со спадом фосфатазной активности (не продемонстрировано). Процессы фосфорилирования резко замедлены также в мелких клетках паравентрикулярного ядра (рис. 1Д), в цитоплазме которых гранулярный осадок фосфата свинца обнаруживается в виде тонкого кольца под клеточной мембраной или же равномерно рассеян, как у крупных нейронов с относительно высокой фосфатазной активностью (рис. 1Е).

Гиппокамп и миндалевидное тело – существенные компоненты мозга, которые сразу отвечают на стресс [11, 8, 6]. По нашим данным, через 7 дней после 5-часового ИМО стресса морфологическая картина в зубчатой фасции (рис. 2Б) и СА1 поля (рис. 2В) гиппокампа характеризуется округлением и вздутием тела нейрона, лишенного отростков, и исчезновением внутриклеточной грануляции. Интересно отметить, что в этих же областях гиппокампального комплекса крупноглыбчатый осадок фосфата свинца с высокой фосфатазной активностью наблюдается также во внеклеточном пространстве вокруг поврежденных нейронов (рис. 2Б, В).

Морфологические изменения в миндалевидном теле отличаются от таковых в других ядрах мозга: клетки лишены отростков и сильно гипертрофированы, в их цитоплазме осадок фосфата свинца расположен вокруг негативных эктопиро-

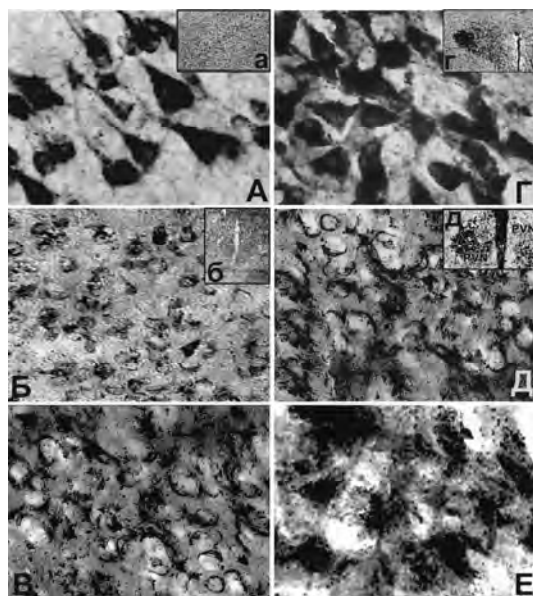


Рис. 1. Нейроны префронтальной области коры больших полушарий мозга (А-В) и паравентрикулярного (PVN) ядра гипоталамуса (Г-Е) крыс. Пирамидные клетки (а, А) с длинными отростками, направленными к молекулярному слою, и нейроны PVN (г,Г) интактных крыс. Дегенерированные нейроны пирамидного (Б) и молекулярного (В) слоев, парвоцеллюлярные клетки PVN (Д) и магноцеллюлярные клетки PVN (Е) через 7 дней после 5-часового иммобилизационного (ИМО) стресса. Масштаб: 25 x (а, б); 63 x (г, д); 400 x (Б, В, Д); 1000 x (Г,Е).

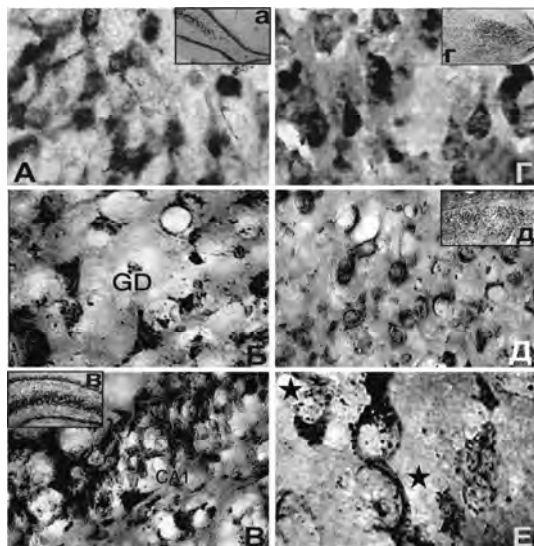


Рис. 2. Клеточные структуры гиппокампального комплекса (А-В) и миндалевидного тела (Г-Е). Пирамидные клетки зубчатой фасции (GD) гиппокампа (а,А) и нейроны миндалевидного тела (г,Г) интактных крыс. Дегенерированные клетки в (Б) зубчатой фасции (GD) и CA1 извилине (В) гиппокампа крыс, а также в миндалевидном теле (Д,Е) через 7 дней после 5-часового ИМО стресса; хорошо выражен также отек мозга вокруг клеток (звездочки). Масштаб: 63 x (а, в, г, д); 160 x (Д); 400 x (А, В, Г); 1000 x (Б, и Е)

ванных ядер и у воронки коротких аксонов (рис. 2Д, Е). Осадок фосфата свинца расположен во внеклеточном пространстве вокруг поврежденных нейронов (рис. 2Б, В и Е).

Нами также проводились морфофункциональные исследования клеточных структур стресс-ответственных отделов мозга крыс, подвергнутых ИМО стрессу с последующим разрушением гипоталамического супраоптического ядра (SON). Данный сочетанный подход приводит к интересным, более глубоким дегенеративным изменениям.

Клетки в наружном зернистом слое (рис. 3Д) сильно отличаются от клеток пирамидного (рис. 3Б) и полиморфного (рис. 3В, Г) слоев мозга с сильно выраженным центральным хроматолизом. Так, у пирамидных клеток (рис. 3Б) с умеренной фосфатазной активностью направление коротких отростков не нарушено, в отличие от дегенерированных пирамидных клеток коры головного мозга иммобилизованных крыс, направление отростков которых полностью нарушено (рис. 1Б).

Примечательно, что на данной модели нейродегенерации выявляются также кровеносные сосуды с многочисленными сильно окрашенными кислой фосфатазой перицитами (рис. 3Е) - явление, которое морфологически доказывает процесс ангиогенеза в поврежденной ткани. Так, в префронтальной коре больших полушарий головного мозга крыс показано очевидное участие перицитов в процессе образования новых ветвей капилляров (рис. 3 Е).

В другой серии экспериментов изучено действие таурина на процесс предполагаемого восстановления нейронов у подвергнутых ИМО стрессу (не демонстрировано), а также иммобилизованных крыс с последующим разрушением гипоталамического SON. По полученным данным, все пирамидные клетки с центрально расположенными ядрами и направленными вверх к молекулярному слою

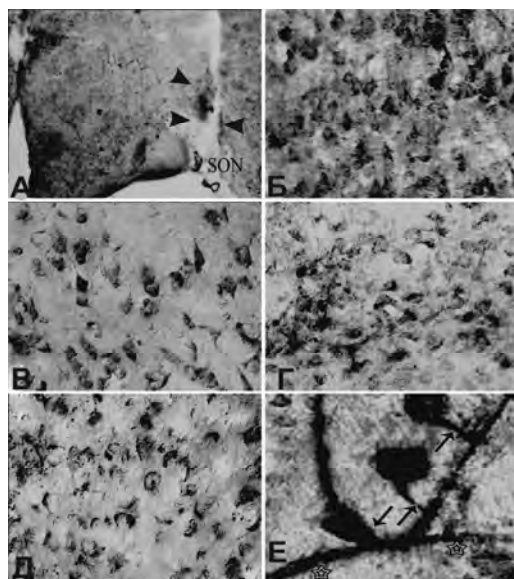


Рис. 3. Морфологические изменения клеточных структур в префронтальной коре больших полушарий головного мозга крыс, подвергнутых 5-часовому ИМО стрессу с последующим разрушением гипоталамического SON. А: показано место разрушения SON (головки стрелок). Дегенерированные нейроны пирамидного (Б), полиморфного (В, Г) и наружного зернистого (Д) слоев с выраженным центральным хроматолизом.; (Е) показано участие перицитов в процессе образования новых ветвей капилляров (стрелки). Масштаб: 400 x (А,Б,В,Г); 1000 x (Д,Е)

отростками (рис. 4А, Б), как и в норме (рис. 1А), имеют нормальную форму и размеры, в их цитоплазме равномерно локализован осадок фосфата свинца средней величины. Таурин приводит также к выраженной регенерации нейронов во всех извилинах гиппокампа (рис. 4В, Г, Д), а также миндалевидного тела (рис. 4Е) крыс с вышеприведенной тяжелой дегенерацией, полученной сочетанным воздействием ИМО стресса и разрушением SON.

Морфологическая картина, полученная на моделях нейродегенерации (5-часовой иммобилизационный (ИМО) стресс, а также ИМО стресс с последующим разрушением гипоталамического супраоптического ядра), является выражением ответной реакции на различные патологические воздействия экзо – и эндогенного происхождения и присуща неспецифическим нейрональным поражениям. Вероятно, в результате разворачивания обменных явлений перикариона нарушается процесс дыхания клеток, происходит снижение активности ряда ферментов. Наблюдается резкое снижение процессов фосфорилирования и картина нейронов, с точки зрения их структуры, является морфологическим доказательством расстройств их метаболизма. Вышесказанное в основном относится к нейронам определенных стресс-ответственных отделов мозга: коры больших полушарий, гиппокампа, миндалевидного комплекса, парвоцеллюлярного отдела гипоталамического PVN и полосатого тела. В магноцеллюлярных клетках SON и PVN гипоталамуса, наоборот, наблюдается повышение фосфатазной активности. Морфогистохимические данные настоящего исследования касаются, в основном, изменения размера и формы тел нейронов, характера реагирования отростков, а также изменения формы, размеров и локализации осадка фосфата свинца как в цитоплазме нейронов, аксональной воронке, синаптических окончаниях, так и вокруг нейронов во

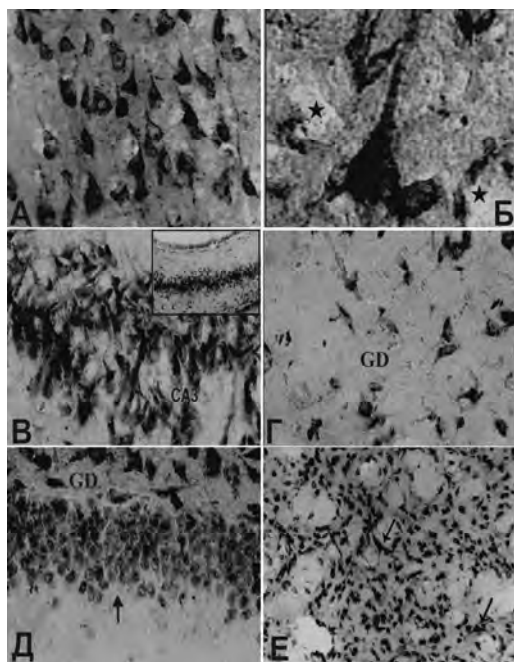


Рис. 4. Воздействие таурина на восстановление клеточных структур коры головного мозга (А,Б), гиппокампа (В-Д) и миндалевидного тела (Е) крыс, подвергнутых ИМО стрессу и разрушению гипоталамического SON. Пирамидные клетки коры мозга (А,Б), СА3 извилины (В), зернистые (Г и Д) зубчатой фассии (GD) и зернистые клетки (Д) гиппокампа (стрелка), а также нейроны миндалевидного тела (Е) обладают высокой фосфатазной активностью. Вокруг пирамидных нейронов (Б) видны отеки мозга (звездочки), а среди нейронов амигдалы (Е) видны перициты (стрелки). Масштаб: 63 х (в); 160 х (Е); 400 х (А,В,Г,Д); 1000 х (Б)

внечелочном пространстве. Известно, что морфология очень разнообразных по форме и размерам лизосом – гетерогенных органелл, специализированных для внутриклеточного расщепления макромолекул, варьирует в той степени, в какой варьируют способы поглощения и упаковки различных субстратов. Увеличение лизосом (аутофагирующие вакуоли или же аутофагосомы) наблюдали во многих типах клеток при различных физиологических и патологических состояниях, таких как нормальное старение, а также болезнь Альцгеймера [5].

Как видно из приведенных данных, под воздействием таурина очевидна регенерация клеточных структур почти во всех отделах мозга крыс с вышеприведенными моделями нейродегенерации. Речь идет не только о структурном восстановлении нейронов мозга. Немаловажны также изменения активности кислой фосфатазы, т.е. степени интенсивности окрашивания нервных структур, а также локализации осадка фосфата свинца в поврежденных и регенерированных нейронах.

Учитывая литературные, а также полученные нами данные относительно формы, размеров и локализации осадка фосфата свинца в цитоплазме нейронов и во внечелочном пространстве в результате каталитического действия кислой фосфатазы, мы допускаем, что в определенных стресс-ответственных областях мозга иммобилизованных крыс и, особенно под воздействием нейропротекторного таурина, имеет место внутри- и внечелочный лизосомальный и аутофагический катаболический процесс, приводящий к регуляции клеточного гомеостаза и выживанию нервных структур в целом.

В механизме действия таурина на восстановление поврежденных нервных структур возможно и участие некоторых эндогенных соединений, таких как гипоталамический нейропротекторный пролином богатого полипептида-1 (ПБП-1), что иммуногистохимически продемонстрировано ранее в результате воздействия змеиного яда северо-азиатской кобры *Naja Naja Oxiana* (NOX) на определенные области мозга пренатально подвергшихся ИМО стрессу крыс [3]. Для обоснования этого предположения необходимо проведение иммуногистохимического исследования иммобилизованных и инъектированных таурином крыс с использованием антисыворотки против ПБП-1.

Литература

1. Меликсетян И.Б. Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс // Морфология (Санкт-Петербург). 2007. Т.131, № 2. С.77-80.
2. Меликсетян И.Б., Абрамян С.С., Саакян И.К., Мелконян Н.Н., Назарян О.А., Мкртчян О.А., Аветисян З.А. Ранние проявления морфо-функционального состояния клеточных структур мозга крыс при иммобилизационном стрессе: в Сборнике «Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности». Москва. 2008. С.471-475.
3. Abrahamyan S.S., Meliksetyan I.B., Chavushyan V.A., Aloyan M.L., Sarkissian J.S. Protective action of snake venom *Naja Naja Oxiana* at spinal cord hemisection // *Clinical Neuroscience*. 2007. V. 60, No. 3-4. P. 148-153.
4. Azuoma I., Halliwell B., Haey B.M. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their precursors // *Biochem.J.* 1988. V.256, No.1. P.251-255.
5. Beth Levine and Junying Yuan. Autophagy in cell death: an innocent convict? // *J. Clin. Invest.* 2005. V.115, No.10. P. 2679-2688.
6. Halaby I.A., Takeda Y., Yufu K., Nowak T.S.Jr., Pulsinelli W.A. Depolarization thresholds for hippocampal damage, ischemic preconditioning and changes in gene expression after global ischemia in the rat // *Neurosci. Letters*. 2004. V. 372. P. 12-16.
7. Hayes K.C., Sturman J.A. Taurine in metabolism // *Ann. Rev. Nutr.* 1981. V.1. P. 401-425.
8. Kawahara N., Wang Y., Mukasa A., Furuya K., Shimisu T., Hamakubo T., Aburatani H., Kodama T., Kirino T. Genome-wide gene expression analysis for induced ischemic tolerance and delayed neuronal death following transient global ischemia in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004. V.24. P.212-223.
9. Kogure K., Kato H. Altered gene expression in cerebral ischemia // *Stroke*. 1993. V.24. P.2121-2127.
10. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. New York. Academic Press, 5-th ed. 2005.
11. Vyas A., Mitra R., Shankaranarayana Rao B.S., Chattarji S. Chronic stress induced contrasting pattern of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons // *J. Neurosci.* 2002. V. 22, No.15. P. 6810-6818.



ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЙРОННЫХ СТРУКТУР ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Сальков В.Н., Худоевков Р.М., Носс Н.С.

ФГБУ «НЦН» РАМН, г. Москва

neurolab@yandex.ru

В последние три десятилетия большое внимание было уделено изучению различных аспектов структурно-функциональной организации черной субстанции мозга человека [1; 8], так как избирательная гибель ее дофаминергических нейронов является основным морфологическим субстратом болезни Паркинсона [6; 7]. В связи с этим, важное значение придается исследованиям клеточного строения различных отделов этого образования мозга и идентификации иммуногистохимических маркеров в его клеточных элементах [5], что дает возможность изучить морфохимические особенности нейронных структур черной субстанции, позволит судить о локализации и распространении патологического процесса и будет способствовать прогнозированию течения заболевания и его исхода. Однако, результаты этих описательных исследований не дают четкого представления о количественных морфохимических различиях между клеточными группами, формирующими черную субстанцию, т.е. количественные параметры нервных и глиальных элементов, входящих в состав черной субстанции, изучены к настоящему времени явно недостаточно [3].

Цель исследования: изучить количественные морфохимические параметры нейронных структур в различных отделах компактной части черной субстанции головного мозга взрослого человека.

Материал и методы исследования

Аутопсийный материал головного мозга неврологически здоровых пациентов, умерших от интеркуррентных заболеваний в возрасте от 52 до 87 лет (8 случаев) фиксировали в 10% формалине, подвергали стандартной обработке и заключали в парафиновые блоки, которые на уровне компактной части черной субстанции раскладывали на фронтальные срезы толщиной 10 мкм. Тирозингидроксилазу (маркер



дофаминовых нейронов) выявляли иммуногистохимически (АВС-метод), а структуры среднего мозга окрашивали по Нисслю. Препараты изучали и количественно оценивали на микроскопе «Leica» (модель «DMLB»), оснащенном цифровой видеокамерой и системой компьютерного анализа видеоизображений «Leica QWin».

Вначале определяли общую плотность расположения нейронов в структурах компактной части черной субстанции ($ЧС_k$), подсчитывая их количество в поле зрения микроскопа (об. $\times 40$, ок. $\times 10$), а затем пересчитывали число нервных клеток на площади, равной $0,1 \text{ мм}^2$. Аналогичным методом определяли в $ЧС_k$ плотность расположения нервных клеток, содержавших нейромеланин и тирозингидроксилазу. Для получения значений вышеуказанных показателей изучали не менее 25 полей зрения в каждом случае.

Количественные характеристики нейронов исследовали и в отдельных сегментах (скоплениях групп нейронов) $ЧС_k$, руководствуясь схемой, подразделяющей $ЧС_k$ на две области: вентральную и дорсальную (рис.1). В каждой области выделяли по 3 сегмента. В вентральной – медиальный (ВМ), промежуточный (П) и латеральный (ВЛ) сегменты, а в дорсальной – медиальный (ДМ), латеральный (ДЛ) сегменты и латеральную подобласть (ПЛ). В связи с тем, что промежуточный и латеральный сегменты вентральной области $ЧС_k$ не были четко отграничены друг от друга, их условно объединили в один сегмент (ВЛ+П), в котором и проводили подсчеты.

Плотность расположения нейронов в сегментах $ЧС_k$ оценивали таким же методом, как и общую плотность расположения нейронов в $ЧС_k$. В каждом случае исследовали не менее 25 полей зрения.

Площади тел нейронов (S) и их периметры (P), а также аналогичные показатели ядер нейронов (s – площадь, p – периметр) измеряли в сегментах $ЧС_k$ в поле зрения микроскопа (об. $\times 100$, ок. $\times 10$), выводимого на экран монитора. Объем выборки в каждом случае составил не менее 50 клеток на один сегмент $ЧС_k$.

Полученные данные обрабатывали статистически на ПЭВМ типа IBM PC/AT Pentium-400 с использованием пакета прикладных программ «BioStat – 2009».

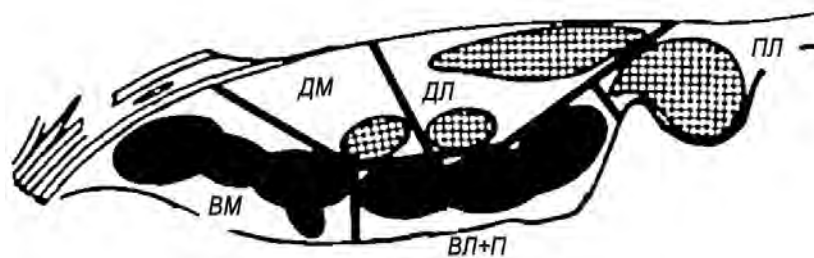


Рис. 1. Морфометрические области компактной части черной субстанции (по Fearnley J.M. et al., 1991). Вентральная область: ВМ – медиальный сегмент, ВЛ+П – латеральный и промежуточный сегменты. Дорсальная область: ДМ – медиальный сегмент, ДЛ – латеральный сегмент, ПЛ – латеральная подобласть

Для установления различия между сегментами ЧС_к по количественным показателям нервных клеток проводили однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA; Single Factor) с использованием критерия Фишера–Снедекора. Для уточнения различия между сегментами ЧС_к по выборочным показателям применяли критерий Стьюдента для множественных сравнений, учитывая поправку Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что на серийных фронтальных срезах черная субстанция прослеживалась на всем протяжении среднего мозга человека. Она выявлялась в виде продольного тяжа, изогнутого в дорсолатеральном направлении, и располагалась между красным ядром и основанием ножек мозга. В ней выделялись две зоны: густоклеточная – компактная часть (ЧС_к), и редкоклеточная – ретикулярная. В ЧС_к различали две области скопления нейронов: одна из них, более широкая, локализовалась вентрально, другая – дорсально. В пределах каждой области нейроны располагались группами, которые в свою очередь объединялись в сегменты, по 3 сегмента в каждой области.

Морфометрическое исследование позволило выявить, что общая плотность расположения нейронов в структурах ЧС_к была равна $13,22 \pm 0,33$ на $0,1 \text{ мм}^2$. Из них нервные клетки, содержащие нейромеланин, составляли 94%, а нейроны, содержащие тирозингидроксилазу, – 65%.

Сравнение в отдельных сегментах ЧС_к выборочных значений показателя плотности расположения нервных клеток показало достоверные различия между ними ($F(4; 236) = 12,66$; $F_k = 2,41$; $P < 0,01$ по ANOVA). Вместе с тем, сопоставления отдельных сегментов ЧС_к по плотности расположения нейронов с применением критерия Стьюдента для множественных сравнений были не столь однозначными (рис.2). Так, сегменты вентральной области (ВМ и ВЛ+П) между собой достоверно не отличались, а в дорсальной области достоверные различия выявили только между сегментами ДМ и ДЛ ($P < 0,0025$, с учетом поправки Бонферрони), при этом в первом из них плотность расположения нейронов была достоверно ниже, чем во втором (рис.2). При сравнении этого показателя между областями ЧС_к с использованием критерия Стьюдента для множественных сравнений обнаружили, что плотность расположения нейронов в сегменте ВМ была достоверно выше чем, в сегменте ДМ, а аналогичный показатель в сегменте ВЛ+П достоверно превышал величины этого показателя во всех 3-х сегментах дорсальной области ЧС_к (рис.2).

Сравнение выборочных значений площади тел нервных клеток в сегментах ЧС_к продемонстрировало между ними достоверные различия ($F(4; 1633) = 12,94$; $F_k = 2,38$; $P < 0,01$ по ANOVA). При сопоставлении по этому показателю отдельных сегментов с применением критерия Стьюдента для множественных сравнений, достоверные различия между сегментами в пределах одной области ЧС_к не выявили (см. табл.). Вместе с тем, при сравнении величин этого показателя по сегментам между областями ЧС_к обнаружили, что площадь тел нейронов в сегменте ВМ была достоверно выше чем, в сегментах ДМ и ПЛ, а аналогичный показатель в сегменте ВЛ+П был достоверно выше, чем во всех 3-х сегментах дорсальной области.

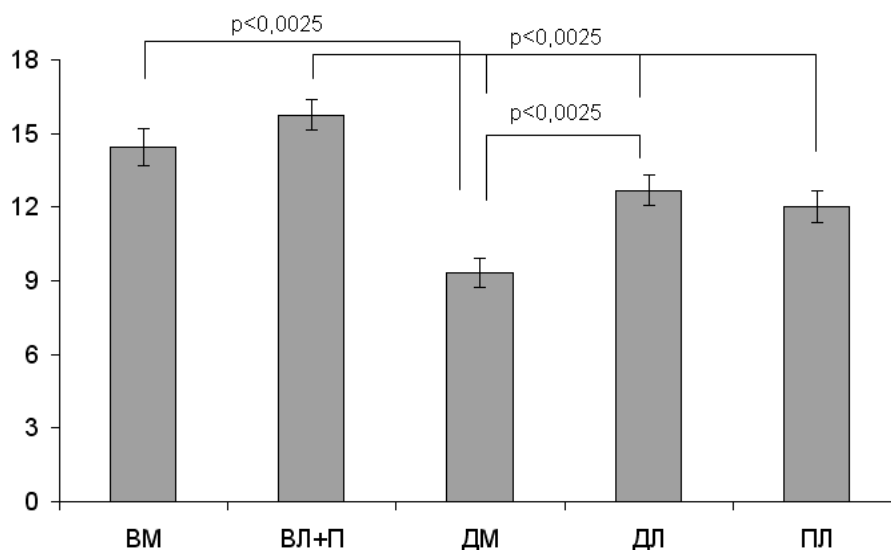


Рис. 2. Плотность расположения нейронов в сегментах компактной части черной субстанции мозга человека. По вертикали: плотность расположения нейронов. По горизонтали: сегменты компактной части черной субстанции. Столбцы: ВМ – вентромедиальный, ВЛ+Π – вентролатеральный и промежуточный, ДМ – дорсомедиальный, ДЛ – дорсолатеральный сегменты, ПЛ – латеральная подобласть. Y-погрешности: ошибка среднего значения

Подобные результаты были получены и при сравнении сегментов ЧСк по величинам периметра тел нейронов. Применение метода однофакторного дисперсионного анализа показало между сегментами одной области ЧСк достоверные различия ($F(4;1633) = 14,93$; $F_k = 2,38$; $P < 0,01$), а при сопоставлении по методу Стьюдента для множественных сравнений таковых не обнаружили (см. табл.). При сравнении периметров нейронов в сегментах между областями ЧСк установили, что этот показатель в сегменте ВМ был достоверно выше чем, в сегментах ДМ и ПЛ, а в сегменте ВЛ+Π он достоверно превышал их величины в каждом из сегментов дорсальной области ЧСк (ДМ, ДЛ и ПЛ).

При сравнении сегментов ЧСк по показателю площади ядер нервных клеток методом однофакторного дисперсионного анализа обнаружили между ними достоверные различия ($F(4;1633) = 26,1$; $F_k = 2,38$; $P < 0,01$). Сравнение тех же структур ЧСк по критерию Стьюдента для множественных сравнений позволило выявить значительные различия между сегментами вентральной и дорсальной областей: площадь ядер нейронов в сегментах вентральной области (ВМ и ВЛ+Π) была существенно выше, чем в сегментах дорсальной области (ДМ, ДЛ и ПЛ). Подобные результаты получили и при сравнении сегментов ЧСк по показателю периметра ядер нейронов,

Таблица

Сравнительные показатели площадей тел и ядер нейронов в сегментах компактной части черной субстанции мозга человека (M±m)¹.

Параметры тел и ядер нейронов	Сегменты компактной части черной субстанции				
	ВМ	ВЛ+П	ДМ	ДЛ	ПЛ
S, мкм ²	549,63±11,01	585,13±9,85	491,21±18,1*#	501,77±12,97#	491,72±12,59*#
s, мкм ²	215,05±4,52	223,22±4,01	168,9±5,21*#	178,85±4,46*#	186,96±4,46*#
P, мкм	100,93±1,27	104,43±1,13	93,59±1,95*#	96,48±1,51#	92,06±1,42*#
p, мкм	58,2±0,66	59,11±0,66	51,59±0,84*#	53,33±0,7*#	53,73±0,66*#

Примечание. 1 – использовали критерий Стьюдента для множественных сравнений с учетом поправки Бонферрони; M – среднее значение, m – ошибка среднего. Сокращения в таблице: S – площадь тел нейронов; s – площадь ядер нейронов; P – периметр тел нейронов; p – периметр ядер нейронов. ВМ – вентромедиальный, ВЛ+П – вентролатеральный и промежуточный, ДМ – дорсомедиальный, ДЛ – дорсолатеральный сегменты, ПЛ – латеральная подобласть; * – $p < 0,0025$ по сравнению с сегментом ВМ; # – $p < 0,0025$ по сравнению с сегментом ВЛ+П.

применяя методы однофакторного дисперсионного анализа ($F(4;1633) = 23,69$; $F_k = 2,38$; $P < 0,01$) и Стьюдента для множественных сравнений (см. табл.).

Проведенное исследование показало количественные морфометрические различия между нейронными структурами сегментов ЧСк. Вместе с тем, установленные различия, определяемые методом однофакторного дисперсионного анализа, не подтверждались с помощью критерия Стьюдента для множественных сравнений, в частности, с использованием этого критерия не подтвердились достоверные различия между сегментами в пределах одной области, практически, ни по одному из изученных показателей. Исключением явилось сравнение величин плотности расположения нейронов в сегментах дорсальной области. Этот показатель в сегменте ДМ был достоверно ниже, чем в сегменте ДЛ. Однако, при сравнении с аналогичным показателем в третьем сегменте дорсальной области (ПЛ), значимых отличий не обнаружили, как их не обнаружили и при сравнении сегментов ПЛ и ДЛ.

Следовательно, четких различий между сегментами ЧСк в пределах одной области мы не выявили ни по одному из изученных показателей.

Вместе с тем, сравнение количественных показателей нейронов между областями ЧСк – между нейронами сегментов вентральной и дорсальной областей, позволило обнаружить, что сегмент ВЛ+П вентральной области существенно отличался от каждого сегмента дорсальной области (ДМ, ДЛ и ПЛ) по всем изученным показателям, а сегмент ВМ вентральной области значительно отличался от сегментов дорсальной области только по площади и периметру ядер нервных клеток.

Следовательно, нейроны вентральной области достоверно отличались от нейронов дорсальной области как большими размерами тел (сегмент ВЛ+П), так и ядер нервных клеток.

По данным литературы при физиологическом старении убыль нейронов в вентролатеральном и вентромедиальном сегментах ЧСк происходит медленнее, чем в

сегментах дорсальной области [4]. В то же время, при болезни Паркинсона потеря нервных клеток в вентролатеральном [2] и вентромедиальном сегментах ЧСк регистрируется в большей степени, чем в сегментах дорсальной области ЧСк [4]. Следовательно, патологический процесс при болезни Паркинсона значительно ускоряет дегенерацию нейронов, в первую очередь, в сегментах вентральной области ЧСк, которые у неврологически здоровых пациентов характеризуются более высокой плотностью расположения нейронов (сегмент ВЛ+П) и более крупными по размеру ядрами нервных клеток, по сравнению с сегментами дорсальной области. В то же время, у неврологически здоровых пациентов физиологическая убыль нейронов вентральной области, величина ядер которых превышает их величину в нейронах дорсальной области, происходит медленнее, чем убыль нейронов последней.

Таким образом, сравнительное морфометрическое исследование структур компактной части черной субстанции, проведенное на аутопсийном материале головного мозга неврологически здоровых пациентов, умерших от интеркуррентных заболеваний в возрасте от 52 до 87 лет, позволило выявить высокую морфохимическую гетерогенность структур компактной части черной субстанции и обнаружить количественные различия как между ее областями, вентральной и дорсальной, так и входящими в их состав группами нейронов, объединенных в сегменты, по таким показателям как плотность расположения нейронов, размеры нервных клеток и их ядер, что дает в руки исследователей объективные показатели для сравнительного изучения патологического процесса в черной субстанции при болезни Паркинсона.

Литература:

1. Труфанов А.Г., Литвиненко И.В. МРС черной субстанции у первичных пациентов с болезнью Паркинсона, ранее не получавших леводопатерапию. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. М.: 2014. С. 147-149.
2. Bellinger F.P., Bellinger M.T., Seale L.A., Takemoto A.S. et al. Glutathione Peroxidase 4 is associated with Neuromelanin in Substantia Nigra and Dystrophic Axons in Putamen of Parkinson's brain. *Mol. Neurodegeneration*. 2011. content 6:8.
3. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D_{28k} immunogistochemistry. *Brain*. 1999. V.122. № 8. P.1421-1436.
4. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991. 114: 2283-2301.
5. Fritsch T., Smyth K.A., Wallendal M.S., Hyde T. et al. Parkinson disease: research update and clinical management. *Soutch. Med. J.* 2012. V.102. № 12. P. 650-656.
6. Henchcliffe C., Severt W.L. Disease modification in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2011. V.28. № 8. P. 605-615.
7. Kordower J.H., Olanow C. W., Dodiya H.B., Chu Y. et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Oxford Journals Medicine Brain*. 2013. V.136. № 8. P. 2419-2431.
8. Zucca F.A., Basso E., Cupaioli F.A., Ferrari E. et al. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotox. Res.* 2014. V.25. № 1. P. 13-23.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ ИПСИ- И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ЯДРА СОЛИТАРНОГО ТРАКТА У ДЕЛАБИРИНТИРОВАННЫХ КРЫС

Саркисян С. Г., Минасян С. М., Мелкумян К.В., Айрапетян Т.А.

Ереванский государственный университет,

Ереван, Армения

susi.sar@rambler.ru

Введение

Процессы вестибулярной компенсации, особенности которых сходны у животных разных видов, представляют собой одно из проявлений пластичности нервной системы. Современное состояние вопроса характеризуется переходом к детальному аналитическому изучению нейрональных механизмов, лежащих в основе вестибулярной компенсации, что позволяет сопоставлять динамику активности нейронов и структурные сдвиги с изменениями позы, ориентации и координации. Перспективным направлением в изучении бульбарных механизмов регуляции вестибуло-вегетативных функций является выяснение роли в этих процессах характера изменений реакций нейронов ядра солитарного тракта, на которых оканчиваются первичные афферентные волокна блуждающего нерва [4]. В этом отношении особый интерес представляет вопрос о нейронной организации вестибуло-солитарной системы регуляции висцеральных функций. Ядро солитарного тракта (ЯСТ) является одним из центральных звеньев формирования вегетативных реакций, реализация которых возможна благодаря тесным связям вестибулярных ядер с вегетативными центрами продолговатого мозга [3]. Вестибулярные ядра участвуют в обеспечении дифференцированных вестибулярных влияний на соматическую и глазодвигательную мускулатуру и в обеспечении контроля сочетанных движений глаз, головы, туловища и конечностей [7]. При одностороннем выключении функций лабиринта развивается хорошо известный синдром, при котором наблюдаются головокружения, спонтанный нистагм в здоровую сторону, реакция отклонения в сторону, характерную медленной фазе нистагма с раздражением вегетативной нервной системы. Одновременно включаются компенсаторные механизмы, направленные на подавление патологических расстройств [2, 6].

Целью настоящей работы является изучение характеристик импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта в норме, а также в условиях нарушения целостности периферического конца вестибулярного аппарата.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на белых крысах (весом 200-230 г), наркотизированных нембуталом (40мг/кг), внутривенно. В условиях острого эксперимента осуществлялась экстраклеточная регистрация фоновой импульсной активности (ИА) нейронов контра- и ипсилатерального ЯСТ (к- и и-ЯСТ). Правосторонняя делабиризация проводилась методом А.В. Мокроусовой [1] ИА нейронов ЯСТ отводилась стеклянными микроэлектродами, заполненными 2М раствором NaCl с диаметром кончика 1-1,5 мкм, сопротивлением - 3-5МΩ. Стереотаксическая ориентация электродов в ЯСТ осуществлялась по координатам атласа [5]. Исследования проводилось в 2-х сериях. В 1-ой серии использовали животных с интактным лабиринтом (12 крыс, 134 нейронов). 2-ая серия проводилась на односторонне делабиринтированных животных, регистрация ИА нейронов которых проводилась на 2-й (13 животных, 147 клеток), 7-й (12 крыс, 138 единицы), 12-й (12 крыс, 140 клеток) и 17-й (12 крыс, 142 нейрона) дни после операции. В конце каждого эксперимента проводился гистологический контроль локализации кончика отводящего микроэлектрода в ЯСТ.

Регистрация и анализ импульсной активности нейронов ЯСТ осуществляли по специально разработанной компьютерной программе. Анализировали последовательные участки межимпульсных интервалов (МИ), включающие до 1200 потенциалов действия. По форме графиков скользящей частоты определялась стационарность ИА нейронов ЯСТ. При стационарности исследуемых выборок строились нормированные гистограммы МИ 1-го порядка и аутокоррелограммы (АКГ) до 8-го порядка, отражающие вероятность появления спайка в различные моменты времени. По форме АКГ проводилась классификация нейронов по трем степеням регулярности импульсных потоков: 1-я группа – АКГ характеризовалась наличием восьми хорошо выраженных пиков, что рассматривалось как преобладание регулярной составляющей в импульсации нейрона; 2-я группа – на АКГ были выражены лишь 2–3 пика, вслед за которыми отмечалось плато. Такие нейроны были отнесены к группе с промежуточной по степени регулярности активностью; 3-я группа – АКГ характеризовалась отсутствием выраженных пиков (плато), что отражало сравнительно одинаковый уровень вероятностей появления спайков в различные моменты времени. Нейроны, имеющие такой тип активности, были отнесены к нерегулярным. Нестационарные нейроны были объединены в четвертую группу. Динамическая структура следования импульсных потоков определялась путем вычисления сериальных коэффициентов корреляции (СКК). Совокупность СКК с их графическим представлением характеризовала динамику следования МИ в текущей импульсной активности. Были выявлены четыре основных разновидности динамики следования МИ: 1 – случайное следование МИ; 2 – локальное изменение частоты разрядов; 3 – пачечно-групповая активность; 4 –

монотонное изменение частоты разрядов. Для стационарных нейронов строились гистограммы МИ, по форме которых определялась моно-, би-, полимодальность нейронов. Рассчитывались значения основных статистических показателей ИА: средняя частота импульсации нейронов и коэффициент вариации МИ. По частоте разрядов ИА исследованные нейроны подразделялись на три группы: 1 – нейроны с низкой (<10 имп/с); 2 – средней (11-30 имп/с); 3 – высокой частотой импульсации (>31 имп/с).

Для оценки достоверности изменений в распределениях МИ нейронов ЯСТ в различные дни экспериментов использовался критерий χ^2 . Достоверность изменения основных статистических показателей ИА оценивалась по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе животных из числа зарегистрированных нейронов ядра солитарного тракта преобладали клетки с нерегулярным типом активности и в остальные экспериментальные дни также (2-й, 7-й, 12-й, 17-й дни после делабиризации). В норме они составляли справа 51,9% и слева – 50%. Число единиц с промежуточной по степени регулярности и нестационарной активностью составляли справа 42,6 и 3,7% соответственно, а слева 32,5 и 17,5%. Регулярные нейроны были представлены только с правой стороны 1,8%.% (рис. 1, А I).

Сравнительный анализ показателей МИ по степени регулярности выявил достоверные изменения между нейронами ипси- и контралатеральных сторон ЯСТ на 7-е и 12-е сутки после делабиризации. После правосторонней делабиризации на 2-е сутки и в последующие экспериментальные дни нейроны с регулярным типом активности отсутствовали. На 7-е сутки после лабиринтэктомии на неповрежденной стороне в 1,3 раза увеличилось количество нейронов с нерегулярной активностью и в 4,2 раза меньше единиц с промежуточной по степени регулярности импульсного потока по сравнению с поврежденной стороной. Нестационарные клетки представлены только на интактной стороне в 1,5%. (p<0,01) (рис. 1, А II). На 12-е сутки после делабиризации нейроны с промежуточным типом активности на неповрежденной стороне в 2,6 раза стало больше, а нерегулярных единиц в 1,4 раза стало меньше по сравнению с поврежденной стороной. Нестационарные нейроны представлены почти поровну (справа 2,8% и слева 2,9%), (p<0,05) (рис. 1. АIV).

В контрольной группе животных сравнительный анализ показателей МИ по характеру динамической активности выявил статистически достоверное отклонение между правой и левой сторонами (p<0,05) (рис. 1. Б I).

Нейроны с локальными изменениями частоты разрядов представлены почти поровну (справа 42,6% и слева 43,8%). Единицы с пачечно- групповыми и монотонными изменениями МИ составляло (справа 48,2%;7,4% и слева 27,5%;28,7%) соответственно. Нейроны со случайным следованием МИ представлены только с правой стороны 1,8% (p<0,05).

Спустя 12 дней после операции на интактной стороне увеличилось число нейронов по 1,2 раза соответственно с локальным изменением частоты разрядов и монотонным изменением МИ по сравнению с поврежденной стороной и уменьше-

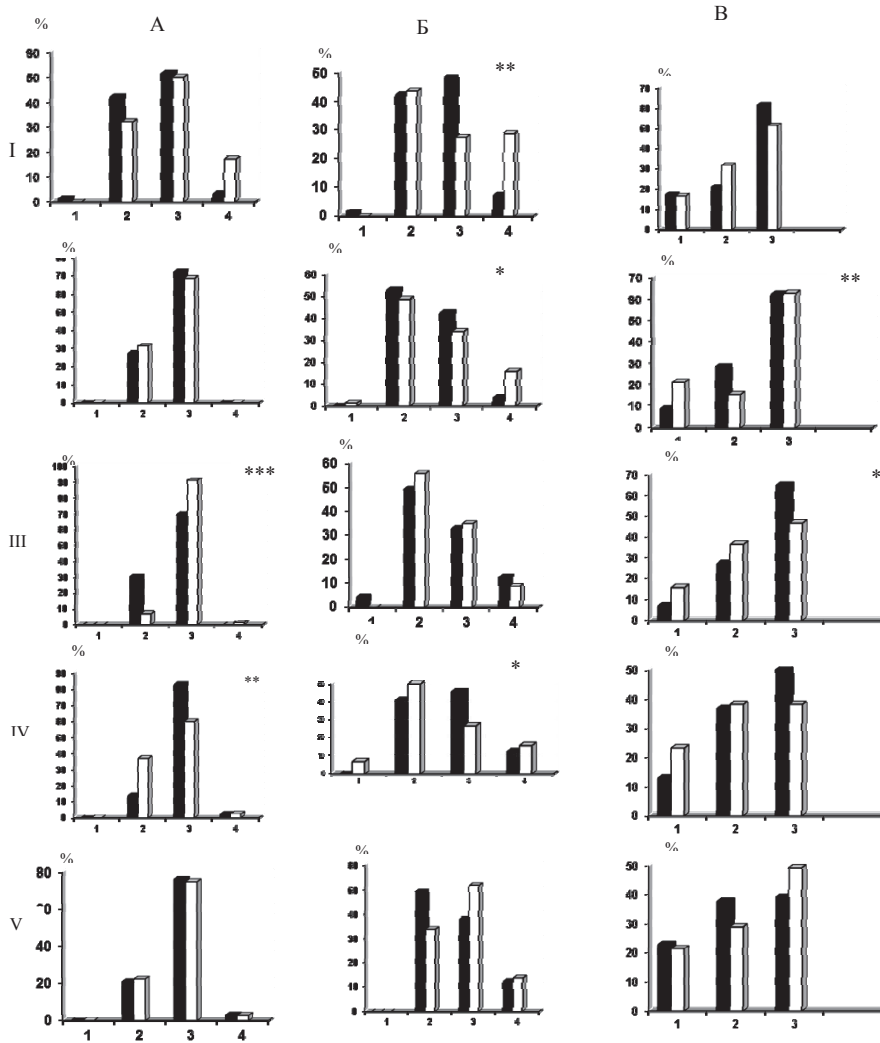


Рис. 1. Динамика относительных количеств нейронов ядра солитарного тракта, которые генерируют импульсную активность, имеющую различную степень регулярности (А), динамический тип (Б) и модальность гистограмм межимпульсных интервалов (В). I – показатели интактных животных; II-V – показатели соответственно на 2-й, 7-й, 12-й и 17-й дни после делабиринтации.

В столбце А: 1 – регулярная, 2- промежуточная по степени регулярности, 3 – нерегулярная, 4- нестационарная фоновая активность.

В столбце Б: 1 – фоновая активность со случайной последовательностью межимпульсных интервалов, 2 – фоновая активность с локальным изменением частоты, 3 – пачечно-групповая фоновая активность, 4 –монотонным изменением частоты разрядов.

В столбце В: 1 – моно-; 2 – би-; 3 –полимодальные гистограммы межимпульсных интервалов. ■ □ -ипси-, - контралатеральные нейроны * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

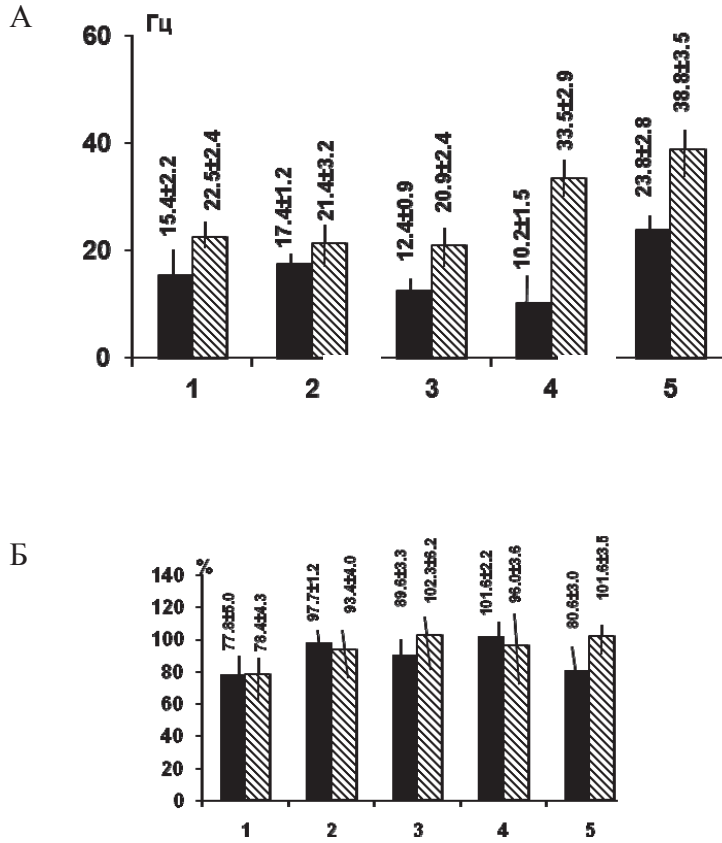


Рис.2. Изменения показателей средней частоты (А) и коэффициента вариации (Б) нейронов ядра солитарного тракта в различные дни экспериментов 1 – показатели интактных животных; 2-5 – соответственно на 2-й, 7-й, 12-й и 17-й дни после делабиринтации. ** $p < 0,05$ ■ ▨ - право, - левосторонние нейроны

нием в 1,7 раз пачечно- групповых единиц. Нейроны со случайным следованием представлены только по интактной стороне 7% ($p < 0,1$) (рис.1.Б.IV).

В распределении нейронов ЯСТ по модальности гистограмм межимпульсных интервалов в контрольной группе животных доминировали полимодальные нейроны (в правом 61,5%; в левом 51,5%). Сравнительно меньше зарегистрировано с би- и мономодальными гистограммами МИ (соответственно справа 21,2; 17,3% и слева 31,8; 16,7%).

Статистически значимые отклонения выявлены после делабиринтации периферического конца вестибулярного аппарата на вторые и 7-сутки. Спустя 2-дня после операции значения полимодальных нейронов выравнивается (ипси- 62,5%, контра- 62,9%) на интактной стороне в 2,4 раза больше мономодальных единиц

и в 1,8 раз меньше бимодальных ($p < 0,05$)(рис.1ВII). Спустя 7 дней на неповрежденной стороне значения моно- и бимодальных единиц в 2,2 и 1,3 раза больше соответственно, а число полимодальных единиц меньше в 1,4 раза по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,1$) (рис. 1В.III).

В норме между показателями средней частоты импульсации и почастотного распределения нейронов обоих ядер солитарного тракта (ЯСТ) выявлена изначальная асимметрия. Коэффициент вариации представлен справа $77,8 \pm 5,0\%$ и слева $78,4 \pm 4,3\%$. Средняя частота в правостороннем ядре $15,4 \pm 2,2\text{Гц}$ и $22,5 \pm 2,4\text{Гц}$ левостороннем ($p < 0,05$), (рис.2.А), что обусловлено значениями почастотного распределения (прав.- низкочастотные-53%, слева – среднечастотные 42,4%) ($p < 0,05$) (рис. 3).

После делабиризации на 2-е сутки наблюдалось повышение средней частоты импульсации нейронов на пораженной стороне ($17,4 \pm 1,2\text{Гц}$) и незначительное понижение на интактной стороне ($21,4 \pm 3,2\text{Гц}$). Достоверных отклонений нет и в значениях коэффициентах вариации (ипси- $97,7 \pm 1,2$; контра 93,4 $\pm 4,0\%$). На интактной стороне значение низко- и высокочастотных единиц увеличилось в 2,1 и

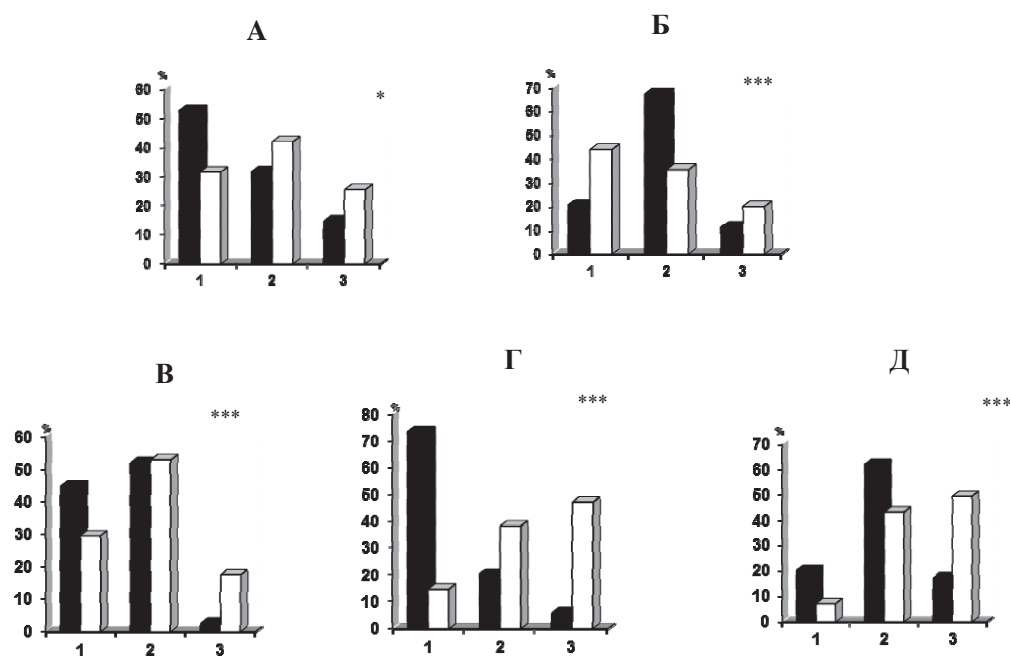


Рис. 3. Характер распределения ипси- и контралатеральных нейронов ядра солитарного тракта по различным частотным диапазонам в различные дни экспериментов. А – показатели интактных животных; Б-Д – соответственно на 2-й, 7-й, 12-й и 17-й дни после делабиризации. * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$. 1– низко-, 2 – средне-, 3 – высокочастотные нейроны ■ □ - ипси-, - контралатеральные нейроны

1,7 раза, а среднечастотных уменьшились в 1,9 раз, по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,01$) (рис. 3.А). На 7-е сутки после делабиризации понижается показатель средней частоты импульсации на пораженной стороне ($12,4 \pm 0,9$ Гц), а на интактной стороне почти не изменилось ($20,9 \pm 2,4$ Гц) ($p < 0,01$) (рис. 2А.3). Коэффициент вариации имеет следующие значения (ипси – $89,6 \pm 3,3\%$; контра – $102,3 \pm 6,2\%$) ($p < 0,01$) (рис. 2Б3).

В данный период количество среднечастотных единиц почти равны с обеих сторон (ипси – $52,2\%$; контра – 53%). На непораженной стороне в 1,5 раза меньше низкочастотных и в 6 раза больше высокочастотных единиц по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,01$) (рис. 2.А3). На 12-е сутки продолжается понижение средней частоты импульсации на пораженной стороне ($10,2 \pm 1,5$ Гц), а на неповрежденной стороне резко возрос ($33,5 \pm 2,9$ Гц) ($p < 0,01$) (рис. 2.А.4. Коэффициент вариации имеет следующие значения (ипси – $101,6 \pm 6,2\%$; контра $96,0 \pm 3,6\%$). Сравнительный анализ показателей почастотного распределения нейронов обоих ядер в данный период выявил преобладание высокочастотных и среднечастотных нейронов в 7,8 и 1,8 раз соответственно на контралатеральной стороне: количество же низкочастотных в 5 раз было больше на ипсилатеральной стороне ($p < 0,01$) (рис. 3.Г). На 17-е сутки показатель средней частоты импульсации на пораженной стороне значительно повысился ($23,8 \pm 2,8$ Гц), на интактной стороне также наблюдается повышение значения средней частоты импульсации ($38,8 \pm 3,5$ Гц) ($p < 0,01$) (рис. 2.А.5). Коэффициент вариации межимпульсных интервалов имел следующие значения: в ипсилатеральном ядре $80,6 \pm 3,0\%$, контралатеральном $101,6 \pm 3,5\%$ ($p < 0,01$) (рис. 2.Б.5). В этот период на оперированной стороне соответственно в 2,8 и 1,4 раза больше регистрировалось низкочастотных и среднечастотных единиц по сравнению с аналогичными показателями контралатеральной стороны. Количество же единиц с высокой частотой импульсации на интактной стороне было больше в 2,8 раза ($p < 0,01$) (рис. 3.Д).

После лабиринтэктомии характер ИА нейронов в ядрах ЯСТ изменялся в соответствии с принципами контроля комиссурального усиления в замкнутых цепях, соединяющих ЯСТ. Данный принцип объясняет все феномены, связанные с острой стадией делабиризации и последующей компенсации Пластические перестройки внутрицентральных отношений происходят на основе изменений синаптических аппаратов за счет реорганизации межнейронных связей, вследствие синапсомодулирующего действия нейропептидных модуляторов. В основе их действия лежит не преобразование синаптических связей, а активация уже существующих. Пластичность, лежащая в основе вестибулярной компенсации, представляет собой одну из наиболее важных характеристик нервной системы и определяется длительными модификациями синаптической эффективности и изменениями эндогенных свойств нейрона и его мембраны.

Литература

1. Мокроусова А.В. Делабиризация белых крыс методом электрокоагуляции // Росс. Физ. Жур. СССР. 1980 Т.66, №4. С. 599-602.

2. Dieringer N., Precht W. Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog 1. Modification of the excitatory commissural system.// *Exp. Brain Res.* 1979. V.36a, No.3. P. 311-328.
3. Cottle M. K., Calaresu F. R. Projections from the nucleus of tractus solitarius in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1975. 161 (1): 143-152.
4. Norgren R. Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat // *Neuroscience.* 1978. 3 (2): 207-218.
5. Paxinos G., Watson Ch. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* New York: Acad. Press. 2005. 376 p.
6. Smith P.F., Curthoys I.S. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review // *Brain Res. Rev.* 1989. V.14. P. 155-180.
7. Yates B.J. Vestibular influence on the autonomic neurons system // *Ann. New York Acad. Sci.* 1996. 781. P. 458-473.



ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА АКТИВНОСТЬ 5-ОКСИТРИПТОФАНДЕКАРБОКСИЛАЗЫ В ТКАНИ СТРУКТУР ЦНС 10- И 21-ДНЕВНЫХ КРЫСЯТ-САМЦОВ

Сафаров М.И., Хаирова В.Р., Гадирова Л.Б.

Институт Физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана

Баку, Азербайджан

safarovmatlab@yahoo.com

Введение

В учении о критических периодах эмбрионального развития рассматриваются последствия влияния внутренних и внешних факторов на различных стадиях пренатального развития на головной мозг млекопитающих. Критический период развития ЦНС насыщен рядом различных клеточных и тканевых процессов [3], которые до настоящего времени остаются малоизученными и невыясненными. Несмотря на признание факта высокой чувствительности и восприимчивости нейронов в период эмбрионального развития к различным стресс-факторам, нет исчерпывающих данных о том, на какой стадии пренатального развития, под влиянием каких факторов внешней или внутренней среды модифицируется тот или иной морфофункциональный и нейрохимический процесс.

Имеются многочисленные данные об участии в регуляции генетической программы эмбрионального развития организмов разного уровня организации некоторых веществ, например биогенных моноаминов [4, 6-10], которые в раннем внутриутробном периоде в основном выполняют роль индукторов цито- и гистогенеза, а в дальнейшем, помимо передачи нервных импульсов в синаптических путях, сопровождают стрессовые реакции и вовлекаются в адаптивные и деструктивные процессы.

Согласно полученным нами ранее результатам [5], острая пренатальная гипоксия, приводящая к блокаде ключевого фермента синтеза серотонина – 5-окситриптофандекарбоксилазы, у 17-ти дневных и одномесячных крысят-самцов вызывает резкое снижение ее активности в ткани структур головного мозга. По данным других авторов [4], в экспериментах на мышах с блокадой парахлорфенилаланином 5 – окситриптофандекарбоксилазы, снижение уровня серотонина в доимплантацион-



ный период внутриутробного развития приводит либо к нарушению цитокенеза на стадии зиготы, либо к резкому замедлению темпа ее дробления вплоть до полной остановки, что в итоге приводит к нарушению процесса формирования бластоцист.

Причины морфологических и нейрохимических нарушений в организме под влиянием различных факторов в критические периоды его развития, вероятно, могут быть обусловлены дисбалансом регуляторных внутриклеточных механизмов, связанных с дефицитом серотонина в цитоплазме зиготы и бластомерах. Недостаток серотонина может приводить к падению уровня внутриклеточных вторичных месенджеров [1], и в последствие – к изменению цитоскелета и нарушению процесса образования борозды деления [1, 3, 10].

Основной задачей возрастной физиологии и нейрохимии является выявление общих и специфических закономерностей развития организма на определенных критических стадиях. Учитывая высокую лабильность головного мозга к недостатку кислорода, особый интерес представляет изучение реакции мозга на внутриутробный дефицит кислорода, а также постнатальные последствия гипоксии. Влияние различных видов гипоксии на организм в достаточной степени изучено у взрослых особей [2]. Однако особенности биохимических нарушений в структурах головного мозга, вызванные внутриутробной гипоксией, на ранних этапах постнатального онтогенеза остаются недостаточно выясненными.

Целью настоящего исследования было изучение влияния пренатальной гипоксии на активность фермента 5 – окситриптофандекарбоксилазы в ткани структур головного мозга 10-ти и 21-дневных крысят-самцов.

Материалы и методы

Исследовалось воздействие гипоксии в определенный период беременности самок-крыс (доимплантационный, критический, зародышевый период развития) на биохимические показатели в структурах головного мозга у потомства крысят-самцов в раннем постнатальном онтогенезе: 10-ти дневного (начало миелинизации аксонов) и 21-дневного (завершение миелинизации аксонов) возраста. В качестве объекта исследования были использованы белые крысята-самцы линии Вистар двух возрастных групп – 10- и 21-дневного возраста.

Согласно поставленной цели, в исследовании все животные были разделены на 2 группы: 1 группа – контрольные, потомство самок-крыс, помещавшихся в барокамеру на 3–7 сутки беременности при свободном доступе к атмосферному воздуху, далее содержащихся в стандартных условиях вивария. 2 группа – опытные крысы, потомство самок-крыс, подвергавшихся воздействию гипоксии на 3-7 сутки беременности. Гипоксия создавалась в барокамере в течение 30 минут смесью газов 95%N₂ и 5%O₂. Потомство крыс использовали для опытов в возрасте 10 и 21 дней.

Активность фермента 5-окситриптофандекарбоксидазы (КФ 4.1.1.28) определялась по методу Юденфренда, видоизмененному для микроанализов [11]. Статистическая обработка проводилась параметрическим методом с применением критерия Фишера-Стьюдента и непараметрическим методом Вилкоксона-Манна-Уитни с использованием программы Statistica.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований (таблица) показали, что после воздействия гипоксии на 3–7 дни внутриутробного развития у 10-дневных крысят в постнатальном периоде развития наблюдается понижение активности фермента

5-окситриптофандекарбоксилазы в тканях коры больших полушарий мозга, мозжечка, ствола мозга и гипоталамуса по сравнению с контролем.

Итак, в результате гипоксии в ткани коры головного мозга активность исследуемого фермента снижалась на 44% и составляла $0,086 \pm 0,004$ мкмоль серотонина/г·ч (против контроля $0,13 \pm 0,003$), мозжечке – на 16% и составляла $0,064 \pm 0,003$ (против контроля $0,076 \pm 0,005$), стволе мозга – на 46% и составляла $0,173 \pm 0,003$ (против контроля $0,321 \pm 0,0050$), гипоталамусе – на 36% и составляла $0,23 \pm 0,001$ (против контроля $0,376 \pm 0,002$).

Другие результаты проведенных экспериментов показали, что в ткани исследуемых структур головного мозга 21-дневных крыс также наблюдается снижение активности фермента 5-окситриптофандекарбоксилазы. Так, в ткани коры мозга активность фермента снижалась на 38% и составляла $0,1 \pm 0,002$ мкмоль серотонина/г·ч (против контроля $0,166 \pm 0,006$), мозжечке – на 28,6% и составляла $0,075 \pm 0,001$ (против контроля $0,105 \pm 0,003$), стволе мозга – на 45,4% и составляла $0,196 \pm 0,006$ (против контроля $0,359 \pm 0,008$), гипоталамусе – на 35,4% и составляла $0,276 \pm 0,002$ (против контроля $0,427 \pm 0,004$).

Наши исследования свидетельствуют о том, что содержание беременных самок-крыс в гипоксической среде, в то время как в формирующемся мозге интенсивно протекают процессы пролиферации, дифференцировки и миграции нейробластов,

Таблица
Влияние гипоксии на 3-7 дни эмбрионального развития на активность 5-окситриптофандекарбоксилазы в тканях структур ЦНС 10- и 21-дневных крысят-самцов ($M \pm m$, мкмоль серотонина/г·ч)

Область мозга	Показатели		10-дневные	21-дневные
	Контроль	$M \pm m$		
Кора больших полушарий мозга	Контроль	$M \pm m$	$0,130 \pm 0,003$	$0,166 \pm 0,006$
	Опыт	$M \pm m$	$0,086 \pm 0,004$	$0,100 \pm 0,002$
		P	<0,001	<0,001
Мозжечок	Контроль	$M \pm m$	$0,076 \pm 0,005$	$0,105 \pm 0,003$
	Опыт	$M \pm m$	$0,064 \pm 0,003$	$0,075 \pm 0,001$
		P	<0,001	<0,001
Ствол мозга	Контроль	$M \pm m$	$0,321 \pm 0,005$	$0,359 \pm 0,008$
	Опыт	$M \pm m$	$0,173 \pm 0,003$	$0,196 \pm 0,006$
		P	<0,001	<0,001
Гипоталамус	Контроль	$M \pm m$	$0,376 \pm 0,002$	$0,427 \pm 0,004$
	Опыт	$M \pm m$	$0,230 \pm 0,001$	$0,276 \pm 0,002$
		P	<0,001	<0,001

нарушает нормальный ход развития нервной системы у потомства, проявляющийся в различного рода биохимических отклонениях, в данном случае в снижении активности ключевого фермента синтеза серотонина – 5-окситриптофандекарбоксилазы.

Вероятно, это связано с адаптивными процессами, протекающими в ЦНС, и взаимодействием белковых структур 5-окситриптофандекарбоксилазы с ее активным центром, т.е. с ее коферментом пиридоксаль-5-фосфатом.

Выводы

Установлено, что в структурах мозга внутриутробно стрессированного потомства возникает дефицит серотонина вследствие снижения активности фермента 5-окситриптофандекарбоксилазы, участвующего в его синтезе, что может являться причиной недоразвития некоторых отделов мозга.

Литература

1. Бузников Р.А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М. Наука. 1987.
2. Ватаева Л.А., Отеллин В.А., Кассиль В.Г. и др. Гипоксия в раннем постнатальном онтогенезе крысы: развитие мозга и формирование поведения // Докл. РАН. 1998. Т.363. №3 С.409-411.
3. Кассиль В.Г., Отеллин В.А., Хожай Л.И. и др. Критические периоды развития головного мозга. Рос. физил. журнал. им. И.М.Сеченова. 2000. Т.86, №1. С.1418-1425.
4. Маркова Л.Н., Садыкова В.Ф., Сахарова Н.Ю. Влияние антагонистов биогенных моноаминов на развитие доимплантационных зародышей мышей, культивируемых *in vitro* // Журн. эвол. биохимии и физиол. 1990. Т.20, №5. С.726-732.
5. Сафаров М.И. Влияние пренатальной гипоксии на активность 5-окситриптофандекарбоксилазы в тканях структур ЦНС 17- и 30-дневных крысят-самцов: Физич. культура, спорт, здоровье и долголетие: в сб. материал. Второй Всероссийск. научно-практич. конференции с межд. участием. Ростов-на-Дону. 2013. С.306-311.
6. Хожай Л.И. Серотонин как регулятор дифференцировки пирамидных нейронов глубоких слоев коры мозга эмбрионов мыши. Всерос. научн. конф., посвящ. 150-летию со дня рожд. акад. И.П.Павлова. С.П. 1999. С.314.
7. Baker P.C., Quay W.B. 5-Hydroxytryptamine metabolism in early embryogenesis and the development brain and retinal tissues // Brain. Res. 1969. V.12, No.2. P.273-295.
8. Black I.B., Adler J.C., Dreyfus C.F. Neurotransmitter plasticity at the molecular level // Science. 1984. V. 225, No. 4668. P.1266-1270.
9. Gromova E.A., Chubakov A.R., Chumasov E.I. et al. Serotonin as a regulator of hippocampal cell differentiation in tissue culture // Intern. J. Develop. Neurosci. 1983. V.1, No.4. P.339-349.
10. Koszman A.G., Srivasan R., Bernsohn J. Cholinergic function in the developing fetus. Fetal.Pharmacol. N.Y.: Raven Press. 1973. P.127-177.
11. Udenfriend S. Metabolism of 5-Hydroxytryptamine. In 5- Hydroxytryptamine. 3 Ed. By Lewis. Pergamon Press. 1958. P.43-49.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАБИЛОМЕТРИИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ

*Сергеева Т.В. **, Щербук Ю.А. **

*Санкт-Петербургский Государственный Университет,

**СПбГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн,

Санкт-Петербург, Россия

tatyana_serg@mail.ru

Введение

Одной из наиболее частых патологий в структуре общей заболеваемости, смертности и инвалидизации населения на сегодняшний день является инсульт [5]. В основе нейрореабилитации после перенесенного инсульта лежит концепция функциональной пластичности нервной системы. Актуальными являются задачи раннего восстановления нарушенных функций, особенно ходьбы. В реализации этой задачи принимают активное участие члены мультидисциплинарной бригады неврологического отделения в структуре сосудистого центра (невролог, инструктор-методист ЛФК, врач по медицинской реабилитации). В последнее время в неврологии широкое применение находит метод функциональной компьютерной стабилотметрии. Так, например, тренировка с биологической обратной связью занимает большую часть в разделе немедикаментозных методов в Приказе МЗ РФ от 29.12.12 №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга», в частности такой метод как тренировка с биологической обратной связью по опорной реакции при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга должна проводиться с частотой предоставления услуги 0,1. Данный вид тренировок помогает специалисту оценить состояние внимания пациента, согласованность зрительного восприятия и мышечного контроля, позволяет посредством биологической обратной связи улучшить функционирование двигательных, вестибулярных, мозжечковых систем при ишемическом повреждении мозга за счет стимуляции нейропластичности. Используя

методику стабилметрического исследования (совместно с использованием стандартных неврологических шкал), можно оценить динамику опорной функции на фоне лечения с более высокой точностью и надежностью обследования за счет количественных, объективных измерений состояний пациентов, особенно у тех, которые могут удерживать вес в вертикальном положении [1]. В настоящее время стабилметрические критерии диагностики различных состояний и динамика их изменений в процессе лечения находятся в стадии изучения [1, 2].

Цель исследования – проанализировать и обобщить опыт применения статистических двигательного-когнитивных тестов с биологической обратной связью по опорной реакции на аппарате ST-150 в процессе медицинской реабилитации и при оценке динамики мозжечковых нарушений у больных с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярном бассейне.

Испытуемые и методы

Под наблюдением находились 22 пациента в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта в вертебрально-базилярном бассейне (по TOAST). Средний возраст пациентов $65,32 \pm 7,3$ года (минимальный возраст — 48 лет, максимальный — 76). Мужчин 45%, женщин — 54%. Лечение пациентов осуществлялось согласно Порядку оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения (далее — ОНМК) и проводилось в первые дни на отделении реанимации для больных с ОНМК, где им проводились функциональные диагностические тесты на предмет переносимости физических нагрузок и переносимости ранней вертикализации. С пациентами занимались инструктора-методисты ЛФК. При стабилизации витальных функций пациенты переводились для проведения дальнейших реабилитационных мероприятий на неврологическое отделение для больных с ОНМК. Все пациенты были протестированы с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных функций Мока-теста (от англ. Montreal Cognitive Assessment, сокращенно — MoCa) [4] и не имели значимых когнитивных нарушений. С каждым пациентом проводилась процедура тестирования мозжечковых нарушений (пациент стоит на стабилметрической платформе ST-150, постановка стоп — стандартная, используется тесты «мишень»).

Оценивались показатели, характеризующие результативность деятельности («точность прицеливания» — R, число набранных баллов), показатели опорной функции испытуемого (площадь статокинезиограммы (S) — площадь эллипса, содержащая внутри себя точки статокинезиограммы с вероятностью 0,9), показатели, отражающие меру энергозатрат пациента на перемещение центра давления в плоскости платформы (Ei) в тесте «мишень» и при измерении площади статокинезиограммы. Далее проводились двигательные-когнитивные занятия с биологической обратной связью по опорной реакции. Количество занятий колебалось от 7 до 10 (в среднем — 8), после чего вновь проводилось тестирование мозжечковых нарушений на стабилметрической платформе.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц.



Рис. 1. Процедура тестирования на стабилометрической платформе ST-150

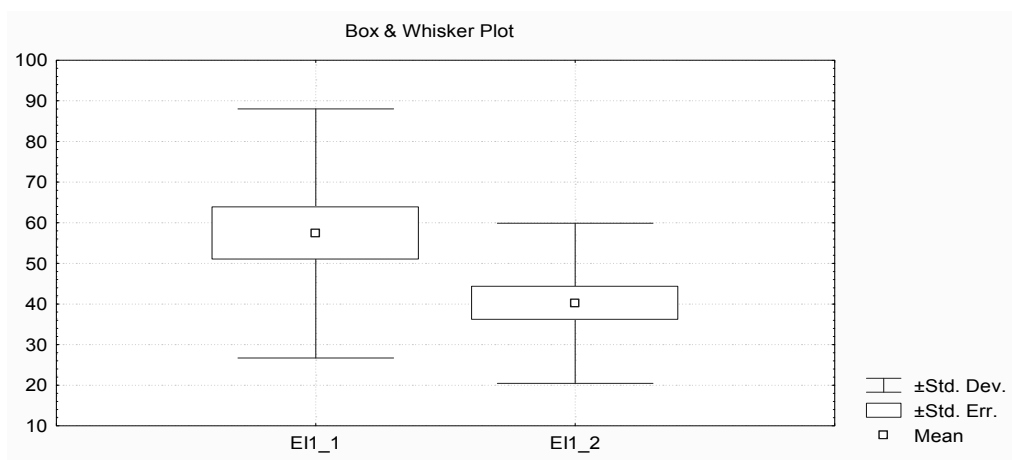


Рис. 2. Динамика изменения показателей энергозатрат при выполнении теста «мишень» во время первого тестирования и после проведенного курса лечения

№АХХR402С29502 3FA). Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$. Обоснование наличия или отсутствия достоверных различий делалось в том случае, если мы имели одинаковые результаты по всему множеству применявшихся критериев, что обеспечивало необходимую устойчивость формулируемых выводов.

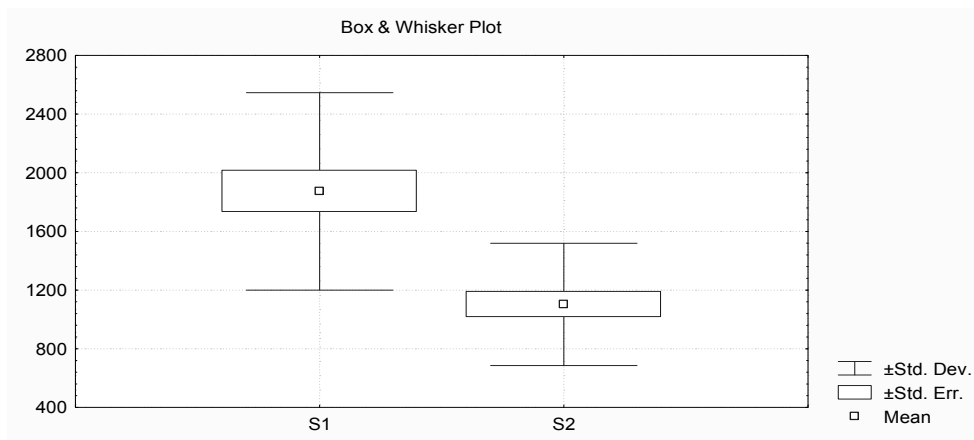


Рис. 3. Динамика изменения площади статокинезиограммы (см²) во время первого тестирования (S1) и после проведенного курса лечения (S2)

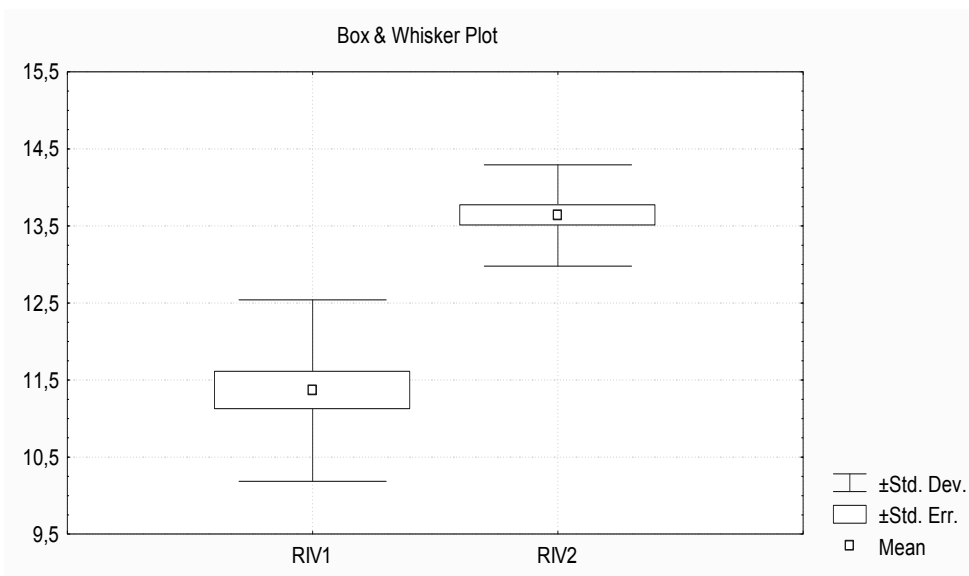


Рис. 4. Динамика изменения показателя мобильного индекса Ривермид во время первого тестирования (RIV1) и после проведенного курса лечения (RIV2)

Результаты

На фоне проведенных тренировок число набранных баллов в тесте «мишень» достоверно увеличилась с $15,85 \pm 2,63$ до $31,85 \pm 2,57$ ($p < 0,05$) при общем увеличении точности прицеливания, что подтверждает улучшение внимания у пациентов

в процессе лечения. При этом отмечалось достоверное уменьшение показателя энергозатрат E_i на поддержание позы при выполнении задания с $57,37 \pm 6,54$ Дж до $40,17 \pm 4,2$ Дж ($p < 0,05$).

Так же на фоне лечения отмечалось уменьшение площади статокинезиограммы S с $1873,1 \pm 143,47 \text{ см}^2$ до $1101,84 \pm 88,89 \text{ см}^2$ при ($p < 0,01$) при общем снижении энергозатрат на поддержание данной позы с $8,76 \pm 1,26$ Дж до $4,64 \pm 0,47$ Дж ($p < 0,05$), что свидетельствует об уменьшении выраженности атаксии у пациентов.

Отмечалось достоверное повышение двигательной активности по шкале Ривермид [3] с $11,36 \pm 0,25$ баллов до $13,6 \pm 0,14$ баллов ($p < 0,05$).

Выводы

1. Стабилометрическая платформа ST-150 может применяться для количественного измерения мозжечковых нарушений и динамики изменений на фоне реабилитационного лечения.

2. В динамическом обследовании можно использовать показатели, характеризующие результативность деятельности («точность прицеливания» — R , число набранных баллов), показатели опорной функции испытуемого (площадь статокинезиограммы (S), показатели, отражающие меру энергозатрат пациента на перемещение центра давления в плоскости платформы (E_i) в тесте «мишень» и при измерении площади статокинезиограммы.

3. Проведение двигательных-когнитивных занятий с биологической обратной связью по опорной реакции позволяет достоверно уменьшить проявления мозжечковой атаксии и улучшить показатели мобильности пациентов. При этом используется более энергосберегающая стратегия за счет стимуляции функциональной нейропластичности.

Литература

1. Кубряк О.В., Гроховский С.С. Практическая стабилметрия. Статические двигательные-когнитивные тесты с биологической обратной связью по опорной реакции. М.: ООО ИПЦ Маска. 2012. 88 с.
2. Отвагин И.В., Шарапов А.И., Маслова Н.Н. Комплексный анализ поструральных расстройств у пациентов с сосудистой патологией головного мозга: Материалы III международного конгресса Цереброваскулярная патология и инсульты // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. 8. С. 196-197.
3. Collen F.M., Wade D.T. et al. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Studies*. 1991; 13: 50-54.
4. Nasreddine Z. et al. пер. Посохина О.В. и Смирнова А.Ю. 2004. www.mocatest.org
5. Norrving B., Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology* 2013; 80: 3: 5-12.



ВЛИЯНИЕ МАДОПАРА НА МОРФОХИМИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ХВОСТАТОГО И ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДЕР МОЗГА КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ (ЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Сергутина А.В., Рахманова В.И.

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия
sergutina.anven@yandex.ru

Введение

В последние годы большое внимание уделяется дофаминергическому обмену ЦНС, изменения которого приводят к психопатологии и двигательным расстройствам. Изменения дофаминергического обмена наблюдают при нарушении моноаминергического метаболизма в условиях стресса.

Хвостатое и прилежащее ядра стриатума входят в комплекс базальных ганглиев. Базальные ганглии млекопитающих вызывают интерес в связи с обработкой ими функционально различной информации и путей ее проведения [3]. Они насыщены моноаминовыми нейромедиаторами. Соответственно, исследование морфохимических взаимоотношений функционально различных хвостатого и прилежащего ядер может явиться одним из подходов к выяснению механизмов нормальной и патологической пластичности мозга при дисфункции дофаминергической системы.

Цель работы - анализ некоторых цитохимических показателей окислительного, нейромедиаторного и белкового видов обмена в хвостатом и прилежащем ядрах мозга крыс, различающихся двигательной активностью, в норме, в условиях экспериментальной гиперактивности дофаминергической системы и после ее отмены.

Материалы и методы

Работа выполнена на половозрелых крысах-самцах Вистар массой тела 200-220 г. Крыс тестировали в «открытом поле» в тихой слабоосвещенной комнате,



двигательную активность (ДА) измеряли количеством пересечений квадратов, которое фиксировали визуально в течение 5 мин. В эксперимент брали крыс с высокой и низкой ДА: $159,4 \pm 1,2$ и $67,3 \pm 1,2$ пересечений квадратов.

Гиперактивность дофаминергической системы изучали в образцах мозга крыс при внутрибрюшинном введении мадопара-125 (Roche, Швейцария), который включает L-ДОФА и ингибитор его периферического расщепления бенсеразид, в суточной дозе 25,5 мг/кг массы тела, создавая физиологическое действие, соответствующее дозе 50 мг/кг массы тела чистого L-ДОФА. Препарат вводили в течение двух недель подопытным животным с высокой ($n=12$) и низкой ($n=12$) ДА. Мозг животных изучали непосредственно после последней инъекции мадопара (первая группа – животные с высокой ($n=6$) и низкой ($n=6$) ДА) и через 2 недели после отмены мадопара (вторая группа - животные с высокой ($n=6$) и низкой ($n=6$) ДА). Контролем являлись крысы, получавшие инъекции физиологического раствора, по 6 животных с высокой и низкой ДА из каждой группы.

После декапитации животных (под легким эфирным наркозом) извлеченный мозг замораживали в микротоме Кристо-Кат (США) при $t -8^\circ$ и получали срезы мозга (толщина 20 мкм) опытных и соответствующих контрольных животных, помещая их на предметное стекло.

В срезах мозга цитохимически выявляли активность аминопептидазы (АМП) [2], глутаматдегидрогеназы (ГДГ) [13], моноаминоксидазы на субстрате триптамин (МАО) [11] и ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [12]. Чтобы отдифференцировать ацетилхолинэстеразу от неспецифической холинэстеразы и неспецифических эстераз, применяли ингибитор тетраизопропилпирофосфорамид (ТИППФА) («Serva») в конечной концентрации 10^{-6} М.

Количественную оценку активности ферментов осуществляли дискретным методом, измеряя уровень оптической плотности продукта гистохимической реакции на микроскопе ЛЮМАМ-И 3 (ЛОМО, Россия) при помощи зонда диаметром 2,5 мкм и используя фильтры для АМП с длиной волны 550 нм, для МАО и ГДГ - 589 нм, для АХЭ – 488 нм.

Измерения проводили на выборках по 25 нейронов или 25 измерений нейропиля (МАО) в каждом из исследованных образований мозга от 6 крыс в соответствующей группе, получая по 150 значений (по 25 значений от каждого животного). Распределение исследованных показателей в каждой выборке подчинялось нормальному закону. Полученные данные статистически обрабатывали, используя включенный в программу Statistica6 однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты и их обсуждение

Абсолютные значения активности исследованных ферментов в хвостатом ядре и прилежащем ядре представлены в табл. 1. Полученные данные показывают, что уровень активности АМП и ГДГ в исследованных образованиях мозга выше у крыс с низкой ДА по сравнению с крысами с высокой ДА. Уровень активности МАО в прилежащем ядре мозга намного ниже у крыс с низкой ДА, а в хвостатом ядре он или сходен у крыс с высокой и низкой ДА или выше в мозге крыс с низкой

ДА. Уровень активности АХЭ наименее пластичен – он или сходен у исследованных крыс или несколько снижен у крыс с низкой ДА по сравнению с крысами с высокой ДА.

За 100% приняты показатели активности ферментов в мозге крыс ВДА. * $p < 0,05$

Проанализировано, как соотносятся между собой показатели активности ферментов хвостатого и прилежащего ядер внутри каждой из контрольных групп крыс с высокой и низкой ДА и как они соотносятся с показателями соответствующих опытных животных.

Было показано, что у животных с высокой ДА уровень активности АМП в контроле практически сходен в прилежащем ядре и в хвостатом ядре, что сохраняется под воздействием мадопара и после его отмены. Активность ГДГ в контроле может быть одинаковой в хвостатом и прилежащем ядре или преобладать в прилежащем ядре по сравнению с хвостатым ядром, что свидетельствует о влиянии на исследуемый показатель особенностей внешней среды. Мадопар и его отмена не оказали действия на отмеченную специфику контрольных показателей активности ГДГ (рис. 1). Уровень активности MAO в контроле у животных с высокой ДА в прилежащем ядре намного выше по сравнению с хвостатым ядром, а после воздействия мадопара и его отмены это различие хотя и остается, но проявляется в меньшей степени (рис. 1). Уровень активности АХЭ у крыс с высокой ДА в контроле в прилежащем ядре несколько ниже, чем в хвостатом ядре или сходен с ним, а влияние мадопара и его отмены на этих взаимоотношениях практически не

Таблица 1

Уровень активности ферментов в хвостатом и прилежащем ядрах мозга контрольных крыс с высокой (ВДА) и низкой (НДА) двигательной активностью

	АМП		ГДГ		MAO		АХЭ	
	ВДА M ± m	НДА M ± m	ВДА M ± m	НДА M ± m	ВДА M ± m	НДА M ± m	ВДА M ± m	НДА M ± m
Контроль к мадопару								
Хвостатое ядро	0,417 ±0,008	0,614 ±0,002 147,3%*	0,957 ±0,014	1,277 ±0,03 133,4%*	0,515 ±0,006	0,492 ±0,012 95,5%	1,632 ±0,004	1,527 ±0,019 93,6%
Прилеж. ядро	0,390 ±0,009	0,535 ±0,009 137,2%*	0,984 ±0,014	1,455 ±0,037 147,8%*	0,710 ±0,018	0,512 ±0,012 72,1%*	1,448 ±0,024	1,442 ±0,019 99,6%
Контроль к отмене мадопара								
Хвостатое ядро	0,392 ±0,003	0,472 ±0,012 120,4%*	0,765 ±0,01	0,797 ±0,007 104,1%	0,386 ±0,009	0,423 ±0,005 109,5%*	1,663 ±0,026	1,603 ±0,012 96,4%
Прилеж. ядро	0,371 ±0,004	0,43 ±0,004 115,9%*	0,931 ±0,006	0,992 ±0,022 106,6%*	0,591 ±0,005	0,453 ±0,019 76,6%*	1,739 ±0,047	1,589 ±0,012 91,4%*

сказываются (рис. 1). По данным табл. 2. введение мадопара дифференцированно снижает активность MAO в хвостатом и прилежащем ядрах, а отмена мадопара вызывает восстановление активности MAO со своими особенностями в каждом из ядер. При этом влияние мадопара на MAO больше проявляется в прилежащем ядре по сравнению с хвостатым ядром.

Уровень активности аминопептидазы (а), глутаматдегидрогеназы (b), моноаминоксидазы (с) ацетилхолинэстеразы (d) в прилежащем ядре представлен в виде столбиков, высота которых соответствует % от уровня их активности в хвостатом ядре, где он принят за 100%.

A – контроль к действию мадопара-125 (светлые столбики) и его отмене (темные столбики).

B – опыт: действие мадопара-125 (столбики с горизонтальной штриховкой) и его отмена (столбики с вертикальной прерывистой штриховкой).

Изменения представлены в % по отношению к контрольному уровню активности фермента при введении мадопара-125 и его отмене, принятому за 100%. * $p < 0,05$

У животных с низкой ДА уровень активности АМП в контроле несколько ниже в прилежащем ядре по сравнению с хвостатым ядром, а под влиянием мадопара и после его отмены уровень фермента в обоих ядрах становится сходным (рис. 2). Активность ГДГ у контрольных животных преобладает в прилежащем ядре по сравнению с хвостатым ядром, а под влиянием мадопара эти различия сглаживаются (рис. 2). Уровень активности MAO у контрольных животных в прилежащем и хвостатом ядрах мозга сходен, а под влиянием мадопара, и даже после его отмены, уровень фермента преобладает в прилежащем ядре по сравнению с

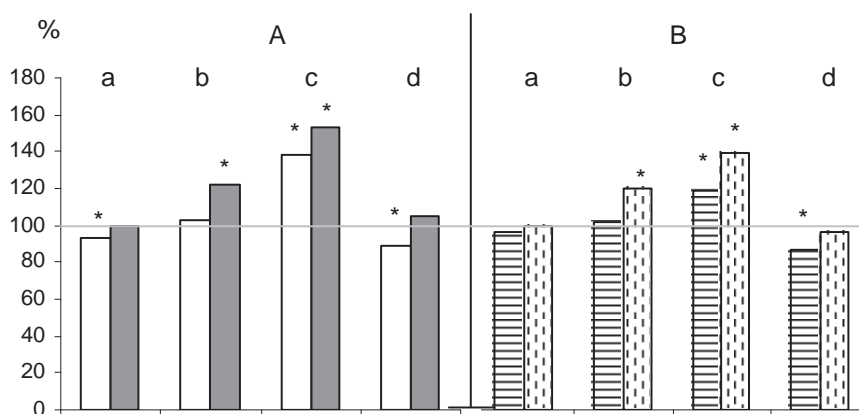


Рис. 1. Соотношение уровня активности ферментов в хвостатом и прилежащем ядрах мозга крыс с высокой ДА в норме, под влиянием мадопара-125 и его отмены

Таблица 2

Изменение уровня активности ферментов в хвостатом и прилежащем ядрах мозга крыс с высокой ДА под влиянием мадопара-125 и его отмены

	АМП		ГДГ		МАО		АХЭ	
	Мадо-пар	Отмена мадопара	Мадо-пар	Отмена мадопара	Мадо-пар	Отмена мадопара	Мадо-пар	Отмена мадопара
Хвостатое ядро	92,8 *	97,0	101,1	99,1	94,3	107,5 *	100,7	100,8
Прилеж. ядро	94,6	101,5	99,8	97,7	81,7 *	98,1	98,0	93,4 *

его уровнем в хвостатом ядре (рис. 2). Уровень активности АХЭ у контрольных животных с низкой ДА так же, как и у животных с высокой ДА, в хвостатом и прилежащем ядрах сходен, а действие мадопара на этот показатель практически не проявляется (рис. 2).

По данным табл. 3. влияние мадопара и его отмены на активность исследованных ферментов имеет дифференцированный характер, причем хвостатое ядро у животных с низкой двигательной активностью, по-видимому, является более пластичной структурой, чем прилежащее ядро.

Всесторонний анализ полученных результатов позволил высказать положение, что в норме крысы с высокой ДА обладают в прилежащем ядре мозга более высоким уровнем активности МАО по сравнению с ее уровнем в прилежащем ядре мозга крыс с низкой ДА.

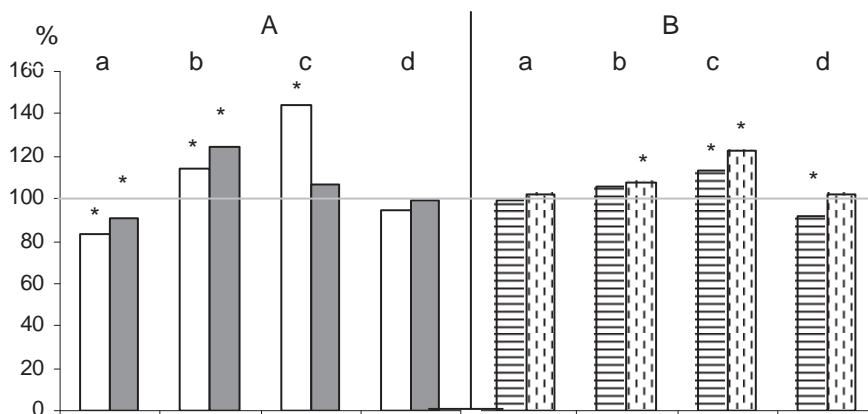


Рис. 2. Соотношение уровня активности ферментов в хвостатом и прилежащем ядрах мозга крыс с низкой ДА в норме, под влиянием мадопара-125 и его отмены.

Обозначения те же, что на рис. 1

Таблица 3

Изменение уровня активности ферментов в хвостатом и прилежащем ядрах мозга крыс с низкой ДА под влиянием мадопара-125 и его отмены

	АМП		ГДГ		МАО		АХЭ	
	Мадопар	Отмена мадопара	Мадопар	Отмена мадопара	Мадопар	Отмена мадопара	Мадопар	Отмена мадопара
Хвостатое ядро	76,6 *	83,4 *	88,4 *	113,1 *	92,5 *	89,6 *	101,7	99,1
Прилеж. ядро	86,6 *	93,5 *	81,8 *	97,7	100,5	102,5	99,1	104,0

Обозначения те же, что и в табл. 2.

У крыс с высокой ДА устойчиво высокий уровень МАО в прилежащем ядре по сравнению с хвостатым ядром мозга. Под влиянием мадопара у этих животных показатель активности МАО оказывается наиболее пластичным. У крыс с низкой ДА при сравнении цитохимических показателей в прилежащем и хвостатом ядрах мозга в норме наблюдается устойчивое преобладание активности ГДГ, фермента обмена глутаминовой кислоты, и более низкий уровень активности фермента обмена белков АМП в прилежащем ядре по сравнению с хвостатым ядром мозга. Под влиянием мадопара у этих животных происходит реорганизация метаболизма прилежащего ядра в сторону превалирования обмена моноаминов и обмена белков и снижения обмена глутаминовой кислоты по сравнению с исходными показателями активности ферментов этих видов обмена. Соответственно, можно сделать заключение о разных механизмах реализации ответной реакции на избыток дофамина у крыс с высокой ДА и низкой ДА.

Результаты, полученные в работе, можно связать с экспериментальными данными последних лет, свидетельствующими об избирательности ответа животных на стрессовые воздействия. В дополнение ко многим, ранее опубликованным работам [4, 6–9 и др.], проводится расширенное изучение стресса и его последствий. В частности было показано, что животные, различающиеся по поведению в «открытом поле», имеют различия цитокинового профиля сыворотки крови как в норме, так и при отрицательном эмоциогенном воздействии [5], характеризуются выраженными различиями протеомных особенностей гиппокампа в разные временные периоды после острой эмоциональной стрессорной нагрузки [10] и др.

Наши исследования дифференцируют ответную реакцию отдельных структур мозга на избыток дофамина, который обладает не только нейромедиаторной, но и немедиаторной функцией, дезорганизуя ритм синтеза белка и нарушая взаимодействие клеток [1]. Учитывая функциональную ответственность ЦНС за системные реакции организма на разных уровнях, дифференцированный подход к оценке последствий дофаминергической гиперфункции в мозге может стать одним из важных шагов к компенсации ее патологических проявлений.

Литература

1. Бродский В.Я., Дубовая Т.К., Звездина Н.Д., Конченко Д.С., Мальченко Л.А. Дофамин дезорганизует ритм синтеза белка, нарушая самоорганизацию гепатоцитов *in vitro* // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 5. С.48-50.
2. Герштейн Л.М. К методу гистохимического выявления аминопептидазы в нервной ткани // Цитология. 1965. Т.7, № 6. С. 769-773.
3. Горбачевская А.И., Чивилева О.Г. Морфологический анализ путей проведения информации в базальных ганглиях млекопитающих // Успехи физиологических наук. 2003. № 2. С. 46-63.
4. Доведова Е.Л., Герштейн Л.М., Эффективность дельта-сон индуцирующего пептида при нарушении метаболизма нейромедиаторов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009. Т.3, № 4. С.34-38.
5. Калиниченко Л.С., Коплик Е.В., Перцов С.С. Цитокиновый профиль периферической крови у крыс с разными поведенческими характеристиками при остром эмоциональном стрессе // Бюлл. Экспер. биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 10. С.426-429.
6. Пшенникова М.Г. Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем, как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям. Успехи физиологических наук. 2003. Т. 34, № 3. С. 55-67.
7. Сергутина А.В. Цитохимически определяемая активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в морфохимической характеристике мозга крыс Вистар, различающихся локомоцией // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2009. Т.147, № 1. С.47-49.
8. Сергутина А.В. Влияние L-ДОФА на активность глутаматдегидрогеназы в нейронах мозга крыс с различной двигательной активностью // Нейрохимия. 2010. Т. 27, № 1. С. 1-6.
9. Судаков К.В. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты. Волгоград. 1997. 168 с.
10. Шаранова Н.Э., Перцов С.С., Кирбаева Н.В., Торопыгин И.Ю., Калиниченко Л.С., Гаппаров М.М. Протеомное исследование гиппокампа крыс в условиях эмоционального стресса // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 11. С.532-535.
11. Glenner G.G., Burtner H.I., Brown G.W. The histochemical demonstration of monoaminoxidase activity by tetrazolium salts // J.Histochem. and Cytochem. 1957. V.5, No 3. P. 211-218.
12. Karnovsky M.J., Roots J. A direct colouring method for cholinesterases // J. Histochem. and Cytochem. 1964. V. 12, No 3. P.219-221.
13. Rubinstein L.J., Klatso J., Miguel J. Histochemical observations on oxidative enzyme activity of glial cells in a local brain injury // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1962. V. 21. P.116-136.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОГЛИИ В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА, МОДЕЛИРУЕМОГО МЕТОДОМ ФОТОТРОМБОЗА

Соболев В.Б.
ФГБУ «НЦН» РАМН,
Москва, Россия
vsobolev@outlook.com

Введение

Одним из основных цереброваскулярных патологий головного мозга, является инсульт. При безусловных успехах [7], современной биологии и медицины в области изучения этого заболевания многие вопросы до сих пор остаются не выясненными.

При ишемии головного мозга развивается гипоксия и дефицит глюкозы, что сказывается на метаболических процессах [2]. Современная наука исследует проходящие при этом процессы в разных физико-химических условиях, так, например, влияние температуры [16], рассматривает реакцию разных клеточных популяций [14], и это не только на экспериментальных животных, будь то крысы [10] или мыши [14], но и медицинские данные о человеке [3].

Для лучшего понимания проходящих при инфаркте в коре головного мозга процессов исследователями разрабатывались модели ишемического повреждения, в той или иной мере модели имеют и свои достоинства и недостатки, получаемая картина в разной степени напоминает патологическую картину инфаркта мозга у человека. Одной из моделей получившей значительное распространение является фотоиндуцированный тромбоз [4, 10, 17].

В условиях, когда цереброваскулярные патологии мозга выходят на лидирующие позиции среди заболеваний человека, крайне важным являются исследования на экспериментальных животных этого типа патологий. Фокальная ишемия, вызываемая методом фотоиндуцированного тромбоза – одна из наиболее популярных, методик для воспроизведения инсульта на животных.

В данной работе используется наша модель ишемического повреждения, которая рассматривается как один из наиболее подходящих методов воспроизведения ишемической патологии малого поверхностного инфаркта мозга. Одним из

актуальнейших вопросов в рамках моделирования, остается реакция нейроглии и её отношения с нейронами. А моделирование такого повреждения головного мозга, как малый поверхностный инфаркт [3] изучено не достаточно и информация в литературе представлена скудно.

Материалы и методы

В исследовании использовались самцы мышей линии BALB/c (n=10). Животные были разделены на две группы.

Экспериментальным животным в бедренную вену вводили 1% раствор красителя Bengal Rose в дозе 100 мг/кг. В качестве источника света использовали галогеновую лампу со световодом диаметром 3 мм, который размещали на расстоянии в 1-2 мм от поверхности черепа животного, которую охлаждали физиологическим раствором в течение световой экспозиции, продолжительность которой составляла 30 минут, после чего область операционного вмешательства зашивали и обрабатывали 2% раствором йода. Фотоиндуцированный тромбоз проводился в бассейне средней мозговой артерии, изъятие мозга проводилось на 7 сутки, после чего он фиксировался в формалине. Животных умерщвляли путём смещения цервикальных позвонков. Данную процедуру проводили в соответствии с принятыми нормами обращения с животными. Мозг животных подвергали стандартной гистологической обработке спиртов и хлороформа перед заливкой в парафиновый блок.

Серии фронтальных парафиновых срезов толщиной в 10 мкм получали на санном микротоме Leica SM2000R (Германия). Их монтировали на предметные стёкла толщиной 1.1 мм (Menzel-Glaser), покрытые тонким слоем желатина (использовали 0.5% раствор желатина). Используя для расправления срезов нагревательный столик Микростат 80 (Россия), при температуре 37°C.

На фронтальных срезах головного мозга, окрашенных по Нисслю, методами морфометрии оценивали количественные показатели: плотность нейронов и общей нейроглии в слоях III и V коры головного мозга.

Используя иммуногистохимический метод, мы также выявляли клетки, содержащие специфический астроцитарный маркер, глиальный фибриллярный кислый белок – GFAP (Glial fibrillary acidic protein).

Морфометрию проводили на микроскопе Leica DMLB, оснащённом цифровой фотокамерой Leica DC-300 с разрешающей способностью в 3.2 мегапикселя, и компьютера с установленным комплектом фирменного программного обеспечения от производителя микроскопа (программа Leica Qwin).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica v.8.0. Для каждой выборки вычисляли: среднее, среднееквадратичное отклонение, стандартную ошибку среднего, медиану и квартили. Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка среднего.

Для сравнения показателей в контрольной и экспериментальной группах животных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Также вычисляли отклонение значений в процентах по сравнению с контрольной группой.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования при моделировании инфаркта в бассейне средней мозговой артерии с помощью фотоиндуцируемого тромбоза в нервной ткани коры головного мозга мышей линии BALB/C, выявили изменения как количественных характеристик нейронов, так и взаимоотношения нейронов с нейроглией.

Полученные нами результаты морфометрических характеристик в нервной ткани показали снижение размеров нейронов у экспериментальных животных в слое III, по сравнению с контролем: тел клеток на 23%, и ядер клеток на 20% (Таблица). Изменения сказываются на синтетической функции в телах нейронов и ядрах нейронов, являющихся центральным звеном клеточного обмена, которое страдает при ишемическом повреждении головного мозга, возникшим вследствие фототромбоза в бассейне средней мозговой артерии.

Результаты морфометрических изменений в слое V так же говорят о тенденциях к уменьшению размеров клеток. Тела нейронов у животных с фотоиндуцированным тромбозом были на 15% меньше, чем в контрольной группе, а ядра – на 10% меньше. Это может указывать как на меньшее повреждение ишемического воздействия на нижний этаж коры, так и возможно на большую устойчивость филогенетически более старых слоёв [19] к ишемическому воздействию.

Количественные характеристики нейронов, полученные нами у экспериментальных животных (снижение плотности нейронов по сравнению с контролем в слое III на 22 %), были связаны с ишемическим повреждением головного мозга, возникавшим вследствие фототромбоза в бассейне средней мозговой артерии. Острая ишемия головного мозга, обусловленная тромбозом сосудов различного калибра, по-видимому, могла привести к гибели нейронов, следствием которой явилось снижение плотности распределения нейронов в перифокальной зоне слоя III корковой пластинки.

Таблица

Изменение плотности клеточных популяций в слоях III и V сенсомоторной коры мышей линии BALB/c, подвергшихся фототромбозу

Изучаемые показатели	Слой коры	Контроль M±m	Опыт M±m	Отклонение в %
Плотность распределения нейронов	III	20,73±0,19	16,15±0,19 *	-22
	V	11,83±0,11	11,57±0,16	-2
Плотность распределения глии	III	8,96±0,12	12,25±0,20 *	+37
	V	10,05±0,15	12,31±0,16 *	+23
Глиальный индекс	III	0,43	0,76	+76
	V	0,85	1,06	+25

* $p < 0,05$ для показателей в экспериментальной группе животных по сравнению с контролем; % – отклонение от контроля в процентах

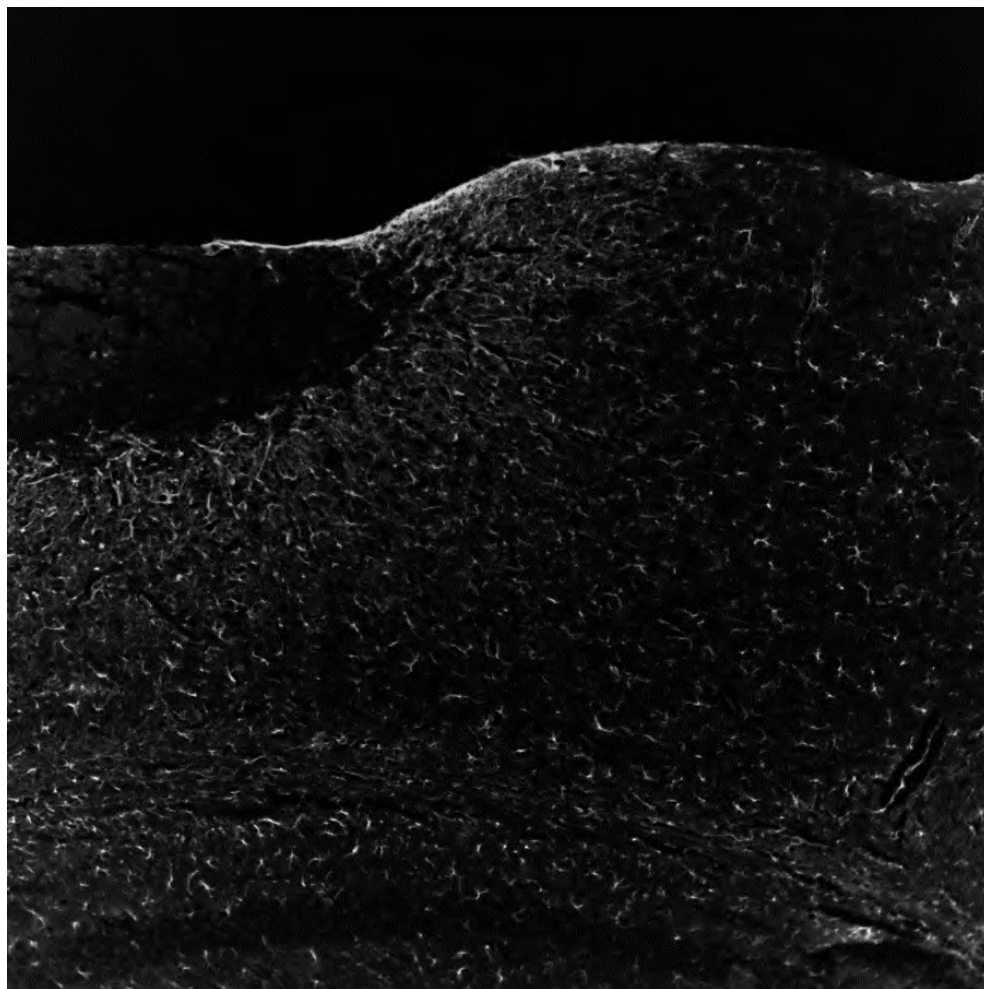


Рис. Гистологическая картина при выявлении GFAP позитивных клеток астроглии в мозге мышей линии BALB/C, подвергшихся фототромбозу. Микрофо, инвертированное изображение. ув. об $\times 10$

Проведенная работа показала, что плотность распределения глиальных элементов в перифокальной зоне слоя III, по сравнению с контролем, возросла более чем на $1/3$, что свидетельствует о повышенной реакции нейроглии на деструктивные изменения в очаге фототромбоза (рисунок).

Полученные данные согласуются с данными литературы [14], где также описан рост числа глиальных элементов в ткани мозга. В работах с тромбозом, охватывающим все слои поперечника коры, отмечался рост числа астроцитов на 6% , выявленных иммуногистохимической реакцией при окраске на выявление глиального фи-

бриллиантного кислого белка (GFAP⁺) астроцитов и увеличение на 34% общего числа глиальных клеток (выявленных методами Iba1⁺ BrdU⁺) [14]. Следует отметить, что увеличение плотности общей глии в слое III на 37 %, в нашей работе, совпадают с данными литературы. Можно предположить, что увеличение числа глиальных клеток в значительной степени связано с их пролиферацией, о чем свидетельствуют данные литературы, полученные при мечении бромдезоксигидроуридином [14], включаемым в молекулы нуклеиновых кислот при делении клеток [13].

Вместе с тем, при исследовании показателя плотности нейронов в слое V сенсомоторной коры у экспериментальных животных мы не выявили существенных различий по сравнению с контролем. Вероятно, это было связано с тем, что очаг фототромбоза, по существу, не затрагивал структуры слоя V коры.

В то же время глиоз в слое V сенсомоторной коры у подопытных животных носил более умеренный характер, чем в слое III, что отражает общие ишемические изменения [8], происходящие в коре головного мозга в результате фототромбоза.

Меньшая выраженность глиоза в слое V была, по-видимому, связана с локализацией ишемического повреждения в выше расположенных слоях коры, потому что из-за особенностей используемого метода, очаг повреждения не пронизывает весь поперечник коры, как это, например, происходит в большинстве работ, доступных по литературе [9, 11], а ограничивается верхним этажом корковой пластинки мозга животного.

Стоит отдельно отметить, что абсолютные показатели плотности распределения нейроглии в слое III ($12,25 \pm 0,20$) и слое V ($12,31 \pm 0,16$) оказались у подопытных мышей практически идентичны, и что указывает на общий, глиальный ответ всей корковой пластинки, несмотря на ишемическое повреждение с помощью фотоиндуцированного тромбоза только в верхнем этажа коры.

Следовательно, морфометрическое исследование перифокальной зоны инфаркта, моделируемого методом фотоиндуцированного тромбоза в бассейне средней мозговой артерии мышей линии BALB/c, свидетельствует как о неспецифической реакции нервной ткани в ответ на ишемическое повреждение головного мозга, так и о реализации её адаптационно-компенсаторных возможностей.

Вероятные биохимические механизмы, имеющие место при реализации данного метода, с реакциями перекисного окисления липидов и не специфического влияния на межклеточные взаимодействия и ряд внутриклеточных механизмов, могут так же вносить существенный вклад в фотоиндуцированный тромбоз, как более подходящий способ моделирования ишемического повреждения мозга человека. В реакциях с монооксидом азота, являющимся вазодилататором по механизму ингибирования препроэндотелина [1]. Последний в свою очередь является вазоконстриктором, повышающим концентрацию ионов кальция, что возможно ведет к увеличению сокращения стенок сосудов и капилляров. В реакциях перекисного окисления липидов активные формы кислорода могут влиять на концентрацию арахидоновой кислоты. Что в свою очередь приводит к влиянию на протеинкиназы, которые фосфорилируют белки, регулирующие кальциевые токи [1]. А производные арахидоновой кислоты (простагландины), так же являются вазоконстрикторами.

Выводы

Можно заключить что, в перифокальной зоне инфаркта мозга на 7-ой день после воспроизведения фототромбоза у мышей линии BALB/c наблюдается гибель нейронов и активация нейроглии: достоверная гибель нейронов регистрируется только в слое III, а активация нейроглии - как в слое III, так и в слое V, а также резко возрастает глиальный индекс (отношение глиа / нейрон) в слое III.

Литература

1. Александров Ю.И. и др. Нейрон. Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование. – ТюмГУ: Компания Мир. - 2008. - С. 93-109.
2. Беленичев И.Ф. и др. Малат-аспартатный шунт в реакциях адаптации нейронов к условиям ишемии: молекулярно-биохимические механизмы активации и регуляции // Нейрохимия. - Т. 29, №. 1. - 2012. - С. 22-28.
3. Гулевская Т.С., Евдокименко А.Н. Инфаркты головного мозга в бассейне ветвей внутренней сонной артерии при атеросклерозе // Архив Патологии. 2010. №. 5. С.12-17.
4. Романова Г.А. и др. Нейропротекторная активность пропротена на модели локального фототромбоза префронтальной коры головного мозга крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Т. 139. №. 4. 2005. С. 395-398.
5. Сергеев Д.В. и др. Новые возможности нейропротекции при ишемическом инсульте: Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 4. С. 56-63.
6. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в россии: некоторые итоги и перспективы // Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 10. С. 5-8.
7. Суслина З.А. и др. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность милдроната // Международный неврологический журнал. 2012. № 3. С. 94-98.
8. Anderson M.F. et al. Astrocytes and Stroke: Networking for Survival? // Neurochemical Research. 2003. - V. 28, No. 2. - P. 293-305.
9. Garcia J.H. et al. Progression from ischemic – injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat // American journal of pathology. 1993. - P.623–635.
10. Hea Y. et al. Neuroprotective effects of focal brain cooling on photochemically-induced cerebral infarction in rats: Analysis from a neurophysiological perspective // Brain Research. V. 1497. 2013, P. 53–60.
11. Jolkkonena J., Jokivarsib K., Laitinenb T., Gröhn O. Subacute hemorrhage and resolution of edema in Rose Bengal stroke model in rats coincides with improved sensorimotor functions // Neuroscience Letters. V. 428, Issues 2–3. 2007. - P. 99-102.
12. Katsuraa K. et al. Changes of labile metabolites during anoxia in moderately hypo- and hyperthermic rats: correlation to membrane fluxes of K⁺ // Brain Research. V. 590, Issues 1-2. 1992, P. 6-12.
13. Kee N., Sivalingam S., Boonstra R., Wojtowicz J.M. The utility of Ki-67 and BrdU as proliferative markers of adult neurogenesis // Journal of Neuroscience Methods. No.115 (1). 2002. - P. 97-105.

14. Li H. et al. Histological, cellular and behavioral assessments of stroke outcomes after photothrombosis-induced ischemia in adult mice // *BMC Neuroscience*. 2014. - P. 15:58
15. Ma J. et al. Development of Layer 1 Neurons in the Mouse Neocortex // *Cerebral Cortex*. No. 24. - P. 2604-2618.
16. Sakurazawa M. et al. Mild hypothermia enhanced the protective effect of protein therapy with transductive anti-death FNK protein using a rat focal transient cerebral ischemia model // *Brain Research*. 2012. V. 1430. P. 86-92.
17. Schroeter M., Jandra S., Stollb G. Non-invasive induction of focal cerebral ischemia in mice by photothrombosis of cortical microvessels: characterization of inflammatory responses // *Journal of Neuroscience Methods*. V. 117, Issue. 1. 2002. - P. 43-49.
18. Xiong Z. et al. Neuroprotection in Ischemia: Blocking Calcium-Permeable Acid-Sensing Ion Channels // *Cell*. 2004. V. 118, Issue 6. - P. 687-698.
19. Zecevic N., Rakic P. Development of layer I neurons in the primate cerebral cortex // *J. Neuroscience*. 2001. No. 21. - P. 5607-5619.



ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЭГ КАК ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЫСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Соболева И.В., Мокрушин А.А., Наумова Е.С.

Кафедра физиологии человека и животных Южного Федерального университета,
Ростов-на-Дону, Россия
isoboleva@sfedu.ru

В работе исследовались пространственно-временные характеристики ЭЭГ при эффективной и неэффективной мыслительной деятельности в процессе решения заданий теста Равена.

Испытуемые и методы

В исследовании приняли участие 30 студентов факультета биологических наук ЮФУ (8 юношей и 22 девушки). У всех испытуемых оценивался профиль латеральной организации (ПЛО) по показателям ведущей руки, ведущего глаза, ведущего уха и ведущей ноги.

Электрофизиологическое обследование включало регистрацию ЭЭГ от 19 стандартных отведений на аппаратно-программном комплексе ЭНЦЕФАЛАН-131М. Исследование включало запись фоновой ЭЭГ в состоянии фон ГЗ и ГО, а также в процессе решения 16 заданий теста Равена разного уровня сложности. Анализ спектров мощности ЭЭГ в диапазонах частот дельта1, дельта2, тета, альфа, бета1 и бета2 проводился в пакете программ СТАТИСТИКА6. Сравнивались усредненные показатели спектров мощности в исследуемых диапазонах частот у студентов с показателями качества мыслительной деятельности, оцениваемой по количеству правильно решенных заданий теста Равена, выше и ниже среднего по группе с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Предварительное исследование профиля латеральной организации (ПЛО) мозга показало, что половина студентов с низкими показателями качества мыслительной



деятельности (КД) по результатам решения заданий теста Равена имели правый ПЛО и только один студент – левый ПЛО, а остальные – смешанный ПЛО (рис. 1Б).

Среди студентов с показателями КД выше средних по группе только 3 студента (16,7%) имели правый ПЛО, 4 студента – левый ПЛО (22,2%) и остальные – смешанный ПЛО (рис. 1А). 7 студентов этой группы имели ведущий левый глаз, в то время как среди студентов с низким КД – только двое были левоглазыми.

Таким образом, результаты психофизиологического обследования свидетельствуют, что студенты с левым и смешанным типом ПЛО успешнее справляются с решением теста Равена, чем их сверстники с правым ПЛО.

Показатели спектров мощности ЭЭГ (СМ ЭЭГ) при эффективной мыслительной деятельности (правильные ответы - Равен+) статистически достоверно различались в исследуемых частотных диапазонах у лиц с высокими и низкими показателями ее качества: у студентов с КД выше средних значений мощность медленных частотных диапазонов ЭЭГ была меньше, чем у их сверстников с низкими показателями КД, а мощность бета-диапазона частот ЭЭГ была достоверно выше у студентов с высокими показателями мыслительной деятельности по сравнению со студентами с низкими ее показателями (рис. 2).

При неэффективной мыслительной деятельности, когда испытуемый не мог найти правильного решения тестового задания (Равен), в низкочастотных диапазонах эти различия сохранялись, а в бета-диапазоне частот ЭЭГ – нивелировались.

Таким образом, у студентов с высокими показателями качества мыслительной деятельности при решении теста Равена мощность медленных частотных диапазонов ЭЭГ была меньше, чем у их сверстников с показателями ниже среднего по группе независимо от эффективности мыслительной деятельности, что, по-видимому, указывает на разный уровень психоэмоционального напряжения в процессе решения тестовых заданий у этих групп студентов. Уровень психоэмоцио-

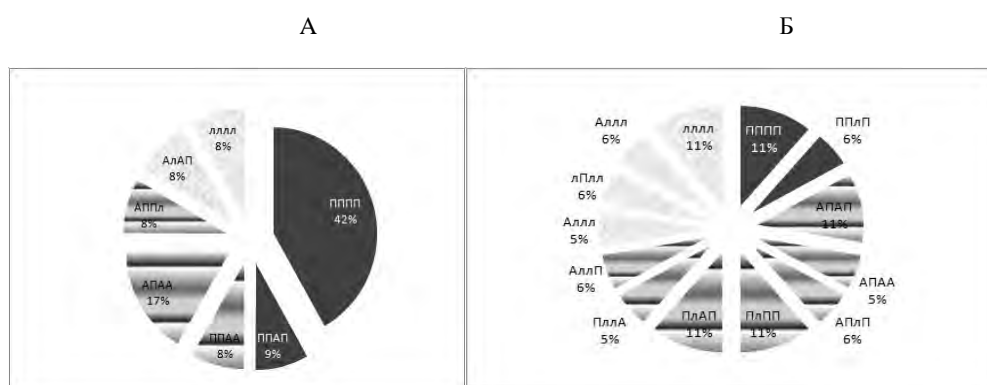


Рис. 1. Доля студентов с различным ПЛО среди лиц с высокими (А) и низкими (Б) показателями эффективности мыслительной деятельности при решении теста Равена.

Буквами обозначены варианты ПЛО (ведущие рука, глаз, ухо, нога; п – правые, л – левые, А – амбидекстральные признаки)

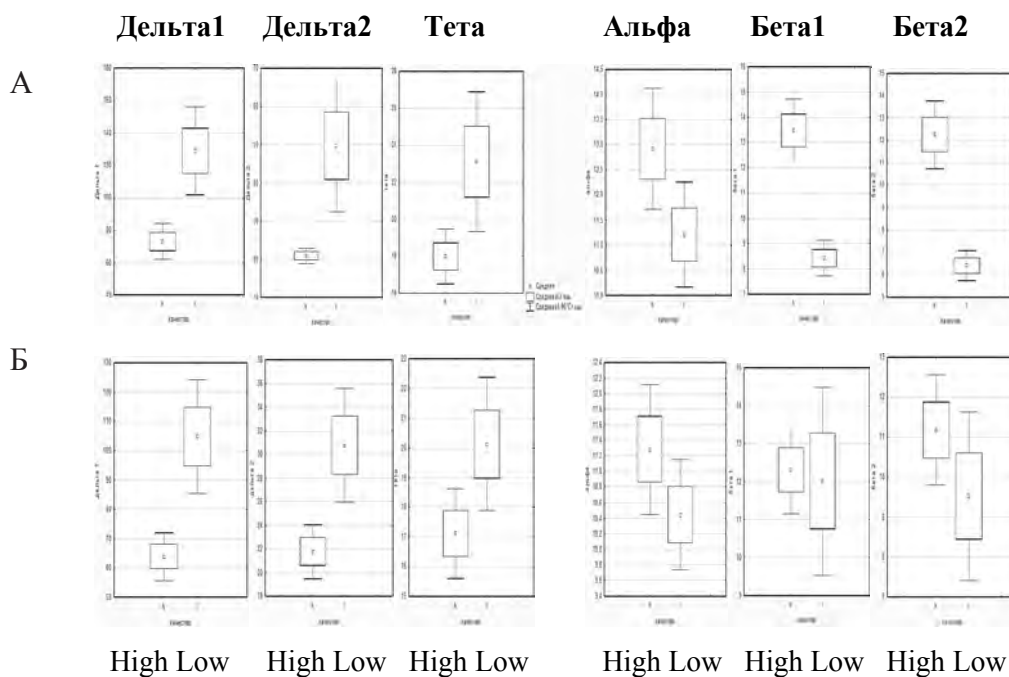


Рис. 2. Усредненные показатели спектров мощности ЭЭГ в исследуемых диапазонах частот ЭЭГ у студентов с числом правильных решений заданий теста Равена выше (high) и ниже (low) среднего по группе при эффективной (А) и неэффективной (Б) мыслительной деятельности

нального напряжения студентов с показателями КД выше среднегрупповых в процессе решения тестовых заданий был ниже, чем у их сверстников с показателями КД ниже среднегрупповых значений. То есть показатели спектральной мощности в медленноволновых частотных диапазонах ЭЭГ могут служить предикторами высокого качества зрительно-образной мыслительной деятельности студентов.

При правильном ответе уровень корковой активации у студентов с высокими показателями эффективности мыслительной деятельности был достоверно выше, чем у студентов с низкими показателями, о чем свидетельствует более высокая мощность бета-диапазона частот ЭЭГ а при неправильном ответе – различия отсутствовали.

Анализ межполушарных различий спектров мощности ЭЭГ у студентов с правым, смешанным и левым ПЛЮ мозга методами непараметрической статистики (критерий Вилкоксона) показал, что у студентов с правым ПЛЮ при правильном решении теста наблюдалась левополушарная асимметрия ЭЭГ в дельта2-диапазоне частот, о чем свидетельствовали отрицательные значения критерия Вилкоксона ($Z=-2,52$, $P<0,01$).

При неправильном решении теста значения критерия Вилкоксона для СМ ЭЭГ в дельта2-диапазоне частот ЭЭГ принимали положительные значения ($Z=2,64$,

$P < 0,01$), что свидетельствовало о правополушарном доминировании мозга в этом частотном диапазоне.

То есть у правшей в процессе решения теста Равена происходила смена левополушарного доминирования мозга при правильном ответе на правополушарное доминирование при неправильном ответе.

У студентов со смешанным и левым типом доминирования полушарий левополушарное доминирование в тета-диапазоне частот ЭЭГ при эффективной мыслительной деятельности ($Z = -2,77$, $P < 0,01$ и $Z = -2,26$, $P < 0,02$) сменялось симметризацией биоэлектрической активности мозговых полушарий при неправильном ответе, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных межполушарных различий СМ ЭЭГ.

Выводы

1. Показано, что смешанный тип ПЛЮ мозга и ведущий левый глаз являются благоприятными прогностическими признаком успешной зрительно-образной мыслительной деятельности здоровых испытуемых, что ранее отмечалось в работе В.А. Москвина [2].

2. В психофизиологических исследованиях показано, что наиболее высокие показатели интеллекта, качества и произвольного регулирования интеллектуальной деятельности характерны для лиц со смешанным и парциальными типами доминирования мозговых полушарий [1, 3]. Электрофизиологически это может быть связано с более высоким уровнем активационных процессов в мозге, обеспечивающих эффективность зрительно-образной мыслительной деятельности и левополушарной асимметрией мощности дельта- и тета-активности, которая наблюдалась при правильных ответах при решении заданий теста Равена у всех испытуемых независимо от ПЛЮ. Напротив, при ошибочных ответах у студентов с правым ПЛЮ имела место правополушарная асимметрия СМ ЭЭГ в диапазоне тета-частот, в то время как у лиц со смешанным и левым ПЛЮ отмечалась симметрия во всех исследуемых диапазонах частот ЭЭГ. Таким образом, межполушарная асимметрия СМ ЭЭГ в медленно-частотных диапазонах ЭЭГ может служить индикатором эффективности зрительно-образной мыслительной деятельности. Возможность использования асимметрии ЭЭГ в качестве предиктора эффективности деятельности отмечается также в работе К. Nash et. al. [4].

Литература

1. Кураев Г.А., Соболева И.В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга и проблемы валеологии // Валеология. – 1996. – №2. – С.29-31.
2. Москвин В.А. Межполушарные отношения и проблема индивидуальных различий. – М.: Изд-во МГУ. – 2002. – 283 с.
3. Bryden M.P. Laterality: Functional asymmetry in the intact brain. Academic Press (New York). – 1982. – 319 с.
4. Nash K., Inzlicht M., McGregor. Approach-related left prefrontal EEG asymmetry predict muted- related negativity // Biological psychology. – 2012. – 91. – P. 96-102.



МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА СИНДРОМОСХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ В НЕЙРОРАДИОБИОЛОГИИ

Соколов Д.А., Ильичева В.Н., Насонова Н.А., Спицин В.В.

ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия
им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия
sokolov_d@rambler.ru

Введение

Современная экологическая нейроморфология пополняет свое содержание новыми данными об изменении структур нервной системы при действии различных факторов окружающей среды. Эти многочисленные факторы, воздействующие на живой организм, носят в основном антропогенную природу и возникают в результате научно-производственной и хозяйственной деятельности человека.

Среди антропогенных факторов, обладающих наибольшим биотропным эквивалентом, особое место занимает ионизирующее излучение. В настоящее время скопилось достаточное количество данных о морфологической реакции элементов центральной нервной системы в ответ на различные экспериментальные воздействия [10, 13], в том числе и ионизирующую радиацию. Однако, эти сведения, несмотря на свою многочисленность, достаточно противоречивы, несистематизированы, охватывают лишь некоторые отделы ЦНС. Фактический материал по радиобиологии ограничен исследованиями на животных и косвенной оценкой работоспособности по данным клинических наблюдений облученных людей [5, 6, 4, 7]. В работах, посвященных исследованию действия ионизирующего излучения, для оценки эмоциональной сферы, памяти, адаптации к окружающей среде используются новые теоретические подходы, в частности, поиск имитационных моделей лучевых симптомов и синдромов. Несомненный интерес представляет направление по моделированию (имитации) симптомов и синдромов первичной лучевой реакции и ранней преходящей недееспособности с помощью физических и фармакологических средств на основе концепции синдромосходных состояний [1, 8, 6]. Ее методологическая основа состоит в наличии общих закономерностей реагирования систем организма на различные экстремальные факторы; при этом учитывается принцип неспецифичности синдромов: стандартные реакции организма на различные воздействия.



В качестве одного из факторов, которые применяются для моделирования поведения человека после сублетального или летального ионизирующего облучения, в настоящее время широко используется этиловый спирт в пороговой и транквилизирующей дозах. Известно, что одним из отделов ЦНС, функция которого определяет характер, поведение и уровень работоспособности, проявляясь в формировании целенаправленных двигательных реакций, памяти и эмоциональной сферы является древняя кора головного мозга.

Тем не менее, несмотря на то, что в литературе имеются данные о гистоморфологических изменениях в ЦНС, наблюдающихся при действии различных доз алкоголя и ионизирующего излучения, характер структурно-функциональных изменений нейроцитов древней коры головного мозга в условиях летального γ -облучения и алкогольной интоксикации изучен недостаточно полно. В то же время, в доступных публикациях отсутствуют сведения о нейроморфологической основе синдромосходных неврологических состояний, развивающихся под влиянием названных выше факторов.

Цель работы - исследование проявлений неврологических синдромосходных состояний, возникающих при моделировании поведения человека после сублетального или летального ионизирующего облучения и действии различных доз алкоголя.

Материалы и методы

Планирование и проведение эксперимента осуществлялось на базе Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ (г. Москва). Для имитации синдромосходного с γ -облучением неврологического статуса использован этанол, доза которого рассчитывалась эквивалентно изменениям поведенческих реакция (1,5 г/кг) и ранних неврологических нарушений (2,25 г/кг). Эксперимент проведен на 550 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 180–200 г, которые находились в условиях обычного виварного содержания.

Для исследования сформировано 4 экспериментальных группы животных. I группу биологического контроля составили интактные животные. Крысы II группы подвергались облучению γ -квантами ^{60}Co (1,25 МэВ) на установке «Хизатрон» (Чехия) в кранио-каудальном направлении; предварительно они фиксировались в пеналах из оргстекла. Доза облучения составила 87,5 Гр; мощность дозы – 0,86 Гр/мин. В III и IV группах животным с соблюдением правил асептики производилось однократное внутрибрюшинное введение 15,0%-ного раствора этилового спирта в дозах 1,5 г/кг и 2,25 г/кг соответственно.

Объектом исследования служила пириформная зона древней коры головного мозга. Выбор участков мозга для изучения осуществлялся при помощи цитоархитектонических карт [9]. Животных забивали декапитацией в зимний период, в одно и тоже время суток через 3, 10, 17, 35, 60, 150, 300 и 600 мин после действия. Часть кусочков головного мозга крысы объединяли в комбинированные блоки, замораживали в твердой углекислоте, упакованными в алюминиевую

фольгу. Из замороженных блоков в камере криостата готовили срезы толщиной 5–6 мкм. На криостатных срезах выявляли содержание рибонуклеиновой кислоты, дегидрогеназ: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), алкогольдегидрогеназы (АлДГ), а также щелочной фосфомоноэстеразы (ЩФ).

Выявление активности ферментов-«маркеров» цикла лимонной кислоты – СДГ и гликолиза – ЛДГ проводили тетразолийредуктазными методиками с использованием соответствующего субстрата и соли «нитро-СТ» в модификации Нахласа [12]. Активность фермента-«маркера» пентозо-фосфатного пути превращения глюкозы – Г-6-ФДГ выявляли по методике [2]; Активность АлДГ, катализирующей биологическое преобразование этилового спирта, определяли по [14]. Исследование активности ЩФ – «маркера» эндотелиального транспорта – проводили, используя реакции азосочетания с α -нафтилфосфатом и прочным синим РР [2, 3], после стабилизации мембран при температуре +4°C в смеси равных объемов ацетона и хлороформа [3].

Величину активности ферментов (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ, АлДГ) в нейронах древней коры определяли по величине экстинции с помощью системы «Микротелс-4».

Количественные данные обрабатывались статистически с помощью пакета программ «STADIA-IBM» РС-АТ 386 ДХ на базе ЦНИЛ ВГМА. При этом учитывали характер закона распределения параметров: в условиях нормального распределения выборки для оценки вероятности различий использовали критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

В раннем пострадиационном периоде изменение активности СДГ, с одной стороны, и ЛДГ, Г-6-ФДГ, АлДГ и ЩФ – с другой, характеризуются выраженной противоположной направленностью. Так, снижение активности СДГ ($0,02260 \pm 0,055$) ($P < 0,001$), наблюдающееся через 3 мин, сочетается с повышением активности других исследованных ферментов: ЛДГ ($0,052 \pm 0,002$) ($P < 0,001$), Г-6-ФДГ ($0,02792 \pm 0,00129$) ($P < 0,001$), АлДГ ($0,0296 \pm 0,0016$) ($P < 0,001$) и ЩФ ($3,63 \pm 0,37$) ($P < 0,001$). В то же время возрастание через 1 ч после облучения активности СДГ ($0,04123 \pm 0,00109$) ($P < 0,001$) сопровождается одновременным понижением каталитической активности ЛДГ ($0,028 \pm 0,001$) ($P < 0,001$), Г-6-ФДГ ($0,01491 \pm 0,006$) ($P < 0,001$), АлДГ ($0,017 \pm 0,006$) и ЩФ ($2,17 \pm 0,14$) ($P < 0,001$). Динамика изменения активности дегидрогеназ, катализирующих реакции биоэнергетического обмена в нейронах древней коры, свидетельствуют о том, что в раннем пострадиационном периоде, через 3 мин после облучения, дефицит аэробного метаболизма в цикле лимонной кислоты (снижение активности СДГ) компенсируется повышением активности ключевых ферментов гликолиза (ЛДГ) и пентозофосфатного пути превращения глюкозы (Г-6-ФДГ). Спустя 1 час, стимуляция энергопродукции в цикле Кребса (повышение активности СДГ) приводит к угнетению анаэробных

путей извлечения энергии (снижение активности (ЛДГ и Г-6-ФДГ). Одновременно в нейронах древней коры происходит активация реакций превращения этанола и транспортной функции эндотелия коры (3-я мин, повышение активности АлДГ и ЩФ соответственно) с последующим ингибированием названных процессов (60-я мин, снижение активности АлДГ и ЩФ).

Алкоголь в транквилизирующей дозе достоверно вызывал в нервных клетках древней коры, спустя 3 мин после введения, снижение активности СДГ ($0,02524 \pm 0,00155$) ($P < 0,001$), сменяющееся через 60 мин тенденцией к ее повышению. Кроме того выраженное увеличение активности ЛДГ ($0,042 \pm 0,001$) ($P < 0,001$) через 60 мин после введения алкоголя сочеталось с возрастанием активности Г-6-ФДГ ($0,02108 \pm 0,00112$) ($P < 0,001$) значительно превышающей исходный уровень во все сроки наблюдения. Таким образом, этанол в дозе 2,25 г/кг вызывал активизацию анаэробного энергообеспечения нейроцитов древней коры как за счет интенсификации гликолиза, так и вследствие раннего повышенного вовлечения в биоэнергетический метаболизм пентозо-фосфатного пути превращения глюкозы. Повышение активности АлДГ ($0,0398 \pm 0,0016$) ($P < 0,001$), наблюдающееся в течение часа после введения алкоголя, способствует активации в нейронах древней коры катаболизма этилового спирта. Напротив, снижение активности ЩФ ($2,67 \pm 0,13$) ($P < 0,001$) в эндотелии капилляров палеокортекса, наступающее к 60-й мин, является в определенной мере гистохимическим критерием ограничения транспортной функции ГЭБ.

Под влиянием алкоголя в дозе 1,5 г/кг в нейронах палеокортекса через 3 мин после введения показатели активности всех изученных ферментов обнаруживали тенденцию к незначительному повышению. К 60-й мин активность СДГ ($0,03547 \pm 0,00122$) существенно не изменялась по сравнению с контролем, в то время как активность ЛДГ ($0,035 \pm 0,001$) ($P < 0,001$) и Г-6-ФДГ ($0,02108 \pm 0,00112$) ($P < 0,001$) достоверно повышалась.

Результаты гистохимического исследования позволяют заключить, что окислительно-восстановительные реакции в цикле лимонной кислоты оказываются сопряженными с повышенной активностью анаэробных путей биоэнергетического обмена: гликолиза и пентозо-фосфатного шунта. В то же время спустя 60 мин после воздействия активация уровня катаболизма винного спирта (повышение активности АлДГ – $0,0252 \pm 0,0009$) ($P < 0,001$) сочетается с угнетением функции трансапиллярного обмена (снижение активности ЩФ – $2,85 \pm 0,04$) ($P < 0,001$).

Выводы

К адекватным проявлениям неврологических синдромосходных состояний, возникающих при нарушении функций древней коры через 3 мин после действия γ -облучения в дозе 87,5 Гр и этанола в дозе 2,25 г/кг, относятся обнаруживаемые в палеокортексе в этот период однотипные изменения активности ключевого фермента цикла Кребса, повышение активности ферментов-«маркеров» пентозофосфатного пути превращения углеводов (Г-6-ФДГ) и катаболизма этанола (АлДГ).

Литература

1. Арлащенко Н. И., Погосов А. Ю. Экспериментальная модель для объективной оценки степени проявления первичной реакции на облучение у кроликов // Известия АН СССР. Сер. биол. – 1984. – № 3. – С. 428-432.
2. Берстон М. Гистохимия ферментов. – М.: Мир. – 1965. – 464 с.
3. Быков Э.Г. Способ повышения качества микропрепаратов после постановки реакции азосочетания в цитохимии гидролаз: Рацпредложение. – Воронеж: ВГМИ. – 1989. – № 1129.
4. Гайдамакин Н.А., Ушаков И.Б. Состояние синапсов коры больших полушарий головного мозга при гамма-облучении // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1988. – Т. 88, № 7. – С. 11-16.
5. Григорьев Ю.Г. Космическая радиобиология. – М.: Энергоатомиздат. – 1982. – 176 с.
6. Давыдов Б.И., Ушаков И.Б. Ионизирующее излучение и мозг: поведенческие и структурно-функциональные паттерны. – М.: ВИНТИ. – 1987. – 336 с.
7. Давыдов Б.И., Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационное поражение головного мозга. – М.: Энергоатомиздат. – 1991. – 240 с.
8. Даренская Н.Г., Григорьев А.Ю., Кузнецова С.С. Общность реакции организма на воздействия различных физических факторов и ионизирующего излучения как основа для прогнозирования радиочувствительности организма // Радиация и организм. Комбинированное действие ионизирующей радиации и других физических факторов среды. – Обнинск. – 1984. – С. 28-31.
9. Курепина М.М. Мозг животных. – М.: Наука. – 1981. – 148 с.
10. Мыщик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Ларионов П.М. Возможности морфометрической характеристики синапсов неокортекса человека при иммуногистохимической верификации // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118, № 3. – С. 66-69.
11. Петрухин В.Г., Гайдамакин Н.А. Методика комбинированных тканевых блоков для сравнительного патоморфологического изучения радиационной патологии // Радиационные аспекты реактивности организма в связи с космическим полетом. Серия: Проблемы космической биологии. – 1971. – Т. 14. – М.: Наука. – С. 369-378.
12. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. – М.: Мир. – 1962. – 962 с.
13. Сергеев А. В., Мыщик А. В., Акулинин В. А., Степанов С. С. Морфофункциональная характеристика возбуждающих и тормозных нейронов лобной коры большого мозга человека при хронической ишемии // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 37-45.
14. Karnovsky M.J., Roots L. A «direct-coloring» thiocholine method for choline esterase // J. Histochem. Cytochem. – 1964. – V. 12. – P. 219-221.

ДОЗОЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕЙРОТЕНЗИНА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА МОЗГА

Ставровская А.В., Ямицкова Н.Г., Ольшанский А.С., Мирошниченко Е.В.
ФГБУ НЦН РАМН,
Москва, Россия
alla_stav@mail.ru

Введение

Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии – пептидергической, или нейротрофной терапии нейродегенеративных патологий.

Однако до сих пор роль нейропептидов и значение пептидергических механизмов в развитии нейродегенеративных заболеваний изучена недостаточно. Известно, что повреждение периферических нервов и нервных окончаний, развивающееся при нейродегенерации, вызывает значительные изменения в экспрессии нейропептидов. Обычно нейропептиды взаимодействуют с рецепторами посредством связывания с G-белком. Тогда как медиаторы воздействуют на возбудимость других нейронов либо деполяризуя, либо гиперполяризуя их, нейропептиды обладают более широким спектром действия: они могут влиять на генную экспрессию, местный кровоток, образование синапсов и морфологию клеток нейроглии. Кроме того, в отличие от нейромедиаторов, они обладают продолжительным действием.

Регуляторные пептиды осуществляют контроль за запуском генетических программ апоптоза, антиапоптозной защиты, усиления нейротрофического обеспечения. Такие регуляторные (модуляторные) влияния способствуют слаженной работе сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс. Нейропептиды имеют несколько групп связывания, предназначенных для разных клеточных рецепторов - это объясняет их полифункциональность. Физиологическая активность нейропептидов во много раз превышает действие непептидных соединений, обеспечивая функциональную пластичность мозга. Одним из таких нейропептидов является регуляторный пептид нейротензин.

Полученные в нашей лаборатории результаты [4] свидетельствуют о положительном влиянии микроинъекций нейротензина в образования нигростриатной системы на двигательную активность и эмоциональное состояние крыс с патологией дофаминергических структур мозга. Наиболее высокие концентрации нейротензина выявлены в областях, связанных с дофаминергическими проекциями, в частности, в хвостатом ядре, прилежащем ядре, вентральной области покрышки и чёрной субстанции [9]. Известно, что прилежащее ядро является ключевым местом взаимодействия мотивационных и эмоциональных сигналов, получаемых из префронтальной коры, миндалины и гиппокампа для обеспечения адаптивных поведенческих ответов.

Целью данной работы было исследование нарушений эмоционального состояния животных с нейротоксическим повреждением прилежащего ядра мозга и выявление возможностей их коррекции с помощью микроинъекций нейротензина в черную субстанцию.

Материалы и методы

Работу проводили на белых крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г, которые содержались в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, а также естественном чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Повреждение дофаминергических структур прилежащих ядер осуществляли с помощью унилатерального локального введения в это образование селективного нейротоксина – 6-гидроксидофамина в дозе 9 мкг в 0.6 мкл 0,05% раствора аскорбиновой кислоты. Ложнооперированным крысам вводили физиологический раствор в том же объеме. Наблюдали развитие эффекта в течение 3 недель после операции.

Для микроинъекций нейротензина крысам вживляли металлические направляющие канюли билатерально в черную субстанцию мозга. Использовали следующие стереотаксические координаты [15] от брегмы, средней линии и от черепа соответственно: черная субстанция - 4.8, 2.2, 8.0, прилежащие ядра - 1.5, 1.5, 7.0. Канюли фиксировались на черепе с помощью двух винтов и стоматологического акрила. Хирургическую операцию проводили под анестезией с помощью внутрибрюшинного введения нембутала (40 мг/кг) и бензодиазепаина (5 мг/кг).

В работе использовали поведенческие методы, позволяющие оценить уровень тревожности [14]: метод выработки и воспроизведения пассивных оборонительных реакций, метод приподнятого крестообразного лабиринта, определения двигательной активности в «открытом поле». При определении влияния внутримозговых микроинъекций нейротензина на выработку реакций пассивного избегания пептид вводили за 15 мин до предъявления электрического раздражения. Процедура эксперимента была следующей: в черную субстанцию билатерально вводили 2.5 или 0.25 мкг нейротензина в 1.0 мкл физиологического раствора. Контрольным животным вводили только физиологический раствор в том же объеме. Для микроинъекций использовали металлическую иглу, выступающую на 1 мм

из кончика направляющей канюли и соединенную переходной трубкой с микрошприцем. Инъекцию осуществляли вручную со скоростью 0.5 мкл/мин. Иглу оставляли в направляющей канюле в течение 2 мин, а затем ее удаляли и заменяли металлическим мандреном.

Эффективность пассивного оборонительного поведения оценивали по величине латентного периода перехода крыс из ярко освещенной камеры в темную камеру, в которой животные накануне получали сильное электрическое раздражение (2 мА, 3 с). Если крысы в течение 3 мин не заходили в темную камеру, их возвращали в клетку. Тестирование поведения повторяли через 1, 3, 7 и 14 суток. Сразу после болевого раздражения и при тестировании условных реакций проводили тестирование двигательной активности крыс в «открытом поле». Учитывали число пересеченных квадратов в течение 3 мин. После первого тестирования условного рефлекса крыс помещали в приподнятый крестообразный лабиринт. В лабиринте крыс сажали в центр и в течение 3 мин учитывали латентные периоды и время пребывания животных в рукавах лабиринта. Регистрацию поведения осуществляли с помощью веб-камеры, анализ поведения проводили с использованием программы Any-maze.

После окончания поведенческих экспериментов проводили морфологический контроль положения кончиков канюль в мозге крыс на срезах, окрашенных по Нисслию (рис. 1). При статистической обработке данных поведенческих экспериментов использовали непараметрический метод Вилкоксона (Манна-Уитни). Различия считались достоверными при $p \leq 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Микроинъекции нейротензина нарушали воспроизведение реакции пассивного избегания у крыс с нейротоксическим повреждением прилежащих ядер мозга. Эти нарушения носили дозозависимый характер. В то время как у контрольных животных, начиная с 3-х суток после болевого раздражения, уменьшался латентный период захода в темный отсек камеры, введение нейротензина в дозе 0.25 мкг

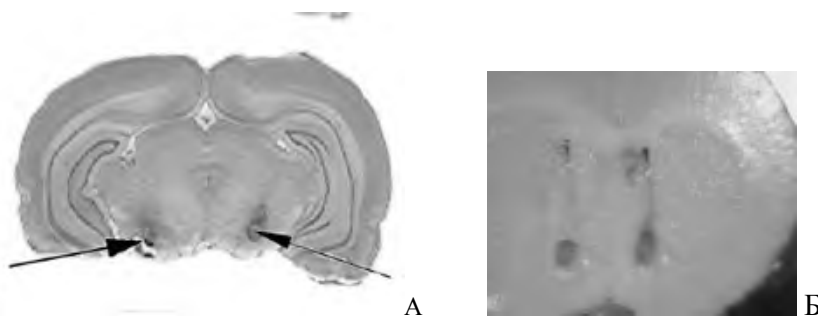


Рис. 1. Морфологический контроль положения кончиков канюль (показано стрелкой) в черной субстанции (А) и прилежащем ядре (Б) мозга

в черную субстанцию вызывало стойкую условную реакцию пассивного избегания, сохраняющуюся на протяжении нескольких дней. Это заключалось в том, что крысы либо не заходили в темный отсек камеры из освещенного отсека, либо заходили, но с большим латентным периодом на протяжении всех дней наблюдения (рис. 2). Введение нейротензина в дозе 2.5 мкг ослабляло воспроизведение реакций, что выражалось в значительном сокращении латентных периодов заходов в темный отсек и снижении его до уровня фоновых значений.

Болевое раздражение также вызывало угнетение двигательной активности контрольных крыс в открытом поле, однако восстановление уровня горизонтальной активности происходило достаточно быстро (рис. 3). Микроинъекции нейротензина оказывали следующий эффект на изменение двигательной активности: при введении нейротензина в дозе 0.25 мкг в черную субстанцию мозга двигательная активность значительно снижалась после болевого воздействия, а при введении нейротензина в дозе 2.5 мкг уровень двигательной активности изменялся весьма незначительно. Кроме этого, наряду с ослаблением реакций пассивного избегания действие нейротензина в дозе 2.5 мкг сопровождалось ослаблением угнетающего влияния болевой стимуляции на двигательную активность в день стимуляции и способствовало сохранению высокого уровня двигательной активности с последующие дни тестирования (рис. 3). Усиление реакций пассивного избегания при

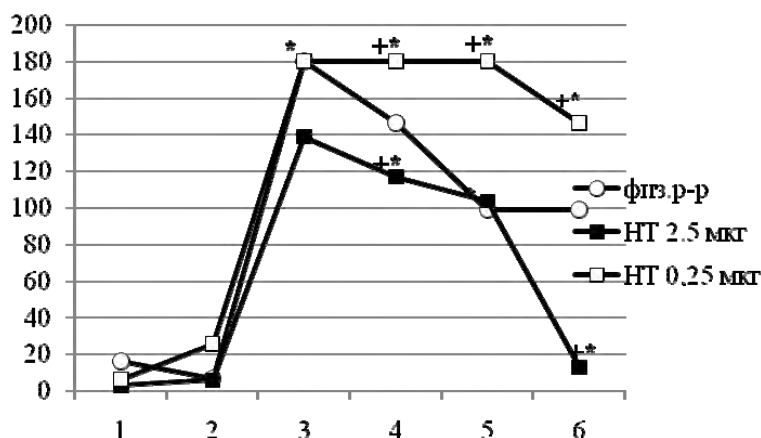


Рис. 2. Влияние микроинъекций нейротензина в черную субстанцию мозга на воспроизведение условных реакций пассивного избегания у крыс с нейротоксическим повреждением прилежащего ядра мозга.

По вертикали: средние значения величины латентного периода (с) захода крыс в темный отсек установки; по горизонтали: 1 – величина латентного периода захода в темный отсек камеры во время приучения, 2 – тоже в день предъявления болевого раздражения после процедуры микроинъекции в черную субстанцию; 3, 4, 5 и 6 – через 1, 3, 7 и 14 суток после предъявления болевого раздражения соответственно. + достоверные различия с фоном, *достоверные различия между группами при $p \leq 0.05$

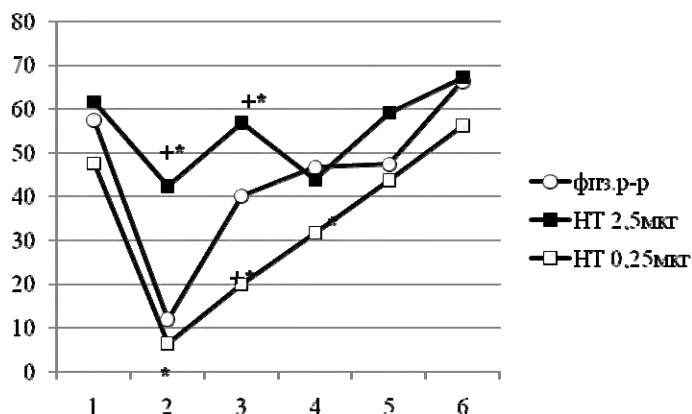


Рис. 3. Влияние микроинъекций нейротензина в черную субстанцию мозга на горизонтальную двигательную активность в открытом поле крыс с нейротоксическим повреждением прилежащего ядра мозга.

По вертикали: число пересеченных квадратов за 3 мин; по горизонтали: 1 – во время приучения, 2 – через 20 мин после процедуры микроинъекции и сразу после предъявления болевого раздражения; 3, 4, 5 и 6 – через 1, 3, 7 и 14 суток после предъявления болевого раздражения. Остальные обозначения, как на рис. 2

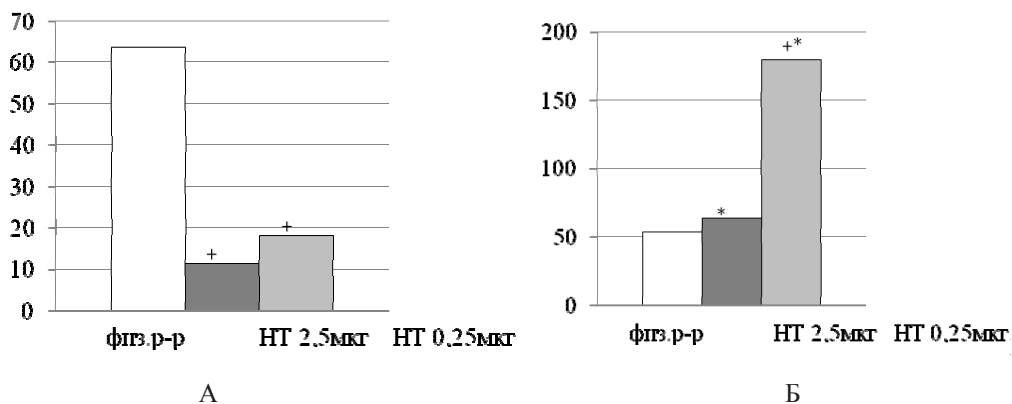


Рис. 4. Латентный период первого захода в закрытые рукава (А) и открытые рукава (Б); по вертикали: время в сек; + достоверные различия с фоном, *достоверные различия между группами при $p \leq 0.05$

введении нейротензина в дозе 0.25 мкг сопровождалось не только резким снижением двигательной активности сразу после нанесения болевого раздражения, но и более медленным восстановлением ее до исходного уровня.

Подобным образом микроинъекции разных доз нейротензина изменяли поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте. Так, введение нейротен-

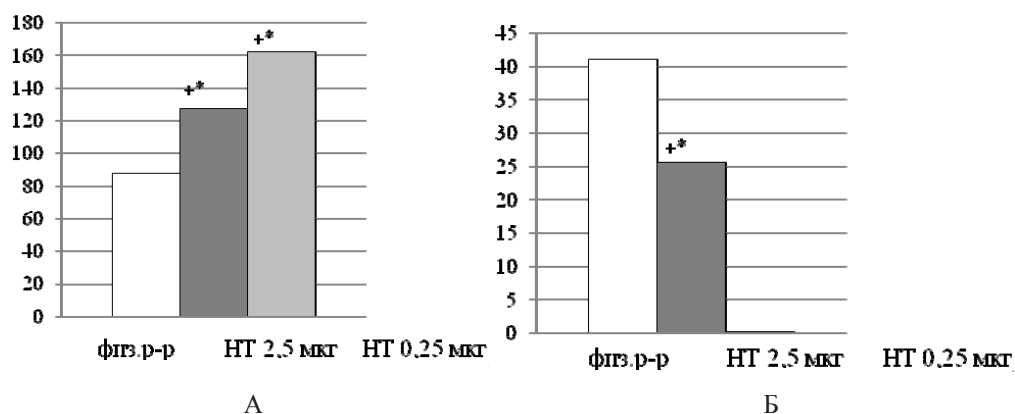


Рис. 5. Время пребывания в закрытых руках (А) и в открытых руках (Б). Остальные обозначения, как на рис. 4

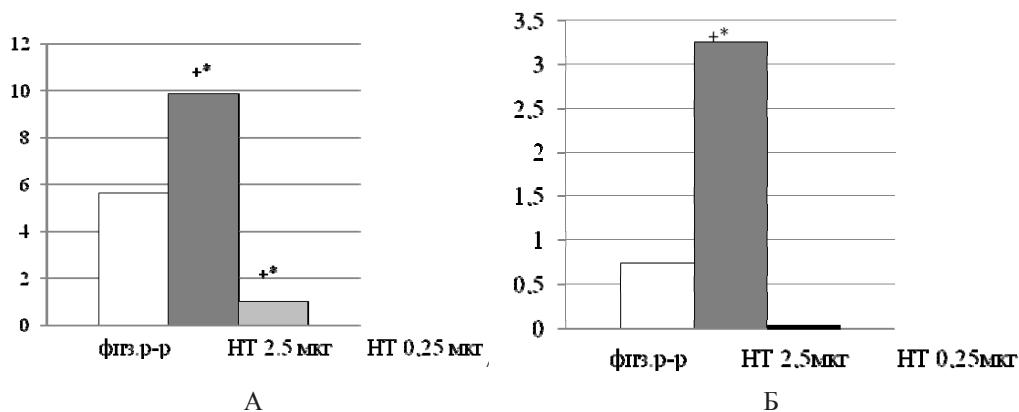


Рис. 6 Двигательная активность (А) и число выглядываний (Б) из закрытого рукава лабиринта. По вертикали: (А) условные единицы (1ед.=50см). Остальные обозначения как на рис. 4

зина в дозе 2.5мкг приводило к уменьшению латентного периода захода и увеличению времени пребывания в ЗР лабиринта, однако латентный период первого захода в ОР не увеличивался по сравнению с контрольными крысами. Кроме того, у таких крыс значительно увеличивалась двигательная активность в руках лабиринта и число выглядываний из ЗР.

Введение меньшей дозы также вызывало уменьшение латентного периода первого захода в ЗР и увеличение времени пребывания в них, но эти изменения носили более выраженный характер, чем при дозе 2.5мкг. Кроме того, у таких животных латентный период выхода в ОР достигал максимальных значений, а двигательная активность и число выглядываний были минимальными. На рис. 4, 5 и 6 показано влияние микроинъекций нейротензина в черную субстанцию мозга на

поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте после первого тестирования условных реакций избегания на фоне нейротоксического повреждения прилежащего ядра мозга.

Заключение

В соответствии с данными литературы, нарушение условных реакций пассивного избегания объясняется нарушениями механизмов памяти [6]. Хорошо известна роль ДА системы в механизмах памяти [12]. Об этом свидетельствует тот факт, что активация постсинаптических дофаминовых D2 рецепторов селективным агонистом квинпиолом приводила к стабилизации воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания [2]. Ослабление активности дофаминергической системы с помощью нейрофармакологического воздействия на пресинаптические дофаминовые D2 рецепторы вызывало ухудшение выработки условного рефлекса пассивного избегания с последующим ускорением его угашения [3, 13]. Эти эффекты могли различаться у агрессивных и субмиссивных животных.

Вместе с тем известно, что воспроизведение реакций пассивного избегания тесным образом зависит от эмоционального состояния животного и, в частности, от уровня тревожности [1]. Показано, что высокотревожные крысы характеризуются отсутствием угашения этих реакций, а для низкотревожных, наоборот, характерно нарушение их воспроизведения. Исходя из этих данных, обнаруженное в недавней работе [5] на фоне действия резерпина нарушение реакций избегания может быть связано с ослабленным уровнем тревожности крыс. Введение нейротензина в дозе 0.25 мкг в прилежащее ядро мозга таким животным приводило к восстановлению воспроизведения реакций условного рефлекса, что по-видимому связано с усилением тревожности.

В настоящей работе было показано, что введение разных доз нейротензина в черную субстанцию мозга крыс с нейротоксическим повреждением прилежащего ядра приводило к разнонаправленным эффектам. Введение 0.25мкг нейротензина препятствовало угашению реакций пассивного избегания, усиливало угнетающее последствие болевой стимуляции на двигательную активность крыс в «открытом поле» и затормаживало поведенческую активность крыс в приподнятом крестообразном лабиринте, что позволяет сделать предположение о нейролептическом действии данной дозы. Введение 2.5мкг нейротензина, напротив, нарушало воспроизведение реакций пассивного избегания, значительно уменьшало угнетающее последствие болевой стимуляции на двигательную активность животных как в открытом поле, так и в приподнятом крестообразном лабиринте. По сумме поведенческих показателей можно предположить анксиолитическое действие такой дозы нейротензина – регуляторного пептида.

Неоднозначность эффектов нейротензина объясняется тем, что на разных уровнях мозга его воздействие отличается своими синаптическими механизмами [7, 8]. На уровне ствола мозга (вентральная область покрышки и черная субстанция) влияние нейротензина связано с действием D2 дофаминовых ауторецепторов на тело и дендриты дофаминергических нейронов, в результате чего происходит

ослабление эффективности механизма отрицательной обратной связи и активация дофаминергических нейронов. На поведенческом уровне локальное введение нейротензина в эти области может приводить к усилению двигательной активности или психомоторному возбуждению животных. На уровне стриатума и прилежащего ядра действие нейротензина, напротив, связано с повышением эффективности механизма отрицательной обратной связи. При этом кроме пресинаптического влияния на уровне дофаминовых терминалей нейротензин может увеличивать высвобождение гамма-аминомасляной кислоты и глутамата в стриатуме [10]. Такое влияние нейротензина, по-видимому, лежит в основе его нейролептических свойств, а также противодействия развитию эффектов психостимуляторов.

Выводы

1. Полученные результаты выявили дозозависимое действие нейротензина на поведение, эмоциональное состояние и на процессы памяти у крыс с нейротоксическим повреждением прилежащего ядра мозга в различных экспериментальных ситуациях.

2. Введение малой дозы нейротензина (0.25мкг) угнетало поведенческую активность таких крыс во всех проводимых тестах, снижало их двигательную активность, препятствовало угашению реакций пассивного избегания.

3. Введение большей дозы нейротензина (2.5мкг), напротив, способствовало сохранению высокого уровня двигательной активности, ослабляло реакции воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания, активизировало поведение в приподнятом крестообразном лабиринте у крыс с повреждением дофаминергических структур прилежащего ядра мозга.

4. Полученные данные позволяют предположить, что введение нейротензина в дозе 0.25 мкг в черную субстанцию мозга крыс с нейротоксическим повреждением прилежащего ядра оказывает нейролептическое, а введение нейротензина в дозе 2.5 мкг – анксиолитическое действие.

Литература

1. Дубровина Н.И., Томиленко Р.А. Характеристики угашения условного рефлекса пассивного избегания у мышей с различным уровнем тревожности // Росс. Физиол. журн. - 2005. - 91(9). - С. 1013-1020.
2. Дубровина Н.И., Попова Е.В., Ильюченко Р.Ю. Компенсаторно-восстановительные эффекты квинпиrolа при угашении условного навыка и амнезии у мышей с альтернативными стереотипами поведения // Эксперим. клин. фармакология. - 2001. - 64(3). – С.13-16.
3. Ильюченко Р.Ю., Дубровина Н.И., Попова Е.В. Исследование взаимодействия поведенческого стереотипа мышей и эффектов активации пресинаптических дофаминовых рецепторов при угашении и амнезии // Журн.высш.нерв.деят. - 2001. - 51(4). – С. 467-472.
4. Шугалёв Н.П., Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Калинович Е.В. Анксиолитическое действие нейротензина у крыс в условиях эмоциональ-

- ного тесса: в сб. Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. - М. – 2007. - С.718-722.
5. Шугалёв Н.П., Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Мирошниченко Е.В. Воспроизведение реакций пассивного избегания после введения нейротензина в прилежащее ядро мозга у крыс на фоне действия резерпина // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. - 2012. - Т.62, №3. - С.357-363.
 6. Alves C.S. et al. Phosphatidylserine reverses reserpine-induced amnesia // *European Journal of Pharmacology*. - 2000. – V.404. - P. 161-167.
 7. Antonelli T. et al. Receptor-receptor interactions as studied with microdialysis. Focus on NTR/D2 interactions in the basal ganglia // *J Neural Transm.* - 2007. – V.114(1). – P. 105-113.
 8. Boudin H. et al. Correlative ultrastructural distribution of neurotensin receptor proteins and binding sites in the rat substantia nigra // *J. Neurosci.* - 1998.
 9. Fassio A., Exans G., Grisshammer R. et al. Distribution of the neurotensin receptor NTS1 in the rat CNS studied using an amino-terminal directed antibody // *Neuropharmacology*. - 2000. - V. 39. - P. 1430-1442.
 10. Ferraro L., Tomasini M.C., Fernandez M. Nigral neurotensin receptor regulation of nigral glutamate and nigroventral thalamic GABA transmission: a dual-probe microdialysis study in intact conscious rat brain // *Neuroscience*. - 2001.- V.102. - P. 113-20.
 11. Fuxe K., O'Connor W., Antonelli T. Evidence for substrate of neuronal plasticity based on pre- and postsynaptic neurotensin-dopamine receptor interaction in the neostriatum // *Proc. Amer. Nat. Acad. Sci. USA*. - 1992. – V. 89. – P. 5591-5594.
 12. Goldman-Rakic P.S. The cortical dopamine system: role in memory and cognition // *Adv. Pharmacol.* - 1998. – V.42. – P. 707-711.
 13. Laszlo K., Toth K., Kertes E. et al. The role of neurotensin in passive avoidance learning in the rat central nucleus of amygdale // *Behavioural Brain Research*. - 2012. – V. 226. – P. 597-600.
 14. Lister R.G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders // *Pharmac. Ther.* - 1990. – V. 46. – P.321-340.
 15. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* // Academic Press. - 1998.

МЕХАНИЗМ ЗАЩИТЫ 5-(N-ЭТИЛ-N-ИЗОПРОПИЛ) АМИЛОРИДОМ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ЗЕРНИСТЫХ НЕЙРОНОВ МОЗЖЕЧКА ОТ ЦИНК/КАИНАТНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

*Стельмашук Е.В.**, *Ивашкин Е.Г.**, *Генрихс Е.Е.**, *Зеленова Е.**,
*Хаспеков Л.Г.**, *Исаев Н.К.***

*ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва, Россия, estelmash@mail.ru

**МГУ имени М.В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии
им. А.Н. Белозерского

Введение

В настоящее время показано, что ионы цинка (Zn^{2+}) и кальция (Ca^{2+}) вовлечены в процессы нейрональной гибели при ишемии/гипоксии и ряде других патологических состояний нервной системы [4, 7, 10]. Ионы цинка, находящиеся в везикулах совместно с глутаматом, выбрасываются с ним в синаптическую щель и транспортируются в постсинаптический нейрон через потенциалзависимые кальциевые и ассоциированные с AMPA-рецепторами каналы цитоплазматической мембраны [6, 9]. Внутриклеточный и внеклеточный ацидоз, который развивается при ишемии/гипоксии головного мозга, может сильно влиять на проницаемость этих каналов для ионов цинка и нарушать внутриклеточный цинковый гомеостаз. Ранее было показано, что внеклеточный ацидоз вызывает возрастание внутриклеточной концентрации Zn^{2+} ($[Zn^{2+}]_i$) в культивированных зернистых нейронах мозжечка (КЗН) [2] и повышает мобилизацию внутриклеточных ионов цинка, опосредованную AMPA-рецепторами [1]. Однако неизвестно, как влияет внутриклеточный ацидоз на гибель нейронов, вызванную активацией AMPA/каинатных рецепторов на фоне поступления Zn^{2+} в нейрон. Этот вопрос мы исследовали, инициируя внутриклеточное закисление ингибитором Na^+/H^+ -обмена 5-(N-этил-N-изопропил) амилоридом (EIPA).

Материалы и методы

В работе использованы КЗН мозжечка 7-8-суточных крыс Вистар, приготовленные методом ферментно-механической диссоциации [2]. Конечная плотность клеток на субстрате составляла $3-5 \times 10^3$ клеток на mm^2 . Питательная среда содер-

жала 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ глутамина и 10 мМ буфера HEPES (рН 7,2–7,4). Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при температуре 35,5°C и относительной влажности 98%. На 2-й день *in vitro* среду заменяли свежей, содержащей 25 мМ KCl, в которой культивирование продолжали до 7–8 дня. Для проведения эксперимента культуры переносили в раствор следующего состава (в мМ): NaCl 154, KCl 25, CaCl₂ 2,3, MgCl₂ 1, NaHCO₃ 23,8, Na₂HPO₄ 0,35, HEPES 10, рН 7,2–7,4. Ингибитор Na⁺/H⁺-обмена (EIPA), разведенный в диметилсульфоксиде (DMSO), вносили во время экспериментального воздействия в концентрации 0,03 мМ. Концентрация DMSO не превышала 0,1%. В контрольные культуры вносили DMSO в той же концентрации.

Выживаемость нейронов оценивали после фиксации культур смесью этанол–формалин–уксусная кислота (7:2:1) и окраски трипановым синим, путем подсчета морфологически интактных КЗН в пяти полях зрения при увеличении объектива ×40 в каждой культуре. Внутриклеточную концентрацию Zn²⁺ ([Zn²⁺]_i) в отдельных нейронах определяли по изменению интенсивности флуоресценции специфического зонда FluoZin-3 AM (загрузка красителем 5 мкМ, 30 мин) с помощью флуоресцентного инвертированного микроскопа «Olympus» в перффузионной камере при увеличении объектива 60х, используя высокочувствительную фотокамеру. Изображения регистрировали каждые 5 секунд при эмиссии 530 нм и возбуждении 485 нм и анализировали с помощью программы «Fiji Is Just ImageJ».

Для статистического анализа использовали тест ANOVA с посттестом Neuman-Keuls. Отличия между группами считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты выражали как среднее ± SEM. Все данные получены на 9 культурах в трех независимых экспериментах.

Результаты и обсуждение

При действии каината (0,1 мМ, 3 ч, рН 7,3) 78±4% нейронов выживало и сохраняло нормальную морфологию. Добавление в инкубационный раствор ZnCl₂ (0,005 мМ) на фоне каината снижало выживаемость нейронов до 26±2%. EIPA (0,03 мМ) защищал КЗН от комбинированного токсического воздействия Zn²⁺ и каината (Рис. 1). В отсутствие каината EIPA (0,03 мМ) и ZnCl₂ (0,005 мМ) не оказывали достоверного влияния на выживаемость нейронов в течение 3х часов инкубации.

Исследование изменения внутриклеточной концентрации свободного цинка ([Zn²⁺]_i) с помощью специфического зонда FluoZin-3 показало, что добавление ZnCl₂ в инкубационный раствор вызывало быстрое возрастание флуоресценции FluoZin-3 в КЗН (Рис. 2). Скорость повышения флуоресценции возрастала еще более при внесении EIPA в раствор, содержащий Zn²⁺ (Рис. 2). DMSO (растворитель EIPA) не оказывал подобного действия (Рис. 2).

Добавление в инкубационный раствор только EIPA вызывало небольшое транзиторное возрастание цинка в цитоплазме КЗН (рис. 3).

Известно, что каналы, ассоциированные с AMPA/каинатными рецепторами (подтипами ионотропных глутаматных рецепторов), важны для поступления в нейроны Zn²⁺ при ишемии [6]. Однако на поступление Zn²⁺ в нейрон и его депони-

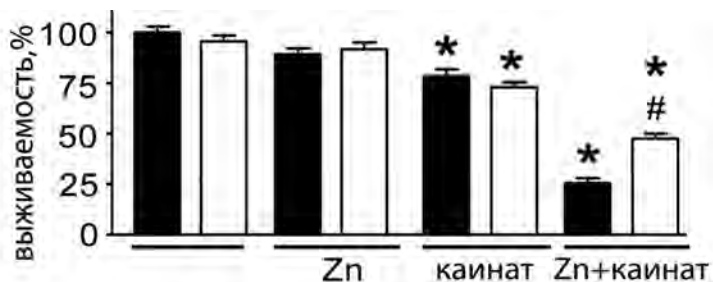


Рис. 1. EIPA снижает цинк/каинатную токсичность в культурах зернистых нейронов мозжечка крысы. Количественная оценка числа живых нейронов. Черные столбцы – в отсутствие EIPA, белые – в присутствии EIPA.

* $p < 0,01$ по сравнению с контролем без добавок (первый черный столбец), $n=45$, где n — количество полей зрения.

$p < 0,01$ по сравнению с Zn+каинат без EIPA, $n=45$, где n — количество полей зрения

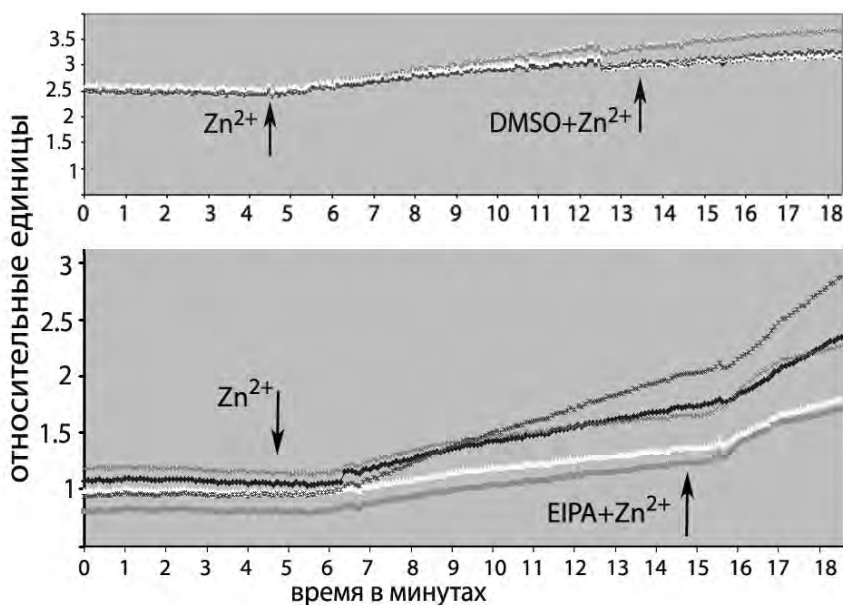


Рис. 2. Влияние DMSO или EIPA на возрастание флуоресценции FluoZinc-3 в цитоплазме живых нейронов в присутствии цинка в среде культивирования. Каждая линия — отдельный нейрон

рование в клетке может влиять внутриклеточный ацидоз, который сопровождается гипоксией/ишемией. В этом исследовании мы показали, что гибель КЗН, вызванная одновременной обработкой цинком и каинатом, предотвращалась EIPA (ингиби-

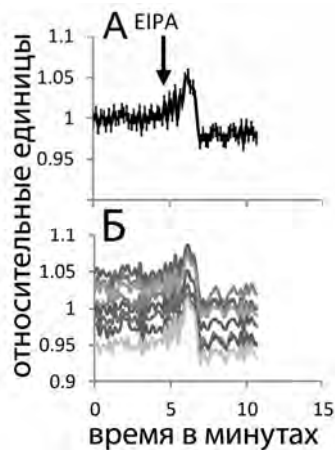


Рис.3. Добавление в инкубационный раствор EIPA вызывало небольшое транзитное возрастание флуоресценции FluoZin-3 в цитоплазме культивированных зернистых нейронов.

А – усредненная кривая флуоресценции FluoZin-3 по 7 КЗН. Б – кривые флуоресценции FluoZin-3 в отдельных нейронах

тором Na^+/H^+ -обмена), способным вызывать внутриклеточное закисление. Добавление EIPA к нейронам в присутствии ионов цинка сопровождалось увеличением цинковой перегрузки нейрона. Ранее было показано, что EIPA и тапсигаргин способны блокировать Ca^{2+} -АТФазу эндоплазматического ретикулума [5] и вызывать опустошение его кальциевых запасов [3]. С другой стороны, внутриклеточные запасы цинка также опустошаются тапсигаргином [8]. Можно предположить, что EIPA, истощая, подобно тапсигаргину, запасы Zn^{2+} в КЗН, предупреждает перегрузку цинком внутриклеточных депо и снижает, таким образом, его токсичность на фоне цитотоксического действия каината.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что закисление цитоплазмы КЗН, индуцируемое EIPA, снижает перегрузку внутриклеточных депо цинком и препятствует его токсичности на фоне цитотоксического действия каината.

Работа поддержана грантами РФФИ 14-04-00030-а.

Литература

1. Frazzini V., Rapposelli I.G., Corona C., Rockabrand E., Canzoniero L.M.T., Sensi S.L. Mild acidosis enhances AMPA receptor-mediated intracellular zinc mobilization in cortical neurons. *Mol. Med.* 2007. V.13. P. 356–361.
2. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Lukin S.V., Freyer D., Mergenthaler P., Zorov D.B. Acidosis-induced zinc-dependent death of cultured cerebellar granule neurons. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010. V.30. P. 877-883.
3. Park K.S., Poburko D., Wollheim C.B., Demarex N. Amiloride derivatives induce apoptosis by depleting ER Ca^{2+} stores in vascular endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 2009. V. 156. № 8. P. 1296-1304.

4. Pivovarova N.B., Stanika R.I., Kazanina G., Villanueva I., Andrews S.B. The interactive roles of zinc and calcium in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *J. Neurochem.* 2014. V.128. № 4. P. 592-602.
5. Rogers T.B., Inesi G., Wade R., Lederer W.J. Use of thapsigargin to study Ca^{2+} homeostasis in cardiac cells. *Biosci. Rep.* 1995. V.15. P. 341-349.
6. Sensi S.L., Paoletti P., Koh JY, Aizenman E, Bush AI, Hershfinkel M. The neurophysiology and pathology of brain zinc. *J. Neurosci.* 2011. V.31. № 45. P. 16076-16085.
7. Shuttleworth C.W., Weiss J.H. Zinc: new clues to diverse roles in brain ischemia. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011. V.32. № 8. P. 480-486.
8. Stork C.J., Li Y.V. Zinc release from thapsigargin/IP3-sensitive stores in cultured cortical neurons. *J. Mol. Signal.* 2010. V. 5. P. 5.
9. Weiss J.H., Hartley D.M., Koh J. Y., Choi D.W. AMPA receptor activation potentiates zinc neurotoxicity. *Neuron.* 1993. V.10. P. 43-49.,
10. Zhao Y., Pan R., Li S., Luo Y., Yan F., Yin J., Qi Z., Yan Y., Ji X., Liu K.J. Chelating intracellularly accumulated zinc decreased ischemic brain injury through reducing neuronal apoptotic death. *Stroke.* 2014. V.45. № 4. P. 1139-1147.

ВЛИЯНИЕ ОЛЬФАКТОРНОЙ БУЛЬБЭКТОМИИ НА ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ В МОЗГЕ КРЫС

Степаничев М. Ю., Марков Д. А., Гуляева Н. В.

ФГБУ науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия
m_step@pochta.ru

Введение

Холинергическая нейротрансмиссия в значительной степени влияет на состояние когнитивных функций у животных и человека. Высказано предположение, что основной эффект ацетилхолина (АХ) связан не столько с непосредственной ролью этого нейромедиатора в процессах формирования памятного следа, сколько с его участием в обеспечении механизмов селективного внимания [12]. Холинергическая система претерпевает нарушения при развитии такой нейродегенеративной патологии как болезнь Альцгеймера. В связи с этим представляется важным исследование механизмов развития патологических изменений в холинергических нейронах переднего мозга в моделях на животных.

Одной из удачных моделей для исследования развития холинергической гипofункции является ольфакторная бульбэктомия (ОБ) [16]. Эта модель довольно легко воспроизводима у крыс и мышей. ОБ ведет к ретроградной дегенерации нейронов, которые посылают проекции к нейронам обонятельной луковицы, прежде всего холинергических нейронов ядра диагональной полоски [6]. Однако нейродегенерация после ОБ имеет место во многих областях мозга, включая обонятельную кору, гиппокамп, амигдалу, голубое пятно, дорсальные ядра шва [16]. Эти процессы, по всей видимости, являются причиной нарушения разных форм поведения, включая обучение животных в задачах с пространственным компонентом и выработку оборонительных рефлексов [14, 15, 19, 20]. Многие авторы склонны рассматривать состояние, вызванное ОБ у крыс и мышей (реже), как модель депрессии [16]. В то же время у мышей ОБ приводит к возникновению холинергического дефицита и нарушений обучения и памяти, которые некоторые авторы сравнивают с патологией болезни Альцгеймера у человека [1, 4, 13]. У крыс эффекты ОБ на состояние холинергических нейронов остаются практически не исследованными.

В связи с этим в настоящей работе было изучено влияние ОБ на состояние холинергической системы переднего мозга. Для этого в базальных ядрах переднего мозга исследовали экспрессию холинацетилтрансферазы (ХАТ) с использованием иммуногистохимического метода, а также содержание АХ и активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в новой коре, медиальной септальной области и гиппокампе крыс после ОБ.

Материалы и методы

Работа проведена на самках крыс линии Вистар в возрасте 5-6 мес. До и во время экспериментов животных содержали в условиях вивария в пластмассовых клетках по 3-4 особи при свободном доступе к пище и воде.

Для удаления обонятельных луковиц крыс анестезировали хлоралгидратом (400 мг/кг). Крыс помещали в стереотаксис (Kopf Instruments, США) и в черепе просверливали два отверстия диаметром 2 мм при помощи бормашины по следующим координатам: 8 мм роstralнее брегмы и 2 мм латеральнее центрального шва. Обонятельные луковицы удаляли путем аспирации. После этого отверстия тампонируют гемостатической губкой и разрез зашивали. Через 36 дней после операции животных декапитировали и извлекали мозг. При наличии остатков обонятельных луковиц или повреждения мозга животное исключали из дальнейшего анализа. В качестве контроля использовали животных, перенесших то же хирургическое воздействие без удаления обонятельных луковиц (ложная операция, ЛО). Мозг замораживали в изопентане в течение 10-ти минут при -40°C и хранили в замороженном состоянии при температуре -80°C . Для морфологического анализа на криостате изготавливали серийные срезы толщиной 10 мкм с интервалом между сериями 200 мкм. Срезы мозга, содержащие ядра медиальной перегородки (MS) и диагональной полоски Брока (DB), монтировали на желатинизированные стекла и хранили при температуре -20°C . Перед окрашиванием срезы фиксировали в 10% растворе формалина в 0.1 М фосфатном буфере (pH 7.4) в течение 10 мин при комнатной температуре. Для биохимических исследований мозг крыс извлекали, промывали в ледяном изотоническом растворе NaCl и на льду выделяли кору больших полушарий, гиппокамп и септум, которые замораживали в жидком азоте и до гомогенизации хранили при температуре -80°C . Образцы мозга гомогенизировали в буфере: 1% NP-40, 1 mM EDTA, 10% глицерин, 0,5 mM ФМСФ, 5 мкл/мл апротинин+пепстатин в однократном фосфатно-солевом буфере с pH 7,4 в соотношении 1:10 по объему с помощью гомогенизатора Potter S при 1300 об/мин в течение 1 мин. Гомогенаты центрифугировали при 13000 g в течение 20 мин. Затем супернатант аликвотировали и хранили до использования при температуре -80°C .

Для определения количества холинергических нейронов использовали иммуногистохимическое окрашивание антителами кролика к ХАТ (Santa Cruz, США) в разведении 1:300. Детекцию связывания проводили с использованием антител козы к IgG кролика, конъюгированных с пероксидазой хрена (BioRad, США) в разведении 1:200 и 3,3'-диаминобензидина в качестве хромогена (SigmaFast kit, Sigma, США). Подсчет холинергических нейронов проводили в MS и DB на сре-

зах, расположенных на расстоянии 0.7-0.2 мм каудальнее брегмы. Подсчет осуществляли вручную в программе ImagePro на трех срезах данной структуры, количество ХАТ-иммунореактивных клеток в указанных структурах суммировали по всем срезам для каждого животного и сумму считали соответствующей количеству клеток в данной структуре мозга у данного животного.

Активность АХЭ в экстрактах коры, гиппокампа и септум определяли флуориметрически с использованием Amplex Red [18]. Уровень АХ в экстрактах структур мозга определяли по модифицированному методу [3]. Полученные результаты обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение

Макроскопическое исследование состояния мозга у крыс с ЛО и ОБ показало, что у всех животных с ЛО обонятельные луковицы остались неповрежденными, и повреждения передних отделов мозга не наблюдалось.

Нейроны MS осуществляют основное холинергическое обеспечение функции гиппокампа, образуя проекции, идущие в составе септо-гиппокампального пути [8, 11, 17]. Через 36 дней после ОБ существенные изменения нейронов медиального септального ядра и диагонального ядра на срезах, окрашенных по Ниссию, практически отсутствовали. Антитела к ХАТ окрашивали значительное количество тел нейронов, содержащих ХАТ, в MS и DB (рис. 1А, Б). В то же время подсчет количества иммунореактивных клеток у крыс групп ЛО и ОБ не выявил значимых различий между этими группами ни в одной из исследованных структур мозга (рис. 1В).

В доступной литературе нам не удалось найти каких-либо сведений о состоянии нейронов базальных ядер после ОБ у крыс. В то же время имеется довольно большое число публикаций, свидетельствующих о снижении числа холинергических нейронов в медиальной септальной области, диагональном ядре, крупноклеточном преоптическом ядре после ОБ у мышей [1, 10]. Можно предположить, что в отличие от мышей ОБ у крыс не приводит к снижению количества ХАТ-позитивных нейронов в базальных ядрах, вызывая скорее нарушение структурных элементов гиппокампа [2]. Причина этого пока остается неизвестной. Вряд ли можно полагать, что в основе этого принципиального видового различия лежат кардинальные различия в структуре связей обонятельных луковиц и холинергических проекций к ним со стороны базальных ядер. Возможно, что причиной этого может быть неполное удаление луковиц у крыс и лучшая сохранность холинергических структур вследствие этого. Действительно макроструктурная организация мозга мыши и его залегания в черепе позволяет получить более легкий доступ к обонятельным луковицам во время аспирации, тогда как в мозге крысы доступ к луковицам частично затруднен передними отделами фронтальной коры. Поэтому полное удаление луковиц, включая начальный участок проводящих путей, без повреждения фронтальной коры становится невозможным. Можно предположить, что даже частичная сохранность этих структур позволяет холинергическим нейронам выживать в условиях развития этой патологии.

Для дальнейшей характеристики состояния холинергической системы мозга

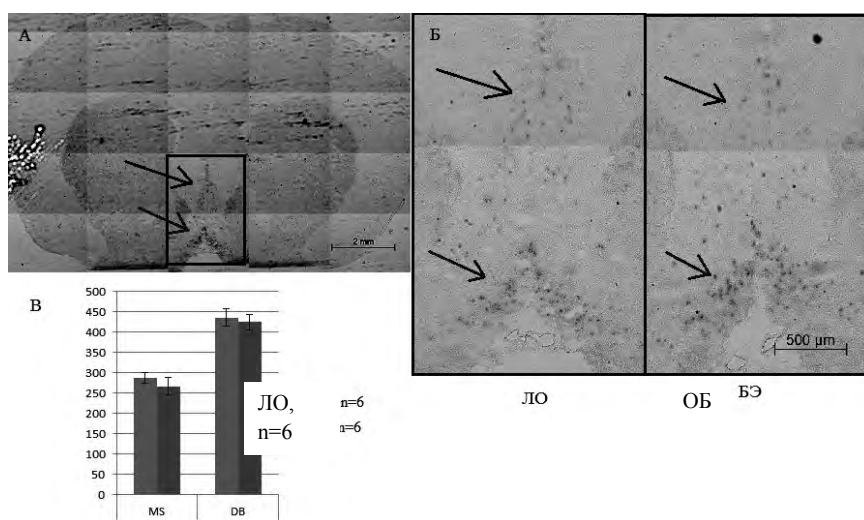


Рис. 1. Влияние удаления обонятельных луковиц на число холинергических нейронов в MS и DB у крыс через 36 дней после операции.

А – срез мозга крысы, окрашенный антителами к ХАТ на уровне медиальной перегородки; Б – увеличенное изображение MS и DB; В – количество ХАТ-позитивных нейронов в MS и DB у крыс ($M \pm S.E.M.$); ЛО – группа ложнооперированных крыс, ОБ – группа бульбэктомированных крыс.

Черным прямоугольником выделена область, где осуществляли подсчет окрашенных клеток. Черные стрелки указывают на медиальное септальное ядро (MS), красные – на диагональную полоску Брока (DB)

крыс после ОБ были измерены уровень АХ и активность АХЭ в области перегородки, в которой сосредоточены холинергические нейроны, входящие в состав септо-гиппокампального пути, гиппокампе и новой коре. Кору и гиппокамп левого и правого полушария объединяли для анализа. Было установлено, что после ОБ активность АХЭ в структурах мозга была сходна с таковой у животных группы ЛО (рис. 2А). Содержание АХ также было сравнимо в структурах мозга крыс групп ЛО и ОБ (рис. 2Б). Полученные данные подтвердили результаты морфологических исследований об отсутствии существенного влияния ОБ на состояние нейронов холинергической системы мозга крыс.

До настоящего времени основные сведения, касающиеся функциональной активности холинергической системы в мозге животных после ОБ базировались на исследовании Broekkamp et al. [5], которые показали увеличение активности ХАТ в обонятельных бугорках крысы через 14 дней, но не через 7 или 21 день после ОБ. Однако более внимательное изучение приведенных этими авторами данных показало, что ОБ не вызывала никаких изменений активности ХАТ, а наличие достоверной разницы между активностью ХАТ у крыс ЛО- и ОБ-групп было вызвано

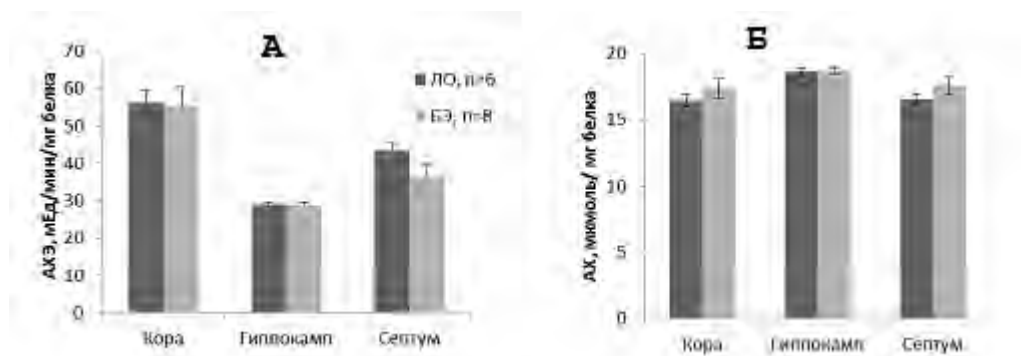


Рис. 2. Влияние удаления обонятельных луковиц на активность АХЭ (А) и на содержание ацетилхолина (Б) в коре, гиппокампе и септуме ложнооперированных и бульбэктомированных крыс. ЛО – ложнооперированные животные; ОБ – бульбэктомированные животные. Данные представлены в виде $M \pm S.E.M$

небольшим снижением активности этого фермента у крыс ЛО-группы. Yoshimura [21] также не обнаружил различий в активности ХАТ и АХЭ в гиппокампе, коре, миндалине и ряде других структур мозга у ЛО- и ОБ-крыс, а также у интактных крыс. Кроме того, изменения в холинергической системе при ОБ касались снижения плотности мускариновых холинорецепторов в мозге [7, 10]. Снижение плотности этих рецепторов сопровождало нарушения памяти у крыс после ОБ, а введение миансерина улучшало состояние когнитивных процессов [7]. Эти данные кардинально отличаются от работ, проведенных на мышах, для которых четко показаны снижение числа холинергических нейронов, а также иммуногистохимически детектированной экспрессии везикулярного транспортера АХ после ОБ [9].

Модель ОБ широко используется в современной науке, поскольку предоставляет исследователю возможности манипуляции с аффективным и когнитивным аспектами деятельности мозга. Многие исследователи используют ОБ у крыс как модель депрессии, базируясь на том, что большинство из возникающих изменений эмоциональности, активности животных, нарушений гедонистического поведения и мнестических функций корректируются антидепрессантами. В то же время ОБ у мышей чаще рассматривают как форму амнезии, вызванной развивающейся ретроградной дегенерацией. Изменения поведения, наблюдающиеся у грызунов после ОБ, сопровождаются существенной модификацией практически всех нейромедиаторных систем, включая норадренергическую, серотонергическую, глутаматергическую, ГАМКергическую, петидаергическую. В настоящей работе основное внимание было уделено изменениям, которые происходят в холинергической системе после ОБ у крыс.

В исследованиях, проведенных на мышах, было многократно показано, что ОБ приводит к утрате холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга,

включая такие как MS, DB, крупноклеточное преоптическое ядро, ядро горизонтального лимба полоски Брока. В то же время практически отсутствуют данные об изменении активности ферментов синтеза и деградации АХ или уровня АХ. В исследованиях на крысах не было обнаружено изменения ферментов АХЭ и ХАТ, в то же время происходило снижение плотности мускариновых и никотиновых холинорецепторов, но данных относительно состояния холинергических нейронов в литературе нет. В настоящей работе с использованием иммуногистохимического и биохимического подходов была исследована экспрессия ХАТ в нейронах MS и DB и уровень АХ и активность АХЭ в септуме, гиппокампе и коре больших полушарий у крыс.

Выводы

Ольфакторная бульбэктомия (ОБ) практически не влияла на исследованные показатели холинергической системы, что в значительной степени согласуется с имеющимися данными литературы. Считается, что причиной снижения числа ХАТ-позитивных нейронов является ретроградная дегенерация, вызванная перерезкой их проекций в обонятельные луковицы, но ОБ затрагивает не только состояние медиаторных систем. Клеточные изменения отмечаются и в обонятельной коре, гиппокампе, амигдале, голубом пятне, дорсальных ядрах шва. Поэтому исследование механизмов столь разносторонней патологии, которая развивается вследствие повреждения обонятельных луковиц (и обонятельной системы в целом), представляет важную задачу для современной нейробиологии, поскольку многие патологии мозга человека в качестве одного из наиболее ранних симптомов имеют нарушение обоняния.

Литература

1. Бобкова Н.В. Модель спорадической формы болезни Альцгеймера на бульбэктомированных животных: Нейродегенеративные заболевания: Фундаментальные и прикладные аспекты. - М.: Изд-во Наука. - 2010. - С. 341-349.
2. Нестерова И.В. и др. Морфо-функциональное состояние нейронов височной коры и гиппокампа у бульбэктомированных крыс с разной степенью нарушений пространственной памяти: Морфология. - 2007. - Т. 131, № 2. - С. 32-36.
3. Basu N. et al. Methylmercury impairs components of the cholinergic system in captive mink (*Mustela vison*) // *Toxicol. Sci.* - 2006. - V.91. - P.202-209.
4. Bobkova N.V. et al. Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease // *J. Alzheimer's Dis.* - 2014. - V. 38. - P. 425-435.
5. Broekkamp C.L. et al. Corticosterone, choline acetyltransferase and noradrenaline levels in olfactory bulbectomized rats in relation to changes in passive avoidance acquisition and open field activity // *Physiol. Behav.* - 1986. - V. 37. - P. 429-434.
6. Cuello A.C., Sofroniew M.V. The anatomy of the CNS cholinergic system // *Trends Neurosci.* - 1984. - V. 7. - P. 74-78.
7. Earley B. et al. Autoradiographic distribution of cholinergic muscarinic receptors and serotonin (2) receptors in olfactory bulbectomized rats after chronic treatment with mianserin and despramine // *Hum. Psychopharmacol.* - 1994. - V. 9. - P. 397-407.

8. Galey D. et al. In vivo modulation of septo-hippocampal cholinergic activity in mice: relationships with spatial reference and working memory performance // *Behav. Brain Res.* - 1989. - V. 32. - P. 163-172.
9. Han F. et al. The vanadium (IV) compound rescues septo-hippocampal cholinergic neurons from neurodegeneration in olfactory bulbectomized mice // *Neuroscience.* - 2008. - V. 151. - P. 671-679.
10. Hozumi S., Nakagawasai O. et al. Characteristics of changes in cholinergic function and impairment of learning and memory-related behavior induced by olfactory bulbectomy // *Behav. Brain Res.* - 2003. - V. 138. - P. 9-15.
11. Inagawa K. Impairment of spatial working memory of rats in radial maze performance induced by ethylcholine mustard aziridinium picrylsulfonate (AF64A-P): retention curve analysis // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* - 1994. - V. 14. - P. 9-17.
12. Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? // *Learning Memory.* - 2004. - V. 11. - P. 43-49.
13. Ostrovskaya R.U. et al. The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer's disease model // *J. Psychopharmacol.* - 2007. - V. 21. - P. 611-619.
14. Sieck M. The role of the olfactory system in avoidance learning and activity // *Physiol. Behav.* - 1972. - V. 8. - P.705-710.
15. Sieck M., Gordon B. Selective olfactory bulb lesions: reactivity changes and avoidance learning in rats // *Physiol. Behav.* - 1972. - V. 4. - P. 545-52.
16. Song C., Leonard B.E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 2005. - V. 29. - P 627-647.
17. Stackman R.W., Walsh T.J. Distinct profile of working memory errors following acute or chronic disruption of the cholinergic septohippocampal pathway // *Neurobiol. Learn. Mem.* - 1995. - V. 64. - P. 226-236.
18. Stamler C., Basu N., Chan H. Biochemical markers of neurotoxicity in wildlife and human populations: Considerations for method development // *J. Toxicol. Environ. Health.* - 2005. - V.68. - P.1413-1429.
19. Thorne B., Aaron M., Latham E. Effect of olfactory bulb ablation upon emotionality and muricidal behavior in four rat strains // *J. Comp. Physiol. Psychol.* - 1973. - V. 34. - P. 339-344.
20. Yamamoto T., Jin J., Watanabe S. Characteristics of memory dysfunction in olfactory bulbectomized rats and the effects of cholinergic drugs // *Behav. Brain Res.* - 1997. - V. 83. - P. 57-62.
21. Yoshimura H. Regional changes in brain cholinergic enzyme activities after bilateral olfactory bulbectomy in relation to mouse-killing behavior by rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1981. - V. 15. - P. 517-520.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ, проект № 13-04-01019а.



ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ ЗРИТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ

Степанова И.П., Степанов С.П., Каргина А.С., Юркова Е.А., Тудор И.В.

ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия,
Смоленск, Россия

stepanova100@yandex.ru, helenyuch@mail.ru

Введение

Сведения о закладке, формировании и дальнейшей дифференцировке зрительного нерва и его оболочек в эмбриогенезе немногочисленны [1, 2, 5, 8, 9]. Данных о становлении и дальнейшем развитии этого нерва в эмбриогенезе белой крысы в доступной нам литературе не обнаружено.

Цель настоящего исследования – изучить развитие зрительного нерва и его оболочек в эмбриогенезе человека и белой крысы с целью установления влияния последствий рентгеновского облучения на формирование этих структур в эмбриогенезе белой крысы.

Материалы и методы

Исследовано 75 зародышей и плодов человека от 4 до 70 мм теменно-копчиковой длины (ТКД), 54 зародыша, плода и новорожденных белой крысы со сроками внутриутробного развития от 10 суток до новорожденных животных. Экспериментальная часть исследования включала изучение формирования зрительного нерва и его оболочек у 77 эмбрионов и плодов белой крысы, полученных от самок, облученных в дозе 2,24 Гр. на 10–14-е сутки беременности – второй «критический» период развития [3, 4, 6, 7]. Полученные эмбрионы и плоды фиксировались в 12%-м растворе нейтрального формалина, смеси Буэна, заключались в парафин и раскладывались на полные серии фронтальных, сагиттальных и горизонтальных срезов. Окраска проводилась по следующим методикам: импрегнация солями азотно-кислого серебра по Бильшовскому – Буке, окраска гематоксилин-эозином, крезилвиолетом по Нисслию, часть срезов окрашивалась по Фельгену. Морфометрия структур проводилась с последующей статистической обработкой.



Результаты и их обсуждение

Зрительный нерв, образованный центральными отростками ганглиозных клеток нервного слоя сетчатки, начинает формироваться у зародышей белой крысы на 14-е сутки эмбриогенеза и у предплодов человека 17–26 мм ТКД, определяясь во внутриглазничной, глазной и внутриканальцевой частях. У предплодов и плодов человека 27–70 мм ТКД он обнаруживается во внутричерепной части. Нами установлены стадии развития зрительного нерва: стадия рыхлого пучка (предплоды человека 17–30 мм ТКД, эмбрионы белой крысы 14–17 суток эмбриогенеза); стадия компактного пучка (плоды человека 32–70 мм ТКД и белой крысы, начиная с 18-х суток развития). Формирование общего невральное влагалища в виде уплотненной мезенхимы, клетки которой располагаются продольно в несколько слоев по ходу нервного ствола, начинается у предплодов человека 18 мм ТКД и плодов белой крысы, начиная с 16-х суток развития. У предплодов и плодов человека 19–70 мм ТКД продолжает формироваться общее невральное влагалище, к которому прилежат кровеносные сосуды, а в межклеточном веществе хорошо определяется волокнистый компонент в виде нежной сети тонких коллагеновых волокон. Толщина общего невральное влагалища увеличивается. У 17-суточных плодов белой крысы (16,5–20 мм ТКД) вокруг зрительного нерва выделяются две зоны уплотненной мезенхимы, соответствующие внутреннему невральное влагалищу, переходящему в сосудистую оболочку глаза, и наружному невральное влагалищу, продолжающемуся в склеру и сливающимся с твердой мозговой оболочкой. К 18-ым суткам между ними отчетливо определяется участок разреженной мезенхимы, соответствующий межвлагалищному пространству.

Васкуляризация особенно выражена в области зрительного нерва, его оболочки, где проходят обильно ветвящиеся гемакапилляры различного диаметра. В процессе дальнейшего формирования оболочек ствола зрительного нерва отмечено неравномерное нарастание толщины общего, наружного невральное влагалищ, а темпы роста толщины внутреннего невральное влагалища и межвлагалищного пространства, относительно равномерно увеличиваясь к 19-м суткам, в дальнейшем снижаются к периоду новорожденности. При изучении экспериментального материала нами установлено, что действие ионизирующей радиации существенным образом отражается на формировании зрительного нерва и его оболочек. Так, при облучении эмбрионов на 10-е сутки эмбриогенеза формирование и дифференцировка невральное влагалищ по срокам совпадает с таковыми у интактных животных, но все оболочки зрительного нерва и межвлагалищное пространство значительно истончены (гипоплазия). При облучении эмбрионов на 11-е сутки развития присоединяются более тяжелые аномалии: аплазия зрительного нерва, абберрация роста нервных волокон с последующей их редукцией. Отмечено разделение общего невральное влагалища на наружное и внутреннее не во всех случаях (2 случая из 3), толщина их также уменьшена. Характер поражения зрительного нерва и оболочек после облучения на 12-е сутки эмбриогенеза проявился в формировании складок нервного слоя сетчатки, задержке дифференцировки ствола зрительного нерва и отсутствии или уменьшении межвлагалищного про-

странства, отсутствии дифференцировки на наружное и внутреннее невральные влагалища.

В случаях наличия влагалищ имела место их гипоплазия. Воздействие рентгеновского облучения на развивающиеся эмбрионы на 13-е сутки эмбриогенеза приводило к образованию «розеток» нервного слоя сетчатки, задержке дифференцировки ствола зрительного нерва и задержке формирования невральных влагалищ, к их гипоплазии. Сходная картина нарушения развития отмечалась при облучении эмбрионов на 14-е сутки эмбриогенеза.

В исследовании установлено принципиальное сходство в развитии зрительного нерва и его оболочек в эмбриогенезе человека и белой крысы. Показано, что ионизирующая радиация оказывает повреждающее действие на зрительный нерв, приводя к гипо- и аплазии нервного ствола, абберрации роста нервных волокон с последующей их редукцией, задержке формирования и дифференцировки невральных влагалищ. Эти нарушения могут встречаться и у человека при действии неблагоприятных факторов внешней среды в «критические» периоды эмбриогенеза.

Выводы

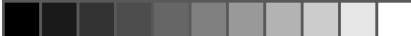
1. Формирование зрительного нерва и его оболочек в эмбриогенезе человека и белой крысы происходит по принципиально сходной схеме и в определенной последовательности.

2. Установлено, что воздействие ионизирующей радиации вызывает аномалии развития зрительного нерва и его оболочек в эмбриогенезе белой крысы, проявляющиеся в гипоплазии, аплазии нервного ствола, абберрации роста нервных волокон с последующей редукцией, образовании складок, «розеток» нервного слоя сетчатки, задержке формирования и дифференцировки или ранней закладке и дифференцировке невральных влагалищ, отсутствию или уменьшению межвлагалищного пространства.

Литература

1. Гертвиг О. Элементы эмбриологии человека и позвоночных животных. – СПб. - 1912. - 529 с.
2. Попрядухин В.Д. Структура мезенхимных производных зрительного нерва позвоночных животных и человека: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Ярославль. - 1982. - 21 с.
3. Светлов П.Г. Значение повреждений эмбрионов на ранних стадиях развития в патогенезе внутриутробных заболеваний // Патология физиология внутриутробного развития. - Л.: Медгиз. - 1959. - С. 114-129.
4. Светлов П.Г. Теория «критических» периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез: Вопросы цитологии и общей физиологии. - М.: Изд-во АН СССР. - 1960. - С.263-285.
5. Хамидова М.Х. Закономерности развития периферического звена зрительного анализатора у человека // Возрастные особенности органа зрения в норме и при патологии. - М. - 1973. - Вып. 5. - С. 37-39.

6. Barr P. Teratogenic hearing loss // *Audiology*. - 1982. - Vol. 21, N 2. - P. 111-127.
7. Duke-Elder S. *System of ophthalmology*. - V.111. Normal and abnormal development. Part III: Congenital deformities. - St. Louis: Mosby. - 1964. - P. 229-240.
8. Davilla J.C., Cuirado S., De la Calle A., Maria-Giron F. The intra-ocular portion of the optic nerve in the furtle *Mauremys caspisa* // *J. Anat.* - 1987. - V.151. - P. 189-198.
9. Omln F.X., Waldmeyer J. Minisegments of newborn rat optic nerves in vitro: gliogenesis and myelination // *Exp. Brain Res.* - 1986. - Vol. 65, No.1. - P. 189-199.



ТРЕХКРАТНАЯ ГИПОКСИЯ, ПЕРЕНЕСЕННАЯ В РАННИЙ (С 14-Х ПО 16-Е СУТКИ), НО НЕ В ПОЗДНИЙ (С 19-Х ПО 21-Е СУТКИ) ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД, ИЗМЕНЯЕТ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ТИОРЕДОКСИНА-1 В НЕЙРОНАХ ОБЛАСТЕЙ СА1, СА2 И СА3 ГИППОКАМПА КРЫС НА 14-15-Е СУТКИ ИХ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

Строев С.А. **, Тюлькова Е.И.* , Ватаева Л.А.* , Миеттинен М.Т.***

* Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6;

** Отдел анатомии, Школа медицины Университета г. Тампере, Финляндия, FI-33014, Tampere, Medisiinarinkatu 3.
s_stroev@hotmail.com

Пренатальная гипоксия может приводить к структурным и функциональным нарушениям в процессе последующего постнатального онтогенеза. Оксидативный стресс является ключевым фактором повреждения при гипоксии. Соответственно, баланс про- и антиоксидантных систем, включая систему тиоредоксина, играет важную роль в патологических и адаптивных процессах, вызываемых гипоксией. В настоящей работе в гиппокампе крыс, перенесших пренатальную гипоксию, на 14-15-е сутки их последующего постнатального развития было исследовано количество экспрессирующих тиоредоксин-1 (Тгх-1) нейронов. При этом крысы первой группы родились у самок, перенесших тяжелую гипоксию (180 мм рт. ст., 3 часа) трехкратно на 14-16-е сутки беременности, а крысы второй группы – у самок, перенесших такое же воздействие, но на 19-21-е сутки беременности. Было показано, что у крысят, перенесших гипоксию на 14-16-е сутки пренатального онтогенеза, на 14-15-е сутки их последующего постнатального развития уровень экспрессии Тгх-1 в нейронах гиппокампа имел тенденцию к снижению в области СА1 и к повышению – в СА2 и СА3. Напротив, у крысят, перенесших



гипоксию на 19-21-е сутки пренатального развития, экспрессия Tgх-1 в нейронах всех трех исследованных областей гиппокампа на 14-15-е сутки их последующего постнатального развития абсолютно не отличалась от таковой у контрольных животных. Полученные результаты подтверждают вывод о том, что 14-16-е сутки пренатального развития являются критическим периодом для формирования нормального функционального состояния мозга и, в частности, его защитных антиоксидантных систем. Исследование поддержано грантами РФФИ № 08-04-00655 А и № 13-04-00812 А, грантами Университета г. Тампере за 2010 г. и 2011 г. и грантом Финского культурного фонда (Suomen Kulttuurirahaston Pirkanmaan rahasto, Marjatta Melkas-Rusasen ja Anneli Melkaksen rahasto) за 2014 г.

Введение

Проблема пренатальной гипоксии и ее отдаленных последствий является чрезвычайно актуальной с точки зрения механизмов развития различных патологических состояний. Современные исследования показали развитие патологических изменений функциональных показателей головного мозга в ответ на воздействие тяжелой гипоксии в пренатальном периоде развития [1, 2, 3, 13, 14, 16]. В то же время, изменения, вызванные пренатальной гипоксией, в некоторых случаях могут носить не только патологический, но и адаптивный характер. На такую мысль, в частности, наводят результаты наших поведенческих экспериментов [1, 2, 3, 13, 14]. Гипоксия занимает важное место в генезе нарушений развития организма [5]. Это связано с тем, что она стоит на первом месте в ряду причин гибели плода в антенатальном периоде, а также во многом определяет частоту психических и физических заболеваний в постнатальном онтогенезе [23]. Пренатальная гипоксия может вызывать сложный комплекс нарушений в структуре и функции мозга плода. Считается, что одним из ведущих факторов при этом является повреждение нейронов. Предполагается, что гипоксия, действуя на нейроны во внутриутробном периоде, приводит к формированию в этих клетках стойких изменений, сохраняющихся и после рождения. Кроме того, гипоксия, действуя на головной мозг плода, может влиять не только на нейроны, но вызывать также стойкие изменения и во вспомогательных клетках – глиоцитах. Гипоксическая экспозиция приводит к развитию ацидоза, окислительного стресса, повышению активности возбуждающей глутаматной системы. Наблюдается также активация эндогенных фосфолипаз и распад мембранных фосфолипидов, увеличение текучести мембран и их проницаемости, вследствие чего клетка теряет ионы K^+ и подвергается перегрузке ионами Na^+ и Ca^{2+} [6, 21, 23].

Особую роль в повреждении нейронов мозга при гипоксии играет оксидативный стресс, связанный с гиперпродукцией активных форм кислорода [22, 29]. Повышенная уязвимость для оксидативного стресса незрелого мозга по сравнению со зрелым объясняется двумя причинами: для незрелого мозга характерна, во-первых, низкая активность системы антиоксидантной защиты, а, во-вторых, высокое содержание свободных ионов железа. Антиоксидантная защита клеток обеспечивается как ферментативными, так и неферментативными системами.

Она включает, в том числе, супероксиддисмутазу (СОД), которая присутствует в виде Cu, Zn-СОД в цитоплазме и Mn-СОД в митохондриях, а также тиоредоксины -1 и -2. Акумуляция H_2O_2 оказывает значительно больший разрушающий эффект из-за более высокого уровня свободных ионов железа в незрелом мозге, чем в зрелом, и, соответственно, из-за повышения интенсивности протекания реакции Фентона – химической реакции неферментативного образования из перекиси водорода высокореакционных гидроксильных радикалов.

Помимо прямого воздействия на клетку через опосредуемый гиперпродукцией свободных радикалов механизм окислительного стресса, гипоксия воздействует на нервные клетки и опосредованно – через изменение уровня гормонов стресса в крови. В том числе, в случае пренатальной гипоксии следует учитывать возможность влияния на плод повышения гормонов стресса в крови материнского организма. Соотношение этих двух одновременно действующих факторов повреждения остается дискуссионным как для взрослого мозга, так и, в особенности, для незрелого мозга плода, учитывая, что в метаболизме эмбрионального мозга анаэробные процессы играют заметно более важную роль, чем в метаболизме зрелого мозга [4].

При этом эффект гипоксии существенно зависит от конкретных сроков пренатального развития, на которых она была перенесена [1, 2, 16, 19]. В ряде ранее опубликованных работ нами было показано, что гипоксия, перенесенная на 14-16-е сутки (но в гораздо меньшей степени – на 17-19-е сутки) пренатального развития, приводит к нарушениям сигнальной трансдукции и, как следствие, к долговременным изменениям ряда поведенческих характеристик и способности к обучению [1, 2, 3, 13, 14, 15, 16, 17].

Задачей настоящего исследования было сравнение эффектов гипоксии, перенесенной на ранних (14-16-е сутки) и на поздних (19-21-е сутки) стадиях пренатального развития на экспрессию Trx-1 в нейронах гиппокампа крыс в ходе последующего постнатального онтогенеза.

Материалы и методы

Беременные самки крыс линии Вистар, выращенные в питомнике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, были разделены на две экспериментальные группы. Крысы первой группы подвергались трехкратному воздействию тяжелой гипобарической гипоксии при давлении 180 мм рт. ст. (что соответствует подъему на высоту 11000 м) по 3 ч на 14-е, 15-е и 16-е сутки беременности. Крысы второй группы подвергались точно такому же воздействию, но на 19-е, 20-е и 21-е сутки беременности. Гипобарическая гипоксия осуществлялась в барокамере проточного типа при температуре от 20 до 25°C [18]. Стандартный режим подъема экспериментальных животных представлен в ранее опубликованных работах [8, 27]. Высота 11000 м была выбрана нами как критическая: смертность взрослых крыс-самцов за 3 ч пребывания в барокамере составляла 50% [25]. Смертность беременных самок была значительно ниже и составляла в среднем 15%.

Родившиеся крысят, перенесшие гипоксию на 14–16-е либо на 19–21-е сутки пренатального развития, были исследованы на 14–15-е сутки их постнатального

онтогенеза. В качестве контроля к каждой из двух групп использовались крысы такого же возраста, матери которых на тех же сроках беременности были трехкратно помещены в барокамеру в таком же режиме, но при нормальном давлении.

Уровень экспрессии Tgх-1 определяли иммуноцитохимическим методом. Для проведения анализа анестезированных животных перфузировали транскардиально 100 мл физиологического раствора, а затем в течение 4-5 мин – 4%-ным раствором параформальдегида в 0.1 М фосфатном буфере (PBS; рН 7.3). После окончания перфузии животных декапитировали, мозг извлекали и в течение 60 мин фиксировали тем же фиксатором. До начала анализа образцы мозга хранили в 15%-ном растворе сахарозы в фосфатном буфере PBS при температуре +4°C. Перед началом анализа с целью криопротекции ткани образцы в течение нескольких суток выдерживали в смеси (1:1) 20% сахарозы в PBS и Tissue-Tek.

Ткань замораживали в Tissue-Tek® O.C.T™ Compound и немедленно с помощью криоката при температуре –20°C делали фронтальные срезы мозга толщиной 11 мкм на уровне гиппокампа и базо-латеральной миндалины (примерно –2.80 мм от линии bregma [24]). Срезы помещали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном и в течение 15 мин преинкубировали в 1%-ном растворе бычьего сывроточного альбумина. Затем в течение ночи инкубировали с первичными поликлональными аффинно-очищенными кроличьими антителами к Tgх-1 мыши [28] (разведение 1:500 в фосфатном буфере PBS, содержащем 1% BSA и 0.3% Triton X-100) при +4°C. Затем после трехкратной промывки в фосфатном буфере (по 15 мин каждая), срезы инкубировали с биотинилированными козьими вторичными антителами (разведение 1:300) в течение 30 мин при комнатной температуре. После повторной трехкратной промывки в фосфатном буфере срезы в течение 30 мин инкубировали с авидин-биотиновым комплексом при комнатной температуре. Для визуализации иммунной реакции и выявления локализации Tgх-1 использовали диаминобензидин. Срезы обезвоживали проводкой в спиртовых растворах возрастающей концентрации, а затем в ксилоле и заключали в бальзам Entellan. Количественный анализ иммунореактивности нейронов проводили с использованием системы, состоящей из микроскопа (Nikon Microphot-FXA), цифровой камеры (PCO Computer Optics GmbH) и компьютера с программами Image-Pro Plus (Media Cybernetics) и Morphix.

Уровень экспрессии Tgх-1 определяли в нейронах гиппокампа (области CA1, CA2 и CA3). Анализ изображений проводили на участке длиной 500 мкм с использованием специально разработанной нами компьютерной программы Morphix [12]. Уровень иммунореактивности нейронов исследуемых образований оценивали в 6 срезах от каждого мозга. Интенсивность окрашивания на цифровых изображениях выражали в условных единицах оптической плотности от 0 (абсолютно белого) до 100 (абсолютно черного). Уровень иммунореактивности оценивали по общему числу нейронов, интенсивность иммунного окрашивания которых была выше фоновой хотя бы на одну условную единицу или более. Количество таких иммунореактивных клеток выражали в процентах от контроля. Статистическую обработку данных проводили посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что общее число иммунореактивных нейронов с уровнем экспрессии Tgх-1 выше фона, составило у крысят, перенесших гипоксию на 14-16-е сутки пренатального онтогенеза, $78,8 \pm 6,8\%$ в СА1, $115,1 \pm 6,9\%$ в СА2 и $127,0 \pm 7,4\%$ в СА3 по сравнению с контрольными интактными крысятами того же возраста и той же линии. Таким образом, у крысят, перенесших гипоксию на 14-16-е сутки пренатального онтогенеза, в последующем постнатальном развитии (на 14-15-е сутки их постнатального онтогенеза) уровень экспрессии Tgх-1 в нейронах гиппокампа был заметно модифицирован: имел тенденцию к снижению в СА1 и к повышению – в СА2 и в СА3. В то же время, общее число иммунореактивных нейронов с уровнем экспрессии Tgх-1 выше фона в гиппокампе крысят, перенесших гипоксию на 19-21-е сутки их пренатального онтогенеза, не отличалось на 14-15-е сутки их постнатального развития от такового в гиппокампе контрольных животных того же возраста. Оно составило $97,7 \pm 8,1\%$ в СА1, $94,2 \pm 15,0\%$ в СА2 и $98,4 \pm 14,6\%$ в СА3 по сравнению с интактными крысятами того же возраста и той же линии. Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают вывод о том, что период, соответствующий 14-16-ым суткам пренатального онтогенеза является критическим для нормального формирования антиоксидантных систем в нейронах областей СА1, СА2 и СА3 гиппокампа крыс. Пренатальная гипоксия, перенесенная в более поздний период (в данном случае, на 19-21-е сутки), напротив, не вызывала устойчивых изменений уровня экспрессии Tgх-1, которые бы сохранялись к двухнедельному возрасту после рождения. Эти данные хорошо согласуются с результатами ранее проведенных исследований влияния перенесенной на различных сроках пренатального развития гипоксии на когнитивные и поведенческие характеристики крыс [1, 2, 3, 14, 16].

Интересно сопоставить представленные в настоящей работе результаты с ранее полученными данными об эффекте различных режимов гипоксии на антиоксидантные системы в нейронах взрослых крыс. До последнего времени считалось, что повышение уровня антиоксидантов в ответ на гипоксию всегда является маркером адаптивных процессов, а его снижение – маркером дезадаптивных, патологических состояний. Наши исследования показали, что ситуация несколько сложнее и неоднозначнее. С одной стороны, повышение экспрессии эндогенных антиоксидантов, хотя и является защитной реакцией, но в случае непрекондиционированной тяжелой гипоксии не всегда достаточно для предотвращения массового апоптоза нейронов [7]. С другой стороны, умеренная гипоксия, не вызывающая никаких патологических реакций и, напротив, имеющая выраженный нейропротективный характер, может сопровождаться заметным снижением уровня экспрессии антиоксидантов в клетке [9, 10, 11, 26, 27]. Это временное снижение может иметь важное значение для усиления АФК-опосредуемой сигнальной трансдукции и формирования толерантности к последующим тяжелым гипоксическим воздействиям. В то же время это не отрицает и хорошо известных «классических» случаев, когда повышение уровня антиоксидантов при гипоксии коррелирует с адаптацией и выживанием клеток, а снижение – с необратимым

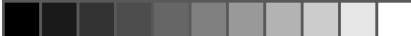
разрушением механизмов адаптации и с гибелью. Примером такого рода может служить сопоставление процессов в ядре инфаркта и области полутени при тяжелой фокальной ишемии [20]. В соответствии с этим возникает представление о единстве и неразрывности патологических и адаптивных процессов, запускаемых любым достаточно тяжелым воздействием. Более того, зачастую процессы адаптации и патологии реализуются через одни и те же молекулярные механизмы, как, например, каскад каспаз, запускаемый как при обучении, так и при инициации отсроченной клеточной гибели. В зависимости от конкретных воздействий, предъявляемых средой, у перенесших пренатальную гипоксию животных в одних случаях может проявиться более высокий, а в других случаях – более низкий уровень адаптивности по сравнению с интактными. На такую мысль, в частности, наводят результаты наших ранее проведенных поведенческих экспериментов [1, 2, 3, 14]. То же самое можно сказать, по-видимому, и о показанном в настоящей статье изменении статуса тиоредоксиновой системы вследствие ранней, перенесенной на 14-16-е сутки пренатального развития гипоксии. В этой связи интересно обратить внимание на тот факт, что ранняя пренатальная гипоксия вызвала снижение экспрессии *Tgх-1* в области СА1, но повышение – в областях СА2 и в СА3. Возможно, разнонаправленные изменения уровня экспрессии *Tgх-1* [8] в разных областях гиппокампа отражают неразрывное переплетение как патологических последствий пренатальной гипоксии, так и возникших в ответ на нее адаптивных реакций.

Литература:

1. Ватаева Л.А., Косткин В.Б., Макухина Г.В., Хожай Л.И., Отеллин В.А. Поведение в «открытом поле» у самок и самцов крыс, подвергавшихся действию гипоксии в различные сроки пренатального периода развития. Доклады АН. 2001. Т. 380. С. 125-127.
2. Ватаева Л.А., Косткин В.Б., Макухина Г.В., Хожай Л.И., Отеллин В.А. Условнорефлекторная реакция пассивного избегания у самок и самцов крыс, подвергшихся воздействию гипоксии в различные сроки пренатального периода развития. Журн. эвол. биохим. физиол. 2004. Т. 40. № 3. С. 250-253.
3. Ватаева Е.И., Тюлькова Е.И., Хожай Л.И., Отеллин В.А., Самойлов М.О. Обучение в водном лабиринте Морриса самок и самцов крыс, подвергавшихся действию гипоксии в различные сроки пренатального периода развития. Журн. эвол. биохим. физиол. 2005. Т. 41. С. 532-535.
4. Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е., Галкина О.В. Биохимия развивающегося мозга. Избранные разделы: учебник. (под ред. Ещенко Н.Д.) СПб: изд-во СПб Университета. 2013. 252 с.
5. Журавин И.А., Туманова Н.Л., Потапов Д.О. Структурные изменения в сенсомоторной коре новорожденных крысят после пренатальной гипоксии. Журн. эвол. биох. физиол. 2001. Т. 37. № 6, С. 518-520.
6. Самойлов М.О. Мозг и адаптация. Молекулярно-клеточные механизмы. СПб, Институт физиологии им. И.П. Павлова, 1999. 272 с., ил. 49.

7. Строев С.А., Самойлов М.О. Эндогенные антиоксиданты и гипоксическая толерантность мозга. Санкт-Петербург: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН. 2006. 145 с., ил. 14.
8. Строев С.А., Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Самойлов М.О., Пельто-Хуикко М.Т. Влияние пренатальной гипоксии на экспрессию тиоредоксина-1 в гиппокампе крыс на разных сроках постнатального онтогенеза. Нейрохимия. 2011а. Т. 28, № 3, С. 226-231.
9. Строев С.А., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О., Пелто-Хьюкко М.Т. Сравнение влияния однократной и трехкратной умеренной гипобарической гипоксии на экспрессию тиоредоксина-1 в гиппокампе крыс. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2011б. Т. 97, № 9. С. 889-897.
10. Строев С.А., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О., Пелто-Хьюкко М.Т. Изменения экспрессии Mn-супероксиддисмутазы в гиппокампе крыс под влиянием одно- и трехкратной умеренной гипобарической гипоксии. Морфология. 2011в. Т. 140, № 4. С. 7-12.
11. Строев С.А., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О., Пелто-Хьюкко М.Т. Сравнение эффектов однократной и трехкратной умеренной гипобарической гипоксии на экспрессию Cu, Zn-супероксиддисмутазы в гиппокампе крыс. Нейрохимия. 2012. Т. 29, № 3. С. 223-228.
12. Тугой И.А., Строев С.А. Программа Morphix для морфологического и денситометрического анализа цифровых изображений. Морфология. 2006. Т. 129, № 2. С. 96.
13. Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Самойлов М.О. Влияние пренатальной гипобарической гипоксии на активность фосфоинозитидной системы мозга крыс. Журн. эвол. биохим. и физиол. 2010а, Т. 46, № 5, С. 406-409.
14. Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А. и Самойлов М.О., Отеллин В.А. Механизмы формирования реакций мозга на действие гипобарической гипоксии в различные сроки пренатального периода у крыс (Обзор). Журнал акушерства и женских болезней. 2010б. Т.59, № 4. С. 99-110.
15. Тюлькова Е.И., Семенов Д.Г., Ватаева Л.А., Беляков А.В., Самойлов М.О. Влияние пренатальной гипобарической гипоксии на активность глутаматергической сигнальной трансдукции мозга крыс. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2011. Т. 151, № 3. С. 224-227.
16. Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Глущенко Т.С., Пивина С.Г. Влияние пренатальной гипоксии на функцию гипофизарно-адренокортикальной системы и рабочую память у крыс. Физиол. журн. 2013. Т. 59, № 6. 117-124
17. Тюлькова Е.И., Кислин М.С., Ватаева Л.А. Влияние пренатальной гипобарической гипоксии на уровень перекисного окисления липидов в неокортексе и гиппокампе крыс. Нейрохимия. 2014. том 31, № 4, с. 1-7.
18. Четвериков Д.А. Некоторые аспекты функциональной биохимии фосфолипидов мозга. Успехи нейрохимии. 1974. С.73-83.
19. Florian C., Rouillet P. Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice. Behav. Brain. Res. 2004. V.

- 154, № 2. P. 365-374.
20. Hattori I., Takagi Y., Nozaki K., Kondo N., Bai J., Nakamura H., Hashimoto N., Yodoi J. Hypoxia-ischemia induces thioredoxin expression and nitrotyrosine formation in new-born rat brain. *Redox Rep.* 2002. V. 7, № 5. P. 256-259.
 21. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.* 1999. V. 79, № 4. P. 1431-1568.
 22. Maiti P., Singh S.B., Sharma A.K., Muthuraju S., Banerjee P.K., Ilavazhagan G. Hypobaric hypoxia induces oxidative stress in rat brain. *Neurochem. Int.* 2006. V. 49, № 8. P. 709-716.
 23. Nyakas C., Buwalda B., Luiten P.D.M. Hypoxia and brain development. *Progr. Neurobiol.* 1996. V. 49, № 1. P. 1-51.
 24. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Second edition. Sydney, Orlando, San Diego, New York, Austin, London, Montreal, Tokyo, Toronto: Academic press. 1986.
 25. Rybnikova E., Vataeva L., Tyulkova E., Gluschenko T., Otellin V., Pelto-Huikko M., Samoilo M.O. Mild hypoxia preconditioning prevents impairment of passive avoidance learning and suppression of brain NGFI-A expression induced by severe hypoxia. *Behav. Brain. Res.* 2005. V. 160, № 1. P. 107-114.
 26. Stroev S.A., Tjulko E.I., Samoilo M.O., Pelto-Huikko M.T. One- and three-time mild hypobaric hypoxia modifies expression of mitochondrial thioredoxin-2 in hippocampus of rat. // *Acta Neurobiol. Exp. (Warszawa)*. 2011. V. 71, № 2. P. 244-255.
 27. Stroev S.A. The role of endogenous protein antioxidants in neuronal adaptation to hypobaric hypoxia. *Acta Universitatis Tamperensis* 2013. № 1898.
 28. Takagi Y., Mitsui A., Nishiyama A., Nozaki K., Sono H., Gon Y., Hashimoto N., Yodoi J. Overexpression of thioredoxin in transgenic mice attenuates focal ischemic brain damage. *Proc Natl. Acad. Sci U S A.* 1999. V. 96, № 7. P. 4131-4136.
 29. Warner D.S., Sheng H., Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J. Exp. Biol.* 2004. V. 207(Pt 18). P. 3221-3231.



АКТИВАЦИЯ НИТРЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ВО ВРЕМЯ ФОРМИРОВАНИЯ УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕАКЦИИ СТРАХА ОТРАЖАЕТ СТЕПЕНЬ ЕЕ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ

Судоргина П., Саульская Н.Б.

ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия
nbs@infran.ru

Введение

Медиальная префронтальная кора (мПК) играет важную роль в регуляции когнитивных и эмоциональных процессов [8], в том числе в модуляции поведения, связанного с формированием и проявлением страха [5].

Исследования страха на животных проводятся на модели условнорефлекторной реакции страха (УРС), которая возникает при предъявлении условных стимулов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением, и выражается в появлении ряда врожденных защитных реакций, включая замирание [2]. На этой модели было установлено, что мПК принимает участие в реализации УРС [9], а наиболее вентральные ее области вовлекаются в угашение этой условнорефлекторной реакции [3].

В мПК обнаружены нейроны, содержащие нейронную NO-синтазу [4] - фермент, катализирующий синтез оксида азота (NO), межклеточного мессенджера, который играет важную роль в регуляции нейронной возбудимости и синаптической пластичности [11]. Ряд данных указывает на то, что нитрергическая система мПК может принимать участие в регуляции страха. В частности, у крыс, подвергавшихся неизбежному стрессу (предъявление хищника), через неделю наблюдается увеличение количества NO-продуцирующих нейронов в мПК. Причем степень такого увеличения зависит от уровня замирания (показатель страха) во время стресса [1], то есть от субъективной аверсивности стрессорного воздействия. Более того, прямые введения в мПК крыс ингибиторов NO-синтазы ухудшают реализацию УРС, уменьшая замирание на обстановочные стимулы, ранее сочетавшиеся с болевым раздражением [9]. Это указывает на участие нитрергической



системы мПК в формировании и проявлении УРС. Вместе с тем нет сведений, вовлекается ли нитрергическая передача в мПК в формирование дифференцировочной памяти в ходе выработки УРС, противостоящей генерализации УРС и обеспечивающей точность воспроизведения этой условнорефлекторной реакции.

Цель работы заключалась в изучении изменений активности нитрергической системы мПК во время выработки УРС и в оценке значимости этих изменений для ее генерализации. Для определения степени генерализации УРС в работе оценивались проявления страха (замирание) не только на условный сигнал, ранее сочетавшийся с болевым раздражением (показатель выработанности УРС), но и на дифференцировочный сигнал, с болевым раздражением не сочетавшийся. В качестве показателя активности нитрергической системы мПК был использован уровень внеклеточного цитрулина - сопродукта синтеза NO.

Материалы и методы

Работа выполнена на 47 крысах-самцах линии Спрег-Дули весом 260–330 г. Крысам под наркозом (рометар, 1.4 мкг/100г + золетил, 5 мг/100 г) имплантировали диализные канюли в мПК (вперед от брегмы 3.2 мм, латеральнее стреловидного шва 0.5 мм, погружение 4 мм).

Микродиализные эксперименты проводили на следующий день после имплантации. Животных помещали в дневную домашнюю клетку и делили на 4 группы. У крыс группы «Обучение» (n=20) и группы «Контроль» (n=10) начинали диализную перфузию мПК искусственной спинномозговой жидкостью (ИСМЖ) со скоростью 2 мкл/мин. Крысам группы «NPLA+Обучение» (n=9) и группы «NPLA+Контроль» (n=8) в ИСМЖ добавлялся селективный ингибитор нейронной NO-синтазы N ω -Propyl-L-arginine (NPLA, 1мМ). Через 30 мин после начала перфузии проводился тест «Открытое поле» (10 мин), после которого крысу возвращали в домашнюю клетку, и еще через 15 мин проводили процедуру хабитуации: крысу помещали на 10 мин в условнорефлекторную камеру и предъявляли дифференцировочный стимул (прерывистый тон, 30 сек, длительность звукового импульса 0.4 с, пауза 0.2 с, 4 раза x 30 с, интервал 120 с), а затем возвращали в домашнюю клетку.

Через 30 мин после хабитуации собирали 6 фоновых проб диализата (5 мин каждая). Далее у крыс групп «Обучение» и «NPLA+Обучение» вырабатывали условнорефлекторную реакцию страха (УРС): каждую крысу, не прерывая сбора диализата, на 10 мин помещали в условнорефлекторную камеру и предъявляли условный стимул (непрерывный тон 1000 Гц, 4 раза x 30 с, интервал 120 с), который на последней секунде звучания сочетался с электрокожным раздражением лап (1,5 мА, 1 с). После этого животных возвращали в домашнюю клетку, где собирали еще 4 пятиминутные порции диализата.

Через 20 мин после выработки УРС у животных групп «NPLA+Контроль» и «NPLA+Обучение» перфузионный раствор, содержащий NPLA, заменяли на ИСМЖ, после чего диализная перфузия длилась еще 30 мин без сбора диализата.

Спустя час животных опытных групп тестировали на выработанность УРС (реализация УРС) и на степень генерализации этой условнорефлекторной реак-

ции (дифференцировка). Во время реализации УРС крыс групп «Обучение» и «NPLA+Обучение» на 10 мин помещали в условнорефлекторную камеру, где им предъявляли условный сигнал, ранее сочетавшийся с болевым раздражением - непрерывный тон (4 раза x 30 с, интервал 120 с). Во время дифференцировочной сессии животных тоже помещали на 10 мин в условнорефлекторную камеру и предъявляли им дифференцировочный стимул, (прерывистый тон, 4 раза x 30 с, интервал 120 с), затем возвращали в домашнюю клетку.

С крысами групп «Контроль» и «NPLA+Контроль» проделывали те же процедуры, но без электрокожного раздражения во время первого помещения в условнорефлекторную камеру.

Во время поведенческих тестов регистрировали время замирания (показатель страха) на условный и дифференцировочный стимулы (отсутствие всех движений, кроме дыхательных).

Уровень цитруллина в диализате определялся путем высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией [10]. Уровень цитруллина выражался в процентах по отношению к среднему фону перед тестом. По завершении экспериментов проводили морфологический контроль попаданий. В окончательную обработку были включены крысы с локализацией канюль в мПК.

Статистическая обработка результатов выполнялась методом однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа и с помощью t-критерия Стьюдента (SigmaStat 3.0).

Результаты и их обсуждение

Выработка УРС (сочетание условного сигнала и неизбежного электрокожного раздражения в условнорефлекторной камере) у животных группы «Обучение» сопровождалась значительным (максимум $188 \pm 25\%$) подъемом уровня внеклеточного цитруллина в мПК относительно собственного фонового уровня перед тестом (Рис. 1А; $F_{(11,209)} = 7.95$; $p < 0.001$), имеющим место во время и после обучения. Этот подъем был достоверен относительно уровня цитруллина животных группы «Контроль» (те же процедуры, но без электрокожного раздражения) (рис. 1А; $F_{(11,331)} = 3.37$; $p < 0.001$).

Предъявление животным группы «Контроль» условного сигнала в условнорефлекторной камере, но без электрокожного раздражения не приводило к росту уровня внеклеточного цитруллина в мПК относительно собственного фона (рис. 1А; $F_{(11,99)} = 0.82$; $p = 0.6$).

Реализация УРС крысами группы «Обучение» сопровождалась замиранием животных на условный сигнал, ранее сочетавшийся с электрокожным раздражением (показатель страха), длительность которого ($87 \pm 3\%$) была достоверно больше, чем замирание у этих животных на дифференцировочный раздражитель во время дифференцировочной сессии ($68 \pm 6\%$, $t = 2.68$, $p = 0.011$), а также чем этот показатель у животных группы «Контроль», для которых звук не ассоциировался с болевым раздражением ($57 \pm 8\%$, $t = 2.99$, $p = 0.006$), (рис. 1Б).

Степень замирания животных группы «Обучение» на дифференцировочный раздражитель в ходе дифференцировочной сессии варьировала у отдельных жи-

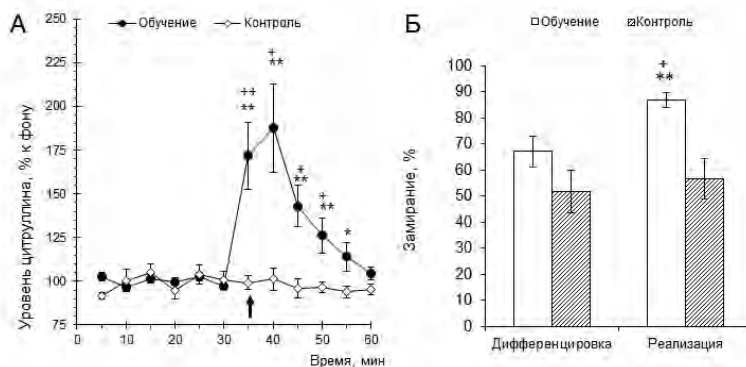


Рис. 1. А – уровень внеклеточного цитруллина в мПК (% к фону) во время выработки УРС (Обучение) и у животных контрольной группы («Контроль»). Стрелка – начало теста. Разброс на графиках - ошибка среднего. ** $p < 0.001$ при сравнении с фоном; + $p < 0.01$; ++ $p < 0.001$ при межгрупповом сравнении;

Б - уровень замириания (%) на условный (Реализация) и дифференцировочный (Дифференцировка) сигналы у крыс после выработки УРС (Обучение) и у животных контрольной группы («Контроль»).

** $p < 0.01$ при сравнении с контролем; + $p < 0.05$ – при сравнении дифференцировки и реализации.

вотных. Часть крыс ($n=9$, группа «Хорошая дифференцировка», рис. 2Б) продемонстрировала низкий уровень замириания на дифференцировочный раздражитель ($44 \pm 7\%$), значимо не отличающийся от уровня замириания контрольных животных в ходе соответствующего контрольного теста ($52 \pm 8\%$, $t=0.67$, $p=0.51$), что соответствует низкому уровню генерализации УРС. Другая часть обученных животных ($n=11$, группа «Плохая дифференцировка», рис. 2Б) характеризовалась высоким уровнем замириания на дифференцировочный раздражитель ($86 \pm 3\%$), не отличающимся от уровня замириания у этих животных на условный раздражитель, ранее сочетавшийся с электрокожным раздражением, ($89 \pm 3\%$, $t=0.87$, $p=0.39$), что свидетельствует о высокой степени генерализации УРС у таких животных.

Крысы групп «Хорошая дифференцировка» и «Плохая дифференцировка» значимо не различались между собой по замирианию на условный раздражитель во время реализации УРС (соответственно, $85 \pm 8\%$ и $89 \pm 3\%$, $t = 0,73$; $p = 0,48$), по двигательной активности в тесте «Открытое поле», проводимом перед обучением (соответственно, пересечения $86 \pm 12\%$ и $89 \pm 11\%$, $t=0.19$, $p=0.89$) и по количеству движений, провоцируемых подачей электрокожного раздражения во время обучения (соответственно, пересечения 16.0 ± 4.1 и 15.8 ± 3.6 , $t=0.034$, $p=0.97$).

Животные группы «Хорошая дифференцировка» характеризовались более высоким подъемом уровня внеклеточного цитруллина в мПК во время выработки УРС по сравнению с крысами группы «Плохая дифференцировка» (рис. 2А.

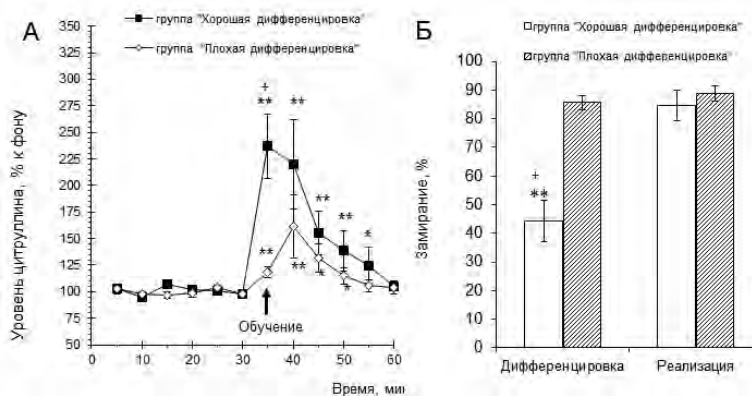


Рис. 2. А – уровень внеклеточного цитруллина в мПК во время выработки УРС, обозначения, как на рис. 2А; Б – уровень замирания на условный (Реализация) и дифференцировочный (Дифференцировка) сигналы после выработки УРС у животных группы «Хорошая дифференцировка» и «Плохая дифференцировка». ** $p < 0.001$ - при сравнении с группой «Плохая дифференцировка»; + $p < 0.01$ – при сравнении дифференцировки и реализации

$F_{(11,211)} = 2.45$; $p = 0.007$). Корреляционный анализ, охватывающий показатели всех крыс группы «Обучение», показал, что величина подъема уровня внеклеточного цитруллина в мПК во время обучения негативно коррелировала с уровнем замирания на дифференцировочный раздражитель (показатель генерализации УРС) в ходе последующей дифференцировочной сессии ($p < 0.001$).

Выработка УРС у животных группы «NPLA+Обучение» характеризовалась небольшим, но достоверным ($F_{(11,88)} = 2.36$; $p = 0.013$) ростом уровня цитруллина в мПК относительно собственного фоновому уровня. Этот рост был достоверно ниже подъема уровня внеклеточного цитруллина в мПК в ходе данного теста у животных группы «Обучение» (Рис. 3А. $F_{(11,324)} = 2.7$; $p = 0.002$). Однако такой подъем не был достоверен относительно изменений уровня цитруллина группы «NPLA+Контроль» в ходе соответствующего контрольного теста (те же процедуры, но без электрокожного раздражения) ($F_{(11,180)} = 1.78$; $p = 0.06$).

Реализация УРС у крыс группы «NPLA+Обучение» приводила к замиранию животных на условный сигнал (ранее сочетавшийся с болевым раздражением), длительность которого ($87 \pm 3\%$) не отличалась от замирания у этих животных на дифференцировочный раздражитель во время дифференцировочной сессии (рис. 3Б. $84 \pm 3\%$, $t = 0.79$; $p = 0.44$), но была достоверно выше ($t = 6.64$, $p < 0.001$), чем этот показатель ($42 \pm 6\%$) у животных группы «NPLA+Контроль», для которых условный сигнал не ассоциировался с болевым раздражением. Это свидетельствует о высоком уровне генерализации УРС у животных с введениями NPLA во время выработки УРС.

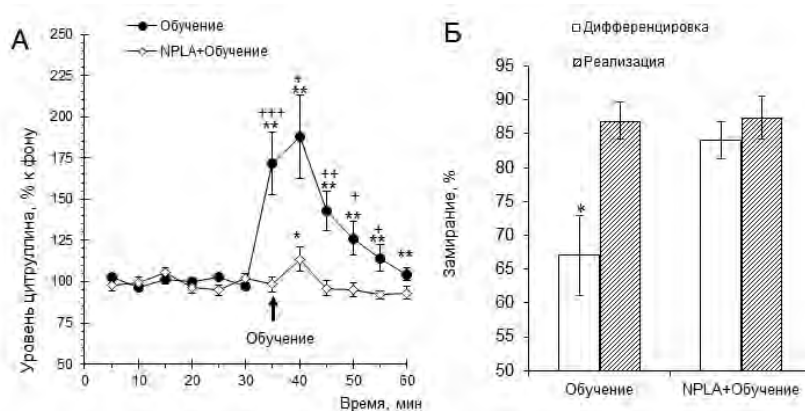


Рис. 3. А - уровень внеклеточного цитруллина в мПК во время выработки УРС, * $p < 0.01$; ** $p < 0.001$ при сравнении с фоном; + $p < 0.05$; ++ $p < 0.01$; +++ $p < 0.001$ при межгрупповом сравнении. Б - уровень замирания на условный (Реализация) и дифференцировочный (Дифференцировка) сигналы после выработки УРС у животных с введениями в мПК NPLA, 1 мМ (NPLA+ Обучение) и у крыс без введений фармакологических препаратов (Обучение). * $p = 0.01$ при сравнении дифференцировки и реализации

Предъявление животным группы «NPLA+Контроль» условного сигнала в условнорефлекторной камере, но без электрокожного раздражения не приводило к росту уровня внеклеточного цитруллина в медиальном отделе префронтальной коры относительно собственного фона ($F_{(11,77)}=0.85$; $p=1.99$). Изменения уровня цитруллина у животных группы «NPLA+Контроль» не отличались от изменений этого показателя в ходе данного теста у крыс группы «Контроль» ($F_{(11,192)}=0.53$; $p=0.88$). Животные группы «NPLA+Контроль» характеризовались таким же уровнем неподвижности в ходе контрольных тестов к реализации ($42 \pm 6\%$) и дифференцировке ($45 \pm 7\%$), как и животные группы «Контроль» ($57 \pm 8\%$, $t = 1.36$, $p = 0.193$; $52 \pm 8\%$, $t = 0.59$; $p = 0.56$, соответственно).

Животные с введениями в мПК NPLA (группы «NPLA+Обучение» + «NPLA+Контроль», $n=17$) не отличались от крыс без введений этого препарата (группы «Обучение» + «Контроль», $n=30$) по активности в тесте «Открытое поле» (пересечения, соответственно, 67 ± 8 и 78 ± 7 ; $t = 0.94$, $p = 0.35$).

Оксид азота - межклеточный мессенджер, играющий важную роль в регуляции большого числа физиологических процессов, включая клеточный иммунитет, тонус сосудов и нейротрансмиссию [6]. В нервных клетках оксид азота синтезируется из L-аргинина нейронной NO-синтазой с образованием NO и сопродукта L-цитруллина [7]. NO принимает участие в регуляции многих функций мПК, включая контроль реализации УРС [9]. Недавние исследования показали, что мПК осуществляет тормозный контроль генерализации УРС [12]. Результаты

настоящего исследования впервые демонстрируют, что нитрергическая система мПК может быть вовлечена в этот процесс. Во-первых, в работе показана активация нитрергической системы мПК во время выработки УРС, о чем свидетельствует увеличение в этой структуре уровня внеклеточного цитруллина, которое почти полностью предотвращается введением в мПК ингибитора нейронной NO синтазы. Во-вторых, в ней продемонстрировано, что степень такой активации сильнее у тех животных, которые впоследствии демонстрируют низкий уровень замиранья (показатель страха) на дифференцировочный сигнал, ранее не сочетавшийся с болевым раздражением (группа «Хорошая дифференцировка»), то есть, меньшую генерализацию УРС. В отличие от этого, животные, характеризовавшиеся низкой активацией нитрергической системы мПК во время выработки УРС, демонстрировали впоследствии высокую генерализацию УРС, о чем свидетельствовал высокий уровень замиранья на дифференцировочный сигнал (группа «Плохая дифференцировка»). Важно, что обнаруженные нами различия в замирании во время дифференцировочной сессии между крысами с хорошей и плохой дифференцировкой не являются следствием исходных двигательных различий между этими группами, поскольку группы не отличались по двигательной активности в тесте «Открытое поле», а также по количеству движений, инициируемых подачей болевого раздражения в ходе обучения. Более того, животные этих двух групп не различались между собой и по способности замирать, так как во время реализации УРС они демонстрировали равный уровень замиранья при предъявлении условного сигнала, ассоциирующегося с болевым раздражением (Рис. 2Б). Все это показывает, что различный уровень замиранья в ходе дифференцировочной сессии у животных этих групп отражает различную степень генерализации УРС. Этот вывод подтверждается данными о том, что крысы с введениями в мПК во время обучения ингибитора нейронной NO-синтазы NPLA (рис. 3Б) демонстрировали одинаковый уровень замиранья на дифференцировочный и на условный сигналы, что свидетельствует о высокой генерализации УРС у этих животных. Следует подчеркнуть, что введения NPLA не влияли на замирание на условный стимул (рис. 3Б), не оказывали влияния на подвижность контрольных животных во время контрольных тестов к реализации и дифференцировке, а также на поведение в тесте «Открытое поле».

Выводы

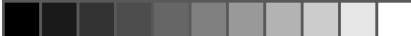
Полученные данные впервые свидетельствуют, что нитрергическая система мПК активируется в ходе выработки УРС и что такая активация, возможно, препятствует генерализации УРС.

Литература

1. Campos A.C., Piorino E.M., Ferreira F.R., Guimarães F.S. Increased nitric oxide-mediated neurotransmission in the medial prefrontal cortex is associated with the long lasting anxiogenic-like effect of predator exposure // Behavioural Brain Research. 2013. No.256. - P.391-397.

2. Courtin J., Bienvenu T.C.M., Einarsson E.O., Herry C. Medial prefrontal cortex neuronal circuits in fear behavior // *Neuroscience*. 2013. No.240. - P.219-242.
3. Do-Monte F.H. et al. Role of beta-adrenergic receptors in the ventromedial prefrontal cortex during contextual fear extinction in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2010. No.94. - P.318-328.
4. Finnerty N.J., O’Riordan S.L., Palsson E., Lowry J.P. Brain nitric oxide: Regional characterisation of a real-time microelectrochemical sensor // *J. Neurosci. Meth.* 2012. No.209. - P.13-21.
5. Fuster J. *The Prefrontal Cortex (Fourth Edition)*. London: Academic Press. 2008. - P. 221–283.
6. Garthwaite J., Charles S.L., Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests a role as intercellular messenger in the brain // *Nature*. 1988. No.336. - P.385-387.
7. Garthwaite J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission // *European Journal of Neuroscience*. 2008. №27. - P.278-2802.
8. Miller E. K., Cohen J. D. An integrative theory of prefrontal cortex function // *Annual Review of Neuroscience*. 2001.No.24. - P.167-202.
9. Resstel L.B., Correa F.M., Guimaraes F.S. The expression of contextual fear conditioning in Vves activation of an NMDA receptor–nitric oxide pathway in the medial prefrontal cortex // *Cerebral Cortex*. 2008. No.18. - P.2027-2035.
10. Saulskaya N.B., Fofonova N.V. Effects of N-methyl-d-aspartate on extracellular citrulline level in the rat nucleus accumbens // *Neurosci. Lett.* 2006. - V.407. Is.1. - P.91-95.
11. Vincent S.R., Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience*. 1992. No.46. - P.755-784.
12. Xu Wei, Sudhof T.C. A Neural Circuit for Memory Specifity and Generalization // *Science*. 2013. - V.339. - P.1290-1294.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 13-04-00285).



СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ GFAP-ИММУНОПОЗИТИВНЫХ АСТРОЦИТОВ В СЛОЯХ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Сухорукова Е.Г., Гусельникова В.В., Сырцова М.А.
ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, Россия
len48@inbox.ru

Введение

Изучению астроцитарной глии посвящено огромное число работ, и интерес исследователей к этому виду макроглии не иссякает по сей день. Интенсивное исследование астроцитов в последние десятилетия привело к расширению и уточнению их функций. Традиционный взгляд на астроциты как на клетки, выполняющие только вспомогательную (в основном трофическую) функцию, принципиально изменился и в настоящее время признается, что астроциты определяют как нормальные процессы роста и функционирования нервной системы, так и инициацию и прогрессирование многих патологических процессов в ЦНС [5, 7]. Однако, несмотря на то, что функциональная роль астроцитов исследуется все-сторонне, данные об их структурной, и в особенности пространственной, организации практически отсутствуют. Кроме того, немаловажной проблемой, которая имеет отношение к оценке морфологических изменений астроцитов при старении и реакции на повреждающие воздействия, является проблема их правильной и полной классификации, поскольку, как было установлено ранее, обнаруживаемые в головном мозге человека астроциты [2, 4, 6], не всегда могут быть однозначно определены, согласно современной гистологической номенклатуре, как протоплазматические или фиброзные (волокнистые).

В последние годы в научных исследованиях, выполненных как за рубежом, так и в нашей стране, все чаще используются иммуноцитохимические методы для изучения астроцитов в органах ЦНС, среди которых иммуноцитохимическая реак-



ция на глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) считается наиболее специфической и надежной. В связи с этим цель настоящего исследования состояла в изучении структурной организации и распределения GFAP-иммунопозитивных астроцитов в слоях коры головного мозга людей разного возраста.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили фрагменты коры большого мозга человека из архива отдела общей и частной морфологии ФГБУ НИИЭМ СЗО РАМН. Для удобства анализа различий образцы были разделены на 5 групп по возрастному критерию: I – 20-29 лет, II – 30-39 лет, III – 40-49 лет, IV – 50-59 лет, V – 60 лет и старше; $n=7$ для каждой группы. Материал фиксировали цинк-этанол-формальдегидом, далее обезвоживали и заливали в парафин стандартным способом. Срезы толщиной 7 и 20 мкм изготавливали с помощью санного (Leica SM 2000R) и ротационного (Leica RM 2125RT) микротомов. Иммуноцитохимически выявляли глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) с использованием поликлональных кроличьих антител (Dako, Дания) согласно ранее опубликованному протоколу [3]. Для конфокальной микроскопии использовали конъюгаты стрептавидина с флуорохромами BODIPY-FL и TRITC (для визуализации тел и отростков астроцитов) и краситель Hoechst 33342 (для подкраски ядер) фирм Dako (Дания), Invitrogen (США) и Chemicon (США) с учетом рекомендаций по их использованию. Полученные препараты исследовали с помощью световой и конфокальной микроскопии (световой микроскоп Leica DM750 (Leica, Германия), конфокальный микроскоп LSM 510 Meta (Zeiss, Германия)). Обработку изображений, измерения и трехмерную реконструкцию объектов проводили с применением компьютерных программ, входящих в пакет 3D-for LSM (Zeiss, Германия), программ Image J и LAS EZ (Leica, Германия) с учетом ранее разработанных методических приемов [1].

Статистическая обработка материала произведена с помощью программы Statistica (StatSoft); для сравнения количественных данных использовали t-критерий (Стьюдента).

Результаты и их обсуждение

Иммуноцитохимическая визуализация и трехмерная реконструкция астроцитов позволили установить, что у человека наиболее интенсивная иммуноцитохимическая реакция определяется в I слое коры, вблизи поверхности. Иммуноцитохимическую реакцию на GFAP дают клетки, имеющие морфологические признаки астроцитов, сгруппированные преимущественно в I слое коры и субкортикальном белом веществе. В I слое астроциты располагаются в 3-4 ряда. Они имеют типичную звездчатую форму. От перинуклеарной зоны отходят многочисленные тонкие отростки, у которых отсутствует характерное для протоплазматических астроцитов серого вещества ветвление. Часть этих отростков направлена в сторону поверхности мозга, где они образуют сплетение, составляющее поверхностную глиальную пограничную мембрану (ПГПМ). Посредством другой части отростков астроциты I слоя контактируют между собой. При этом ПГПМ образована, как правило, не

только сплетением отростков астроцитов I слоя, но также в ее составе определяются единичные тела астроцитов. Измерения толщины этой мембраны показали, что с возрастом имеется тенденция к ее увеличению (коэффициент корреляции (r) = 0,97, $p < 0,05$), однако в различных областях коры большого мозга она варьирует незначительно ($p > 0,05$). Так в среднем она составляет $16,5 \pm 5,4$ мкм на конвекситальной поверхности и $16,8 \pm 5,4$ мкм на базальной поверхности (более подробные данные о толщине ПГПМ в разных возрастных группах представлены в таблице).

В зоне вставания в ткань мозга пиальных сосудов ПГПМ истончается в среднем до $5,0 \pm 0,4$ мкм и переходит в периваскулярную глиальную пограничную мембрану (ПвГПМ). Вблизи границы I-II слоев располагаются астроциты, от которых в подлежащие слои коры отходят особые длинные (свыше 700 мкм) тонкие ($0,3-0,4$ мкм) неветвящиеся слегка волнистые (с максимальной амплитудой волны до 5 мкм) трансламинарные отростки; большая часть этих отростков оканчивается в III слое, однако единичные из них достигают и более глубоких слоев. Эти отростки идут в разных направлениях: большинство из них (около 80%) отходит в направлении перпендикулярном к поверхности мозга, некоторые направлены под углом, отклоняясь на $5-15^\circ$ от вертикали, единичные же отростки имеют близкое к горизонтальному направление. Часть трансламинарных отростков подходит к кровеносным сосудам и заканчивается на их стенке уплощенным расширением, что свидетельствует об их участии в формировании ПвГПМ.

В средних и глубоких слоях неокортекса (III-V) GFAP-позитивные астроциты организованы в основном по типу протоплазматических, часть их многочислен-

Таблица

**Поверхностная глиальная пограничная мембрана (ПГПМ)
в разных областях коры головного мозга человека**

Возрастная группа	I	II	III	IV	V
Толщина (в мкм) ПГПМ на конвекситальной поверхности ($M \pm \sigma$)	$10,2 \pm 0,5$	$12,3 \pm 0,6$	$14,8 \pm 0,6$	$20,7 \pm 0,9$	$24,4 \pm 1,2$
Толщина (в мкм) ПГПМ на медиальной поверхности ($M \pm \sigma$)	$10,1 \pm 0,6$	$12,4 \pm 0,6$	$14,9 \pm 0,6$	$20,6 \pm 0,7$	$24,4 \pm 1,1$
Толщина (в мкм) ПГПМ на базальной поверхности ($M \pm \sigma$)	$10,3 \pm 0,8$	$12,7 \pm 0,7$	$15,1 \pm 0,5$	$20,9 \pm 0,9$	$24,7 \pm 1,2$

ных густо ветвящихся извитых одинаковых по толщине (1–2 мкм) на всем их протяжении отростков длиной до 60 мкм формирует ПвГПМ, выявляющуюся в виде GFAP-иммунопозитивных прерывистых контуров по периметру кровеносного сосуда. У части астроцитов этих слоев иммунопозитивная реакция обнаруживалась только в перинуклеарной зоне и в начальных сегментах отростков. При исследовании срезов головного мозга людей разных возрастных групп наблюдались различия в распределении астроцитов в пределах отдельных слоев и в их количестве. В срезах головного мозга людей первой и второй возрастных групп, в средних и глубоких слоях коры GFAP-иммунопозитивные астроциты встречаются редко и, как правило, вблизи кровеносных сосудов. С увеличением возраста наблюдается увеличение их количества и, помимо периваскулярных, выявляются астроциты, не связанные с кровеносными сосудами. При этом накопление астроцитов происходит преимущественно в одном из средних или глубоких слоев коры (III, IV или V) таким образом, что этот слой отчетливо контурируется на препаратах без подкраски, сканированных с малым увеличением (рис.).

В срезах пятой возрастной группы в средних и глубоких слоях коры нередко обнаруживаются очаговые скопления гипертрофированных астроцитов с деформированными отростками и высокой иммунореактивностью к GFAP в виде компактных образований – «бляшек». Трехмерная реконструкция этих бляшек позволяет увидеть, что астроциты в них, в зависимости от степени зрелости бляшки, принадлежат к разным морфологическим типам и ориентированы особым образом: тела их находятся на периферии, а отростки обращены во внутрь.

В VI слое коры, на границе с субкортикальным белым веществом расположены астроциты, от которых в сторону V слоя коры отходят отростки схожие по морфологическим признакам с трансламинарными в II–III слоях коры по толщине,

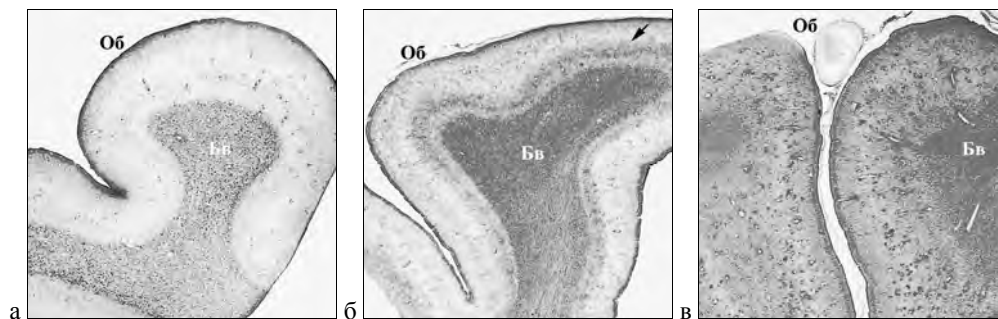


Рис. Фрагменты коры из теменной области головного мозга человека.

Об – область расположения мозговых оболочек. Бв – субкортикальное белое вещество. а – возрастная группа I. б – возрастная группа III. Стрелкой отмечена полоса, образованная иммунопозитивными астроцитами и расположенная на уровне пятого слоя коры. в – возрастная группа V. Иммуноцитохимическая реакция на глиальный фибриллярный кислый белок без подкраски. Изображение получено путем сканирования исходных препаратов, ув.6х

преимущественно перпендикулярному к поверхности мозга направлению, амплитуде волнистости; большая часть этих отростков не выходит за пределы VI слоя коры, однако некоторое их количество доходит и до V слоя.

В субкортикальном белом веществе располагаются многочисленные типичные волокнистые астроциты с длинными (около 80 мкм) тонкими (0,5-0,8 мкм) слегка извитыми мало ветвящимися отростками, часть из которых оканчивается на сосудах, образуя ПвГПМ.

Выводы

Проведенное исследование показало, что в коре головного мозга у человека определяется четыре морфологических варианта астроцитов: трансламинарные (интерламинарные) астроциты I слоя коры, «барьерные» астроциты I слоя коры, формирующие поверхностную глиальную пограничную мембрану, протоплазматические астроциты III-V слоев коры, инвертированные трансламинарные астроциты VI слоя коры. При этом наибольшая иммунореактивность на GFAP свойственна астроцитам коры головного мозга, участвующим в формировании ПГПМ. Накопление GFAP в астроцитах, формирующих ПГПМ, связано, вероятно, с участием GFAP в формировании «барьерного» фенотипа астроцитов и свидетельствует об особой важности этой сложно организованной барьерной зоны. Обнаруженная же временная зависимость в появлении GFAP-иммунореактивных астроцитов в средних слоях коры головного мозга у человека может служить четким морфологическим показателем возрастных изменений глиальной составляющей нервной ткани.

Литература

1. Коржевский Д.Э. и др. Изучение пространственной организации астроцитов головного мозга при помощи конфокальной лазерной микроскопии // Морфология. 2009. Т. 135, № 3. С. 76-79.
2. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Григорьев И.П. Глиальный фибриллярный кислый белок в астроцитах неокортекса человека // Морфология. 2004. Т. 126, № 5. С. 7-10.
3. Сухорукова Е.Г., Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Коржевская В.Ф. Иммуногистохимическое выявление астроцитов головного мозга при черепно-мозговой травме // Судебно-медицинская экспертиза. 2010. № 1. С. 14-16.
4. Colombo J.A., Reisin H.D. Interlaminar astroglia of the cerebral cortex: a marker of the primate brain // Brain Res. 2004. - V. 1006, No. 1. - P. 126-31.
5. Molofsky A.V. et al. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective // Genes Dev. 2012. - V. 26, No.9. - P. 891-907.
6. Oberheim N.A. et al. Uniquely hominid features of adult human astrocytes // J. Neurosci. 2009. - V. 29, No.10. - P. 3276-3287.
7. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology // Acta Neuropathol. 2010. - V. 119, No.1. - P. 7-35.

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОС-ТЕРАПИИ

Теременцева Е.С., Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия
t.elena.s@bk.ru

Введение

Головная боль напряжения (ГБН) — один из самых распространенных видов головных болей, которыми страдает, по данным разных авторов, от 60 до 70%. В терапии головной боли напряжения используют различные фармакологические средства и психорелаксационные методы. Однако при проведении психофармакотерапии трудно избежать побочных эффектов, кроме того, пациенты с настроенностью относятся к приему психотропных препаратов. В настоящее время все шире используются различные психотерапевтические и психорелаксационные методики, одной из которых является процедура биологической обратной связи (БОС). Суть этого метода заключается в непрерывном мониторинге определенных электрофизиологических показателей и «подкреплении» с помощью мультимедийных, игровых и других приемов заданной области значений. Другими словами, мониторинг БОС представляет для человека своего рода «физиологическое зеркало», в котором отражаются его физиологические параметры. В качестве управляемого параметра при терапии ГБН используются самые разнообразные показатели: характеристики ЭЭГ (ЭЭГ-ОС), ЭМГ и другие [7].

Лица с головной болью напряжения почти всегда испытывают высокий уровень депрессии и тревоги. Хронический эмоциональный стресс является одним из вариантов развития ГБН и в то же время пусковым фактором для развития той или иной ответной реакции в виде аффективного расстройства. Профиль теста ММРІ этих больных характеризуется повышением по шкалам ипохондрии, депрессии, конверсионной истерии, психастении, аутизации у женщин, а также ипохондрии, депрессии, конверсионной истерии, психопатии, психастении у мужчин [4]. Длительное эмоциональное напряжение приводит к нарушению функционирования

лимбико-ретикулярного комплекса и его нейрональных связей, что обуславливает облегчение проведения нервно - мышечных импульсов и нарушает деятельность антиноцицептивных систем. Как известно, боль является одной из старейших и универсальных защитных систем организма. Распространение болевых импульсов контролируется медиаторами, вызывающими торможение передачи болевых импульсов. Первое — это ГАМК и глицин, являющиеся основными тормозными медиаторами центральной нервной системы. Серотонин и норадреналин обладают способностью повышать активность антиноцицептивной системы организма, соответственно, недостаток серотонина влечет за собой понижение болевого порога, что приводит к облегчению возникновения и усилению боли. Недостаток торможения болевой импульсации приводит к повышению возбудимости нейронов, что приводит к активации и вовлечению в патологический процесс «молчащих», неактивных синапсов и объединению сенситизированных нейронов в единый болевой комплекс [3].

Так как вегетативная дисфункция (ВД) [5] является коморбидным расстройством чаще при хронической ГБН, а также при эпизодической ГБН и негативно влияет на степень дезадаптации, резко снижающей качество жизни больных, нами было проведено исследование статуса автономной системы и вегетативной дисфункции у пациентов с ГБН. Ранее было показано, что пациенты с эпизодической ГБН, имеющие умеренную или выраженную вегетативную дисфункцию с клиническими проявлениями в 2-х и более соматических системах, находятся в группе риска по прогрессированию заболевания с развитием хронической ежедневной головной боли [1].

В работе проведен сравнительный анализ эффективности различных видов БОС-терапии (ЭЭГ-альфа-протокол и респираторный тренинг), направленной на снижение болевого синдрома при ГБН, на нормализацию статуса автономной нервной системы и показателей психофизиологического состояния.

Испытуемые и методы

В исследовании участвовало 86 пациентов с ГБН, недавно хронизированной, в возрасте от 22 до 43 лет. Контрольная группа включала 11 здоровых добровольцев без ГБ. Среди пациентов были выявлены 2 группы пациентов с вегетативной дисфункцией (43 чел.) и без наличия ВД (43 чел.). Была проведена оценка состояния автономной нервной системы всех пациентов по показателям вариационной пульсометрии, которые мониторировались в течение суток с целью уточнения достоверности получаемых данных, что в последнее время довольно часто используют в медицинских и физиологических исследованиях [2].

Использовали систему холтеровского мониторинга ЭКГ ХОЛТЕР — ДМС МЭКГ-НС-02с для записи ЭКГ и variability сердечного ритма с последующим анализом variability ритма сердца во временной и спектральной областях по Р.М. Баевскому до и после проведения БОС-терапии. Для оценки статуса автономной нервной системы также использовали систему Варикард- 2.51. Известно, что амплитуда моды (АМо) и мощность спектра низкочастотного ком-

понента (LF) являются показателями симпатических влияний на синусовый узел, уровень активности вазомоторного центра. Мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма (HF) и дисперсия ЧСС отражают уровень активности парасимпатического звена регуляции. Индекс напряжения (SI) является интегративным показателем напряжения регуляторных систем, интегративный показатель LF/HF характеризует баланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [2].

В основном исследовании с 2-мя различными методиками БОС-тренинга участвовали следующие 4 группы пациентов: 1) ГБН с ВД и преимущественно с проявлениями симпатикотонии (43 чел.); 2) с ГБН без диагноза ВД и преимущественно с нормотонией (43 чел.). Каждую из двух групп с вегетативной дисфункцией и без ВД подразделяли на 2 группы, которые проходили различные методики БОС-терапии: ЭЭГ-БОС (1 и 3 группы) и респираторный тренинг (2 и 4 группы).

С каждым пациентом из группы с ЭЭГ-БОС было проведено 10 сеансов БОС-тренинга по методике ЭЭГ-альфа на приборе БОС Реакор. ЭЭГ регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами на ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03 монополярно (с ушными референтными электродами) от 16 стандартных отведений, установленными по международной системе 10-20 в диапазоне 1-35 Гц. Проводили также респираторный тренинг на приборе БОС Реакор. Тренировки были нацелены на выработку устойчивого навыка спокойного диафрагмального дыхания с замедленным выдохом. Вычисляли показатель дыхательной аритмии сердца (ДАС) - разница между максимальной ЧСС на вдохе и минимальной ЧСС на выдохе, определяемыми расчетным путем по расстоянию между двумя последними зубцами R-R ЭКГ в каждый конкретный момент времени. Респираторный тренинг с повышением дыхательной аритмии сердца (ДАС-тренинг в сочетании с управлением по ЧСС) обеспечивает нормализацию баланса автономной нервной системы, улучшение работы дыхательной системы, повышение общей жизнеспособности и улучшение общего самочувствия.

В каждой из групп с наличием ВД при проведении эффективности ЭЭГ-БОС-терапии и по респираторного тренингу (повышению ДАС) общими критериями эффективности БОС-тренинга (ЭЭГ и респираторному) являлись показатели вариационной пульсометрии: стабилизация или снижение индекса напряжения (SI) в сочетании со снижением индекса LF/HF, отражающим кардиовегетативный дисбаланс, а также во всех группах (с ВД и без ВД) показатели оценки болевого синдрома ГБН и улучшения общего нервно-психического состояния пациентов по методикам (тест Спилбергера на тревожность, тест Бека на депрессию, тест визуально-аналоговая шкала (ВАШ) головной боли, тест оценки качества жизни, шкала боли Мак-Гилла).

Результаты и их обсуждение

Проведенные сеансы биоуправления оказали благоприятное воздействие на испытуемых: снижалась депрессия, тревожность ($p < 0.05$) во всех группах пациентов. Депрессия по шкале Бека снизилась у 78% пациентов. Кроме того, курс

биоуправления способствовал переходу пациентов из группы с вегетативной дисфункцией в группу, которая характеризовалась только факторами риска по данному расстройству. Более 85 % пациентов с высоким уровнем тревожности снизили этот уровень до среднего. Следует заметить, что в группе контроля значимых изменений по показателям выявлено не было, возможно, это связано с отсутствием мотивации у здоровых испытуемых в изменении регулируемых параметров.

Увеличение тяжести ГБН (хронизация и повышение показателей болевого синдрома) было взаимосвязано с наличием ВД, которая проявлялась, в частности, по показателям вариационной пульсометрии. У пациентов 1 и 2 групп (ГБН+ВД) отмечалась симпатикотония, которая возрастала по мере повышения по шкалам болевого синдрома ($p < 0.05$). Индекс LF/HF, отражающий кардиовегетативный дисбаланс, является универсальным инструментальным нейрофизиологическим показателем ВД, при этом индекс LF/HF более 2,0 усл.ед., значимо определял у пациентов высокий риск хронической ГБН (табл. 1 и 2).

Адаптивное биоуправление по параметрам ЭЭГ у лиц с ГБН приводит к нормализации функционального состояния ЦНС: к значительным перестройкам во временной структуре ЭЭГ, достоверному повышению мощности альфа-ритма ($p < 0.05$), к снижению процентного содержания тета- и бета-составляющих, а также к выраженному снижению тревожности и депрессии ($p < 0.01$) (табл. 1). Кроме того, происходит нормализация состояния сердечно-сосудистой системы в обеих группах. Наиболее эффективный и устойчивый эффект ЭЭГ – тренинга по альфа-ритму выявили в 3-й группе, возможно, в том числе и потому, что исходно в 3-й группе выявляли более выраженный альфа-ритм по амплитуде и индексу, более высокую его спектральную мощность, что позволяло лицам данной группы более эффективно им управлять. В 1-й группе, напротив, альфа-ритм отмечали редуцированный и плоский. Следует отметить, что ЭЭГ с редуцированным низкоамплитудным альфа-ритмом достоверно чаще встречается у тревожных больных с паническими расстройствами и генерализованной тревогой [6]. Полученные результаты позволяют предположить, что в ходе альфа-тренинга происходит снижение исходно повышенной активации структур лимбико-ретикулярного комплекса, что проявляется в увеличении мощности альфа-составляющей ЭЭГ, в значительном снижении уровня тревожности.

Для группы пациентов с ВД более эффективным оказался респираторный тренинг по сравнению с ЭЭГ-альфа-тренингом, в группе с отсутствием ВД, наоборот, - по ЭЭГ по сравнению с респираторным. Эффективность оценивали по снижению оценки болевого синдрома (аналоговая шкала боли ГБ и тесту-опроснику Мак-Гилла), улучшению качества жизни (тест оценки КЖ), улучшению вегетативного статуса (по данным вариационной пульсометрии) и по длительности сохранения антиноцицептивного эффекта. Так, выявляемый индекс LF/HF более 2,0 единиц, свидетельствовал о симпатикотонии и отражал наличие вегетативного кардиодисбаланса, который в свою очередь часто выявлялся у пациентов с ГБН в 1-й и 2-й группе. В этой группе отмечали более высокие уровни оценки боли по ВАШ, тесту Мак-Гилла, тестам оценки тревожности и депрессии, во 3-й и 4-й

Таблица 1

Влияние ЭЭГ-БОС-тренинга на показатели психофизиологического состояния пациентов с ГБН в группах 1 (с наличием ВД) и 3 (без ВД)

	1 группа пациентов			3 группа пациентов		
	до ЭЭГ-БОС-терапии	после ЭЭГ-БОС-терапии	через 1 мес. ЭЭГ-БОС-терапии	до ЭЭГ-БОС-терапии	после ЭЭГ-БОС-терапии	через 1 мес. ЭЭГ-БОС-терапии
Тесты оценки психофизиологического состояния						
Тест оценки боли Мак-Гилла	14.4±3.2	12±1.3	12±1.7	13.2±2.4	10±1.5	11±1.8
Тест ВАШ оценки боли	6.5±1.3	5.3±1.2	5.4±1.6	7.1±2.2	5.6±1.2	5.8±1.8
Тест оценки качества жизни (баллы от 1 до 100)	64±4.5	81.3±3.4	77.4±5.3	71.7±6.7	77.0±4.4	76.2±3.6
Тест Спилбергера (>45-высокий уровень тревоги)	54±3.5	44±4.3	46±1.2	49±2.6	48±2.8	49±2.5
Тест Бека (>16-высокий уровень депрессии)	23±4.2	19±2.1	18±2.1	22±2.5	20±1.8	21±1.9
Показатели автономной нервной системы						
АМо, %	56.8±2.4	43.2±1.7	45.9±1.5	45.10±1.2	43.28±1.6	44.7±1.2
LF/HF, отн.ед.	2.3 ±1.3	2.2±0.5	2.2±1.6	1.7.±2.1	1.5 ±1.5	1.6±1.2
SI, от.ед.	158±2.5	152±3.1	156±3.3	79±2.1	65±2.3	66±2.2
Результаты ЭЭГ-БОС-альфа						
Усредненная амплитуда альфа-ритма (мкВ)	76.5±9.2	77.2±8.2	76.7±4.6	80.3±10.2	83.2±9.3	82.1±13,7
Индекс альфа-ритма (%)	68.0±14,4	67.6±5,4	67.2±4,4	77.1±10,2	79.0±12,1	76.1±2,5

Таблица 2
Влияние респираторного БОС-тренинга на показатели психофизиологического состояния пациентов с ГБН в группах 1 и 3 (с наличием ВД)

	2 группа пациентов			4 группа пациентов		
	до респир. БОС-терапии	после респир. БОС-терапии	через 1 мес. после респир. БОС-терапии	до респир. БОС-терапии	после респир. БОС-терапии	через 1 мес. после респир. БОС-терапии
Тесты оценки психофизиологического состояния						
Тест оценки боли Мак-Гилла	15.2±2.2	10±2.3	12±1.7	12.7±2.3	11±1.4	12±1.9
Тест ВАШ оценки боли	7.5±1.3	5.4±1.1	5.5±1.5	6.8±2.2	5.5±1.5	5.7±1.9
Тест оценки качества жизни (баллы от 1 до 100)	65± 5.5	80.2±7.3	78.4±4.5	72.8±6.7	78.0±5.4	75.2±3.5
Тест Спилбергера (>45-высокий уровень тревоги)	52±2.5	45±2.3	46±1.2	49±2.6	48±2.8	49±2.5
Тест Бека (>16-высокий уровень депрессии)	24±3.3	21±1.2	22±2.1	22±2.5	23±1.8	22±1.9
Показатели автономной нервной системы						
АМо, %	56.8 ±1.7	43.2±1.2	45.9±1.9	45.1 ±1.3	43.28±1.5	44.7±1.6
LF/HF, отн.ед	2.5 ± 1.2	2.1±1.3	2.2±1.7	1.6± 2.2	1.5 ±1.9	1.6±1.4
SI, от.ед.	175±3.4	138±3.1	146±2.7	75±1.5	69±4.2	68±2.3
Показатели респираторного БОС-тренинга						
ДАС(уд/мин)	10±1.4	22±1.8	19 ±1.5	12±2.1	13 ±1.7	13 ±1.2

группе – напротив, отмечали более благоприятное нервно-психическое состояние по всем показателям (табл. 1 и 2).

В результате курса биологической обратной связи по показателю дыхательной аритмии сердца была выявлена заметная положительная динамика в обеих группах, но для группы пациентов с ВД более эффективным оказался респираторный тренинг по сравнению с ЭЭГ-альфа-тренингом (табл. 2). Это свидетельствует об изменении уровня реактивности регуляторных структур, в основном гипоталамо-

диэнцефального уровня, и выраженности их реакции на сдвиг кислотно-щелочного равновесия при респираторном тренинге, а также гипокапнию и гипоксию, вызываемые гипервентиляцией. Это, соответственно, может проявляться, в том числе, и снижением возбудимости ноцицептивной системы у больных с ГБН, прошедших курс БОС. Результатом повышения параметра ДАС в результате респираторного тренинга являются положительные сдвиги в общем функциональном состоянии человека, установление баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Выводы

В результате проведенных исследований с использованием двух различных методов биоуправления у больных с ГБН было выявлено улучшение клинико-физиологических показателей и оценки болевого синдрома, нервно-психических показателей, независимо от статуса их автономной нервной системы и наличия вегетативной дисфункции. Сравнение эффективности ЭЭГ-БОС и респираторного тренинга выявило более целесообразное проведение БОС-ЭЭГ (по увеличению альфа-ритма) в группе с отсутствием вегетативной дисфункции и более целесообразное проведение респираторного тренинга в группе с наличием вегетативной дисфункции.

Литература

1. Акарачкова Е.С. Роль вегетативной нервной системы в патогенезе головной боли напряжения. Дисс... д. м. н. - Москва. - 2012.
2. Баевский Р.М., Никулина Г.А. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ вариабельности сердечного ритма // Вестник аритмологии. - 2000. - 16. - С. 6-16.
3. Голубев В.Л. Болевые синдромы в неврологической практике. - М.: МЕДпресс-информ, 4-е изд. - 2010. - 336 с.
4. Колесова Ю.П. Головная боль напряжения как форма соматизации аффективных расстройств: Дисс... к.м.н. - Москва. - 2006. - 152 с.
5. Курушина О.В. Медицинские и социальные факторы повышения качества жизни пациентов с хронической болью: Дисс.... д.м. н. - Волгоград. - 2011.
6. Святогор И.А., Моховикова И.А. Характер перестроек статистической структуры взаимодействия волновых компонентов электроэнцефалограммы в процессе биоуправления // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - №2. - С.53-59.
7. Andrasik F. Biofeedback in headache: An overview of approaches and evidence // Cleveland Clinic Journal of Medicine. - 2010. - V. 77, Suppl. 3. - P.72-76.

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ СИНАПСОВ НОВОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК

*Фрумкина Л.Е., Конорова И.Л., Боголепов Н.Н.,
Александрова О.П., Хаспеков Л.Г.*
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия
lidia.frumkina@mail.ru

Введение

В последние годы значительно расширился фронт исследований механизмов ишемического повреждения головного мозга и поиска фармакологических нейропротекторов, необходимых для стимуляции регенераторных и компенсаторно-восстановительных процессов при церебральной ишемии. На модели ишемии мозга у животных показан прекодиционирующий нейропротекторный эффект активации Toll-like рецепторов, в том числе TLR9–рецептора, участвующего в связывании и эндоцитозе фрагментов ДНК [6, 19]. Наивысший уровень экспрессии TLR9 в мозге отмечается в корковых нейронах [20]. В острой стадии ишемического инсульта выявлена обратная зависимость объема инфаркта мозга и динамики неврологического дефицита от концентрации циркулирующих в плазме крови фрагментов внеклеточной ДНК (внкДНК) – агонистов TLR9 [3]. Показано, что внкДНК играет роль эндогенного, постоянно действующего фактора крови, регулирующего гемодинамику мозга как в норме, так и при нарушенном кровообращении. ВнкДНК активно взаимодействует с различными клетками организма [13], включая нейроны [10]. Добавление в культуру клеток-зерен мозжечка малых доз внкДНК оказывает нейропротекторный эффект в условиях глутаматной эксайтотоксичности, способствует подавлению в нейронах продукции активных форм кислорода и активирует астроциты [2]. Приведенные выше данные побудили нас исследовать воздействие внкДНК на ультраструктуру нервных клеток и синапсов, предполагая, что ее пластические изменения могут лежать в основе индукции репаративных и компенсаторно-восстановительных процессов при введении внкДНК в условиях церебральной ишемии.

Материалы и методы

Самцам крыс Wistar весом 250-300 г, внутрибрюшинно болюсно или внутривенно со скоростью 0,06 мл/мин однократно вводили раствор гомологичной ДНК в дозе $7,7 \times 10^{-5}$ г/кг, а контрольным животным — равный объем физиологического раствора. Через сутки под хлоралгидратным наркозом животных декапитировали, фрагменты теменновисочной области коры, содержащие все ее слои, проводили по принятому в лаборатории методу электронной микроскопии. Исследовали нейроны и нейропиле в слоях III-V. Материал заливали в эпон-812, ультратонкие срезы просматривали на микроскопе Хитачи Н-600.

Результаты и их обсуждение

В нейропиле после внутрибрюшинного введения внкДНК, по сравнению с контролем (рис. 1А), наряду с изменениями кривизны активной зоны синапсов увеличивается ее протяженность (рис. 1Б), а также появляются многочисленные сложноорганизованные синапсы, в частности, перфорированные, в которых число перфораций варьирует от 2 до 4 (рис. 1Б,В,Г). Кроме того, обнаруживаются редкие формы синапсов, такие как инвагинированные аксошипиковые (рис. 1Г), симметричные (тормозные) аксодендритные (рис. 2А,Г) и десмосомовидные точечные контакты, а также вакантные постсинаптические уплотнения на мелких отростках (рис. 2Б), которые, по всей видимости, используются для образования синапсов *de novo*. Отростки астроцитов окружают синапсы (рис. 2В) или даже внедряются в синаптическую щель (рис. 2Г), что свидетельствует об участии реактивной астроглии в усиленной нейротрансмиссии [19].

В аксонах довольно часто по сравнению с контролем наблюдаются округлые или удлинённые кольцевидные или тубуловезикулярные структуры, похожие на мультивезикулярные тела. Однако в отличие от последних, они содержат двойную мембрану и заполнены пузырьками, сходными по размеру с синаптическими везикулами (рис. 1Г, 2В). Не исключено, что такие структуры являются морфологическими разновидностями эндосомальных органелл, имеющих сферическую или тубулярную форму и выполняющих функцию переносчиков синаптических пузырьков (СП) [14, 21].

Тубуловезикулярные структуры локализованы не только в аксонах, формирующих аксодендритные (АД) или аксошипиковые (АШ) синапсы, но и в аксонной терминали

аксосоматического (АС) контакта (рис. 2В), а также в цитоплазме нейронов (рис. 3А), из которой они путем аксонального транспорта могут поступать в зону синапса. В некоторых дендритах (рис. 2Б, 3Б) или в аксонах, особенно в области нейротрансмиссии, обращают на себя внимание крупные МХ, занимающие около двух третей объема отростка (рис. 1В). Кроме того, крупные аксонные терминали помимо отдельных СП в области активных зон могут содержать сгруппированные везикулы различных размеров, локализованные на некотором расстоянии от зоны нейротрансмиссии, что напоминает структуру конуса роста (рис. 3В). Эти особенности, характерные для раннего развития синапсов [1], являются косвенным отражением реактивного синаптогенеза в ответ на введение внкДНК.

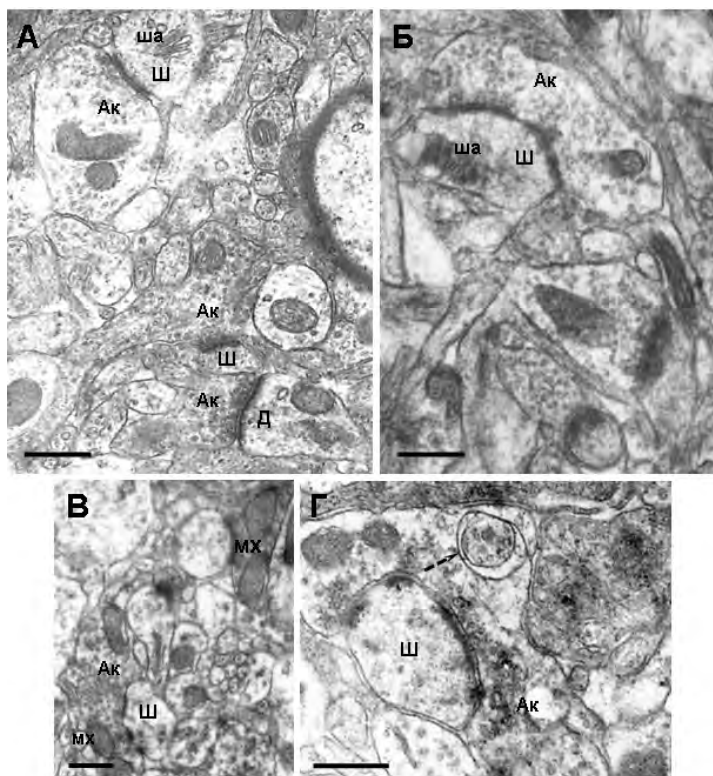


Рис. 1. Сложноорганизованные синапсы после внутрибрюшинного введения внкДНК.

А: контроль. Б-Г: после введения внкДНК. Б: изменение кривизны и увеличение протяженности активной зоны аксошипового синапса. В и Г: перфорированные синапсы с тремя (В) и четырьмя (Г) перфорациями; тубуловезикулярная структура (пунктирная стрелка) в аксоне (Г). Масштаб 0,3 мкм (А, Б, Г), 1 мкм (В).

Обозначения на рисунках 1 – 5

Ак – аксон; Ас – отростки астроцитов; АСС – аксосоматический перфорированный синапс с конусом роста; ГЭР – гранулярный эндоплазматический ретикулум; Д – дендрит; КГ – комплекс Гольджи; КР – конус роста; мх – митохондрии; сат – сателлит; Ф – дендритная филоподия; Ш – шипик; ша – шипиковый аппарат; Я – ядро; Яд – ядрышко

При внутривенном введении внкДНК ультраструктура многих синапсов еще более усложняется. Помимо конвергентных аксодендритных синапсов, содержащих две аксонные терминали, на одном дендрите или шипике формируются контакты 3-4 аксонов (рис. 4А). Дивергентные синапсы, образованные одной крупной аксонной терминалью на двух шипиках (рис. 4Б), могут быть перфорированными, а отдельные перфорации – открытыми, и в них видны СП (рис. 4В). В области активной зоны синапса заметна широкая постсинаптическая специализация, вплотную прилегающая к шипиковому аппарату (рис. 4Г). Аккумуля-

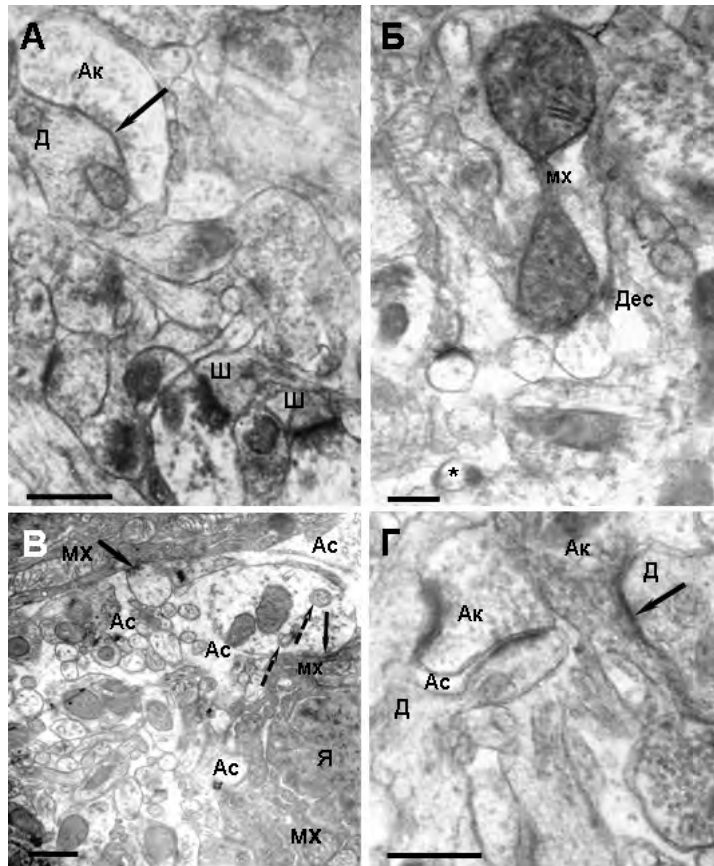


Рис. 2. Атипичные формы контактов после внутрибрюшинного введения внкДНК.

А: симметричные (тормозные) аксодендритные синапсы (стрелки). Б: десмосомовидный точечный контакт (Дес) и вакантное постсинаптическое уплотнение (звездочка). В: аксо-соматические синапсы (сплошные стрелки) в окружении астроцитарных отростков; пунктирные стрелки – тубуловезикулярные структуры в цитоплазме нейрона. Г: слияние отростка астроцита с синаптической щелью. Масштаб 0,3 мкм (А, Б, Г), 1 мкм (В)

ляция постсинаптического материала в АШ синапсах связана со стабильностью и увеличением продолжительности жизни шипиков [8], а также с усилением нейротрансмиссии [15].

Данная ультраструктурная реорганизация, несомненно, свидетельствует о пластических изменениях синапсов, направленных на повышение их информативности и эффективности синаптической передачи [4, 16]. На это указывает также появление АШ синапсов с глубокими инвагинациями, увеличивающими поверхность активной зоны за счет изменения кривизны пресинаптической мембраны, например, при внедрении шипика вглубь аксона (рис. 4 Д,Е). Кроме того,

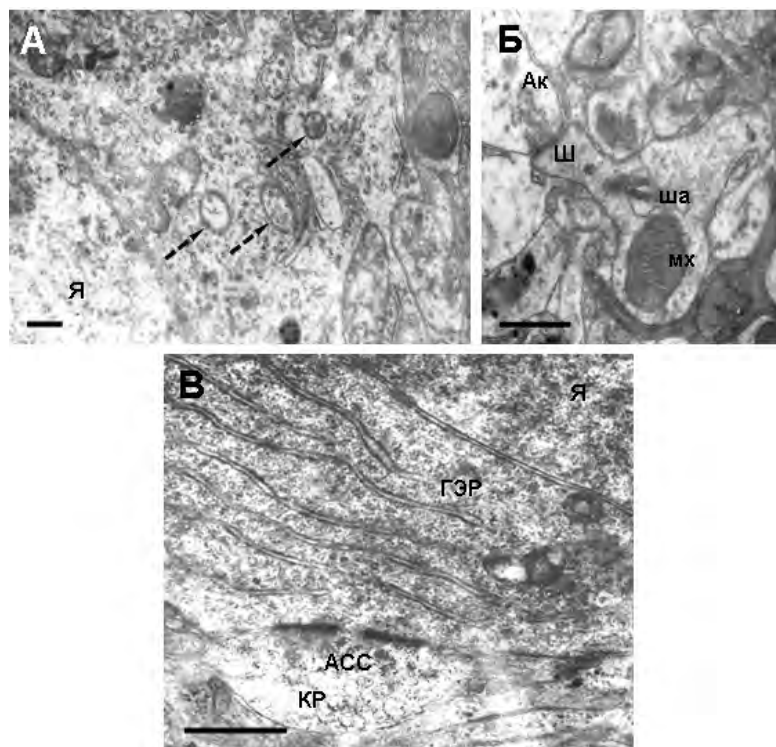


Рис. 3. А: тубуловезикулярные структуры в цитоплазме нейрона (пунктирные стрелки). Б: крупная митохондрия в зоне локализации шипикового аппарата. В: аксосоматический перфорированный синапс (АСС) и конус роста (КР). Масштаб 0,3 мкм

нейропиль содержит атипичные, отсутствующие в контроле, формы синапсов, такие как аксоглиальные (рис. 5А), точечные десмосомовидные, асимметричные или симметричные аксоаксональные контакты (рис. 5Б), симметричные синапсы, сформированные аксоном на дендритных филоподиях (рис. 5В). Появление подобных контактов, которые ранее были обнаружены нами в коре большого мозга крыс в процессе развития как *in vivo* [1], так и *in vitro* [5], связано, вероятно, с включением реактивного синаптогенеза в ответ на введение внкДНК, результатом которого является также активация астроцитарной глии, о чем свидетельствует полное или частичное окружение синаптических контактов (особенно АШ) ее отростками.

По сравнению с контролем или внутрибрюшинным введением внкДНК при ее внутривенном введении в поле зрения возрастает число более разнообразных по форме и размеру тубуловезикулярных структур (рис. 4В, 5 А-В), иногда занимающих значительный объем аксоплазмы (рис. 5Г). Эти структуры, в том

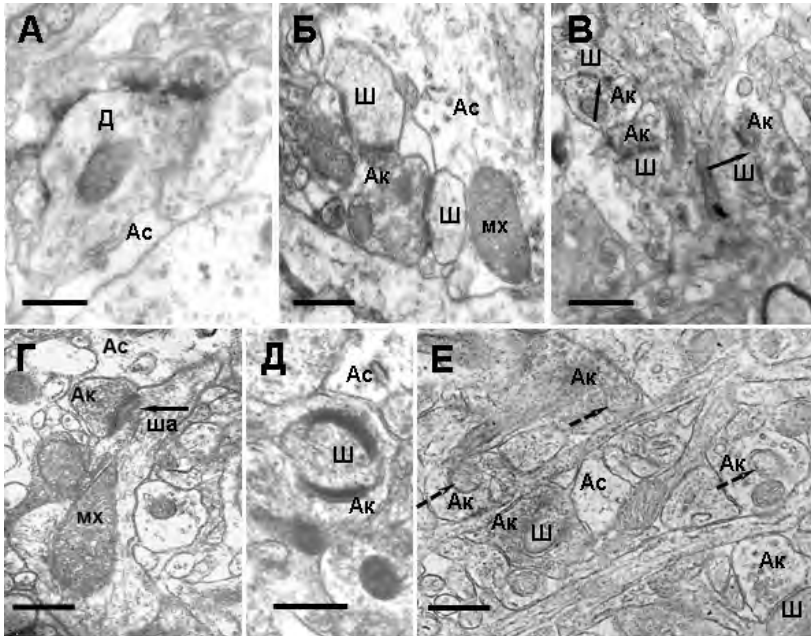


Рис. 4. Ультраструктурная реорганизация нейропиля после внутривенного введения внкДНК.

А: конвергентный синапс, образованный 4 аксонами на одном дендрите. Б: дивергентные перфорированные синапсы, образованные крупной аксонной терминалью с двумя шипиками. В: перфорированные аксошиповые синапсы с открытыми перфорациями (стрелки). Г: широкая постсинаптическая специализация (стрелка) в зоне контакта с шипиковым аппаратом аксошипового синапса. Д: инвагинация шипика вглубь аксона в аксошиповом синапсе. Е: тубуловезикулярные структуры (пунктирные стрелки), в том числе перфорированные, в аксонах. Масштаб 0,5 мкм

числе с перфорациями (рис. 4Е), содержат везикулы, сходные по размерам с СП, что может свидетельствовать о транспортной роли этих структур в усиленной доставке СП в зону синапса и, следовательно, в повышении эффективности синаптической передачи. Следует также отметить появление гигантских МХ, а также многочисленных крупных органелл с перетяжками, рядом с которыми локализованы мелкие МХ (рис. 5Д), что указывает на их гиперплазию.

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение внкДНК, особенно внутривенно, приводит к гетерогенности ультраструктуры нейронов, которая проявляется как со стороны ядра, так и цитоплазмы. В ядрах нормохромных нейронов обнаруживается выраженная глыбчатость ядерного хроматина, особенно на наружной ядерной мембране, гипертрофия ядрышка и эксцентричное его расположение, появляются ядрышковые сателлиты, многочисленные ядерные поры,

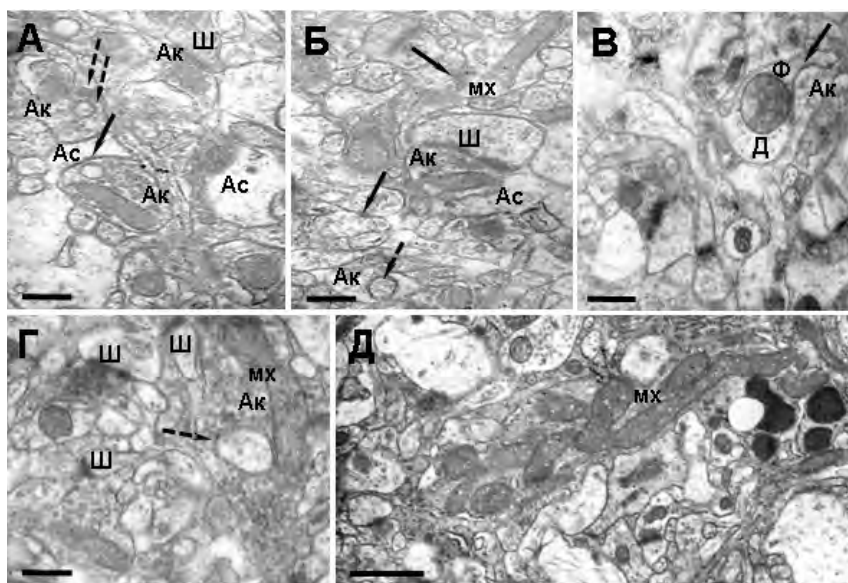


Рис. 5. Ультраструктурная реорганизация нейропиля после внутривенного введения внкДНК.

А: симметричный аксоглиальный контакт (сплошная стрелка). Б: десмосомовидные точечные контакты (сплошные стрелки). В: симметричный аксодендритный синапс, образованный аксоном с дендритной филоподией (сплошная стрелка); пунктирные стрелки на А-В – тубуловезикулярные структуры. Г: крупная тубуловезикулярная структура (пунктирная стрелка) в аксоне. Д: разветвленные крупные митохондрии, окруженные многочисленными мелкими органеллами. Масштаб 1 мкм (А-Г), 2 мкм (Д)

глубокие инвагинации ядерной мембраны, что указывает на усиление ядерно-цитоплазматических взаимоотношений и гиперсинтез белка. Одновременно происходит пластическая ультраструктурная реорганизация в цитоплазме, о чем свидетельствует появление крупных полисомальных частиц, энергезированных МХ, многочисленных цистерн ГЭР и их формирование из наружной ядерной мембраны; контакт органелл между собой и их тесное предлежание к наружной ядерной мембране. В гиперхромных нейронах, находящихся, по-видимому, в усиленном режиме функционирования, также происходит активизация ядерных компонентов: появляется неровность контуров ядерной мембраны, гипертрофия ядрышка с сателлитами, а в цитоплазме обнаруживаются гигантские МХ, что косвенно свидетельствует о повышении энергетических ресурсов этих клеток.

Пластическая реорганизация нейропиля, наиболее выраженная в ответ на введение внкДНК непосредственно в кровяное русло (внутривенно), заключается в появлении более сложно организованных контактов и нетипичных синапсов, характерных для раннего синаптогенеза [1], а их наличие в структурах мозга

взрослых животных связывают с проявлением реактивного синаптогенеза или реактивной нейропластичностью [11, 18]. Не исключено, что синаптическая перестройка в ответ на введение внкДНК приводит к повышению эффективности синаптической передачи и к функциональным изменениям межнейронных связей мозга в целом. Появление множества тубуловезикулярных эндосомальных структур, очевидно, связано с захватом и эндоцитозом её нервными клетками [6, 19], в большей степени выраженным при внутривенном введении. Весьма вероятно, что изменение количества этих структур, как поставщиков СП, косвенным образом свидетельствует об усилении нейротрансмиссии под воздействием внкДНК. Особо следует отметить реактивные изменения астроцитов, отростки которых тесно окружают нейроны и синапсы, что подтверждает предположение о том, что астроцитарная сеть имеет важное значение в их функциональной реорганизации и играет интегративную роль в пластических процессах [7, 12]. Синапсы, окруженные отростками астроцитов, обладают повышенной активностью. Астроциты стимулируют морфологические и молекулярные изменения в нейронах и синапсах, в частности, инициируют экспрессию молекул внеклеточного матрикса [9, 17].

Выводы

Показано, что введение внкДНК вызывает пластические перестройки в ткани мозга, направленные на активацию синтеза белка в нейронах и повышение эффективности синаптической передачи, что может способствовать репаративным и компенсаторно-восстановительным процессам при ишемической патологии головного мозга.

Литература

1. Боголепов Н.Н., Фрумкина Л.Е., Яковлева Н.И., Королева С.К. К вопросу о возможных механизмах формирования синапсов в онтогенезе. *Арх.анат.гистол. и эмбриол.* 1987. Т. 92, № 5. С. 20-27.
2. Конорова И.Л., Глебова К.В., Барсков И.В. и др. Внеклеточная ДНК – потенциальный участник нейропластичности. В сб. «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга». *Материалы Всероссийской конференции.* М. 2012. С. 296-301.
3. Конорова И.Л., Максимова М.Ю., Смирнова И.Н. и др. Циркулирующая в плазме крови внеклеточная ДНК в патогенезе ишемического инсульта: роль транскрибируемой области рибосомного повтора. *Патол. Физиол. Эксп. Терапия.* 2014. № 4. С. 13-23.
4. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). М.: Директ-Медиа. 2014. 499 С.
5. Широкова О.М., Фрумкина Л.Е., Ведунова М.В. и др. Морфофункциональные закономерности развития нейронных сетей в диссоциированных культурах клеток гиппокампа // *Современные технологии в медицине.* 2013. Т. 5. С. 6-13.

6. Aravalli R.N., Peterson P.K., Lokensgard J.R. Toll-like receptors in defense and damage of the central nervous system // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2007. V.2. P. 297-312.
7. Bernardinelli Y., Muller D., Nikonenko I. Astrocyte-synapse structural plasticity // *Neural. Plast.* 2014. 232105.
8. Cane M., Maco B., Knott G., Holtmaat A. The relationship between PSD-95 clustering and spine stability in vivo // *J. Neurosci.* 2014. V.34, No. 6. P. 2075-2086.
9. Dityatev A., Schachner M., Sonderegger P. The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis // *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. V.11. P.735-746.
10. Efremova L.V., Kostyuk S.V., Khaspekov L.G., Veiko N.N. Accumulating fragments of extracellular DNA (ecDNA) influence rat primary cerebellum granule cell culture. P. Gahan (ed.). *Circulating nucleic acids in plasma and serum: Springer science+business media B.V.* 2010. P. 213-218. DOI: 10.1007/978-90-481-9382-0_29.
11. Fallo M.C., Fellmore H.L., Reeves T.M., Phillips L.L. Matrix metalloproteinase-3 expression profile differentiates adaptive and maladaptive synaptic plasticity induced by traumatic brain injury // *J. Neurosci. Res.* 2006. V. 84. P.768-781.
12. Frischknecht R., Gundelfinger E.D. The brain's extracellular matrix and its role in synaptic plasticity // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 970. P. 153-171.
13. Gahan P.B. Current developments in circulating nucleic acids in plasma and serum. P. Gahan (ed.). *Circulating nucleic acids in plasma and serum: Springer science+business media B.V.* 2010. P. 3-14.
14. Korber C., Horstmann H., Satzler K., Kuner T. Endocytic structures and synaptic vesicle recycling at a central synapse in awake rats // *Traffic.* 2012. V.13, No.12. P. 1601-1611.
15. Meyer D., Bonhoeffer T., Scheuss V. Balance and stability of synaptic structure during synaptic plasticity // *Neuron.* 2014. V. 82. P.430-443.
16. Perederiy J.V., Westbrook G.L. Structural plasticity in the dentate gyrus – reversing a classic injury model // *Front Neural. Circuits.* 2013. V. 18. P. 7-17.
17. Pereno G.L., Beltramino C.A. Timed changes of synaptic zinc, synaptophysin and MAP2 in medial extended amygdala of epileptic animals are suggestive of reactive neuroplasticity. *Brain Res.* 2010. V. 1328. P.130-138.
18. Shintani Y., Kapoor A., Kaneko M. et al. TLR9 mediates cellular protection by modulating energy metabolism in cardiomyocytes and neurons // *PNAS.* 2013. V.110, No.13. P. 5109-5114.
19. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology // *Acta Neuropathol.* 2010. V.119, No.1. P. 7-35.
20. Voltera A., Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. V.6. P. 626-640.
21. Waites C.L., Leal-Ortiz S.A., Okerlund N. et al. Basson and Piccolo maintain synapse integrity by regulating protein ubiquitination and degradation // *EMBO J.* 2013. P. 1-16.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ОРИЕНТИРОВОЧНОЙ РЕАКЦИИ ОЗЕРНОЙ ЛЯГУШКИ НА ЗРИТЕЛЬНЫЕ СТИМУЛЫ

Хренкова В.В., Золотухин В.В., Золотухин П.В.

Южный федеральный университет,
Ростов-на-Дону, Россия
vvhrenkova@sfedu.ru

Введение

Одним из приоритетных направлений современной нейрофизиологии является выявление роли функциональной специализации полушарий головного мозга в реализации когнитивных функций. В работах, посвященных проблеме латерализации функций мозга, показано, что биологическую значимость и механизмы специализации полушарий мозга, в том числе и в различных когнитивных процессах, таких как восприятие, внимание, память необходимо исследовать с позиций эволюционного подхода [1, 4, 6, 8, 11,12, 13,15].

Широко используемым объектом для нейрофизиологических исследований служит первичный зрительный центр амфибий - tectum opticum (крыша среднего мозга - КСМ). У амфибий с развитой зрительной системой в КСМ выделяют до 9 слоев, которые разделены на три функциональные зоны: поверхностную (проекционную), среднюю (сенсорную) и глубокую (интегративную) [2]. В средней и глубокой зоне (слои 2, 4 и 6) расположены тела большинства нейронов tectum opticum. Поверхностная зона (слои 7-9) сформирована преимущественно их отростками и приходящими афферентами [3,7]. Входы от сетчатки преимущественно контралатеральные и адресованы поверхностным слоям. Установлено, что окончания аксонов грушевидных клеток глубоких слоев локализованы в слое 9, в зоне дендритного ветвления своего нейрона, а из слоя 9 часть нейронов посылают аксоны в среднюю и перивентрикулярную зону (слои 2-6) [14]. В поверхностной зоне преобладают аксо-дендритные синапсы, причем в верхней части слоя 9 аксоны, окружающие дендриты, образуют контакты между собой, а также с аксонами, окружающими рядом лежащие дендриты. Такая структура поверхностной зоны обеспечивает взаимодействие между различными зрительными волокнами на

«входе» тектальных нейронов [5]). В глубокую зону приходят волокна от таламического зрительного центра, ядер дорсальных канатиков и ядер тегментальной области [3], одним из которых является ядро базального оптического тракта (ЯБОТ).

Целью настоящей работы было исследование нейрофизиологических механизмов ориентировочной реакции озерной лягушки на диффузный засвет и оформленные раздражители различного цвета.

Материалы и методы

Опыты проводились в соответствии с биоэтическими нормами (Положение комитета по биоэтике Южного федерального университета от 17.06.2011) на взрослых самцах озерной лягушки *Rana ridibunda*, обездвиженных тубокураринхлоридом (d-тубокурарин) из расчета 0.15 мг на 100 г массы. С глаз животного удаляли третье веко, над областью среднего мозга снимали кожу, удаляли кость и сросшуюся с ней твердую мозговую оболочку. Эксперименты ставили через 40-60 минут после темновой адаптации животного.

Стекловыми микроэлектродами (диаметр кончика 1 мкм, сопротивление 5-10 МОм), заполненными раствором 2,5 М КСl, регистрировали фокальные потенциалы (ФП) симметричных областей каждого функционального слоя КСМ с помощью системы MAP32 (Plexon Inc., США). Бинокулярно предъявляли диффузный засвет и оформленные стимулы (квадраты размером 12 угл. град) равной интенсивности красного, желтого, зеленого и синего цвета. Контролем служили белые диффузный засвет и оформленный стимул.

Параметры стимуляции: длительность диффузного засвета 25 мс, 100 мс, 2 с, 10 с, межстимульный интервал (МСИ) 10 с; длительность экспозиции оформленного стимула 2 с, 10 с, МСИ 10 с. Количество предъявлений - 10-20.

Анализировались структурно-временные характеристики ФП (латентные периоды появления и формирования максимальной амплитуды, длительность, амплитуда). Эпоха анализа ФП составляла 1000 мс.

Статистическая обработка результатов экспериментов осуществлялась с помощью программ MS Excel и Statistica 7. Для оценки достоверности различий применяли t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от глубины отведения ФП имели различную форму. В поверхностной зоне КСМ ФП были представлены одной-двумя негативными волнами и поздней позитивной волной. Количество негативных волн зависело от применяемого стимула (рис. 1А). Негативным волнам могли предшествовать одна-две позитивные волны маленькой амплитуды. В средних слоях форма ФП изменялась в результате инверсии полярности негативных волн ФП (рис. 1Б). В глубоких слоях амплитуда волн инвертированной полярности достигала максимума (рис. 1В).

Из рис. 1 следует, что в поверхностной зоне ФП имели более сложный компонентный состав, большую пиковую амплитуду волн и большую длительность по сравнению со средними и глубокими слоями.

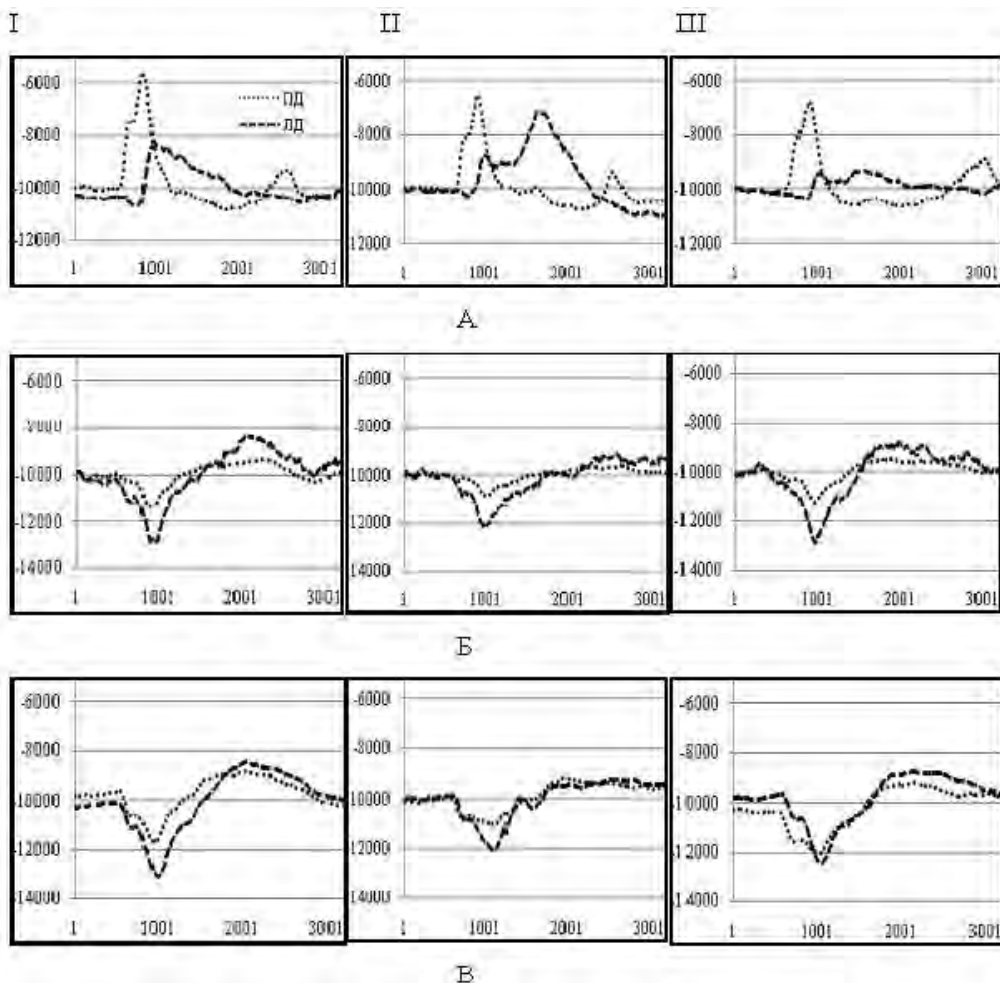


Рис. 1. Усредненные ФП поверхностной (А), средней (Б) и глубокой (В) зон КСМ, зарегистрированные в симметричных областях на диффузный засвет белого (I), красного (II) и зеленого (III) цвета длительностью 25 мс. ПД – правая зрительная доля, ЛД – левая зрительная доля

Ранее нами было показано, что для вызванной импульсной и фокальной активности симметричных областей КСМ была характерна динамическая функциональная асимметрия и наличие генерализованной реакции на первые предъявления стимулов, которая отражала ориентировочную реакцию животного как на диффузные, так и на оформленные стимулы. На последующие предъявления стимула генерализованная реакция угасала [9, 10].

В зависимости от этапа переработки информации (функциональной зоны КСМ) выраженность функциональной асимметрии была различной: наибольшая асимме-

трия была характерна для проекционных слоев, наименьшая, а в некоторых случаях полная симметрия - для сенсорных и интегративных слоев (рис. 1, табл.).

Наиболее выраженная ориентировочная реакция регистрировалась также в поверхностных слоях, степень ее выраженности зависела от типа функциональной асимметрии и применяемого стимула.

Из табл. следует, что наибольшие различия (30-60 мс) временных характеристик (ЛПн, ЛП1, ЛП2) ФП наблюдались в симметричных областях проекционных слоев, отсутствовали в сенсорных слоях, в интегративных различия были значимые лишь для ЛП1.

Выявленные различия структурно-временных характеристик ФП, вероятно, связаны с морфо-функциональными особенностями поверхностных слоев, в которых благодаря наличию большого количества контактов между аксонами, аксонами и дендритами [5] создаются условия для распространения возбуждения и формирования генерализованной (ориентировочной) реакции на любой стимул. В ядерных слоях (средняя и глубокая зоны) реакция приобретает более локальный характер и направлена на распознавание стимула и формирование ответной реакции.

Таблица
Величина латентных периодов основных волн усредненных фокальных потенциалов симметричных областей КСМ

Стимул	Правая зрительная доля			Левая зрительная доля		
	Длительность ЛП, мс					
	ЛПн	ЛПп1	ЛПп2	ЛПн	ЛПп1	ЛПп2
Поверхностные слои						
Белый	104,4	132,4	165,2	155,2	193,6	248,4
Красный	120,4	143,2	177,2	152	197,2	336,4
Желтый	109,2	137,6	168	142,4	201,2	296,8
Зеленый	106,6	141,2	172,4	166,4	194,4	287
Синий	123	156,4	184,8	150,8	211	280,8
Средние слои						
Белый	107,6	134,4	186,2	108	134	196
Красный	114,6	142	217,8	119,4	143,8	226
Желтый	103,2	130,6	183,2	106,4	129,2	192
Зеленый	114,6	138,4	200,4	122,2	143,4	207,4
синий	114,6	142	217,8	119,4	143,8	226
Глубокие слои						
Белый	98,8	123,2	178,8	104	127	186,8
Красный	106	125,2	202,8	106,4	136,8	200,4
Желтый	99,6	124,8	178,2	109,2	132,4	186,8
Зеленый	105,6	129,8	187,6	118	134,6	192,6
Синий	109,6	134	210	124	146,8	214,6

ЛПн – латентный период появления ФП; ЛП1 – пиковый ЛП первой волны ФП; ЛП2 – пиковый ЛП второй волны ФП.

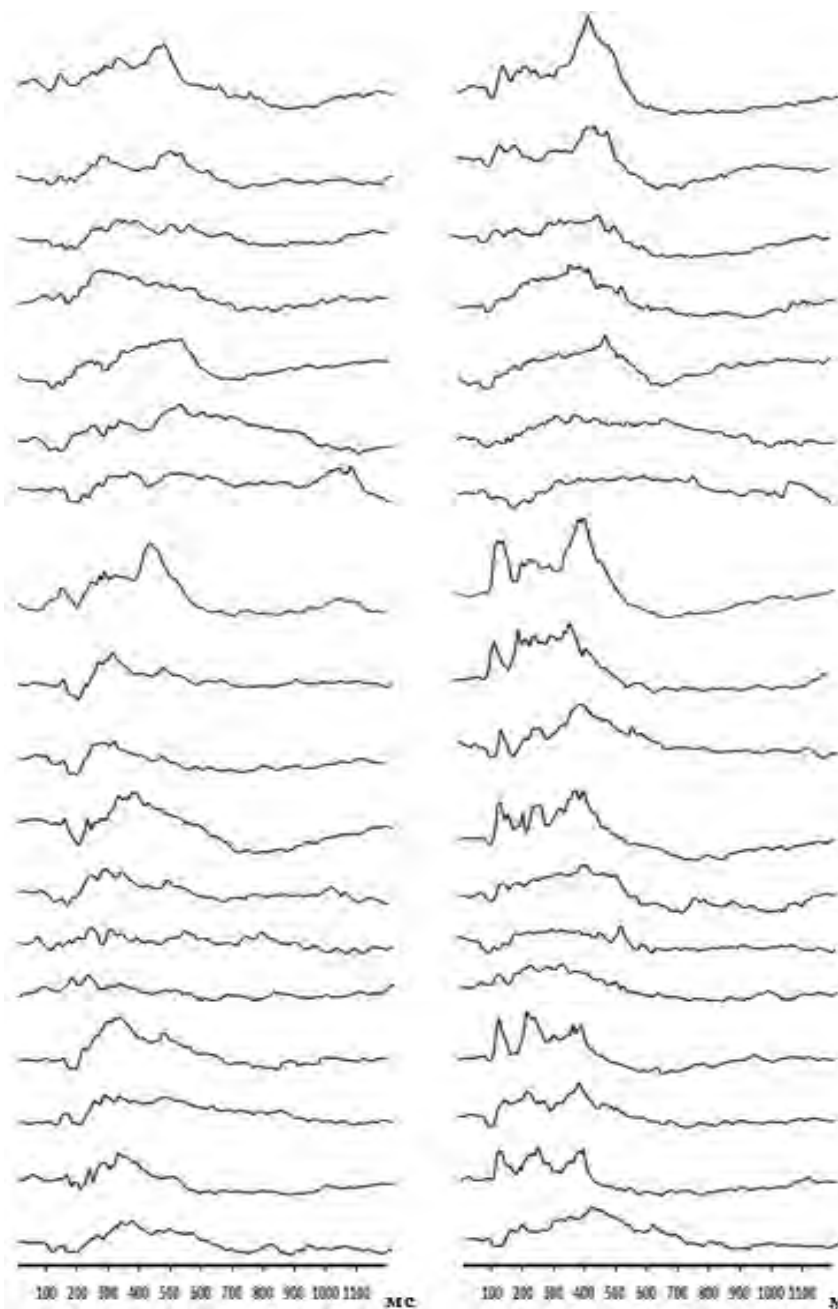


Рис. 2. Фокальные потенциалы симметричных областей правой (ПД) и левой (ЛД) зрительных долей на 18 предъявлений квадрата размером 12 угл.град. белого цвета (длительность экспозиции 2 с, межстимульный интервал – 10 с)

При многократном предъявлении стимулов с одинаковыми межстимульными интервалами происходило периодическое восстановление ориентировочного рефлекса преимущественно в поверхностных слоях доминирующей доли (рис. 2.).

Выводы

Из проведенного исследования можно сделать предположение, что на уровне хладнокровных животных (лягушка) механизмы ориентировочной реакции (прототип непроизвольного внимания) и избирательного внимания (прототип произвольного внимания) совмещены и обеспечиваются крышей среднего мозга.

Вместе с тем показано, что механизмы данных двух типов внимания пространственно разделены между функциональными зонами КСМ. Поверхностные проекционные слои в большей степени обеспечивают ориентировочную реакцию, а средние и глубокие - избирательную.

Литература

1. Айдаркин Е.К. и др. Филогенетические аспекты формирования механизмов непроизвольного и произвольного внимания // Валеология. – 2013. - №3. - С.88-99.
2. Алейникова Т.В. Принципы переработки информации в зрительной системе лягушки. Ростов-на-Дону: РГУ. - 1985. 128 с.
3. Андреева Н.Г., Обухов Д.К. Эволюционная морфология нервной системы позвоночных: Учебник для студентов вузов. М.: Лань. - 1999. - 384 с.
4. Бианки В.Л. Асимметрия мозга животных. Л.: Наука. - 1985. - 284 с.
5. Дьячкова Л.Н., Мантейфель Ю.Б. Ультраструктура терминалей аксонов зрительного нерва лягушки при дегенерации // Цитология. - 1970. - №12. - С.725-732.
6. Ковязина М.С., Балашова Е.Ю. Межполушарное взаимодействие при нормальном и отклоняющемся развитии: мозговые механизмы и психологические особенности: Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. Отв. ред. В.Ф. Фокин. М.: Научный мир. - 2009. - С. 185-206.
7. Мантейфель Ю.Б. Зрительная система и поведение бесхвостых амфибий. - М.: Наука. - 1977.- 264 с.
8. Фокин В.Ф. Эволюционный аспект центрально-периферической организации функциональной межполушарной асимметрии: Функциональная межполушарная асимметрия. Под ред. Боголепова Н.Н. и Фокина В.Ф. М.: Научный мир. - 2004. - С.47-79.
9. Хренкова В.В., Золотухин В.В., Золотухин П.В. Особенности вызванной активности симметричных областей крыши среднего мозга лягушки *Rana ridibunda* на предъявление стимулов различного цвета: Материалы Всероссийской конференции «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга». М.: Контент-Пресс. - 2012. - С. 198-201.
10. Хренкова В.В., В.В. Золотухин, Золотухин П.В. Исследование механизмов функциональной асимметрии высшего зрительного центра лягушки *Rana ridibunda*: Научные труды IV съезда физиологов стран СНГ. Сочи-Дагомыс. - 2014. - С.50.

11. Habib M., Poncet M. Prosopagnosia brain and face recognition // CPC: Cah. psychol. cognitive. - 1989. - V. 9, No. 1. - P. 80-84.
12. Ocklenburg S., Güntürkün O. Hemispheric asymmetries: the comparative view // Front. Psychology. - 2012. - V.3, No.5. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00005.
13. Robins Andrew and Lesley J. Rogers. Lateralized visual and motor responses in the green tree frog, *Litoria caerulea* // Animal Behaviour. - 2006. - V. 72, No.4. - P. 843-852.
14. Szekely G. Anatomy and Synaptology of the Optic tectum: Handbook of Sensory Physiology: Central Processing of Vision Information, edited by R // Jung. - 1973. - P.1-26.
15. Togaa A.W., Narra K.L., Thompsona P.M., Ludersa E. Brain Asymmetry: E Vution: Encyclopedia of Neuroscience. - 2009. - P. 303-311.

НЕЙРО-ГЛИО-СОСУДИСТЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В ЛОБНОЙ КОРЕ БОЛЬШОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ОТ 4 ДО 7 ЛЕТ

Цехмистренко Т.А.

Российский университет дружбы народов,
Москва, Россия
tsekhmist08@rambler.ru

Введение

Известно, что изучение возрастных преобразований экранных структур мозга, как правило, основано на объективных информативных параметрах, отражающих структурные изменения как цито- и фиброархитектоники, так и основных компонентов нейронных ансамблей на разных этапах онтогенеза [3]. Известно также, что важными структурными элементами корковых ансамблей являются клетки нейроглии и внутрикорковые кровеносные сосуды [4, 7].

Задачей настоящего исследования было изучение количественных соотношений микроструктурных компонентов нейро-глио-сосудистых ансамблей в лобной коре большого мозга у детей от 4 до 7 лет с целью оценки возрастных особенностей и регионарных различий в развитии функционально специализированных полей лобной области коры больших полушарий.

Материалы и методы

Кусочки коры большого мозга из 20 больших полушарий (в основном, левых) от 18 трупов людей обоего пола в возрасте от 4 до 7 лет, погибших насильственной смертью без травм мозга, вырезали в области глазодвигательного поля 8 и речедвигательного поля 45 (зона Брока). Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали в спиртах восходящей концентрации. Парафиновые фронтальные срезы толщиной 10 мкм окрашивали крезиловым фиолетовым по Нисслю, а также импрегнировали нитратом серебра по Петерсу в модификации [2]. Материал группировали в годовых интервалах. Для анализа оптических изображений препаратов применяли программу Image-Tools (National Institutes of Health, USA). Объемные соотношения структурных элементов лобной коры в различных возрастах определяли стереологическим методом [5] в компьютерной

модификации. Выявляли относительные удельные объемы (УО) нейронов, волокон, глиоцитов и сосудов в III^3 подслое коры при увеличении 15×40 (с иммерсией) при помощи встроенной в программу 4-хузловой оптической сетки со случайным шагом. Всего производилось по 800–850 измерений изучаемых структурных компонентов в каждом возрасте при достижении критерия надежности $P=95\%$. С целью унификации количественных данных, полученных с различных срезов, использовалась формула А. Аберкромби [1] для подсчета истинного числа микрообъектов с учетом толщины среза. Достоверность различий между средними величинами изучаемых параметров различных возрастных групп или разных корковых полей в одной возрастной группе определяли методами вариационной статистики с вычислением ошибки средней и доверительного интервала с уровнем значимости $P=95\%$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что в поле 8 коры большого мозга у детей 4 лет относительное содержание нейронов и внутрикорковых волокон примерно одинаково: УО нейронов и волокон составляют соответственно $25,6 \pm 1,2\%$ и $29,1 \pm 2,8\%$. В этом поле до 5 лет различия в процентном содержании нейронов и волокон остаются статистически недостоверными (рис. 1).

К 6-7 годам относительное содержание нейронов снижается в 1,2 раза, в то время как аналогичный показатель волокон нарастает в 1,2-1,4 раза по сравнению с четырехлетними детьми ($p < 0,05$). К 7 годам УО нейронов и волокон в поле 8 достигает соответственно $21,1 \pm 2,0\%$ и $35,2 \pm 2,4\%$. В поле 45 к 4 годам УО нейронов составляет $24,8 \pm 2,0\%$ и остается значимо более высоким по сравнению с относительным содержанием волокон. В верхнем этаже коры УО волокон меньше по сравнению с нейронами ($p < 0,05$) и составляет $19,6 \pm 2,0\%$. К 6-7 годам содержание волокон в поле 45 нарастает в 1,2-1,4 раза по сравнению с 4 годами, при этом различия в процентном содержании нейронов и волокон становятся недостоверными. К 7 годам УО нейронов и волокон в поле 45 составляет соответственно $27,5 \pm 2,8\%$ и $23,4 \pm 2,4\%$.

Как следует из приведенных данных, к 4 годам относительное содержание нейронов в подслое III^3 полей 8 и 45 не имеет существенных различий. Однако формирование волокнистого компонента верхнего ассоциативного этажа коры в глазовдвигательном поле 8 от 4 до 7 лет происходит заметно интенсивнее по сравнению с речевдвигательным и филогенетически более молодым полем 45. Это подтверждается тем, что к 7 годам в поле 8 УО нейронов в 1,3 раза меньше, а УО волокон - в 1,5 раза больше по сравнению с полем 45.

Изучение возрастных изменений внутрикоркового сосудистого компонента нейро-глио-сосудистых ансамблей в полях 8 и 45 показало, что во фронтальной коре у детей 4 лет выявляется развитое внутрикорковое микроциркуляторное русло, в котором прослеживается частичная редукция его первичной мелкопетлистой капиллярной сети, характерной для детей первых месяцев жизни [9]. Изучение соотношения УО глиоцитов и внутрикорковых кровеносных сосудов в III^3 подслое фронтальной коры позволило установить, что у детей 4 лет относительное

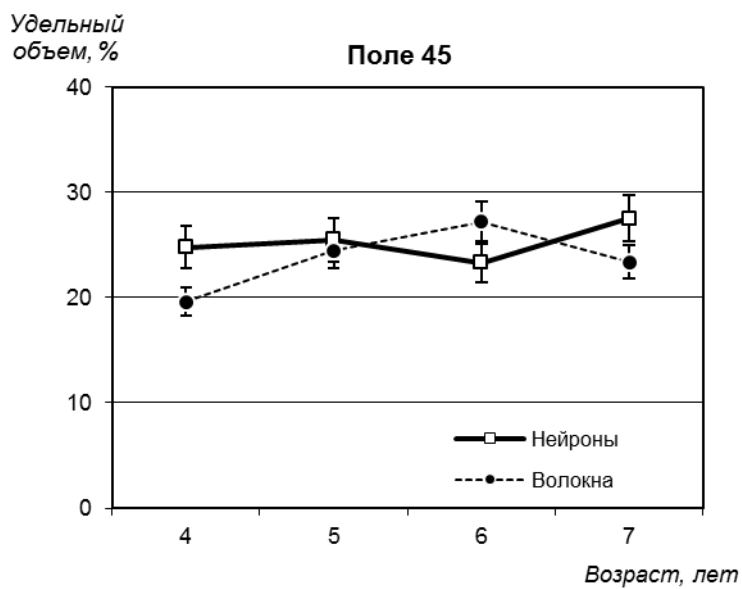
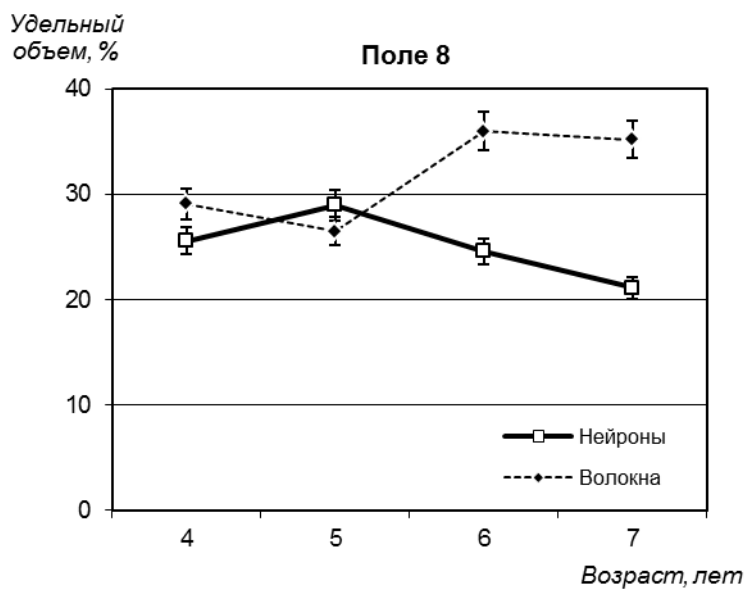


Рис. 1. Изменение удельных объемов нейронов и волокон в III³ подслое полей 8 и 45 лобной области коры у детей от 4 до 7 лет.

Вертикальные отрезки – значения стандартной ошибки

содержание глиоцитов составляет $36,7 \pm 2,6$ % в поле 8 и $30,9 \pm 3,1$ % в поле 45. Высокое содержание кровеносных сосудов в единице объема мозговой ткани обнаруживается в обоих исследованных полях и составляет соответственно $18,6 \pm 1,9$ % и $23,3 \pm 2,2$ %. В поле 8 процентное содержание глиального компонента в мозговой ткани к 5-6 годам нарастает в 1,2-1,3 раза по сравнению с 4 годами, а содержание кровеносных сосудов, наоборот, снижается в 1,5-1,7 раза ($p < 0,05$). К 7 годам в поле 8 УО глиоцитов и внутрикорковых сосудов составляют соответственно $45,5 \pm 4,5$ % и $10,8 \pm 1,3$ %. В поле 45 от 4 до 7 лет относительное количество глии в III³ подслое остается стабильным, в то время, как УО сосудов снижается к 5 годам в 1,3 раза и к 7 годам в 1,6 раза по сравнению с четырехлетними детьми ($p < 0,05$). К 7 годам в поле 45 УО глиоцитов и внутрикорковых сосудов составляют соответственно $36,7 \pm 5,0$ % и $14,2 \pm 1,7$ % (рис. 2).

Как видно из полученных данных, в поле 8 в возрасте от 4 до 6-7 лет отмечается нарастание глиального внутрикоркового компонента ($p < 0,05$). В обоих исследованных полях в этом возрастном промежутке значительно снижается УО сосудов. Аналогичная динамика изменений содержания глии и сосудов в лобной коре наблюдается также от 1 до 3 лет [6]. Увеличение содержания нейроглии наиболее четко выражено в поле 8, где отмечается также интенсивное нарастание процентного содержания волокон. Не исключено, что именно усложнение внутрикорковых связей и усложнение мозговых регуляторных процессов, протекающих с участием глазодвигательного поля 8, стимулирует повышение роли глиоцитов в метаболических процессах [8]. Полученные данные свидетельствуют также о том, что у детей от 4 до 7 лет в речедвигательной корковой зоне сохраняется более интенсивная васкуляризация мозговой ткани по сравнению с полем 8.

Выводы

Данные стереометрического анализа о соотношении УО нейронов и волокон свидетельствуют о том, что в период от 4 до 7 лет в поле 8 отмечается более интенсивное развитие волокнистого компонента коры, чем в поле 45. Ассоциативные и проекционные связи последнего, по-видимому, формируются менее интенсивно и носят более локально специализированный характер [10]. Полученные данные позволяют также предположить, что в постнатальном онтогенезе важную роль в процессе развития нейронных ансамблей играют сосудисто-глиальные взаимоотношения, являющиеся одним из показателей функционально-метаболической активности нейронов [11]. Значимое снижение относительного содержания микрососудов в поле 8 фронтальной коры сопровождается нарастанием глиального внутрикоркового компонента. В то же время в филогенетически более молодом поле 45 отмечены низкие темпы редукции микроциркуляторного русла. По-видимому, высокий уровень пластических и обменных процессов, поддерживаемых благодаря повышенному гемодинамическому статусу поля 45, необходим для обеспечения интенсивно развивающейся речедвигательной функции на протяжении всего периода первого детства.

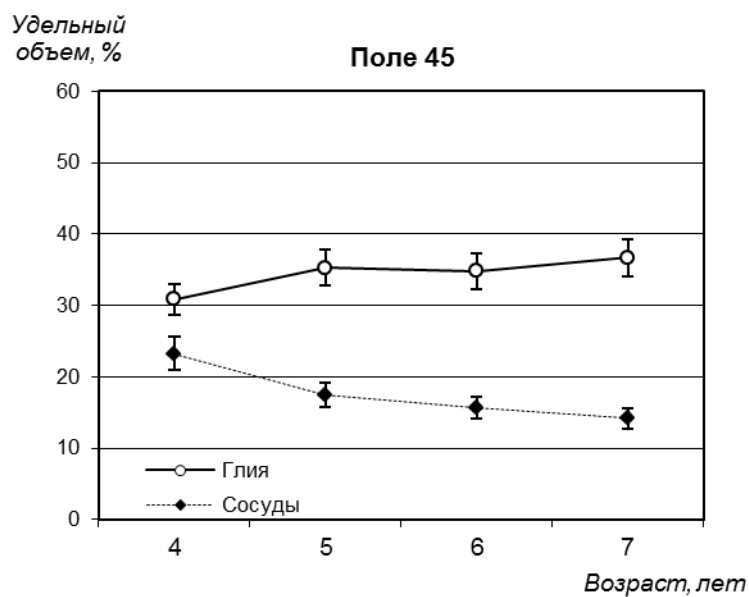
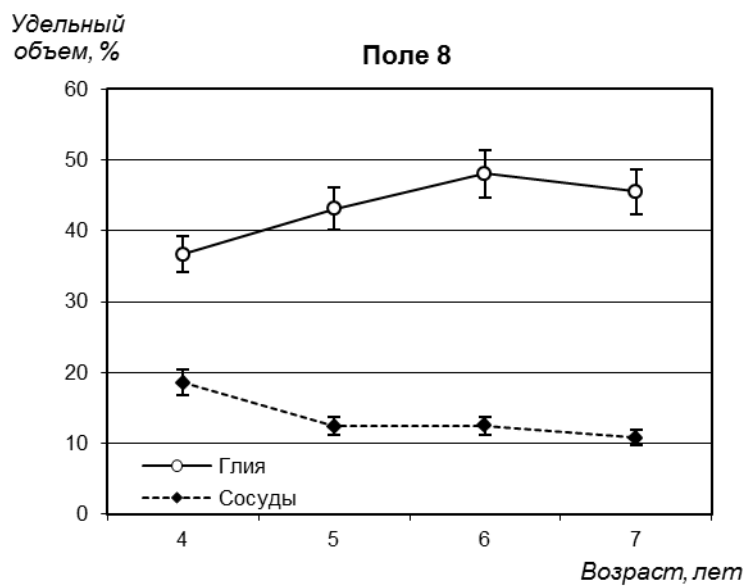


Рис. 2. Изменение удельных объемов глиоцитов и кровеносных сосудов в III³ подслое полей 8 и 45 лобной области коры у детей от 4 до 7 лет. Вертикальные отрезки – значения стандартной ошибки

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. - М.: Медицина. - 1990. - 384 с.
2. Антонова А.М., Степанова С.Б. Модификация метода Петерса применительно к цитологическим исследованиям // Бюлл. эксперим. биол. - 1973. - Т. 75, вып. 4. - С. 122-124.
3. Боголепова И.Н. Нейроглиальные взаимоотношения как один из показателей индивидуальной вариабельности мозга человека // Морфология. - 1993. - Т.105, №7-8. - С. 21-22.
4. Васильев Ю.Г. Нейро-глио-сосудистые отношения в центральной нервной системе (морфологическое исследование с элементами морфометрического и математического анализа) . - Ижевск: Изд. АНК. - 2003. - 164 с.
5. Стефанов С.Б., Кухаренко Н.С. Ускоренные способы количественного сравнения морфологических признаков и систем. - Благовещенск: ВСХИ. - 1989. - 65 с.
6. Цехмистренко Т.А. Количественные соотношения нейро-глио-сосудистых микроструктурных компонентов лобной коры большого мозга у детей от рождения до 3 лет // Новые исследования. - 2013. - № 1 (35). - С. 51-58.
7. Bureau I., Shepherd G.M., Svoboda K. Precise development of functional and anatomical columns in the neocortex // Neuron. - 2004. - V. 42, No.5. - P. 789-801.
8. Costa M.R., Götz M., Berninger B. What determines neurogenic competence in glia? // Brain research reviews. - 2010. - V. 63. - P. 47-59.
9. Hirsch S. et al. Topology and hemodynamics of the cortical cerebrovascular system // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. - 2012. - V.32. - P. 952-967.
10. Nauta W.J. Neural associations of the frontal cortex // Acta Neurobiol. Exp. - 1972. - V. 32, No. 2. - P. 125-140.
11. Paixao S., Klein R. Neuron-astrocyte communication and synaptic plasticity // Current Opinion in Neurobiology. - 2010. - V 20. - P. 1-8.



ДИАГНОСТИКА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Чацкая А.В., Корепина О.С., Танашиян М.М., Гнездицкий В.В.
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия

Введение

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является актуальной проблемой для специалистов различного профиля в виду его многокомпонентности, частого развития осложнений. Ожирение населения развитых стран приводит к увеличению риска заболеваемости сердечно-сосудистой патологией и смертности [4].

Поражение периферической нервной системы на фоне МС может развиваться на всех его этапах, в том числе на стадии преддиабета, и обусловлено как непосредственным поражением на фоне некоррегированной гипергликемии, так и вторично на фоне развившейся ангиопатии вследствие артериальной гипертензии, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции. Субклинические проявления нарушения углеводного обмена приводят к длительному течению не диагностированной полинейропатии с прогрессированием осложнений. Поэтому к моменту диагностики сахарного диабета 2 типа у большинства больных можно обнаружить признаки диабетической полинейропатии.

Наряду с сенсомоторной полинейропатией развивается поражение вегетативных волокон, но иногда вегетативная нейропатия (ВН) может проявиться раньше. Симптомы ВН зачастую игнорируются врачами. Тем не менее, возникновение кардиоваскулярной ВН опасно в связи с развитием нарушения ритма сердца, повышением риска возникновения ишемической болезни сердца, наконец, с риском внезапной смерти.

Диагностика ВН возможна как по данным клинического осмотра, так и с использованием различных инструментальных методов. При клиническом осмотре используются проба с глубоким дыханием и ортостатическая проба. Существуют различные диагностические методики, которые служат маркерами ВН. Так, для диагностики кардиоваскулярной ВН проводится исследование variability ритма сердца, суточное мониторирование артериального давления, измерение скорректированного интервала QT. Судомоторная ВН может диагностироваться с использованием количественной пробы на аксон-рефлекторное потоотделение и т.д. [2, 5].



Целью нашего исследования было определить возможности диагностики ВН у больных с МС, в том числе у больных на стадии преддиабета, с использованием метода кожно-симпатических вызванных потенциалов (КСВП). Достоинством КСВП является его неинвазивность и доступность в общеклинической практике. Своевременная диагностика ВН, особенно на ранних стадиях, у больных с преддиабетом, позволит скорректировать терапию и избежать прогрессирования осложнений. Известно, что нормализации глюкозы крови приводит к снижению прогрессирования полинейропатии.

Испытуемые и методы

В исследование вошли 49 больных с наличием МС в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией (дисциркуляторная энцефалопатия, остаточные явления перенесенного нарушения мозгового кровообращения), 14 мужчин и 35 женщин, средний возраст – 64 ± 9 лет. Определение МС проводилось на основании рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов от 2009 г. [3]. Больные были разделены на две подгруппы на основании выраженности углеводных нарушений: больные без СД 2 типа, 23 человека, и больные с наличием СД 2 типа, 26 человек, средний возраст установления диагноза СД 2 типа 56 ± 16 лет. Из исследования исключались пациенты с наличием нейродегенеративных, системных заболеваний, наличием афазии, а также больные с полинейропатией токсического, инфекционного генеза, длительно принимающие психотропные, противоэпилептические, вегетотропные препараты.

Во вторую группу были включены больные с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) без МС, с индексом массы тела (ИМТ) < 30 , 19 человек, мужчин и 12 женщин, средний возраст 69 ± 9 лет.

Группу контроля составили 16 практически здоровых взрослых, 3 мужчин и 13 женщин, средний возраст – 46 ± 5 лет.

Все больные проходили стандартное клиническое обследование, включающее анализ жалоб, соматического и неврологического статуса, проведение ортостатической пробы. Инструментальные методы включали КСВП, представляющие собой запись кожно-гальванической реакции с кистей и стоп в ответ на стимул (рис. 1). Регистрация КСВП проводилась на электрофизиологическом комплексе «Нейро-МВП-Нейрософт» фирмы «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Запись ответа осуществлялась с кисти и стопы при стимуляции указательного пальца левой руки импульсным током длительностью 100 мкс (у пациентов с парезом левой руки проводилась стимуляция правой кисти). После определения пороговой силы тока по появлению вегетативного ответа проводилась стимуляция двойной и тройной силой тока по отношению к пороговому значению, суперпозировали два или три наиболее закономерных ответа.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ EXCEL и STATISTICA 8.0.

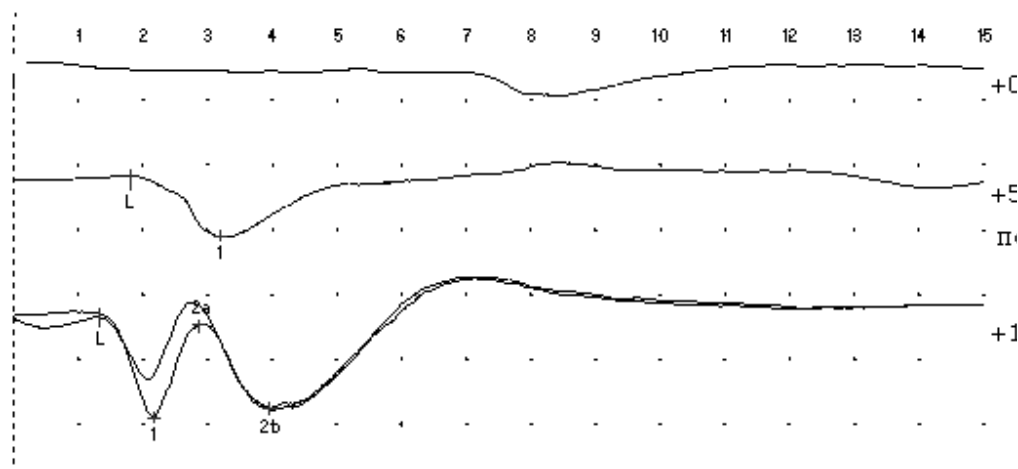


Рис. 1. Запись КСВП у здоровой испытуемой К., 46 лет. Маркер L – латентный период; маркер 1 отражает амплитуду A1 (парасимпатической составляющей), активность трофотропных систем. По мере усиления интенсивности подаваемого стимула происходит повышения активности надсегментарных структур с усилением потоотделения, появлением симпатической составляющей – повышение амплитуды пика A2 (маркеры 2a и 2b)

Результаты и их обсуждение

При клиническом исследовании было выявлено, что у 12 пациентов (52%) в группе без СД 2 типа и у 23 больных (92%) в группе больных с СД 2 типа отмечались клинические проявления дистальной симметричной полинейропатии в виде расстройства чувствительности по полиневритическому типу, наличия парестезий в дистальных отделах конечностей, снижения сухожильных рефлексов. У 21 пациента с МС отмечались симптомы вегетативной (судомоторной) нейропатии в виде сухости кожных покровов дистальных отделов конечностей, ортостатической гипотензии, из них у 10 пациентов были без СД 2 типа. Ортостатическая гипотензия всего была выявлена у 23% больных с МС, синкопальные состояния наблюдались у 17%, тогда как в группе больных без МС в 14% и 4% соответственно.

По данным параклинических методов исследования, у больных с МС были выявлены более высокие показатели триглицеридов (ТГ), глюкозы крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), уровня систолического артериального давления (САД), частоты пульса (ЧП) (табл. 1).

При детализации углеводных нарушений было выявлено, что в группе больных без СД 2 типа у 11 больных отмечалось нарушение гликемии натощак (48%), у 6 больных (26%) – нарушение толерантности к глюкозе и у 6 больных уровень глюкозы крови был в норме. В группе пациентов с СД 2 типа на момент исследования только у 10 больных (38%) отмечались целевые уровни глюкозы крови и HbA1c [1], а у 3-х больных диагноз СД 2 типа был выставлен впервые.

Таблица 1

Сводная таблица по лабораторным показателям в обеих группах больных

Группы	Возраст, лет.	ИМТ, кг/м ²	HbA1c, %	Глюкоза, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ЧП, уд. в мин.
Контрольная группа, n=16	46 ±5	24# ±3,2	4,8,# ±0,3	5,2,# ±0,4	5,8 ±0,7	1,2,# ±0,6	2,4 ±0,5	119# ±5	76 ±5	60# ±8
ЦВЗ без МС, n=19	72 ±8,6	28** ±5,5	4,9** ±0,5	4,9** ±0,4	5,4 ±1	1,2** ±0,4	2,2 ±0,6	124,5 ±10	72 ±9,8	58** ±10
ЦВЗ с МС, n=49	64 ±5,5	34,6**,# ±5,7	6,9**,# ±2	7,2**,# ±2,6	5,9 ±1,3	1,8**,# ±0,8	2,1 ±0,7	133# ±17,5	75,3 ±8,4	66,3**,# ±7,5

*, **, # – достоверные отличия (p<0,05).

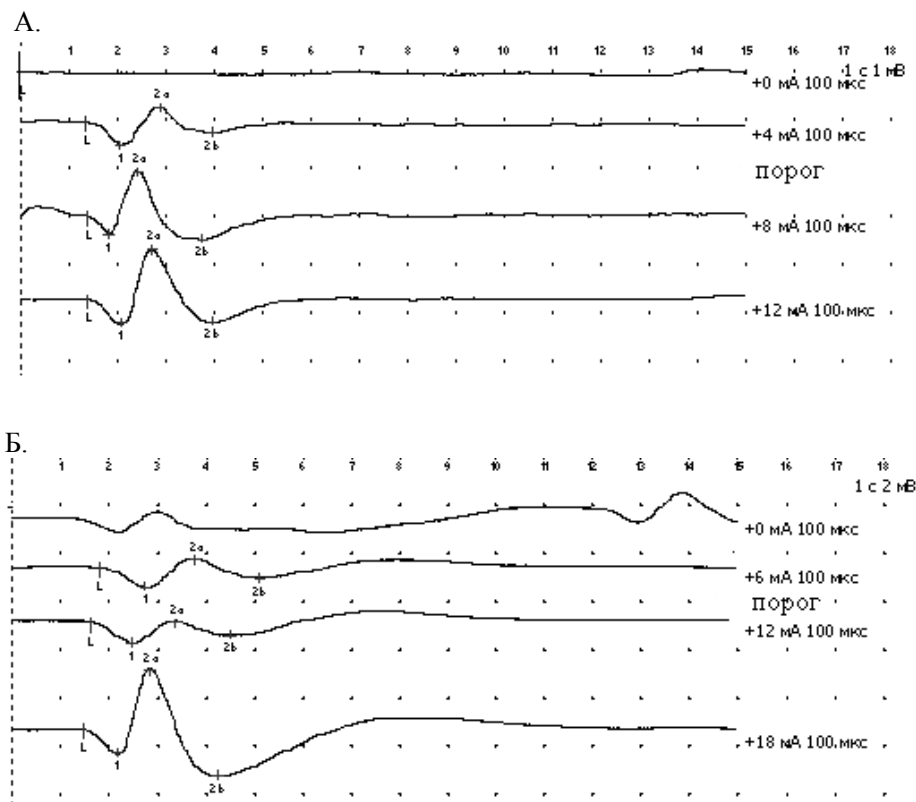


Рис. 2. Пример КСВП у здорового испытуемого Р., 42 л. (А) и пациентка К., 67 лет, с диагнозом ДЭП IIст. (Б). В обоих примерах можно увидеть нормативные значения порога и латентного периода ответа. Регистрируется трехфазной формы ответ, с нормативными показателями амплитуд пиков А1 и А2, с преобладанием пика А2 (симпатической составляющей)

При анализе показателей КСВП в контрольной группе регистрировались ответы трехфазной формы с нормальным уровнем порога и латентным периодом, чаще с преобладанием амплитуды симпатической составляющей. Сходные изменения наблюдались также у большинства больных в группе с ЦВЗ без МС (рис. 2, А, Б).

У 9 больных в группе с СД 2 типа и 3 больных без СД 2 типа, по данным КСВП отмечались отчетливые признаки вегетативной нейропатии в виде монофазной, мономорфной кривой, с повышением порога ответа, удлинением ЛП, выраженным снижением или полным отсутствием симпатической составляющей А2 (рис. 3). Нейрофизиологические данные сочетались с клиническими проявлениями в виде сухости кожных покровов, наличия ортостатической гипотензии, при этом также отмечались клинические проявления дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии.

Еще у 13 больных с МС (из них 7 человек без СД 2 типа) при записи КСВП с рук мы обнаружили низкую амплитуду симпатического пика А2, тогда как ЛП и порог могли быть увеличены незначительно или оставаться в пределах нормы; выраженного снижения пика А1 не отмечалось. При записи КСВП с ног у этих пациентов могли отмечаться уже более выраженные изменения с отсутствием пика А2 и удлинением ЛП (рис. 4). Мы предположили, что данные изменения на КСВП могут быть начальными проявлениями вегетативной нейропатии, тогда как более отчетливые изменения ответа появятся позже по мере дальнейшего структурного поражения вегетативных волокон.

При проведении корреляционного анализа удлинение порога ответа и повышение ЛП у больных с МС имели прямую корреляцию с повышением уровня глюкозы крови, HbA1c и ТГ. При этом амплитуды пиков А1 и А2 имели обратную корреляционную зависимость также с показателями глюкозы крови, HbA1c и с уровнем диастолического АД.

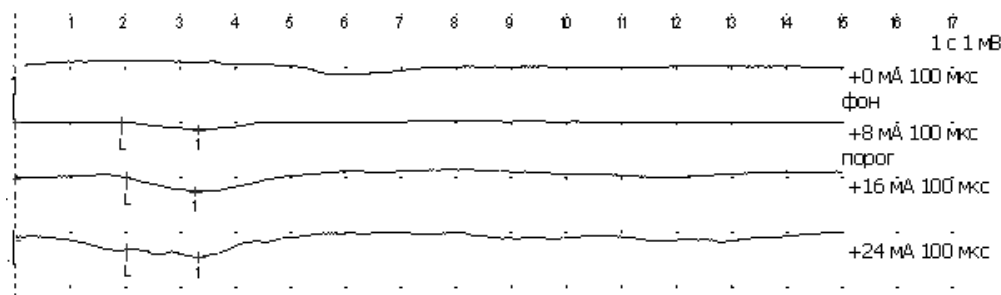


Рис. 3. Пример КСВП при вегетативной нейропатии. Пациентка Я., 61 год с диагнозом: ДЭП. Последствие НМК. СД 2 типа, диабетическая сенсо-моторная полинейропатия. Регистрируется монофазная уплощенная кривая. Порог ответа повышен до 9 мА (N – 5 мА), ЛП удлинён до 2 с (N-1,5 с). Пик А2 (симпатическая часть) отсутствует

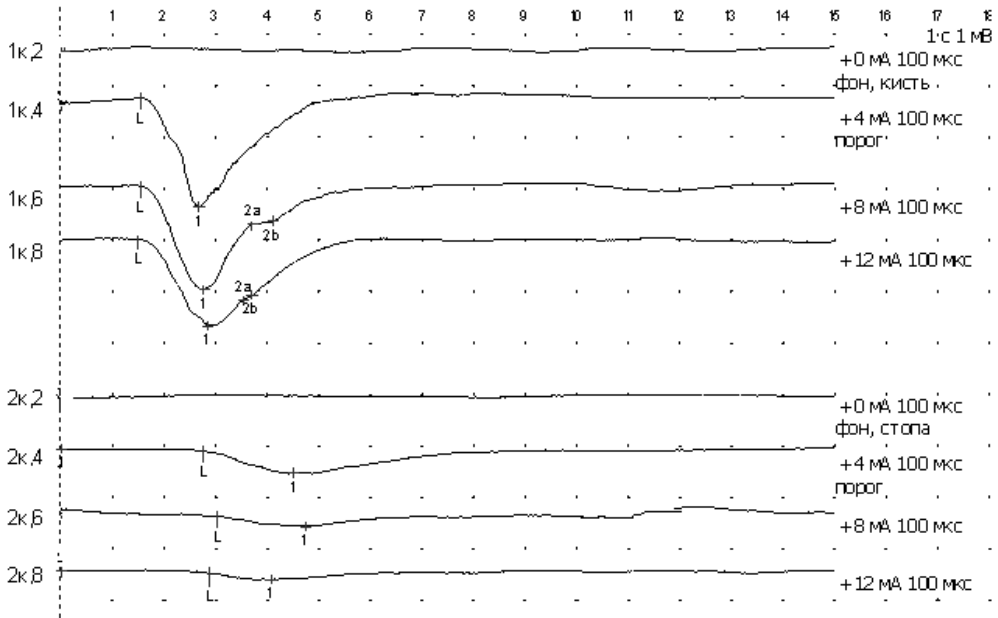


Рис. 4. Пример КСВП больной М., 61 год, с диагнозом ДЭП. СД 2 типа. Диабетическая полинейропатия. Ортостатическая гипотензия. 1 канал – регистрация с кисти, 2 канал – со стопы. При исследовании КСВП отмечается преимущественно монотрофная монофазная кривая. При записи со стопы отмечается удлинение ЛП до 3 с (в норме до 2,6 с). При записи с кисти отмечается выраженный регресс пика А2 (симпатической составляющей)

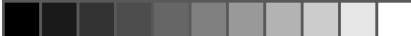
Выводы

Метод КСВП является информативным в диагностике вегетативной нейропатии у больных с МС. Использование его может служить дополнительным маркером в диагностике ВН у больных с метаболическими нарушениями, в том числе на стадии преддиабета.

Выявление ВН у больных с МС по данным КСВП, возможно, позволит определить их группу риска с развитием автономной вегетативной полинейропатии, даст основания провести более подробное обследование с целью предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений, являющихся наиболее частыми причинами инвалидизации и смертности.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова. - М. - 2013.



2. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. - М.: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство». – 2011. – 496 с.
3. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. - М. - 2009.
4. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Методические рекомендации. - М. – 2011. 24.
5. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // International clinical and science review. Diabetes Care. – 2010. - 33 (10): 2285-2294.





ВОЗМОЖНОСТИ ФМРТ В ИССЛЕДОВАНИИ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДВИЖЕНИЙ В НОРМЕ И ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

*Шарова Е.В. **, *Болдырева Г.Н. **, *Жаворонкова Л.А. **, *Дубровская Л.П. ****,
*Смирнов А.С. ***, *Трошина Е.М. ***, *Челяпина М.В. **, *Азаров А.А. ****,
*Куликов М.А. **, *Корниенко В.Н. ***

* ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,

** ФГБУН Научно-исследовательский институт нейрохирургии
им. Н.Н. Бурденко,

*** Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

Введение

Привлечение современных методов нейровизуализации, в частности функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) к исследованию двигательной сферы человека позволяет 1) уточнить классические представлений о церебральной организации движений в норме, 2) объективизировать исследование процессов нейропластичности при двигательных нарушениях, сопровождающих многие формы органической патологии головного мозга. Ранее нами было установлено, что наиболее универсальной двигательной пробой для нормы и церебральной патологии, вызывающей воспроизводимые, более локальные и сопоставимые фМРТ ответы, является сжимание пальцев в кулак [3]. Мы полагали, что пассивное (с помощью экспериментатора) выполнение этой пробы может быть перспективным тестом для оценки состояния центральной регуляции двигательной сферы у больных с самыми грубыми двигательными расстройствами и угнетением сознания.

Задачи настоящей работы

1) Сопоставить функциональные гемодинамические изменения головного мозга при активных и пассивных движениях рукой у здоровых людей.

2) Провести пилотные исследования нейроанатомии пассивных движений рукой у пациентов с гемипарезом, обусловленным черепно-мозговой травмой.



Испытуемые и методы

Исследования выполнены на 17 здоровых праворуких испытуемых (9 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 21 до 39 лет, а также на 22 пациентах с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) в возрасте от 18 до 48 лет. У здоровых людей исследовали фМРТ ответы при активной двигательной пробе в виде сжатия-разжатия пальцев правой руки в кулак и при пассивном выполнении этой нагрузки. У пациентов с ТЧМТ, сопровождаемой двигательными нарушениями, рассматривали лишь пассивное движение. Пробы выполнялись при закрытых глазах испытуемых. Двигательный дефект в форме гемипареза оценивали по шкале оценки мышечной силы [4,8].

ФМРТ изображение получали на МР-томографах GE Healthcare с напряженностью магнитного поля 3 Т по блоковой парадигме: чередование периодов покоя и функциональной нагрузки по 30с. Данные ФМРТ обрабатывали с помощью программ SPM8 в среде MATLAB 7.0. Коррекция артефактов движения выполнялась по стандарту *generalized linear model* (GLM). В каждом индивидуальном исследовании оценивали увеличение локального кровенаполнения мозговой ткани (+BOLD-эффект) при нагрузке по сравнению с фоном в коре и подкорковых образованиях ($p < 0,001$). Для определения пространственного нахождения активированных зон (MNI координаты) и их объема (Vox) использовалось приложение *Automated Anatomical Labeling* (AAL) [7].

В норме, помимо индивидуального, проводили статистический анализ топографии ответов по группе наблюдений с помощью программы Монреальского неврологического института [6]. Порог значимости групповых различий составлял $p < 0,001-0,05$, без FWE. Ответы в разных мозговых структурах при активных и пассивных движениях сравнивали с помощью парного *t*-теста (*paired t-test*) в программе SPM8 Matlab7.0.

Результаты и их обсуждение

У здоровых испытуемых при сравнении как индивидуальных, так и усредненных по группе изменений гемодинамики в активной и пассивной двигательных пробах показано сходство топографии основных корковых фМРТ ответов в левой сенсомоторной области и в дополнительной моторной зоне (рис. 1).

Вместе с тем, статистическое сопоставление поструктурных объемов активации при активной и пассивной пробах у одних и тех же испытуемых на основе пространственной *T*-статистики выявило снижение интенсивности ответов большинства идентичных структур при пассивной пробе по сравнению с активной. Различия касались также большей индивидуальной вариативности включения в реакцию как корковых, так и подкорковых структур мозга при пассивном движении, по сравнению с активным. Важно подчеркнуть, что топографическая структура ответа (т.е. доминирование его в контралатеральной по отношению к работающей руке сенсомоторной коре и ипсилатеральном полушарии мозжечка) сохранялась.

В целом, при наличии определенных, по большей части количественных, различий активного и пассивного фМРТ ответа, выявленная топографическая иден-

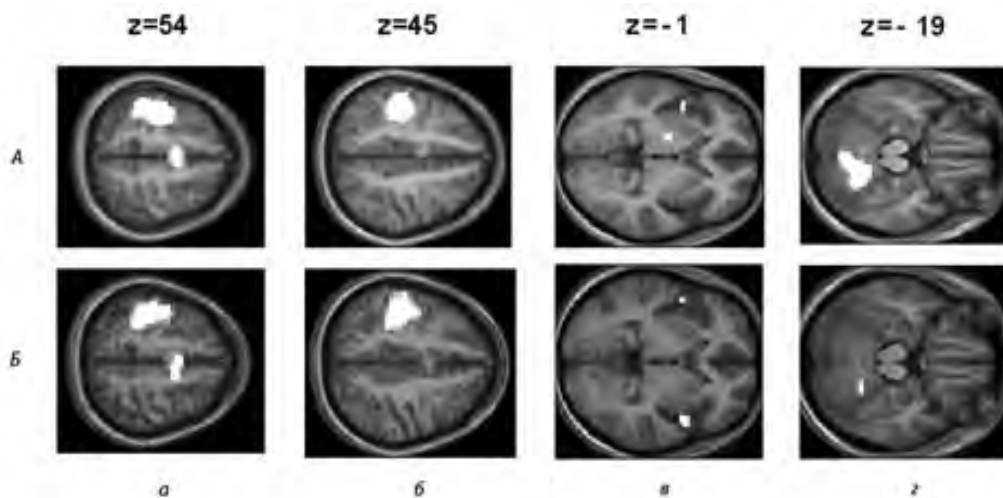


Рис. 1. Усредненные по группе фМРТ-ответы при активном (А) и пассивном (Б) движении правой рукой, наложенные на усредненное по группе Т1-изображение мозга.

($n=17$, $t=3.69$; для активной пробы $p<0.001$, для пассивной – $p<0.05$).

а, б, в, г – срезы на идентичных уровнях мозга; приведены Z-координаты срезов мозга (мм)

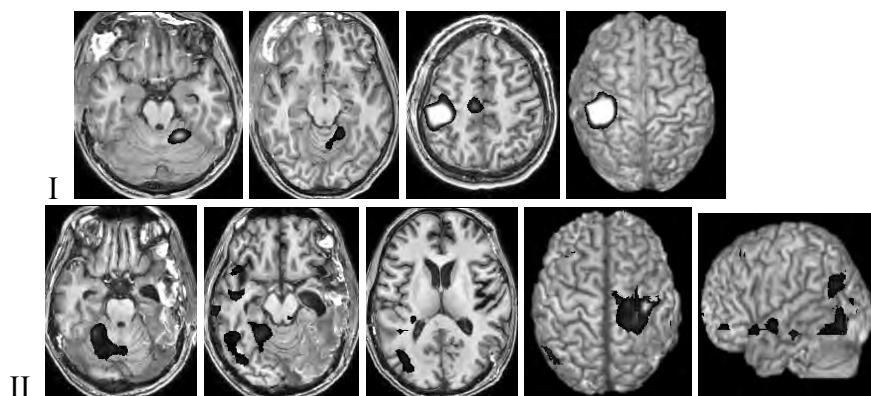


Рис. 2. Варианты фМРТ ответов при пассивной двигательной пробе у пациентов с ТЧМТ. I – Пациент Ш-нов, 18 лет. Пассивное сжатие в кулак пальцев правой руки. Сознание ясное, гемипареза нет. II – Пациент М-ев, 26 лет. Пассивное сжатие в кулак пальцев левой руки. Сознание ясное, умеренный правосторонний гемипарез

точность основных зон корковой активации при этих движениях позволяет рекомендовать использование пассивной двигательной парадигмы для исследования структурно-функционального обеспечения движений у больных с двигательными расстройствами при церебральной патологии.

Анализ фМРТ ответов при пассивных двигательных пробах у пациентов с ТЧМТ показал, что в большинстве наблюдений без гемипареза или с легкой его степенью нейроанатомия двигательного ответа близка к нормальному (рис.2, I). Вместе с тем, даже в этих выборках, а особенно при наличии умеренного гемипареза, мы наблюдали более диффузный фМРТ ответ с активацией неспецифических по отношению к двигательной нагрузке отделов мозга, таких как височная кора или червь мозжечка (рис.2, II).

Отмечены черты сходства диффузного двигательного фМРТ ответа на пассивное движение при ТЧМТ с выявленным ранее вариантом ответа при активном движении у пациентов с опухолью мозга на фоне выраженной клинической дисфункции [2]. Это указывает на элементы универсальности в процессах нейропластичности как основы церебрального обеспечения движений при патологии головного мозга.

У пациентов с выраженным гемипарезом процент включения в ответ “нетипичных” для нормального движения зон мозга увеличивался, но объем их активации был сниженным. Поэтому участие ряда структур в формирование двигательного фМРТ ответа могло выявляться лишь в результате математического анализа гемодинамики.

Выводы

Проведено сопоставление выявленных вариантов функциональной анатомии пассивного движения при ТЧМТ с топографической анатомией двигательной системы. Выдвигаются гипотезы о возможных вариантах компенсации двигательного дефекта в рамках представлений о жестких и гибких звеньях системы обеспечения разных видов деятельности [1], а также о существовании функциональных «дублеров», включение которых может определять результат приспособительных процессов ЦНС [5].

Литература

1. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Л.: Наука. 1988. 260 с.
2. Болдырева Г.Н. и др. ЭЭГ– фМРТ анализ функциональной специализации мозга человека в норме и при церебральной патологии» // Медицинская визуализация. 2012. №1, С. 15-25.
3. Болдырева Г.Н. и др. Особенности фМРТ и ЭЭГ реакций мозга человека при двигательных нагрузках: Тезисы Съезда физиологического общества им. И.П.Павлова. Волгоград. 2013. С.71.
4. Вейс М., Зембатов А. Физиотерапия. М.: Медицина. 1986.
5. Кураев Г.А., Сорокалетова Л.Г. Компенсация нарушенных функций в нервной системе. Ростов-на-Дону: РГУ. 1996. 110 с.
6. Collins et al. Automatic 3D model-based neuroanatomical segmentation // Human brain Mapping. - 1995.- V.3(3). - P.190-208.
7. Evans A., Collins D., Milner B. An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects // Journal Soc. Neurosci. Abstr. 1992.18. 408.
8. McPeak L.A. Physiatrie history and examination: In R.Braddom (ed.). Physical medicine and rehabilitation.-W.B. Saunders Company. 1996. – P. 3-42.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Шутеева Т.В.

Курский Государственный Медицинский Университет. Кафедра неврологии и
нейрохирургии,
Курск, Россия.
shuteeva@list.ru

Введение

В настоящее время наблюдается рост цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, что связано с увеличением средней продолжительности жизни в большинстве развитых стран и ухудшением экологической обстановки. Среди разнообразных неврологических симптомов при данных заболеваниях ведущими в клинической картине являются нарушения когнитивных функций, которые оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников [6].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний центральной нервной системы у людей пожилого и старческого возраста. Прогрессирование заболевания сопровождается нарушениями моторных и когнитивных функций, что нередко приводит к инвалидизации пациентов [1, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Нарушение ходьбы и равновесия при ХИМ могут быть обусловлены не только, а в ряде случаев и не столько патологией исполнительного звена статолокомоторной системы (парезы, атаксия, экстрапирамидные расстройства), но и дефектом центральных механизмов управления произвольными движениями. Важным звеном в патогенезе хронической мозговой сосудистой недостаточности является ацетилхолинергический дефицит, приводящий к развитию когнитивных расстройств [5]. В этой связи представляется оправданным изучение эффективности препарата нейромидин при лечении ХИМ.

Нейромидин (ипидакрин) - оригинальный модулятор нейропластичности - относится к группе антихолинэстеразных препаратов. В отличие от классических антихолинэстеразных препаратов эффективен при травмах и заболеваниях как

периферической, так и центральной нервной системы, что обусловлено биологически выгодной комбинацией двух молекулярных эффектов: блокада калиевой проницаемости мембраны и обратимое ингибирование как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы [4, 10]. Блокада калиевой проницаемости мембраны приводит, прежде всего, к увеличению реполяризационной фазы потенциала действия возбужденной мембраны, повышению активности пресинаптического аксона. Это ведет к увеличению входа ионов кальция в пресинаптическую терминаль, что в свою очередь приводит к увеличению выброса медиатора в синаптическую щель во всех синапсах. Повышение концентрации медиатора в синаптической щели способствует более сильной стимуляции постсинаптической клетки вследствие медиатор-рецепторного взаимодействия. В холинергических синапсах ингибирование холинэстеразы обуславливает еще большее накопление нейромедиатора в синаптической щели и усиление функциональной активности постсинаптической клетки (сокращение, проведение и возбуждение). Таким образом, нейромидин ускоряет процесс выздоровления пациентов при заболеваниях и травмах нервной системы, влияя на все функциональные звенья передачи нервного импульса.

Нейромидин способствует специфической умеренной стимуляции ЦНС, улучшает память и обучаемость [2,4,10].

Испытуемые и методы

Изучалась клиническая эффективность нейромидина у больных ХИМ на фоне традиционной терапии. Оценивалась его переносимость и безопасность.

Исследование выполнено на 2-х группах больных ХИМ: основная и контрольная. Возраст пациентов варьировал от 50 до 75 лет. Основная группа включала 30 пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, из них мужчины - 15 (50%), женщины - 15 (50%). Средний возраст пациентов составил 62,7 года. У 20 больных основной группы (66%) в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертонии, продолжительностью от 10 до 20 лет, у 3-х (10%) испытуемых - наличие церебрального атеросклероза без артериальной гипертонии, у 21 (69%) - сочетание церебрального атеросклероза и артериальной гипертонии, острые нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки) отмечались у 10 (33%) пациентов, ожирение II-III ст. отмечено в 15 (50%) случаях.

В контрольную группу вошли 20 пациентов с ХИМ, средний возраст - 63,1 года. По наличию соматической патологии распределение в группе было аналогично основной группе.

Пациенты контрольной и основной групп предъявляли сходные жалобы на головные боли, рассеянность, снижение памяти, внимания. Пациенты основной группы получали нейромидин внутрь в течение 3-х месяцев по 20 мг (1 таблетка) 3 раза в день в сутки на фоне традиционной терапии, включающей антиагрегантные и сосудистые средства. Пациенты контрольной группы получали только традиционную терапию указанными группами препаратов.

Методы обследования включали:

1) клиническое обследование с использованием опроса (жалобы), физикальных и аускультативных методов, измерения АД, частоты пульса, ЧСС и других общепринятых методов контроля;

2) неврологическое обследование с использованием шкалы оценки статолокомоторных функций Тинетти;

3) нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психической сферы и шкалы лобной дисфункции;

4) оценивались уровни тревоги и депрессии по HAM-A и HAM-D.

Все виды обследований проводились в обеих группах до и после лечения.

Результаты и их обсуждение

В неврологическом статусе у пациентов обеих групп отмечались: легкая анизорефлексия, пирамидная рассеянная симптоматика, координаторные расстройства, рефлексы орального автоматизма.

Субъективно пациенты, принимающие нейромидин, отмечали улучшение состояния к 3 неделе приема препарата. Уменьшались головные боли. Пациенты указывали на некоторое улучшение памяти, внимания. В контрольной группе также отмечалось уменьшение субъективных жалоб на фоне приема традиционной терапии, но жалобы на снижение когнитивных функций оставались прежними. Лечение нейромидином приводило к улучшению статолокомоторных и когнитивных функций, что подтверждалось динамикой показателей шкалы Тинетти (табл. 1), шкалы лобной дисфункции, краткой шкалы оценки психологической сферы (табл. 2).

Анализируя данные табл. 1, необходимо отметить, что лечение нейромидином достоверно приводило к улучшению статолокомоторных функций у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, в то время как в группе контроля существенных сдвигов показателей не произошло.

По данным табл. 2 можно говорить о достоверном улучшении когнитивных функций пациентов основной группы на фоне приема нейромидина.

Также прослеживалась отчетливая положительная динамика в группе нейромидина в отношении проявлений тревоги и эмоциональной лабильности (табл. 3).

Нейромидин не оказывал негативного воздействия на субъективный статус больных, не вызывал каких-либо нежелательных явлений со стороны общекли-

Таблица 1
Показатели шкалы Тинетти у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне терапии нейромидином и в контрольной группе (M±m)

	Показатели	Группа	До лечения	После лечения
1	Шкала Тинетти	Нейромидин	31,6 ±2,4	34,3±1,8*
		Контроль	31,8±1,7	32,3±1,3

*p < 0,05

Таблица 2

Показатели нейропсихологического обследования с использованием краткой шкалы оценки психологической сферы (КШОПС) и шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД) на фоне терапии нейромидином и в контрольной группе (M±m)

	Показатели	Группа	До лечения	После лечения
1	КШОПС	Нейромидин	28,1±1,3	29,1±0,8*
		Контроль	28,4±1,0	28,1±1,8
2	ШОЛД	Нейромидин	16,2±1,2	17,2±1,0*
		Контроль	16,2±1,1	16,5±1,1*

*p < 0,05

Таблица 3

Результаты оценки выраженности тревоги и депрессии по HAM-A и HAM-D

	Шкала Гамильтона	Группа	До лечения	После лечения
1	Уровень тревоги (HAM-A)	Нейромидин	14,6±3,3	7,4±2,3*
		Контроль	14,4±2,3	13,2±2,0
2	Уровень депрессии (HAM-D)	Нейромидин	13,2±2,2	7,4±2,2*
		Контроль	13,5±2,3	12,5±2,1*

*p < 0,05

нического статуса пациентов, не приводил к каким-либо нарушениям со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, не вызывал изменений на ЭКГ. Аллергических реакций зарегистрировано не было, обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

Выводы

1. Установлено, что применение нейромидина у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, безопасно и достоверно повышает статолокомоторные и когнитивные функции, что улучшает качество жизни пациентов и их социальную адаптацию.

2. Можно заключить, что препарат нейромидин при его применении в комплексном лечении у лиц, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, улучшает клиническое течение болезни, повышает эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Агафонов Б.В., Подрезов Л.А., Каравашкина Е.А. Лечение двигательных и когнитивных расстройств у больных в резидуальном периоде инсульта // Журн. неврол. и псих. - 2010. - 110, №2. - С.55-58.

2. Головкова М.С., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Применение нейромидина в трапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности // Журн. неврол.и псих. – 2007. – 107, 9. – С. 20-26.
3. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. – М. – 2002. – 85.
4. Захаров В.В., Головкова М.С. Опыт применения нейромидина в лечении сосудистых когнитивных нарушений: Материалы XI Международной конференции “Новые стратегии в неврологии”. – 2009. – С. 253-259.
5. Захаров В.В. Применение винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями // Журн. неврол.и псих. – 2010. – 110, 11. –С. 13-16.
6. Литвиненко И.В., Наумов К.Н., Одинак М.М.. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни // Журн. неврол.и псих. – 2014. – 114, 4. – С. 35-40.
7. Маркин С.П. Нарушения когнитивных функций в практике врача // Журн. неврол.и псих. – 2010. – 110, 11. С. 66-72.
8. Маркин С.П. Реабилитация больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Журн. неврол.и псих. – 2010. – 110:12:2:41-45.
9. Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга // Журн. неврол.и псих. – 2011. – 111, 4. – С. 28-31.
10. Шутеева Т.В., Чернышков Е.В.. Применение препарата нейромидин в лечении хронической ишемии мозга // Журн. неврологии и псих. – 2012. – 112, 4. – С. 77-78.
11. Шутеева Т.В., Романова О.И. Использование мемантина в лечении когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом: Материалы международной научно-практической конференции «От стандартизированной к индивидуализированной терапии. Лечим не болезнь, а больного». – Курск: КГМУ. – 2014. – С.409-410.
12. Шутеева Т.В. Применение акатинола-мемантина в лечении когнитивных нарушений у больных с ишемическим инсультом: Материалы международного конгресса Психическое здоровье в Германии и России. – Санкт-Петербург. – 2013. – С. 98.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол и псих. – 2005. – 105: 2: С. 3-17.
14. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. – 2006. – 106: 11:1: С. 4-12.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИСТОЧНИКОВ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПО ДАННЫМ ЭЭГ У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Ярыгина Н.А. **, Поскотинова Л.В. *, Соснина Е.А. ***

**Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН,*

***Северный медицинский клинический центр имени Н.А.Семашко,*

Архангельск, Россия

yardar@mail.ru

Введение

Клиническая значимость электроэнцефалографического исследования подростков с синдромом вегетативных дисфункций (СВД) заключается в первую очередь в исключении признаков эпилептогенеза, особенно у больных с синкопальными состояниями [1, 2]. Однако детальная оценка электроэнцефалографических паттернов, особенно топологии источников пароксизмальной активности (ПА), позволит сделать вывод о нейрогенном характере сердечно-сосудистых дисфункций у подростков без эпилепсии и при минимальных электрокардиографических изменениях.

Целью данного исследования было определение топологии источников пароксизмальной активности по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у подростков 14–17 лет с СВД.

Испытуемые и методы

Испытуемые - 74 подростка 14–17 лет (33 мальчика, 41 девочка), проходившие обследование в отделении функциональной диагностики ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр имени Н.А.Семашко ФМБА» с верифицированными диагнозами в рамках СВД [1, 6] – коды F45.3, F45.30 по МКБ-10 [6].

Использован метод сплошной выборки из 74-х испытуемых. Критериями включения явились жалобы кардиального характера (кардиалгии, сердцебиение, «перевороты» в области сердца, субъективно ощутимые нарушения ритма работы сердца); сочетание кардиальных жалоб и лабильной артериальной гипертензии

(артериальное давление более 138/87 мм рт. ст. у мальчиков и более 135/86 мм рт. ст. у девочек) или гипотензии (артериальное давление менее 90/60 мм рт. ст.) [4, 5], цефалгии, головокружения; наличие в анамнезе и на момент обращения к врачу нейрокардиогенных синкопальных состояний без верифицированных признаков эпилептической активности с жалобами смешанного характера в межприступный период (код R55 по МКБ-10) [7, 8]. Критериями исключения явились черепно-мозговые травмы в анамнезе, пароксизмальные состояния эпилептического генеза, органические поражения сердца и сосудов, эндокринные нарушения (нарушения углеводного и жирового видов обмена, гипоталамические синдромы, дисфункции щитовидной железы и др.), задержка возрастного морфофункционального, полового и психического развития. Также критериями исключения явились гемодинамически значимые электрокардиографические феномены (брадиаритмия ниже 45 уд/мин, пароксизмальная тахикардия выше 100 уд/мин, атриовентрикулярная блокада 2 и выше степеней, полные блокады проведения по ножкам пучка Гиса, частые политопные и полиморфные желудочковые экстрасистолы, укорочение либо удлинение интервала QT более возрастных нормативов) [5, с. 48–72]. ЭЭГ регистрировали с помощью электроэнцефалографа Нейрон-спектр-4/ВМП (Нейрософт, г. Иваново) с фиксацией 16 электродов по стандартной схеме «10–20» монополярно с референтным ушным электродом в полосе частот 1–35 Гц. Фоновая запись ЭЭГ регистрировалась при закрытых глазах в течение 1,5 минуты с последующим проведением следующих функциональных проб: реакция активации на открытие-закрытие глаз; фотостимуляция с частотой 4–24 Гц; гипервентиляция в течение 5 минут. В безартефактных записях ЭЭГ оценивали показатели дельта (1–3 Гц), тета (4–7 Гц), альфа (8–13 Гц) и бета₁ (14–22 Гц) видов активности. Определяли элементы ПА ЭЭГ («пик-волна», «острая-медленная волна», билатерально-синхронные разряды дельта-тета-альфа-активности амплитудой, превышающей основную активность более чем на 20–50 %) [3, с. 50–53]. Источники генерации ПА ЭЭГ определяли с помощью программы Brain Lock.

Результаты и их обсуждение

Из общей выборки обследованных подростков выявлено 28 человек с признаками ПА по данным ЭЭГ. Топология источников ПА ЭЭГ представлена в таблице.

Формирование очагов пароксизмальной активности может быть обусловлено как гетерохронным формированием межцентральных нейрональных связей на завершающих этапах пубертата, так и отражать состояние локальной тканевой гипоксии мозговой ткани при сосудистой дисфункции. Локализация источника активности в медио-базальном отделе левой или правой гемисферы отражает процессы дисфункции нейрональных ансамблей в зоне центра соответственно парасимпатической либо симпатической регуляции [9]. По-видимому, у подростков при формировании СВД в большей степени страдают механизмы вагусной регуляции сердечной деятельности. Очаги пароксизмальной активности в парасагитальном отделе затылочно-теменной области коры могут отражать дисфункцию мозговых структур, связанную с нарушением тонуса сосудов вертебро-базилляр-

Таблица

Топологическое распределение источников ПА по данным ЭЭГ у подростков с СВД

Локализация источника ПА ЭЭГ	Отведения ЭЭГ	Гемисфера	Число подростков
Медио-базальный отдел мозга, субкортикальный уровень	F7 T3	левая	9
Медио-базальный отдел мозга, субкортикальный уровень	F8 T4	правая	3
Парасагиттальный отдел затылочно-теменной области коры	O1 P3 O2 P4	Без латерализации	3
Парасагиттальный отдел мозга, уровень подкорковых ядер в области лобных долей	Fp1 Fp2 F3 F4		2
Срединные структуры мозга	Все отведения		2
Продолговатый мозг, таламо-стволовые структуры			9

ного бассейна. Дисфункции подкорковых ядер лобных долей, а также срединных структур могут обуславливать нарушение нейромедиаторного (дофаминергического, норадренергического, серотонинового) обмена. Максимальная выраженность пароксизмальной активности по амплитудно-частотным характеристикам ЭЭГ выявлена при участии таламо-стволовых структур, что является следствием гипоксических дисфункций мозговой ткани в области практически всех центров регуляции висцеральных систем – сосудистой, дыхательной регуляции, центра терморегуляции, пищеварения.

Выводы

Выявленные особенности локализации источников пароксизмальной активности по данным электроэнцефалограммы у подростков с синдромом вегетативных дисфункций помогают уточнить у конкретных пациентов-подростков патогенез развития СВД и прогноз в отношении наибольшего поражения у них органов-мишеней и целых регуляторных систем. Полученные данные подтверждают значимость электроэнцефалографического исследования в ходе функциональных проб, направленных на усиление электролитных изменений и метаболических потребностей как головного мозга, так и миокарда, для выявления вклада нейрогенных и кардиогенных причин жалоб и симптомов у лиц с синдромом вегетативных дисфункций, что позволит определиться с приоритетами в лечении данных состояний.

Литература

1. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Синдром вегетативной дистонии у современных детей и подростков. Педиатрия // Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2011. Т. 90, № 6. - С. 129-136.

2. Гуляев С.А., Архипенко И.В. Цереброкардиальный синдром у пациентов с пароксизмальными нарушениями биоэлектрической активности головного мозга // Русский журнал детской неврологии. - 2011. - Т. 6, № 3. - С. 9-13.
3. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. - М.: МЕДпресс-информ. - 2004. - 488 с.
4. Колесникова Л.И. и др. Особенности цереброваскулярной реактивности на метаболические стимулы у детей и подростков с нейрокардиогенными обмороками // Клиническая физиология кровообращения. - 2008. - № 3. - С. 55-59.
5. Макаров Л.Н. Электрокардиография в педиатрии. - М. : Медпрактика. - 2006. - 544 с.
6. Медицинская информационно-справочная сеть: Международная классификация болезней 10-го пересмотра. - URL: <http://www.ros-med.info/mkb> (дата обращения 24.10.14).
7. Погодина А.В., Долгих В.В., Валявская О.В. Клинические особенности нейрокардиогенных обмороков у детей и подростков // Вопросы практической педиатрии. - 2011. - № 1. - С. 20-23.
8. Школенко Т.М., Школьников М.А. Особенности рефлекторных (вазовагальных) синкопе у детей и подростков с нарушением функции синусового узла: Педиатрия // Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2010. - Т. 89, № 3. - С. 15–21.
9. Craig (Bad) A.D. Interception and Emotion. A neuroanatomical Perspective: in Handbook of Emotions, edited by M. Lewis, J. Haviland-Jones, L. Barrett – 3rd ed. - 2008. - P.272-291.



Часть 3

НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ





НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ И МИКРОСАТЕЛЛИТНЫЕ ПОВТОРЫ: НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

*Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Лысогорская Е.В.,
Мороз А.А., Иллариошкин С.Н.*

ФГБУ Научный Центр Неврологии РАМН,
Москва, Россия

Геном человека практически наполовину состоит из повторов нуклеотидных последовательностей различного типа, наибольшая часть которых представлена короткими тандемными повторами (микросателлитами). Микросателлиты представляют собой повторы 1-6 нуклеотидных мотивов, встречаются на протяжении всего генома человека и составляют около 3% геномной ДНК [4].

Экспансия коротких тандемных повторов – три-, тетра-, пента- и гексануклеотидных – в отдельных генах является причиной многих наследственных заболеваний нервной системы человека (более 40) [14]. Наиболее репрезентативной группой среди таких заболеваний является группа неврологических заболеваний, связанная с экспансией тринуклеотидных повторов: болезнь Гентингтона (HD); семейство спиноцереbellарных атаксий (SCAs); спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди (SBMA); болезнь Фридрейха (FRDA); синдромы ломкой X-хромосомы (FXS) и синдром атаксии/тремора, ассоциированного с ломкой X-хромосомой (FXTAS); миотонические дистрофии первого и второго типов (DM1, DM2); «гентингтоноподобные» нейродегенерации и другие (рис. 1).

Микросателлиты могут иметь различную локализацию как в кодирующей, так и в некодирующей области гена. Так, например, экспансия тринуклеотидных CGG-повторов различной длины в 5'-нетранслируемой промоторной области гена *FMR1* приводит к заболеваниям FXS и FXTAS: в нормальной популяции встречается меньше 30 повторов, при премутации от 55 до 200 повторов развивается синдром FXTAS, полная мутация более 200 CGG-повторов приводит к появлению синдрома FXS [9]. Экспансия тринуклеотидных CTG-повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK* от 50 до 3000 (в норме меньше 37) приводит к DM1 [1]. Развитие атаксии Фридрейха опосредовано GAA-экспансией в первом интроне гена *FXN* (от 70 до 1700 повторов) [2]. Степень экспансии микросателлитов, затрагивающих кодирующую область гена, значительно меньше: так, например, при болезни Гентингтона тандемная последовательность CAG повторов в первом

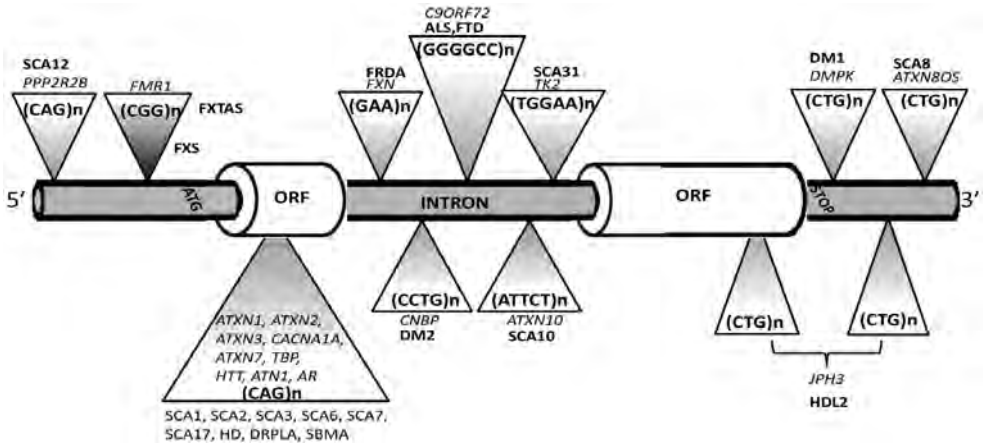


Рис. 1. Локализация нуклеотидных повторов в генах и их ассоциация с нейродегенеративными заболеваниями

экзоне гена *HTT* составляет от 36 до 200 повторов, а в норме 5-35. Известна также экспансия микросателлитов другой структуры: мутация CCTG-повторов в первом интроне гена *ZNF9* приводит к DM2 а спиноцеребеллярная атаксия 10-го типа развивается при экспансии АТТСТ-повторов в первом интроне гена *ATXN10* от 800 до 4500 копий. В 2011 году был открыт ген *C9orf72*, в первом интроне которого находится гексануклеотидный микросателлит GGGGCC; патологическая экспансия этого повтора (свыше 30 копий) ассоциирована с боковым амиотрофическим склерозом (ALS) и лобно-височной деменцией (FTD) [3].

Аномальная экспансия микросателлитов приводит к различным патогенным процессам – от ингибирования транскрипции до потери функций белкового продукта. В случаях локализации экспансии в некодирующей области гена патогенный механизм действия реализуется через изменение процессов трансляции и экспрессии мутантного гена, нарушения регуляции сплайсинга и метаболизма матричной РНК. Возникновение повышенной экспансии микросателлитов в кодирующей области приводит к синтезу патологического белка с утраченными функциями либо приобретенными нейротоксическими свойствами [13, 12].

Большинство нейродегенеративных заболеваний, обусловленных патологической экспансией нуклеотидных повторов, являются моногенными формами. Однако многие из упомянутых выше генов вовлечены в целый ряд многокомпонентных метаболических путей, обеспечивающих ключевые функции нейронов. Это позволяет предполагать, что экспансия в этих генах может иметь значение и в развитии других, в том числе спорадических, заболеваний нервной системы. Действительно, в самые последние годы показано, что важную роль играет не только «полная» степень экспансии (ведущая к моногенным наследственным формам),

но и «промежуточная» экспансия повторов в качестве фактора риска мультифакторных форм патологии.

Ввиду существующего плейотропизма экспансии генов *ATXN2*, *FMR1* и *C9orf72* мы провели оценку вклада вариабельного числа копий нуклеотидных повторов в этих генах в риск развития некоторых наследственных заболеваний мозга в российской популяции.

Результаты и их обсуждение

Полиглутаминовая экспансия в гене *ATXN2*

Ген *ATXN2* (12q24.1) состоит из 30 экзонов и кодирует белок атаксин-2. Первый экзон содержит полиглутаминовый тракт (CAG/CAA; полиQ), подверженный динамическим мутациям [6]. В норме число tandemных копий CAG-повторов варьирует от 14 до 28. «Полная» экспансия тринуклеотидных повторов (число CAG-копий больше 34) приводит к развитию прогрессирующей аутосомно-доминантной спиноцеребеллярной атаксии 2-го типа (СЦА2). «Промежуточный» интервал 28–33 повтора представляет собой «серую зону», которая, как показано в ряде недавних работ увеличивает риск развития целого ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий супрануклеарный паралич, мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация [5, 10].

Ген *ATXN2* экспрессируется в спинном и головном мозге, сердце, печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе и плаценте. В головном мозге атаксин-2 обнаруживается в коре больших полушарий, мозжечке, хвостом ядра, мозолистом теле, таламусе, гипоталамусе, субталамических ядрах, черной субстанции. Известно участие гена *ATXN2* и его продукта, атаксина-2, в процессах клеточного деления, формирования актиновых филаментов, апоптоза, клеточного сигналинга. Все описанные функции осуществляются путем контроля транскрипции мРНК в ядрах клеток; таким образом, именно нарушение процессов транскрипции и трансляции является основным звеном патогенеза нейродегенеративных нарушений, вызванных экспансией полиQ. Одним из основных механизмов развития нейродегенеративных заболеваний является убиквитинирование патологических белков, агрегирующихся в цитоплазме или ядре клеток нервной ткани.

Нами обследовано 445 пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, 200 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом и 13 пациентов, страдающих СЦА2. Группа контроля состояла из 353 неврологически здоровых людей. Геномная ДНК выделялась из цельной крови с помощью набора для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega USA). Микросателлитное генотипирование экспансии tandemных CAG-повторов проводили методом фрагментного анализа на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems/ИТАСН).

Анализ нашей выборки больных СЦА2 во всех случаях показал гетерозиготное носительство «полной» мутации: нормальный вариант аллеля – 23 копии повторов, мутантный – 37, 38, 39, 40, 41, 42 либо 44 копий CAG-повторов (наиболее

частый генотип – 23/41), при этом поли-СAG последовательность не прерывалась вставками других нуклеотидных триплетов. Минимальное число повторов, ассоциированное с развитием СЦА2, составило 37, что немного выше, чем для прочих популяций.

У пациентов с болезнью Паркинсона выявлено 18 случаев носительства «промежуточного» аллеля *ATXN2* в гетерозиготном состоянии (4,04%; $p=0.046$, OR 2.93, 95% CI 1.01-9.12): нормальный аллель содержал 22, 23, 24 либо 26 повторов, мутантный – 28, 30 либо 32 повторов (88,89%, 5,56% и 5,56%, соответственно). В выборке пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом, выявлено 11 случаев гетерозиготного носительства «промежуточного» аллеля (5,5%; $p=0.026$, OR 3,37, 95% CI 1,13–10.39): нормальный аллель был представлен 23 либо 24 СAG-триплетами, мутантный – 28, 30 либо 32 (63,6%, 18,2% и 18,2%, соответственно). В контрольной группе выявлено 5 случаев такого носительства (1,4%).

Анализ клинических проявлений пациентов с болезнью Паркинсона нашей выборки позволил выявить некоторые отличительные черты *ATXN2*-ассоциированной формы болезни: раннее начало заболевания; асимметричная манифестация, чаще с тремора одной из рук и значительно реже с брадикинезии (по литературным данным, в обычных когортах превалирует акинетико-ригидная форма [15]); медленное прогрессирование; преобладание пациентов женского пола; хороший ответ на леводопа-терапию.

Для пациентов с диагнозом боковой амиотрофический склероз не удалось выявить отличительных черт форм заболевания в случаях носительства «промежуточного» аллеля *ATXN2*. Средний возраст дебюта заболевания составил 40 лет, что немного ниже, чем описано для классической спорадической формы болезни, однако, симптоматика заболевания не отличалась от классических форм. В выборке преобладала спинальная форма заболевания.

Проведенный скрининг позволяет рассматривать наличие экспансии СAG-повторов в гене *ATXN2* как фактор риска развития болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза в российской популяции.

CGG-экспансии в гене FMRI

Экспансия тринуклеотидных CGG-повторов в 5'-нетранслируемой, промоторной области гена *FMRI* (локус Xq27.3) приводит к различным клиническим нарушениям. Существует четыре основных состояния данного хромосомного участка, характеризующиеся различным количеством CGG копий.

- 1) Нормальные аллели содержат меньше 30 повторов.
- 2) Полная мутация – более 200 CGG-повторов – приводит к появлению синдрома ломкой X-хромосомы, характеризующегося в первую очередь проявлением умственной отсталости в детском возрасте.
- 3) При премутации от 55 до 200 CGG-повторов развивается синдром атаксии/тремора, ассоциированного с ломкой X-хромосомы, основными клиническими особенностями которого являются мозжечковая атаксия, интенционный тремор, периферическая полиневропатия и паркинсонизм.

4) Промежуточное состояние, «серая зона» экспансии, от 39 до 55 CGG-повторов, считается нестабильным и ассоциируется с риском развития паркинсонизма.

Нами обследованы 68 пациентов со спорадическими случаями болезни Паркинсона, контрольная группа составила 95 неврологически здоровых лиц. Микросателлитное генотипирование экспансии tandemных CAG-повторов проводили методом фрагментного анализа на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems/ИТАСН).

По результатам исследования в выборке пациентов с болезнью Паркинсона частота носительства промежуточной экспансии (число CGG-повторов варьировало от 39 до 43) составила 16.1% (11/68) а в контрольной группе – 3.2% (3/95), относительный риск - 5.9 с 95% доверительным интервалом 1.44–28.05 ($p = 0.004$). Частота встречаемости нормального аллеля гена *FMR1* (число CGG-повторов меньше 30) в выборке больных БП составила 65% (44/68), а в контрольной группе – 71% (68/95). Помимо перечисленных в обеих группах встречались варианты: 31, 32, 33, 34, 35 и 36 CGG-повторов, которые мы отнесли к нормальным аллелям при статистической обработке.

Группу носителей промежуточной экспансии составили случаи смешанной и акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона с поздним началом, у половины больных отмечались галлюцинации и иллюзии как осложнение лекарственной терапии, в двух случаях наблюдался недостаточный ответ на леводоп-терапию с выраженными постуральными нарушениями.

Проведенный скрининг позволяет рассматривать наличие экспансии CGG-повторов в гене *FMR1* как фактор риска развития болезни Паркинсона в российской популяции.

GGGGCC-экспансия в гене C9orf72

Экспансия гексануклеотидных GGGGCC-повторов в 1 интроне гена *C9orf72* (открытая рамка считывания на 9-й хромосоме) приводит к различным клиническим нарушениям – главным образом, к лобно-височной деменции и боковому амиотрофическому склерозу. Наиболее часто в общей популяции встречаются аллели с 2, 5 и 8 гексануклеотидными повторами в гене *C9orf72*. Верхняя граница нормального количества повторов до настоящего времени пока точно не установлена, так же как и границы промежуточного количества повторов («серой зоны»). По некоторым данным, промежуточными могут рассматриваться от 20 до 30 гексануклеотидных повторов, а патологическими – свыше 30, при этом в контрольной группе встречались случаи с более чем 30 копиями повторов, но никогда – более 100.

Обсуждаются три возможных взаимодополняющих молекулярных механизма, через которые реализуется патологическое действие экспансии в гене *C9orf72*: 1) гаплонедостаточность; 2) образование РНК-фокусов с секвестрацией РНК-связывающих белков; 3) RAN-зависимая трансляция экспансии, приводящая к образованию белков, состоящих из повторов.

Клинический фенотип, наблюдаемый при данной патологии, гетерогенен и характеризуется когнитивными расстройствами и разнообразными синдромами двигательных нарушений. Встречаются сообщения о наличии в клинической картине у некоторых пациентов с GGGGCC-экспансией паркинсонических симптомов [7, 8, 11].

Нами обследовано 237 пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом, 175 пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и 54 пациента с атипичным паркинсонизмом. Группа контроля состояла из 224 неврологически здоровых людей. В группу с атипичным паркинсонизмом вошли пациенты с мультисистемной атрофией, прогрессирующим надъядерным параличом, кортикобазальным синдромом и деменцией с тельцами Леви.

Скрининг экспансии GGGGCC-повторов в гене *C9orf72* проводили в два этапа. Сначала методом анализа длин фрагментов на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 с помощью программного обеспечения GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems) анализировали ампликоны, содержащие область гексануклеотидных повторов. На втором этапе для всех образцов ДНК, идентифицированных как «гомозиготные», для выявления ампликона с большим количеством повторов применяли метод «Repeat-primed» ПЦР (RP-PCR).

По итогам нашего исследования, как и по литературным данным, наиболее часто выявлялись аллели с 2 (26-35%), 5 (16-18%) и 8 (15-20%) копиями гексануклеотидных повторов. В группе с боковым амиотрофическим склерозом были выявлены 7 пациентов с патологической экспансией гексануклеотидного повтора (больше 50), частота встречаемости составила 3%, что было достоверно ($p < 0.05$) чаще, чем в контрольной группе. В группе с болезнью Паркинсона у 4 пациентов была обнаружена промежуточная экспансия гексануклеотидных повторов (19-20 повторов), частота ее встречаемости составила 2,3%, что было достоверно ($p < 0.05$) чаще, чем в контрольной группе. Как и в других исследованиях, нами не было обнаружено ни одного случая с патологической экспансией повторов в данном гене. Клинически пациенты существенно не отличались от классической картины болезни Паркинсона.

Таким образом, в работе была подтверждена значимость патологической экспансии гексануклеотидных повторов в гене *C9orf72* для развития бокового амиотрофического склероза и значимость промежуточной экспансии в качестве фактора риска развития болезни Паркинсона.

Литература

1. Brook, J.D., McCurrach, M.E., Harley, H.G. et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*, 1992; 69, 385.
2. Campuzano, V., Montermini, L., Molt, M.D. et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, 1996; 271: 1423 – 1427.

3. DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I.R., Boeve, B.F. et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS // *Neuron*. 2011. 72: 245–256.
4. Ellegren, H. Microsatellites: simple sequences with complex evolution // *Nat. Rev. Genet.* 2004. 5: 435-445.
5. Furtado S., Payami H., Lockhart P.J. et al. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Mov.Disord.* 2004. 19: 622–629.
6. Imbert G., Saudou F., Yvert G. et al. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats // *Nat. Genet.* 1996. 14: 285–291.
7. Lesage S., Le Ber I., Condroyer C. C9orf72 repeat expansions are a rare genetic cause of parkinsonism // *Brain*. 2013. 136: 385-391.
8. Liu Y., Yu J.-T., Zong Y. C9orf72 mutations in neurodegenerative diseases // *Mol. Neurobiol.* 2014. 49 (1): 386-398.
9. Maddalena A., Richards C.S., McGinniss M.J. et al. Technical standards and guidelines for fragile X: The first of a series of disease-specific supplements to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories of the American college of medical genetics. Quality assurance subcommittee of the laboratory practice committee // *Genet Med.* 2001. 3:200-205.
10. Nanetti L., Fancellu R., Tomasello C. et al. Rare association of motor neuron disease and spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): a new case and review of the literature // *J. Neurol.* 2009. 256: 1926–1928.
11. Nuytemans K., Bademci G., Kohli M.M. C9orf72 intermediate repeat copies are a significant risk factor for Parkinson disease // *Ann. Hum. Genet.* 2013. 77 (5): 351-363.
12. Pearson C.E. Repeat Associated Non-ATG Translation Initiation: One DNA, Two Transcripts, Seven Reading Frames, Potentially Nine Toxic Entities! *PLoS Genetics.* 2011; v7 e1002018.
13. Todd P.K., Paulson H.L. RNA Mediated Neurodegeneration in Repeat Expansion Disorders // *Ann Neurol.* 2010. 67: 291-300.
14. Wojciechowska M., Krzyzosiak W.J. Cellular toxicity of expanded RNA repeats: focus on RNA foci // *Hum. Mol. Genet.* 2011. 20: 3811-3821.
15. Wu T., Wang C., Hallett M. et al. Preclinical and clinical neural network changes in SCA2 parkinsonism // *Parkinsonism Relat Disord.* 2013. 19: 158-164.

Исследование поддержано грантом РФФИ (№ 13-04-01718a).

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПТОМА НА РАННИХ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Алиева А.Х. *, Филатова Е.В. *, Карabanов А.В. **, Иллариошкин С.Н. **,
Сломинский П.А. *, Шадрина М.И. **

*Институт молекулярной генетики РАН,

**Научный центр неврологии РАМН,

Москва, Россия

anelja@img.ras.ru

Болезнь Паркинсона (БП) является одной из самых распространенных нейродегенеративных патологий [8]. Ключевым компонентом патогенеза БП является гибель нигростриатных нейронов среднего мозга пациентов [10], что, в свою очередь, приводит к снижению концентрации дофамина (ДА) и нарушению передачи сигнала между структурами мозга [2].

На сегодняшний день открыты гены, мутации в которых приводят к развитию моногенных форм БП. Это *SNCA*, *LRRK2*, *PARK2*, *PINK1*, *PARK7*, *ATP13A2*. Описано большое количество генов-кандидатов, которые также могут вносить вклад в развитие патогенеза БП [16, 17]. Но несмотря на многолетние исследования, посвященные поиску молекулярно-генетических факторов развития патогенеза БП, в целом, картина этиопатогенеза БП остается не до конца выясненной.

Одним из перспективных подходов к решению этой проблемы является изучение изменения транскриптома при БП. Этому и посвящена данная работа.

Все больные и неврологически здоровые добровольцы отобраны в Научном центре неврологии, г. Москва. В работе проанализированы следующие группы пациентов:

1) Пациенты с БП, не подвергавшиеся лечению, на 1-2 стадии по шкале Хен и Яра (35 человек); 2) Пациенты с БП, подвергавшиеся лечению, на 1-2 стадии по шкале Хен и Яра (12 человек); 3) 44 неврологически здоровых добровольца, сходных по полу и возрасту с исследуемыми группами пациентов с БП; 4) Группа неврологического контроля, куда вошли пациенты с различными нейродегенеративными заболеваниями (21 человек), сходных по полу и возрасту с исследуемыми группами пациентов с БП.

Из-за невозможности изучения эндогенных процессов, происходящих в мозге пациентов с БП на досимптоматической стадии, механизмы, инициирующие развитие заболевания, остаются неизвестны. Одним из подходов к изучению ранних стадий БП является анализ изменения экспрессионного профиля в периферической крови пациентов с БП, находящихся на ранних стадиях развития заболевания. На данный момент проведено несколько работ по изучению изменения транскриптома в периферической крови пациентов с БП [15, 18, 20]. Результаты этих исследований представляют большой интерес, однако анализируемые в этих работах пациенты находились на прогрессирующих стадиях БП и подвергались активной терапии. В связи с этим мы провели полнотранскриптомный анализ периферической крови пациентов, находящихся на первой стадии БП и еще не подвергавшихся лечению, а также анализ отдельных генов-кандидатов и микроРНК в периферической крови пациентов с БП.

В ходе исследования был проведен полнотранскриптомный анализ периферической крови пяти пациентов с БП, находящихся на первой стадии заболевания по шкале Хен и Яра [12] и не подвергавшихся лечению, и пяти здоровых добровольцев с использованием чипа HT-12-V4 ExpressionBeadChip («Illumina», USA). С помощью этого чипа была проведена оценка относительного уровня 47 000

Таблица 1

Результаты кластерного анализа 1429 транскриптов с использованием DAVID

Кластер	Номера в базе данных GO	Количество	Оценка	pVal	FDR
Процессы, связанные с функционированием иммунной системы					
Immune system process	GO:0002376	100	6.21	1.8E-7	5.4E-4
Defense response	GO:0006952	68	3.72	8.0E-7	6.2E-4
Response to cytokine stimulus	GO:0034097	17	2.92	1.2E-5	5.5E-3
Positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	GO:0043123	19	2.82	1.3E-5	5.1E-3
Процессы, связанные с клеточным транспортом					
Endosome	GO:0005768	41	4.12	2.8E-6	3.6E-4
Vesicle-mediated transport	GO:0016192	63	3.52	3.1E-6	2.0E-3
Protein kinase cascade (intracellular signal transduction)	GO:0035556	48	3.04	5.6E-7	8.8E-4
Membrane-enclosed lumen	GO:0031974	141	2.3	6.4E-4	2.0E-2
Intracellular transport	GO:0046907	66	1.55	2.9E-5	8.1E-3
Endoplasmic reticulum lumen	GO:0005788	14	1.50	6.7E-4	1.9E-2
Другие процессы					
Alternative splicing	GO:0008380	514	9.31	1.9E-10	5.0E-8
Lysosome	GO:0005764	21	2.64	2.1E-4	1.4E-2
Regulation of catalytic activity	GO:0050790	77	2.23	1.5E-4	2.9E-2
Regulation of molecular function	GO:0065009	85	2.23	2.3E-4	3.9E-2
Regulation of catalytic activity	GO:0050790	77	1.49	1.5E-4	2.9E-2

транскриптов. В целом, в результате проведенного анализа с использованием программы «GenomeStudio» («Illumina», USA) было отобрано 1429 дифференциально представленных транскриптов ($N\text{-fold} \geq 1.5$ и $p < 0.01$).

В табл. 1 приведены результаты функциональной кластеризации дифференциально экспрессирующихся генов.

Как видно из табл. 1, в результате анализа полнотранскриптомных данных с использованием биоинформатических ресурсов DAVID 6.7 [14] было выявлено два кластера метаболических процессов, связанных с функционированием иммунной системы, процессами клеточного транспорта, а также кластер генов, активно подвергающихся альтернативному сплайсингу.

В настоящее время известно, что хроническое воспаление является характерным признаком многих нейродегенеративных заболеваний [11], в том числе, при развитии БП [1, 13]. В нашей работе было выявлено 4 процесса, относящихся к иммунной системе, с высокой степенью значимости ($p < 1.3E-5$, $FDR < 5.5E-3$). Высокая достоверность результатов функциональной дифференциации может говорить о том, что процессы, связанные с функционированием иммунной системы, могут играть важную роль в развитии БП.

Еще одним блоком процессов, обладающих высокой степенью значимости, являются процессы, относящиеся к транспорту. Наиболее высокой достоверностью в этой группе обладают процессы, связанные с функционированием эндосом ($p = 2.8E-6$, $FDR = 3.6E-4$) и везикулярным транспортом ($p = 3.1E-6$, $FDR = 2.0E-3$).

Третьим кластером, который обращает на себя внимание, является кластер альтернативного сплайсинга, обладающего самой высокой статистической значимостью ($p\text{Val} = 1.9E-10$, $FDR = 5.0E-8$). На настоящий момент известно, что альтернативный сплайсинг может влиять процессы, непосредственно связанные с функционированием нервной системы [21, 3] и нейродегенеративными заболеваниями [4, 9]. В связи с этим мы решили более детально изучить гены, входящие в кластер альтернативного сплайсинга, и для них была проведена повторная кластеризация с использованием DAVID. В этот кластер вошли гены, непосредственно вовлеченные в везикулярный транспорт, уровень транскриптов которых в периферической крови пациентов с БП снижается, в среднем, в полтора раза по сравнению с контролем. Это может говорить о том, что при БП происходит изменение интенсивности транспорта синаптических везикул и снижение активности эндоцитоза. Подобного рода эффекты наблюдаются у модельных организмов при моделировании БП [5], однако, у пациентов с БП в периферической крови такого рода данные получены впервые.

Кроме того, нами был проведен анализ отдельных генов-кандидатов и микроРНК, которые могут быть вовлечены в патогенез БП. Кандидатные гены и микроРНК были отобраны, исходя из данных биоинформатического анализа и литературных данных.

В список исследуемых генов вошли гены, вовлеченные в развитие моногенных форм БП (*ATP13A2*, *SNCA*, *LRRK2*, *PARK2*, *PARK7*, *PINK1*), и гены, изменение экспрессии которых может быть связано с патогенезом БП (*ALDH1A1*, *PDHB*, *PPARGC1A*, *ZNF746*).

Все образцы крови были взяты с информированного согласия исследуемых лиц. В результате было выявлено статистически значимое специфическое для пациентов с БП повышение экспрессии генов *ATP13A2*, *PARK7* и *ZNF746* более чем в 1,5 раза у пациентов с БП (табл. 2).

Гены *PARK7* и *ATP13A2* являются генами моногенных форм БП и связаны с развитием семейных форм БП, однако, нет литературных данных об изменении их экспрессии у пациентов с БП. Повышение экспрессии гена *PARK7* может указывать на компенсаторные явления, развивающиеся в ответ на окислительный стресс в клетках, так как показано, что продукт данного гена, белок DJ-1, способен защищать клетку путем самоокисления [6]. Ген *ATP13A2* кодирует лизосомальную АТФазу, и изменение его экспрессии может свидетельствовать о нарушениях в процессах, связанных с удалением вредных компонентов из клетки [7].

Однако наибольшие изменения наблюдались для гена *ZNF746* в группе пациентов, не подвергавшихся лечению. Роль этого гена в патогенезе БП не ясна, при этом есть данные о высоком уровне экспрессии его белка PARIS в стриатуме и черной субстанции [19]. Белок PARIS подвергается убиквитинированию паркинсом, а также является транскрипционным репрессором PGC-1 α , транскрипционного коактиватора пероксисомального рецептора, вовлеченного в активацию митохондриального биогенеза.

При исследовании уровней микроРНК в периферической крови на первом этапе нами был проведен анализ изменения уровней микроРНК в группах пациентов с БП и группе здоровых добровольцев. В эту группу вошли miR-7, miR-9-5p, miR-9-3p, miR-129, miR-132, miR-133b, miR-153, miR-191, miR-346, miR-433 и miR-598. Для микроРНК со статистически значимой разницей в уровнях между исследуемыми группами (miR-7, miR-9-5p, miR-9-3p, miR-129 и miR-132) был проведен допол-

Таблица 2

Экспрессионный анализ исследуемых генов

Ген	Уровни экспрессии у пациентов с БП, не подвергавшихся лечению Me* (25%-75%)**	Уровни экспрессии у пациентов с БП, подвергавшихся лечению Me (25%-75%)	Уровни экспрессии в группе неврологического контроля Me (25%-75%)
<i>ALDH1A1</i>	1.08 (0.71-1.53)	1.60 (0.94-2.08)	0.95 (0.33-1.64)
<i>ATP13A2</i>	1.94 (1.43-3.03)***	2.14 (1.29-4.86)	0.86 (0.46-1.62)
<i>LRRK2</i>	0.44 (0.31-1.26)	0.56 (0.41-1.42)	0.83 (0.37-1.35)
<i>PARK7</i>	1.68 (0.96-2.51)	1.60 (1.32-2.20)	1.00 (0.64-1.50)
<i>PINK1</i>	0.75 (0.25-1.40)	1.29 (0.28-3.37)	0.26 (0.12-0.56)
<i>PDHB</i>	1.46 (0.65-2.16)	2.10 (0.58-2.36)	1.32 (1.01-1.55)
<i>SNCA</i>	0.24 (0.06-1.16)	0.16 (0.04-0.24)	0.14 (0.02-0.99)
<i>ZNF746</i>	2.33 (0.96-4.60)	2.46 (0.66-5.01)	1.07 (0.33-1.64)

*Me, медиана, **25%-75%, 25-75 перцентили, *** Жирным выделены статистически значимые результаты ($p < 0.05$).

нительный анализ в группе неврологического контроля для оценки специфичности наблюдаемых изменений при БП. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Относительные уровни микроРНК в различных группах пациентов

miRNA	Уровни микроРНК у пациентов с БП, не подвергавшихся лечению Ме* (25%-75%)**	Уровни микроРНК у пациентов с БП, подвергавшихся лечению Ме (25%-75%)	Уровни микроРНК в группе неврологического контроля Ме (25%-75%)
miR-7	1.75 (0.66-5.61)	32.39 (8.91-44.84)***	0.91 (0.05-3.42)
miR-9-5p	1.19 (0.90-5.11)	6.57 (1.04-19.72)	1.21 (0.73-1.49)
miR-9-3p	0.86 (0.50-9.52)	3.27 (0.53-7.90)	0.61 (0.42-0.95)
miR-129	1.36 (0.83-2.64)	3.93 (1.28-18.43)	1.01 (0.54-2.73)
miR-132	1.65 (0.59-5.43)	3.63 (0.67-11.84)	1.10 (0.43-2.07)
miR-133b	1.03 (0.63-2.47)	1.65 (0.24-5.73)	-****
miR-153	0.76 (0.33-3.11)	3.12 (0.72-10.48)	-
miR-191	2.30 (1.26-4.90)	2.64 (1.19-12.64)	-
miR-346	2.31 (0.40-3.91)	1.59 (0.38-8.76)	-
miR-433	0.98 (0.40-1.60)	2.76 (0.60-9.36)	-
miR-598	2.79 (0.54-9.15)	1.76 (0.92-7.14)	-

*Ме, медиана, **25%-75%, 25-75 перцентили, *** Жирным выделены статистически значимые результаты ($p < 0.05$), **** в данной группе анализ не проводился.

Как видно из табл. 3, по итогам анализа было выявлено статистически значимое изменение экспрессии пяти микроРНК у пациентов с БП, подвергавшихся лечению. Так, уровни микроРНК miR-9-3p, miR-129 и miR-132 возрастают более чем в три раза, miR-9-5p – в шесть раз, а miR-7 – в 32 раза по сравнению с контролем. Необходимо отметить, что различий в уровнях микроРНК между неврологическим контролем и группой здоровых добровольцев не наблюдалось. Это может говорить о специфичности статистически значимых изменений уровней микроРНК для процессов нейродегенерации при БП. При этом изменения, наблюдаемые у пациентов, подвергавшихся лечению, указывают на то, что данные микроРНК весьма чувствительны к проводимой терапии и не могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров ранних стадий БП.

Исходя из полученных результатов, можно предположить, что повышение уровней транскриптов генов *ATP13A2*, *PARK7* и *ZNF746*, выявленное на самых ранних клинических стадиях у пациентов, не подвергавшихся лечению, может также наблюдаться и на досимптоматических стадиях БП, а эти гены могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров доклинических стадий БП. Однако для проверки данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования и, в первую очередь, на больных, находящихся на доклинической стадии БП.

Литература

1. Ahmed I. et al. Association between Parkinson's disease and the HLA-DRB1 locus // *Mov Disord.* 2012. **27**(9): p. 1104-10.
2. Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders // *Trends Neurosci.* 1989. **12**(10): p. 366-75.

3. Blencowe B.J. Alternative splicing: new insights from global analyses // *Cell*. 2006. 126(1): p. 37-47.
4. Buee L. et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders // *Brain Res Rev*. 2000. 33(1): p. 95-130.
5. Burre J. et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro // *Science*. 2010. 329(5999): p. 1663-7.
6. Clements C.M. et al. DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2 // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. 103(41): p. 15091-6.
8. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet Neurol*. 2006. 5(6): p. 525-35.
7. Dehay B. et al. Lysosomal impairment in Parkinson's disease // *Mov Disord*. 2013. 28(6): p. 725-32.
9. Dredge B.K., A.D. Polydorides, Darnell R.B. *The splice of life: alternative splicing and neurological disease* // *Nat Rev Neurosci*. 2001. 2(1): p. 43-50.
10. Ehringer H., Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr*. 1960. 38: p. 1236-9.
11. Glass C.K. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration // *Cell*. 2010. 140(6): p. 918-34.
12. Goetz C.G. et al. *Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations* // *Movement Disorders*. 2004. 19(9): p. 1020-1028.
13. Hamza T.H. et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease // *Nat Genet*. 2010. 42(9): p. 781-785.
14. Huang da W., Sherman B.T., Lempicki R.A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources // *Nat Protoc*. 2009. 4(1): p. 44-57.
15. Mutez E. et al. Transcriptional profile of Parkinson blood mononuclear cells with LRRK2 mutation // *Neurobiol Aging*. 2011. 32(10): p. 1839-1848.
16. Saiki S., Sato S., Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012. 83(4): p. 430-436.
17. Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A. Molecular mechanisms of pathogenesis of Parkinson's disease // *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010. 281: p. 229-266.
18. Scherzer C.R. et al. Molecular markers of early Parkinson's disease based on gene expression in blood // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. 104(3): p. 955-960.
19. Shin J.H. et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1alpha contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease // *Cell*. 2011. 144(5): p. 689-702.
20. Soreq L. et al. Advanced microarray analysis highlights modified neuro-immune signaling in nucleated blood cells from Parkinson's disease patients // *J Neuroimmunol*. 2008. 201-202: p. 227-236.
21. Ule J. et al. Nova regulates brain-specific splicing to shape the synapse // *Nat Genet*. 2005. 37(8): p. 844-52.

НОВЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ КИНЕСТЕТИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В НОРМЕ И В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

*Гордеев С.А. *, Воронин С.Г.***

*ФГБУ Научный Центр Неврологии,

**Южно-Уральский государственный университет,

Москва, Челябинск, Россия

gordeevsa58@mail.ru

Введение

В 1833 году сэр Чарльз Белл назвал ощущение положения и перемещения конечностей «шестым чувством» (цит. по [23]). В настоящее время под термином кинестезия (греч. kinesis – движение, aisthesis - ощущение, чувство) понимают восприятие положения и перемещения тела и конечностей в пространстве, направления и объема движений в различных плоскостях, а также чувство сопротивления и ощущение тяжести предметов. Важнейшей составной частью нейрофизиологии и неврологии является изучение структурно-функциональной организации анализаторных систем мозга; при этом особое значение имеет исследование кинестетического анализатора, наиболее ответственного за восприятие организма как единого целого, осознание его собственного «Я». В настоящее время многочисленные исследования показали, что кинестезия (синонимы: глубокая, проприоцептивная чувствительность, мышечно-суставное чувство), как отдельное чувство, обеспечивающее возможность определения движения в суставах и/или конечностях, преимущественно связана с импульсацией от мышечных веретен [11, 26, 32] с небольшим участием рецепторов кожи, ограничивающих чувствительность мышечных веретен в распознавании движения.

В научной литературе имеется достаточно много работ, посвященных изучению механизмов кинестетической чувствительности методами нейровизуализации. В частности с использованием функциональной магнито-резонансной томографии (фМРТ) показано, что проекции кинестетической чувствительности имеются в полях 3а и 2 по Бродману [9]. С помощью фМРТ-исследования в экспе-

рименте с иллюзорным движением конечности, вызванном вибрацией сухожилия мышцы локтевого разгибателя запястья правой и левой руки с частотой 80 Гц была обнаружена активация правых 44 и 45 полей по Бродману, передней части интрапариетальной области, каудо-латеральной части париеальной оперкулярной области, передней части островка и верхней височной извилины, причем вибрация вызывала кинестетическую иллюзию движения конечности при отсутствии действительного ее движения [24]. В другом исследовании с использованием фМРТ была показана важная роль нижней и верхней теменной долей в «кинестетическом представлении» движения пальца; полученные данные могут иметь большое значение в процессе обучения движениям при нейрореабилитации [16]. Таким образом, приведенные выше данные указывают на широкое представительство кинестетической афферентации в корковых структурах головного мозга. Доказана роль проприорецепции в моторном контроле и функциональной стабильности суставов [28]. Целый ряд исследований указывает на огромную роль кратковременной кинестетической памяти в организации движений [13,14]. М. Ляфон с соавт. [19] указывает на важную роль, которую играет кинестетическая память в процессах навигации. Кроме того, в результате проведенного фМРТ-исследования показана большая роль кинестетической обратной связи в организации контроля локомоции [12]. На основании приведенных выше данных можно сделать вывод об огромной роли кинестетической системы в организации двигательной активности у человека.

Важнейшим этапом на пути понимания механизмов кинестетической чувствительности, а также патогенеза ряда неврологических заболеваний, характеризующихся нарушением сенсомоторных функций, является изучение изменений кинестетического афферентного притока, возникающих в результате поражений центральных и периферических структур кожно-двигательного анализатора [30]. В клинических исследованиях было выявлено нарушение проприоцептивной чувствительности при болезни Паркинсона [22], фокальной дистонии [27], компрессионной миелопатии [25], рассеянном склерозе [3]. Было обнаружено также, что проприоцептивно-моторная интеграция играет важную роль в патогенезе двигательных нарушений при болезни Паркинсона [18]. В другой работе было показано, что «кинестетические образы» могут являться эффективным методом исследования моторных дисфункций у пациентов с болезнью Паркинсона, а также могут использоваться при терапии этого заболевания [21]. Указывается также на важную роль кинестетической стимуляции для контроля движений при выполнении моторных тестов у пациентов с болезнью Паркинсона [29]. Влияние кинестетического дефицита на моторные функции выявлено у детей со спастической гемиплегией [10] и у больных церебральным параличом [36]. Полученные данные указывают на важную роль нарушений проприоцептивной чувствительности в патогенезе целого ряда неврологических заболеваний.

Тем не менее, структурно-функциональные особенности кинестетического анализатора изучены недостаточно; казалось бы устойчивые представления о лемнисковой системе как о единственной кинестетической системе мозгового ствола оказались ошибочными. Наряду с лемнисковой кинестетической системой

была обнаружена, так называемая, экстралемнисковая кинестетическая система [6]. Недостаточная изученность кинестетической системы связана с трудностями избирательной активации проприоцептивных (кинестетических) рецепторов.

Целью настоящего исследования являлось изучение механизмов афферентного проведения в кинестетическом анализаторе здоровых людей и пациентов с расстройствами кинестетической чувствительности. Это исследование проводилось в неврологической клинике на основе анализа структуры и выраженности афферентных проекций верхней конечности в сенсомоторной коре полушарий головного мозга, тестируемых посредством вызванных потенциалов.

Испытуемые и методы исследования

В исследовании приняли участие: 29 пациентов (19 мужчин и 10 женщин, средний возраст $32,4 \pm 2,5$ года) с рассеянным склерозом (РС); 16 пациентов (10 мужчин, 6 женщин, средний возраст $59,6 \pm 10,4$ лет) с болезнью Паркинсона (БП) (II степень тяжести по Хен-Яру); 7 больных (4 женщины и 3 мужчин, средний возраст $65,4 \pm 12,9$ лет), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне левой средней мозговой артерии; 9 больных (7 мужчин и 2 женщины, средний возраст $37,4 \pm 3,1$ года) с отдаленными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) (ушиб головного мозга средней степени тяжести); 4 пациента с поражением периферической нервной системы (2 больных с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 35 и 42 лет; 2 больных с наследственной моторно-сенсорной невропатией 1 типа (болезнь Шарко-Мари-Тута) в возрасте 24 и 38 лет). Группу контроля для пациентов с РС составили 28 здоровых испытуемых (ЗИ), для пациентов с БП – 19 ЗИ, для больных с ОНМК – 10 ЗИ, для больных с ЧМТ – 11 ЗИ, сравнимых с соответствующей группой пациентов по полу и возрасту. Каждый пациент и здоровый испытуемый подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Использовали следующие методы исследования

1. Клинико-неврологическое обследование

Клинико-неврологическое обследование включало сбор анамнестических данных, подробный неврологический осмотр. При исследовании глубокой чувствительности проверялось мышечно-суставное чувство (отсутствие или единичные ошибки при восприятии движения в терминальных фалангах пальцев). Кроме того, проводили исследование мышечного тонуса, силы в мышцах конечностей, глубоких рефлексов, патологических рефлексов, рефлексов орального автоматизма, выполнения координаторных проб. Применялись также параклинические методы (исследование глазного дна, магнитно-резонансная томография головного мозга, электронейромиографическое исследование, ЭЭГ-исследование).

2. Электрофизиологическое исследование кинестетической чувствительности

В соответствии с одной из задач настоящего исследования для адекватного раздражения периферических проприорецепторов нами были разработаны новый

способ исследования кинестетической чувствительности и система для его осуществления для регистрации кинестетических вызванных потенциалов мозга (КВП), возникающих в ответ на пассивное сгибание/разгибание кисти в лучезапястном суставе на угол 50 градусов с угловым ускорением 350 рад/с^2 , что позволило исследовать механизмы кинестетической чувствительности, не затененные вовлечением в эти процессы других соматосенсорных модальностей [4]. В процессе исследования испытуемый располагался в удобном кресле в звукозаглушенной кабине. КВП регистрировались биполярным способом в обоих полушариях с помощью чашечкообразных хлорсеребряных электродов, приклеиваемых к коже головы коллодием. «Активные» электроды располагались на скальпе на расстоянии 7 см от среднесагиттальной линии на 2 см сзади (СЗ' и С4') и на 2 см спереди (СЗ'' и С4'') от линии, соединяющей вертекс с наружными слуховыми проходами, что соответствует проекционным зонам кисти в задней центральной (соматосенсорная область) и передней центральной (моторная область) извилин коры соответственно [7, 17]. «Референтные» электроды располагались парасагиттально на 6 см спереди от «активных». Для усиления и усреднения КВП использовали аппаратный комплекс Нейро-МВП (Россия). Чувствительность усилителя составляла 20 мкВ/дел при записи, 5 мкВ/дел - при усреднении. Полоса пропускания частотных фильтров составляла 1,5-3000 Гц, эпоха анализа – 250 мс. Сопротивление между заземляющим и регистрирующими электродами составляла менее 5 кОм. Усредняли до 100-200 единичных ответов. Для оценки воспроизводимости вызванных потенциалов у каждого испытуемого усреднение проводили дважды в независимых временных сериях, следующих друг за другом с интервалом 2-3 мин. Оценивали латентные периоды (ЛП) и амплитуды (от средней (базовой) линии) компонент КВП.

3. Методика статистической обработки

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ($M \pm m$). Применяли методы математической статистики с использованием параметрического критерия Стьюдента, непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, дисперсионного анализа ANOVA. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного электрофизиологического исследования обнаружено, что у здоровых испытуемых КВП отчетливо регистрируются над проекционными областями соматосенсорной и моторной коры как в контра-, так и в ипсилатеральном, относительно стимулируемой конечности, полушариях головного мозга и состоят из серии позитивно-негативных колебаний: P50, N85, P130, N220. Компоненты КВП, зарегистрированных над моторной областью коры, по сравнению с аналогичными компонентами потенциалов, записанных над соматосенсорной областью, характеризуются не достоверно большей длительностью ЛП

и меньшей величиной амплитуды, которая носит достоверный характер ($p < 0,05$) для компонент P50 и N85 (табл. 1).

Ипсилатеральные КВП отличаются от контралатеральных КВП большей длительностью ЛП и меньшей величиной амплитуды компонент. Эти различия носят достоверный характер для ЛП компоненты P50 и для амплитуды компонент P50 и N85 (табл. 2).

Важно отметить, что повторная регистрация КВП у 16 ЗИ через несколько дней, недель и месяцев выявила устойчивость характеристик и формы вызванных ответов. Таким образом, КВП представляет собой индивидуально стабильный комплекс позитивно-негативных колебаний, возникающих в интервале от 50 до 250 мс после предъявления стимула. Следует отметить, что при стимуляции левой и правой руки у ЗИ достоверных различий амплитудно-временных параметров КВП обнаружено не было.

Таблица 1
Амплитудно-временные параметры КВП, зарегистрированных в контралатеральном относительно стороны раздражения полушарии у 28 ЗИ ($M \pm m$)

Компоненты Параметры	P50	N85	P130	N220
<i>Соматосенсорная кора</i>				
ЛП, мс	49,2±3,1	84,8±5,9	131,3±7,2	218,5±10,4
Амплитуда, мкВ	5,2±0,4*	4,1±0,5*	3,9±0,7	4,8±0,8
<i>Моторная кора</i>				
ЛП, мс	51,4±3,6	87,2±6,4	134,5±8,1	222,7±12,2
Амплитуда, мкВ	4,0±0,5	2,9±0,7	3,2±0,9	4,6±1,1

* достоверность различий между параметрами КВП, зарегистрированными над проекционными областями соматосенсорной и моторной коры ($p < 0,05$).

Таблица 2
Амплитудно-временные параметры КВП, зарегистрированных над проекционными областями соматосенсорной коры обеих полушарий у 16 ЗИ ($M \pm m$)

Компоненты Параметры	P50	N85	P130	N220
<i>Контралатеральное, относительно стороны стимуляции, полушарие</i>				
ЛП, мс	48,4±2,9*	85,2±5,3	129,8±8,2	221,6±11,4
Амплитуда, мкВ	5,6±0,4***	4,3±0,5**	3,7±0,7	4,9±0,9
<i>Ипсилатеральное, относительно стороны стимуляции, полушарие</i>				
ЛП, мс	55,6±3,4	89,5±6,8	136,5±9,2	225,4±12,6
Амплитуда, мкВ	2,1±0,5	2,5±0,7	3,6±0,9	4,7±1,3

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность различий между параметрами КВП, зарегистрированными над проекционными областями соматосенсорной коры в контра- и ипсилатеральном полушариях

По результатам клинико-неврологического обследования больные с РС в зависимости от степени нарушения мышечно-суставного чувства были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу вошли 16 пациентов с расстройством глубокой чувствительности по типу гипестезии, во вторую – 6 пациентов с грубым нарушением проприоцептивной чувствительности в виде практически полной анестезии, в третьей подгруппе больных (7 человек) нарушений мышечно-суставного чувства клинически обнаружено не было.

При анализе характеристик КВП у больных с расстройством глубокой чувствительности в виде гипестезии в верхних конечностях (первая подгруппа) было обнаружено достоверное увеличение ЛП и снижение амплитуды компонент P50 и N85 по сравнению со здоровыми людьми. Увеличение ЛП отражает патологоанатомическую картину демиелинизирующих заболеваний, которая характеризуется поражением, в первую очередь, хорошо миелинизированных быстропроводящих нервных волокон группы А, относящихся к лемнисковой системе и переключающихся в специфических сенсорных реле заднелатерального ядерного комплекса таламуса, а снижение амплитуды отражает вовлечение в патологический процесс аксонов (вторичная аксонопатия) данной афферентной системы.

Ранее в ряде работ было показано важное значение регистрации вызванных потенциалов как в клинической практике, так и в экспериментальных исследованиях рассеянного склероза [20]. Дж. Винерт с соавт. [36] исследовал мышечно-суставное чувство у больных с церебральным параличом с симптомами диплегии и гемиплегии. Применялась стимуляция в виде пронации/супинации верхней конечности и внутренней/наружной ротации бедра. Для определения суставного чувства испытуемые активно поворачивали тестируемую конечность, чтобы совместить дистальную часть с 10 мишенями сначала под контролем зрения, чтобы удостовериться в их способности выполнить моторное задание, а затем повторяли задание при невозможности видеть конечность, но при видимой мишени. Нарушение суставного чувства определялось по величине и направлению ошибок каждой конечности под контролем зрения и без контроля зрения. Кинестезия оценивалась по возможности распознавать пассивную ротацию без контроля зрения. В результате исследования было обнаружено существенное увеличение ошибок, свидетельствующее о дефиците глубокой чувствительности в условиях отсутствия зрительного контроля во всех конечностях в обеих группах пациентов. Кинестетический дефицит был выраженным в недоминантной верхней конечности при гемиплегии и диплегии и в обеих нижних конечностях при гемиплегии. При гемиплегии дефицит суставного чувства был отмечен в доминантных конечностях и существенно более выражен в недоминантных конечностях. Авторы делают вывод о том, что пациенты с церебральным параличом имеют проприоцептивный дефицит во всех конечностях. Нарушение кинестетической чувствительности было обнаружено ранее и при других психоневрологических заболеваниях, сопровождающихся нарушениями двигательных функций [15].

Во второй подгруппе пациентов с РС в результате клинико-неврологического обследования было выявлено грубое нарушение мышечно-суставного чувства по

типу практически полной анестезии. Однако, несмотря на этот клинический феномен, полного выпадения ранних компонент КВП, ожидаемого вследствие такого нарушения глубокой чувствительности, обнаружено не было. Наблюдалось значительное увеличение ЛП и резкое снижение амплитуды P50 и N85 по сравнению как с ЗИ, так и с пациентами первой подгруппы. Полученные результаты нейрофизиологического исследования свидетельствуют о частичной сохранности у этих пациентов кинестетической чувствительности, которая по данным клинического обследования отсутствует, что подчеркивает важную прогностическую ценность метода регистрации КВП. Частичная сохранность кинестетической чувствительности в данном случае можно объяснить наличием проведения проприоцептивной информации по экстралемнисковым неперекрещенным афферентным волокнам (ипсилатеральные связи спино-ретикуло-таламической системы, нелемнисковые проекции ядер Голля, Бурдаха и латерального шейного ядра) [6, 8, 34, 35].

У больных третьей подгруппы с РС нарушений глубокой чувствительности при неврологическом обследовании выявлено не было. Тем не менее, в результате анализа КВП было обнаружено по сравнению с ЗИ увеличение ЛП компонент P50 и N85 при нормальных значениях их амплитудных параметров, что, вероятнее всего, говорит о нарушении афферентного проведения в кинестетическом анализаторе вследствие начавшегося процесса демиелинизации на данной стадии заболевания. В дальнейшем у этих пациентов по мере прогрессирования заболевания при клиническом обследовании было обнаружено расстройство мышечно-суставного чувства. Данный факт свидетельствует о возможности проведения с помощью метода регистрации КВП ранней диагностики расстройств проприоцептивной чувствительности, проявления которых клинически отчетливо не обнаруживаются. Результаты статистического анализа амплитудно-временных параметров КВП, зарегистрированных у подгрупп больных с РС и ЗИ, представлены в табл. 3. Полученные данные, свидетельствуют о том, что степень изменения амплитудно-временных параметров КВП отражает выраженность нарушения мышечно-суставного чувства у пациентов с рассеянным склерозом.

Таблица 3
Амплитудно-временные параметры КВП, зарегистрированных
над проекционными областями контралатеральной соматосенсорной коры
в подгруппах больных с РС и ЗИ (M±m)

Показатели		Здоровые (n=28)	Подгруппа 1 (n=16)	Подгруппа 2 (n=6)	Подгруппа 3 (n=7)
P50	ЛП, мс	49,2±3,1	71,7±6,4**♦●	96,8±8,3***■	59,1±3,4*
	Амплитуда, мкВ	5,2±0,4	3,8±0,5*♦●	2,1±0,8**■	4,7±0,6
N85	ЛП, мс	84,8±5,9	128,5±8,3**♦●	156,2±10,7***■	98,7±6,1*
	Амплитуда, мкВ	4,1±0,5	2,1±0,6*♦●	1,9±0,6**■	3,8±0,8

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – достоверность отличий показателей больных от здоровых; ♦p<0,02 – достоверность отличий показателей между первой и второй подгруппами больных; ●p<0,01, – достоверность отличий показателей между первой и третьей подгруппами больных; ■p<0,005 – достоверность отличий показателей между второй и третьей подгруппами больных.

Одной из задач нашего исследования являлось изучение роли экстрапирамидных систем в регуляции афферентного притока кинестетической информации, изменение которого играет важную роль в развитии двигательных расстройств при болезни Паркинсона. В результате проведенного исследования вызванных потенциалов мозга у пациентов с БП по сравнению с ЗИ были зарегистрированы значительные изменения КВП и в контра- и в ипсилатеральном (относительно стороны стимуляции) полушариях, которые касались ранних компонент ответов. Главная отличительная особенность этих изменений состояла в грубой деформации первого позитивного компонента P50, регистрирующегося в норме у всех ЗИ, в ряд острых позитивно-негативных колебаний, лежащих в интервале от 20 до 70 мс после предъявления стимула. Статистический анализ амплитудно-временных параметров кинестетических ВП, проведенный по группе пациентов с БП, выявил достоверные изменения раннего компонента P50 в виде преобразования его в комплекс плохо дифференцируемых низкоамплитудных позитивно-негативных колебаний P25-N30-P40-N55-P70. Достоверных отличий от нормы параметров более поздних компонент КВП обнаружено не было (табл. 4).

Изменения КВП у пациентов с болезнью Паркинсона можно объяснить следующим образом. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дофамин играет роль тормозного медиатора в экстрапирамидной системе [1]. Дефицит дофаминергической активности приводит к преобладанию процессов холинергического возбуждения в стриатной системе, т.е. происходит тоническое растормаживание проприоцептивной афферентации к таламическим ядрам, вследствие чего и развиваются характерные симптомы – ригидность, тремор, постуральные нарушения. Согласно литературным данным, фазические движения и постуральный тонус осуществляются двумя различными, находящимися в определенной степени в реципрокных отношениях функциональными системами [5] – пирамидной и

Таблица 4

Амплитудно-временные параметры кинестетических вызванных потенциалов, зарегистрированных над проекционными областями соматосенсорной коры обоих полушарий у 16 пациентов с болезнью Паркинсона (M±m)

Компоненты Параметры	P25	N30	P40	N55	P70	N85	P130	N220
Контралатеральное, относительно стороны стимуляции, полушарие								
ЛП, мс	23,9±2,6	30,6±2,9	40,5±3,3	54,9±4,3	71,2±5,6	86,9±6,4	129,3±9,8	222,4±12,6
Амплитуда, мкВ	1,5±0,4*	1,7±0,5*	2,3±0,6*	3,1±0,8*	2,4±0,7*	4,5±0,8*	4,2±1,2	4,9±1,3
Ипсилатеральное, относительно стороны стимуляции, полушарие								
ЛП, мс	25,3±2,9	32,7±3,2	42,1±3,9	57,4±5,2	73,6±6,1	89,7±7,8	132,5±10,6	226,3±13,7
Амплитуда, мкВ	0,9±0,3	0,8±0,4	1,2±0,5	1,6±0,7	1,3±0,5	2,1±0,7	3,9±1,0	4,8±1,4

*p<0,03 – достоверность различий между параметрами КВП, зарегистрированными над проекционными областями соматосенсорной коры в контра- и ипсилатеральном полушариях

экстрапирамидной. В соответствие с этим, можно предположить, что характерные изменения ранних компонент КВП, отражают усиление пирамидных нисходящих тормозных влияний, которые могут блокировать один тип афферентов (например, проприоцепторов), с целью компенсации избыточного возбуждения в экстрапирамидной системе. Наши результаты подтверждают вывод, сделанный рядом авторов о том, что изменения в обработке проприоцептивной информации могут вносить свой вклад в моторный дефицит у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона [31].

При проведении клинико-неврологического обследования у больных с ОНМК было выявлено нарушение мышечно-суставного чувства в виде правосторонней гемигипестезии. Нарушение мышечно-суставного чувства у больных с церебральным параличом с симптомами диплегии и гемиплегии было обнаружено ранее [36]. У пациентов с ОНМК при кинестетической стимуляции периферических проприорецепторов верхней конечности, в которой клинически выявлялось нарушение глубокой чувствительности, наблюдалось достоверное увеличение ЛП и уменьшение амплитуды компонентов P50 и N85 КВП в пораженном контралатеральном, относительно стороны стимуляции, полушарии (табл. 5).

При этом в интактном ипсилатеральном полушарии достоверных изменений амплитудно-временных параметров КВП обнаружено не было. Данный феномен может свидетельствовать о существовании неперекрещенных афферентных путей, проводящих проприоцептивную чувствительность по стволовым структурам своего же полушария и играющих значительную роль в формировании ипсилатеральных КВП. Возможными кандидатами на роль этих проекций являются ипсилатеральные связи спинно-таламической и спинно-ретикуло-таламической систем, нелемнисковые проекции ядер Голля и Бурдаха и латерального шейного ядра [6, 34, 35].

У больных с ЗЧМТ в результате клинико-неврологического обследования было выявлено нарушение чувствительности в виде наличия сенестопатии, парестезии и гиперестезии в конечностях. В результате проведенного ЭЭГ-исследования у пациентов с ЗЧМТ было зарегистрировано преобладание десинхронизированных низкоамплитудных колебаний в бета-частотном диапазоне при сни-

Таблица 5
Амплитудно-временные характеристики КВП, зарегистрированных над проекционными областями соматосенсорной коры пораженного левого полушария, у больных с ОНМК и у ЗИ при стимуляции правой руки ($M \pm m$)

Показатели	P50		N85	
	ЛП, мс	Амплитуда, мкВ	ЛП, мс	Амплитуда, мкВ
Здоровые (n=10)	49,6±2,5	5,9±0,5	84,7±4,9	4,8±0,6
Пациенты (n=7)	63,8±8,1**	2,8±0,6***	109,4±9,6*	3,2±0,7**

*p<0,03; **p<0,02; ***p<0,001 – достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых.

жении или отсутствии альфа-ритма, что свидетельствует о гипервозбуждении неспецифических активирующих систем ствола мозга. Статистический анализ амплитудно-временных параметров КВП показал, что по величине ЛП пациенты с ЗЧМТ не имели достоверных различий по сравнению с ЗИ. Больные отличались от ЗИ достоверно большей величиной амплитуды компонент P50, N85, P130 КВП, зарегистрированных в обоих полушариях (табл. 6).

Кроме того, во всех отведениях у пациентов наблюдалось слияние поздних компонент ответов с преобразованием их в одну недифференцированную медленную волну. Ранее в ряде клинических исследований у больных с органическим поражением головного мозга были обнаружены похожие изменения соматосенсорных вызванных потенциалов [2, 33]. У больных с сотрясением головного мозга было зарегистрировано достоверное изменение слуховых вызванных потенциалов мозгового ствола, что, по мнению авторов, свидетельствует о дисфункции ствола мозга [37]. На основании наших данных, а также литературных данных, можно сделать вывод о том, что у больных с ЗЧМТ имеется поражение стволотранзентальных структур мозга.

У всех пациентов с поражениями периферической нервной системы клинически выявлялось нарушение глубокой чувствительности. В силу малочисленности и разнородности больных по нозологии заболевания приведем лишь один пример изменений КВП, характерный для данной группы пациентов. У пациента 38 лет с наследственной моторно-сенсорной невропатией 1 типа в клинической картине наблюдалась нарушение проприоцептивной чувствительности по типу квадригипестезии. При исследовании КВП было обнаружено увеличение ЛП ранних компонент ответа при стимуляции как левой, так и правой руки. При стимуляции правой руки ЛП компонент P50 и N85 в левом полушарии составил соответственно 73 мс и 110 мс, а в правом полушарии – 77 мс и 112 мс. При стимуляции левой руки ЛП компонент P50 и N85 в правом полушарии составил соответственно 74 мс и 120 мс, а в левом полушарии – 76 мс и 125 мс. Амплитуды компонент КВП

Таблица 6

Амплитуды (мкВ) компонент КВП, зарегистрированных над проекционными областями соматосенсорной коры в группе больных с ЗЧМТ и в группе ЗИ (M±m)

Группы испытуемых	Компоненты	P50	N85	P130
Контралатеральное, относительно стороны стимуляции, полушарие				
Больные (n=9)		13,6±1,6**	14,1±1,8***	9,4±1,5*
Здоровые (n=11)		5,2±0,5	4,5±0,6	3,9±0,6
Ипсилатеральное, относительно стороны стимуляции, полушарие				
Больные (n=9)		7,7±1,4**	8,5±1,6***	6,7±1,4*
Здоровые (n=11)		2,5±0,6	2,6±0,6	3,7±0,8

*p<0,05; **p<0,003; ***p<0,001 - достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых испытуемых.

у данного больного не отличались от нормы. Обнаруженные изменения кинестетических ответов свидетельствуют о демиелинизирующем характере поражения периферических нервов.

Заключение

Показано, что КВП отчетливо регистрируются над проекционными областями как соматосенсорной, так и моторной коры, не только в контра-, но и в ипсилатеральном (относительно стороны стимуляции) полушариях головного мозга; при этом в организации ипсилатеральных кинестетических проекций существенное значение имеют неперекрещенные на уровне спинного и продолговатого мозга пути кинестетического анализатора. КВП представляют собой весьма стабильный феномен, хорошо воспроизводимый у конкретного человека и сохраняющий свои качественные и количественные характеристики при повторных исследованиях. У пациентов с рассеянным склерозом обнаружено увеличение латентных периодов и уменьшение амплитуды ранних компонент КВП, причем увеличение ЛП этих ответов имеет большую степень достоверности. Более значительное увеличение ЛП отражает большую выраженность нарушения глубокой чувствительности, что позволяет дать объективную количественную оценку степени поражения кинестетической системы. Доказана возможность использования метода регистрации КВП для объективной диагностики нарушений проприоцептивной чувствительности, которые на ранней стадии заболевания РС при клинико-неврологическом обследовании не выявляются. Изменение амплитудно-временных параметров КВП у пациентов с болезнью Паркинсона говорит о наличии дисфункции кинестетической системы на ранних стадиях заболевания, которая может играть определенную роль в нарушении моторных функций у пациентов с болезнью Паркинсона. Характер изменений КВП у больных, перенесших закрытую черепно-мозговую травму, может свидетельствовать о поражении стволово-диэнцефальных структур, приводящем к усилению активности неспецифических активирующих систем ствола мозга, что подтверждается также данными ЭЭГ-исследования. Увеличение ЛП ранних компонент КВП у пациентов с поражением периферической нервной системы является показателем демиелинизирующего характера поражения периферических нервов. Изменения КВП при различных типах, уровнях, локализации и степени поражения кинестетического анализатора обладают определенным своеобразием и воспроизводимостью, что позволяет использовать разработанный нами метод в качестве диагностического приема. На основании проведенного нами исследования можно сделать вывод о том, что КВП являются самостоятельным электрофизиологическим коррелятом тех процессов, которые разворачиваются в мозге при передаче проприоцептивных потоков в кинестетической афферентной системе как в норме, так и при патологии центральной и периферической нервной системы. Метод КВП является необходимым дополнением к традиционным методам исследования кожно-двигательного анализатора как в норме, так и в условиях неврологической клиники, и будет способствовать более тонкому изучению нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе

заболеваний, сопровождающихся нарушениями проприоцептивной чувствительности и двигательных функций.

В дальнейшем предполагается разработка и создание многофункционального компьютеризированного комплекса для диагностики и реабилитации нарушенных сенсомоторных функций и в руке, и в ноге: 1) регистрация кинестетических вызванных потенциалов при сгибательных и разгибательных пассивных движениях в конечности на разные углы, с различным угловым ускорением; 2) измерение порога ощущений пассивных движений в конечности с регистрацией латентного периода ответной реакции; 3) пассивное сгибание/разгибание конечности на заданный угол с последующим активным воспроизведением данного движения с контролем и без контроля зрения; 4) определение объема активных движений для последующей реабилитации с использованием биологической обратной связи; 5) устранение или уменьшение контрактур в суставах с использованием пассивных движений конечности с постепенным увеличением объема и скорости движений.

Литература

1. Балаклеевский А.И. Боброва Н.П., Селезнев Е.А., Хоменко А.И. ГАМК – допаминотворная функциональная система мозга. В сб.: VI Всесоюз. конф. по нейрохимии. – Л. – 1972. – С.17.
2. Болдырева Г.Н. Особенности вызванных потенциалов в ЭЭГ человека при очаговом поражении дизэнцефальных структур // Физиология человека. – 1975. – Т.1, №5. – С.789–796.
3. Гордеев С.А., Базиян Б.Х., Дамянович Е.В., Воронин С.Г. Асимметрия кинестетических вызванных потенциалов у здоровых испытуемых и у пациентов с нарушением проприоцептивной чувствительности при рассеянном склерозе // Асимметрия. – 2013. – Т.7, №2. – С.25-35.
4. Гордеев С.А., Воронин С.Г. Способ исследования кинестетической чувствительности и система для его осуществления. Патент на изобретение №2529382 от 27.09.2014.
5. Гранит Р. Основы регуляции движений: пер. с англ. – М.: Мир. – 1973. – 379 с.
6. Любимов Н.Н., Туров А.Ф., Саканделидзе Р.В. Транскомиссуральные афферентные проекции лемнисковой и спино-таламической систем // Журн. Высш. Нервн. Деят. – 1978. – Т.28, №6. – С.1212-1221.
7. Шагасс Ч. Вызванные потенциалы мозга в норме и патологии: пер. с англ. – М.: Мир. – 1975. – 314 с.
8. Andersson S.A., Norrsell K., Norrsell U. Spinal pathways projecting to the cerebral first somatosensory area in the monkey // J. Physiol. – 1972. – V.225, No. 3. – P.589-597.
9. Bodegerd A., Geyer S., Herath P., Grefkes C., Zilles K., Roland P.E. Somatosensory areas engaged during discrimination of steady pressure, spring strength, and kinaesthesia // Human Brain Mapping. – 2003. – V.20. – P.103-115.
10. Chrysagis N.K., Skordilis E.K., Koutsouki D., Evans E. Kinesthetic ability in children with spastic hemiplegia // Adapt. Phys. Activ. Q. – 2007. – V.24, No.4. – P.332-351.

11. Chye L., Nosaka K., Murray L., Edwards D., Thickbroom G. Corticomotor excitability of wrist flexor and extensor muscles during active and passive movement // *Hum. Mov. Sci.* – 2010. – V.29, No.4. P.494-501.
12. Deutschländer A., Stephan T., Hüfner K., Wagner J., Wiesmann M., Strupp M., Brandt T., Jahn K. Imagined locomotion in the blind: an fMRI study // *Neuroimage.* – 2009. – V.45, No.1. – P.122-128.
13. Fiehler K., Burke M., Engel A., Bien S., Rosler F. Kinesthetic working memory and action control within the dorsal stream // *Cereb. Cortex.* – 2008. – V.18, No.2. – P.243-253.
14. Goble D.J., Brown S.H. Upper limb asymmetries in the matching of proprioceptive versus visual targets // *J. Neurophysiol.* – 2008. – V.99, No. 6. – P.3063-3074.
15. Gordeev S.A., Liubimov N.N., Danilov V.M., Linchuk A.D. Kinesthetic brain evoked potentials in schizophrenia // *Zh. nevrol. psikiatr. im. S.S. Korsakova.* – 1999. – V.99, No.4. – P.51-53.
16. Guillot A., Collet C., Nguyen V.A., Malouin F., Richards C., Doyon J. Brain activity during visual versus kinesthetic imagery: an fMRI study // *Hum. Brain Mapp.* – 2009. – V. 30, No.7. – P.2157-2172.
17. Homan R.W., Herman J., Purdy P. Cerebral location of international 10-20 system electrode placement // *Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol.* – 1987. – V.66, No.4. – P.376-382.
18. Konczak J., Corcos D.M., Horak F., Poizner H, Shapiro M., Tuite P., Volkman J., Maschke M. Proprioception and motor control in Parkinson's disease. // *J. Mot. Behav.* – 2009. – V.41, No.6. – P.543-552.
19. Lafon M., Vidal M., Berthoz A. Selective influence of prior allocentric knowledge on the kinesthetic learning of a path // *Exp. Brain Res.* – 2009. – V.194, No.4. – P.541-552.
20. Lascano A.M., Brodbeck V., Lalive P.H., Chofflon M., Seeck M., Michel C.M. Increasing the diagnostic value of evoked potentials in multiple sclerosis by quantitative topographic analysis of multichannel recordings // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2009. – V.26, No.5. – P.316-325.
21. Lim V.K., Polych M.A., Holländer A., Byblow W.D., Kirk I.J., Hamm J.P. Kinesthetic but not visual imagery assists in normalizing the CNV in Parkinson's disease // *Clin. Neurophysiol.* – 2006. – V. 117, No.10. – P.2308-2314.
22. Maschke M. Tuite P.J., Krawczewski K., Pickett K., Konczak J. Perception of heaviness in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2006. – V.21, No.7. – P.1013-1018.
23. McCloskey D.I. Kinesthetic sensibility // *Physiol. Rev.* – 1978. – V.58, No.4. – P.763-820.
24. Naito E., Roland P.E., Grefkes C., Choi H. J., Eickhoff S., Geyer S., Zilles K., Ehrsson H.H. Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia // *J. Neurophysiol.* – 2005. – V.93. – P.1020-1034.
25. Okuda T., Ochi M., Tanaka N., Nakanishi K., Adachi N., Kobayashi R. Knee joint position sense in compressive myelopathy // *Spine.* – 2006. – V.31, No.4. – P.459-462.
26. Proske U., Gandevia S.C. The kinaesthetic senses // *J. Physiol.* – 2009. – V.587. – P.4139-4146.

27. Putzki N., Stude P., Konczak J., Graf K., Diener H.C., Maschke M. Kinesthesia is impaired in focal dystonia // *Mov. Disord.* – 2006. – V. 21, No.6. – P.754-760.
28. Riemann B.L. and Lephart S.M. The Sensorimotor system, Part II: The role of proprioception in motor control and functional joint stability // *J. of Athletic Training.* – 2002. – V.37, No. 1. – P.80-84.
29. Sabaté M., Llanos C., Rodríguez M. Integration of auditory and kinesthetic information in motion: alterations in Parkinson's disease // *Neuropsychology.* – 2008. – V.22, No.4. – P.462-468.
30. Sacco R. L., Bello J.A., Traub R., Brust J.C.M. Selective proprioceptive loss from a thalamic lacunar stroke // *Stroke.* – 1987. – V.18, No.6. – P.1160-1163.
31. Schrader C., Peschel T., Dauper J. Rollnik J.D., Dengler R., Kossev A.R. Changes in processing of proprioceptive information in Parkinson's disease and multiple system atrophy // *Clinic. Neurophysiol.* – 2008. – V.119, No.5. – P.1139-1146.
32. Smith J.L., Crawford M., Proske U., Taylor J.L., Gandevia S.C. Signals of motor command bias joint position sense in the presence of feedback from proprioceptors // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – V.106. – P.950-958.
33. Tsuji S., Murai Y., Kadoya C. Topography of somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation in patients with cerebral lesions // *Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol.* – 1988. – V.71, No.4. – P.280-288.
34. Uddenberg N. Functional organization of long, second order afferents in the dorsal funiculus // *Exp. Brain Res.* – 1968. – V.4. – P.377-382.
35. Wall P.D., Dubner R. Somatosensory pathways // *Ann. Rev. Physiol.* – 1972. – V.34. – P.315-336.
36. Wingert J.R., Burton H., Sinclair R.J., Brunstrom J.E., Damiano D.L. Joint-position sense and kinesthesia in cerebral palsy // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2009. – V.90, No.3. – P.447-453.
37. Zheng X.B., Li S.Y., Huang S.X., Ma K.X. Forensic application of brainstem auditory evoked potential in patients with brain concussion // *Fa Yi Xue Za Zhi.* – 2008. – V.24, No.6. – P.433-441.



УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ – СЛЕДСТВИЕ СОСУДИСТОГО И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Дамулина А.И., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н.,
ФГБУ НЦН РАМН,
Москва, Россия

Введение

Частота встречаемости деменции возрастает по мере увеличения возраста: от 2–3% в популяции до 65 лет до 20–30% в возрасте 80 лет и старше [2].

Основными причинами развития когнитивных нарушений в пожилом возрасте являются дегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга [1].

Длительное время когнитивные нарушения сосудистой этиологии ассоциировались преимущественно с деменцией и недооценивалась возможность существования и выявления «додементных стадий». В 1997 году R. Petersen и соавт. был предложен термин «умеренные когнитивные нарушения» (УКН) для обозначения когнитивных нарушений, промежуточных между возрастными изменениями когнитивных функций и деменцией при болезни Альцгеймера (БА) [4].

УКН – это синдром дебюта когнитивных нарушений, не соответствующих возрасту и образованию и не оказывающий значительного влияния на повседневную активность человека. Часто он является переходным состоянием между нормальным старением и деменцией [3]. Распространенность УКН составляет 10% у лиц старше 65 лет, и у 10-15% из них в течение года развивается деменция [5]. Цереброваскулярные заболевания также могут вызывать умеренные когнитивные нарушения, при которых могут снижаться различные когнитивные функции. Сосудистые УКН встречаются у 10 % лиц в возрасте от 70 до 90 лет и составляют примерно треть всех случаев когнитивных нарушений у пожилых, не достигающих степени деменции [6]. Важной проблемой представляется диагностика УКН для использования терапевтических программ на ранних этапах заболевания.

Целью данного исследования явилось изучение нейропсихологического профиля, а также изменений в белом и сером веществе у больных с умеренными когнитивными нарушениями дегенеративного и сосудистого генеза.



Испытуемые и методы

В ФГБУ НЦН РАМН был обследован 51 пациент с УКН. У всех пациентов были диагностированы умеренные когнитивные нарушения (субъективные жалобы пациента на нарушение когнитивных функций; отсутствие объективных данных по критериям DSM-IV за наличие деменции; 0,5 баллов по Клинической рейтинговой шкале деменции; менее 25 баллов и более 17 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций; отсутствие выраженного нарушения повседневной активности). В исследование не были включены пациенты с афазией и другими заболеваниями ЦНС, которые могли бы привести к возникновению когнитивных нарушений (КН).

Всем пациентам проводился соматический и неврологический осмотр, изучался анамнез заболевания и анамнез жизни, а также расширенное нейропсихологическое обследование с качественной и количественной оценкой полученных результатов. Применялись следующие методики: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa, ZiadNasreddine, 1996), тест вербальных ассоциаций (Lezak M.D., 1983), проба Шульте (Блейхер В.М., 2002), методика запоминания 10 слов (Rosen W. и соавт., 1984), Батарейка лобной дисфункции (FAB, V. Dubois и соавт., 2000). Каждому пациенту было проведено МРТ головного мозга в стандартных режимах.

Пациенты с УКН были разделены на две группы: с УКН сосудистого генеза (37 пациентов, средний возраст 68,72 ± 6,83 лет) и нейродегенеративного генеза (14 человек, средний возраст 71,83 ± 6,16 лет).

Пациенты отбирались в группу с сосудистыми УКН при наличии следующих дополнительных критериев:

- 1) наличие сосудистых факторов риска и более 7 баллов по шкале Хачинского;
- 2) наличие у пациента дисциркуляторной энцефалопатии (по анамнестическим данным и результатам МРТ головного мозга).

УКН нейродегенеративного генеза ставился у пациентов с УКН, исходя из следующих критериев:

- 1) отсутствие сосудистых факторов риска и менее 7 баллов по шкале Хачинского;
- 2) наличие у пациента атрофии серого вещества и отсутствие изменений головного мозга сосудистого характера по данным МРТ.

Результаты и их обсуждение

При анализе когнитивных функций у пациентов в группе с дегенеративными УКН отмечалось преобладание снижения слухоречевой памяти, отсроченного воспроизведения информации, беглости речи по сравнению с пациентами с сосудистыми УКН (Табл. 1).

При выполнении таблиц Шульте темп сенсо-моторных реакций и концентрации внимания в группе пациентов с сосудистыми умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с больными с дегенеративными умеренными когнитивными нарушениями был ниже, по мере проведения испытания истощалась умственная работоспособность (рис. 1).

Таблица 1

Результаты нейропсихологических тестов

Тесты	Сосудистые УКН	Нейродегенеративные УКН	Р
MoCa	21,84 + 1,76	19,07 + 2,49	<0,03
FAB	15,84 + 1,12	14,14 + 2,80	<0,14
Литеральные ассоциации	7,75 + 2,76	5,54 + 1,84	<0,05
Тест 10 слов	3,38+0,92	3,14+2,41	<0,035
1 попытка			
6 отсроченное воспроизведение	1,97+1,91	1,92+1,75	<0,42

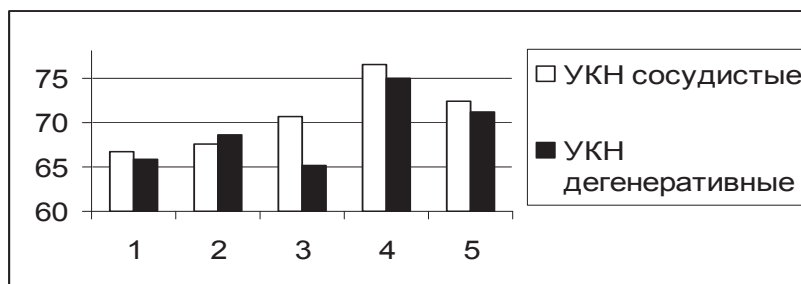


Рис. 1. Таблицы Шульце

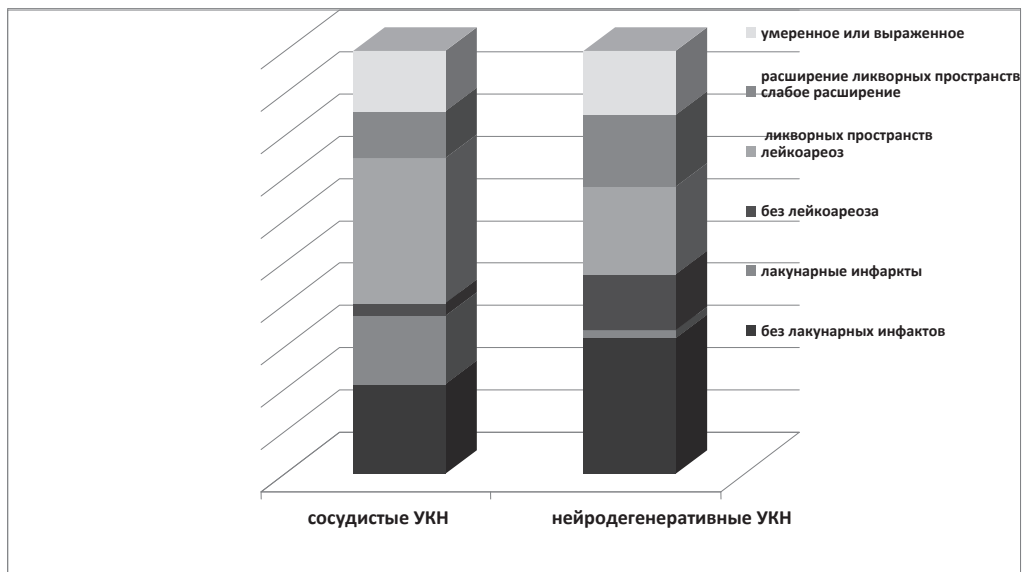


Рис. 2. Результаты нейровизуализационного обследования

При анализе данных МРТ у пациентов в группе с сосудистыми когнитивными нарушениями наблюдалось преобладание лейкоареоза и лакунарных инфарктов, тогда как у пациентов в группе с дегенеративными УКН отмечалось расширение ликворных пространств (рис. 2).

Выводы

1. У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями ухудшение когнитивных функций коррелирует со степенью выраженности диффузных изменений вещества мозга, а у пациентов с нейродегенеративными нарушениями памяти преобладает расширение ликворосодержащих пространств. Ведущую роль в развитии когнитивных нарушений сосудистого генеза играет патология белого вещества, приводящая к нарушению корковых и подкорковых связей головного мозга, в особенности связей фронтальной части коры с другими отделами ЦНС.

2. Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза имеют ряд отличий от начальных проявлений болезни Альцгеймера. Для УКН нейродегенеративного генеза характерным является расстройство памяти по гиппокампальному типу, на начальных стадиях заболевания страдает преимущественно эпизодическая память. У этих больных встречаются ранние и достаточно выраженные нарушения кратковременной памяти и усвоения новой информации, и лишь позднее появляются и прогрессируют изменения в других когнитивных сферах. При сосудистой деменции память может долгое время оставаться относительно сохранной, и в большей степени страдает, так называемая «исполнительная функция», что проявляется замедлением и трудностями в обработке информации, ухудшением процессов планирования и возможностью сосредоточиться на одной задаче и быстро переключиться с одной задачи на другую.

3. Проведение дифференциальной диагностики между УКН сосудистого и нейродегенеративного генеза на ранних стадиях заболевания позволяет проводить более адекватную патогенетическую терапию.

Литература

1. Кадыков А. С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: Дисциркуляторная энцефалопатия. - М.: ГЭО-ТАР_Медиа. - 2013. - 232 с.
2. Gorelick P.B. Risk factors for dementia and Alzheimer's disease // *Stroke*. – 2004. – 35 (11 suppl. 1). – P. 2620-2622.
3. Grundman M. et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials // *Archives of neurology*. – 2004. - 61 (1). – P. 59-66.
4. Petersen R.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Archives of neurology*. – 1999. - 56 (3). – P. 303-308.
5. Portet F., Ousset P.J. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure // *Report of the MCI Work-*

- ing Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease: doi: 10.1136/jnnp.2005.085332. PMID: PMC2077456. - 2006.
6. Rockwood K. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular cognitive impairment investigators of the Canadian study of health and aging // *Neurology*. – 2000. – 54. – P. 447-451.

САККАДИЧЕСКИЕ ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ И КОГНИТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА ДО ЛЕЧЕНИЯ

*Дамянович Е.В. *, Рябчикова Н.А. **, Шаркова Е.А. *,
Чигалейчик Л.А. *, Тесленко Е.Л. *Базиян Б.Х. **

**ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,*

***Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
Москва, Россия
damjanov@iitp.ru*

Введение

Саккадические движения глаз и когнитивные процессы тесно взаимосвязаны. Саккадические движения глаз сопровождают когнитивные процессы, такие как мышление, память, внимание. Более того, когнитивные процессы часто затруднены без совершения этих движений. Функциональное и анатомическое перекрытие мозговых путей и структур (лобных, теменных областей коры, базальных ганглий) обеспечивает, с одной стороны, планирование, программирование и принятие решений, с другой – управление генерацией саккад [5]. Одной из форм когнитивной деятельности человека является процесс прогнозирования появления событий. В нашем предыдущем исследовании мы предположили, что саккады во время когнитивной деятельности необходимы для «склеивания» в единую мысль, которая приводит к принятию решения, так называемых «когнитивных фрагментов» – получаемой, обрабатываемой и записываемой в память информации, в промежутках времени между саккадами [4]. Для болезни Паркинсона характерно параллельное ухудшение моторных и когнитивных функций. Глазодвигательная система высокочувствительна к функциональным изменениям мозга, в связи с чем нарушения саккадических движений глаз наблюдаются уже на ранних стадиях болезни Паркинсона [1, 2].

В связи с изложенным, целью настоящего исследования было изучение возможных параллельных изменений в когнитивной и глазодвигательной системах на ранних стадиях болезни Паркинсона.

Испытуемые и методы

В исследовании принимали участие 2 группы испытуемых. Первую группу составили 10 пациентов с болезнью Паркинсона I-II стадии (средний возраст 61,1 года) без лечения. Вторую группу составили 10 здоровых взрослых (средний возраст 54,6 года). В обеих группах проводилась непрерывная регистрация саккадических движений глаз в различных состояниях от спокойного бодрствования с открытыми глазами до выполнения когнитивных заданий нарастающей сложности с использованием компьютерного варианта психологической методики «Прогнозис-2», позволяющей оценить эффективность прогнозирования, внимания, памяти у взрослых испытуемых [3]. Программа предлагала испытуемым три набора карт в трех тестах. Наборы содержали карты красной и черной масти, расположенные в определенной (неизвестной испытуемому) постоянной последовательности. Первый набор («Установочный») содержал последовательность из двух карт (красная-черная или черная-красная), повторенную 10 раз, т.е. включал 20 карт. Второй тест («Последовательность 1») содержал блок из трех карт (в программу заложено несколько вариантов чередования красных и черных карт, один из которых случайным образом компьютер предлагал конкретному испытуемому), повторенных также 10 раз, т.е. включал 30 карт. Третий, наиболее сложный, тест содержал блок из 5 карт (в программу заложено несколько вариантов чередования красных и черных карт, один из которых случайным образом компьютер предлагал конкретному испытуемому), повторенный 12 раз, т.е. включал 60 карт. В процессе тестирования, согласно инструкции, испытуемому предлагалось выбрать карту путем нажатия на клавиши, соответствующие черной или красной карте. Звуковой сигнал свидетельствовал о правильности или неправильности выбора, а на экране появлялось слово «верно» или «неверно». В случае неправильного выбора помимо соответствующего звукового и зрительного сигналов на экране компьютера демонстрировалась правильная карта. Перед выполнением задания испытуемый получал подробную инструкцию. Задача заключалась в том, чтобы, предсказывая каждую последующую карту, испытуемый определил порядок, в котором эти карты связаны между собой. Порядок считался выявленным, если испытуемый безошибочно предсказывал каждую следующую карту в трех блоках подряд. После предъявления всех трех наборов карт испытуемого просили по памяти воспроизвести последовательность карт в каждом из них. После окончания исследования на мониторе компьютера визуально подсчитывалось общее количество саккад, производимых испытуемым в каждом тесте. Поскольку продолжительность тестов была разной, в каждом тесте для стандартизации анализировалось число саккад в 1 сек. Статистическую обработку данных по саккадам проводили по методам Манна-Уитни и Краскел-Уоллиса.

Результаты и их обсуждение

После подсчета средних значений саккад в 1 сек по каждому испытуемому в фоне и при выполнении когнитивных тестов вычислялись средние значения по этим показателям по каждой группе. Результаты статистической обработки сред-

него количества саккад в 1 сек в фоне и при выполнении тестов в группе здоровых испытуемых и в группе пациентов с болезнью Паркинсона представлено в табл. 1 и 2 (описательная статистика).

Затем было проведено сравнение между группами по различным статистическим методам. У здоровых испытуемых среднее число саккад в 1 сек достоверно увеличивалось при прогнозировании и воспроизведении по сравнению со спокойным бодрствованием с открытыми глазами (табл. 3). Кроме того, увеличивалось и количество саккад в единицу времени при усложнении задания, однако эти различия не были статистически достоверны (Таб. 1, 6). Число саккад в единицу времени в фоне в группе пациентов не отличалось от здоровых испытуемых (табл. 5). При выполнении тестов различия по этому показателю в двух группах были достоверными (табл. 5,7). При выполнении когнитивных заданий среднее число

Таблица 1
Среднее количество саккад в 1 сек в группе здоровых испытуемых в фоне и при выполнении когнитивных тестов

	Кол-во	Среднее	Медиана	Минимальный	Максимальный	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Фон	10	1,04	0,9	0,4	1,6	0,8	1,4
Уст	10	2,16	2,2	1,5	2,8	1,7	2,6
Посл.1	10	2,66	2,65	1,2	3,9	2,2	3,1
Посл.2	10	2,83	2,75	1,5	3,9	2,3	3,4
Воспр.1	10	2,45	2,6	1	3,4	2	3
Воспр.2	10	2,64	2,55	1,5	4,1	2,1	3,1
Воспр.3	10	2,72	2,6	1,5	3,7	2,2	3,5

Здесь и далее – установка (уст.), последовательность (посл.), воспроизведение (воспр.).

Таблица 2
Среднее количество саккад в 1 сек в группе пациентов с болезнью Паркинсона I-II стадии в фоне и при выполнении когнитивных тестов

	Кол-во	Среднее	Медиана	Минимальный	Максимальный	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Фон	10	0,795	0,805	0,41	1,23	0,53	1
Уст.	10	1,308	1,355	0,68	1,68	0,96	1,63
Посл.1	10	1,055	1,05	0,52	2,18	0,63	1,2
Посл.2	10	0,912	0,87	0,51	1,32	0,77	1,07
Воспр.1	10	1,019	1,025	0,57	1,38	0,86	1,24
Воспр.2	10	0,96	1,05	0,33	1,38	0,7	1,15
Воспр.3	10	0,923	0,93	0,46	1,35	0,74	1,1

Таблица 3

Сравнение среднего количества саккад в 1 сек в группе здоровых испытуемых в фоне и при выполнении когнитивных тестов (Манн–Уитни)

Сравниваемые пары	Значение p	Уровень p	Достоверность различий (да/нет)
Фон - Уст.	0,000	<0,05	да
Фон – Посл.1	0,000	<0,05	да
Фон – Посл.2	0,000	<0,05	да
Фон – Воспр.1	0,001	<0,05	да
Фон – Воспр.2	0,000	<0,05	да
Фон – Воспр.3	0,000	<0,05	да

Таблица 4

Сравнение среднего количества саккад в 1 сек в группе пациентов с болезнью Паркинсона I-II стадии в фоне и при выполнении когнитивных тестов (Манн–Уитни)

Сравниваемые пары	Значение p	Уровень p	Достоверность различий (да/нет)
Фон – Уст.	0,005	<0,05	да
Фон – Посл.1	0,174	>0,05	нет
Фон – Посл.2	0,307	>0,05	нет
Фон – Воспр.1	0,076	>0,05	нет
Фон – Воспр.2	0,174	>0,05	нет
Фон – Воспр.3	0,273	>0,05	нет

Таблица 5

Сравнение среднего количества саккад в 1 сек в группах здоровых испытуемых и пациентов с болезнью Паркинсона I-II стадии в фоне и при выполнении когнитивных тестов (Манн–Уитни)

Здоровые испытуемые и пациенты	Значение p	Уровень p	Достоверность различий (да/нет)
Фон	0,199	>0,05	нет
Уст.	0,001	<0,05	да
Посл.1	0,000	<0,05	да
Посл.2	0,000	<0,05	да
Воспр.1	0,000	<0,05	да
Воспр.2	0,000	<0,05	да
Воспр.3	0,000	<0,0	да

Таблица 6

Сравнение среднего числа саккад в 1 сек в группах здоровых испытуемых и пациентов с болезнью Паркинсона I-II стадии при выполнении когнитивных тестов (метод Краскел–Уоллеса)

Сравнение у Здоровых Уст, Посл.1, Посл.2 (Краскел–Уоллис)

$p=0,1078$ $p>0,05$ Различия недост.

Сравнение у пациентов Уст, Посл.1, Посл.2 (Краскел–Уоллис)

$p=0,2019$ $p>0,05$ Различия недост.

Сравнение у Здоровых Воспр. 1, 2, 3 (Краскел–Уоллис)

$p=0,768$ $p>0,05$ Различия недост.

Сравнение у пациентов Воспр. 1, 2, 3 (Краскел–Уоллис)

$p=0,623$ $p>0,05$ Различия недост.

Таблица 7

Сравнение среднего числа саккад в 1 сек в группах здоровых испытуемых и пациентов с болезнью Паркинсона I-II стадии при выполнении блока когнитивных тестов на оценку прогнозирования (посл. 1, 2,3) и памяти воспр. 1, 2, 3)

Сравнение Прогнозирование здоровые и пациенты

Нормальное распределение по критерию Шапирко–Уилка ($p=0,005$)

$p=0,001$ $<0,05$ Различия дост.

Сравнение Память здоровые и пациенты

Нормальное распределение по критерию Шапирко–Уилка ($p=0,000$)

$p=0,000$ $<0,05$ Различия дост.

саккад в 1 сек у пациентов увеличивалось, но в меньшей степени, чем в предыдущей группе (и это увеличение было статистически достоверным только в «установочном» тесте), и по мере усложнения заданий не увеличивалось, а уменьшалось (табл. 2).

Пациентам для выполнения тестов требовалось больше времени, чем здоровым испытуемым и они допускали больше ошибок, но в этой группе были лучшие показатели внимания. Данный феномен можно объяснить тем, что пациенты были больше мотивированы на правильное выполнение задания, несмотря на существенные затруднения при его выполнении. Наблюдалось уменьшение количества саккад в 1 секв этой группе по мере усложнения задания, хотя и не достигавшее уровня статистической значимости. Известно, что саккады подавляют познавательные процессы, требующие внимания. Поэтому можно предположить, что в группе пациентов именно необходимость сохранения хорошего уровня вни-

мания приводит к уменьшению саккад по мере усложнения задания. Ухудшение показателей внимания в группе здоровых испытуемых может быть связано с процессами старения.

Таким образом, в работе были использованы две методики – а) регистрация прогностических способностей мозга с помощью компьютеризированного метода Прогнозис 2.5 при одновременной б) регистрации саккадических движений глаз. Учитывая полученные статистически значимые отличия в двух группах испытуемых, такой подход может использоваться в комплексной диагностике заболеваний, связанных с параллельным ухудшением моторных и когнитивных функций, в частности – болезни Паркинсона.

Литература

1. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Дмитриев И.Э. Возможные механизмы нарушений саккадических движений глаз у пациентов с болезнью Паркинсона // Бюлл. эксп. биол. и мед. – М. – 1998. – Т.125, №3. – С. 125-129.
2. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Дамянович Е.В., Швецов А.Ю., Иванова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Расстройства произвольных зрительно-моторных движений пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2011. – № 2 (10). – С. 65-81.
3. Москаленко Ю.Е., Вайнштейн Г.Б., Рябчикова Н.А., Хальворсон П., Т.И. Кравченко, Варди Т. Функциональное единство систем внутричерепной гемодинамики, биомеханических свойств черепа и когнитивной деятельности мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – Санкт-Петербург. – 2010. – Т. 35, №3. – С. 54 -60.
4. Рябчикова Н.А., Базиян Б.Х., Полянский В.Б., Плетнев О.А. Роль саккадических движений глаз в когнитивных процессах // Бюлл. эксп. биол. и мед. – М. – 2009. – Т.147, №1. – С. 12-15.
5. Шульговский В.В. Физиология целенаправленного поведения млекопитающих. – М. – 1993.

БЕЛОК ТЕПЛОВОГО ШОКА 70 кДа И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Екимова И.В. *, Плаксина Д.В. *, Гужова И.В. **, Мешалкина Д.А. **,
Лапина К.В. *, Лазарев В.Ф. **, Пастухов Ю.Ф. **

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,

**Институт цитологии РАН,

Санкт-Петербург, Россия

irina-ekimova@mail.ru

Введение

Согласно современным представлениям, основной причиной гибели нервных клеток при развитии социально значимых нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона (БП), Альцгеймера, Гентингтона и др.) является сбой в механизмах конформационного контроля и селективной деградации нейрональных белков, приводящий к вне- или внутриклеточному накоплению токсичных белковых агрегатов [1, 9, 10, 14, 17]. Эти агрегированные белки ведут себя как инфекционные белки прионы. Показано, что у больных БП и у животных с моделью БП неправильно свернутый белок альфа-синуклеин распространяется от нейрона к нейрону [15, 18]. Захватив новый нейрон, он рекрутирует нормальный альфа-синуклеин и добавляет его к агрегату. Причины и триггерные факторы, способствующие дисрегуляции систем пространственной укладки и элиминации клеточных белков, до конца не понятны. Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования БП указывают, что наряду с генетическими изменениями в 90% случаев основной вклад в развитие нейродегенерации вносят агенты окружающей среды – вирусы, различные токсины, сельскохозяйственные химикаты, металлы и другие природные и техногенные ксенобиотики.

Поддержание белкового гомеостаза (протеостаза) в клетках достигается за счет интегрированной работы двух важнейших эволюционно древних внутриклеточных систем – шаперонной и убиквитин-протеасомной (УПС) системы. Шаперонная система семейства белков Heat Shock Proteins 70 kDa (HSP70) и ее регуляторы ко-шапероны отвечают за пространственную укладку вновь синтезированных белков и восстановление структуры нарушенных белков [14, 17]. УПС система обеспечивает сохранение здоровой популяции клеток за счет своевременной деградации убиквитинированных (помеченных к уничтожению) поврежденных,

состарившихся или мутантных белков, при накоплении которых клетка может погибнуть [5, 9]. Данные литературы указывают, что цитозольный белок Hsp70 может быть крупным «игроком» в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Снижение его содержания в клеточной модели болезни Хантингтона приводит к значительному возрастанию числа агрегатов из нерастворимых убиквитинированных белков [19]. О тесных взаимоотношениях между Hsp70 и формированием конгломератов синуклеина у пациентов БП свидетельствуют данные о колокализации Hsp70 и альфа-синуклеина в тельцах Леви [7, 16]. Не менее важными фактами, подтверждающими вовлечение шаперонов в патогенез БП, являются данные о низком содержании HSP70 в секционном материале черной субстанции и стрiatума у пациентов БП [6, 8, 13]. Самый низкий уровень шаперонов отмечается в нейронах с альфа-синуклеиновыми включениями [8], что может быть связано с ингибирующим влиянием токсичных олигомеров альфа-синуклеина на индукцию Hsp70 [11]. Очевидно, что в условиях дисфункции Hsp70 еще больше будет ослабевать способность «больных» нейронов удерживать вновь синтезированный и зрелый белок альфа-синуклеин в «здоровом» конформационном состоянии. Считается, что риск развития БП значительно возрастает у людей, имеющих полиморфизм в 5' промоторном регионе гена Hsp70-1 [20]. К группе риска относятся также пожилые люди; с возрастом в их нервных клетках головного мозга ослабевает активность системы белков HSP70, уменьшается синтез основного индуцибельного шаперона Hsp70 и вместе с ним снижается контроль качества клеточных белков [12, 17]. Такие возрастные изменения могут способствовать накоплению в нейронах аномальных белков и повышению их уязвимости к патологии. Совокупность представленных данных позволяет предположить, что снижение уровня шаперонов HSP70 в нейронах головного мозга может быть одной из причин активации механизмов, приводящих к прогрессирующей гибели клеток при БП и других нейродегенеративных заболеваниях. Однако прямые данные, подтверждающие это предположение, отсутствуют в литературе. Получить их можно только в экспериментальных исследованиях в модели, имитирующей БП у животных.

Задача исследования – выяснить, сопряжено ли снижение содержания шаперона Hsp70 в черной субстанции с усилением процесса дегенерации в nigrostriatной системе.

Материалы и методы

Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс линии Вистар массой тела 250–270 г. Манипуляции с животными проводили с соблюдением биоэтических правил. В работе использовали модель доклинической стадии БП, созданную ранее в лаборатории на основе повторных билатеральных микроинъекций в компактную часть черной субстанции (кчЧС) специфического ингибитора ферментативной активности протеасом лактацистина (0.4 мкг) [4]. Для локального снижения уровня индуцибельного белка Hsp70 в нейронах кчЧС применена современная технология микроРНК *in vivo*, позволяющая достигнуть негативной регуляции экспрессии гена Hsp70 на посттранскрипционном уровне. С помощью

методов генной инженерии по разработанному протоколу была собрана лентивирусная конструкция, несущая ген шпилечной РНК-Hsp70 (shRNA-Hsp70), которая вводилась с помощью стереотаксической техники в кЧС за 2 недели до микроинъекций лактацистина в кЧС. Для оценки трансфекции нейронов лентивирусом и изменения содержания Hsp70 в кЧС применены методы конфокальной микроскопии и иммуноблотинга. Для количественного анализа числа погибших дофамин (ДА)-ергических нейронов в кЧС, показателей нейропротективного потенциала Hsp70 и компенсаторных резервов ДА использовали методы иммуногистохимии. Для исследования моторного поведения применен тест «перевернутая решетка» и «суок» тест. Исследование показателей дегенерации, моторного поведения и уровня Hsp70 в нейронах выполнено через 21 день после первой инъекции лактацистина. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью метода параметрического дисперсионного анализа ANOVA и непараметрического Mann-Whitney U-теста.

Результаты и их обсуждение

Каждая клеточная популяция обладает уникальным кодом экспрессии генов, определяющим особенности её «химизма». Имеется ли специфика в экспрессии шаперона Hsp70 нейронами кЧС не известно. Поэтому на начальном этапе работы, применяя метод двойного иммуномечения и конфокальную микроскопию, мы провели морфологический анализ профиля экспрессии Hsp70 в популяции ДА-ергических нейронов. Обнаружено, что в контрольных условиях у крыс 77% ДА-ергических нейронов в кЧС содержат Hsp70, а у 23% этот шаперон отсутствует по непонятным пока причинам. Это свидетельствует о селективности экспрессии генов Hsp70 в популяции ДА-ергических нейронов кЧС. Интересно, что в модели доклинической стадии БП, индуцированной лактацистином, погибло 24% ДА-ергических нейронов в кЧС, что примерно совпадало с числом ДА-ергических нейронов, не содержащих Hsp70 в контроле. [2]. В большинстве выживших нейронов кЧС содержание Hsp70 возрастало на 47% ($p < 0.01$) по отношению к контролю. Можно полагать, что в модели БП в первую очередь подвергаются дегенерации ДА-ергические нейроны кЧС, исходно не экспрессирующие Hsp70 или с низким базальным уровнем экспрессии этого шаперона.

Для того чтобы выяснить, сопряжено ли снижение экспрессии шаперона Hsp70 с усилением процесса дегенерации в кЧС проведен сравнительный анализ числа выживших ДА-ергических нейронов в модели доклинической стадии БП в контрольных условиях и в условиях трансфекции в кЧС лентивектора shRNA-Hsp70. Установлено, что снижение Hsp70 в пределах 78-85% в кЧС, индуцированное лентивектором, приводит к увеличению в 1.5 раза ($p < 0.05$) гибели ДА-ергических нейронов в кЧС в модели доклинической стадии БП (рис.).

Кроме того, у трансфицированных shRNA-Hsp70 животных усиление процесса дегенерации в динамике доклинической стадии БП сопровождалось возрастанием уровня тирозингидроксилазы (скорость лимитирующего фермента синтеза ДА) в нейронах кЧС (в 5 раз, $p < 0.05$) и их аксонов в стриатуме (в 1.3 раза, p

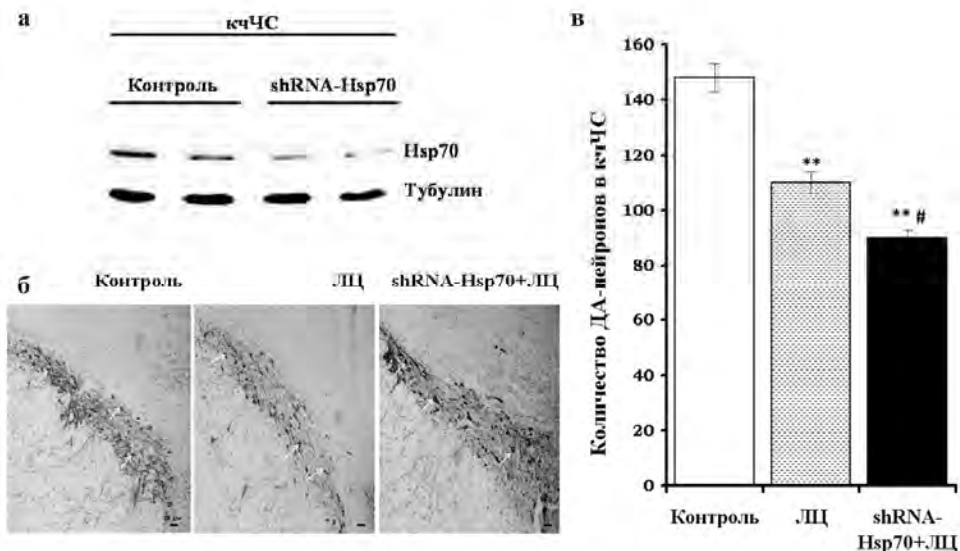


Рис. Изменение уровня Hsp70 (а) и числа ДА-ергических нейронов (б, в) в компактной части черной субстанции (кЧЧС) у крыс в модели доклинической стадии БП при введении в кЧЧС лентивирусной конструкции shRNA- Hsp70. ЛЦ – введение лактацистина в кЧЧС; shRNA-Hsp70+ЛЦ – введение в кЧЧС лентивирусной конструкции, несущей ген шпилечной РНК- Hsp70, и лактацистина

< 0.05) по сравнению с контрольной группой модельных животных; значимых изменений в уровне везикулярного транспортера моноаминов и показателях моторного поведения не обнаружено. Эти данные указывают, что в модели доклинической стадии БП в ответ на прогрессирующую дегенерацию ДА-ергических нейронов, индуцированную снижением экспрессии Hsp70 в кЧЧС, в нигростриатной системе усиливаются компенсаторные процессы, направленные на поддержание уровня ДА для обеспечения нормальной двигательной функции. Недавно мы показали, что интраназальное введение рекомбинантного Hsp70 в динамике клинической стадии уменьшает в 2 раза потерю ДА-ергических нейронов кЧЧС и устраняет симптомы моторной дисфункции; остановка процесса нейродегенерации обусловлена, видимо, за счет повышения содержания Hsp70 в тех нейронах, в которых оно было частично или полностью утрачено [3].

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что шаперон Hsp70 является ключевой молекулой, продлевающей жизнь ДА-ергических нейронов кЧЧС в модели БП, имитирующей доклиническую стадию, и снижение его содержания в нейронах кЧЧС приводит к прогрессирующей гибели клеток.

Наше исследование может способствовать разработке новых терапевтических подходов к лечению и превентивной терапии БП на основе препаратов Hsp70 или их индукторов с целью ослабления нейродегенеративного процесса.

Литература

1. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. - М.: Янус. - 2003. - 211 с.
2. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Гужова И.В., Романова И.В., Артюхина З.Е. Содержание шаперона Hsp70 в дофаминергических нейронах черной субстанции возрастает при протеасомной дисфункции. Рос.физиол. журн. - 2011. - Т. 97, № 7. - С. 649-660.
3. Пастухов Ю.Ф., Плаксина Д.В., Лапшина К.В., Гужова И.В., Екимова И.В. Экзогенный белок HSP70 останавливает процесс нейродегенерации в условиях экспериментальной модели болезни Паркинсона у крыс // Докл. акад. наук. - 2014. - Т. 456, № 6. - С. 724-727.
4. Пастухов Ю.Ф. и др. Изменения сна при дегенерации нейронов черной субстанции, вызванной ингибитором протеасомы лактацистином // Рос.физиол. журн. - 2010. - Т.96, № 12. - Р. 1190-1202.
5. Сорокин А.В., Ким Е.Р., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биологической химии. - 2009. - Т. 49. - С. 3-76.
6. Alvarez-Erviti L. et al. Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains // Arch. Neuro. - 2010. - V. 67, No.12. - P. 1464-1472.
7. Auluck P., Chan H., Trojanowski J. Bonini N.M. Chaperone suppression of alpha-synuclein toxicity in a Drosophila model for Parkinson's disease // Science. - 2002. - V. 295. - P. 865-868.
8. Chu Y. et al. Alterations in lysosomal and proteasomal markers in Parkinson's disease: relationship to alpha-synuclein inclusions // Neurobiol. Dis. - 2009. - V. 35, No. 3. - P. 385-398.
9. Ebrahimi-Fakhari D., Wahlster L., McLean P.J. Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing // Acta Neuropathol. - 2012. - V. 124, No.2. - P. 153-172.
10. Filatova E.V. et al. Expression analysis of genes of ubiquitin-proteasome protein degradation system in MPTP-induced mice models of early stages of Parkinson's disease // Dokl. Biochem. Biophys. - 2014. - V. 456, No. 1. - P. 116-118.
11. Hinault M.P. et al. Stable alpha-synuclein oligomers strongly inhibit chaperone activity of the Hsp70 system by weak interactions with J-domain co-chaperones // J. Biol. Chem. - 2010. - V. 285, No. 49. - P. 38173-38182.
12. Hindle J.V. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease // Age Ageing. - 2010. - V.39, No. 2. - P. 156-161.
- 13 // Jin J. et al. Proteomic identification of a stress protein, mortalin/mthsp70/GRP75: Relevance to Parkinson disease // Mol. Cell Proteomics. - 2006. - V. 5, No.7. - P. 1193-1204.
14. Kim Y.E. et al. Molecular chaperone functions in protein folding and proteostasis // Annu Rev. Biochem. - 2013. - V. 82. - P. 323-355.

15. Kordower J.H. et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease // *Nat. Med.* - 2008. - V. 14, No. 5. - P. 504-506.
16. Leverenz J.B. et al. Proteomic identification of novel proteins in cortical Lewy bodies // *Brain Pathol.* - 2007. - V. 17, No. 2. - P. 139-145.
17. Morimoto R.I., Cuervo A.M. Proteostasis and the aging proteome in health and disease // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2014, Suppl. 1. - P. S33-S38.
18. Mougnot A.L. et al. Prion-like acceleration of a synucleinopathy in a transgenic mouse model // *Neurobiol. Aging.* - 2012. - V. 33, No. 9. - P. 2225-2228.
19. Shiber A., Breuer W., Brandeis M., Ravid T. Ubiquitin conjugation triggers misfolded protein sequestration into quality control foci when Hsp70 chaperone levels are limiting // *Mol. Biol. Cell.* - 2013. - V. 24, No.13. - P. 2076-2087.
20. Wu Y.R. et al. Analysis of heat-shock protein 70 gene polymorphisms and the risk of Parkinson's disease // *Hum. Genet.* - 2004. - V. 1. 114, No.3. - P. 236-241.

Исследование поддержано грантом РФФИ №14-04-00478 и Программой Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».



ГЕН *GBA* ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: РОЛЬ ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ НЕЙРОБИОЛОГИИ И НЕЙРОГЕНЕТИКИ

*Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С.,
Коновалова Е.В., Гривенников И.А., Хаспеков Л.Г.*

Научный центр неврологии РАМН (Москва);
Институт молекулярной генетики РАН (Москва)

По результатам многочисленных работ последних лет частота встречаемости мутаций в гене *GBA* при БП наиболее высокая среди всех генов паркинсонизма [1]. Ген *GBA* при своем повреждении в гомозиготе приводит к недостаточности лизосомного фермента глюкоцереброзидазы, вызывая развитие аутосомно-рецессивной формы лизосомной болезни накопления – болезни Гоше, тогда как гетерозиготные мутации *GBA* являются доказанным фактором риска развития БП и болезни диффузных телец Леви [2,3].

Ген *GBA* картирован на хромосоме 1q21-22 и достаточно дистанцирован от трех известных генетических локусов БП на этой же хромосоме 1p32-36.5; он состоит из 11 экзонов. В настоящее время известно более 300 мутаций в гене *GBA*, большинство из них находятся в области экзонов 8–11, только половина из них генетически значима для случаев болезни Гоше [4]. Скрининг гена у больных с БП в разных популяциях показал значительную неоднородность и различную частоту встречаемости мутаций: в целом – от 2,9% до 12%, а среди евреев Ашкенази – от 10% до 31% [5, 6].

Наиболее часто среди всех этнических групп встречаются миссенс-мутации: N370S («мягкая» мутация, которая приводит к незначительному уменьшению β-глюкоцереброзидазной активности) и L444P («тяжелая» мутация, в разы увеличивающая риск развития БП). Большое внимание в последние три года уделяется мутации E326K: при болезни Гоше: она обычно не встречается у пациентов с БП и редка в азиатских, еврейской и португальской популяциях [7, 8], но для некоторых европейских популяций показана значимая ассоциация E326K с БП [9], а для британской популяции эта мутация рассматривается как доминирующая [11].

Пациенты и методы исследования

Обследованы 424 пациента, страдающих спорадической и семейной формами БП. Группа контроля состояла из 397 клинически здоровых лиц. Образцы крови



были взяты с информированного согласия исследуемых лиц. У 192 пациентов с БП и 197 лиц контрольной группы был проведен мутационный скрининг всех 11 экзонов гена GBA. Остальные 232 образца ДНК пациентов с БП и 200 контрольных генотипированы только по двум мажорным мутациям в GBA гене – N370S и L444P.

Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega USA).

Анализ кодирующей области GBA включал секвенирование всех 11 экзонов с внутренних праймеров, фланкирующих изучаемый экзон с прилегающей интронной областью (не менее 50 пар нуклеотидов с каждого конца). Анализ нуклеотидных последовательностей проводили на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 («Applied Biosystems») с помощью программного обеспечения Data Collection Software версии v3.0, Sequencing Analysis Software версии v5.2 и SeqScape Software версии v2.5. Результаты секвенирования были сопоставлены с референсной нуклеотидной последовательностью NCBI, NT_004487.19. Для оценки значимости найденных вновь мутаций использовались программы SIFT и PolyPhen2. Поиск мажорной мутации N370S в гене GBA проводили методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе «АНК-32» («Синтол»), мутации L444P – методом сайт-специфичного рестрикционного анализа. Наличие всех идентифицированных мутаций подтверждалось методом прямого секвенирования.

Результаты

Проведенный поиск двух мажорных мутаций в гене GBA (N370S и L444P) выявил 18/424 (4,3%) случаев носительства в группе больных с БП и 2/397 (0,5%) в группе контроля (OR=8,59, 95% CI 1,99–37,13; P=0,0006), что соответствует частоте встречаемости этих мутаций в других популяциях. Мутация N370S была установлена у 10/424 (2,4%) пациентов с БП (в четырех случаях с семейной формой и в шести – со спорадической), и в одном случае в контрольной группе (OR=9,5, 95% CI 1,21–74,09; P = 0,01). Вторая, наиболее часто встречающаяся, мутация L444P была выявлена в 8 случаях БП (один случай семейной формы и семь – спорадических) и в одном случае в контрольной группе, частота встречаемости составила 1,9% (OR = 7,6, 95% CI 0,94–60,67; P = 0,02).

Секвенирование всех 11 экзонов GBA гена на 192 образцах ДНК пациентов с БП позволило выявить дополнительно еще шесть мутаций. Две из них: E326K и T369M, упоминаются в литературе как непатогенные полиморфизмы для пациентов с болезнью Гоше, но значимо ассоциированы с БП [10]. Встречаемость мутации T369M у пациентов с БП составила 6,8% (13/192) и 1,5% (3/197) в контрольной группе (OR=3,69, 95% CI 1,2–11,31; P=0,01). Частота встречаемости мутации E326K была в два раза выше для пациентов с БП по сравнению с контрольной группой. Ещё четыре варианта выявленных нами мутаций встречались в нашей выборке пациентов с БП только один раз и не были идентифицированы в контроле. Две из них (E388K, R496H) ранее были описаны у пациентов с БП в других популяциях, две другие (L94V, G(-12)X) найдены нами впервые и локализованы за пределами экзонов 8–11, в которых находится большинство известных мутаций.

Программами SIFT и PolyPhen2 мутация L94V была оценена как толерантная, а G(-12)X – как повреждающая. Суммарная частота встречаемости мутаций в гене GBA у российских пациентов с БП составила 18% (5% для контрольной группы). Результаты представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ двух групп пациентов – с найденными мутациями в гене GBA и без них – не выявил заметных различий. Обе группы не отличались друг от друга по основным демографически характеристикам.

Проведенное сравнение фенотипов у носителей различных мутаций в гене GBA (N370S, L444P, E326K и T369M) выявило некоторые особенности в каждой из групп (таблица 2). По возрасту начала заболевания отмечалась тенденция к более раннему началу БП в группе с мутацией L444P и к более позднему – у носителей мутации T369M, хотя различие статистически не значимо. Семейные случаи заболевания наблюдались с большей частотой в группе с мутацией E326K. В группе L444P чаще встречалась акинетико-ригидная форма с гипокинезией в виде первого симптома, тогда как в группе T369M – дрожательная форма с дрожательным гиперкинезом руки или ноги в качестве первой жалобы ($p=0,017$, критерий хи-квадрат). С полученными различиями согласуется и распределение по темпу прогрессирования заболевания: у пациентов с мутацией T369M чаще наблюдалось медленное прогрессирование, которое обычно характерно для дрожательной формы БП. По тяжести заболевания группы статистически значимо не различались.

В группу с выявленными мутациями вошли два случая, у которых были обнаружены по 2 мутации в гене GBA. Первый случай – компаунд-гетерозиготное но-

Таблица 1

Выявленные мутации в гене GBA при БП

Мутации в гене GBA	Экзон	Пациенты с БП, n (%)	Контроль, n (%)	P	Относительный риск	95% доверительный интервал
L444P	10	8 (1,9%)	1 (0,25%)	0,02	7,6	0,94 – 60,67
N370S	9	10 (2,4%)	1 (0,25%)	0,01	9,5	1,21 – 74,09
L444P+N370S		18 (4,3%)	2 (0,5%)	0,0006	8,59	1,99 – 37,13
E326K	8	9 (4,7%)	5 (2,5%)	0,26	1,87	0,62 – 5,62
T369M	8	13 (6,8%)	3 (1,5%)	0,01	3,69	1,2 – 11,31
E388K	9	1 (0,5%)	0			
R496H	11	1 (0,5%)	0			
G(-12)X^a	2	1 (0,5%)	0			
L94V^a	4	1 (0,5%)	0			
		Σ17,8%	Σ 5%			

Примечания: а – ранее не описанные мутации.

Для разных мутаций число обследованных лиц различное (см. в тексте)

сительство мутаций L444P и E326K (у двоих детей пациентки выявлено носительство только L444P). Клиническая картина характеризовалась началом в 39 лет, достаточно быстрым развитием заболевания с изменения походки и общей скованности, с последующим присоединением дрожания (D<S), появлением моторных флюктуаций и выраженных лекарственных дискинезий даже на минимальных дозах леводопа-содержащих препаратов, развитием признаков вегетативной недостаточности, галлюцинаций и умеренных когнитивных нарушений. Спустя 15 лет от начала заболевания имела место тяжелая инвалидизация (на настоящий момент больная сама себя не обслуживает, нуждается в постоянном уходе). Второй случай – выявлено сочетанное носительство мутаций E326K и T369M. Наблюдалось достаточно типичное развитие заболевания с началом в 57 лет (возраст на момент осмотра 60 лет) с неловкости и, позднее, дрожания в правой ноге и руке, с умеренным темпом прогрессирования, хорошим ответом на леводопа-терапию и отягощенным семейным анамнезом: из 5 sibсов у одной сестры наблюдалось дрожание руки, у другой сестры – дрожание руки и головы.

У одного из носителей мутации E326K наблюдалась трансформация клинической картины заболевания – из эссенциального тремора в БП. У этой пациентки 59 лет болезнь манифестировала в возрасте 20 лет с дрожания обеих рук, фенотипически она расценивалась как эссенциальный тремор, однако в последние 3 года появились односторонняя гипокинезия и ригидность, гиперэхогенность черной

Таблица 2
Сопоставление фенотипов БП у носителей различных мутаций в гене *GBA*

Мутация	N370S	L444P	E326K [#]	T369M
Количество пациентов	10	8	9	13
Пол, м/ж	6/4	3/5	4/5	7/6
Возраст, лет	59 ± 8	52 ± 9	58 ± 9	58 ± 12
Возраст начала БП, лет	53 ± 9	46 ± 8	46 ± 13	53 ± 13
Раннее начало, %	50%	50%	44%	38%
Семейные случаи, %	40%	13%	44%	31%
Форма БП, акинетико-ригидная/смешанная/дрожательная (акинетико-ригидная, %)	2/8/0 (20%)	3/5/0 (38%)*	1/6/2 (11%)	0/13/0 (0%)*
Первый симптом БП, гипокинезия/тремор (гипокинезия %)	4/6 (40%)	5/3 (63%)	5/4 (56%)	4/9 (31%)
Прогрессирование, медленное/умеренное/быстрое (медл., %)	2/8/0 (20%)	2/4/2 (25%)	2/6/1 (22%)	5/8/0 (39%)
Стадия по шкале Hoehn-Yahr	2,4 ± 0,6	2,5 ± 1,0	2,9 ± 0,6	2,3 ± 0,7

Примечание: [#]в группу E326K вошли 2 пациента с сочетанием мутаций L444P/E326K и T369M/E326K, они же были включены в две соответствующие группы L444P и T369M. *p=0,017.

субстанции не обнаружена. Дрожание рук отмечалось также у дочери пациентки, у которой было выявлено носительство той же мутации.

Нами также был выявлен один случай гомозиготного носительства мутации T369M, но клиническая картина при этом не отличалась от классической БП (дебют в 57 лет, постепенное развитие смешанной формы БП, без отягощенного семейного анамнеза).

У пациентки с мутацией R496H, 70 лет, на протяжении последних 30 лет наблюдалось медленное развитие клинической картины эссенциального тремора с постурально-кинетическим тремором рук и ног; в последние 5 лет присоединились умеренный тремор покоя в руках и ногах и общая гипокинезия с акцентом слева. При транскраниальной сонографии гиперэхогенность слева не превышала порогового значения (13 мм²). Семейный анамнез не отягощен. Учитывая асимметричное развитие гипокинезии и присоединение тремора покоя, клиническая картина была расценена как «переходная» форма – трансформация эссенциального тремора в БП.

У носителей мутаций E388K, G(-12)X и L94V каких-либо особенностей клинической картины выявлено не было, семейный анамнез отрицательный.

Один из пациентов с мажорной мутацией N370S дал информированное согласие на дальнейшие исследования, связанные с получением культуры специализированных нейронов с помощью клеточного репрограммирования. У этого пациента нами была взята биопсия кожи и получена первичная культура фибробластов. Далее нами было проведено клеточное репрограммирование с помощью вирусного вектора Sendai (CytoTune®-iPS 2.0 Sendai Reprogramming Kit, Invitrogen), основное преимущество которого заключается в том, что он не встраивает свой геном в ДНК человека («неинтегрирующий» вектор). Полученные в результате репрограммирования индуцированные плюрипотентные стволовые клетки на следующем этапе работы успешно дифференцированы в нейральном направлении.

Обсуждение

Частота встречаемости мутаций в гене GBA у больных с БП в российской популяции оказалась выше, чем в других генах паркинсонизма, что характерно также и для других изученных популяций. Мажорные мутации N370S и L444P в нашей выборке больных с БП встречались с частотой 4,3%, а в контрольной группе – 0,5%. Так же как в некоторых европейских популяциях, высокую ассоциацию с БП показали мутации E326K и T369M: 11,5% у больных БП и 4% в контрольной группе. В основном найденные мутации располагались в экзонах 8–11, однако две новые мутации, выявленные нами вне этой области, подтверждают необходимость секвенировать ген полностью. Клинико-генетические сопоставления показали, что при разных мутациях GBA могут быть свои фенотипические особенности, которые зависят, по-видимому, от тяжести мутации: например, при одних мутациях (L444P) отмечается более тяжелое течение, при других (T369M) – более мягкое по сравнению с остальными. При сочетании нескольких мутаций в гене GBA клиническая картина также зависит от патогенности мутаций.

Интересно отметить, что в двух случаях (больные с мутациями R496H и E326K) наблюдался фенотип ЭТ, предшествующий переходу в БП. Нельзя исключить, что среди пациентов с синдромом «ЭТ–БП» возможна большая частота встречаемости мутаций в гене GBA, что заслуживает дальнейшего изучения.

Проведенный нами мутационный скрининг больных с БП российской популяции с применением полного секвенирования кодирующей области гена GBA показал высокую значимость этого гена как фактора риска развития БП. С учетом большого числа выявляемых мутаций и пациентов-носителей данный ген может быть удобной основой для изучения различных экспериментальных аспектов первичного паркинсонизма. Исходя из этого, нами была взята биопсия кожи и получена культура фибробластов от пациента с БП – носителя мутации N370S, после чего полученные индуцированные плюрипотентные стволовые клетки были успешно дифференцированы в нейральном направлении. На следующем этапе работы эта уникальная клеточная биоматрица будет использована нами в качестве экспериментальной тестовой системы, позволяющей оценивать те или иные лекарственные соединения (нейропротекторы и др.) у конкретного пациента, что позволяет говорить о выходе на новый уровень персонализированной неврологии.

Благодарность: Исследование поддержано грантом РФФ (№ 14-15-01047).

Литература

1. Lwin A., Orvisky E., Goker-Alpan O. et al. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol. Genet. Metab.* 2004; 81: 70-73.
2. Sidransky E., Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 986-998
3. Swan M., Saunders-Pullman R. The association between beta-glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13: 368.
4. Hruska K.S., LaMarca M.E., Scott C.R., Sidransky E. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum. Mutat.* 2008; 29: 567-583.
5. Liu J., Zhang H-X. Significant study of population stratification, sensitivity analysis and trim and fill analyses on GBA mutation and Parkinson's disease. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 165B: 96-102.
6. Winder-Rhodes S.E., Evans J.R., Ban M. et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain* 2013; 136: 392-399.
7. Mitsui J., Mizuta I., Toyoda A. et al. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 571-576.
8. Bras J., Paisan-Ruiz C., Guerreiro R. et al. Complete screening for glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease patients from Portugal. *Neurobiol. Aging* 2009; 30: 1515–1517.
9. Pankratz N., Beecham G.W., DeStefano A.L. et al. Meta-analysis of Parkinsons disease identification of a novel locus, RIT2. *Ann. Neurol.* 2012; 71: 370-384.



10. Duran R., Mencacci N.E., Angeli A.V. et al. The Glucocerebrosidase E326K variant predisposes to Parkinson's disease, but does not cause Gaucher's disease. *Mov. Disord.* 2013; 28: 232-236.
11. Horowitz M., Pasmanik-Chor M., Ron I., Kolodny E.H. The enigma of the E326K mutation in acid β -glucocerebrosidase. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 104: 35-38.
12. Setor-Salvia N., Pagonabarraga J., Houlden H. et al. Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Mov. Disord.* 2012; 27: 393-399.



РЕДКИЕ ФОРМЫ ДИСТОНИИ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Тимербаева С.Л., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.
Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Дистония относится к болезням движений и примыкает к группе нейродегенераций, клинически она характеризуется неритмичными, как правило, медленными, вращательными насильственными движениями в различных частях тела, вычурными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз [2,3]. Описано множество форм дистонии, включая первичные (идиопатические) и вторичные (симптоматические) дистонии. Первичная дистония объединяет все формы, при которых дистония присутствует в качестве единственного симптома заболевания (иногда – в сочетании с тремором); при этом отсутствуют лабораторные изменения и какие-либо признаки патологии при нейровизуализационных исследованиях (в стандартных режимах КТ и МРТ) [4]. Вторичные(симптоматические) дистонии включают гетерогенную группу синдромов с различными основными причинами гиперкинеза [9]. Именно этиологический критерий лег в основу общепринятой классификации дистоний, рекомендованной Европейской федерацией неврологических сообществ в 2011 г. [8].

Дистония встречается во всем мире и занимает третье место по распространенности среди двигательных расстройств – 16,43 на 100 тыс. населения [31]. В развитии дистонии важное значение имеют нейромедиаторные системы (дофаминергическая, холинергическая, серотонинергическая, ГАМКергическая и др.) и нейрофизиологические взаимодействия различных отделов мозга – базальных ганглиев, таламуса, ствола мозга, теменной коры, мозжечка [2].

Генетика играет значительную роль в развитии различных – и в первую очередь первичных – форм дистонии. К настоящему моменту описано более 20 форм дистонии с четким менделевским наследованием [4].

ДYT1. На долю формы дистонии DYT1 приходится от 50% до 80–90% случаев генерализованной дистонии с ранним началом в различных этнических группах [14]. Публиковавшиеся ранее работы отечественных авторов с изучением частоты данной формы [30] показывают сопоставимость этих показателей с данными северо-американских исследований [15]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, средний возраст

начала составляет 13 лет. В подавляющем большинстве случаев заболевание начинается с руки или ноги и более чем у половины больных развивается в мультифокальные или генерализованные формы в течение 3–5 лет; краниальная мускулатура вовлекается у 15–20% пациентов [27]. Практически все описанные до сих пор в мире многочисленные случаи *DYT1* обусловлены одной и той же мутацией – делецией трех нуклеотидов (delGAG) в гене *TOR1A* на хромосоме 9q32-q34, результатом чего является утрата остатка глутаминовой кислоты на С-конце белка торсин А. Этот белок состоит из остатков 332 аминокислот и экспрессируется во многих тканях организма человека. Высокое содержание мРНК торсина А и самого белка отмечено в допаминергических нейронах компактной части черной субстанции, что говорит о важности торсина А для функционирования базальных ганглиев, а так же в коре больших полушарий, стриатуме, таламусе, гиппокампе, мозжечке, среднем мозге, мосте и спинном мозге [10, 22, 27].

Торсин А – член семейства AAA+ протеинов, которые являются шаперонами и АТФ-связывающими белками, выполняющими множество функций, являясь компонентами цитоскелета и ядерной мембраны; AAA+ протеины вовлечены в процессы секреции и синаптической передачи везикул [17]. Также известно, что белки этого семейства участвуют в процессах фолдинга и деградации белков, репликации ДНК и образовании клеточных органелл [24, 32].

Многочисленные работы по исследованию соотношений мутаций *DYT1* и морфологических изменений вещества головного мозга не выявили значимых закономерностей; одно исследование демонстрирует возможность расценивать эту форму дистонии как заболевание, связанное с нарушением нативной конформационной структуры торсина А [23]. Подобные публикации позволяют взглянуть на проблему первичных дистоний сквозь призму теории конформационных болезней мозга [1].

Поиск мутации delGAG в гене *DYT1* (*TOR1A*) с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени был выполнен нами у 138 пациентов [5]. Возраст дебюта заболевания в обследованной группе варьировал от 3 до 62 лет и у большинства пациентов (115 обследованных) соответствовал критериям дистонии с ранним (до 40 лет) началом. Исследуемая мутация была обнаружена у 17 (23,46%) пациентов. В этой подгруппе возраст начала заболевания составил от 5 до 46 лет, в среднем 12,7 лет. Сегментарная форма была отмечена у 10 пациентов (58,8%), генерализованная форма – у 5 (29,4%) пациентов и фокальная форма – у 2 (11,8%). Еще в 4 семьях были выявлены здоровые носители мутантного гена (в 3 случаях – отцы и в одном случае – мать пробанда); в целом это подтверждает современные данные об относительно невысокой пенетрантности мутантного гена. Вышеописанное распределение как по возрастным, так и по анатомическим критериям в целом соответствует среднепопуляционным закономерностям, отмеченным в работах зарубежных исследователей [12, 14].

Таким образом, в редких случаях мутация delGAG может обуславливать фокальные фенотипы первичной дистонии (в дополнение к более типичным генерализованным и сегментарным фенотипам).

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TOR1A*, изученных у больных восточнославянского и западноевропейского происхождения, приводит к неоднозначным выводам об их взаимосвязях с фенотипами дистонии, гендерными различиями, семейным

анамнезом и другими клиническими характеристиками [20]. Нами исследована ДНК 254 российской пациентов с первичной фокальной и сегментарной дистонией позднего возраста, вовлекающей мышцы лица, шеи, гортани, и руки: проведен молекулярно-генетический анализе двух ОНП гена *TOR1A*: 191G/T (rs1182) и MtDel (gdel, rs3842225) в 3'-нетранслируемой области гена [6]. Исследование не показало статистически значимых связей аллельных частот ОНП rs1182 и rs3842225 у больных восточнославянского и неславянского происхождения ни с фенотипами дистонии, ни с гендерными показателями, ни с семейным анамнезом и рядом других клинических характеристик, однако продемонстрировало ассоциацию минорных аллелей двух изученных ОНП гена *TOR1A* с возрастом дебюта заболевания. В частности, стратификация больных по возрасту начала заболевания (≤ 30 лет и > 30 лет) выявила у больных славянского происхождения с более ранним дебютом статистически значимое преобладание частоты del-аллеля rs3842225 (36,96% против 21,39% в группе с поздним дебютом, $p=0,002$), а также преобладание T-аллеля rs1182 (36,96% против 21,69%, $p=0,003$).

Ранее значимая связь полиморфизма rs1182 с возрастом манифестации дистонии у пациентов центральноевропейской популяции была выявлена Камп и соавторами в 2007 г. [21]. Редкий аллель rs1801968 в четвертом экзоне гена *TOR1A* снижает риск развития симптомов дистонии в десять раз (до 3%) при наличии GAG-делеции во втором аллеле [21]. В большой североамериканской когорте с фокальной и сегментарной дистонией (263 пациента) была показана значимая ассоциация болезни с ОНП rs3842225 [29]. Более поздние исследования подтверждают эти данные: метаанализ 8 исследований продемонстрировал ассоциацию фокальной дистонии с *TOR1A*-rs1801968 [19]. Однако в китайском исследовании, включавшем 291 пациента и группу контроля из 294 здоровых добровольцев, не обнаружило четких корреляций ОНП rs1182 с фенотипическими вариантами дистонии, семейным анамнезом и возрастом дебюта заболевания [15]. Полученные данные, по мнению исследователей, свидетельствуют в первую очередь о больших различиях генетических особенностей исследуемой патологии в различных популяциях и невозможности реплицировать выявленные в азиатской популяции взаимосвязи на европейские и североамериканские группы больных. Все это требует дальнейшего изучения вопроса на более крупных когортах пациентов [15, 19].

DRD5. Исследование роли ОНП в формировании фенотипических вариантов дистоний (особенно фокальных и сегментарных дистоний позднего возраста) в последние годы распространяется и на другие кандидатные гены. Один из них – ген дофаминового рецептора *DRD5*. Наше поисковое исследование было направлено на изучение ассоциации между данным геном и фокальной/сегментарной дистонией у российских пациентов [7]. Исследованы образцы ДНК 270 пациентов: проводился молекулярно-генетический анализ микросателлитного полиморфизма (CT/GT/GA)_n, локализованного в 5'-нетранслируемой области гена дофаминового рецептора *DYT5*. Продукт гена – фермент ГТФ-циклогидролаза-1, который участвует в первом этапе биологического цикла тетрагидробиоптерина, основного кофактора тирозингидроксилазы, синтезирующей дофамин. В группе больных-славян ($n=233$) было выявлено преобладание аллеля 3 (9,87% против 5,79% в контроле, $p=0,035$ по критерию хи-квадрат, метод максимального правдоподобия), тогда как в группе контроля преобладал аллель 8 (7,93% против 4,51% у больных дистонией, $p=0,046$, критерий хи-квадрат). Выявленная статистическая тенденция подтвердилась и при стратификации

пациентов по гендерному признаку. У больных дистонией неславянского происхождения выявлено преобладание аллеля 2 при фокальной дистонии (5,0%, $p=0,035$, точный критерий Фишера), блефароспазме (7,5%, $p=0,014$) и дистонии, вовлекающей мышцы лица (5,6%, $p=0,028$, точный критерий Фишера) при отсутствии данного аллеля в контроле. Полученные данные указывают на роль гена *DRD5* в формировании риска и модификации клинического фенотипа фокальной и сегментарной дистонии.

THAP1 (DYT6). Более редкая форма дистонии DYT6 (аутосомно-доминантная дистония с ранним началом), по разным оценкам, составляет от 1% до 25% всех случаев первичной дистонии с ранним началом [12, 16, 25]. Обширное когортное исследование, включавшее выборку из 455 пациентов, проводилось в Голландии и определило частоту встречаемости дистонии DYT6 в этой популяции как 13,6% (4,5% в подгруппе с ранним началом) [18]. Пенетрантность гена – 60%. Фенотип характеризуется ранним началом (в среднем – 16 лет); наиболее часто первоначально вовлекается рука (50%), затем следует вовлечение краниальной (25%) или цервикальной (25%) мускулатуры с тенденцией к генерализации или мультифокальному распространению более чем в половине случаев [26]. Дисфония и дизартрия у 65% больных являются дополнительным инвалидизирующим фактором. Причина заболевания – мутации в гене *THAP1* на хромосоме 8p21-q22. Ген *THAP1* состоит из трех экзонов и кодирует домен Thanatos-ассоциированного белка, включая собственно апоптоз-ассоциированный белок 1 (THAP1) [33]. Описано 62 различные мутации: преобладают миссенс-мутации (64,9%) и малые делеции вне рамки считывания (19,3%), хотя описаны и другие типы мутаций (7% – нонсенс, 3,5% – мутации внутри рамки считывания, 1,8% – инсерции вне рамки считывания, 3,5% – комплексные мутации) [11]. Могут затрагиваться все три экзона. Четкая корреляция генотип-фенотип до настоящего времени не описана [11, 33]. Белок THAP1 состоит из 213 аминокислотных остатков и рассматривается как ядерный проапоптотический фактор, ассоциированный с ядерными тельцами промиелоцитарной лейкемии (PMLNBs). Описано взаимодействие THAP1 с белками DAXX (*adeath-domain-associated protein*; участвует в индукции апоптоза, процессах старения клетки, подавлении пролиферации, поддержании стабильности генома и противовирусной активности) и PAR-4 (*prostateapoptosisresponseprotein 4*; проапоптотический белок, действующий как регулятор транскрипции; индукция PAR-4 ассоциирована с нейрональной гибелью при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и БАС) [11]. Существуют данные о связи дистонии типа DYT1 с дистонией типа DYT6. Ген THAP1 кодирует транскрипционный фактор, отвечающий за регуляцию экспрессии гена TOR1A. Аллель дикого типа THAP1 подавляет экспрессию TOR1A, в то время как мутантный аллель приводит к снижению этой репрессии [11]. Эти наблюдения могут говорить в пользу того факта, что дизрегуляция транскрипции так же может быть причиной дистонии.

Анализ группы DYT1-отрицательных пациентов с идиопатической дистонией (98 образцов ДНК) выявил первый в нашей стране случай DYT6 – пациента с мутацией T142A в гене *THAP1*. Эта мутация ранее была описана группой исследователей как ассоциированная с фокальной ларингеальной дистонией с поздним началом [28]. В нашем наблюдении больная с мутацией T142A в гене *THAP1*, 28 лет, страдала фокальной формой цервикальной дистонии (левосторонний латероретроколлиз); начало заболевания острое, после перенесенного стресса. В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии

(миорелаксанты, М-холинолитики, бензодиазепины) была начата терапия препаратами ботулинотоксина типа А, что позволило добиться уменьшения выраженности дистонического гиперкинеза. Следует отметить, что цервикальная дистония не является наиболее типичной локализацией среди больных с DYT6-дистонией, и отмечается только в четверти всех случаев этой моногенной формы.

На основании собранных данных и оценке клинико-генетических сопоставлений, можно говорить о том, что популяционная структура первичной дистонии с ранним началом в славянской популяции в целом соответствует показателям, характерным для описанных ранее групп пациентов [13, 26]. Важность проведения медико-генетического консультирования у пациентов с первичной дистонией еще раз подчеркивает факт невысокой эффективности консервативной лекарственной терапии и все большее значение, которое в последние годы приобретают методы оперативного лечения.

Благодарность: Исследование поддержано грантом РФФИ (№ 13-04-01718а).

Литература

1. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
4. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2013; 2: 55-62.
5. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамычева Н.Ю. и др. Анализ редких форм экстрапирамидной патологии в славянской популяции на примере дистонии с ранним началом. Здравоохранение Таджикистана 2014.
6. Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Реброва О.Ю. Молекулярно-генетическое исследование фокальной/сегментарной первичной дистонии в России. Сообщение I: анализ ассоциаций с геном *TOR1A*. Мед. генетика. 2012; 10: 24-29.
7. Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Реброва О.Ю. Молекулярно-генетическое исследование фокальной/сегментарной первичной дистонии в России. Сообщение II: анализ ассоциаций с геном *DRD5*. Мед. генетика. 2012; 10: 30-35.
8. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 5-18.
9. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. Mov. Disord. 2013; 28: 863-873.
10. Augood S.J. et al. Expression of the early-onset torsion dystonia gene (DYT1) in human brain. Annals of neurology 1998; 43 (5): 669-673.
11. Blanchard A., Ea V., Roubertie A. et al. DYT6 Dystonia: Review of the literature and creation of the UMD locus-specific database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. Hum. Mutat. 2011; 32: 1213-1224.
12. Bonetti M., Barzaghi C., Brancati F. et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Italy. Mov. Disord. 2009; 24: 2424-2427.

13. Bressman S.B. Genetics of dystonia: an overview. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007; 13: 347-355.
14. Bressman S.B., de Leon D., Kramer P.L. et al. Dystonia in Ashkenazi Jews: clinical characterization of a founder mutation. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 771-777.
15. Chen Y., Chen K., Burgunder J.M. et al. Association of rs1182 polymorphism of the DYT1 gene with primary dystonia in Chinese population. *J. Neurol. Sci.* 2012; 323: 228-231.
16. Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 416-418.
17. Granata A., Warner T.T. The role of torsin A in dystonia. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 81-87.
18. Groen J.L., Ritz K., Contarino M.F. et al. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2420-2427.
19. Groen J.L., Ritz K., Tanck M.W. et al. Is TOR1A a risk factor in adult-onset primary torsion dystonia? *Mov. Disord.* 2013; 28: 827-831.
20. Hague S., Klaffke S., Clarimon J. et al. Lack of association with TorsinA haplotype in German patients with sporadic dystonia. *Neurology* 2006; 66: 951-952.
21. Kamm C., Fischer H., Garavaglia B. et al. Susceptibility to DYT1 Dystonia in European Patients is Modified by the D216H Polymorphism. *Neurology* 2008; 70: 2261-2262.
22. Konakova M. et al. Cellular distribution of torsin A and torsin B in normal human brain. *Archives of neurology* 2001; 58 (6): 921.
23. McNaught K.S., Kapustin A., Jackson T. et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 540-547.
24. Neuwald A.F. et al. AAA+: A class of chaperone-like ATPases associated with the assembly, operation, and disassembly of protein complexes. *Genome research* 1999; 9(1): 27-43.
25. Ozelius L.J., Bressman S.B. THAP1: role in focal dystonia? *Neurology* 2010; 74: 192-193.
26. Ozelius L.J., Lubarr N., Bressman S.B. Milestones in dystonia. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1106-1126.
27. Rostasy K. et al. TorsinA protein and neuropathology in early onset generalized dystonia with GAG deletion. *Neurobiology of disease* 2003; 12(1): 11-24.
28. Sengel C., Gavarini S., Sharma N. et al. Dimerization of the DYT6 dystonia protein, THAP1, requires residues within the coiled-coil domain. *J. Neurochem.* 2011; 118: 1087-1100.
29. Sharma N., Franco R.A., Kuster J.K. et al. Genetic evidence for an association of the TOR1A locus with segmental/focal dystonia. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2183-2187.
30. Slominsky P.A., Markova E.D., Shadrina M.I. et al. A common 3-bp deletion in the DYT1 gene in Russian families with early-onset torsion dystonia. *Hum. Mutat.* 1999; 14: 269.
31. Steeves T.D et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1789-1796.
32. Valev R.D. AAA+ proteins lords of the ring. *The Journal of cell biology* 2000; 150(1): p. F13-F20.
33. Xiromerisiou G., Houlden H., Scarmeas N. et al. THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype-phenotype correlations. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1290-12994.

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ ТАУ БЕЛКА (τ -5) В АКСОНАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

*Лекомцева Е.В. *, Горбач Т.В. **, Губина-Вакулик Г.И. ***

*ГУ Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,

**Харьковский национальный медицинский университет,

Харьков, Украина

Lekomtseval@yandex.ru

Введение

Сложной и очень актуальной проблемой практической психоневрологии является ранняя диагностика аксонального повреждения головного мозга (АПГМ) с верификацией этио-патогенетических данных. Определение в крови антител или других биомаркеров поражения структур нейронных мембран позволяет решить проблему своевременной и адекватной диагностики АПГМ, дает возможность продолжить поиск новых терапевтических путей. АПГМ является отличительной клинико-патологической чертой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и связано с диффузным повреждением вследствие разрыва аксона и выхода аксоплазмы в спинномозговую жидкость в первые часы и сутки после ЧМТ. Показано, что на протяжении 6-12 часов после ЧМТ [1] или после повреждения головного мозга инфекционно-воспалительного генеза [2] наблюдается дезорганизация нейрофиламентного скелета и мембраны аксонов с последующим нарушением аксоплазматического тока. Одним из клинических условий, ассоциированным с аксональным повреждением, также является и аутоиммунный демиелинизирующий процесс [5].

В экспериментальных работах показано, что тепловой белок необходимый для создания микротрубочек цитоскелета нейрона был идентифицирован [3] и обозначен как тау (τ) протеин (Tau protein), который принимает участие в стабилизации преимущественно аксональных микротьюбул и проведении потенциала действия [4, 6], тау регулирует их образование и служит для проведения информации из одной ее части в другую. В неполимеризованных условиях тау представляет собой от 6S димера до 36S кольцевых структур, которые вовлечены как промежуточные

медиаторы в процесс формирования тубулина. Уникальная возможность тау восстанавливать нормальные свойства микротьюбульной агрегации *in vitro* делают его одним из важнейших регуляторов формирования и создания микротьюбул.

Роль теплового белка тау в механизмах диффузного аксонального повреждения при рассеянном склерозе (РС) и нейродегенерации на сегодняшний день до конца не изучена. Определение особенностей содержания тау- τ у больных РС позволит расширить представления о нейропатохимии этого заболевания, повысить качество диагностики и даст возможность продолжить поиск новых терапевтических путей лечения РС.

В данном исследовании сопоставлялось содержание теплового белка тау- τ в сыворотке крови больных РС с результатами исследования пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Испытуемые и методы

В основу работы положены результаты обследования 50 больных РС, которые находились на лечении в отделении РС и нейроинфекций ГУ Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМНУ в возрасте от 19 до 54 лет (средний возраст обследованных больных – $35,023 \pm 9,051$ лет) - основная клиническая I группа. Из них 18 мужчин (36 %) в возрасте от 24 до 51 лет (средний возраст составляет $31,58 \pm 8,49$ лет) и 32 женщины (64 %) (средний возраст – $36,03 \pm 9,02$ лет). Группа неврологического сравнения (II группа) была сформирована из 26 пациентов с нейродегенеративной патологией и с разной степенью выраженности когнитивных расстройств: болезнь Альцгеймера ($n=11$), сосудистая деменция ($n=8$), первично-генерализованная фармакорезистентная эпилепсия ($n=5$), болезнь Паркинсона акинетико-ригидная форма с синдромом БАС ($n=2$), кортико-базальная дегенерация ($n=1$). Средний возраст пациентов II группы составил $65,72 \pm 12,67$ лет. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц: женщины в возрасте от 22 до 35 лет с благоприятной наследственностью и отсутствием неврологической и соматической патологии.

Для определения содержания тау в сыворотке крови человека был использован иммунофлуоресцентный метод, основанный на конкурентном связывании моноклональных антител, которые специфичны к двум разными эпитопам IgG и IgM тау белка (модифицированный метод Zemlan F., 2003). Образцы инкубировали с первичными моноклональными антителами, в присутствии вторичных антител, меченных флуоресцентом. Отмывка фиксированных и несвязанных комплексов, производилась концентратом фосфатно-солевого буферного раствора с твином. В исследовании были использованы мышинные антитела IgG (γ -chain specific) FITC конъюгированные (Affinity isolated antigen specific antibodies) и моноклональные анти- τ (Tau) антитела Clone TAU-5, Mouse Ascites Fluid (SIGMA, США). Оценка результатов флуоресцентного свечения проводилась с применением микроскопа «Olympus» BX41 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 600$: коэффициент поглощения, Zeissus – 135, расчет оптической плотности в условных единицах производился с применением десятичного логарифма ($D = \text{Log}_{10} F_{\text{tau}}/F_0$).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования и статистической обработки данных по содержанию тау протеина у всех обследованных лиц представлены в таблице, из которой видно, что содержание тау повышено у больных РС как при сравнении со здоровыми людьми из группы контроля, так и при сравнении с больными с нейродегенерацией.

Наше исследование показало, что концентрация тау в сыворотке крови достоверно повышена: у больных с РС по сравнению со здоровым контролем на 0,971 усл. ед. оптической плотности (OD) ($p < 0,01$) и на 0,661 OD – по сравнению с нейродегенерацией ($p < 0,01$). Анализ степеней отклонения от контрольных значений (t -критерий) уровня тау- τ выявил, что наблюдаемая разница между показателями была достаточно выражена ($t=1,2$ и $t=2,9$, соответственно для I и II групп). Таким образом, как у больных с нейродегенеративной патологией, так и у больных РС отмечается достоверное повышение уровня тау протеина в сыворотке крови.

Вопрос о содержании тепловых белков цитоскелета нейрона в сыворотке крови является принципиально важным с точки зрения патогенеза и дифференциальной диагностики. У больных с аутоиммунной патологией высокий уровень тау в крови может отражать степень выраженности воспалительных изменений в нервной системе, которые вызваны повреждением нейромембраны и нейрофиламентного скелета клетки, что и сопровождается дальнейшим повышением концентрации тау в крови и спинномозговой жидкости. Анализ данных иммунофлюоресцентного свечения распределения тау плотности, показал, что у больных с I гр., что у больных встречаются разные плотности распределения депозитов тау протеина: однородное и фрагментарное. Результаты проведенного исследования делают целесообразным, интересным и нужным дальнейшее изучение содержания тау протеина в сыворотке крови больных РС и изучение состояния маркеров аксонального повреждения головного мозга при РС и других аутоиммунных заболеваниях с определением их прогностической роли в патогенезе и исходе этих заболеваний.

Результаты изучения содержания тау в сыворотке крови в зависимости от характера течения заболевания: отмечаются достоверно более высокие его показатели у больных с вторично-прогредиентным типом течения заболевания по сравнению с ремиттирующим типом ($0,93 \pm 0,03$ и $0,80 \pm 0,01$ OD соответственно, $p < 0,05$). Также имеются достоверные различия в показателях тау у больных с первично-прогредиентным типом течения по сравнению с ремиттирующим типом течения ($0,92 \pm 0,06$

Таблица

Содержание теплового белка тау в сыворотке крови больных с аутоиммунной патологией (I группа), больных с нейродегенеративной патологией (II группа) и контроля (III группа), $D = \log_{10} F_0 / F_1$ оптическая плотность

Показатель	1 клиническая группа, (n=50)	2 клиническая группа, (n=26)	контрольная группа, (n=20)
Тау белок	1,011±16,05*	0,35±0,08	0,04±0,01

* изменения статистически значимы в сравнении с контролем и при сопоставлении с группой неврологического контроля ($p < 0,01$)

и $0,80 \pm 0,01$ OD соответственно, $p < 0,05$). Нет различий в содержании тау протеина в группах с вторично-прогредиентным и первично-прогредиентным типом течения ($0,93 \pm 0,03$ и $0,92 \pm 0,06$ OD соответственно). Представляется весьма важным рассмотреть зависимость содержания тау у больных РС с учетом их инвалидизации по шкале EDSS, ведь остаточный неврологический дефицит в основном обусловлен именно дегенеративным процессом аксональной части нейронов. С увеличением степени инвалидизации отмечается рост показателя тау в крови больных РС. Согласно регрессивной зависимости приращение содержания тау протеина в сыворотке крови на $0,1$ OD сопровождается возрастанием степени инвалидизации пациента на $0,5$ балла по шкале EDSS. В группе со средней степенью тяжести инвалидизации имеются достоверно более высокие цифры тау по сравнению с группой больных РС легкой степени инвалидизации ($0,88 \pm 0,02$ и $0,80 \pm 0,01$ балла соответственно, $p < 0,05$).

Учитывая, что болезнь Альцгеймера является хроническим прогрессирующим заболеванием, поэтому длительность нейродегенеративного заболевания у пациентов II группы становится очень важным фактором. Отмечается тенденция к увеличению количества тау в сыворотке крови с увеличением возраста больных ($p > 0,05$), однако, недостаточность клинического материала не позволила статистически подтвердить эту гипотезу.

Выводы

В работе изложен современный взгляд на проблему диагностики аксонального повреждения головного мозга у больных РС, где особое внимание уделено роли теплового тау (τ) протеина как нового серологического биомаркера диффузного аксонального повреждения. Показано, что у пациентов, страдающих РС, имеет место повышение уровня тау в сыворотке крови ($p < 0,01$) как по сравнению со здоровыми, так и при сравнении с больными с нейродегенеративной патологией. Идентификация тау в крови может служить маркером диффузного аксонального повреждения, которое сопровождает различные типы течения РС. Данное исследование свидетельствует о необходимости продолжения рассматриваемой проблемы.

Литература

1. Bulut M. et al. Tau protein as a serum marker of brain damage in mild traumatic brain injury: Preliminary results // *Advances in Therapy*. - 2006. - № 23 (1). - P. 12-22.
2. Cleveland D., Hwo Y., Kirschner M. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin // *J. Mol. Biol.* - 1977. - V. 116. - P. 207-225.
3. Daniels M. The role of microtubules in the growth and stabilization of nerve fibers // *Ann. Acad. Sci.* - 1975. - V. 253. - P. 535-544.
4. Delacourte A. Tauopathies: recent insights into old diseases // *Folia Neuropathol.* - 2005. - № 43. - P. 244-257.
5. Kapaki E., Paraskevaz G., Michalopoulou M., Kilidireas K. Increased cerebrospinal fluid tau protein in multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 2000. № 43 (4). - P. 228-232.
6. Roder H.M., Hutton M.L. Microtubule-associated protein tau as a therapeutic target in neurodegenerative disease. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2007. №11 (4). P. 435-442.

ИНДУКЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ МЕТГЕМОГЛОБИНА КАК МАРКЕР ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ СТАРЕНИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Маклецова М.Г. *, Рихирева Г.Т. **, Полещук В.В. *,
Федорова Т.Н. *, Иллариошкин¹ С.Н. **

**ФГБУ Научный центр неврологии РАМН*

***ФГБУН Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН*

Москва, Россия

mgm52@bk.ru

Введение

Из средовых факторов риска нейродегенерации одним из основных является окислительный стресс (ОС), характерная особенность которого – нарушение внутриклеточного баланса между активными формами кислорода (АФК) и азота и состоянием тканевой антиоксидантной защиты. Повышение уровня АФК рассматривается как один из ведущих факторов развития нейродегенеративных заболеваний, а также процесса старения [1]. Понимание механизмов ОС, обусловленного накоплением железа в мозге при нейродегенерации, связано с представлением о роли периферического метгемоглобина в механизмах гибели нервной ткани.

Определение содержания метгемоглобина широко используется в клинической практике. В норме содержание метгемоглобина в крови составляет 0,1–2% от общего гемоглобина. В физиологических концентрациях метгемоглобин выполняет защитные функции, обезвреживая цианиды, сероводород, фенол, янтарную, масляную и мышьяковистую кислоты, роданиды и другие вещества, связывая их в комплексные нетоксичные соединения [9, 20]. Он способен выполнять антиоксидантную функцию, участвуя в каталитическом распаде перекиси водорода, являющейся обязательным компонентом в реакциях окислительной деградации гемоглобина и образования вердоглобинов [20].

Превышение содержания метгемоглобина выше физиологической нормы приводит к интоксикации, которую условно разделяют на следующие стадии (по % содержания метгемоглобина от общего гемоглобина): 1 - содержание метгемоглобина в крови ниже 10% (может протекать бессимптомно, в основном, для неё характерно снижение физической работоспособности) [3]; 2 - повышение концентрации метгемоглобина до 20–40% от общего гемоглобина (средняя степень интоксикации) у больных появляется в виде головной боли, головокружения, слабо-

сти, одышки; 3 – при более высоких концентрациях (тяжелая степень) возможно нарушение сознания, развитие выраженной гипоксии с угнетением дыхательного центра [4, 5, 9, 11].

Установлено, что метгемоглобин является одним из основных источников накопления железа, развития ОС и гибели нейронов в определенных структурах мозга при нейродегенеративных заболеваниях. В [19] показано, что при болезни Альцгеймера метгемоглобин является фактором, который вызывает накопление железа и увеличение скорости апоптоза в мозге при нейродегенеративных заболеваниях. Авторы связывают развитие нейродегенеративных процессов в мозге с различиями враспада гемоглобина (Fe^{2+}) в норме и метгемоглобина (Fe^{3+}) при этой патологии. Важно отметить, что механизм развития патологического процесса рассматривается не в отдельно взятой нервной клетке, а в т.н. нейро-васкулярной единице, включающей капилляры мозга, эндотелий, астроциты, глию, нейроны. Оценивая метгемоглобин как индуктор окислительного стресса L.Mohovic и его соавторы предлагают гипотезу о ведущей роли пренатальной гипоксии в нарушении метаболизма метгемоглобина (Fe^{3+}) в развитии процесса ускоренного старения и нейродегенеративных заболеваниях [19].

Для изучения образования метгемоглобина, вызванного ОС, применяются различные подходы. Одним из таких подходов является использование линии животных, для метаболизма которых характерен стационарно высокий уровень АФК, приводящих к ускоренному накоплению старческих признаков и уменьшению продолжительности жизни. Эта уникальная линия животных, выведенная путем близкородственного скрещивания, носит название SAMP1 (SenescenceAcceleratedMice –клон Prone (SAMP) [1, 2]. Характерной особенностью животных этой линии является то, что они нормально развиваются до 4-месячного возраста, после чего наступает стадия ускоренного накопления старческих признаков. Контролем к данной линии является линия SAMR1 (resistant).

В основе этих возрастных изменений лежит нарушение антиоксидантного статуса в организме мышей линии SAMP1. Так у мышей данной линии по сравнению с SAMR1 значительно снижена активность ряда антиоксидантных ферментов в тканях (супероксиддисмутазы, каталазы), а также снижено содержание низкомолекулярных антиоксидантов – карнозина, таурина, глутатиона и др. Мыши с ускоренным темпом старения являются адекватной моделью для изучения нейродегенеративных заболеваний.

Другим подходом для изучения механизмов ОС являются модельные эксперименты *in vitro*. Так как образование метгемоглобина является обратимым процессом и зависит от многих факторов, мы использовали модельные эксперименты с индукцией ОС, вызванной острой гипоксической гипоксией (ОГГ) *in vivo*, в модельных экспериментах *in vitro* - в эритроцитах крови доноров и больных с болезнью Паркинсона (БП) с помощью индуктора ОС акролеина. В настоящее время акролеин, продукт метаболизма полиаминов и окислительной дегградации полиненасыщенных жирных кислот, рассматривается как один из наиболее токсичных альдегидов, резкое увеличение содержания, которого вызывается ОС [10, 16].

Цель данной работы – исследование роли метгемоглобина в формировании ОС при ускоренном старении и нейродегенеративных заболеваниях.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на 8-месячных мышах линий SAMP1 (n=12) и SAMR1 (n=12) – самцы : самки – 50:50%. Животные до эксперимента содержались в условиях SPF-вивария. Все эксперименты проведены с соблюдением регламента работы с экспериментальными животными, утвержденного Международным этическим комитетом [www.nap.edu/book/0309083893/html/R1.html]. Гипоксию создавали в барокамере проточного типа. В течение 1 мин давление в барокамере снижалось до 0,14 атм. Мыши находились в камере до момента остановки дыхания, после чего в течение 1 мин давление поднимали до 1 атм. После 1 ч реабилитации при нормальном давлении животных декапитуировали. Образцы цельной крови сразу после их выделения замораживали в жидком азоте.

В клинико-биохимическое исследование, которое было выполнено на базе Научного центра неврологии РАМН, включены 16 больных с дрожательно-ригидной и дрожательной формами БП (3–4 стадии заболевания по шкале Хён-Яра в модификации Линдвала). Больные находились на базисном лечении леводопасодержащими препаратами (мадопар, наком), дозы которых подбирались индивидуально в зависимости от состояния пациентов и тяжести клинической симптоматики. В качестве контрольной группы были обследованы 12 практически здоровых лиц, соответствующих основной группе по возрасту и полу. Забор крови осуществлялся в первые сутки при поступлении больных в стационар.

Определение содержания метгемоглобина в цельной крови мышей и в эритроцитах пациентов проводили с помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), который оценивали по интенсивности сигнала g-фактора в области 6.0 на радиоспектрометре ER-220D (Bruker) [6]. Содержание метгемоглобина выражали в условных единицах.

Эритроциты выделяли из крови больных общепринятым методом и дважды отмывали физиологическим раствором. Схема эксперимента *in vitro*: 1-контроль, инкубация эритроцитов в течение 1 часа при комнатной температуре; 2 - инкубация эритроцитов с 100 мкМ акролеина 1 час.

. Данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности обнаруженных изменений применяли тесты Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Содержание метгемоглобина в крови мышей линии SAMP1 было ниже на 37% ($p=0,05$), чем у контрольной группы SAMR1. Возникает вопрос: с чем связано более низкое исходное содержание метгемоглобина в крови быстростареющих животных, если предполагается, что метгемоглобин является маркером ОС и, следовательно, он должен отражать сниженный антиоксидантный статус данных животных. Можно предположить, что вследствие высокой смертности животных

в группе SAMP1 в результате естественного отбора остались животные с низким уровнем метгемоглобина.

Однако при воздействии ОГГ в крови мышей линии SAMP1 наблюдалось резкое увеличение содержания метгемоглобина на 62 % ($p=0,05$) по сравнению с исходным, в то время как в крови мышей линии SAMR1 содержание метгемоглобина не менялось. Эти данные свидетельствуют об интенсификации окислительных процессов и развитии ОС у мышей линии SAMP1 после ОГГ в условиях низкой антиоксидантной защиты. Мыши линии SAMP1 были существенно более чувствительны к острой гипоксической гипоксии, чем мыши линии SAMR1. У них быстрее наблюдалась остановка дыхания на высоте через 20 ± 4 с после снижения давления в барокамере, в то время как у мышей SAMR1 – через 50 ± 8 с ($p<0,01$).

Полученные данные позволяют предполагать, что при индукции ОС, вызванной ОГГ, повышенное содержание метгемоглобина можно рассматривать не только как биомаркер ОС, но и как фактор, усугубляющий ОГГ. Хорошо известно, что при высоком содержании метгемоглобина возникает вторичная тканевая (гемическая) гипоксия, следствием которой является нарушение функциональной активности ЦНС, а также энергетической системы и системы детоксикации в клетке. Отсутствие накопления метгемоглобина в крови контрольных мышей (SAMR1) свидетельствует о том, что у них эффективно функционирует антиоксидантная система защиты и компенсаторно-восстановительные реакции организма. Таким образом, повышение содержания метгемоглобина в условиях ОС, индуцированного ОГГ, можно рассматривать в качестве одного из маркеров укоренного старения.

Восстановление избыточных концентраций метгемоглобина в гемоглобин осуществляется в организме с помощью специальных метгемоглобин-восстанавливающих систем [17,21]. Их главным компонентом является никотинамидадениндинуклеотид-Н-цитохром b5-редуктаза (НАДН-Н-метгемоглобин-редуктаза или диафораза-1). Реакция восстановления метгемоглобина двухступенчатая: ферментативное восстановление цитохрома b5 и неферментативное восстановление метгемоглобина. На восстановление с участием НАДН-Н редуктазы приходится около 70–90% метгемоглобина. Эта редуцирующая система состоит из двух ферментов – цитохром b5-редуктазы и цитохрома b5 [15, 21]. Неферментативное восстановление метгемоглобина происходит с участием аскорбиновой кислоты (12–16%) и глутатиона (9–12%). Другой ферментативный путь превращения метгемоглобина в гемоглобин осуществляется с участием фермента никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-метгемоглобинредуктазы (НАДФ-Н-метгемоглобинредуктазы или диафораза-2). Этот фермент физиологически инертен, но может активироваться различными экзогенными акцепторами электронов, например, метиленовым синим рибофлавином [9, 21]. Диафораза-2 выполняет роль резервной ферментативной системы, на ее долю приходится 5-6% восстановленного гемоглобина [5, 11], однако она может восстанавливать большой объем метгемоглобина в гемоглобин.

Развитие метгемоглобинемии наблюдается при поступлении в организм различных окислителей [5, 8, 11], которые подразделяются на прямые и непрямые:

прямые непосредственно окисляют гемоглобин в метгемоглобин, непрямые – восстанавливают O_2 до O_2^- , воду – до H_2O_2 [13]. Образование повышенных концентраций метгемоглобина показано: при интоксикациях, вызванных приемом гидроксиламинома, гидрозинома, нитро- и сульфаниламидных препаратов и др. окислителей, образующих в организме NO; при избыточном ингаляционном применении NO [12,13,14, 18].

Для изучения механизма образования, тестирования новых лекарственных соединений и подбора веществ, обладающих восстановительной способностью по отношению к метгемоглобину, используются модельные опыты *invitro* на донорской крови.

Нами были проведены модельные эксперименты на эритроцитах крови доноров и больных БП. Исходное содержание метгемоглобина, оцениваемое по ЭПР-сигналу, который в эритроцитах больных БП в 3,6 раза ($p=0,001$) превышал его значение в контрольной группе. Инкубация эритроцитов больных БП со 100 мкМ акролеина приводила к увеличению содержания метгемоглобина в 3 раза ($p=0,0001$) по сравнению с исходным уровнем. При инкубации эритроцитов доноров со 100 мкМ акролеина также наблюдалось увеличение содержания метгемоглобина в 5 раз ($p=0,0001$), однако его значения были значительно ниже, чем в эритроцитах больных БП после их инкубации в присутствии аналогичной концентрации акролеина.

Следовательно, инкубация эритроцитов как больных БП, так и здоровых лиц с акролеином индуцировала рост ЭПР-сигнала, отражающего содержание окисленной формы гемоглобина (метгемоглобин). Это усиление было значительно более выражено у больных БП.

Выводы

При индукции ОС, вызванного акролеином, увеличение ЭПР-сигнала, отражающего содержание метгемоглобина, можно рассматривать как биомаркер ОС. Важно отметить, что исходное содержание метгемоглобина в эритроцитах может существенно различаться. Известно, что метгемоглобин может взаимодействовать с леводопа, что вызывает рост активных форм кислорода и способствует ещё большему развитию ОС и побочных эффектов.

Современная нейрехимия ставит задачу поиска индивидуальных маркеров ОС при старении и нейродегенеративных заболеваниях, которые безусловно связаны: с метгемоглобинонемией как фактором, зависящим от окружающей среды (тяжелые металлы, продукты питания с высоким содержанием нитратов и др.); с приемом лекарств с высокой метгемоглобинообразующей способностью (сульфамидные препараты, бензилновакоин и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.А., Юнева М.О., Сорокина Е.В. И ДР. Антиоксидантные системы в тканях мышей линии SAM (senescenceAcceleratedMice), характеризующейся ускоренным процессом старения // Биохимия. – 2001. – 66. – С. 1430-1437.

2. Багиева Г.Х. и др. Моделирование болезни Паркинсона в эксперименте и возможности нейропротекции: В сб.: Структурно-функциональные, нейрохимические и иммунохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга (материалы Всероссийской конференции с международным участием). - М.: Издательство ИКАР. - 2007. - С. 38-43.
3. Гарбуз А.М. Изменение физической работоспособности при бессимптомной метгемоглобинемии: Организм и внешняя среда. - Л. - 1976. - С.54-56.
4. Герман С.В. Метгемоглобинемии: особенности патогенеза и клиники. Клин. Медицина. 1999; (4); 9-12.
5. Курляндский Б.А., Филов В.А. Общая токсикология. - М. - 2002. - 182 с.
6. Рихирева Г.Т., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л. Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. - Ялта-Гурзуф. - 2010. - 2. - С. 62-64.
7. Burgers I., Hammer A., Robertson W. Sulfhemoglobinemia after dermal application of DMCO // J. Toxicol. Clin. Toxicol. - 1997. - 35(5). - P. 504-505.
8. Berlin J., Brodin B., Hilder J.O. Acute dapsone intoxication: A case treated with continuous infusion of methylene blue, forced diuresis, and plasma exchange // J. Toxicol. Clin. Toxicol. - 1985. - 22. - P. 537-540.
9. Curry S.C. Methemoglobinemia // Ann. Emerg. Med. - 1982. - 11 (214). - P. 68-90.
10. Dalle-Donne et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease // Clinical Chemistry. - 2006. - 52(4). - P. 601-623.
11. David C.L. Methemoglobinemia // Crit. Care Med. - 2000. - 4 (28). - P. 958-996.
12. Dotsch I., Demiraksa S., Krats M., Repp R. Comparizon of methylene blue, riboflavin and N- acetylcysteine for the reduction of nitric oxide — induced methemoglobinemia // Crit. Care Med. - 2000. - 28(4). - P. 958-961.
13. Dotsch I., Demirakca S., Hamm R. Extracorporeal circulation increases nitric oxide induced Methemoglobinemia in vivo and in vitro // Crit. Care Med. - 1997. - 25. - P. 1153-1158.
14. Hovenga S., Koenders M.E.F., van der Welf T.S. Methemoglobinemia after inhalation of nitric oxide for treatment of hydrochlorothiazide - induced pulmonary edema // Lancet. - 1996. - 348. - P. 1035-1036.
15. Iuffe E.R., Hultquist D.E. Cytochrome b5 - reductase deficiency and enzymopenic hereditary methemoglobinemia. The Metabolik and Molecular Basis of Inherited Disease. - New York: McIraw - Hill. - 1995. - P. 2267-2280.
16. Luo J., Shi R. Acrolein induces oxidative stress in brain mitochondria // Neurochem Int. - 2005. - 46 (3). - P. 243-252.
17. Mansouri A., Lurie A.A. Concise review: methemoglobinemia // Am. J. Hematol. - 1993. - 42. - P. 7-12.
18. Marrs T.C., Bright I.E., Inns R.H. Methaemoglobin production and reduction by methylene blue and the interaction of methylene blue with sodium nitrite in vivo // Hum. Toxicol. - 1989. - 8. - P. 359-364.
19. Mohorovic L. et. al. Methemoglobinemia-A biomarker and a link to ferric iron accumulation in Alzheimer's disease // Advances in Bioscience and Biotechnology.

- 2014. - Vol.5, No.1. - Article ID:41659,7 pages DOI:10.4236/abb.2014.51003
20. Price D. Methemoglobinemia: Joldfrank's Toxicologi Emergencies. - 5-th ed. – 1994. - P. 1669-1680.
21. Wright R.O., Lewander W.I., Wolf A.D. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology and Clinical Management // Ann. Emerg. Med. – 1999. - 7 (34). – P. 646-656.
Работа поддержана грантами РФФИ № 11-04-01603 и № 14-04-00829.

ИЗМЕНЕНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ АКТИВАЦИИ МОЗГА ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ НА ПРЕКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

*Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Малина Д.Д.,
Щеглова Н.С., Фокин В.Ф., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н.*

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,
Москва, Россия
ponomare@yandex.ru

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ) – ауtosомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим хореическим гиперкинезом, когнитивными и поведенческими расстройствами. В развитии БГ основную роль играет увеличение числа CAG-повторов в экзоне 1 гена гентингтина (*HTT*), локализованного на хромосоме 4 (4p16.3) [39]. Для БГ характерно формирование кодируемых триплетом CAG полиглутаминовых цепей в составе белка гентингтина, что приводит к накоплению содержащих гентингтин амилоидоподобных комплексов в ядре, в аксонах и дендритах нейронов стриатума [3]. Число тринуклеотидных CAG-повторов коррелирует с возрастом начала заболевания и скоростью нарастания клинических расстройств [37, 3].

Гентингтин играет важную роль на ранних стадиях нейрогенеза, участвуя в формировании возбуждающих синаптических связей в нейросетях стриатума и коры [22]. Мутации *HTT* вызывает развитие нейродегенерации преимущественно в неостриатуме, глубоких слоях коры, миндалинах и гиппокампе [21, 33].

Генетическое тестирование позволяет выявлять носителей мутаций *HTT* на преклинической стадии БГ. Для выявления патологического процесса, оценки его развития и эффективности профилактики на преклинической стадии заболевания необходимы биомаркеры, поиску которых посвящено большое количество исследований.

Морфо-функциональные изменения возникают за несколько десятилетий до клинической манифестации БГ. К настоящему времени получены результаты, свидетельствующие об изменениях на преклинической стадии БГ морфологиче-

ских показателей (воксел-ориентированная МРТ морфометрия), церебрального метаболизма, D2 дофаминовых рецепторов и кровотока (ПЭТ, фМРТ), нейропсихологических характеристик, которые могут быть использованы как биомаркеры у носителей мутаций в гене *HTT* [4, 1, 9, 10, 30, 16].

Перспективным методом для оценки дисфункции мозга на доклинической стадии нейродегенеративных заболеваний и, в частности, БГ является количественная ЭЭГ [15, 11, 40, 31, 32, 26]. Метод позволяет интегрально оценить изменения электрической активности больших групп нейронов, отражающие базовые механизмы их взаимодействия. Изменения ЭЭГ у больных БГ характеризуются значимым снижением спектральной мощности альфа-ритма и повышением относительной спектральной мощности бета и дельта-активности [14, 12, 29].

Изменения альфа-активности были найдены в ЭЭГ спокойного бодрствования на преклинической стадии БГ [15], но эти результаты не были подтверждены другими авторами [40], которые обнаружили, что у носителей мутантного *HTT* спектральная мощность альфа- достоверно снижена по сравнению с нормой только при мнестической нагрузке. Наши результаты свидетельствуют о значительном достоверном снижении спектральной мощности на границе тета и альфа- диапазонов (7–8 Гц) и в области низкочастотного альфа-ритма, при этом снижение спектральной мощности в стандартном альфа-диапазоне не было значимым [32]. Эти изменения ЭЭГ коррелировали с числом тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT*, а также с баллом по шкалеотягощенности по заболеванию (БОЗ), который характеризует вероятность клинической манифестации БГ [38].

Параметры ЭЭГ отражают нейрофизиологические процессы, лежащие в основе когнитивных функций [2, 20]. В частности, десинхронизация альфа-ритма связана с процессами активации мозга при когнитивных нагрузках и коррелирует с показателями BOLD-ответа фМРТ [23]. Показано снижение BOLD –ответа на преклинической стадии БГ при выполнении различных когнитивных тестов по сравнению с нормой [41, 27].

Когнитивный тест вербальной беглости (ВБ) показал информативность при БГ для выявления дисфункции фронто-стриатных систем, обеспечивающих исполнительные функции, внимание и вербальную память [18]. Во время когнитивной нагрузки, связанной с тестом ВБ, наблюдается церебральная активация с десинхронизацией альфа-активности, которая у здоровых правойшей преобладает в левом полушарии [5]. Показатели десинхронизации альфа-активности, связанной с выполнением когнитивных тестов и, в частности, теста ВБ, у носителей мутаций в гене *HTT* ранее не исследовались.

Целью настоящей работы являлось исследование паттернов активации мозга при выполнении теста ВБ с помощью анализа десинхронизации частотных составляющих альфа-активности (альфа1, альфа2, альфа3) на преклинической стадии БГ по сравнению с возрастной нормой и оценка зависимости паттернов активации от тяжести мутаций в гене *HTT* и БОЗ.

Методы

Испытуемые

Обследованы 26 носителей мутаций в гене *HTT* (средний возраст 29,2±1,7, из них 9 мужчин и 17 женщин) и 26 здоровых людей неносителей мутаций в гене *HTT* (средний возраст 27,5±1,6 лет, из них 14 мужчин и 12 женщин).

Носители мутаций в гене *HTT* не имели моторных нарушений по шкале UHDRS. При ДНК диагностике у всех этих испытуемых было выявлено наличие мутаций в гене *HTT*, причем число CAG-повторов было больше 37. У них определяли БОЗ по стандартной формуле: Возраст × (Повторы CAG – 35,5). Критериями исключения являлись наличие сопутствующей неврологической или психической патологии, прием медикаментов или наличие моторных проявлений БГ.

У здоровых испытуемых не было родственников с БГ или другими нейродегенеративными заболеваниями. Они проходили неврологическое и психометрическое обследование. Критериями исключения было наличие неврологической или психической патологии, включая сердечно-сосудистые, эндогенные заболевания, эпилепсию, наличие психиатрических или неврологических заболеваний в анамнезе.

Носители мутаций в гене *HTT* и здоровые испытуемые проходили нейропсихологическое обследование, включавшее следующие тесты: мини-тест оценки психического состояния – MiniMentalStateExamination (MMSE) [17], исследование скорости и качества счетных операций в серийном вычитании «от 100 по 7» [24], модифицированный тест запоминания 10 картинок [40], тест вербальной беглости [13], тест ситуационной и личностной тревожности Спилбергера [35]. Достоверных различий по этим психометрическим показателям между группами носителей мутаций в гене *HTT* и нормой не было.

Исследование ЭЭГ

ЭЭГ регистрировали в течении 3 минут в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах на электроэнцефалографе 4217 G (NihonKohden) в 16 стандартных отведениях. С помощью преобразования Фурье обрабатывали фрагменты свободной от артефактов ЭЭГ (100–120с каждый, эпоха анализа 4с) в состоянии спокойного бодрствования и во время выполнения теста ВБ. Оценивали изменения частотных составляющих альфа-активности во время этого когнитивного теста по сравнению с фоном [5].

Статистическая обработка

Оценка параметров ЭЭГ в каждой из групп с помощью теста Wilk–Shapiro показала, что они имели нормальное распределение. Значимость различий между группами носителей мутантного аллеля *HTT* и здоровых испытуемых проводилась с помощью ANOVA в GLM. Различия нейропсихологических показателей анализировали с помощью ANOVA в случаях нормального распределения или тест Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи между показателями ЭЭГ, с одной стороны, и числом повторов CAG в гене *HTT* и БОЗ, с другой стороны, использо-

вали коэффициент корреляции Пирсона. В связи с множественными сравнениями уровень значимости для коэффициентов корреляции устанавливали $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение

У здоровых испытуемых при выполнении теста ВБ происходила десинхронизация альфа-ритма со снижением абсолютной спектральной мощности альфа1- и альфа2-ритма преимущественно в левом полушарии. При этом происходило увеличение межполушарной разности спектральной мощности альфа-ритма.

У носителей мутаций в гене *HTT* десинхронизация альфа-активности была меньше выражена (рис. 1). В этой группе снижение спектральной мощности было достоверным в альфа2-диапазоне, в альфа1-диапазоне достоверные изменения ($p < 0,05$) наблюдались лишь в левой затылочной и теменной областях. Найдены достоверные различия между носителями мутаций в гене *HTT* и нормой по межполушарной асимметрии снижения альфа1-ритма при когнитивной нагрузке. В то время, как в норме снижение мощности альфа1-активности преобладало в центральных и височных отделах левого полушария, у носителей мутаций в гене *HTT* не было межполушарной асимметрии изменений мощности альфа1-активности в этих областях (рис. 1, 2). При когнитивной нагрузке разность спектральной



Рис. 1. Изменения альфа-активности при когнитивной нагрузке (тест ВБ) у носителей мутаций в гене *HTT* на преклинической стадии болезни и в норме. Представлены только достоверные изменения средних по парным разностям автоспектров логарифма мощности ($p < 0,05$)

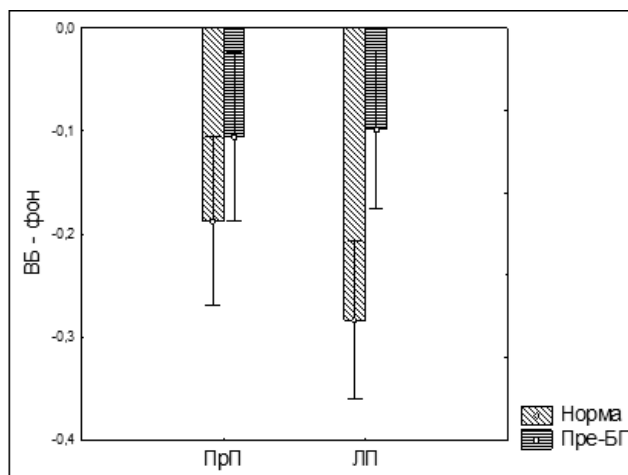


Рис. 2. Изменение спектральной мощности альфа1-активности (средние +/- стандартные ошибки) в центральных отделах правого (PrP) и левого (ЛП) полушария при выполнении теста вербальной беглости (ВБ) в норме и у носителей мутаций в гене *HTT* на преклинической стадии болезни Гентингтона (Пре-БГ)

мощности альфа1- между правым и левым полушариями в теменных, задне-височных и ниже-лобных областях была выше в норме, чем у носителей мутаций в гене *HTT* ($p < 0,05$).

У носителей мутаций в гене *HTT* имелась тенденция к снижению словесной продукции в тесте ВБ по сравнению с нормой, но отличия не были достоверны. У носителей мутаций в гене *HTT* показатели словесной продукции коррелировали с десинхронизацией при выполнении теста ВБ альфа ритма в левом полушарии (в затылочной области $r = 0,52$, $p < 0,01$; в теменной области $r = 0,53$, $p < 0,01$; в задне-височной области $r = 0,65$, $p < 0,001$), а также с изменением при этой когнитивной нагрузке межполушарной разности (d-s) альфа-ритма в височных областях ($r = 0,54$, $p < 0,01$).

Показатели межполушарной асимметрии десинхронизации альфа1-ритма зависели от числа повторов СAG в гене *HTT* и от БОЗ, характеризующего время до клинической манифестации БГ. Число повторов СAG в гене *HTT* было связано отрицательной корреляцией с изменением при когнитивной нагрузке межполушарной (d-s) разности спектральной мощности альфа1 в теменной ($r = -0,71$, $p < 0,001$), центральной ($r = -0,59$, $p < 0,01$), лобной ($r = -0,69$, $p < 0,001$) областях.

Обнаруженные в настоящем исследовании изменения десинхронизации на преклинической стадии БГ наблюдались в диапазоне низкочастотного альфа-ритма, модуляция которого в большей мере связана с корково-подкорковыми механизмами, в частности, кортико-таламическими и кортико-стриатными, в то время как высокочастотный альфа-ритм преимущественно отражает кортико-гиппокам-

пальные и другие кортико-кортикальные механизмы [25]. Именно в этом частотном диапазоне на преклинической стадии БГ наблюдается снижение спектральной мощности в состоянии спокойного бодрствования, указывающее на нарушение тормозных процессов и, вероятно, связанное с ГАМК-эргической дисфункцией в стриато-галамо-кортикальных системах [32]. Можно предполагать, что церебральная гиперактивация в покое и снижение реактивности на функциональную нагрузку являются взаимосвязанными факторами, которые ухудшают словесную продукцию в тесте ВБ у носителей мутаций в гене *HTT*.

По данным фМРТ на преклинической стадии БГ при вербальных мнестических нагрузках снижена активация левой дорзолатеральной префронтальной коры [41]. Изменения ЭЭГ, обнаруженные в настоящем исследовании, также свидетельствуют о снижении активации левого полушария при выполнении теста ВБ, связанного с вербальной памятью, на преклинической БГ. Нейрофизиологические механизмы, обеспечивающие словесную продукцию в тесте ВБ, локализируются преимущественно в левом полушарии, дисфункцию которого позволяет в первую очередь выявить тест ВБ [6]. Возможно также, что снижение левополушарной активации связано с преобладанием нейродегенеративных изменений в левом полушарии на преклинической стадии БГ [28, 7]. В то же время у носителей мутаций в гене *HTT* функциональные изменения могут затрагивать значительно более широкие области мозга по сравнению с регионарными атрофическими нарушениями [27].

У носителей генотипа аполипопротеина Е эпсилон4 (АроЕЕ4+), являющегося фактором риска болезни Альцгеймера, наблюдается повышенная по сравнению с нормой десинхронизация альфа-активности при выполнении теста ВБ [5]. Различия функциональных изменений у носителей мутаций в гене *HTT* и носителей генотипа АроЕЕ4+ могут быть связаны как с особенностями локализации, так и с более продвинутой стадией патологического процесса на момент обследования у носителей мутаций в гене *HTT*, что проявлялось, в частности, в тенденции к снижению у них показателей ВБ.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что на преклинической стадии болезни Гентингтона при выполнении теста вербальной беглости наблюдается снижение по сравнению с нормой активации левого полушария по показателям десинхронизации низкочастотной альфа1-активности и низкие межполушарные различия активации коры. У носителей мутаций в гене *HTT* снижение межполушарных различий десинхронизации альфа1-активности при этой когнитивной нагрузке коррелирует с низкой словесной продукцией, а также с повышением числа повторов САГ в гене *HTT* и близостью клинической манифестации болезни Гентингтона.

Литература

1. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод прижизненного мониторинга нейродегенеративного процесса: в кн. Современные направления исследований

- функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. – М.: Научный мир. – 2010. – 540-543.
2. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. - М.: МЕДпресс-информ. - 2011. - 356 с.
 3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга М.: Янус-К. - 2002. - 248 с.
 4. Ключников С.А. Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления): Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - 1998.
 5. Пономарева Н.В. Андреева Т.В., Протасова М.А., Малина Д.Д., Зеленцова Е.П., Митрофанов А.А., Рогаев Е.И. Влияние старения на паттерны активации мозга при когнитивных нагрузках людей генетически предрасположенных к болезни Альцгеймера. Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга. - М. 2012. - С.156-159.
 6. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. – М.: Антидор. - 2003. - 288 с.
 7. Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н., Гнездицкий В.В. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей: По материалам III национального конгресса по болезни Паркинсона. – 2014. – С.269-283.
 8. Anderson C., Horne J.A. Presleep relaxed 7-8 Hz EEG from left frontal region: marker of localised neuropsychological performance? // *Physiol Behav.* – 2004, Jun. – 81(4):657-664.
 9. Antonini A, Leenders KL, Eidelberg D. [11C]raclopride-PET studies of the Huntington's disease rate of progression: relevance of the trinucleotide repeat length // *Ann Neurol.* – 1998. – 43(2):253-255.
 10. Aylward E.H., Codori A.M., Rosenblatt A., Sherr M., Brandt J., Stine O.C., Barta P.E., Pearlson G.D., Ross C.A.. Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease // *Mov Disord.* – 2000. – 15(3):552-560.
 11. Babiloni C., Benussi L., Binetti G., Cassetta E., Dal Forno G., Del Percio C., Ferreri F., Ferri R., Frisoni G., Ghidoni R., Miniussi C., Rodriguez G., Romani G.L., Squitti R., Ventriglia M.C., Rossini P.M. Apolipoprotein E and alpha brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric electroencephalogram study. *Ann. Neurol.* – 2006. – 59, 323-334.
 12. Bellotti R, De Carlo F, Massafra R, de Tommaso M, Scirucchio V. Topographic classification of EEG patterns in Huntington's disease // *Neurol Clin Neurophysiol.* –2004. – 37.
 13. Benton A.L., Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination manual.* – University of Iowa: Iowa City. – 1976.
 14. Bylsma F.W., Peyser C.E., Folstein S.E., Folstein M.F., Ross C., Brandt J. EEG power spectra in Huntington's disease: clinical and neuropsychological correlates // *Neuropsychologia.* – 1994. –32(2):137-150.

15. De Tommaso M., De Carlo F., Difruscolo O., Massafra R., Scirucchio V., Bellotti R. Detection of subclinical brain electrical activity changes in Huntington's disease using artificial neural networks // *Clin Neurophysiol.* – 2003, Jul. – 114(7):1237-1245.
16. Feigin A., Tang C., Ma Y., Mattis P., Zgaljardic D., Guttman M., Paulsen J.S., Dhanwan V., Eidelberg D. Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease // *Brain.* – 2007. – 130 (11):2858-2867.
17. Folstein M., Folstein S., McHugh P. 'Mini-Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician // *J. Psychiatry Res.* – 1975. – 12 (3), 189-198.
18. Ho A.K., Sahakian B.J., Robbins T.W., Barker R.A., Rosser A.E., Hodges J.R. Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching // *Neuropsychologia.* – 2002. – 40(8):1277-1284.
19. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O., Markova E.D., Nikolskaya N.N., Tanaka H., Chabrashwili T.Z., Insarova N.G., Endo K., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease // *Ann Neurol.* – 1994. – 36(4):630-635.
20. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Res Rev.* – 1999. – 29(2-3):169-195.
21. Li S, Li XJ. Multiple pathways contribute to the pathogenesis of Huntington disease // *Mol Neurodegener.* – 2006. – 1:19.
22. McKinstry S.U., Karadeniz Y.B., Worthington A.K., Hayrapetyan V.Y., Ozlu M.I., Serafin-Molina K., Risher W.C., Ustunkaya T., Dragatsis I., Zeitlin S., Yin H.H., Eroglu C. Huntingtin is required for normal excitatory synapse development in cortical and striatal circuits // *J Neurosci.* – 2014. – 34(28):9455-9472.
23. Michels L., Bucher K., Lühinger R., Klaver P., Martin E., Jeanmonod D., Brandeis D. Simultaneous EEG-fMRI during a working memory task: modulations in low and high frequency bands. – *PLoS One.* – 2010. – 22;5(4):e10298.
24. Milstein V., Small J.G., Small I.F. The Subtraction of Serial Sevens Test in psychiatric patients // *Arch Gen Psychiatry.* – 1972. – 26(5):439-441.
25. Moretti D.V., Prestia A., Fracassi C., Binetti G., Zanetti O., Frisoni G.B. Specific EEG changes associated with atrophy of hippocampus in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Int. J. Alzheimers Dis.* – 2012. – 253153. doi: 10.1155/2012/253153.
26. Nguyen L., Bradshaw J.L., Julie C., Stout J.C., Croft R., Georgiou-Karistianis N. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: Review and future directions. *Brain Res Rev.* – 2010. – 64(1): 177-194.
27. Novak M.J., Warren J.D., Henley S.M., Draganski B., Frackowiak R.S., Tabrizi S.J. Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease // *Brain.* – 2012, Apr. – 135(Pt 4):1165-1179.
28. Nopoulos P., Magnotta V.A., Mikos A., Paulson H., Andreasen N.C., Paulsen J.S. Morphology of the cerebral cortex in preclinical Huntington's disease // *Am J Psychiatry.* – 2007. – 164(9):1428-1434.

29. Painold A., Anderer P., Holl A.K., Letmaier M., Saletu-Zyhlarz G.M., Saletu B., Bonelli R.M. Comparative EEG mapping studies in Huntington's disease patients and controls // *J Neural Transm.* – 2010. – 117(11):1307-18.
30. Paulsen J.S., Zimelman J.L., Hinton S.C., Langbehn D.R., Leveroni C.L., Benjamin M.L., Reynolds N.C., Rao S.M. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's Disease // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2004. – 25(10):1715-1721.
31. Ponomareva N.V., Korovaitseva G.I., Rogaev E.I. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease // *Neurobiol Aging.* – 2008. – 29(6):819-827.
32. Ponomareva N.V., Klyushnikov S.A., Abramychcheva N.Yu, Malina D.D., Scheglova N.S., Fokin V.F., Irina Ivanova-Smolenskaia I.A., Illarioshkin S.N. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease // *J Neurol Sci.* – 2014. pii: S0022-510X(14)00405-5. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.035. [Epub ahead of print].
33. Rosas H.D., Salat DH, Lee SY, Zaleta AK, Pappu V, Fischl B, Greve D, Hevelone N, Hersch SM. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain.* – 2008. – 131(Pt 4):1057-1068.
34. Spanpanato J., Gu X., Yang X.W., Mody I. Progressive synaptic pathology of motor cortical neurons in a BAC transgenic mouse model of Huntington's disease // *Neuroscience.* – 2008. – 157(3):606-620.
35. Spielberger C.D., Gorusch R.L., Lushene R.E. Manual for the State-Trait Anxiety. – Palo Alto, Calif. Consulting Psychologists Press. – 1970.
36. Steriade M., Llinás R.R. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay // *Physiol Rev.* – 1988. – 68(3):649-742.
37. Stine O.C., Pleasant N., Franz M.L., Abbott M.H., Folstein S.E., Ross C.A. Correlation between the onset age of Huntington's disease and length of the trinucleotide repeat in IT-15 // *Hum Mol Genet.* – 1993. – 2(10):1547-1459.
38. Tabrizi S.J., Reilmann R., Roos R.A., Durr A., Leavitt B., Owen G., Jones R., Johnson H., Craufurd D., Hicks S.L., Kennard C., Landwehrmeyer B., Stout J.C., Borowsky B., Scahill R.I., Frost C., Langbehn D.R. TRACK-HD investigators. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data // *Lancet Neurol.* – 2012. – 11(1):42-53.
39. The Huntington's disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes // *Cell.* – 1993. – 72: 971-983.
40. Van der Hiele K, Jurgens CK, Vein AA, Reijntjes RH, Witjes-Ane MW, Roos RA., van Dijk G, Middlekoop HA. Memory activation reveals abnormal EEG in preclinical Huntington's disease // *Mov. Disord.* – 2007. – 22(5):690–695.
41. Wolf RC, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Landwehrmeyer GB, Ecker D. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in presymptomatic Huntington's disease: evidence from event-related fMRI // *Brain.* – 2007. – 130(Pt 11):2845-2857.



ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ СПОРТА НА ПОСТУРАЛЬНЫЙ И КОГНИТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ НА РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Потрясова А.Н., Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Дамянович Е.В.,

Карабанов А.В., Иллариошкин С.Н.

ФГБУ Научный центр неврологии РАМН,

Москва, Россия

potryasova.nastya@yandex.ru

Введение

При болезни Паркинсона (БП) возникают постуральная и когнитивная нестабильность, нарушение двигательных функций. Большинство лечебных программ базируется на привлечении медикаментозного лечения и физиотерапевтических процедур. Однако это приносит пациенту много материальных, физических, социальных и др. неудобств и незначительно улучшает качество жизни пациента. Известно, что подвижный образ жизни способствует улучшению физического состояния человека. Joe Nocera и соавторы [6] показали, что ежедневные элементарные физические упражнения на дому являются эффективным методом улучшения постурального контроля пациентов с БП. Но естественно предположить, что постуральная нестабильность и нарушение двигательных функций возникают не сразу, а в процессе развития болезни. Возникновение и динамика этих нарушений практически не изучена и поэтому все более актуальной становится ранняя (доклиническая) диагностика заболевания и объективизация контроля эффективности проводимого лечения.

Считается, что нестабильность вертикальной стойки проявляется в более поздней стадии БП, однако до сих пор нет ясности относительно прогностического потенциала стабиллометрии в отношении ранней диагностики постуральной неустойчивости [2]. В постуральный контроль вовлечены, главным образом, зрительная, проприоцептивная и вестибулярная системы, и, для полноты контроля неустойчивости, необходим анализ функционирования этих систем. Большинство двигательных актов осуществляется непрерывной координацией движений глаз, головы, конечностей и туловища, поэтому, по возможности, учет этого фактора



является необходимым для точной диагностики. Необходимо также отметить, что большинство тестов, используемых в стабилотрии, несут в себе также и когнитивный компонент.

Целью нашего исследования было с использованием комплексного подхода выявить и изучить раннюю постуральную и когнитивную нестабильность у пациентов с ранними стадиями БП.

Испытуемые и методы

В исследовании принимали участие 9 пациентов с начальной формой БП, пациенты с тиками (2 чел) и эссенциальным тремором (2 чел.). Все испытуемые серьезно занимались одним из видов спорта или делали ежедневную зарядку. Сведения о пациентах даны в таблице.

Пациенты обследовались на аппаратно-программном комплексе «Взор», разработанном в лаборатории нейрокибернетики [1], с помощью которого, в частности, регистрировались движения глаз и головы при выполнении тестов удержания взгляда на неподвижной и подвижной мишени при горизонтальных движениях головы (от плеча к плечу) и на стабилотрическом комплексе ST-150 (Рег. уд. № ФСР 2010/07900) с штатным программным обеспечением STPL (Св. гос. рег. № 2013610968) [3]. Оценивались статическая стабильность вертикального положения при спокойном стоянии с открытыми и закрытыми глазами (пробы Ромберга) и динамическая стабильность с помощью комбинированной пробы, которая состояла из двух стадий – без обратной связи и с обратной связью. Результаты компьютерной стабилотрии сравнивались с вариантом усредненных данных для взрослых [4]. Используемые аппаратно-программные комплексы определенным

Таблица

Сведения об испытуемых

N	Стадия БП	Возраст/Сколько лет болеет	Лечение	Вид спорта
1	БП-1	64 лет, 2 года	нелеченный	ежедневная зарядка
2	тики	59 лет, 5 лет	топирамат	Народные танцы
3	эссенц тремор	57 год, 2 года	клоназепам	ежедневная зарядка
4	БП -1	49 лет, 1 год	Нелечен	лыжи, бег и ходьба
5	БП 1	52 года 2 года	Нелечен	лыжи
6	БП 1	63 года 2 года	Нелечен	горные лыжи
7	тики	32 года, 5 лет	топирамат	сноуборд
8	эссенц тремор	59 лет, 7 лет	гексамидин	ежедневная зарядка
9	БП - 2	57 лет, 4 года	Мадопар	йога
10	БП -2	48 лет, 1 год	нелеченный	альпинизм, водное поло
11	БП -1	65 лет, 1 год	нелеченный	горные лыжи, футбол
12	БП-2	66 лет, 5 лет	Мадопар	гандбол, бокс
13	БП-1	51 год, 1,5 года	нелеченный	Футбол и ежедневная зарядка

образом дополняли друг друга – если при выполнении динамического теста на стабиллоплатформе пациенту не требовалось делать сильные движения головой, то на комплексе «Взор» пациент, наоборот, должен был интенсивно двигать головой. Когнитивный компонент заключался в том, что в первом случае пациент должен был с помощью постурального управления (путем изменения положения собственной вертикальной позы) удерживать «мишень» в определенном месте на мониторе, а во втором — пациент должен был удерживать взор на неподвижной или подвижной мишени при горизонтальных движениях головы от плеча к плечу. В обоих случаях выполнение тестов осуществлялось с помощью интеграции, главным образом, зрительной, проприоцептивной и вестибулярной информации.

Результаты и их обсуждение

При исследовании постуральной нестабильности оценивался каждый из балансирующих параметров, представленный в автоматическом заключении компьютерной программы STPL после выполнения пробы Ромберга. Площадь статокинезограммы характеризует рабочую площадь опоры человека. Увеличение площади говорит об ухудшении устойчивости, а уменьшение – об улучшении. Этот показатель соответствовал норме или немного отклонялся от неё у большинства пациентов при выполнении пробы Ромберга с открытыми глазами. Сильное отличие наблюдалось лишь у пациентки №6, занимающейся горными лыжами. Данный показатель превышал нормальный в несколько раз (рис. 1). Пациент с БП, занимающийся бегом (№4), а также пациенты с тиками, занимающиеся танцами (№2) и сноубордом (№7), показали результаты, отличающиеся от нормальных в 2–3 раза. Подобная картина наблюдалась и при выполнении пробы с закрытыми глазами, однако у пациентки №6 наблюдалось заметное улучшение данного показателя (рис. 2), а у пациентов №1 и №9, занимавшихся зарядкой и йогой, небольшое ухудшение.

Средняя скорость перемещения (U) определяет среднеамплитудное значение скорости перемещения центра давления пациента за все время обследования. Если скорость большая, то это говорит об активных процессах поддержания вертикальной позы, связанной с нарушением равновесия одной или нескольких систем организма, а если скорость небольшая, то это значит, что пациент своевременно компенсирует возникающие отклонения тела и у него нормально работает система поддержания вертикальной позы. По полученным нами результатам относительно U видно, что при выполнении пробы Ромберга с открытыми глазами пациенты с начальной формой БП, занимавшиеся йогой (№9), горными лыжами (№6), бегом (№4), а также пациенты с тиками, занимавшиеся сноубордом (№7) и танцами (№2), отличались худшей координацией, чем остальные пациенты, а при выполнении пробы с закрытыми глазами показатели бегуна (№4 – БП) и танцора (№2 - тики) улучшились и стали соответствовать норме, в то время как у остальных испытуемых значительных изменений не наблюдалось. Интересно, что лечащиеся пациенты с эссенциальным тремором (№3 и №8), регулярно занимавшиеся зарядкой, показывали нормальные результаты.

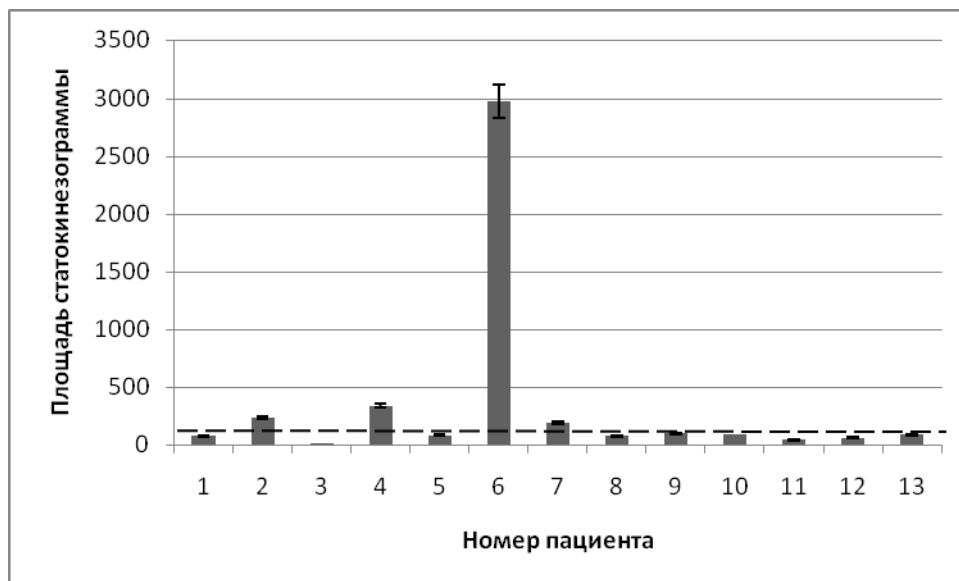


Рис. 1. Значение площади статокинезограммы при выполнении пробы Ромберга с открытыми глазами для каждого из испытуемых. Норма (обозначена на графике штрих-линией) $<99,5 \text{ мм}^2$. Заданная погрешность – 5%

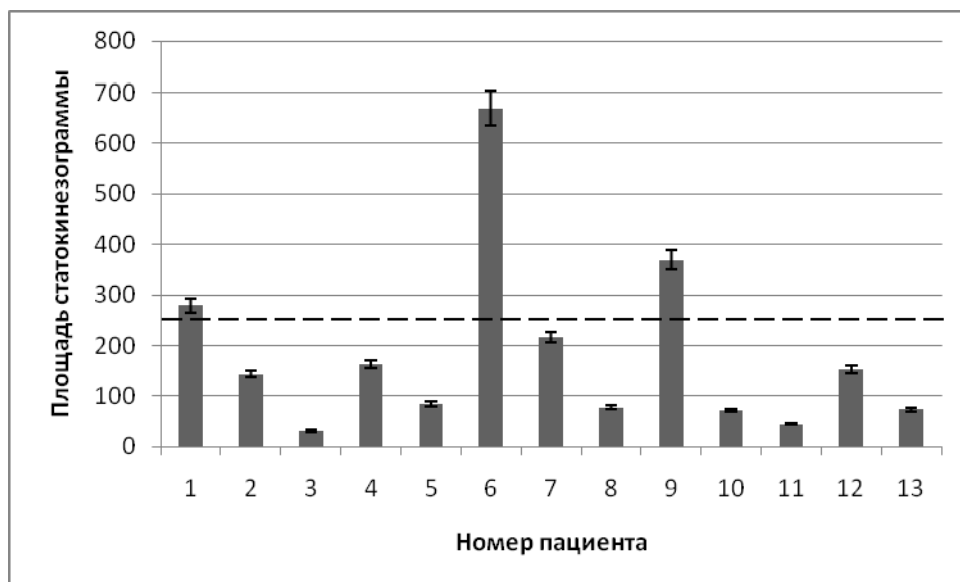


Рис. 2. Значение площади статокинезограммы при выполнении пробы Ромберга с закрытыми глазами для каждого из испытуемых. Норма (обозначена на графике штрих-линией) $<258 \text{ мм}^2$. Заданная погрешность – 5%

Другие зарегистрированные на стабиллоплатформе балансировочные показатели также продемонстрировали, что каждый вид спорта накладывает свой отпечаток на поструральный контроль (рис. 3, 4). Для исследования когнитивной нестабильности оценивались результаты выполнения комбинированной пробы на стабиллоплатформе и двух, указанных выше, тестов на комплексе «Взор». У нескольких пациентов было отмечено, что если пациент хорошо удерживает взор на неподвижном и движущемся синхронно с головой световой мишени, то и на стабиллоплатформе он эффективно удерживает метку в центре мишени. У некоторых же пациентов нарушение удержания взора совпадало с малоэффективным когнитивным контролем на стабиллоплатформе. У других пациентов при качественном выполнении теста на стабиллоплатформе удержание взора было сильно нарушено. На рис. 5 представлены значения площади статокинезограммы каждого из испытуемых при выполнении комбинированной пробы в активной фазе. Видно, что лишь пять пациентов не прикладывали больших усилий для выполнения задания. Снижение эффективности когнитивного контроля большего числа пациентов, на наш взгляд, могло быть связано как с их болезнями, так и с их индивидуальными, в том числе и возрастными, особенностями. Закономерности, относящиеся к какому-либо виду спорта, не были обнаружены.

В ходе испытаний мы отметили, что пациенты, которые исследовались на стабиллоплатформе повторно (через неделю), имели лучшие результаты при выполнении заданий комбинированной пробы, чем при первом обследовании.

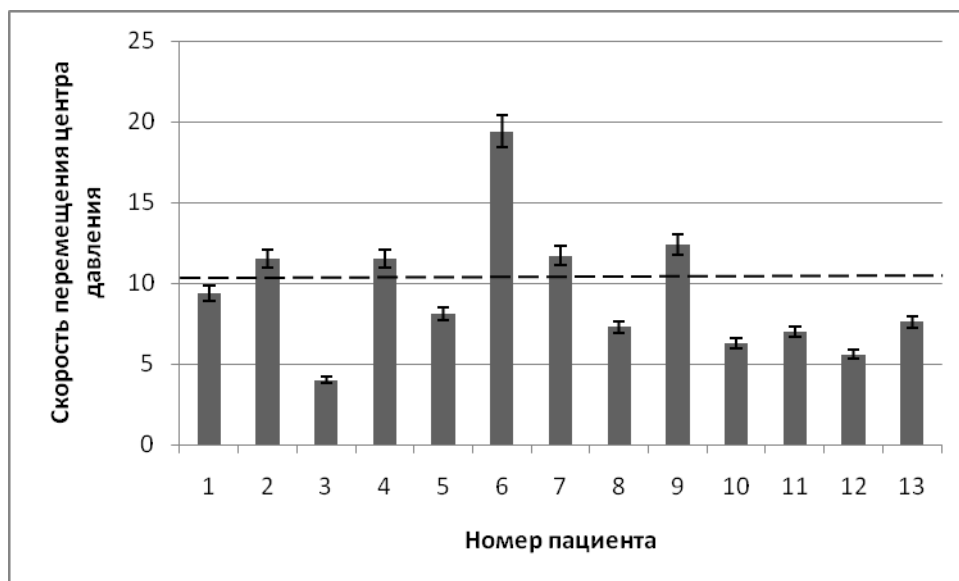


Рис. 3. Значение скорости перемещения центра давления при выполнении теста Ромберга с открытыми глазами для каждого из пациентов. Норма (обозначена на графике штрих-линией) < 10,6 мм/с. Заданная погрешность – 5%

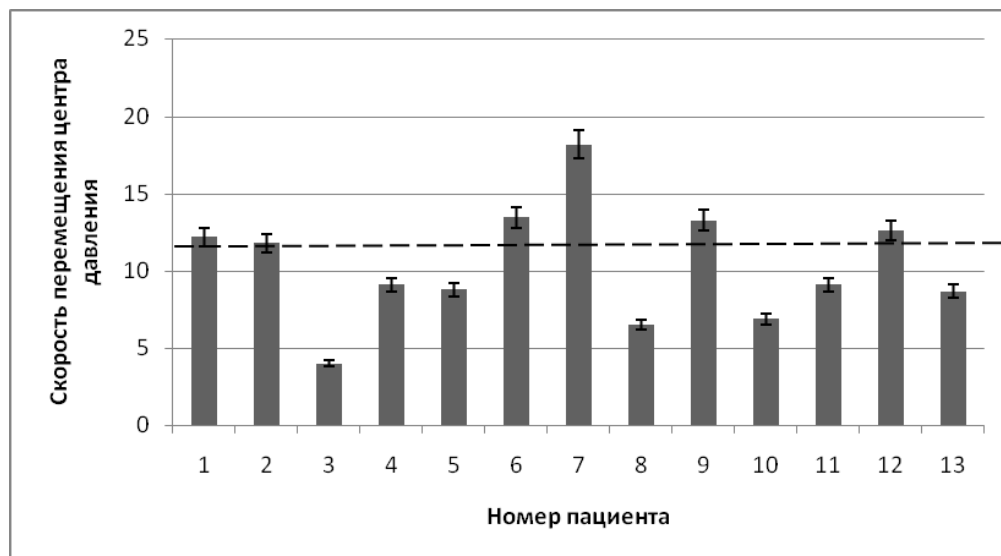


Рис. 4. Значение скорости перемещения центра давления при выполнении теста Ромберга с закрытыми глазами для каждого из пациентов. Норма (обозначена на графике штрих - линией) $< 11,5$ мм/с. Заданная погрешность – 5%.

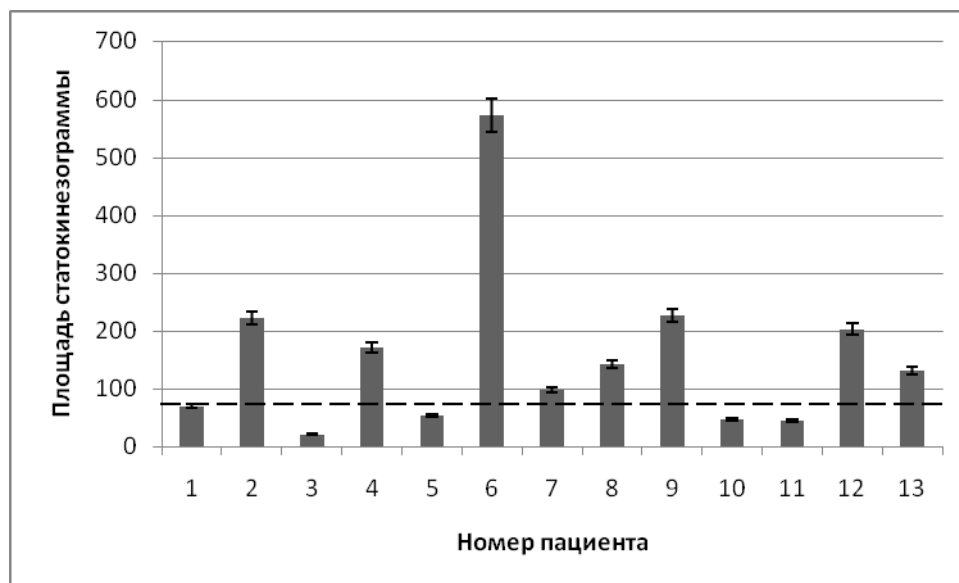


Рис. 5. Площадь статокинезограммы при выполнении комбинированной пробы с обратной связью. Норма (обозначена на графике штрих-линией) < 70 мм². Заданная погрешность – 5%

Постуральная неустойчивость лучше всего проявляется при ходьбе и беге. И стабилограмма удержания вертикальной стойки, и тесты на удержание взора на мишени не полностью отражают весь процесс постуральной неустойчивости. Каждый из использованных нами комплексов выявляет лишь часть этого процесса. Стабилоплатформа используется в условиях, когда пациент не совершает каких либо быстрых и высокоамплитудных движений конечностями, головой, туловищем, в то время как комплекс «Взор» регистрирует траектории движений головы и глаз при достаточно быстрых (по мере возможности пациента) движений головы. К примеру, по нашим данным частота движений головы (от плеча к плечу и обратно) у пациентов с ранними стадиями БП в тесте на удержание взора на неподвижной мишени составляет 0,83 Гц (в норме – 1,35 Гц), рассогласование между фазами движений головы и правого, и левого глаз составляет соответственно 99 мс и 120 мс (в норме 16 и 14,5 мс) [5]. В этой работе впервые показано, что цервико-вестибуло-окуломоторные взаимоотношения, которые лежат в основе постуральной устойчивости, нарушаются уже на ранних стадиях БП. Возможно, что именно достаточно быстрые движения головы, не свойственные при обычной ходьбе, «провоцируют» ранние проявления расстройств поздней чувствительности, которые не обнаруживаются на стабилоплатформе. Совместное использование этих двух устройств приближает нас к более полному пониманию постуральной неустойчивости при БП.

Заключение

Учитывая все сказанное, можно сделать вывод, что у физически подготовленного человека, вне зависимости от того, каким видом спорта он занимается, есть большие шансы иметь хороший постуральный контроль даже при такой серьезной болезни как БП. Однако для улучшения и поддержания постурального и когнитивного контроля недостаточно просто заниматься спортом, нужно постоянно тренироваться, особенно в пожилом возрасте.

Нами было отмечено, что стабилометрический комплекс ST-150 является адекватным тренажером для когнитивной реабилитации. Дальнейшие обследования с использованием двух вышеуказанных типов аппаратуры является весьма перспективным комплексным средством выявления ранних доклинических признаков БП.

Благодарность

Стабилометрическое оборудование предоставлено Исследовательским Центром МЭРА.

Литература

1. Базиян Б.Х. Способ диагностики двигательных функций человека и устройство для его реализации. Патент РФ на изобретение №2146494, 2000.
2. Карпова Е.А. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона (клинико-стабилометрический анализ). Москва, автореферат диссертации, 2003.

3. Кубряк О.В., Гроховский С.С. Практическая стабилметрия. Статические двигательльно-когнитивные тесты с биологической обратной связью по опорной реакции. М.: Маска, 2012. 88 с.
4. Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование. М.: Маска, 2010. 176 с. ISBN 978-5-91146-505-6.
5. А.Ю. Швецов, Е.А. Иванова, Л.А. Чигалейчик, Б.Х. Базиан. Механизмы цервико-вестибуло-окуломоторных расстройств на ранних стадиях болезни Паркинсона//Бюлл. эксп. биол. и мед. 2011. Т. 152. № 7. С. 25-27.
6. Joe Nocera, Michael Horvat and Christopher T.Ray.Effect of Home-Based Exercise on Posturale Control and Sensory Organization in Individuals with Parkinson Disease.Parkinsonism Relat Disord.Author manuscript; available in PMC 2010 December 1.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ САККАДИЧЕСКИХ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ И АВТОСАККАД У ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И НАЧАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Тесленко Е.Л., Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Дамянович Е.В.
ФГБУ Научный Центр неврологии РАМН,
Москва, Россия

Введение

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) считается медленно прогрессирующим заболеванием головного мозга, связанным с недостаточностью кровоснабжения и приводящим к различным структурным изменениям мозга с многоочаговыми расстройствами функций [1].

В основе болезни Паркинсона (БП) лежат дегенеративно-дистрофические изменения черной субстанции ствола мозга, приводящие также к нарушению двигательных и вегетативных функций.

При дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в связи с наличием множественных очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза происходит нарушение функционирования межнейрональных связей в различных структурах мозга, а при болезни БП – нарушения выработки дофамина в черной субстанции, что тоже в свою очередь приводит к изменению функционирования корково-подкорковых и стволовых взаимодействий.

Часто на фоне очаговых изменений при ДЭ диагностируется синдром Паркинсонизма с нарушением мышечного тонуса и двигательной функции.

В своем исследовании мы попытались провести сравнительный анализ электрофизиологических параметров движений глаз, рук, головы у пациентов с ДЭ и БП.

Испытуемые и методы

Было обследовано 59 пациентов (38 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 50 до 76 лет с 1–2 ст. ДЭ и 74 пациента с 1–2 ст. БП (57 женщин и 17 мужчин в возрасте от 49 до 70 лет), результаты исследований которых сравнивались с группой контроля. Все пациенты проходили МРТ или КТ головного мозга.

Исследовались саккады, автосаккады, а также саккадические движения глаз, сочетанные с движениями головы и рук при выполнении целенаправленных движений в горизонтальной плоскости в ответ на зрительные стимулы. Результаты проведенных тестов у пациентов с ДЭ, БП сравнивались с контрольной группы здоровых испытуемых. Для этого использовался запатентованный аппаратурно-программный комплекс для обследования двигательной активности человека [2].

Пациенты выполняли несколько тестов. Тест 1 - фиксация взора на переключающейся на 40^0 по горизонтали от центра к периферии мишени при неподвижной голове (т.е. посредством только саккад). Мишень подавалась псевдослучайным образом.

Тест 2 – совместные координированные целенаправленные движения (перевод курсора от центральной мишени к периферической) с участием глаз, головы и руки; Тест 3 – автосаккады. Пациент самопроизвольно должен был быстро перемещать взгляд с крайней левой на крайнюю правую мишень и обратно.

Движения глаз регистрировали с помощью электроокулограммы. Осуществлялся мониторинг и проводился анализ латентных периодов и длительностей саккадических движений глаз. Все тесты выполнялись сначала в одну, затем в другую сторону. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

В тесте 1 (только саккады, рис. 1) статистически достоверных отличий по латентным периодам, длительностям движений глаз в трех группах испытуемых (ДЭ, БП, здоровые испытуемые) обнаружено не было [3]. Единственным отличием яв-

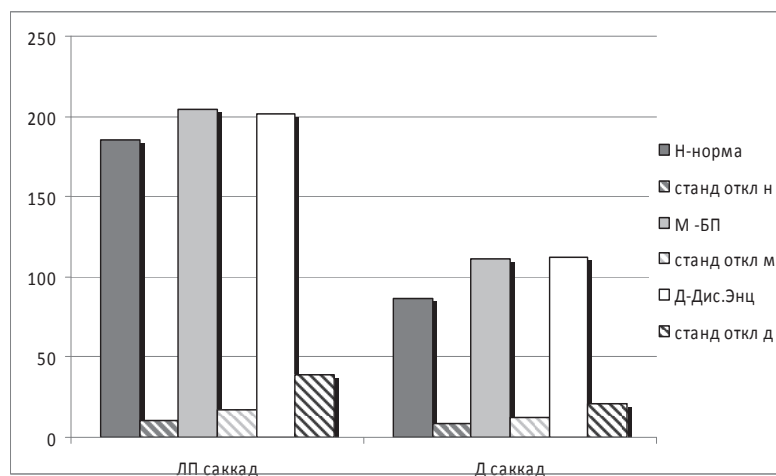


Рис. 1. Гистограммы сравнительного анализа латентных периодов и длительностей саккад в тесте 1 у здоровых испытуемых, пациентов с начальными стадиями болезни Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатией

лялась выраженная нестабильность по величине (большая внутрииндивидуальная вариабельность в виде стандартного отклонения) ЛП саккад у пациентов с ДЭ.

В тесте 2 (рис. 2) выполнение координированных движений глаз, головы и рук у пациентов с ДЭ в отличие от пациентов с БП наблюдалось нарастание вариабельности латентных периодов длительностей движений саккад. Характерной особенностью у пациентов с ДЭ было разноамплитудное дрожание глазных яблок (плохая фиксация взора на мишени) и часто девиация глазных яблок во время выполнения саккады и после нее, нестабильность удержания взора на мишени после проведения саккады.

Отличия по латентным периодам, длительностям движений глаз на начальных стадиях БП и ДЭ были статистически значимы по сравнению со здоровыми испытуемыми ($p < 0,05$). Но при сравнении этих же показателей у пациентов с БП и ДЭ статически значимых отличий обнаружено не было.

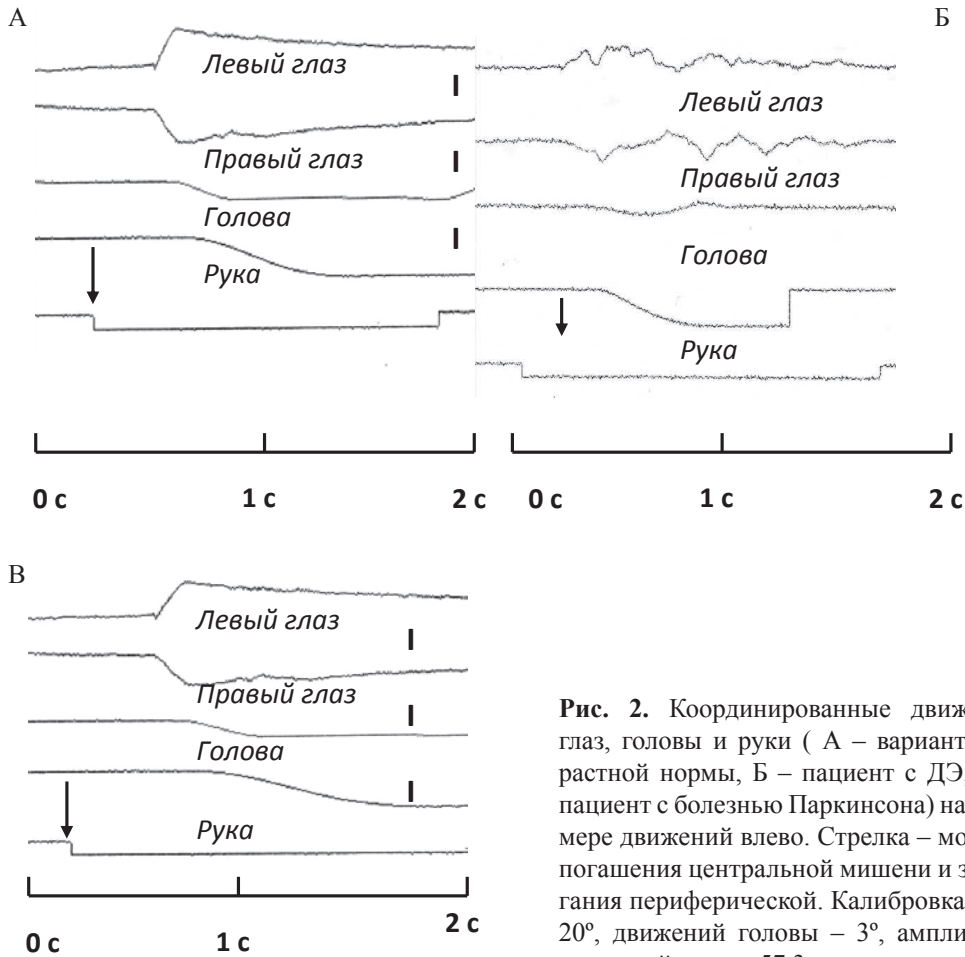


Рис. 2. Координированные движения глаз, головы и руки (А – вариант возрастной нормы, Б – пациент с ДЭ, В – пациент с болезнью Паркинсона) на примере движений влево. Стрелка – момент погашения центральной мишени и зажигания периферической. Калибровка СДГ 20°, движений головы – 3°, амплитуды движений руки – 57,3 см

У небольшого числа пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией обнаружено увеличение мультисаккадности во время проведения 2-го теста (рис. 3). Значимых отличий по этому параметру при сравнении с пациентами, страдающими болезнью Паркинсона, обнаружено не было.

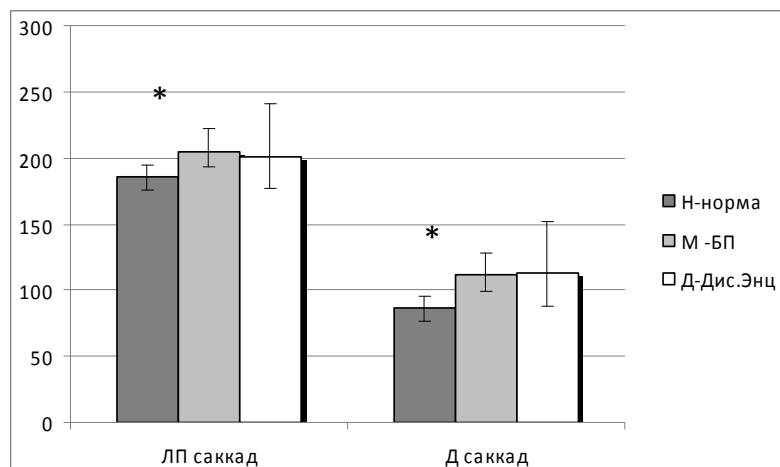


Рис. 3. Гистограммы сравнительного анализа латентных периодов и длительностей саккад в тесте 2 (координированные движения глаз, головы и рук у здоровых испытуемых, пациентов с начальными стадиями болезни Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатией)

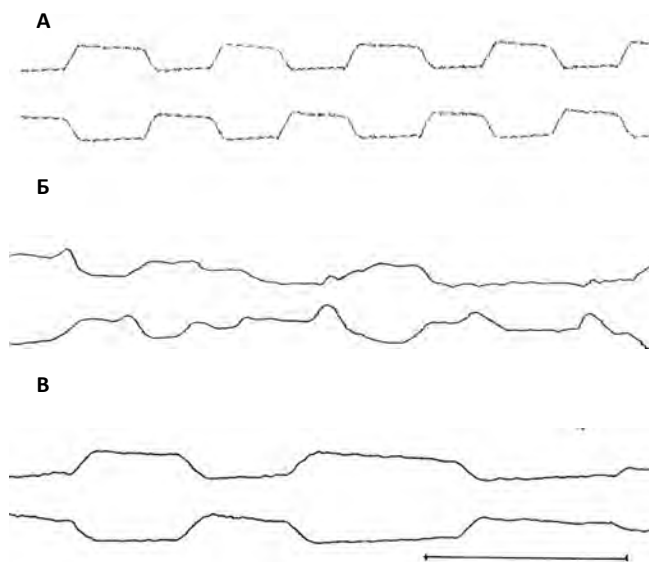


Рис. 4. Автосаккады здорового испытуемого (А), пациента с ДЭ (Б) и пациента с начальной стадией БП (В). Калибровка 1 сек.

В тесте на автосаккады (быстрый произвольный перевод глаз с крайней правой мишени на крайнюю левую и наоборот) у пациентов с БП основным отличием автосаккад по сравнению с нормой являлось снижение их частоты, т. е. увеличение латентных межсаккадных периодов и длительностей; автосаккады были замедлены в сравнении с автосаккадами здоровых испытуемых (различия статистически значимы ($p < 0,05$) [4]. Периодически отмечалась асимметрия автосаккад. У пациентов с ДЭ изменения касались как количественных (амплитуда, длительность), так и качественных характеристик автосаккад, выражающихся в нестабильности латентных периодов, различной величине латентных периодов у правого и левого глаза одного пациента, иногда асимметрии саккад (разница движений глаз по амплитуде), нестабильности удержания взора на мишени (дрожания глазных яблок в межсаккадный период), у некоторых пациентов фиксировалась девиация глазных яблок при выполнении автосаккад, однако частота автосаккад у большинства пациентов с ДЭ не нарушалась.

Выводы

При проведении сравнительного анализа саккадических движений глаз и автосаккад у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и начальными стадиями болезни Паркинсона нам удалось выявить некоторые закономерности в изменении электрофизиологических параметров у двух групп пациентов с различной этиологией заболеваний сделать вывод о специфичности нарушений процессов программирования и осуществления движений глаз (автосаккад). В связи с трудностями дифференциальной диагностики синдрома Паркинсонизма (в рамках болезни Паркинсона и сосудистых) для клиницистов полученные нами данные могут помочь в осуществлении функциональной диагностики и определении лечебной тактики при ДЭ, БП и сосудистом паркинсонизме.

Литература

1. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // Журнал Consiliummedicum. – 2004. – Т.6, №8. – С. 598-601.
2. Базиян Б.Х., Дмитриев И.Э. Программно-аппаратурный комплекс для изучения координации движений глаз, головы и руки человека // Журн. высш. нервн. деят. – 1996. – Т.46. – №2. – С.396-399.
3. Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Дамянович Е.В., Швецов А.Ю., Иванова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Расстройства произвольных зрительно-моторных движений пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона//Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2011. – № 2 (10). – С. 65-81.
4. Тесленко Е.Л., Базиян Б.Х., Дамянович Е.В., Чигалейчик Л.А., Набиева Т. Н. Отличительные особенности электрофизиологических параметров автосаккад при дисциркуляторной энцефалопатии и болезни Паркинсона: Мат-лы X Межд. междунац. конгр. «Наука для медицины и психологии». – Судак. – 2014. – С.332-333.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ АСТРОГЛИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПАРКИНСОНИЗМА

*Худоерков Р.М.**, *Воронков Д.Н.**, *Дикалова Ю.В.**, *Шелоухова Л.И.**,
*Брыксина З.Г.***

*ФГБУ Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия

**ФГБОУ ВПО МПГУ, Москва, Россия

rolfbrain@yandex.ru

В связи с тем, что механизмы патогенеза болезни Паркинсона в настоящее время ещё не раскрыты, реакция астроглии на патологический процесс в мозге человека и экспериментальных животных разными авторами трактуется по-разному: от выраженного глиоза, до отсутствия изменений [9, 16]. Учитывая важную роль астроцитов при дегенерации и восстановлении нервной ткани [19], исследование изменений астроглии при моделировании паркинсонизма является актуальной задачей.

В литературе показано, что астроциты формируют сети, образуя контакты с другими клетками нервной системы [14]. Следовательно, состояние отростков астроцитов отражает активность клетки и меняется в зависимости от различных воздействий [22]. Известно, что при повреждении нервной ткани происходит активация астроцитов – они гипертрофируются и усиливают экспрессию глиофибриллярного белка, но значение этого процесса во многом неясно. Описаны нейрохимические изменения белков цитоскелета астроглии при глиозе [12, 15], однако, исследованию изменений отростков посвящены лишь отдельные работы [21]. Анализ формы астроцитов при повреждении nigrostriатной системы в доступных нам источниках не представлен, а работ сопоставляющих реакцию астроцитов при различных экспериментальных моделях паркинсонизма явно недостаточно.

В настоящей работе использовали три модели паркинсонизма – интранигральное введение нейротоксина 6-гидроксидафамин (6-OHDA), системное введение пестицидов ротенона и параквата [3], которые, как полагают, приводят к дегенерации нейронов черной субстанции повреждая дыхательную функцию митохондрий, что вызывает окислительный стресс, усугубляемый токсичностью метабо-

литов дофамина [3]. В литературе подчеркиваются нейропротекторные функции астроглии при действии этих токсинов [5, 11], но имеются также сведения о токсическом действии ротенона и параквата на нейроглию [18, 23].

Цель работы – методами компьютерной морфометрии исследовать особенности реактивных изменений отростков астроцитов в нигростриатной системе на различных моделях паркинсонизма.

Материалы и методы

Работу проводили на четырех группах крыс Вистар (самцы с массой тела 220-300 г). Первой из них (n=6) ежедневно, в течение 4-х недель подкожно вводили эмульсию ротенона на растительном масле в дозе 2,5 мг/кг. Второй группе крыс (n=6) также ежедневно, на протяжении 4-х недель внутривентриально вводили раствор параквата, в дозе 10 мг/кг. Третьей группе животных (n=6) интранатально в правое полушарие мозга стереотаксически вводили нейротоксин 6-ОНДА (растворенный в 0.05% аскорбиновой кислоте) и подвергали их воздействию нейротоксина на протяжении 4-х недель. В качестве контроля использовали интактных животных (n=6).

Образцы мозга подопытных животных фиксировали в нейтральном формалине и заключали в парафиновые блоки, которые раскладывали на фронтальные парафиновые срезы (толщиной 7 мкм) на уровне головки хвостатого ядра. Срезы окрашивали иммуногистохимическим авидинпероксидазным методом на тирозингидроксилазу (TH), используя её как маркер дофаминовых структур, и кислый глиофибрилярный белок (GFAP), для локализации астроцитов, затем часть срезов подкрашивали крезильным фиолетовым. Препараты исследовали под микроскопом LeicaDMLB, оснащённом цифровой камерой LeicaDC-300, при увеличении объектива x40.

Морфометрическое исследование проводили в программе LeicaQwin. На срезах, окрашенных на GFAP, исследовали форму астроцитов, выбирая для анализа все астроциты с различным ядром. Для этого вручную, с помощью графического планшета, по всей толщине среза, обводили ясно различимые отростки астроцита, при помощи созданной нами на макроязыке QUIPS программы оценивали число клеточных отростков и точек их ветвлений, среднюю и суммарную длину (периметр контура клетки), вытянутость клетки (aspectratio) и занимаемую отростками площадь (наименьший выпуклый многоугольник, описывающий фигуру). Для анализа отбирали не менее 200 клеток из каждой группы. Статистическую обработку проводили в программах IBMSPSS 20 и StatSoftStatistica 6.0. Сравнение групп проводили при помощи дисперсионного анализа (ANOVA), с апостериорным тестом FisherLSD, при отклонении от нормального распределения использовали тест Краскелла-Уолиса для сопоставления групп и тест Манна-Уитни, с поправкой для множественных сравнений. Для классификации астроцитов по форме из набора указанных выше признаков методом главных компонент (PCA) выделили два фактора, после чего данные подвергли иерархической кластеризации (метод внутригрупповых связей).

Результаты

Проведённая работа показала, что по сравнению с контролем интенсивность окрашивания на ТГ статистически значимо снижалась во всех экспериментальных группах (Рис. 1А). Интранигральные инъекции 6-ОНДА резко снижали дофаминовую иннервацию стриатума на стороне введения, за исключением субвентрикулярной зоны, но в контралатеральном полушарии мозга животных снижения окрашивания не выявили. Введение ротенона приводило к повреждению дофаминовых окончаний в стриатуме и формированию ограниченных областей с пониженным окрашиванием на ТГ. Ранее, нами было показано, что ротенон вызывал дегенерацию нейронов в стриатуме [1], но подобного явления не наблюдали на других моделях. По сравнению с ротеноном нарушение дофаминергической иннервации под действием параквата было более диффузным.

Под действием 6-ОНДА и параквата отмечался глиоз и усиление экспрессии GFAP во всей дорослатеральной области хвостатого ядра, а под действием ротенона в стриатуме выявлялись не только отдельные очаги повреждения со снижением окрашивания на ТГ, но и снижением числа выявляемых в них астроцитов, при том что вокруг этих областей количество астроцитов увеличивалось. Подсчет GFAP-позитивных астроцитов в стриатуме (Рис. 1Б) показал статистически значимое увеличение плотности их распределения под действием 6-ОНДА и при введении параквата, но их число уменьшалось, под действием ротенона.

Изменения формы реактивных астроцитов наиболее ярко проявлялись по взаимосвязанным показателям суммарной длины отростков – периметра астроцита (Рис. 2А) и площади, занимаемой его отростками (Рис. 2Б). По сравнению с контролем эти параметры статистически значимо увеличивались под действием 6-ОНДА и параквата, но под действием ротенона их изменения были менее

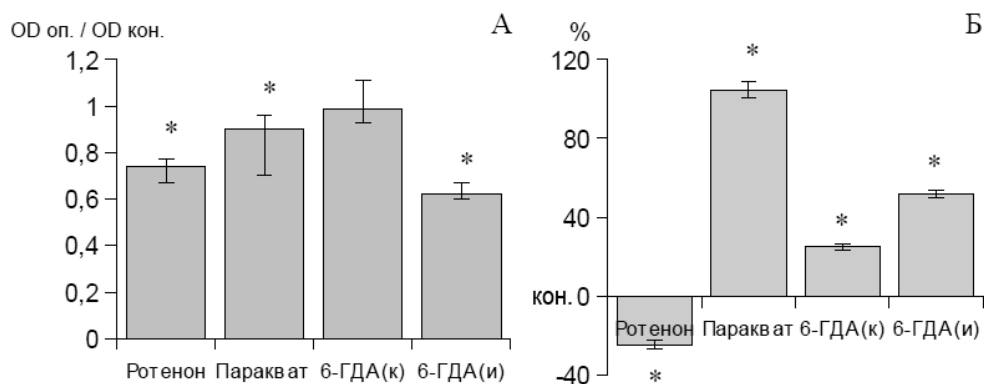


Рис 1. А. Изменение интенсивности окрашивания (Me[НQ,LQ]) на тирозингидроксилазу в стриатуме экспериментальных животных по отношению к контролю. **Б** – Изменения плотности распределения глиальных клеток в стриатуме экспериментальных животных в процентах относительно интактного контроля (M±SE)

выраженными и противоположно направлены, так периметр астроцитов значительно снижался, а площадь, занимаемая отростками, оставалась неизменной. При анализе числа отростков (Рис. 2В) астроцитов изменения были сходными: ветвление отростков под действием 6-ОНДА и параквата увеличивалось, а под действием ротенона уменьшалось. Анализ вытянутости (Рис. 2Г) астроцитов показал, что ротенон приводил к распространению отростков в определенном направлении (поляризации), тогда как паракват и 6-ОНДА не влияли на этот показатель.

Таким образом, под действием параквата и 6-ОНДА астроциты занимали большее пространство, как за счет более интенсивного ветвления отростков, так и за счет их распространения за пределы занимаемой ими площади во всех направлениях, т. е. область «контролируемая» отростками увеличивалась, при этом форма астроцитов не менялась.

В отличие от 6-ОНДА и параквата структурно-функциональные изменения отростков астроцитов, возникающие под действием ротенона, носили иной характер – они проявлялись в поляризации отростков и частичной их потере, но оставшиеся становились длиннее.

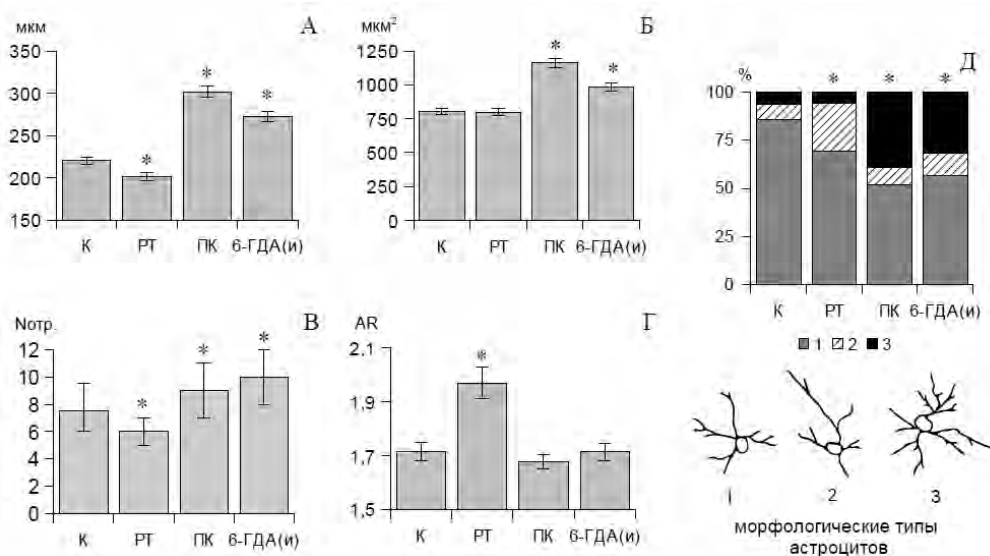


Рис. 2. Изменение морфометрических параметров GFAP-позитивных астроцитов стриатума под действием нейротоксинов. А – периметр контура ($M \pm SE$), Б – площадь, занимаемая отростками клетки ($M \pm SE$), В – число отростков астроцита ($Me[LQ;HQ]$), Г – показатель вытянутости клетки (aspectratio) ($M \pm SE$), Д – процентное соотношение численности и типичная форма астроцитов трех типов, выделенных с помощью кластерного анализа.

Обозначения: К – группа контроля, РТ – введение ротенона, ПК – введение параквата, 6-ГДА(и) – введение 6-гидроксидофамина (сторона введения). * – $p < 0,05$ по отношению к контролю (А, Б, Г – ANOVA Fisher LSD; В – тест Kruskal-Wallis; Д – тест χ^2)

Для классификации астроцитов, исходя из характера разветвлений их отростков, был проведен кластерный анализ, основанный на исследовавшихся показателях. В результате в стриатуме контрольных крыс выявили три морфологических типа астроцитов. Первый основной тип, имевший разнонаправленные, равномерно распределённые по контуру отростки, включал в себя около 85% клеток от общего числа (тип 1 на Рис. 2Д). Астроциты, принадлежавшие к двум другим типам, отличались длиной отростков и их ветвлением и были немногочисленны в группе контроля. При этом, под действием токсинов соотношение разных типов астроцитов статистически значимо менялось. Доля астроцитов с разветвленным деревом отростков (тип 3 на Рис.2Д) увеличивалась до 32% под действием 6-ОНДА и до 39% под действием параквата. Ротенон увеличивал долю (до 25%) удлинённых астроцитов с малым количеством отростков (тип 2 на Рис. 2Д). Следовательно, для каждой модели лишь часть глиальных клеток характеризовалась изменениями формы, что могло быть связано с активацией не всех популяций астроцитов. Результаты классификации астроцитов по форме согласуются с анализом количественных параметров отростков и подчеркивают гетерогенность глиальной реакции в исследуемых моделях.

Обсуждение

Следует отметить, что на светооптическом уровне затруднительно выявить сеть самых тонких отростков астроцита, однако, очевидно, что изменения основных выявляемых стволов напрямую связаны с изменениям астроцитарного дерева отростков в целом. Для описания реактивных изменений астроглии, в первую очередь, оказались значимыми показатели, связанные с оценкой занимаемого отростками пространства – число отростков, их площадь распространения и периметр клетки. Эти параметры определяют размеры астроцитарных доменов – областей «контролируемых» отростками клетки [10, 22].

Активация астроглии в ответ на нейротоксическое воздействие, описана в том числе и на экспериментальных моделях паркинсонизма [9]. Однако, если формирование глиального рубца и влияние астроцитов на процессы гибели нейронов и репарации нервной ткани относительно хорошо изучены [14], то функциональное значение изоморфного глиоза (не нарушающего структуру ткани), остается во многом неясным [9, 19]. Важным свойством изоморфного глиоза является сохранность доменной организации [2, 22], то есть, активированные астроциты продолжают тесно взаимодействовать с нейронами, в отличие от астроцитов формирующих глиальный рубец, функциональная роль которых меняется на барьерную.

В нашем эксперименте диффузный глиоз наблюдали под действием параквата и 6-ОНДА. В литературе обсуждаются источники пролиферирующих глиальных клеток – показано как деление астроцитов *in situ*, так и их миграция из субвентрикулярной зоны [14]. Увеличение количества отростков, приводящее к частичному перекрытию астроцитарных доменов [14, 22] вероятно связано с активизацией взаимодействий клетки с окружающими структурами – сосудами, нейронами и с отростками других астроцитов.

Один из механизмов глиоза при гибели дофаминовых нейронов черной субстанции и повреждении их отростков, связан с ответом микроглии и выработкой ею провоспалительных цитокинов и других факторов, приводящих к ответной реакции астроцитов [4,8]. В литературе подчеркивается нейропротекторная роль пролиферации астроглии, связанная с выделением ею нейротрофических факторов, и участием астроцитов в ремоделировании нейропиля после повреждения [7].

Мы предполагаем также, что реактивные изменения астроцитов при повреждении нигростриатного пути, связаны не только непосредственно с гибелью нейронов, но и являются компенсаторной реакцией на нарушение медиаторного баланса в базальных ядрах. Согласно современным представлениям астроциты модулируют синаптическую передачу за счет захвата глутамата, а также, изменяя объем отростков и воздействуя на синаптическую щель механически [20]. Известно, что контроль содержания возбуждающих аминокислот является важной нейропротекторной функцией астроцитов. При этом, показано, что повреждение нигральных дофаминовых нейронов увеличивает выброс глутамата из кортикостриатных окончаний [6], выявлено вовлечение это медиатора в ремоделирование цитоскелета астроцитов [13]. Таким образом, ветвление отростков астроцитов и увеличение числа контактов позволяет усилить контроль астроцитов над синаптическими структурами и вероятно, оказывает компенсаторное действие на медиаторный обмен, что согласуется с данными литературы [20].

Эти предположения также согласуются с описанной ранее динамикой развития глиоза, так, при повреждении черной субстанции 6-OHDA отмечено два пика нарастания численности астроглии [17]. Первый (в течение недели после воздействия), по-видимому, отражает реакцию непосредственно на гибель нейронов. При этом, последующая активация астроглии, регистрируемая в нашем эксперименте через четыре недели воздействия 6-OHDA и параквата, по нашему предположению, является ответом на уже сформировавшиеся медиаторные нарушения.

Характер изменений, наблюдавшихся под действием ротенона свидетельствует о реакции глии на глубокое повреждение структур стриатума, а не только на нарушения медиаторного обмена или дегенерацию нигростриатных окончаний. Обнаруженное токсическое действие ротенона на нейроглию, может быть одной из причин дегенерации нейронов стриатума показанных на этой модели. Наблюдающаяся поляризация астроцитов и снижение числа отростков может свидетельствовать о миграции астроцитов к области повреждения [14]. Следовательно, выявленная при действии ротенона глиальная реакция сходна с изменениями при образовании глиального рубца, например, при инфаркте мозга [2,14], что свидетельствует о перестройке структуры ткани и изоляции локальных областей повреждения в стриатуме, вызываемых ротеноном.

Таким образом, предложенный метод исследования отростков астроглии, позволил выявить особенности их изменений при нейротоксическом воздействии. Охарактеризовано два типа реакции астроцитов стриатума при исследованных моделях паркинсонизма: 1) ветвление и равномерное удлинение отростков во всех направлениях, 2) редукция мелких отростков и поляризация клетки. Первый,

по-видимому, связан с компенсаторным усилением взаимодействия астроцитов с нейронами, второй – с реакцией на повреждение и нарушением глио-нейрональных взаимодействий.

Литература

1. Воронков Д.Н., Дикалова Ю.В., Худоерков Р.М., Ямщикова Н.Г. Изменения в нигростриатных образованиях мозга при моделировании паркинсонизма, индуцированного ротеноном // *Анналы неврологии*. 2013. Т.7. №2. С.34-39.
2. Anderson M.A., Ao Y., Sofroniew M.V. Heterogeneity of reactive astrocytes // *Neurosci Lett*. 2014. V.565. P.23-29.
3. Bové J., Prou D., Perier C., Przedborski S. Toxin-induced models of Parkinson's disease // *NeuroRx*. 2005. V.2. №3. P. 484-494.
4. Burda J.E., Sofroniew M.V. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease // *Neuron*. 2014. V.81. №2. P. 229-248.
5. Episcopo F.L., Tirolo C., Testa N., Caniglia S., et al. Reactive astrocytes are key players in nigrostriatal dopaminergic neurorepair in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: focus on endogenous neurorestoration // *Curr Aging Sci*. 2013. V.6. №1. P. 45-55.
6. Gao H.C., Zhu H., Song C.Y., Lin L., Xiang Y., et al. Metabolic changes detected by ex vivo high resolution 1H-NMR spectroscopy in the striatum of 6-OHDA-induced Parkinson's rat.// *Mol Neurobiol*. 2013. V.47. №1.P.123-130.
7. Jeong H.K., Ji K.M., Min K.J., Choi I., et al. Astroglialosis is a possible player in preventing delayed neuronal death // *Mol Cells*. 2014. V.37. №4. P. 345-355.
8. Kang K., Lee S.W., Han J.E., Choi J.W., Song M.R. The complex morphology of reactive astrocytes controlled by fibroblast growth factor signaling // *Glia*. 2014. V.62. №8.P.1328-1344.
9. McGeer P.L., McGeer E.G. Glial reactions in Parkinson's disease // *Mov Disord*. 2008. V.23. №4. P. 474-483.
10. Ogata K., Kosaka T. Structural and quantitative analysis of astrocytes in the mouse hippocampus // *Neuroscience*. 2002. V.113. №1.P.221-33.
11. Olesen B.T, Clausen J., Vang O. Characterization of the transcriptional profile in primary astrocytes after oxidative stress induced by Paraquat // *Neurotoxicology*, 2008. V.29. №1.P.13-21.
12. Pierozan P., Ferreira F., Ortiz de Lima B., Gonçalves C., et al. The phosphorylation status and cytoskeletal remodeling of striatal astrocytes treated with quinolinic acid // *Exp Cell Res*. 2014. V. 322. №2. P. 313-323.
13. Romão L.F., Sousa O., Neto V.M., Gomes F.C. Glutamate activates GFAP gene promoter from cultured astrocytes through TGF-beta1 pathways. // *J Neurochem*. 2008. V.106. №2. P. 746-756.
14. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology // *Acta Neuropathol*. 2010. V.119. №1. P. 7-35
15. Sofroniew M.V. Molecular dissection of reactive astroglialosis and glial scar formation // *Trends Neurosci*. 2009. V.32. №12.P.638-647.

16. Song Y.J., Halliday G.M., Holton J.L., Lashley T., et al. Degeneration in different parkinsonian syndromes relates to astrocyte type and astrocyte protein expression // *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009. V.68. №10. P.1073-1083.
17. Stanic D., Tripanichkul W., Drago J., Finkelstein D.I., et al. Glial responses associated with dopaminergic striatal reinnervation following lesions of the rat substantia nigra // *Brain Res*. 2004. V.1023. №1. P. 83-91.
18. Swarnkar S., Singh S., Goswami P., Mathur R., et al. Astrocyte activation: a key step in rotenone induced cytotoxicity and DNA damage // *Neurochem Res*. 2012. V.37. №10. P.2178-2189.
19. Verkhatsky A., Parpura V., Pekna M., Pekny M., Sofroniew M. Glia in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. // *Biochem Soc Trans*. 2014. V.42. №5. P. 1291-301.
20. Villalba R.M., Smith Y. Neuroglial plasticity at striatal glutamatergic synapses in Parkinson's disease // *Front Syst Neurosci*. 2011. V.5. P. 68.
21. Wagner D.C., Scheibe J., Glocke I., Weise G., et al. Object-based analysis of astroglial reaction and astrocyte subtype morphology after ischemic brain injury // *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2013. V.73. №1. P.79-87.
22. Wilhelmsson U., Bushong E.A., Price D.L., et al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. V.103. №46. P. 17513-17518.
23. Wu B., Song B., Yang H., Huang B., et al. Central nervous system damage due to acute paraquat poisoning: an experimental study with rat model // *Neurotoxicology*. 2013. V.35. P.62-70.

Работа частично поддержана грантом РФФИ № 14-04-31922 мол_а.



ПОЛНОЭКЗОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ДЛЯ ПОИСКА РЕДКИХ МУТАЦИЙ ПРИ СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНЫХ АТАКСИЯХ

*Шульская М.В.**, *Шадрина М.И.**, *Клюшников С.А.***, *Никопенциус Т.****,
*Лимборская С.А.**, *Иллариошкин С.Н.***, *Сломинский П.А.**

*Институт молекулярной генетики Российской академии наук,

**Научный центр неврологии Российской академии медицинских наук,
Москва, Россия

**Институт молекулярной и клеточной биологии,
Тарту, Эстония

Введение

Спиноцеребеллярные атаксии (SCA) представляют собой крайне гетерогенную группу наследственных нейродегенеративных заболеваний, возникающих в результате гибели нейронов мозжечка и его связей.

Для этой группы заболеваний характерен значительный клинический полиморфизм [12]. Существует множество различных классификаций SCA, построенных как на клинической, так и на анатомической основе. Предложенная молекулярная классификация [6] является на данный момент наиболее распространенной в научной литературе. На сегодняшний день идентифицировано 25 групп SCA [11], причем только две формы данного заболевания являются частыми. Остальные формы довольно редки и описаны лишь в нескольких семьях, причем эти формы плохо дифференцируются на основании только клинических признаков из-за перекрывания фенотипических проявлений заболевания.

Испытуемые и методы

Нами было проведено исследование семьи (рис.) с аутосомно-доминантной непрогрессирующей спиноцеребеллярной атаксией, в которой ранее не было выявлено мутаций в основных генах атаксий, с использованием технологии полноэкзомного секвенирования следующего поколения (NextGenerationSequencing, NGS). Данная семья была обследована и наблюдалась в Научном центре невро-



логии РАМН (г. Москва) и настоящее исследование было одобрено Этическим комитетом Научного центра неврологии РАМН.

Полноэкзомное секвенирование проводилось в Эстонском Геномном Центре (Университет Тарту) на секвенаторе HiSeq2000 (Illumina, США) у трех членов семьи (II-2, II-3, III-4). Поскольку SCA в этой семье наследуется аутосомно-доминантно, для дальнейшего изучения были отобраны гетерозиготные миссенс- и нонсенс-варианты, которые присутствовали у обоих больных членов семьи и отсутствовали у здорового члена семьи. Далее эти варианты анализировали в публичных базах данных dbSNP137, 1000 GenomesProject и NHLBIExomeSequencingProject (ESP, <https://esp.gs.washington.edu/drupal/>) ExomeVariantServerdatabase; выбирали ранее не описанные варианты, а также варианты, встречающиеся в этих базах с частотой менее 0,1%. Вызванные миссенс-мутациями несинонимичные аминокислотные замены анализировались при помощи пакетов программ SIFT (<http://sift.jcvi.org>), Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>), FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk>), MutationAssessor (<http://mutationassessor.org/>) и MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org>) для определения их потенциальной патогенности – отбирались такие варианты, для которых хотя бы две программы предсказывали значительное нарушение структуры/функции белка.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного полноэкзомного NGS секвенирования нами было выявлено 947 вариантов, которые были гетерозиготными у больных членов семьи

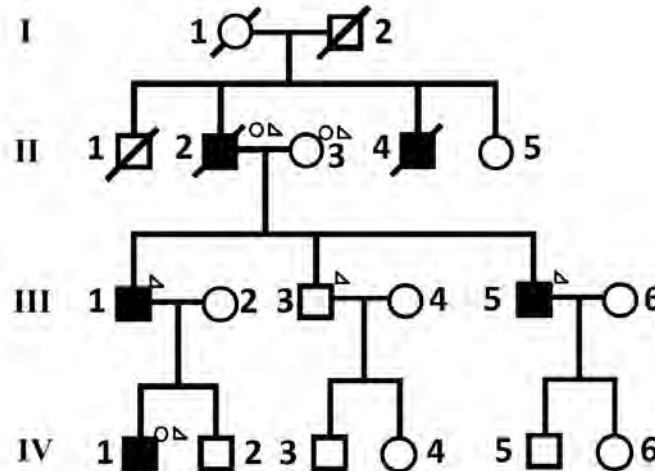


Рис. Родословная семьи. Маленькие круги в правом верхнем углу указывают тех членов семьи, для которых проводили полноэкзомное NGS секвенирование. Треугольники в верхнем правом углу указывают тех, для кого проводилась проверка последовательности при помощи ПЦП и секвенирования по Сэнгеру

и гомозиготными у здорового. Среди них были отобраны пять несинонимичных вариантов, для которых хотя бы две программы предсказывали значительное нарушение структуры/функции белка (табл.).

Эти кандидатные варианты были проанализированы у всех доступных членов семьи с использованием секвенирования по Сэнгеру. Только вариант p.Val1553Met в гене *ITPR1* оказался в гетерозиготном состоянии (Val1553Met) у 4 больных членов семьи (II-2, III-1, III-5, IV-2, рис.) и в гомозиготном состоянии (Val1553Val) у 2 здоровых (II-3, III-3). Вариант 1553Met не был выявлен в контрольной популяции из 150 образцов – все они были гомозиготны по варианту (Val1553Val).

Для идентифицированного варианта p.Val1553Met, показавшего сегрегацию с данной формой SCA, мы провели анализ вторичной структуры мРНК и разницы значений относительного использования синонимичных кодонов (RelativeSynonymousCodonUsage, RSCU) по ранее описанному методу [3, 4, 5]. В результате были получены данные, согласно которым замена G4684A в гене *ITPR1*, изменяющая кодон GUG(Val) на стартовый кодон AUG(Met), приводит к значительным изменениям свободной энергии Гиббса (ΔG) ($\Delta\Delta G=0.4$), а также значения RSCU ($\Delta RSCU=-0.85$). Эти данные могут свидетельствовать о том, что такая замена является мутацией, вызывающей заболевание [4, 5].

Таким образом, нами был идентифицирован один потенциально патогенетически значимый вариант p.Val1553Met в 37 экзоне гена *ITPR1*. Эта мутация ра-

Таблица

Список вариантов, выявленных у пациентов в изученной семье с SCA при помощи NGS секвенирования

Ген	SNPID	Нуклеотид/ белок	Программа-предсказатель				
			SIFT	PolyPhen2	Mutation Taster	Mutation- Assessor	FATHMM
<i>ITPR1</i>	rs397514535	c.4657G>A p.Val1553Met	tolerated	probably damaging	disease causing	predicted non-functional (low)	tolerated
<i>COL6A3</i>	rs146092501	c.4156G>A p.Glu1386Lys	tolerated	possibly damaging	polymor- phism	predicted non-functional (low)	damaging
<i>SCN9A</i>	rs41268673	c.1828C>A p.Pro610Thr	tolerated	benign	disease causing	predicted functional (medium)	damaging
<i>SYNE1</i>	rs138787771	c.23315G>A p.Arg7772Gln	tolerated	benign	disease causing	predicted functional (medium)	tolerated
<i>COL9A1</i>	rs77706858	c.1349A>G p.Glu450Gly	tolerated	probably damaging	disease causing	predicted non-functional (low)	damaging

нее была описана в австралийской семье саутосомно-доминантной SCA, а в другой канадской семье авторы обнаружили еще одну замену (p.N602D) в гене *ITPR1* [8]. Неврологическая картина болезни в исследованной нами семье достаточно хорошо соответствует тому описанию, которое было дано для австралийской семьи. В обеих семьях имеет место мягкое и очень медленное клиническое ухудшение в течение многих лет. В то же время в обследованной нами семье не выявлено когнитивных нарушений, описанных в семьях с мутациями *ITPR1* из Австралии и Канады.

На сегодняшний день мало известно о роли гена *ITPR1* в патогенезе SCA. Этот ген кодирует рецептор инозитол-3 фосфата 1 типа (IP_3) - внутриклеточный кальциевый канал, модулирующий внутриклеточный кальциевый сигналинг [1]. Он высвобождает кальций из эндоплазматического ретикулума путем связывания со специфическими рецепторами, которые соединены с кальциевыми каналами. Данные рецепторы есть как в нейрональных, так и в других тканях. Замена Val1553 находится внутри домена, ответственного за связывание с карбоангидразой VIII типа (CA8). Её точная функция неизвестна, но предполагается, что CA8 конкурирует с IP_3 за связывание IP_3 рецептором и ингибирует высвобождение кальция из клетки [7]. В связи с этим было высказано предположение [7], что выявленная мутация может влиять на гомеостаз кальция в клетке, что особенно важно для нейрональных клеток. С другой стороны, возможен и иной механизм патогенетической реализации данной мутации. Так, показано прямое физическое взаимодействие между белками *ITPR1* и *VCP* [13]. Последний белок вовлечен в процессы нейродегенерации: мутации в нем могут вызвать плеiotропное дегенеративное расстройство – так называемую мультисистемную протеинопатию. Она может проявляться клинически как классический боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция, миопатия с включениями или как комбинация этих синдромов [9, 14]. Более того, *VCP* взаимодействует непосредственно с белковым продуктом гена *ATXN3* – одного из хорошо известных и частых генов аутосомно-доминантных SCA [10, 2]. Следовательно, изменения в аминокислотной структуре гена *ITPR1* могут косвенно влиять на активность генов *VCP* или *ATXN3*, что, в свою очередь, может приводить к развитию нейродегенеративного процесса при данном типе атаксии.

Заключение

Таким образом, все существующие данные о гене *ITPR1* и нарушениях в нем свидетельствуют о том, что данный ген может играть важную роль в патогенезе SCA, а выявленная нами замена p.Val1553Met является мутацией, вызывающей заболевание в семье.

Литература

1. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling. Nature. 1993. 361(6410): p. 315-325.
2. Doss-Pepe E.W. et al. Ataxin-3 interactions with rad23 and valosin-containing protein and its associations with ubiquitin chains and the proteasome are consistent with a role in ubiquitin-mediated proteolysis // Mol Cell Biol. 2003. 23(18): p. 6469-6483.

3. Edwards N.C. et al. Characterization of coding synonymous and non-synonymous variants in ADAMTS13 using ex vivo and in silico approaches // *PLoS One*. 2012. 7(6): p. e38864.
4. Hamasaki-Katagiri N. et al. Analysis of F9 point mutations and their correlation to severity of haemophilia B disease // *Haemophilia*. 2012. 18(6): p. 933-40.
5. Hamasaki-Katagiri N. et al. A gene-specific method for predicting hemophilia-causing point mutations // *J Mol Biol*. 2013. 425(21): p. 4023-4033.
6. Harding A.E. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth' // *Brain*. 1982. 105(Pt 1): p. 1-28.
7. Hirota J. et al. Carbonic anhydrase-related protein is a novel binding protein for inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 // *Biochem J*. 2003. 372(Pt 2): p. 435-441.
8. Huang L. et al. Missense mutations in ITPR1 cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia // *Orphanet J Rare Dis*. 2012. 7: p. 67.
9. Johnson J.O. et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS // *Neuron*. 2010. 68(5): p. 857-864.
10. Laco M.N. et al. Valosin-containing protein (VCP/p97) is an activator of wild-type ataxin-3 // *PLoS One*. 2012. 7(9): p. e43563.
11. Manto M.U. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs) // *Cerebellum*. 2005. 4(1): p. 2-6.
12. Matilla-Duenas A. et al. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics // *Adv Exp Med Biol*. 2012. 724: p. 351-374.
13. Pearce M.M. et al. An endoplasmic reticulum (ER) membrane complex composed of SPFH1 and SPFH2 mediates the ER-associated degradation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors // *J Biol Chem*. 2009. 284(16): p. 10433-45.
14. Watts G.D. et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein // *Nat Genet*. 2004. 36(4): p. 377-81.

Благодарность: работа частично поддержана грантом РФФИ № 13-04-01718а.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ЧАСТЬ 1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ.....	5
<i>Абрамова Т.Я.</i> Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и при иммунопатологических процессах	6
<i>Авалиани Т.В., Ключева Н.Н., Апраксина Н.К., Константинов К.В., Цикунов С.Г.</i> Немедикаментозная коррекция липидного обмена и материнского поведения у крыс правой и амбидекстров после витального стресса.....	14
<i>Антропова Л.К., Куликов В.Ю., Андронникова О.О., Козлова Л.А.</i> Особенности связи эмоционального интеллекта с латеральной специализацией мозга и жертвенностью у лиц со склонностью к отклоняющемуся поведению	19
<i>Асланян Е.В., Киroy В.Н., Столетний А.С., Лазуренко Д.М., Бахтин О.М., Миняева Н.Р.</i> Динамика межполушарной асимметрии ЭЭГ при бос-тренинге	27
<i>Бердичевская Е.М., Швыдченко И.Н., Тамбовцева А.А., Степукова А.С., Кужильная Ю.А.</i> Функциональная асимметрия мозга и факторы врожденного иммунитета у спортсменов	35
<i>Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В., Дубровская Л.П., Корниенко В.Н.</i> Полушарная специфичность реактивных перестроек мозга при двигательных нагрузках у здоровых людей (фМРТ-исследования)	42
<i>Боравова А.И.</i> Взаимосвязь мотивации успеха и боязни неудачи с агрессивностью и уровнем постоянного потенциала головного мозга у подростков.....	47

<i>Бородулина И.В., Гуца А.О., Федин П.А., Шварц П.Г.</i> Роль симметричности поражения центров мочеиспускания в выборе метода электростимуляции нижних мочевых путей	56
<i>Будыка Е.В., Григорян Э.В., Ефремова А.А., Прошкина Е.Н., Ефимова И.В.</i> Особенности зрительно-пространственных функций студенток, занимающихся художественной гимнастикой, в зависимости от функциональной асимметрии	61
<i>Васильева Н.М., Левашов О.В., Нгуен М.</i> Межполушарная асимметрия и изучение иностранного языка	68
<i>Генрихс Е.Е., Стельмашук Е.В., Барсков И.В., Оборина М.В., Новикова С.В., Крупенин П.М., Хаспеков Л.Г., Исаев Н.К.</i> Фокальная травма левого полушария головного мозга крыс вызывает частичное нарушение функций левых конечностей	72
<i>Дёмин Д.Б., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В.</i> Варианты нейрофизиологических реакций при выполнении тренингов параметрами сердечного ритма на основе биологической обратной связи	76
<i>Депутат И.С., Грибанов А.В.</i> Исследование межполушарной асимметрии у женщин пожилого возраста, проживающих в циркумполярном регионе	83
<i>Джос Ю.С., Рысина Н.Н., Нехорошкова А.Н.</i> Межполушарная асимметрия спектров мощности ЭЭГ у детей-северян младшего школьного возраста	88
<i>Добрых В.А., Мун И.Е., Ю К.В., Уварова И.В., Тен Т.К., Макаревич А.М.</i> Проявления энантиоморфных различий возникновения и течения односторонней внебольничной пневмонии	96
<i>Дробница И.П.</i> Функциональная асимметрия полушарий как фактор, предопределяющий выраженность экстраверсии-интроверсии	104
<i>Ежов А.А., Терентьева С.С.</i> Многоагентные модели и асимметрия структур памяти	111
<i>Жаворонкова Л.А., Максакова О.А., Жарикова А.В., Шевцова Т.П., Кушницир Е.М.</i> Пусковые механизмы регуляции межполушарной асимметрии на разных этапах реабилитации пациентов с черепно-мозговой травмой	119

<i>Жеребцова В.А., Коржук Н.Л., Индюхин А.А., Индюхин А.Ф., Андрианов П.А.</i> Способ расчета коэффициента асимметрии биоэлектрической активности	128
<i>Журавкина И.В., Шипкова К.М.</i> Билатеральная активация мозга посредством музыкотерапии в нейропсихологической реабилитации	135
<i>Звёздочкина Н.В., Антипов В.Н., Кузьмичева М.С.</i> Анализ спектра электроэнцефалограммы правой в состоянии спокойного бодрствования и при пассивном рассматривании белого листа	142
<i>Ковязина М.С.</i> Прайминг-эффекты при нарушениях межполушарного взаимодействия	148
<i>Комиссаров В.И., Масалева И.О.</i> Возрастные особенности межполушарной асимметрии спектральных характеристик ЭЭГ в условиях предоперационного стресса	155
<i>Конорова И.Л., Кислухин В.В.</i> Особенности регуляции локального мозгового кровотока в сенсомоторной коре правого и левого полушарий крыс	160
<i>Константинова М.В., Ермаченко Н.С., Анисимов В.Н., Латанов А.В.</i> Асимметрия альфа-подобной активности мозга во время решения школьных задач разных семантических областей	168
<i>Крайнова Т.В., Бердичевская Е.М.</i> Функциональные асимметрии при перепрофилировании высококвалифицированных гимнасток	176
<i>Курбат М.Н.</i> Нейрохимическая асимметрия коры больших полушарий головного мозга	183
<i>Левашов О.В.</i> Нарушение взаимодействия между левым и правым полушарием коры как возможная причина дислексии	187
<i>Левашов О.В., Павлов С.Ф.</i> Асимметрия восприятия движения на периферии поля зрения	192
<i>Леднова М.И., Иваницкая Л.Н., Пустовая О.В., Вельмисова А.О.</i> Асимметрия суммарной электрической активности мозга детей в норме и при СДВГ когерентный анализ	196
<i>Лукоянов М.В., Гречихин И.С., Калягин В.А., Pardalos P.M., Мухина И.В.</i> Особенности параметров сетевой структуры ээг левой и правой в состоянии покоя и при когнитивной нагрузке	202

<i>Макарова Л.М., Погорельый В.Е., Новикова Н.А., Макарова Т.И., Олейникова О.Н.</i> К вопросу адаптационных перестроек в полушариях и метаболических изменений в условиях левополушарного ишемического повреждения головного мозга.....	210
<i>Малина Д.Д., Пономарева Н.В., Орлова В.А., Михайлова И.И.</i> Функциональная межполушарная асимметрия ритмической активности ЭЭГ при шизофрении: связь с когнитивными показателями и возрастом больных.....	214
<i>Миняева Н.Р., Бутенко В.С., Столетний А.С.</i> Вызванная активность мозга при восприятии фигур Канизса.....	229
<i>Мишенин А.Ю.</i> Механизмы постурального контроля имитационных поз у высококвалифицированных борцов греко-римского стиля, предпочитающих левостороннюю стойку, в условиях воздействия латерализованных возмущающих факторов.....	234
<i>Моренков Э.Д.</i> Влияние световой стимуляции на развитие структурной и функциональной асимметрии полушарий мозга у птиц.....	242
<i>Николаева Е.И., Вергунов Е.Г., Добрин А.В.</i> Характер регуляции сердечного ритма у леворуких и праворуких детей 7–8 лет.....	251
<i>Николаева Е.И., Грекова Е.Н.</i> Спецификалатеральных предпочтений у подростков с различными психосоматическим расстройствами.....	259
<i>Никонов Ю.В.</i> О моделировании многослойных сетей гиппокампа в контексте межполушарной асимметрии.....	266
<i>Новоселова Н.Ю., Сапронов Н.С., Рейхардт Б.А., Торкунов П.А., Либеранская О.М.</i> Межполушарные различия состава фосфолипидовмозга крыс в условиях экспериментального инфаркта миокарда.....	273
<i>Овечкина Е.Н., Проничев И.В.</i> Межполушарные отличия в генерации эпилептической активности у мышей с аномалиями развития мозолистого тела.....	277
<i>Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Машеров Е.Л.</i> Полушарные особенности компонента р300 СВП в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.....	280
<i>Попов С.В., Домашенко М.А., Кадыков А.С., Максимова М.Ю., Бородулина И.В., Шварц П.Г.</i> Функциональная асимметрия и доминантность сенсорных и моторных корковых представительств мочевого пузыря человека.....	284

<i>Пронин А.В., Зангиева З.К., Гоголева И.В., Торшин А.Ю., Волков А.Ю., Громова О.А.</i> Правая-левая асимметрия компартментализации микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом и без ишемических повреждений	287
<i>Протасова Т.П., Шихлярова А.И., Коробейникова Е.П.</i> Функциональная асимметрия и особенности межполушарных взаимодействий как отражение адаптивных процессов в организме онкологических больных.....	293
<i>Русалова М.Н.</i> Взаимодействие левого и правого полушарий головного мозга человека при мысленном воспроизведении по памяти заданного образа	304
<i>Садова В.А., Львовская Е.И., Сумная Д.Б.</i> Изменения в системе ПОЛ-АОС в свете явлений межполушарной асимметрии в остром периоде черепно-мозговой травмы	314
<i>Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н., Кротенкова М.В.</i> Паттерн активности сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона	321
<i>Славуцкая М.В., Лебедева И.С., Моисеева В.В., Карелин С.А., Котенев А.В., Шульговский В.В.</i> Латерализация саккадических движений глаз при последовательном предъявлении зрительных стимулов в норме и при шизофрении	324
<i>Соболева И.В., Наумова Е.С., Жданова Д.Ю.</i> Профиль латеральной организации мозга и продуктивность произвольного внимания студентов	329
<i>Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А.</i> Нейропептиды в компенсации нарушенных функций мозга и межполушарной асимметрии у приматов	336
<i>Сумная Д.Б., Садова В.А.</i> Цитокины и фракции фосфолипидов в гуморальных средах больных в остром периоде черепно-мозговой травмы в свете явлений межполушарной асимметрии.....	343
<i>Сурма С.В., Горелик А.Л., Стефанов В.Е., Щеголев Б.Ф.</i> Асимметрия обобщенной магнитограммы человека	350
<i>Тришин А.С., Тришин Е.С., Бердичевская Е.М., Катрич Л.В.</i> Оценка статической составляющей двигательного стереотипа в игровых видах спорта с учетом профиля межполушарной асимметрии.....	358

<i>Федорова Т.Н., Девятов А.А., Лопачев А.В., Лопачева О.М., Морозова М.П., Гаврилова С.А., Стволинский С.Л.</i> Изменения нейрохимических характеристик ипси- и контралатерального полушарий мозга у крыс при моделировании фокальной ишемии и влияние на них карнозина.....	364
<i>Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Танашян М.М., Лагода О.В.</i> Связь характеристик функциональной асимметрии с когнитивными и вегетативными процессами	373
<i>Холманский А.С.</i> Хиральный фактор антропного принципа.....	382
<i>Хохлов Н.А.</i> Функциональная асимметрия мозга и компоненты математических способностей у студентов вузов.....	389
<i>Хохлова Л. А., Дерягина Л. Е.</i> Взаимосвязь функциональной асимметрии полушарий и мотивационно-регулирующих механизмов в процессе изучения иностранных языков	397
<i>Худякова Н.А.</i> Межполушарная асимметрия расположения двигательных представительств лицевой и соматической мускулатуры в моторном неокортексе джунгарского (phodopus sungorus) и золотистого хомячка (mesocricetus auratus)	404
<i>Худякова Н.А., Трапезникова Е.В., Городилова С.С.</i> Формирование двигательных представительств в моторном неокортексе серой мыши в раннем постнатальном онтогенезе.....	411
<i>Чуприков А.П., Чуприкова М.А.</i> Леворукость и психиатрия	418
<i>Шарова С.С.</i> Особенности творческого мышления леворуких старшекласников с нарушенным слухом	425
<i>Якупов Э.З., Овсянникова К.С.</i> Оценка межполушарной асимметрии по данным анализа вариабельности ритма сердца у пациентов в остром периоде ишемического инсульта	432
ЧАСТЬ 2. НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ.....	437
<i>Агаева Э.Н.</i> Влияние пренатальной гипокинезии на поведенческие характеристики (исследовательскую активность и эмоциональные реакции) крысят в этологическом тесте после созревания	438
<i>Алексеев С.В., Шкорбатова П.Ю.</i> Функциональные нарушения в геникуло-корковых зрительных путях при амблиопии	445

<i>Алиева Н.Н.</i> Изменение обмен ГАМК в различных структурах головного мозга под влиянием тималина	451
<i>Бережная Л.А., Иванов М.В., Кутукова К.А.</i> Морфометрия нейронов и клеточных модулей стриатума человека старческого возраста	456
<i>Боголепов Н.Н.</i> Закономерности изменений ультраструктуры нервных клеток при развитии хроматолиза при ишемическом воздействии	462
<i>Боголепова Н.Н., Малофеева Л.И., Антюхов А.Д., Агапов П.А.</i> Особенности цитоархитектоники коры передней лимбической области и амигдалярных ядер мозга мужчин и женщин	465
<i>Боголепова И.Н., Свешников А.В.</i> Сравнительные характеристики цитоархитектонического строения слоя III и слоя V поля 17 коры головного мозга женщин двух возрастных групп	472
<i>Булатова Г.Р., Новикова Л.Б., Сафина А.Н.</i> Нейропсихологические и электроэнцефалографические характеристики психовегетативного синдрома на фоне его медикаментозной коррекции у сотрудников правоохранительных органов	478
<i>Бучацкий К.В.</i> Нейровизуальная диагностика и нейрореабилитация больных гемиспациальным neglectом с помощью инновационных компьютерных технологий	486
<i>Васильева В.А., Шумейко Н.С.</i> Особенности ансамблевой организации коры большого мозга человека в период от рождения до 7 лет	496
<i>Вильянов В.Б., Кобозев Г.Н., Ременник А.Ю., Шипкова К.М.</i> Когнитивная пластичность и риск летальности: соотношение генотипов полиморфизмов Val158met comt и Glu713lys ANKK1 у больных с нервно-психической патологией	501
<i>Гилерович Е.Г., Федорова Е.А., Коржевский Д.Э.</i> Синаптофизин в коре мозжечка крыс при старении	506
<i>Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В.</i> Роль вызванных потенциалов в изучении нейропластичности мозга человека	511
<i>Гоголева И.В., Громова О.А., Волков А.Ю., Пронин А.В.</i> Влияние глюконата лития на элементный гомеостаз головного мозга на фоне хронической экспериментальной церебральной гипоперфузии	520
<i>Горбачевская А.И.</i> Стриопаллидарные проекции ростромедиального тегментального ядра, как возможные пути проведения информации в системе базальных ганглиев мозга собаки	526

<i>Григорьев И.П., Коржевский Д.Э., Гусельникова В.В., Сырцова М.А., Кирик О.В.</i> Особенности распределения натрий-зависимого переносчика аскорбиновой кислоты-1 (SVCT1) в мозжечке крысы	534
<i>Гринкевич Л.Н.</i> К эпигенетическим механизмам долговременной памяти	538
<i>Гусев В.Б., Дубовая Т.К., Каменский А.А., Гусева М.В.</i> Результаты применения метода математического моделирования для изучения эффектов пищевого холина в виде монодиеты при экспериментальной травме головного мозга	546
<i>Деревягин В.И., Кондратенко Р.В., Поваров И.С., Скребицкий В.Г.</i> Пластичность действия ноотропного дипептида ноопепт® на вызванную реакцию пирамидных нейронов в гиппокампе	553
<i>Зимина С.В.</i> Синдром «низкого мелатонина» и развитие сезонной депрессии	558
<i>Ильичева В.Н., Штемберг А. С.</i> Анализ морфофункциональных изменений, наблюдаемых в филогенетически различных зонах коры головного мозга крыс после облучения	564
<i>Ипекчян Н.М., Бадалян С.А.</i> Особенности организации ассоциативных корково-корковых проекций первичной моторной и первичной сенсорной коры	569
<i>Исоян А.С., Чавушян В.А., Симонян К.В., Нагапетян Х.О., Оганесян Л.Э., Бабаханян М.А.</i> Натуральный подсластитель <i>stevia rebaudianabertonii</i> – потенциальный модулятор активности нейронов гиппокампа	576
<i>Кадыков А.С., Белопасова А.В., Коновалов Р.Н., Шахпаронова Н.В., Коновалова Е.В.</i> Особенности механизмов нейропластичности у больных с постинсультной афазией при подкорковой локализации очага	583
<i>Калачева А.Г., Гришина Т.Р., Громова О.А., Гоголева И.В., Белинская А.Ю.</i> Модуляция эффекта противосудорожных средств микронутриентами в эксперименте	589
<i>Кирик О.В., Назаренкова А.В., Суфиева Д.А.</i> Бета-катенин в эндиме, таницитах и хабенулярных нейронах головного мозга крысы	594
<i>Ковтун А.Н., Кривonos В.В., Макаренко А.Н., Черная С.И.</i> Изменения в глияльной системе сенсомоторного цереброкортекса белых крыс при экспериментальном воспроизведении цереброваскулярной патологии	599

<i>Колос Е.А., Коржевский Д.Э.</i> Холинергические и нитроксидергические структуры в спинном мозге новорожденных крыс	615
<i>Комольцев И.Г., Лёвшина И.П., Новикова М.Р., Степаничев М.Ю., Тишкина А.О., Гуляева Н.В.</i> Последствия черепно-мозговой травмы у крыс разного возраста: гистологические изменения	621
<i>Комягина И.В., Беляков К.М.</i> Диабетические полиневропатии: особенности клинической, электронейромиографической и ультразвуковой диагностики комягина	630
<i>Копачка М.М., Шарова Е.В., Трошина Е.М., Окнина Л.Б., Романов А.С., Челяпина М.В., Зайцев О.С., Чумаев А.А.</i> Изменения P300 АВП на фоне РТМС у здоровых испытуемых и пациентов с угнетением сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы	634
<i>Коржевский Д.Э., Гусельникова В.В., Григорьев И.П., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г.</i> Нуклеолярное железо и кальбиндин в клетках Пуркинье мозжечка человека	642
<i>Кузнецова С.М., Скачкова Н.А.</i> Полушарные особенности влияния транскраниальной магнитной стимуляции на функциональное состояние головного мозга пациентов, перенесших инсульт	646
<i>Лебедева И.С., Шендяпина М.В., Томышев А.С., Паникратова Я.Р., Семенова Н.А., Дмитриенко Д.А., Ахадов Т.А., Омельченко М.А., Каледа В.Г.</i> Функциональные и структурные резервы головного мозга при ультравысоком риске развития шизофрении	654
<i>Левченкова В.Д., Титаренко Н.Ю., Доценко В.И., Политова И.Я., Семёнова К.А.</i> Использование неинвазивных методов лечения в реабилитации больных со спастическими формами детского церебрального паралича	660
<i>Липатова Л.В., Капустина Т.В., Бутома Б.Г., Савинцева Ж.И., Тоголян А.А., Сивакова Н.А., Андреев А.А.</i> Структурно-метаболические соотношения при эпилепсии и депрессии	669
<i>Лисачев П.Д., Пустыльняк В.О., Штарк М.Б.</i> Регуляция экспрессии S100b в гиппокампе крысы	674
<i>Малиновская Н.А., Салмина А.Б., Волкова В.В., Базарова А.С.</i> Тревожность и когнитивная функция крыс при перинатальном поражении головного мозга	681

<i>Мамедова И.А., Фараджев А.Н.</i> Влияние антенатальной хронической этанольной интоксикации на обмен гамк в тканях структур ЦНС 30 дневных крольчат-самцов.....	688
<i>Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д., Салмина А.Б.</i> Опыт моделирования нейроваскулярной единицы invitro	694
<i>Мухин Е.И., Мухина Ю.К.</i> Экспериментально-теоретические исследования морфофизиологического и нейрохимического обеспечения пластичности когнитивной деятельности	698
<i>Мухина Ю.К., Федоров А.А.</i> Исследование структурных изменений нейронов второго слоя энторинальной коры мозга взрослого человека	705
<i>Набиева Т.Н., Базиян Б.Х., Гордеев С.А., Лыскова М.И.</i> Лингвистический дефицит у заикающихся является следствием адаптивно-приспособительного речевого поведения	711
<i>Нерсисян Л.Б., Погосян Н.Л., Хачатрян А.В., Никогосян Т.Г. Аветисян И.Н.</i> Влияние хвостатого ядра неостриатума на вазомоторную активность	719
<i>Омельяненко А.А., Воронова А.В., Евтушенко С.К.</i> Биоэлектрическая активность мозга у детей с эпилепсиями и эпилептическими синдромами в зависимости от ответа на антиконвульсанты	724
<i>Панахова Х.Г., Аскеров Ф.Б.</i> Влияние белково-витаминной недостаточности в пище на активность лактатдегидрогеназы в различных структурах мозга белых крыс	729
<i>Петрова Е.С.</i> Хат-иммунопозитивные клетки в нейротрансплантах эмбрионального спинного мозга крысы, развивающихся в периферическом нерве.....	734
<i>Петрова Е.С., Исаева Е.Н.</i> Изменение регенерации седалищного нерва крысы после аллотрансплантации диссоциированных клеток эмбриональных закладок ЦНС	738
<i>Полонский В.М.</i> Биологическое и социальное в развитии и формировании человека	743
<i>Россохин А.В.</i> Гибкость боковых цепей аминокислотных остатков повышает проницаемость поры ГАМК _A рецептора.....	749
<i>Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М.</i> Морфометрические и гистохимические особенности нейронов неокортекса и гиппокампа крыс, выращенных искусственно сформированных пометах	756

<i>Саакян И.К., Тумасян Н.В., Саакян Н.А., Даниелян М.А., Абрамян С.С.</i> Воздействие таурина на морфофункциональное состояние клеточных структур мозга крыс в условиях иммобилизационного стресса	765
<i>Сальков В.Н., Худоевков Р.М., Носс Н.С.</i> Исследование количественных показателей нейронных структур черной субстанции мозга человека.....	772
<i>Саркисян С. Г., Минасян С.М., Мелкумян К.В., Айрапетян Т.А.</i> Сравнительная характеристика импульсной активности ипси- и контралатеральных нейронов ядра солитарного тракта у лабиринтированных крыс.....	778
<i>Сафаров М.И., Хаирова В.Р., Гадирова Л.Б.</i> Влияние пренатальной гипоксии на активность 5-окситриптофандекарбоксилазы в ткани структур ЦНС 10- и 21-дневных крысят-самцов	786
<i>Сергеева Т.В., Щербук Ю.А.</i> Применение стабилотметрии в комплексной реабилитации и количественной оценке результатов лечения больных с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярном бассейне	790
<i>Сергутина А.В., Рахманова В.И.</i> Влияние мадопара на морфохимические взаимоотношения хвостатого и прилежащего ядер мозга крыс с различной двигательной активностью (цитохимическое исследование).....	795
<i>Соболев В.Б.</i> Количественные показатели нейроглии в перифокальной зоне инфаркта головного мозга, моделируемого методом фототромбоза	802
<i>Соболева И.В., Мокрушин А.А., Наумова Е.С.</i> Индивидуальные особенности спектральных характеристик ээг как предикторы эффективности мыслительной деятельности.....	809
<i>Соколов Д.А., Ильичева В. Н., Насонова Н.А., Спицин В.В.</i> Морфологическая основа синдромомосходных состояний в нейрорадиобиологии.....	813
<i>Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Мирошниченко Е.В.</i> Дозозависимое действие нейротензина на эмоциональное состояние крыс с экспериментальной патологией прилежащего ядра мозга	818
<i>Стельмашук Е.В., Ивашкин Е.Г., Генрихс Е.Е., Зеленова Е., Хаспеков Л.Г., Исаев Н.К.</i> Механизм защиты 5-(п-этил-п-изопропил) амилоридом культивированных зернистых нейронов мозжечка от цинк/каинатной токсичности	827

<i>Степаничев М.Ю., Марков Д.А., Гуляева Н.В.</i> Влияние ольфакторной бульбэктомии на экспрессию маркеров холинергической нейротрансмиссии в мозге крыс.....	832
<i>Степанова И.П., Степанов С.П., Каргина А.С., Юркова Е.А., Гудор И.В.</i> Влияние рентгеновского облучения на периферический отдел зрительной сенсорной системы.....	839
<i>Строев С.А., Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Миеттинен М.Т.</i> Трехкратная гипоксия, перенесенная в ранний (с 14-х по 16-е сутки), но не в поздний (с 19-х по 21-е сутки) пренатальный период, изменяет уровень экспрессии тиоредоксина-1 в нейронах областей СА1, СА2 и СА3 гиппокампа крыс на 14-15-е сутки их последующего постнатального онтогенеза.....	843
<i>Судоргина П., Саульская Н.Б.</i> Активация нитрергической системы медиальной префронтальной коры во время формирования условнорефлекторной реакции страха отражает степень ее последующей генерализации.....	851
<i>Сухорукова Е.Г., Гусельникова В.В., Сырцова М.А.</i> Структурная организация и распределение gfar-иммунопозитивных астроцитов в слоях коры головного мозга человека.....	859
<i>Теременцева Е.С., Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В.</i> Влияние особенностей автономной нервной системы пациентов с головной болью напряжения на эффективность бос-терапии.....	864
<i>Фрумкина Л.Е., Конорова И.Л., Боголепов Н.Н., Александрова О.П., Хаспеков Л.Г.</i> Пластические перестройки синапсов новой коры головного мозга крыс под воздействием внеклеточной ДНК.....	871
<i>Хренкова В.В., Золотухин В.В., Золотухин П.В.</i> Исследование нейрофизиологических механизмов ориентировочной реакции озерной лягушки на зрительные стимулы.....	880
<i>Цехмистренко Т.А.</i> Нейро-глио-сосудистые взаимоотношения в лобной коре большого мозга у детей от 4 до 7 лет.....	887
<i>Чацкая А.В., Корепина О.С., Танащян М.М., Гнездицкий В.В.</i> Диагностика вегетативной нейропатии у больных с метаболическим синдромом.....	893
<i>Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Дубровская Л.П., Смирнов А.С., Трошина М.В., Челябинская Е.М., Азаров А.А., Куликов М.А., Корниенко В.Н.</i> Возможности фМРТ в исследовании нейропластичности обеспечения движений в норме и при черепно-мозговой травме.....	900

<i>Шутеева Т.В.</i> Возможности коррекции эмоциональных и когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга	904
<i>Ярыгина Н.А., Поскотинова Л.В., Соснина Е.А.</i> Локализация источников пароксизмальной активности по данным ЭЭГ у подростков с синдромом вегетативной дисфункции	909
Часть 3 НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ	913
<i>Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Лысогорская Е.В., Мороз А.А., Иллариошкин С.Н.</i> Нейродегенерация и микросателлитные повторы: новые патогенетические формы	915
<i>Алиева А.Х., Филатова Е.В., Карабанов А.В., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И.</i> Анализ изменения транскриптома на ранних симптоматических стадиях болезни Паркинсона	922
<i>Гордеев С.А., Воронин С.Г.</i> Новый подход к изучению центральных и периферических механизмов кинестетической чувствительности в норме и в неврологической клинике	928
<i>Дамулина А.И., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н.</i> Умеренные когнитивные нарушения – следствие сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга	942
<i>Дамьянович Е.В., Рябчикова Н.А., Шаркова Е.А., Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Базиян Б.Х.</i> Саккадические движения глаз и когнитивные процессы у пациентов с болезнью Паркинсона до лечения	947
<i>Екимова И.В., Плаксина Д.В., Гужова И.В., Мешалкина Д.А., Лапина К.В., Лазарев В.Ф., Пастухов Ю.Ф.</i> Белок теплового шока 70 кДа и нейродегенерация при болезни Паркинсона	953
<i>Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Коновалова Е.В., Гривенников И.А., Хаспеков Л.Г.</i> Ген GBA при болезни Паркинсона: роль для клеточной нейробиологии и нейрогенетики	959
<i>Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Тимербаева С.Л., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.</i> Редкие формы дистонии: клинико-генетические аспекты	966
<i>Лекомцева Е.В., Горбач Т.В., Губина-Вакулик Г.И.</i> Клинико-неврологические аспекты, патогенетические механизмы участия ТАУ белка (Т-5) в аксональном повреждении и нейродегенерации	972

<i>Маклецова М.Г., Рихирева Г.Т., Полецук В.В., Федорова Т.Н., Иллариошкин С.Н.</i> Индукция образования метгемоглобина как маркер окислительного стресса при старении и нейродегенеративных заболеваниях	976
<i>Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Малина Д.Д., Щеглова Н.С., Фокин В.Ф., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н.</i> Изменение нейрофизиологических паттернов активации мозга при когнитивной нагрузке на преклинической стадии болезни Гентингтона	983
<i>Потрясова А.Н., Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Дамянович Е.В., Карабанов А.В., Иллариошкин С.Н.</i> Влияние отдельных видов спорта на постуральный и когнитивный контроль на ранней стадии болезни Паркинсона.....	992
<i>Тесленко Е.Л., Базиян Б.Х., Чигалейчик Л.А., Дамянович Е.В.</i> Сравнительный анализ саккадических движений глаз и автосаккад у пациентов с начальной стадией дисциркуляторной энцефалопатией и начальными стадиями болезни Паркинсона	1000
<i>Худоевков Р.М., Воронков Д.Н., Дикалова Ю.В., Шелоухова Л.И., Брыксина З.Г.</i> Особенности иммуноморфологических изменений астроглии при моделировании паркинсонизма.....	1005
<i>Шульская М.В., Шадрин М.И., Ключников С.А., Никопенциус Т., Лимборская С.А., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А.</i> Полноэкзомное секвенирование для поиска редких мутаций при спиноцереbellарных атаксиях	1013

Научное издание

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОНАУК

**Функциональная асимметрия
Нейропластичность
Нейродегенерация**

Материалы Всероссийской научной конференции
с международным участием

*Под редакцией
С.Н. Иллариошкина и В.Ф. Фокина*

редактор Л.С. Климович

ООО «Издательство «Научный мир»
Тел./факс: +7 (499) 973-2670; +7 (499) 973-2513
E-mail: naumir@naumir.ru
Internet: <http://www.naumir.ru>
127055, Москва, Тихвинский переулок, д. 10/12, корп. 4
Подписано к печати 08.12.2014
Формат 70×100/16
Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Печ. л. 64,5
тираж 250 экз. Заказ 1018
Издание отпечатано в типографии
ООО «Галлея-Принт»
111024, Москва, ул. 5-я Кабельная, 2-б