

Прогнозирование воздействия Юмекса на электрогенез мозга при церебральной сосудистой патологии

В.В. Кузнецов¹, О.В. Кудрицкая²

¹ ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМНУ»

² University Health Network, г. Торонто, Канада

Резюме. В статье представлены результаты исследования влияния селективного ингибитора МАО-В Юмекса на структуру биоэлектрической активности головного мозга у лиц с различной степенью наследственной предрасположенности к инсульту и у больных, перенесших ишемический инсульт.

Ключевые слова: селективный ингибитор МАО-В, биоэлектрическая активность головного мозга, наследственная предрасположенность, ишемический инсульт.

Широкое применение в клинике нервных болезней препаратов, адресованных к нейрхимическим системам мозга (ингибиторы МАО, холинэстеразы, α -ДОФА, адреноблокаторы), определяет актуальность разработки критериев адекватности и целесообразности их назначения.

В решении этой проблемы важное место должны занять методы количественной фармако-электроэнцефалографии, которые позволяют на основании данных компьютерного анализа энцефалограмм (ЭЭГ), регистрируемых до и после приема препарата, дать оценку эффективности его воздействия, а также предсказать особенности его клинического значения [1-4].

В данном аспекте было проведено исследование влияния селективных ингибиторов МАО-В Юмекса на структуру биоэлектрической активности головного мозга у лиц с различной степенью наследственной предрасположенности к инсульту и у больных, перенесших ишемический инсульт.

Электроэнцефалографическое обследование проводилось в группе мужчин (25 человек) в возрасте 60-74 лет с начальными формами церебрального атеросклероза с различной наследственной предраспо-

ложенностью к инсульту. Функциональное состояние мозга оценивалось на основе анализа спонтанной биоэлектрической активности, регистрируемой до и после однократного приема 100 мг Юмекса *per os* через 1,5 часа после приема в период наиболее выраженного действия.

С целью выявления генетических особенностей воздействия исследуемого препарата среди обследуемых лиц были выделены две группы, обладающие различным генеалогическим фоном в отношении предрасположенности к развитию церебральной сосудистой патологии: группа со сниженной степенью и группа с повышенной степенью наследственной предрасположенности к инсульту. Первую группу составили мужчины, родители которых прожили 90 лет, т.е. прямые наследники долгожителей. Во вторую группу вошли мужчины, родители которых перенесли острое нарушение мозгового кровообращения.

В связи с показанной различными авторами высокой степенью генетической детерминированности [5] основной зоной анализа биоэлектрической активности послужила затылочная область головного мозга.

Для формирования электроэнцефалографического профиля Юмекса использовалась

© В.В. Кузнецов, О.В. Кудрицкая

компьютерная методика анализа градуальных форм биоэлектрической активности головного мозга, охватывающих диапазон дельта-тэта-альфа-ритмов, показавшая свою эффективность при изучении конституциональных типов ЭЭГ [6, 7]. Данная методика, базируясь на представлении исходных процессов электрогенеза мозга с помощью ортогональных разложений по собственным функциям, обеспечивает выявление внутренних закономерностей наблюдаемых нестационарных случайных процессов спонтанной активности мозга, сосредоточенных в их наиболее тонких особенностях и не поддающихся выявлению с помощью визуального и элементарных видов анализа [7].

В результате компьютерной обработки указанных ритмов фоновой и сформированной под влиянием фармакологической нагрузки электроэнцефалограммы испытуемых была прослежена динамика характеристик этих ритмов, являющихся информационным отображением исследуемых процессов различной степени полноты и сложности.

Следует отметить, что динамика изменения векторов средних значений $M_n(i)$, $i=1, \overline{T}$, $n=1,2$ исследуемых процессов, отражая в целом наиболее общие закономерности α - и δ -активности, практически не претерпевает изменений под влиянием Юмекса. Форма колебаний остается близкой к синусоидальной, повторяя низкочастотные процессы фоновой активности. Математическое же ожидание θ -ритма, после нагрузки при сохранении средней частоты колебаний, однако, слабее повторяет низкочастотную составляющую или огибающую процесса θ -активности, что в определенной степени отражает перестройку механизмов регуляции функционирования структур, генерирующих указанный ритм. Ритм становится как бы более жестким, менее подверженным модуляциям в ответ на различные возмущающие воздействия.

Был проведен анализ динамики автокорреляционных функций исследуемых ритмов ЭЭГ $K_n(i)$, $i=1, \overline{T}$, $n=1,2$ под воздействием Юмекса. Здесь необходимо отметить, что, так же как и на предыдущем уровне анализа, этот препарат не затрагивает процессов генерации α - и δ -ритмов, т.е. не влияет на формирование их корреляционных связей. В то же

время уровень формирования корреляционных связей θ -ритма в группе с повышенной степенью наследственной предрасположенности к церебральной сосудистой патологии оказывается существенно затронутым под влиянием однократной дозы Юмекса. Происходит как бы ускорение в частотном формировании автокорреляционной функции, характер которого, по-видимому, свидетельствует об увеличении степени синхронизации линейных связей генераторов θ -активности за достаточно короткий срок. Данное обстоятельство вызывает ассоциацию с известным синдромом «включения». Можно полагать, что этот электрофизиологический эффект обуславливает уменьшение явления «on-off» на фоне Юмекса.

Одновременно с этим явное нарушение периодичности автокорреляционной функции θ -ритма в группе со сниженной степенью наследственной предрасположенности к церебральной сосудистой патологии свидетельствует, по-видимому, о некоторой дисфункции регуляторных процессов, происходящих под воздействием Юмекса в мозговых структурах, генерирующих этот ритм.

Полученные на этом уровне исследования различия в биоэлектрической активности головного мозга, возникающие в результате воздействия однократной дозы Юмекса, не могут быть отнесены к достоверным маркерам «следов» влияния исследуемого препарата на электрогенез мозга. Однако уже на этом этапе авторы хотели бы отметить, что наиболее уязвимым по отношению к исследуемому препарату, очевидно, является θ -ритм. Вследствие этого назначение его пациентам со здоровой в отношении сосудов головного мозга наследственностью может вызвать нежелательные результаты в виде нарушения функциональных корково-подкорковых отношений.

С целью проведения более глубокого анализа перестройки процессов биоэлектрической активности головного мозга под воздействием Юмекса были исследованы оценки плотностей вероятностей распределения интегральных характеристик α -, θ - и δ -активности, аккумулирующих в себе до 80% информации об исследуемых процессах. Полученные на основе использования ортогональных разложений по базисным функциям данные характеристики позволяют учесть

изменения негауссовского и нестационарно-го характера в процессах электрогенеза мозга, что дает возможность выявить среди них достаточно информативные признаки, наиболее достоверно отражающие различия между фоновой и нагрузочной биоэлектрической активностью головного мозга [8].

Полученные в соответствии с упомянутой методикой данные оценки плотностей вероятностей распределения наиболее информативных коэффициентов разложения α -ритма для групп с различной степенью наследственной предрасположенности к церебральной сосудистой патологии до и после приема препарата, построенные при помощи непараметрического аппарата парзеновского типа, показали, что Юмекс оказывает влияние на структуры, генерирующие α -ритм, только в группе лиц с повышенной степенью наследственной предрасположенности к инсульту (родственники больных инсультом) — см. рис. 1. Причем здесь закон распределения указанных коэффициентов выраженно меняет свою форму, теряя практически гауссов-

ский до приема препарата характер и переходя к более сложному бимодальному закону. С физиологической точки зрения это может быть интерпретировано как расширение нейрофизиологического полигона систем, участвующих в генерировании α -ритма, что, безусловно, свидетельствует о высоком уровне надежности всей системы пластичности мозга, обеспечиваемом резервированием некоторых гибких звеньев, включающих в работу при приеме Юмекса.

Однако нестабильность реакции α -ритма на исследуемый препарат, о чем свидетельствует отсутствие ее отражения у коэффициентов разложения с номерами выше второго порядка, говорит о том, что структуры, генерирующие α -ритм, затронуты неглубоко и поэтому данный ритм не может быть взят за основу при формировании компьютеризированного профиля Юмекса.

Анализ оценок плотностей вероятностей интегральных характеристик δ -ритма (рис. 2) дает аналогичную динамике α -ритма картину для группы с пониженной степе-

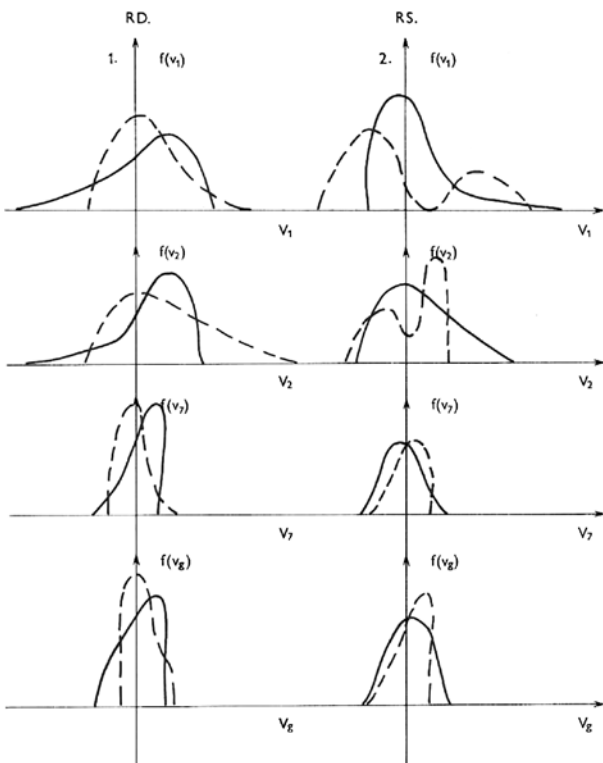


Рисунок 1 Оценки плотностей распределения наиболее информативных коэффициентов разложения процессов α -ритма до (сплошная линия) и после (пунктирная линия) приема Юмекса в группах родственников долгожителей (RD) и родственников, больных инсультом (RS)

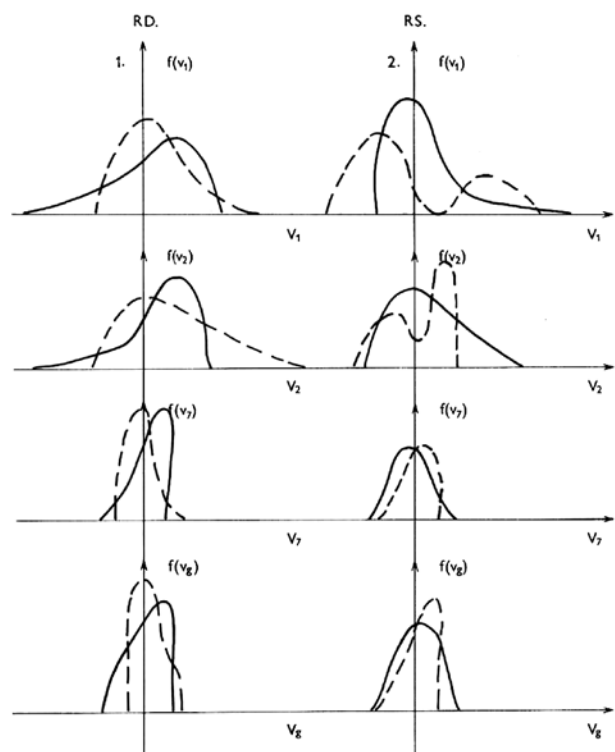


Рисунок 2 Оценки плотностей распределения наиболее информативных коэффициентов разложения процессов δ -активности до (сплошная линия) и после (пунктирная линия) приема Юмекса в группах родственников долгожителей (RD) и родственников, больных инсультом (RS)

нию наследственной предрасположенности к церебральной сосудистой патологии. Здесь практически не наблюдается изменений в законах распределения, что позволяет сделать вывод о жесткости системы дофаминерической регуляции α - и δ -ритмов у лиц с низкой степенью наследственной предрасположенности к развитию церебральной сосудистой патологии. Другими словами, в этой группе лиц структуры мозга, отвечающие за формирование α - и δ -активности головного мозга, не реагируют на исследуемый препарат.

В то же время в группе лиц, обладающих повышенной степенью наследственной предрасположенности к церебральной сосудистой патологии, происходит существенная перестройка в функционировании структур, генерирующих δ -ритм. Причем в отличие от α -ритма здесь закон распределения трансформируется из бимодального в более простой, почти нормальный. Данное обстоятельство свидетельствует о переходе структур, определяющих δ -ритм, на более экономичный уровень функционирования, что может быть связано с уменьшением количества нейронных ансамблей, участвующих в генерировании этого ритма, или с переходом на другой уровень регуляции в системе, изменяющий функциональную активность нейронных ансамблей.

Только при анализе θ -ритма была выявлена реакция на исследуемый препарат в группе со сниженной степенью наследственной предрасположенности к развитию инсульта (рис. 3), в то время как в группе лиц, обладающей повышенной степенью наследственной предрасположенности к церебрососудистой патологии, подобная реакция слабо выражена и нестабильна. Это явление объясняется, по-видимому, тем фактом, что в группе со сниженной наследственной предрасположенностью к инульту (родственники долгожителей) под воздействием Юмекса также происходит попытка расширения спектра структур, генерирующих θ -ритм. Однако наличие более жесткой системы функциональных взаимосвязей этих структур не позволяет реализоваться этому явлению в полной мере, как в случае α -ритма.

Учитывая физиологическую природу ритмов ЭЭГ, можно полагать, что в группе с высокой степенью наследственной пред-

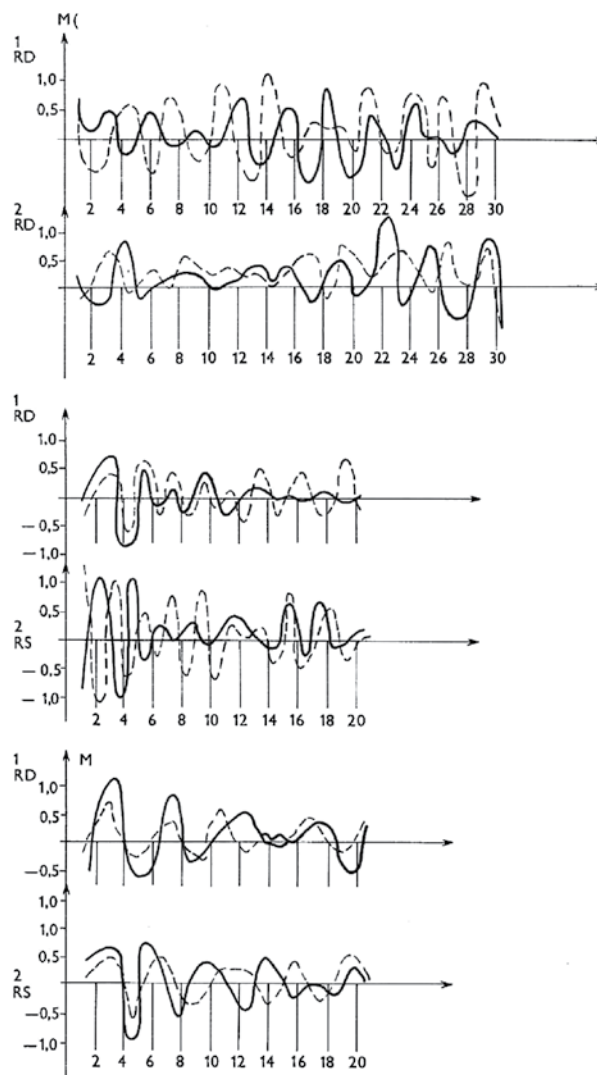


Рисунок 3 Оценки плотностей распределения наиболее информативных коэффициентов разложения процессов θ -активности до (сплошная линия) и после (пунктирная линия) приема Юмекса в группах родственников долгожителей (RD) и родственников, больных инсультом (RS)

расположенности к развитию инсульта ЭЭГ-профиль Юмекса, отражающий реакцию α - и δ -ритмов, свидетельствует о более широком, чем в группе со сниженным риском наследственной предрасположенности к инульту, диапазоне воздействия Юмекса на функциональные системы мозга и указывает на регулирующее и перераспределяющее влияние Юмекса на биоэлектрическую активность мозга в генеалогической группе с предрасположенностью к инультам (родственники больных с инультом). В группе со сниженной степенью наследственной предрасположенности к церебральной сосудистой патологии Юмекс вызывает более

«локальное» действие, так как изменяется только θ -профиль Юмекса, определяемый преимущественно состоянием гиппокампальных структур мозга.

Таким образом, если в группе с наследственной предрасположенностью к инсульту под воздействием Юмекса происходит системная гармоническая перестройка в работе функциональных структур мозга, то в группе, обладающей низкой степенью наследственной предрасположенности к инсульту (родственники долгожителей), фармакологический акцент Юмекса характеризует изменения в диапазоне θ -ритма, которые имеют, по-видимому, более диффузное представительство в правом полушарии.

Таким образом, проведенные исследования структурной перестройки электрогенеза мозга в группах с различной степенью наследственной предрасположенности к инсульту с использованием метода компьютерной фармако-электроэнцефалографии позволили установить прежде всего тот факт, что Юмекс оказывает благоприятное воздействие на функциональное состояние мозга в группе с высокой степенью наследственной предрасположенности к инсульту.

После установления факта неоднозначности воздействия Юмекса на биоэлектрическую активность головного мозга у больных с начальными формами церебрального атеросклероза с различным генеалогическим фоном, с целью углубления исследования возможностей этого препарата, было изучено его влияние в группе пациентов с выраженными формами атеросклеротической энцефалопатии. На этом этапе работы для электроэнцефалографического обследования была отобрана группа 25 больных, перенесших инсульт в бассейне правой и левой средней мозговой артерии на фоне церебрального атеросклероза в стадии поздней реабилитации. Обращение к данной форме патологии было обусловлено значительными изменениями функционального состояния нейрохимических систем мозга у этой категории больных [9].

Другой особенностью отобранной для второго этапа исследований группы больных является наличие развившегося у них на фоне остаточных явлений острого нарушения мозгового кровообращения выраженного болевого ощущения в парализованных конечно-

стях, получившего название таламического синдрома, обусловленного нарушением гемодинамических и метаболических процессов в основном коллекторе сенсорных раздражителей в таламусе [11, 12, 14].

Применение ингибиторов МАО при таламических нарушениях, а также известная роль дофаминергических систем в формировании протопатической центральной боли послужили еще одним аргументом для изучения влияния Юмекса на функциональное состояние мозга у больных, перенесших инсульт с таламическим синдромом.

Электроэнцефалографическое обследование проводилось до и после принятия 100 мг Юмекса у 20 больных, перенесших атеротромботический инсульт и с наличием таламического синдрома.

Полученные в результате компьютерной обработки исходных процессов биоэлектрической активности головного мозга интегральные характеристики основных ритмов ЭЭГ обеспечили возможность выявления достаточно тонких изменений в системе организации функциональной активности структур мозга, генерирующих биоэлектрические ритмы ЭЭГ, что особенно важно для исследования препарата нейротропного действия [10, 13-16].

Межполушарное сравнение графических представлений биоэлектрической реакции на исследуемый препарат у больных с левосторонним таламическим синдромом свидетельствует об однотипности трансформации законов распределения интегральных характеристик основных ритмов ЭЭГ в больном и интактном полушарии. Другими словами, перестройка в работе функциональных систем мозга, происходящая под воздействием Юмекса, характерна как для больного, так и для интактного полушария, подчиняется одной и той же закономерности и различается в основном только по степеням выраженности в разных полушариях. Рассмотрим перестройку каждого ритма в отдельности.

Анализ интегральных характеристик δ -ритма свидетельствует о трансформации законов распределения под влияния Юмекса в сторону полимодальности. При этом в больном полушарии данное явление практически ассоциируется с отсутствием реакции на препарат, а в интактном полушарии происходит явное расширение полигона структур,

генерирующих этот ритм. Учитывая известную связь процессов δ -активности головного мозга с системой тормозных реакций [17], указанная трансформация свидетельствует о существенной активации этой системы в интактном полушарии.

Динамика изменений интегральных характеристик θ -ритма под воздействием Юмекса практически не имеет межполушарных различий и носит выраженный качественный характер. Исчезновение основных экстремумов в оценках плотностей вероятностей распределения интегральных характеристик этого ритма после приема Юмекса говорит о практической потере полезного сигнала в этом диапазоне. С физиологической точки зрения данное явление может означать грубое нарушение проводимости между нейронными ансамблями структур, генерирующих θ -ритм.

Особое внимание в данном исследовании было обращено на реорганизацию структуры α -ритма, поскольку его основным корковым генератором является таламус, существенно страдающий при данном заболевании. Прежде всего здесь следует отметить, что из всех проанализированных ритмов биоэлектрической активности головного мозга в группе больных, перенесших инсульт, наиболее измененным оказался именно α -ритм. Об этом свидетельствует растянутость или «размытость» оценок плотностей вероятностей распределения его исходных интегральных характеристик, которая превышает норму в -15 раз. Данное обстоятельство еще раз подтверждает пейсмекерную роль таламуса в генерации α -ритма.

У больных с левополушарным инсультом под влиянием Юмекса происходит существенная трансформация структуры α -ритма, степень выраженности трансформации в интактном полушарии в несколько раз выше, чем в пораженном. При этом следует отметить тенденцию стремления закона распределения интегральных характеристик α -активности к нормальному. Поскольку такой тип законов распределения интегральных характеристик этого ритма характерен для практически здоровых людей, независимо от их степени наследственной предрасположенности к церебральной сосудистой патологии, это дает основание говорить о нормализации процессов α -активности в обоих полушариях больных с левосторонним таламическим синдромом.

Тип перестройки функциональных структур мозга, генерирующих ЭЭГ, под влиянием Юмекса в группе больных с правосторонним таламическим синдромом отличается от ЭЭГ-реакции у больных с правосторонним инсультом. Максимально выражено влияние Юмекса на больное полушарие отмечается лишь в δ -диапазоне. Причем стремление закона распределения интегральной характеристики процесса δ -активности к нормальному типу в данном случае адекватно положительному прогнозу в отношении хода лечения этих больных, поскольку такая реакция на Юмекс отмечается у практически здоровых людей [8].

Дальнейший анализ показал, что в больном полушарии под влиянием Юмекса не происходит существенной перестройки в структуре ЭЭГ в α -диапазоне.

В то же время в интактном полушарии изменения в законах распределения интегральных характеристик этих ритмов ЭЭГ происходят по-разному. Если в диапазоне θ -активности наблюдается некоторое восдеблокирование путей, проводящих полезный сигнал, генерируемый структурами мозга, отвечающими за θ -ритм, о чем свидетельствует появление центрального экстремума в законе распределения интегральной характеристики этого ритма, то в области α -активности отмечается даже незначительное ухудшение при воздействии Юмекса на здоровое полушарие.

Изучение изменений биоэлектрической активности головного мозга под влиянием Юмекса у больных с выраженными формами церебральной сосудистой патологии свидетельствует о зависимости этого влияния от полушарности патологического процесса. Так, у пациентов с остаточными явлениями нарушения мозгового кровообращения в левой средней мозговой артерии исследуемый препарат оказывает более сильное воздействие на интактное (правое) полушарие. Под влиянием Юмекса здесь происходит усиление тормозных процессов за счет расширения структур, генерирующих δ -ритм, подавление процессов патологической активности, выраженное в нарушении проводимости полезного сигнала в θ -диапазоне, и улучшение общей картины электрогенеза мозга за счет существенной нормализации процессов α -активности. При этом в больном полушарии отмечается лишь блокирование патологической активности в θ -диапазоне.

У больных с остаточными явлениями правостороннего инсульта Юмекс вызывает совершенно иную мозаику изменений электрогенеза мозга. При этом так же, как и при левостороннем инсульте, более выраженное влияние Юмекс оказывает на правое полушарие, которое в данном случае оказывается пораженным. Для этого полушария характерно приведение реакции δ -ритма к практически нормальному уровню за счет улучшения регуляции тормозных процессов и некоторое подавление патологической активности в θ -диапазоне. В интактном же полушарии достоверно выраженная реакция на Юмекс практически отсутствует. Полушарные особенности действия различных фармакологических препаратов в группах больных, перенесших инсульт, отмечались и ранее [18, 19].

Таким образом, при оценке генетических и патогенетических особенностей действия Юмекса обращает внимание асимметричность ЭЭГ-изменений. Использование методики компьютерной фармако-электроэнцефалографии позволило сделать вывод о более выраженном влиянии препарата на правое полушарие. Полученные результаты тесно коррелируют с данными различных авторов об асимметричности распределения нейромедиаторов, различном уровне активности ферментов, участвующих в обмене дофамина, и о разном количестве дофаминовых рецепторов в правом и левом полушариях, а также с положением автономности дофаминергических систем каждого полушария [2, 3]. Таким образом, вышеизложенные результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать использование Юмекса в целях нормализации баланса межполушарной активности при компенсаторно-восстановительных процессах у больных, перенесших инсульт.

Список использованной литературы

- Кузнецова С.М. Полушарные особенности влияния метаболической терапии на биоэлектрическую активность головного мозга у пациентов, перенесших инсульт. Материалы конгресса «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга». — 2012. — С. 82-87.
- Шейн А.П., Сирикников А.А. Нейрофизиологический анализ постинсультного и посттравматического межполушарного взаимодействия в отдаленном периоде заболевания. В материалах IV Международного конгресса «Нейрореабилитация 2012». — 2012. — С. 120-124.
- Пономарева Н.В., Ключников С.А. Межполушарная коннективность ЭЭГ при нормальном старении. Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация. Материалы II Всероссийского конгресса. — М., 2016. — С. 848-850.
- Stewen L., Dubovsky M., Randall Buzan M.D. Psychopharmacology. В textbook of geriatric neuropsychiatry. — London, 2000. — P. 779-829.
- Vogel F. Grundlagen und Bedeutung genetisch bedingter Variabilität des normalen menschlichen EEG // EEG-EMG. — 1986. — № 4. — P.175-188.
- Дуда Р., Харт П. Распознавание образов и анализ сцен. — М.: Мир, 1976. — 511 с.
- Кудрицкая О.В. Автоматизация диагностических процедур на базе распознавания случайных биоэлектрических сигналов мозга. Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук. — М., 1988. — 20 с.
- Kuznezowa S.M., Kudrizkaya O.W. Konstitutionstypen der bioelektrischen. Aktivität des gehirns und erbliche. Veranlagung für zerebrale. Gefäßpathologie. Zeitschrift für // Gerontologie. — 1993. — Vol. 26. — P. 61-63
- Dawn E., Brown S. Magnetic resonance spectroscopy in stroke. s. 233-251. In magnetic resonance imaging in stroke. Edited S. Davis, M. Fisher. — 2002. — P. 261.
- Кузнецова С.М., Кудрицкая О.В. Влияние конституциональных типов ЭЭГ с помощью метода ортогональных разложений // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1987. — Т. XXXVI, вып. 2. — С. 215-218.
- Saba Z., Sanches I., Pedro Z. Multi-Modality Atherosclerosis Imaging and Diagnosis // Springer. — 2012. — P. 422.
- Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. — Л.: Наука, 1976. — 190 с.
- Бочкарев В.К., Нанишкина С.В. Исследование динамики интегральных показателей фоновой ЭЭГ при курсовом лечении нейролептиками // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1982. — Т. IXXXII, вып. 2. — С. 258-264.
- Holschneider D., Leuchter A. Quantitative Electroencephalography — s. 258-313 В textbook of geriatric neuropsychiatry. Second Edition. C.E. Coffey, M.D. Jeffrey. — London, 2000. — P. 999,
- Бархатова В.П., Андреева Л.С. и др. Особенности биохимических, электрофизиологических и морфологических изменений при ишемии мозга // Ж. невропатологии и психиатрии. — 1989. — Т. 89, № 7. — С. 95-100.
- Кузнецова С.М., Кудрицкая О.В. Формирование ЭЭГ-профиля Юмекса и его генетические особенности // Венгерская фармакотерапия. — 1988. — № 3. — С. 85-91.
- Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. — Л.: Наука, 1988. — 208 с.
- Кузнецов В.В., Бульчак В.Н. Полушарные особенности влияния церебролизина на церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. — 2017, № 2. — С. 17-24.
- Черный Т.В. и др. Целенаправленная медикаментозная коррекция когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. — 2018. — № 1. — С. 5-17.

Надійшла до редакції 22.07.2018 року