

Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с хронической ишемией мозга

Т.В. Черний¹, М.А. Андропова², В.И. Черний¹, И.А. Андропова²

¹ Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

² Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины

Резюме. В статье представлены результаты одного из фрагментов научного исследования: «Гіпертонічна та негіпертонічна (атеросклеротична) дисциркуляторна енцефалопатія у державних службовців — патогенетичні механізми виникнення, інтегральні діагностичні критерії, індивідуалізована корекція медикаментозної терапії». Представлены данные общеклинического, клинико-неврологического, лабораторного, инструментального, нейропсихологического исследований 63 человек с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 2. Первую группу исследования составляли пациенты с ДЭ без сопутствующей гипертензии — 20 человек, вторую — 28 человек с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЭ), третью — 15 больных с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным инсультом в анамнезе (ГДЭ+Инс). Целью данного исследования было повышение эффективности диагностики хронической ишемии мозга за счет исследования ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности для разработки методов целенаправленной медикаментозной коррекции. Было выявлено, что для пациентов всех исследуемых групп во всех исследуемых отведениях уровни спектр-мощности в узких диапазонах, отражающих нейроглиальную, глутаматергическую и адренергическую активность, значительно превышали ($p < 0,05$) значения в контрольной группе; уровни спектр-мощности в диапазонах, отражающих холинергическую и дофаминергическую активность, были значительно ниже ($p < 0,05$) значений в контрольной группе. Наиболее выраженные изменения изучаемых ЭЭГ-показателей были выявлены в 1-й группе пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, что сочеталось со значимым снижением уровня памяти (шкала MMSE) из-за модально-неспецифических мнестических нарушений кратковременной памяти. Выявленный у всех исследуемых пациентов значительный рост ($p < 0,05$) показателей спектр-мощности в диапазоне до 1 Гц (нейроглиальная активность) связан с компенсаторной активацией глиальных клеток и может служить нейрофизиологическим предиктором степени активации глиоза. Риск выраженного нейротоксического эффекта из-за высокого уровня глутаматергической активности на нейронах диэнцефальных, среднемозговых и стволовых структур ЦНС (проекция центральных и затылочных отведений) был значительно выше ($p < 0,05$) у пациентов 1-й (с дисциркуляторной энцефалопатией) и 3-й групп (с дисциркуляторной энцефалопатией и инсультом в анамнезе).

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, количественная ЭЭГ.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) — медленно прогрессирующая дисфункция, возникающая вследствие диффузного или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения [1].

© Т.В. Черний, М.А. Андропова, В.И. Черний, И.А. Андропова

В настоящее время термин «хроническая ишемия мозга» предложен Международной классификацией болезней Десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-10) вместо применяемого ранее термина «дисциркуляторная энцефалопатия» [1].

В понятие «хроническая ишемия головного мозга» входят: дисциркуляторная энцефалопа-

тия, хроническая ишемическая болезнь мозга, сосудистая энцефалопатия, цереброваскулярная недостаточность, атеросклеротическая энцефалопатия, сосудистый (атеросклеротический) паркинсонизм, сосудистая деменция, сосудистая (поздняя) эпилепсия. Из перечисленных выше названий наиболее часто в современной неврологии употребляется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» [2]. В зарубежной литературе встречается также термин «умеренные когнитивные нарушения» (англ.: mild cognitive impairment, MCI) [3].

Механизмы старения мозга в большой степени определяются изменениями нейротрансмиттерных систем [4].

Возрастные нарушения нейромедиаторного обмена не являются тотальными и однонаправленными, а возникают только в определенных звеньях медиаторных систем, выражены в различной степени и имеют полимодальные механизмы [5].

Выяснение особенностей возрастных изменений нейромедиаторных систем является необходимым инструментом исследования фундаментальных механизмов возрастных изменений мозга и разработки путей фармакологической регуляции нарушенных функциональных взаимосвязей нейромедиаторных процессов [6].

В настоящее время появилось большое количество данных о роли нейротрансмиттеров в регуляции как нормального (физиологического) старения, так и формировании хронической ишемии мозга [5].

Нейротрансмиттеры мозга представлены дофаминергической, холинергической, серотонинергической, норадренергической, ГАМКергической системами [7]. Наиболее изученной в возрастном аспекте является дофаминергическая система, изменения дофаминергической регуляции мозга рассматривают как один из ведущих механизмов старения [8].

Цель работы — повышение эффективности диагностики хронической ишемии мозга за счет исследования ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности для разработки методов целенаправленной медикаментозной коррекции.

Материалы и методы

Проведено клиничко-неврологическое обследование с фрагментом научного исследования: «Гіпертонічна та негіпертонічна (атеросклеротична) дисциркуляторна енцефалопатія у державних службовців —

патогенетичні механізми виникнення, інтегральні діагностичні критерії, індивідуалізована корекція медикаментозної терапії». Обследовано 63 человека в возрасте от 40 до 68 лет. Пациентов разделили на три группы (табл. 1), статистически сопоставимые по основному заболеванию — дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) 2-й ст., полу и возрасту. Первую группу составляли пациенты с ДЭ без сопутствующей гипертензии — 20 человек, вторую — 28 человек с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЭ), третью — 15 больных с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным инсультом в анамнезе (ГДЭ+Инс). Среди обследованных пациентов — 21 мужчина и 42 женщины (табл. 1). Контрольная группа здоровых добровольцев состояла из 20 человек.

Диагноз был подтвержден данными общеклинического, клиничко-неврологического, лабораторного, инструментального, нейропсихологического исследований. Для оценки когнитивных функций пациентов использовали краткую шкалу оценки психического статуса MMSE — Mini-mental State Examination (определение ориентировки во времени и месте, состояния кратковременной, долговременной памяти, функции языка, гнозиса, праксиса) [9]. По данным MMSE, 29-30 баллов оценивали как отсутствие нарушения когнитивных функций, 27-28 — легкие когнитивные нарушения, 24-26 — умеренные когнитивные нарушения, 20-23 — начальная стадия деменции, <20 — выраженные стадии деменции. Тревогу и депрессию исследовали с помощью шкалы «депрессия, тревога, стресс» (Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21)) [9].

В данной статье представлен анализ электрической активности головного мозга с помощью формализованной оценки ЭЭГ по способу Жирмунской А.А., Лосева В.С. и анализа значений абсолютной и относительной спектральной мощности (АСМ (мкВ/Гц) и ОСМ (%)) т.н. «узких» диапазонов, отражающих активность нейромедиаторных систем ЦНС [10, 11].

ЭЭГ-исследование проводили в световом и звукоизолированном помещении кабинета функциональной диагностики. Обследуемые находились в положении сидя. Регистрацию биопотенциалов мозга выполняли с помощью компьютерного электроэнцефалографа серии TredexExpert. Схема коммутации — 8-канальная, монополярная с общими ушными референтными электродами. Использовали чашечково-хлоросеребряные электроды, которые

накладывались в соответствии с международной системой «10-20» в положения F_p и F_p (лобные), C и C (центральные), O_1 и O_2 (затылочные), T_3 и T_4 (височные). Применялось монополярное отведение биоэлектрических потенциалов с референтным электродом на мочке ipsilateralного уха. Запись ЭЭГ выполняли преимущественно при чувствительности ЭЭГ-канала, которая равнялась 50 мкВ/см. Постоянная времени составила 0,3 с, а фильтр высоких частот — 50 Гц, что соответствует полосе регистрируемых колебаний 0,5-50 Гц. Особое внимание уделялось подготовке исходного электроэнцефалографического сигнала для дальнейшей компьютерной обработки. Визуально отбирался наиболее представительный участок безартефактной ЭЭГ, длительность которой в большинстве случаев составляла 4 секунды. Придерживались следующего протокола записи ЭЭГ: спокойное бодрствование. В состав программного обеспечения входили функции быстрого преобразования Фурье и вычисления спектров усредненно для следующих частотных диапазонов ЭЭГ: «нейроглиальный диапазон» (0,5-1 Гц), узкий диапазон «адренергической нейроглиальной активности» (4-5 Гц), узкие диапазоны «серотонинергической нейроглиальной активности» (5-6 Гц и 24-25 Гц), узкий диапазон «холинергической нейроглиальной активности» (6-7,5 Гц), узкий диапазон «дофаминергической нейроглиальной активности» (11-12 Гц) [10, 11]. По данным литературы, основными ЭЭГ-эффектами активации рецепторов глутамата являются усиление ритмов в диапазоне 0,5-3 Гц (то есть в диапазонах дельта-активности) и ослабление — в полосе частот 8-26 Гц (в диапазоне альфа- и бета-ритмов) [12].

Результаты и их обсуждение

После проведения нейропсихологического теста по шкале MMSE у 46,6% пациентов с ДЭ (1-я группа), 55% — с ГДЭ (2-я группа) и 52% — с ГДЭ+Инс (3-я группа) были выявлены когнитивные нарушения (табл. 1).

Достоверная разница баллов по шкале DASS-21 во всех исследу-

емых группах наблюдалась при исследовании тревоги ($p < 0,001$ по W -критерию Вилкоксона ($W-W$), $p < 0,05$, критерий Крускало — Уоллиса (кКУ)) и уровня депрессии ($p < 0,033$, $W-W$) — табл. 1. Максимальные субъективные показатели тревоги и депрессии были свойственны пациентам второй группы, больным с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией. К самооценке когнитивных способностей со стороны самого пациента следует относиться с учетом того, что когнитивные расстройства часто сопровождаются снижением критики [13]. Превалирование тревожно-депрессивных нарушений (по шкале DASS-21) у пациентов 2-й и в меньшей мере 3-й групп связано не только с более выраженными нарушениями критики, но и с нарушениями памяти у пациентов 1-й группы (табл. 1).

Значимое снижение уровня памяти (шкала MMSE) у пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы (табл. 1) было связано преимущественно с нарушениями самостоятельного воспроизведения информации, что проявлялось в оперативной деятельности

Таблица 1 Характеристика пациентов с ДЭ 2-й ст. в трех группах исследования

Характеристика пациентов	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего	Критерий χ^2
Данные	Количество, n; Ме% (\pm ДИ 95%)%*				
Количество пациентов в группе	20; 100%	28; 100%	15; 100%	63; 100%	
Мужчины	6; 30% (12,4-51,3)%*	9; 32,1% (16,4-50,3)%*	6; 40% (17,5-65)%*	21; 63% (22,3-45,4)%*	$p=0,625$
Женщины	14; 70% (48,7-87,6)%*	19; 67,9% (49,7-83,6)%*	9; 60% (35-82,5)%*	42; 63% (54,6-77,7)%*	$p=0,585$
Возраст, годы Ме ($\pm 95\%$ ДИ)	59 (56-68)%*	61 (54-72)%*	58 (56-70)%*	58 (54-72)%*	$p=0,685$
По шкале MMSE	Количество баллов, n; Ме (\pmДИ 95%)				
Ориентация	10 (10-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	$p=0,217$
Память	3 (2-3)	3 (3-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	$p=0,003$
Счетные операции	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	$p=0,897$
Суммарный показатель когнитивной продуктивности	28 (27-28)	28 (26-28)	28 (26-28)	28 (26-28)	$p=0,597$
По шкале DASS-21	Количество баллов, n; Ме (\pmДИ 95%)				
Уровень стресса	11 (10-15)	11 (9-14)	11 (9-15)	11 (9-14)	$p=0,372$
Уровень тревоги	7 (7-8) ²	9 (8-10) ¹	8 (7-10)	8 (7-10)	$p=0,001$
Уровень депрессии	8 (8-9) ²	9 (8-10) ¹	9 (8-10)	9 (8-10)	$p=0,033$

Примечания. *Определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскулло — Ляха — Гурьянова для множественных сравнений долей.

^{1, 2, 3}Статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$) в 1, 2, 3-й группах по критерию Крускало — Уоллиса.

и обучении, в то время как память о событиях жизни в основном оставалась сохранной. Такие модально-неспецифические мнестические нарушения с первичными расстройствами кратковременной памяти в сочетании с утомляемостью и эмоциональной неустойчивостью свидетельствуют о поражении срединных неспецифических структур мозга на уровне нижних отделов ствола мозга (I функционального блока мозга по А.Р. Лурия) [14].

В контрольной группе была выявлена зональность с неравномерным представительством АСМ и ОСМ в диапазонах 0,5-1 Гц, 1,01-3 Гц, 6-7,5 Гц, 11-12 Гц и 8-26 Гц. Максимальный уровень спектр-мощности в диапазонах, описывающих уровень нейроглиальной, холин-, дофамин- и серотонинергической нейромедиаторной активности, был зафиксирован в окципитальных (O_1O_2) и лобных (Fp_1Fp_2) отведениях. Минимальный уровень спектр-мощности в диапазонах, описывающих глутаматергическую активность (рост уровня активации в диапазоне 1,01-3 Гц при одновременном снижении активности в диапазоне 8-26 Гц), был выявлен в проекции затылочных (O_1O_2) отведений.

Для пациентов всех исследуемых групп (табл. 2-4) типичными были:

- в симметричных лобных областях коры (Fp_1Fp_2) максимально ($p < 0,05$, кКУ) высокие, по сравнению с другими отделами коры, уровни АСМ и ОСМ в узких диапазонах, отражающих нейроглиальную (0,5-1 Гц) и глутаматергическую (1,01-3 Гц при одновременном падении уровня мощности в диапазоне 8-26 Гц) активность (ГЛА);
- во всех исследуемых отведениях уровни АСМ и ОСМ в диапазонах 0,5-1 Гц, 1,01-3 Гц и 4-5 Гц значительно превышают ($p < 0,05$, кКУ) значения в КГ;
- во всех исследуемых отведениях уровни АСМ и ОСМ в диапазонах 6-7,5 Гц (холинергическая активность — (ХА)) и 11-12 Гц (дофаминергическая активность — (ДА)) значительно ниже ($p < 0,05$, кКУ) значений в КГ.

У всех пациентов были выявлены «традиционные» для клинической электроэнцефалографии ЭЭГ-признаки гипофронтальности [15] в виде исходно повышенного содержания медленноволновой (δ -диапазона (0,5-1 Гц, 1,01-3 Гц)) ЭЭГ-активности в передних областях (с левополушарным акцентом).

Наиболее выраженные изменения изучаемых ЭЭГ-показателей были выявлены в 1-й группе пациентов. В лобных областях

Fp_1Fp_2 у этих больных были зафиксированы самые высокие ($p < 0,05$, кКУ) (по сравнению с данными 2-й и 3-й групп) значения АСМ и ОСМ в диапазоне, отражающем нейроглиальную (0,5-1 Гц) и нейромедиаторную ГЛА (1,01-3 Гц с синхронным падением активности в полосе 8-26 Гц). Выраженная гипофронтальность у пациентов 1-й группы проявлялась также резким снижением ($p < 0,05$, кКУ) значения АСМ и ОСМ в диапазоне, характеризующем ДА-активность. Минимальные корреляты лобной дисфункции, связанные с патологией лобных и префронтальных областей коры и нарушением высших психических функций [15, 16], таким образом, были зафиксированы во 2-й группе пациентов (табл. 2-4): самые низкие, по сравнению с данными 1-й и 3-й групп, нейрометаболические (нейроглиальные) и нейромедиаторные (глутаматергические, прежде всего) изменения и самый высокий уровень дофаминергической активности.

Интересны различия нейроглиальной и нейромедиаторной активности в проекции центральных отведений (C_3C_4) — данные зоны связывают с активностью диэнцефальных образований и систем среднего мозга [10].

У пациентов 1-й группы в этих отделах был зафиксирован самый высокий, по сравнению со 2-й и 3-й группами, уровень ГЛА, самый низкий уровень ДА-активности и самый высокий уровень ХА, не достигающий, однако, значений КГ.

Для пациентов 3-й группы (табл. 4) типично было «разобшение» в центральных отведениях — значимая асимметрия уровней нейроглиальной и нейромедиаторной активности (ГЛА, ХА и ДА). Причем максимальные показатели ЭЭГ-активности в диапазонах 4-5 Гц (адренергическая) и 11-12 Гц (дофаминергическая) и минимальные значения ЭЭГ в диапазонах до 1 Гц (нейроглиальная) и 1,01-3 Гц (глутаматергическая) были выявлены в отведении C_3 — в правой гемисфере. Учитывая данные Т.А. Доброхотовой и Н.Н. Брагиной [10] о более тесных функциональных связях диэнцефальных структур с правой, а ствольных — с левой гемисферами мозга, такие особенности распределения ритмов могут свидетельствовать о более выраженных ствольных изменениях и повышенной диэнцефальной активности у больных 3-й группы.

В проекции окципитальных отведений (O_1O_2) ЭЭГ-активность в этих отделах отражает уровень функционирования ретикулярной формации ствола, наиболее выраженные изменения в исследуемых диапазонах были

Таблица 2 Абсолютная спектральная мощность (мкВ/√Гц) и относительная спектральная мощность (%) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность у пациентов 1-й группы с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ)

Отведения	Fp ₁		Fp ₂		C ₃		C ₄		O ₁		O ₂		T ₃		T ₄	
	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ
Me (±ДИ 95%)																
0,5-1 Гц	267,0 (108,9-633,0) кг↑	34,2 (15,8-89,8) СЗ 2 кг↑	301,5 (150,9-731,4) кг↑	29,7 (7,9-33,5) 2,3 кг↑	64,1 (34,9-156,9) кг↑	8,5 (4,2-15,5) Fp1 кг↑	75,7 (36,7-148,4) кг↑	6,3 (4,6-9,2) ^{О1} О2 кг↑	164,5 (87,5-307,2) кг↑	22,4 (10,4-33,7) С4 кг↑	152,8 (74,9-257,9) кг↑	25,7 (8,4-35,5) С4 кг↑	103,7 (52,8-193,5) кг↑	11,3 (6,2-15,5) кг↑	103,1 (73,1-168,0) кг↑	11,5 (6,9-18,8) 3 кг↑
1,01-3 Гц	347,0 (100,9-533,0) кг↑	54,6 (38,6-72,4) кг↑	382,4 (100,8-631,4) кг↑	57,8 (44,6-74,2) 3 кг↑	90,1 (54,8-176,9) кг↑	32,7 (24,8-50,0) 2 кг↑	95,7 (56,5-178,5) кг↑	27,3 (21,0-44,5) 2 кг↑	204,5 (107,5-320,2) кг↑	30,4 (26,3-62,7) кг↑	192,5 (100,6-277,5) кг↑	50,0 (30,1-70,4) 2 кг↑	143,5 (90,5-203,5) кг↑	33,0 (16,2-46,8) кг↑	133,5 (93,5-198,0) кг↑	33,9 (26,9-45,1) 3 кг↑
4-5 Гц	19,3 (11,7-35,3) кг↑	3,3 (1,7-4,2) кг↑	22,5 (20,3-41,3) кг↑	2,9 (2,2-4,8) кг↑	19,3 (12,8-27,9) кг↑	2,4 (1,8-3,4) кг↑	16,7 (12,4-22,2) кг↑	2,4 (2,2-4,9) ^{3 кг↑}	29,5 (14,6-42,9) кг↑	3,8 (1,7-6,5) ^{2 кг↑}	18,1 (13,3-33,1) кг↑	2,9 (1,7-4,6) ^{3 кг↑}	21,4 (17,7-30,6) кг↑	2,5 (2,5-3,5) кг↑	17,3 (12,2-37,7) кг↑	3,2 (1,9-3,7) кг↑
5-6 Гц	18,1 (15,3-42,9) кг↑	3,3 (2,1-3,8) кг↑	22,2 (19,6-33,4) кг↑	3,2 (2,2-4,5) кг↑	14,3 (13,1-23,0) кг↑	1,9 (1,5-3,9) кг↑	22,9 (14,9-29,1) кг↑	3,75 (2,3-4,7) кг↑	21,1 (12,6-34,9) кг↑	2,2 (1,8-6,6) ^{3 кг↓}	19,6 (12,6-27,6) кг↑	2,2 (2,1-3,8) ^{3 кг↓}	25,8 (17,1-30,1) кг↑	2,9 (2,2-4,1) кг↓	18,3 (9,1-27,8) кг↑	2,8 (1,7-3,1) кг↓
6-7,5 Гц	32,8 (20,0-62,0) кг↑	4,8 (2,8-6,3) кг↓	31,7 (26,4-59,7) кг↑	3,2 (2,2-4,5) кг↓	30,4 (19,1-42,5) кг↑	4,1 (2,2-4,6) С4 кг↓	30,1 (21,8-55,2) кг↑	4,1 (3,0-6,1) С3 кг↓	37,9 (19,3-56,3) кг↑	5,5 (2,7-6,3) 3 кг↓	31,4 (17,4-58,3) кг↑	3,7 (2,6-5,3) ^{3 кг↓}	30,3 (19,1-55,8) кг↑	4,1 (3,1-7,1) кг↓	34,9 (14,9-62,2) кг↑	5,3 (2,6-5,9) кг↓
11-12 Гц	16,0 (9,41-18,2) 2 кг↑	1,9 (1,4-2,5) 2 кг↓	16,3 (12,7-26,2) кг↑	2,8 (1,9-3,3) ^{2 кг↓}	11,7 (7,9-20,2) кг↑	1,8 (1,3-2,9) кг↓	19,2 (10,5-50,2) кг↑	3,0 (1,7-6,7) 2 кг↓	25,3 (9,9-56,6) кг↑	2,3 (1,3-5,6) 2,3 кг↓	16,4 (9,1-20,6) кг↑	2,1 (1,2-2,5) ^{2 кг↓}	26,7 (10,6-45,1) кг↑	4,2 (1,9-5,5) ^{2 кг↓}	16,0 (11,7-30,4) кг↑	2,6 (1,6-4,6) ^{2 кг↓}
8-26 Гц	68,6 (49,6-92,9) кг↑	9,7 (7,9-13,5) Fp2 кг↓	97,8 (60,7-106,8) кг↑	13,4 (12,9-22,1) Fp1	77,0 (52,5-176,8) кг↑	10,6 (6,8-17,2) ^{С4}	114,9 (58,9-204,4) кг↑	22,7 (13,7-28,8) ^{С3}	99,5 (63,6-263,2) кг↑	16,3 (5,2-42,0) 3 кг↓	61,6 (51,1-67,7) кг↑	8,5 (5,3-12,5) 2,3 кг↓	91,8 (68,1-173,2) кг↑	15,1 (11,1-22,3) кг↑	92,9 (69,2-139,3) кг↑	15,8 (11,4-18,7) кг↑

Примечания к таблицам 2-4. Fp₁, Fp₂, C₃, C₄, O₁, O₂, T₃, T₄ кг[↑] — статистически значимые различия с КГ, показатели выше (p<0,05), чем в КГ, кг[↓] — статистически значимые различия с КГ, показатели ниже (p<0,05), чем в КГ.

Таблица 3 Абсолютная спектральная мощность (мкВ/√Гц) и относительная спектральная мощность (%) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность у пациентов 2-й группы с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЭ)

Отведения	Fp ₁		Fp ₂		C ₃		C ₄		O ₁		O ₂		T ₃		T ₄	
	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ
Me (±ДИ 95%)																
0,5-1 Гц	314,5 (152,8-637,7) кг↑	18 (11-41) ^{С3, С4, Т3, Т4} 1 кг↑	238,3 (117,9-509,2) кг↑	21,0 (14,7-36,1) ^{С3, С4, Т3, Т4} 1 кг↑	58,0 (32,1-101,9) кг↑	5,7 (2,9-8,2) ^{Fp1, Fp2} кг↑	50,9 (31,2-108,8) кг↑	4,8 (2,8-6,7) ^{Fp1, Fp2, О1, О2} 3 кг↑	131,4 (56,8-347,9) кг↑	8,5 (5,3-17,1) ^{С4} кг↑	118,7 (63,8-257,9) кг↑	8,2 (5,1-17,8) ^{С4} кг↑	59,7 (33,8-121,5) кг↑	5,8 (5,2-10,8) ^{Fp1, Fp2} кг↑	97,5 (47,9-177,7) кг↑	7,5 (4,3-14,3) ^{Fp1, Fp2} кг↑
1,01-3 Гц	380,5 (352,8-737,7) кг↑	42,4 (28,0-53,6) кг↑	388,5 (207,5-509,2) кг↑	45,6 (28,9-63,9) кг↑	68,0 (52,2-105,5) кг↑	25,8 (16,9-30,0) 1 кг↑	70,5 (41,2-130,5) кг↑	21,3 (17,3-25,1) 1 кг↑	150,6 (80,2-387,5) кг↑	17,7 (10,8-24,7) ^{1 кг↑}	158,7 (100,5-258,5) кг↑	23,1 (9,5-38,9) ^{1 кг↑}	159,5 (120,5-160,5) кг↑	23,1 (15,1-34,2) кг↑	192,4 (67,9-273,5) кг↑	27,0 (18,4-35,7) кг↑
4-5 Гц	35,8 (26,6-56,5) кг↑	3,7 (2,3-4,4) кг↑	31,5 (21,3-48,4) кг↑	3,4 (2,5-4,4) кг↑	16,5 (11,2-29,9) кг↑	2,0 (1,5-3,0) кг↑	22,1 (14,4-29,6) кг↑	2,3 (1,7-3,6) кг↑	34,0 (22,1-60,1) кг↑	4,6 (2,9-6,4) кг↑	30,3 (21,1-43,8) кг↑	3,4 (2,8-4,9) кг↑	19,2 (15,8-35,4) кг↑	2,5 (1,9-4,5) кг↑	24,6 (16,1-39,8) кг↑	2,3 (2,0-4,2) кг↑
5-6 Гц	32,7 (21,8-41,3) кг↑	3,0 (2,2-4,4) ^{С3, С4}	25,5 (18,1-36,8) кг↑	3,1 (2,2-3,7) ^{С3, С4, 3}	17,4 (13,4-23,7) кг↑	1,9 (1,2-2,6) ^{Fp1, Fp2} кг↓	17,6 (13,4-25,2) кг↑	2,0 (1,4-2,7) ^{Fp1, Fp2} кг↓	29,5 (16,3-51,1) кг↑	3,4 (2,0-4,4) ³	25,5 (18,5-37,8) кг↑	2,9 (2,3-4,4) кг↑	18,1 (14,5-30,1) кг↑	2,2 (1,7-3,3) кг↓	21,3 (13,9-26,9) кг↑	2,0 (1,5-3,4) кг↓
6-7,5 Гц	45,4 (30,3-67,4) кг↑	4,3 (3,3-5,4) ^{С3, С4} кг↓	32,9 (25,5-52,8) кг↑	4,1 (3,2-5,0) ^{С3, С4} кг↓	28,5 (15,3-39,8) кг↑	2,4 (1,9-4,6) ^{Fp1, Fp2} кг↓	21,8 (17,7-46,4) кг↑	2,7 (1,8-3,3) ^{Fp1, Fp2} кг↓	47,6 (25,9-105,1) кг↑	5,5 (3,9-7,6) кг↓	40,7 (17,1-62,7) кг↑	5,1 (3,0-5,8) кг↓	26,2 (17,3-44,9) кг↑	3,1 (2,3-4,7) кг↓	29,4 (19,5-66,4) кг↑	3,0 (2,7-4,9) кг↓
11-12 Гц	26,3 (17,3-79,9) 1 кг↑	3,4 (2,9-7,4) ^{1 кг↓}	35,3 (18,6-123,3) кг↑	4,2 (2,8-11,1) ¹	24,9 (11,6-86,8) кг↑	3,3 (2,4-6,1) кг↓	29,8 (18,2-95,8) кг↑	3,1 (2,6-11,7) ^{1,3 кг↓}	75,9 (33,8-361,8) кг↑	12,8 (5,4-45,1) ¹	37,1 (19,9-136,4) кг↑	5,3 (3,2-16,9) ^{1,3}	52,9 (23,5-84,9) кг↑	5,9 (3,6-9,9) ¹	40,4 (17,8-86,8) кг↑	5,3 (3,5-8,0) ¹
8-26 Гц	119,5 (70,0-175,0) кг↑	13,5 (9,6-30,5) ^{О1, О2, Т3, Т4}	112,5 (81,8-211,7) кг↑	15,7 (11,4-29,7) ^{О1, О2, Т3, Т4}	134,9 (63,2-215,9) кг↑	11,4 (10,3-21,5) ^{О1, О2, Т3, Т4}	134,9 (80,1-248,5) кг↑	13,3 (9,4-21,4) ^{О1, О2, Т3, Т4}	211,3 (113,3-382,9) кг↑	31,4 (23,8-53,3) ^{Fp1, Fp2, С3, С4, 1 кг↑}	130,2 (62,8-273,1) кг↑	17,8 (10,9-32,8) ^{Fp1, Fp2, С3, С4, 1 кг↑}	147,3 (76,9-254,2) кг↑	14,2 (11,4-24,8) ^{Fp1, Fp2, С3, С4}	129,6 (69,9-194,0) кг↑	16,0 (10,1-21,6) ^{Fp1, Fp2, С3, С4}

Таблиця 4 Абсолютная спектральная мощность (мкВ/√Гц) и относительная спектральная мощность (%) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность у пациентов 3-й группы с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным инсультом в анамнезе (ГДЭ+инсульт)

Отведения	Fp ₁		Fp ₂		C ₃		C ₄		O ₁		O ₂		T ₃		T ₄	
	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ
Me (±ДИ 95%)																
0,5-1 Гц	175,9 (99,6-103,2) кг↑	20,8 (11,0-52,6) ^{ТЗ} Т4 кг↑	151,9 (142,2-240,3) кг↑	21,5 (14,9-80,4) ^{ТЗ} Т4 1 кг↑	94,8 (46,3-137,5) кг↑	11,9 (5,4-13,9) С4 кг↑	66,6 (32,9-112,0) кг↑	4,6 (3,7-8,7) С3 ² кг↑	120,6 (95,1-188,1) кг↑	13,1 (7,9-20,7) Т4 кг↑	106,4 (60,0-187,0) кг↑	15,3 (8,7-28,8) Т4 кг↑	71,6 (50,3-103,2) кг↑	8,4 (4,6-13,9) Fp1, Fp2 кг↑	73,1 (30,9-113,1) кг↑	3,8 (3,1-8,4) Fp1, Fp2 O1, O2,1
1,01-3 Гц	295,9 (199,9-363,2) кг↑	52,7 (23,7-56,4) кг↑	252,2 (242,2-350,5) кг↑	32,7 (23,1-47,8) ¹ кг↑	185,5 (146,3-257,1) кг↑	36,9 (23,9-44,0) кг↑	150,2 (132,1-222,4) кг↑	27,9 (20,9-38,4) кг↑	240,4 (195,5-228,5) кг↑	20,6 (11,1-45,3) кг↑	156,5 (92,0-199,5) кг↑	27,8 (15,9-59,5) кг↑	219,6 (150,3-263,5) кг↑	30,7 (16,6-38,7) кг↑	220,5 (130,9-273,1) кг↑	22,8 (18,3-27,9) ¹ кг↑
4-5 Гц	26,5 (21,5-39,8) кг↑	3,3 (1,8-5,0) кг↑	31,6 (19,1-51,5) кг↑	4,2 (2,9-8,9) кг↑	13,9 (12,4-20,4) кг↑	1,8 (1,6-2,0) С4 кг↑	21,2 (12,4-33,6) кг↑	2,4 (2,2-3,0) С3 1 кг↑	63,8 (33,5-84,3) кг↑	6,27 (5,0-7,4) Fp1 кг↑	33,1 (20,3-41,3) кг↑	4,5 (4,2-6,5) Fp1 1 кг↑	30,2 (14,8-43,4) кг↑	2,7 (2,3-3,9) кг↑	21,8 (14,7-36,1) кг↑	2,5 (1,9-3,6) кг↑
5-6 Гц	24,0 (14,6-72,8) кг↑	2,7 (2,0-6,0) кг↑	42,2 (17,0-46,9) кг↑	5,4 (3,2-12,9) ² кг↑	16,8 (13,3-22,7) кг↑	2,0 (1,8-2,8) кг↑	21,2 (14,9-25,2) кг↑	2,8 (1,8-3,7) кг↑	70,4 (51,1-89,4) кг↑	6,6 (5,0-13,9) ^{ТЗ} Т4 1 2 кг↑	31,7 (13,9-52,3) кг↑	5,4 (3,7-7,8) ^{ТЗ} Т4 1 кг↑	22,8 (16,3-38,5) кг↑	2,8 (2,2-5,6) O1, O2 кг↑	16,7 (12,9-34,7) кг↑	2,5 (1,9-3,8) O1, O2 кг↑
6-7,5 Гц	24,0 (20,3-84,9) кг↑	3,3 (3,0-5,8) O1 кг↓	34,0 (27,3-73,6) кг↑	4,3 (3,4-12,4) кг↓	34,2 (23,9-47,1) кг↑	3,9 (2,7-6,9) O1 кг↓	31,9 (21,8-66,8) кг↑	3,7 (2,9-6,5) кг↓	69,7 (47,0-173,0) кг↑	8,4 (5,8-16,6) Fp1 С3 1 кг↑	48,1 (24,6-62,8) кг↑	7,7 (3,7-14,7) ¹ кг↑	30,4 (19,1-66,9) кг↑	3,7 (2,5-7,9) кг↓	33,3 (19,4-64,9) кг↑	4,6 (2,8-7,4) кг↓
11-12 Гц	27,9 (9,5-60,0) кг↑	2,9 (1,5-8,9) кг↓	23,9 (9,1-77,9) кг↑	3,2 (2,0-16,5) кг↓	12,3 (8,5-39,6) кг↑	1,5 (1,3-4,2) кг↓	30,8 (20,2-74,5) кг↑	2,9 (1,8-5,3) ² кг↓	49,2 (27,8-219,0) кг↑	5,5 (3,2-23,3) ¹ кг↓	34,3 (9,1-62,4) кг↑	3,0 (2,1-11,3) ² кг↓	32,8 (29,6-52,9) кг↑	4,2 (2,9-6,4) кг↓	31,2 (13,6-62) кг↑	3,4 (2,4-4,3) кг↓
8-26 Гц	70,0 (52,9-208,3) кг↑	18,4 (8,4-28,9) кг↑	116,9 (47,6-179,1) кг↑	17,4 (10,7-32,5) кг↑	82,9 (31,8-184,2) кг↑	11,1 (6,6-19,2) кг↑	125,3 (46,1-170,1) кг↑	12,4 (9,3-22,0) кг↑	305,12 (131,2-408,5) кг↑	39,7 (19,1-50,1) ¹ кг↑	79,9 (62,8-194,2) кг↑	12,3 (9,6-46,3) ¹ кг↑	123,6 (51,0-168,6) кг↑	11,7 (8,1-21,8) кг↑	106,7 (61,9-198,2) кг↑	11,7 (9,2-21,8) кг↑

зарегистрированы у пациентов 1-й группы: максимальный, по сравнению с данными 2-й и 3-й групп, уровень нейроглиальной и глутаматергической активности и минимальные значения ОСМ «адренергического» (4-5 Гц) и «дофаминергического» (11-12 Гц) диапазонов. Все это следует рассматривать как корреляты морфоструктурного поражения и гипофункции стволового уровня неспецифической регуляции ЦНС. Минимальные нейромедиаторные нарушения в проекции ствола (самый низкий уровень глутаматергической и самый высокий уровень дофаминергической активности) были зафиксированы в 3-й группе исследования, возможно, ОНМК в анамнезе приводит к росту нейропластичности самых древних систем в ЦНС — ретикулярной формации стволового уровня.

В проекции темпоральных отведений (Т₃Т₄) ЭЭГ-активность в этих отделах отражает уровень функционирования лимбико-гиппокампальных структур, минимальные нейромедиаторные нарушения (самый низкий уровень нейроглиальной и глутаматергической и самый высокий уровень холин- и дофаминергической активности) были зафиксированы во

2-й группе исследования, что свидетельствует о незначительном уровне поражения данных систем.

Выявленный у всех исследуемых пациентов с ДЭ значительный (p<0,05, кКУ) рост показателей АСМ и ОСМ в диапазоне до 1 Гц (нейроглиальная активность) (табл. 2-4) связан с глиозом, компенсаторной функциональной способностью глиальных клеток к делению, когда нейрональные повреждения заполняются элементами нейроглии, что является физиологическим процессом старения. Реактивные астроциты способны синтезировать как противовоспалительные, так и провоспалительные цитокины. Это зависит от различных сроков после воздействия повреждающего фактора, удаленности от центра очага и характера самого триггерного сигнала. Астроциты при выраженной степени реактивных изменений формируют глиальные рубцы, тем самым ограничивая распространение воспалительного инфильтрата, проникновение инфекционных агентов в здоровые участки мозга, а также зоны некрозов и аутоиммунного воспалительного процесса. В то же время глиальные рубцы препятствуют регенерации

аксонов, что было отмечено еще в начале XX в. (Ramon y Cahal S., 1928) [17].

Таким образом, чрезмерная активность нейроглии, коррелятом которой является выраженный рост показателей АСМ и ОСМ в диапазоне до 1 Гц, свидетельствует о переходе глиоза из саногенетического в патогенетический процесс дегенеративных изменений структур мозга при ХИМ. Максимальный уровень глиоза был зафиксирован у пациентов 1-й группы — самые высокие ($p < 0,05$, кКУ) значения АСМ и ОСМ в диапазоне до 1 Гц во всех ЭЭГ-отведениях (табл. 2-4).

Основным возбуждающим нейротрансмиттером головного мозга является глутамат, местом синтеза которого являются субталамические ядра, таламус, гиппокамп, неокортекс. Доказано, что глутамат принимает участие в регуляции старения мозга, так как он играет важную роль в LTP (долговременной потенциации), синаптической пластичности, нейрогенезе и росте нейронов в период развития. Он модулирует и быстрые изменения в архитектуре дендритов, и отсроченные транскрипционные изменения различных генов [5]. Региональные уровни возбуждающих аминокислот — глутамата и аспартата — в тканях изменяются при старении [18]. Эксайтотоксическую отсроченную гибель нейронов, как известно, относят к нетипичной форме гибели клеток [19], при которой наблюдается как апоптоз, так и некроз, а в некоторых условиях также аутофагия. Эксайтотоксичность возникает в результате чрезмерной или продолжительной активации рецепторов глутамата, когда гиперактивация ионотропных рецепторов глутамата приводит к входу Ca^{2+} в клетку; его высокая концентрация в цитоплазме запускает нейротоксические процессы, включающие разобщение митохондриальной транспортной цепи, активацию ряда ферментов, повреждающих нейроны. Эксайтотоксичность является общим компонентом в механизмах ишемии [20] и многих нейродегенеративных заболеваний [21]. Экспериментально доказано, что нейротоксический эффект на нейронах является концентрационно зависимым, то есть от количества глутамата зависит и степень тяжести нейротоксических процессов, приводящих к нейродегенерации и гибели нейрона [22].

Важно отметить, что у пациентов всех групп исследования уровень глутаматергической активности, коррелятом которой является значимый рост АСМ и ОСМ в диапазоне 1,01-3 Гц при одновременном резком падении активно-

сти в диапазоне 8-26 Гц [12], значительно превышал показатели в КГ. Уровни АСМ и ОСМ в диапазоне 1,01-3 Гц в проекции «передних» отделов мозга (лобные и височные отведения) значимых групповых различий не имели. В проекции дизэнцефальных структур, среднего мозга и ретикулярной формации ствола (центральные и затылочные отведения) минимальный уровень ($p < 0,05$, кКУ) глутаматергической активности был выявлен у пациентов 2-й группы (табл. 2-4), что следует расценивать как признаки сохранности подкорковых структур у данной категории пациентов. Риск выраженного нейротоксического эффекта на нейронах дизэнцефальных, среднемозговых и стволовых структур ЦНС, таким образом, выше у пациентов 1-й и 3-й групп.

Как известно, базальные ганглии и различные зоны коры образуют единую сложную функциональную систему в виде нескольких параллельных, но структурно и функционально обособленных друг от друга относительно замкнутых нейронных кругов. [23]. Регуляцию когнитивных функций связывают с функционированием дорсолатерального префронтального («ассоциативного») нейронного круга. От конвекситального отдела лобной коры впереди от премоторной области с афферентацией и от ассоциативных зон большого мозга (задней теменной, височной, затылочной коры) связи проецируются на дорсолатеральную часть головки хвостатого ядра, связанные с дорсомедиальными отделами наружного сегмента бледного шара, ростральным отделом ретикулярной части черной субстанции. От последних импульсация направляется в вентральное переднее и медиодорсальное ядра таламуса и возвращается в дорсолатеральную префронтальную кору [23, 24]. Функция круга страдает не только при поражении отдельных его звеньев, но и при поражении восходящих систем, модулирующих его активность, прежде всего нигростриарной дофаминергической системы. Кроме того, ряд патоморфологических, фармакологических и экспериментальных исследований указывает, что определенную роль в функционировании данного круга могут играть и другие нейромедиаторные системы. Например, мезокортикальный дофаминергический путь, холинергические проекции ядра Мейнерта. Согласно мнению ряда исследователей, именно при нарушении функций дорсолатерального префронтального пути, мезокортикального дофаминергического пути и холинергической системы могут формироваться три синдрома: брадифрения,

подкорково-лобный (фронтостриарный) когнитивный синдром, деменция [25].

Максимальные нарушения функций дофаминергических систем ЦНС, коррелятом которых являлось падение АСМ и ОСМ в диапазоне 11-12 Гц, максимально в лобных и окципитальных проекциях (проекция мезокортикального дофаминергического пути), были характерны для пациентов 1-й группы.

Очень интересны нарушения холинергической активности, коррелятом которых являлось падение АСМ и ОСМ в диапазоне 6,5-7 Гц, зафиксированные у пациентов всех трех групп (табл. 2-4), без значимых различий ($p > 0,05$, кКУ). Однако у пациентов 1-й группы в области центральных отведений (проекция таламических структур, проекция базальных ганглиев, в т.ч. и базального ядра Мейнерта) были зафиксированы самые высокие ($p < 0,05$, кКУ) показатели холинергической активности. С чем это может быть связано? Существуют данные о том, что при старении головного мозга в таламусе плотность никотиновых рецепторов снижается, тогда как мускариновых — повышается [5], что может свидетельствовать, во-первых, о «нефизиологическом» старении, во-вторых, о чрезмерной ирритации корковых структур у больных 1-й группы.

Латеральный орбитофронтальный («вентральный когнитивный») круг следует параллельно дорсолатеральному кругу, но более медиально и вентрально по отношению к нему. Корковые и подкорковые звенья круга связаны с дорсолатеральной префронтальной корой, полюсом височной доли, миндалиной. Активность круга моделируется дофаминергическими нейронами черной субстанции и вентральной покрышки среднего мозга, а также серотонинергическими нейронами ядер шва [24, 25]. Доказано, что дисфункция серотонинергической системы приводит к развитию депрессии и тревоги [26], так как «вентральный когнитивный» круг отвечает за самоконтроль и торможение неадекватных в данной ситуации реакций на внешние стимулы, то есть участвует в социально-детерминированной регуляции поведения. При его дисфункции возникают импульсивность, расторможенность, синдром навязчивых состояний, раздражительность, то есть проявления нарушений на уровне лимбико-гиппокампальных структур ЦНС [26].

По данным настоящего исследования, значимых признаков недостаточности серотонинергической активности (СерА), коррелятом которой является АСМ и особенно ОСМ

в диапазоне 5-6 Гц, у пациентов всех групп исследования не было выявлено в проекции лобных отделов (табл. 2-4). У пациентов 1-й группы в окципитальных и темпоральных отделах уровень СерА был значительно снижен ($p < 0,05$, кКУ) относительно данных КГ (табл. 2), что свидетельствовало о серотонинергической недостаточности в структурах нижнего полюса височной доли, лимба, гиппокампа и ретикулярной формации на уровне ствола. У больных 2-й группы аналогичные изменения были зафиксированы в центральных и темпоральных отделах (табл. 3), что отражало максимальную серотонинергическую недостаточность в структурах таламической области и лимбико-гиппокампальной системы. Только у пациентов 3-й группы (табл. 4) в «задних», центрально-окципитальных отделах уровень СерА превышал показатели КГ, а показатели ОСМ в диапазоне 5-6 Гц в темпоральных проекциях не отличались от значений КГ, что свидетельствовало о минимальной дисфункции лимбико-гиппокампальной системы у данной категории больных.

Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Для пациентов всех исследуемых групп во всех исследуемых отведениях уровни спектр-мощности в узких диапазонах, отражающих нейроглиальную, глутаматергическую и адренергическую активность, значительно превышали ($p < 0,05$) значения в контрольной группе; уровни спектр-мощности в диапазонах, отражающих холинергическую и дофаминергическую активность, были значительно ниже ($p < 0,05$) значений в контрольной группе.
2. Наиболее выраженные изменения изучаемых ЭЭГ-показателей, выявленные в 1-й группе пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, в сочетании со значимым снижением уровня памяти (шкала MMSE) из-за модально-неспецифических мнестических нарушений кратковременной памяти, свидетельствуют о поражении срединных неспецифических структур мозга на уровне нижних отделов ствола мозга (I функционального блока мозга по А.Р. Лурия).
3. Минимальные корреляты нейромедиаторной дисфункции были зафиксированы во 2-й группе пациентов с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией, где выявлены самые низкие, по сравнению

- с данными 1-й и 3-й групп, нейрометаболические (нейроглиальные) и нейромедиаторные (глутаматергические) изменения и самый высокий уровень дофаминергической активности.
4. Выявленный у всех исследуемых пациентов значительный рост ($p < 0,05$) показателей спектр-мощности в диапазоне до 1 Гц (нейроглиальная активность) связан с компенсаторной активацией глиальных клеток и может служить нейрофизиологическим предиктором степени активации глиоза.
 5. Риск выраженного нейротоксического эффекта из-за высокого уровня глутаматергической активности на нейронах диэнцефальных, среднемозговых и стволовых структур ЦНС (проекция центральные и затылочные отведения) был значительно выше ($p < 0,05$) у пациентов 1-й (с дисциркуляторной энцефалопатией) и 3-й групп (с дисциркуляторной энцефалопатией и инсультом в анамнезе).
 6. Признаком минимальной дисфункции лимбико-гиппокампальной системы у пациентов 3-й группы являлись показатели ОСМ в диапазоне 5-6 Гц (уровень серотонинергической активности) в темпоральных проекциях, не отличающиеся от значений в контрольной группе.

Список использованной литературы

1. Евтушенко С.К. Дисциркуляторная энцефалопатия как анахронизм отечественной неврологии // Международный неврологический журнал. — 2010. — Т. 36. — № 6. — С. 22-31.
2. Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Мищенко В.Н. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Международный неврологический журнал. — 2015. — Т. 75 — № 5. — С. 55-64.
3. Petersen R.J. MCI as a useful clinical concept // Geriatric Times. — 2004. — Vol. 5. — P. 30-36.
4. Скоромец А.А. Нейромедиаторы при старении головного мозга: ключ к пониманию нарушений памяти и внимания. — М., 2005. — 16 с.
5. Маньковский Н.Б., Кузнецова С.М. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. — 2013. — № 2. — С. 5-13.
6. Mattson M.P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease // Ann. NY Acad. Sci. — 2008. — 1144. — P. 97-112.
7. Severson J.A. Neurotransmitter receptors and aging // J. Am. Geriatr. Soc. — 1984. — 32. — P. 24-27.
8. Шестопалова Л.Ф., Мищенко Т.С., Деревецкая В.Г. Особливості когнітивних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію різних стадій з фібриляцією передсердь // Укр. вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 2 (42). — С. 78-80.
9. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга / Е.В. Шарова // Нейронауки:

теоретичні та клінічні аспекти. — 2009. — Т. 5, № 1-2. — С. 49-58.

10. Андропова И.А., Черный Т.В., Назаренко К.В., Черный В.И., Андропова М.А. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности // Материалы всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга, 24-26 июня 2014 г., Санкт-Петербург — Колтуши. — С. 17.
11. Черный В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черный Т.В. Антагонист глутаматных NMDA-рецепторов (амантадина сульфат) в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // Медицина неотложных состояний. — 2015. — № 5 (68). — С. 134-144.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, № 2. — С. 13-17.
13. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. — М.: Издательский центр «Академия», 2003. — 384 с.
14. ЭЭГ-корреляты лобной дисфункции как предикторы относительной фармакорезистентности при терапии эндогенных аффективных расстройств / М.Ю. Бобылова, М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, И.В. Олейчик, Л.И. Абрамова, С.А. Сорокин, С.А. Столяров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — № 14 (12). — С. 54-59.
15. Лурия А.Р. Высшие психические функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 3-е изд. — М: Академический Проект, 2000. — 512 с.
16. Барашкова С.В. Морфометрическая оценка реактивности астроцитов у недоношенных и доношенных детей при инфекционной патологии // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 53-61.
17. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P. et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // Cell Death Differ. — 2009. — Vol. 16, № 1. — P. 3-11.
18. Namura S., Ooboshi H., Liu J. et al. Neuroprotection after cerebral ischemia // Ann. NY Acad. Sci. — 2013. — Vol. 1278. — P. 25-32.
19. Архипов В.И., Капралова М.В., Першина Е.В. Эксайтотоксичность и экспериментальные подходы к нейропротекции // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 5. — С. 1-11.
20. Mironova E.V., Evstratova A.A., Antonov S.M. A fluorescence vital assay for the recognition and quantification of excitotoxic cell death by necrosis and apoptosis using confocal microscopy on neurons in culture // Journal of neuroscience methods. — 2007. — Т. 163, № 1. — С. 1-8.
21. Особенности формирования когнитивных нарушений при деменции / И.В. Литвиненко // Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. — 2008. — № 6 (20). — С. 165-175.
22. Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии // Успехи геронтологии. — 2004. — Вып. 13. — С. 94-101.
23. Экстрапирамидные расстройства / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — С. 608.
24. Хомская Е.Д. Нейропсихология. — СПб.: Питер, 2005. — С. 496.

Надійшла до редакції 24.02.2017 р.