

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И  
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ**

**Л.Л. Клименко**

**Институт химической физики РАН**

Являясь актуальной мультидисциплинарной проблемой, имеющей временные корни, уходящие поистине в глубь веков, функциональная межполушарная асимметрия (ФМА) и по сию пору несет больше вопросов, чем ответов на них. Как феномен, ФМА достаточно хорошо изучена, понятна также ее биологическая роль: оптимизация процесса выбора при принятии решения путем ограничения числа степеней свободы; не оставляет сомнений, что полушария различаются по способу обработки информации, однако за границами феноменологии остается совокупность вопросов, касающихся материальных носителей этих различий – биохимических, элементоорганических, нейрофизиологических, в конце концов энергетических. При этом центральным и полностью открытым к настоящему времени остается вопрос о цене – метаболической или энергетической – которую платит организм за формирование и поддержание ФМА. Меняется ли эта цена в процессе онтогенеза? Одинакова ли скорость старения полушарий? Исходя из представления о ФМА как о системе, важно понять закономерности иерархических структурах отношений между уровнями системы и принципы обеспечения динамического взаимодействия между отдельными уровнями в норме, в процессе физиологического старения и при экстремальных воздействиях на организм, в том числе и при вовлеченности последнего в патологический процесс.

Таков краткий перечень задач, стоявший перед нами при исследовании ФМА как феномена и проблемы, включающей также возрастную и клинический аспект.

Алгоритм исследования выстроен по следующей схеме.

Экспериментальная часть состоит из трех разделов.

В первом исследуется динамика показателей различных уровней ФМА: нейрофизиологического, биохимического, энергетического и поведенческого в процессе онтогенеза экспериментальных животных (при физиологическом старении).

Во втором рассматриваются межполушарные градиенты этих показателей у животных с разным типом ФМА (правшей, левшей и амбидекстров), отобранных по различным – поведенческому и нейрофизиологическому – критериям.

Третий раздел экспериментального исследования посвящен вопросу устойчивости структурно-функциональной организации межполушарной асимметрии при экстремальном воздействии, примером которого является модель ускоренного (радиационного) старения.

Клиническая часть исследования посвящена анализу роли функциональной межполушарной асимметрии в модуляции иммунного ответа организма при вовлеченности последнего в патологический процесс и изменению структурно-функциональной организации ФМА как при развитии патологического аутоиммунного заболевания, так и при экстремальном радиационном воздействии.

### **Экспериментальное исследование.**

#### **Нейрофизиологические, биохимические, поведенческие и энергетические паттерны при формировании и инволюции ФМА**

Известно, что нейрофизиологическим критерием ФМА является уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга и межполушарная разность потенциала – это показатель типа и выраженности ФМА (В.Ф. Фокин с соавт., 1982; 1986). Различие УПП в больших полушариях головного мозга крыс не менее чем на 2 мВ является признаком выраженной латерализации животного (правшества или левшества), а отсутствие этого межполушарного различия УПП свидетельствует об амбидекстрии (Л.Л. Клименко с соавт., 1987; 1998; 1999). Постоянные потенциалы милливольтного диапазона характеризуют стационарную систему управления (в отличие от оперативной, маркером которой является ЭЭГ, регистрирующая постсинаптические потенциалы микровольтного диапазона). Основной вклад в генерацию УПП вносят потенциалы гематоэнцефалического барьера и мембранные потенциалы нервных и глиальных клеток; в связи с этим фактом УПП принято считать интегральным отражением мембранных потенциалов (R. Gumnit, 1974; G.G. Somjen et al. 1979; Дж. Дудел с соавт., 1985). Генерация мембранных потенциалов связана с энергозатратами, необходимыми для создания и поддержания ионных градиентов, функционирования К-Na насоса и др. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о связи величины постоянного потенциала головного мозга с показателями энергетического обмена: с потреблением кислорода и глюкозы, накоплением гликогена, концентрацией АТФ и других энергетических метаболитов, а также с соотношением окисленных и восстановленных форм дыхательных ферментов NAD-NADH и с интенсивностью реакций свободнорадикального окисления липидов мембран головного мозга (A.L. Hodgkin, 1964; S.D.Glick et al., 1977; A. Lehmenkuhler, 1979; В.Ф. Фокин с соавт., 1994; F. Van Bel et al., 1998; Биохимия мозга под ред. И.П. Ашмарина, 1999). Совокупность этих данных позволяет рассматривать УПП как

меру интенсивности энергозатратных процессов в ЦНС. Роль энергетического фактора в развитии и старении мозга нельзя переоценить (В.К. Siessjo, 1978).

Согласно современным представлениям, рост, развитие и старение организма (приближение к конечному стационарному состоянию) сопровождается уменьшением энергетического метаболизма, определяемого по интенсивности потребления кислорода, концентрации АТФ в клетках или по энергетическому заряду Аткинсона (соотношение концентрации АТФ, АДФ и АМФ). Все эти процессы приводят к уменьшению функции внешней диссипации энергии и снижению надежности энергетического гомеостаза (К.П. Иванов, 1972; В.И. Пасечник с соавт., 1987; А.И. Зотин с соавт, 1993). Однако, описанные изменения, по всей вероятности, происходят немонотонно, поскольку конституциональные перестройки периода развития организма направлены на уклонение от основного процесса и на увеличение функции внешней диссипации энергии.

Ключевой проблемой старения мозга является проблема возрастных изменений его интегративной деятельности, основой которой является функциональная межполушарная асимметрия (ФМА) (О.С. Адрианов, 1976; В.В. Фролькис, 1991; В.В. Абрамов, 1991). Если предположить, что возрастное изменение энергообменных процессов в полушариях головного мозга крыс происходит с разной скоростью, можно тем самым постулировать и разную скорость старения полушарий, определяющую возрастную динамику интегративных функций мозга.

Известно, что в общем энергетическом метаболизме организма доля мозга составляет 20%, однако в процессе онтогенеза энергетические затраты мозга меняются - в молодом возрасте они значительно выше, чем в зрелом и особенно в позднем (К.П. Иванов, 1972; В.Ф. Фокин с соавт., 1986). Информативным показателем как физиологических, так метаболических и гемодинамических возрастных перестроек в ЦНС является биоэлектрическая активность головного мозга: понимание механизмов старения мозга невозможно без исследования возрастной динамики электрогенеза. С возрастом меняются показатели оперативной и стационарной систем управления в ЦНС. Замедляются основные ритмы ЭЭГ - маркера оперативной системы управления, - регистрирующей постсинаптические потенциалы микровольтного диапазона; уменьшается амплитуда показателя медленных электрических процессов - уровня постоянного потенциала головного мозга (УПП) (В.М. Дильман, 1987; Л.Л. Клименко с соавт., 2001).

Прямым интегральным показателем энергетического метаболизма в ЦНС является температура. Известно, что при понижении температуры головного мозга крыс с 36 до 33 градусов происходит снижение концентрации энергетических метаболитов, таких как АТФ, креатинфосфат, глюкоза, гликоген, что приводит к истощению мозга (D.P. Cain et al., 1994) С

помощью метода магнитного резонанса (A.R. Laptook et al., 1995) показано, что скорость энергетического метаболизма мозга крыс, определенная как скорость утилизации фосфата, связана с температурой мозга положительной корреляционной связью ( $r = 0,92$ ,  $p < 0,001$ ).

В ряде исследований выявлена связь между биоэлектрической активностью мозга и температурой. Вызванные потенциалы, зарегистрированные в коре головного мозга и в гиппокампе крыс, увеличивают амплитуду при нагревании всего животного в теплой воде и уменьшают амплитуду при перемещении крыс в холодную воду (I.A. Lapina et al., 1984). Во время прохождения волны распространяющейся депрессии (РД) происходит подавление многих форм электрической активности нервной ткани: фоновой ЭКГ, вызванных потенциалов, спонтанной и вызванной активности нейронов, мембранных и постоянных потенциалов коры. Происходящее при РД изменение энергетического метаболизма сопровождается повышением температуры коры головного мозга (J. Bures et al., 1974; L.S. Rabe et al., 1980; И.А. Шевелев с соавт., 1989; В.И. Королева с соавт., 1993; S. Tomita-Gotho, 1996; A. Mayevsky et al., 1996). Однако данные о связи постоянного потенциала головного мозга с температурой мозга в современной литературе отсутствуют.

Вместе с тем, температура является информативным показателем старения: при исследовании возрастных изменений температуры различных животных (рыб, птиц, насекомых) было показано, что в процессе онтогенеза температура линейно связана с потреблением кислорода и имеет сходную с последним возрастную динамику (А.В. Нагорный с соавт., 1963; Л.И. Радзинская с соавт., 1972; I. Yasumasu, 1973). Таким образом, оба показателя энергообменных процессов в головном мозге -УПП и температура - одновременно могут служить маркерами биологического возраста.

Регистрация и анализ УПП одновременно с регистрацией температуры коры больших полушарий в разные возрастные периоды позволили проследить динамику нейрофизиологических и энергозатратных процессов в полушариях головного мозга.

Значительная часть экспериментального раздела нашего исследования посвящена анализу закономерностей динамики температуры коры головного мозга в онтогенезе крыс, а также выявлению температурной асимметрии коры больших полушарий и связи между показателями энергозатратных процессов – постоянным потенциалом и температурой.

Среди биохимических коррелятов ФМА особая роль принадлежит свободнорадикальному перекисному окислению липидов (ПОЛ). Многочисленными исследованиями показано, что все процессы ПОЛ протекают под непрерывным контролем ферментных и неферментных защитных систем, ингибирующих продукцию свободных радикалов. Последовательное действие двух ферментных систем – супероксиддисмутазы и каталазы (в присутствии ионов переменной валентности – меди и железа) ингибирует

образование гидроксильных радикалов на стадии инициирования ПОЛ, в то время как на стадии разветвления цепей ведущая регуляторная роль принадлежит цитозольным антиокислительным ферментам – системе глутатионтрансфераза-глутатионпероксидаза (В.З. Ланкин с соавт., 1981; В.В. Лемешко с соавт., 1982; D. Roy et al., 1983; Л.К. Обухова, Н.М. Эмануэль, 1983; Ю.А. Владимиров с соавт., 1991; В.А. Барабой с соавт., 1992). Общеизвестным является факт, что свободнорадикальное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав мембран, приводит к увеличению проницаемости мембран: при длительном протекании ПОЛ происходит образование и рост пор, ведущее к снижению электрической прочности мембраны, нарушению их барьерной функции, снижению мембранного потенциала, изменению структуры и топографии белков, изменению вязкости бислоя и к структурным перестройкам мембран, что не может не отразиться на их функциональном состоянии (Ю.А. Чизмаджев с соавт., 1982; Г.А. Вартанян с соавт., 1991). Как известно, применение антиоксидантов снижает образование продуктов ПОЛ, уменьшает проницаемость мембран, вызывает торможение нейронов и подавляет электрическую активность в очаге эпилептогенеза, в то же время функциональная активность нервной ткани сопровождается активацией свободнорадикального окисления мембранных фосфолипидов. (Л.К. Обухова, 1986; Е.Б. Бурлакова, 1981). В настоящее время взгляд на перекисное окисление липидов мембран как на универсальный повреждающий фактор сменился взглядом на этот процесс как на универсальный регуляторный механизм, находящийся под контролем ферментных систем.

Особая роль принадлежит перекисному окислению липидов в процессе старения организма. Свободнорадикальные механизмы старения можно определить как совокупность окислительных превращений, которые приводят к постепенному разрушению биосубстрата и возрастной утрате специфических функций. В процессе эволюции возникали антиоксидантные и ферментные системы защиты организма от токсического действия кислорода и его метаболитов. Но полностью предотвратить разрушающее действие свободнорадикального окисления защитные системы не могут, поэтому с возрастом накапливаются деструктивные изменения макромолекул.

В настоящее время принято считать, что роль часов старения принадлежит свободнорадикальному окислению (В.Н. Анисимов, 1995), протекающему под контролем защитных ферментов: изменение активности ферментных систем в онтогенезе во многом определяет кинетику старения.

С возрастом собственная флуоресценция многих тканей животных возрастает (испускание при 430-470 нм, возбуждение при 340-370 нм). Эта флуоресценция называется иначе голубой или нетриптофановой флуоресценцией и обычно интерпретируется как

накопление пигментов старения - липофусцинов в тканях. Обычно возрастание данной флуоресценции объясняется образованием Шиффовых оснований, т.е. продуктов реакции между аминогруппами и альдегидами. Ими могут являться конечные продукты свободнорадикальных реакций, например, малоновый диальдегид или глюкоза, избыточное количество которой приводит к неферментативному гликированию биоструктур. Таким образом, рост собственной голубой флуоресценции тканей является удобным биомаркером старения. Как остроумно отметил A.L. Tappel, (1980): "Than moge we grou, then moge we flou" (Чем больше мы старимся, тем больше мы светимся) (Age pigments, 1981).

Итак, свободнорадикальное окисление является не только удобным биомаркером старения, но и универсальным механизмом регуляции функционального состояния клетки, осуществляемом путем изменения электрогенных свойств мембраны. С другой стороны, как было сказано выше, в генез постоянных потенциалов вносят вклад мембранные потенциалы нервных и глиальных клеток, а также потенциалы гематоэнцефалического барьера. Таким образом, УПП головного мозга является мембранозависимым феноменом и возрастное изменение электрического сопротивления мембраны, сопровождающее процессы ПОЛ, должно ассоциироваться с возрастной динамикой УПП.

Проведенное нами исследование динамики концентрации продуктов свободнорадикального окисления в полушариях головного мозга крыс позволило составить представление о скорости старения полушарий, а анализ связи между концентрацией этих продуктов и УПП в разных полушариях в течение всего периода онтогенеза привело к пониманию возрастных изменений интегративных функций головного мозга.

Исследование нейрофизиологических, биохимических, энергетических и поведенческих паттернов в процессе формирования и старения системы ФМА было разделено на два этапа. Первый этап включал в себя определение моторной асимметрии крыс, регистрацию и анализ УПП и измерение концентрации гидроперекисей, Шиффовых оснований фосфолипидов и липофусцина в полушариях головного мозга крыс в процессе онтогенеза. На втором этапе исследования после определения моторной асимметрии у крыс регистрировали УПП в моторной области коры каждого полушария и одновременно измеряли температуру коры в той же области. На первом этапе работа была выполнена на 200 белых крысах - самцах в возрастном диапазоне от 3 до 34 месяцев, на втором этапе в эксперименте было использовано 53 крысы в возрастном диапазоне от 3 до 25 месяцев. Поведенческие эксперименты проводили в Т-образном лабиринте. Животных тестировали по побежкам: если из 10 побежек животное осуществляло 8 и более поворотов в одну сторону, его относили к группе, латерализованной по поведению - правой или левой, в

зависимости от стороны поворота, остальных животных относили к амбидекстрам. Моторная асимметрия оценивалась по коэффициенту асимметрии, вычисляемому по формуле:  $Kac = |\text{Ппр} - 5|$ , где Ппр - количество побежек направо.

Перед регистрацией УПП животных наркотизировали внутрибрюшинным введением этаминала натрия из расчета 0,34 мг на 100 г массы. После окончания острого опыта находящихся под наркозом крыс декапитировали.

Постоянные потенциалы отводили от твердой мозговой оболочки в лобных областях каждого полушария неполяризуемыми хлорсеребряными электродами с сопротивлением 10 кОм. Регистрировали УПП с помощью электрометра с входным сопротивлением  $10^{14}$  Ом. Характеристикой ФМА служила разность в значениях УПП в лобных областях каждого полушария  $\Delta = (Fd - Fs)$ , мВ.

Определение концентрации продуктов свободнорадикального окисления гидроперекисей (ГП) и Шиффовых оснований фосфолипидов (ШО) проводили в экстрактах фосфолипидов из каждого полушария в отдельности согласно методике, описанной ранее (Л.Л. Клименко с соавт., 1987). Концентрацию пигмента старения липофусцина определяли иначе - не в экстрактах фосфолипидов, а в гомогенатах коры головного мозга с помощью метода синхронного сканирования люминесценции (Я. Рабек, 1985) с помощью спектрофлуориметра Hitachi MPF-4. Параметром, характеризующим накопление липофусцина в коре, служило отношение интенсивности флуоресценции липофусцина ( $\lambda_{max} = 440$  нм) к интенсивности флуоресценции триптофанила ( $\lambda_{max} = 340$  нм). Таким образом, содержание липофусцина нормировалось на содержание белка в пробе. Температуру в моторной области коры полушарий измеряли с помощью константманганиновых термодпар, соединенных с компьютерно - измерительной системой "Аксамит" (Л.Л. Клименко, 2000).

Результаты первого этапа исследования отражены на графиках (рис. 1)

**Динамика уровня постоянного потенциала** в возрастном диапазоне от 3 до 34 месяцев представлена М-образной кривой, имеющей два максимума. Постоянный потенциал головного мозга имеет максимальные значения в возрасте 10 и 28 месяцев, минимальные - в возрасте 3 и 21 месяц. Существенно при этом, что значения УПП в полушариях различаются в течение всего исследованного периода, т.е. в процессе онтогенеза между полушариями поддерживается электрофизиологический градиент (рис. 1 - а).

**Динамика гидроперекисей, Шиффовых оснований фосфолипидов и липофусцина** в полушариях головного мозга крыс представлена на графиках (рис. 1 - б, - в, - г). Все кривые имеют многофазный характер и концентрация всех исследованных продуктов ПОЛ различается в полушариях в течение всего периода онтогенеза. Графики, описывающие

динамику ГП в полушариях, имеют два переломных момента, приходящиеся на молодой (10 мес.) и зрелый (20 мес.) возраст. Динамика конечных продуктов ПОЛ - Шиффовых оснований фосфолипидов также имеет сходный с динамикой ЛФ многофазный характер. Очевидное сходство динамических кривых ЛФ и ШО вполне объяснимо, так как в состав ЛФ входят соединения типа Шиффовых оснований, которые люминесцируют в той же области, что и ЛФ. Несмотря на традиционное представление о ЛФ, как о пигменте старения, накопление ЛФ - немонотонная функция возраста: скорость накопления различна в полушариях и максимальна в молодом возрасте. В правом полушарии скорость накопления ЛФ в период от 3 до 9 месяцев в 16,83 раза выше, чем в зрелом возрасте - от 9 до 20 месяцев. Такое большое различие в скорости накопления ЛФ в разные периоды онтогенеза ассоциируется как с высокой интенсивностью свободнорадикальных реакций - "в молодости старение идет быстрее" (Age pigments, 1981)., - так и с высокими затратами энергии, сопровождающими созревание мозга. Существует мнение, что ЛФ - это внутриклеточное депо кислорода (S. Bjorkerud, 1964; В.Н. Карнаухов, 1973), а его накопление и утилизация в процессе онтогенеза - это приспособление к гипоксии в молодом и старческом возрасте. Известно, что в процессе онтогенеза существует ряд критических периодов, связанных с созреванием мозга, когда значительно меняется его деятельность.

Эти периоды соответствуют основным периодам жизни: достижения половой зрелости, репродуктивному и периоду угасания репродуктивной функции.

С этими периодами совпадают изменения в активности защитных ферментных систем, под контролем которых протекают процессы свободнорадикального окисления. Многофазность динамических кривых связана с соответствующими возрастными изменениями активности защитных ферментов. Ряд исследователей показал (К. Nandy, 1978; D. Roy et al., 1983), что СОД и ферментная система глутатион-трансфераза - глутатион-редуктаза в процессе онтогенеза претерпевают изменения активности, которые можно описать М-образной кривой, при этом переломные моменты этой кривой приходятся на те же возрастные периоды, что и в наших графиках. Объектом исследований возрастных изменений активности защитных ферментов был, как и в наших опытах, головной мозг крыс.

Многофазная динамика УПП, синхронизированная с таковой же всех исследованных продуктов, также находит объяснение в возрастных изменениях активности защитных ферментов. Действительно, изменение электрического сопротивления мембран и нарушение их барьерных функций, происходящие под влиянием свободнорадикального окисления липидов мембран головного мозга под контролем защитных ферментов, не может не отразиться на интегральном мембранном потенциале, каким является УПП.



Межполушарный концентрационный градиент, наблюдаемый во всех возрастных периодах и для всех продуктов свободнорадикального окисления, включая липофусцин, ассоциируется с представлением о различии в скорости старения полушарий – о так называемой асимметрии старения. Благодаря тому, что в течение всего периода онтогенеза поддерживается концентрационный градиент свободных радикалов, можно сказать, что в полушариях головного мозга часы старения идут с разной скоростью.

Моторная асимметрия животных ранее, чем другие виды асимметрий привлекла внимание исследователей (R.L. Collins 1968; 1975; 1985; 1991; S.D. Glick et al., 1977; В.Ф. Фокин, 1982; J. Cernases, 1991), однако механизм ее возникновения и связь с нейрофизиологическими, а тем более с биохимическими процессами, протекающими в полушариях головного мозга, долгое время не была исследована. Однако поведение – это высший иерархический уровень всего каскада адаптивных реакций, поэтому механизм возникновения моторной – поведенческой– асимметрии, которая принимает самое непосредственное участие в осуществлении процесса выбора, нуждается в пристальном внимании.

**На поведенческом уровне** ФМА отражена в динамике коэффициента асимметрии, характеризующем поведение крыс в Т-образном лабиринте (рис. 1 - д). Исходя из представления о сопряженности нейрофизиологических и биохимических процессов (постоянного потенциала и свободнорадикального окисления) в полушариях головного мозга, можно объяснить наличие двух максимумов (в 3 и 24 месяца) на графике зависимости коэффициента асимметрии от возраста. Эти возрастные периоды характеризуются недостаточной сбалансированностью процессов ПОЛ с процессами утилизации токсичных продуктов, связанной с низкой активностью ферментов защиты в молодом и позднем возрасте, что в свою очередь может приводить к большей биохимической и электрофизиологической асимметрии полушарий и, как следствие, к большей латерализации поведения.

Таким образом, поведенческий акт - вершина всей системы адаптивных реакций организма - формируется под многоуровневым контролем, а взаимная сопряженность уровней, их иерархическое соподчинение и соблюдение количественных взаимоотношений между ними позволяет рассматривать ФМА как пространственно-временной континуум, обеспечивающий оптимизацию адаптивных реакций организма в течение всего периода онтогенеза.

Корреляционный анализ выявил наличие достоверных связей между параметрами поведенческого, нейрофизиологического и биохимического уровней системы ФМА. Однако структура связей в разные периоды онтогенеза не одинакова. Для анализа структуры связей

был применен вычисляемый с помощью преобразования Фишера из среднего коэффициента корреляции индекс  $Z$ , который является мерой (числом) всех корреляционных связей в системе, оценкой степени согласованности изменений сравниваемых параметров (N.A. Semenova et al., 1994). На рис. 2 представлены значения индекса  $Z$  в различные периоды жизни. Максимальная плотность корреляционных связей наблюдается в возрасте 15 месяцев, минимальное количество связей приходится на период созревания, в позднем возрасте количество связей в два раза меньше, чем в зрелом, что свидетельствует о заметном распаде корреляционных связей в системе межполушарной асимметрии в процессе старения.

Таким образом, синхронные изменения всех нейрофизиологических, биохимических и поведенческих параметров – показателей различных уровней ФМА, а также корреляционные связи между ними достоверно свидетельствуют о том, что мы имеем дело с многоуровневой иерархической системой, структура которой (способ связей) меняется в пространстве (между уровнями) и времени (в процессе онтогенеза). Важным является также обнаруженный факт различия скорости старения полушарий – так называемой асимметрии старения, обуславливаемой сохранением во всех возрастных периодах электрофизиологического и концентрационного градиента между полушариями головного мозга (Л.Л. Клименко с соавт, 1998).

Однако очевидно, что поддержание указанных градиентов не может происходить без соответствующих энергозатрат, таким образом, энергетический аспект формирования и поддержания ФМА оставался открытым. В связи с этим обстоятельством возник ряд вопросов. Какая энергия требуется для поддержания концентрационного градиента в полушариях головного мозга? Что стоит за асимметрией распределения постоянного потенциала? Различается ли энергетический гомеостаз полушарий так же, как различаются параметры нейрофизиологического и биохимического уровней? Помня о том, что биологическая роль ФМА - это оптимизация процесса выбора, мы сформулировали вопрос: чем обеспечивается этот выбор в разные периоды жизни? Таким образом мы подошли к заявленному в преамбуле вопросу о метаболической, а следовательно, об энергетической цене выбора. Для ответа на поставленные вопросы был выполнен второй экспериментальный этап исследования, при котором одновременно регистрировались УПП и температура в моторной области коры каждого полушария.

Результаты второго этапа представлены на графиках (рис. 3 и 4), из анализа которых следует: температура коры полушарий и УПП в процессе старения претерпевают синхронные многофазные изменения.

**Динамику температуры**, как и динамику УПП, можно разделить на три фазы: фазу быстрого роста (от 1 до 5 месяцев), фазу резкого уменьшения (от 5 до 6 месяцев) и фазу

стабилизации с постепенным ростом температуры и потенциала (от 6 до 25 месяцев) (рис.3-а, - б; рис. 4- а, - б). Эти периоды соответствуют определенным этапам формирования коры головного мозга: до 5 месяцев происходит образование новых клеток и связей, что сопровождается высоким уровнем энергообмена; в позднем возрасте вторичное повышение температуры связано с катаболическими процессами, идущими с высвобождением энергии. Это повышение можно назвать пассивным, связанным с процессом утилизации энергии. Полученные динамические кривые в значительной степени совпадают с динамикой концентрации АТФ и потребления кислорода в различных органах и тканях белых крыс в процессе онтогенеза. При исследовании ректальной температуры мышей в процессе онтогенеза аналогичную температурную динамику авторы связывают с возрастным изменением гормонального статуса и метаболизма (М.Ж. Talan et al., 1986). Как видно из графиков, на которых представлены показатели температурной асимметрии полушарий и межполушарная разность потенциалов, УПП и температура в полушариях различаются во всех возрастных периодах (рис. 3- в; рис. 4- в). Этот факт можно рассматривать как показатель различной интенсивности энергообменных процессов в полушариях, поскольку оба исследуемых параметра являются мерой энергетического метаболизма. Максимальных значений асимметрия распределения УПП, как и температурная асимметрия, достигает в 5 и 25 месяцев. В ряде работ (В.И. Пасечник, 1987; И.А. Шевелев с соавт., 1987) был проведен расчет теплопродукции (количества энергии), обеспечиваемой метаболизмом, в условной единице коры головного мозга (площадью 1мм<sup>2</sup>). Эти расчеты показали, что увеличение температуры коры в результате изменения метаболической активности или локального кровотока в элементарном объеме коры на 0,1<sup>0</sup> соответствует теплопродукции величиной 10<sup>-4</sup> Вт или (10 x 0,239<sup>-4</sup>) калорий.

$$0,239 \times 10^{-4} \text{ Кал} \times \Delta T^{\circ} / 0,1^{\circ} \quad (1)$$

Используя эти расчеты, можно определить энергетическую цену поддержания межполушарной асимметрии, изменяющуюся на протяжении всей жизни.

На рис.4-г показаны возрастные изменения температурной асимметрии, выраженные в калориях. Этот график ассоциируется с метаболической ценой, которую платит организм за поддержание ФМА в разные периоды жизни. Огромная разница в энергетических показателях температурной асимметрии в раннем и позднем возрасте демонстрирует различие в энергетической цене, которую приходится платить организму за поддержание функциональной межполушарной асимметрии в разные периоды онтогенеза. В 5 месяцев поддержание ФМА обходится организму в 26 раз дороже, чем в 1 месяц, а в 25 месяцев - уже в 35 раз дороже; эту логическую цепочку можно продолжить: цена выбора в позднем возрасте несоизмеримо выше, чем в раннем. Вероятно, эта цена определяется еще и

востребованностью ФМА в разные периоды жизни. В период физиологического расцвета, (5 месяцев) оптимизация процесса выбора актуальна более, чем в раннем возрасте (1 месяц). Очевидно, что температурная асимметрия, как и ее энергетический эквивалент, может служить объяснением показанной ранее различной скорости старения полушарий – "асимметрии старения". С этим феноменом связано и показанное на последнем графике (рис. 3-г) немонокотное изменение коэффициента асимметрии, аналогичное полученному на первом этапе исследования.

Между постоянным потенциалом и температурой в различных возрастных группах существует достоверная корреляционная связь, максимальное количество связей приходится на возраст 15 месяцев (напомним, что на первом этапе экспериментального исследования был получен такой же результат, рис. 2).

Таким образом, очевидно, что информационные, энергетические и пластические процессы в ЦНС крыс связаны в единую систему межполушарной асимметрии. Параметры, характеризующие биологические уровни этой системы, синхронно и взаимосвязанно изменяются в процессе старения. Маркеры энергетического метаболизма коры больших полушарий головного мозга – постоянный потенциал и температура – претерпевают в позднем онтогенезе многофазные изменения, качественно сходные в обоих полушариях, но различающиеся количественно. Этот факт можно рассматривать как одно из объяснений асимметрии старения полушарий, показанной ранее. Выявленная многофазность динамики уровня постоянного потенциала, концентрации продуктов ПОЛ и температуры коры головного мозга ассоциируется со сменой типов регулирования обменных процессов и церебральных функций, обеспечивающих гомеостаз в разные периоды жизни.

Изложенные результаты свидетельствуют о том, что УПП является не только маркером интенсивности метаболизма и показателем энергетического гомеостаза мозга, но также характеризует тип межполушарной асимметрии, вносящей принципиальный вклад в организацию поведенческого акта. Таким образом, УПП представляет собой ключевой механизм, объединяющий нейрофизиологический, биохимический и поведенческий уровни межполушарной асимметрии.

Однако, очевидно, что в формировании системы ФМА принимают участие и показатели других, более низких уровней биологической организации. Известно, что в энергетическом метаболизме мозга принимают участие металлоферменты, обладающие высокой биологической активностью.

## **Микроэлементы в нейрофизиологических механизмах формирования межполушарной асимметрии**

Высокая биологическая активность микроэлементов связана с их участием в синтезе витаминов и гормонов и их роли в качестве структурных единиц в молекулах ферментных систем (В.А. Дельва, 1965; Л.Р. Ноздрюхина, 1977; M.S. Black et al., 1981). Головной мозг, в частности кора больших полушарий, по содержанию микроэлементов занимает одно из первых мест среди других органов и тканей. Большинство микроэлементов (медь, алюминий, кремний, железо и др.), содержащихся в мозговой ткани, связаны с белками (K.S. Rajan, 1976), таким образом, микроэлементы участвуют во всем спектре метаболических процессов, что в полной мере относится и к метаболизму головного мозга (М. Диксон, Э. Уэбб, 1982). Белки, содержащие медь, преимущественно сосредоточены в коре головного мозга. Распределение микроэлементов в различных цитоархитектонических полях коры головного мозга человека неравномерно: выявлен более высокий уровень содержания микроэлементов в проекционных зонах различных анализаторов, что отражает высокую биохимическую активность этих высоко специализированных нервных образований (G.M. Gunning, 1948). При исследовании действия некоторых микроэлементов на функции высших отделов центральной нервной системы показано изменение основных процессов коркового возбуждения и торможения при введении в организм животных ионов кадмия, кобальта, железа, цинка и меди (В.С. Райцес, 1981). Существуют связанные с развитием концентрационные паттерны микроэлементов в коре и таламусе крыс: у старых крыс более низкие концентрации алюминия, чем у молодых животных, что свидетельствует о важной роли микроэлементов в регуляции метаболизма в неонатальном периоде. Harold H. Sanstead (1986) провел широкое исследование влияния микроэлементов на мозговую функцию. В его обзоре приведены примеры нарушения деятельности ЦНС в результате отравления ртутью, меркурием, йодом и других микроэлементов. Впоследствии была показана роль эссенциального кобальта в формировании гомеостаза нервной системы. Железо также ассоциируется с функцией нервной системы: прослежена четкая связь между наличием железа в питании и нейропсихологическими функциями, определяемыми дофаминэргическими нейронами. Медь является активным центром окислительных ферментов, таких, как цитохромоксидаза, поэтому ее влияние на функцию мозга не может быть переоценено. Дефицит цинка оказывает угнетающее влияние на концентрацию медиаторов в нервной системе. R. Palm (1990) с соавторами выявил взаимосвязь между паттернами, определяющими хронологический возраст, и концентрацией Cu и Zn в различных отделах мозга.

N. Nakagawa (1998) обнаружил в гиппокампе мышей снижение концентрации Zn, Mn и Rb и повышение концентрации Cu при старении, что свидетельствует об участии именно этих микроэлементов в процессе старения мозга. Серия исследований, проведенных A. Takeda (1994–1999) с соавторами, выявила, что изотопы Mn и Zn мозга проходят в кору мозга через гематоэнцефалический барьер, а роль ионов Mn в функции обонятельной системы и миндалина динамически связана с управляющими процессами в ЦНС. Этот же автор, исследуя изменение концентрации Mn в процессе старения крыс, показал, что в молодом возрасте требуется высокое содержание Mn и оно является критичным для нормального развития мозга.

Итак, рассмотренные нами микроэлементы оказывают принципиально важное влияние на развитие и функцию мозга. Однако все приведенные выше исследования были выполнены без анализа типа и выраженности асимметричной организации мозга, что не дает возможность рассматривать полученные результаты для исследования механизмов, принимающих участие в формировании функциональной межполушарной асимметрии.

Исследование многоуровневой организации межполушарной асимметрии включало еще и анализ распределения микроэлементов в коре больших полушарий у животных с различным типом ФМА (правшей, левшей и амбидекстров).

У 30 крыс-самцов линии Вистар в возрасте 10 месяцев после тестирования в Т-образном лабиринте, измерения УПП и декапитации под наркозом экстирпировали полушария и отделили кору головного мозга. Затем с помощью эмиссионного спектрального анализа на спектрохимической системе GBC (Австралия) определили концентрацию микроэлементов Cd, Co, Cu, Fe, Mn, Mo, P, S, и Zn в коре каждого полушария в отдельности.

Для анализа полученных результатов животные были разделены на 3 группы, различающиеся по моторной асимметрии – группу правшей, левшей и амбидекстров. При статистическом анализе было проведено сравнение концентрации микроэлементов в полушариях головного мозга у животных с разным типом ФМА и сравнение концентрации МЭ между полушариями внутри каждой из групп. Было показано, что в группе левшей достоверно выше концентрация кадмия, кобальта и меди в левом полушарии, чем в правом. Вероятно, при более интенсивном метаболизме субдоминантного полушария, чем доминантного, в нем значительно выше концентрация и активность специфических металлоферментов.

На рис. 5 графически представлено это различие, оцененное по критерию Стьюдента.

Межполушарное различие по кадмию и кобальту особенно важно, так как металлоферменты, активируемые этими ионами, принимают участие в формировании процессов возбуждения и торможения в ЦНС. Так, кадмий повышает критический уровень

деполяризации мембран нервных клеток, а кобальт, входя в состав кобамидных ферментов, участвует в реакциях, протекающих с образованием свободных радикалов, что меняет электрогенные свойства мембран. Цианокобаламин (В 12) участвует в синтезе метильных групп и образовании холина.

Детальный анализ межполушарных различий в распределении микроэлементов был выполнен при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, сравнивающего распределение МЭ в отдельных полушариях внутри групп и между ними.

В группе правой достоверно отличаются распределение молибдена и серы в полушариях. В правом полушарии распределение молибдена имеет крутой фронт и сосредоточено при более низких концентрациях, чем в левом - в нем распределение более пологое и концентрация молибдена выше. Можно предположить, что энергетический обмен, контролируемый флавопротеидными ферментами с молибденом в качестве активной группы, асимметричен в полушариях правой.

В группе левой показано достоверное межполушарное различие в распределении кадмия, марганца, серы. Вероятно, процессы окисления и восстановления, катализируемые марганцем, и процессы белкового синтеза протекают с разной интенсивностью в доминантном и субдоминантном полушариях левой.

По критерию Колмогорова-Смирнова выявлено также различие в распределении микроэлементов в полушариях головного мозга у животных, принадлежащих различным группам - правой и левой.

Достоверно отличаются эти группы по следующим микроэлементам: по распределению кадмия, марганца, молибдена и серы – в левом полушарии (рис.6).

Таким образом, достоверное различие микроэлементов в полушариях головного мозга животных с разным типом ФМА свидетельствует о том, микроэлементы принимают участие в механизмах формирования межполушарной асимметрии. Подтверждением этого положения является наличие достоверных корреляционных связей между концентрацией микроэлементов и уровнем постоянного потенциала головного мозга, структура которой, определяемая по индексу Z, различна у животных с разным типом ФМА (Таблица 1).

Таблица 1

**Структура корреляционной связи в группах крыс с разным типом моторной асимметрии**

Тип моторной асимметрии	Индекс Z
Правши	-0.006 ± 0.008
Левши	+0.115± 0.009
Амбидекстры	+0.006 ± 0.008

Различие структуры корреляционных связей свидетельствует о вариабельности элементоорганических, биохимических и нейрофизиологических механизмов у животных генетически однородных, но различающихся по типу асимметричной организации мозга.

Таким образом, статистический анализ подтверждает положение о существовании единой системы межполушарной асимметрии, в которой низший (элементоорганический) и высший – нейрофизиологический и связанный с ним поведенческий уровень представляют собой единую иерархическую структуру.

### **Нейрофизиологический и концентрационный градиенты физиологически неравнозначных полушарий**

Получив представление о динамическом соотношении между уровнями системы функциональной межполушарной асимметрии, необходимо ответить на не менее актуальный вопрос о механизмах поддержания межполушарного нейрофизиологического и концентрационного градиента, обеспечивающего латерализацию поведения, в одном из возрастных периодов онтогенеза. Был выбран возрастной период 15 месяцев, где, как показано ранее, прослеживалась наибольшая плотность корреляционных связей между уровнями внутри системы ФМА.

Были сформированы четыре группы животных (в каждой из групп  $N=20$ ) одинакового возраста – 15 месяцев, но отличающихся по поведению в Т-образном лабиринте (правши и левши по поведению) или по распределению УПП в полушариях головного мозга (правши и левши по потенциалу с межполушарной разностью потенциала не менее 5 мВ).

Результаты измерений приведены на гистограмме (рис.7). На горизонтальных осях гистограммы условно представлены левши и правши. Индексами D и S (на оси «г») обозначены правая и левая части пространства. На оси ординат этой гистограммы отложено число побегов направо  $D$  в группах животных, латерализованных по поведению и потенциалу. На (а) - (в) гистограммы по оси абсцисс индексами d и s обозначены правое и левое полушария; по оси ординат – концентрация липофусцина (ЛФ) в отн.ед. и гидроперекисей (ГП) в нмоль/мг липида, а также значение УПП, мВ, соответственно в правом (d) и левом (s) полушариях.

В группах, сформированных по признаку асимметрии распределения потенциала (правая часть гистограммы), распределению потенциала соответствует определенная латерализация поведения: группа с превышением УПП справа обнаруживает тенденцию к «правшеству» (66% побегов направо), группа с превышением УПП слева обнаруживает



тенденцию к «левшеству» (36% побежек направо). Это соответствует существующему представлению о роли УПП в формировании функциональной моторной асимметрии и организации поведенческого акта. В группах правой и левой по поведению (левая часть гистограммы) значения УПП в доминантных полушариях меньше, чем в субдоминантных как минимум на  $2 \pm 0,08$  мВ. Известно, что высоким значениям УПП соответствует более высокий уровень метаболизма: утилизация глюкозы у человека выше в той области мозга, в которой выше УПП (5,6). Таким образом, в субдоминантных полушариях, характеризующихся превышенным УПП по сравнению с доминантными, уровень метаболизма выше. Но, как известно, уровень метаболизма прямо пропорционален скорости старения. Таким образом, приведенные данные подтверждают сделанный ранее вывод об асимметрии старения полушарий, причем доминантное, функционально более важное полушарие, стареет медленнее, дольше сохраняя свою функциональную активность.

При рассмотрении биохимических параметров в отобранных группах животных становится очевидно, что концентрация ГП и ЛФ в полушариях также асимметрична: в доминантных полушариях их концентрация достоверно меньше, чем в субдоминантных, т.е. налицо концентрационный градиент в группах животных правой и левой, сформированных по различным критериям. Так, в правом, субдоминантном, полушарии у правой концентрации ГП в два раза выше, чем в правом, доминантном, у левой. Превышение концентрации ГП в субдоминантном полушарии по сравнению с доминантным в группах правой и левой составляет 31% и 21% соответственно. Концентрация ЛФ в субдоминантном и доминантном полушариях в группе правой различается в 1,9 раза. Аналогичное соотношение между концентрацией продуктов ПОЛ в полушариях головного мозга наблюдается в группах, латерализованных по УПП. Так же как в группах правой и левой по поведению, в этих группах концентрация ГП в субдоминантном полушарии превышает их концентрацию в доминантном на 31%, а ЛФ - на 38%. Итак, доминантные полушария в каждой из этих групп характеризуются меньшим УПП и меньшей концентрацией продуктов ПОЛ по сравнению с субдоминантными – такова единая закономерность, прослеженная на всех уровнях.

Таким образом, латерализация поведения животных обеспечивается асимметрией процессов на нейрофизиологическом и биохимическом уровнях, т.е. наличием нейрофизиологического и концентрационного градиентов. Поскольку свободнорадикальное окисление – это мембранозависимый процесс, то исходя из полученных результатов, представленных на гистограмме, можно говорить о проекции поведения на мембрану.

Представление параметров всех уровней асимметрии в виде гистограммы продемонстрировало их четкое зеркальное отражение в правом и левом полушариях в

группах с выраженной асимметрией поведения и постоянного потенциала. Такое зеркальное отражение показателей всех уровней в полушариях в группах, сформированных по различным критериям, не может быть случайным. Этот факт свидетельствует о взаимной сопряженности процессов различных уровней, их количественной взаимообусловленности и иерархической соподчиненности, т.е. об организации всех компонентов в единую функциональную систему межполушарной асимметрии.

Возвращаясь к постулированному в самом начале главы вопросу о метаболической цене ФМА и помня о том, что ее биологическая роль заключается в оптимизации процесса выбора, мы и в данном случае видим, что организм за поддержание асимметрии платит определенную цену, т. е. «цену за выбор». Полученные результаты свидетельствуют о том, что в выбранный нами для исследования возрастной период 15 месяцев для поддержания асимметричной организации мозга организму требуется почти двукратное превышение интенсивности свободнорадикального окисления в субдоминантном полушарии по сравнению с доминантным. Иначе говоря, для оптимизации процесса выбора требуется превышение интенсивности метаболизма в субдоминантном полушарии по сравнению с доминантным почти на 50% (такова цена выбора).

Более высокая концентрация ЛФ в субдоминантном полушарии также ассоциируется с неодновременностью старения полушарий. Так как концентрация ЛФ – показатель не только хронологического, но и функционального возраста, то его меньшая концентрация в доминантном полушарии представляется биологически целесообразной. Действительно, почти двукратное превышение концентрации ЛФ в субдоминантном (правом полушарии у правой и в левом у левой) не может быть случайным. Поскольку хронологический возраст этих групп животных одинаков, межполушарный концентрационный градиент ЛФ является маркером функционального возраста доминантного и субдоминантного полушарий. Известный факт, что ЛФ является внутриклеточным депо кислорода, также хорошо соотносится с представлением о различной интенсивности метаболизма в субдоминантном и доминантном полушариях. Более высокая концентрация ЛФ в субдоминантном полушарии по сравнению с доминантным свидетельствует о более высоком уровне метаболизма, более высоком темпе старения именно субдоминантного полушария и соответственно о лучшей защищенности наиболее важного, доминантного полушария.

Статистически достоверные корреляционные связи объединяют все исследованные показатели: коэффициент асимметрии, УПП и концентрацию ГП и ЛФ. Структура корреляционных связей у правой и левой существенно отличается (рис.8). Наибольшая плотность корреляционных связей (по индексу  $|Z|$ ) выявлена в группе левой, сформированных как по поведенческому, так и по нейрофизиологическому критерию, что

соответствует более высокой степени синхронизации процессов разного уровня у левшей по сравнению с амбидекстрами и правшами. Такая синхронизация значительно снижена в группе амбидекстров, что соответствует существующему мнению о меньшей устойчивости амбивалентного мозга (13). Таким образом, мы наблюдаем эквивалентность критериев различных уровней для разделения животных по типам ФМА – правшей или левшей: правшество или левшество обеспечивается единым механизмом - превышением интенсивности обменных процессов в субдоминантном полушарии.

Итак, взаимная сопряженность уровней, их иерархия и соблюдение количественных взаимоотношений между уровнями является условием, обеспечивающим доминантность полушария при организации целенаправленного поведения. Так как асимметрия поведения животных определяется, кроме всего прочего, и асимметрией биохимических процессов в полушариях головного мозга, истоки поведенческого акта можно проследить, начиная с регуляторных структурно-конформационных изменений мембраны, связанных с процессами свободнорадикального окисления и происходящих под контролем защитных ферментов.

#### **Температурный градиент физиологически неравнозначных полушарий**

В ранее представленном разделе мы рассмотрели динамику температуры как показателя энергетического метаболизма коры больших полушарий головного мозга в позднем онтогенезе крыс. Однако открытым оставался вопрос о температурной асимметрии физиологически неравнозначных полушарий, т.е. вопрос об энергетической составляющей ФМА, о цене, которую платит организм за поддержание нейрофизиологического и концентрационного градиента в определенном возрастном периоде. Ранее выявленная рядом исследователей температурная неравнозначность полушарий не связывалась с их функциональной ролью и не рассматривалась как одно из проявлений функциональной межполушарной асимметрии (R. Vusto et al., 1987). Из предыдущего раздела следует, что особенно велики межполушарные градиенты в полушариях с различной функциональной ролью (доминантном и субдоминантном) у крыс с выраженной моторной преференцией – правшей и левшей (Л.Л. Клименко с соавт., 1998; 1999). Однако оставался неясным главный вопрос: существует ли различие между энергетическим метаболизмом мозга у крыс с разным типом ФМА - правшей, левшей и амбидекстров? Очевидно, что выявление температурной асимметрии коры полушарий, различающихся своей функциональной ролью, а также анализ связи между показателями энергозатратных процессов - постоянным потенциалом и температурой - может пролить свет на энергетический аспект формирования ФМА.

Для анализа полученных результатов все животные были разделены на группы, отличающиеся по независимым критериям: по поведенческому критерию – моторной

асимметрии и по нейрофизиологическому – асимметрии распределения постоянного потенциала в полушариях - так называемые правши, левши и амбидекстры по поведению и по потенциалу. К правшам по поведению относили животных, которые в Т-образном лабиринте делали от 7 до 10 поворотов направо (N=11), к левшам – делавших от 0 до 3 поворотов направо (N=13) к амбидекстрам - тех, кто делал от 4 до 6 поворотов направо (N=29). Разделение животных на группы по поведению проводилось в широком диапазоне (отбирались животные не только с ярко выраженной латерализацией поведения, но и проявляющие тенденцию к латерализации) для того, чтобы исследовать возможные проявления температурной асимметрии у слабо латерализованных животных. При разделении на группы по распределению потенциала к правшам относили животных, у которых значение потенциала в левом, доминантном, полушарии было меньше, чем в правом, субдоминантном, на 2 мВ (N=22), к левшам - тех, у которых постоянный потенциал был ниже на 2 мВ в правом полушарии (N=14), к амбидекстрам относили животных, у которых межполушарная разность потенциала не превышала 1 мВ (N=17). Подобная идентификация типов асимметрии по нейрофизиологическому критерию совпадает с идентификацией по поведенческому критерию: правши, левши и амбидекстры, разделенные на группы по распределению постоянного потенциала, демонстрируют в Т-образном лабиринте поведение, соответствующее данному типу асимметрии. Достоверных различий по возрасту во всех указанных группах выявлено не было: возрастной состав групп был одинаков и составлял в среднем  $5 \pm 0,2$  месяцев.

Сравнение средних значений температуры моторной области коры полушарий проводилось с помощью непараметрических критериев и в несколько этапов.

Средние значения температуры (по критерию Вилкоксона - Манна - Уитни) в группах крыс – правой, левой и амбидекстров, отобранных по поведению и потенциалу представлены на рис. 1, а - б и - г. В группах, сформированных по поведенческому критерию, выявлено близкое к достоверному различие между температурой мозга правой и левой: правое полушарие правой на  $1,19 \pm 0,02$  градуса, а левое – на  $0,88 \pm 0,01$  теплее, чем одноименные полушария левой (рис. 9-а). В группах, сформированных по нейрофизиологическому критерию, достоверно различается температура мозга правой и амбидекстров: правое полушарие правой на  $1,24 \pm 0,03$  градуса, а левое – на  $1,21 \pm 0,02$  градуса теплее, чем у амбидекстров (рис. 9-б), что ассоциируется с ранее высказанным представлением об амбидекстрии как наименее функционально активном состоянии ЦНС, характеризующимся низким уровнем энергообмена..

При сравнении с помощью критерия Вальда-Вольфовица различия температуры между полушариями в группах крыс – правой, левой и амбидекстров, сформированных

как по поведенческому, так и по нейрофизиологическому критерию, было показано, что температура между полушариями в группе левшей и в группе амбидекстров достоверно различается ( $p < 0,05$ ). Левое полушарие у левшей оказалось теплее на  $0,3 \pm 0,01$  градуса, чем правое, а у амбидекстров - на  $0,08 \pm 0,02$  градуса теплее, чем правое.

В группах правшей и амбидекстров по потенциалу с помощью того же критерия было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) различие температуры между полушариями; при этом температура в левом полушарии правшей была выше на  $0,08 \pm 0,01$  градуса, а в левом полушарии амбидекстров – выше на  $0,11 \pm 0,02$  градуса, чем в правом. Очевидно, более высокая температура левого полушария соответствует более высокому уровню энергообменных процессов в нем вследствие того, что у животных центр вокализации, как и центр речи у человека, находится в левом полушарии.

Сравнение средних значений температурной асимметрии (температурного градиента) полушарий в разных группах с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни показало наличие достоверных различий этого параметра у правшей и левшей по поведению: температурная асимметрия левшей на порядок больше, чем у правшей (рис.10-а). Таким образом, температурная асимметрия полушарий в группах, сформированных по поведению, максимальна у левшей, минимальна - у правшей, амбидекстры занимают промежуточное положение. В группах, сформированных по потенциалу, максимальная и близкая по значению температурная асимметрия выявлена в группах левшей и амбидекстров, а минимальна она также у правшей (рис. 10-б). Температурная асимметрия полушарий правшей, левшей и амбидекстров, как видно из рисунка 10, практически не зависит от критерия, по которому формируются группы животных (по поведению или по потенциалу) и имеет близкие значения в одноименных группах. Таким образом, выявлен не только температурный градиент между полушариями, но и его различие у животных с разным типом ФМА. Высокие значения температурной асимметрии у левшей и амбидекстров, по нашему мнению, могут свидетельствовать о более высоких энергетических затратах организма на поддержание функциональной межполушарной асимметрии у животных именно с этими видами асимметрии. С другой стороны, правшество, повидимому, не требует для поддержания ФМА большого количества энергии – это наиболее экономичный вид асимметрии.

Используя приведенный в предыдущем разделе расчет теплопродукции (количества энергии), обеспечиваемой метаболизмом, в условной единице коры головного мозга (формула 1), можно перевести показатели температурной асимметрии в единицы энергии и тем самым определить энергетическую (или метаболическую) стоимость температурной асимметрии, т.е. ту цену, которую приходится платить организму с разными типами ФМА за

поддержание межполушарной асимметрии. На рис. 11 представлены значения температурной асимметрии у крыс-правшей, левшей и амбидекстров по поведению, выраженные в калориях. Максимальная энергетическая цена ФМА у левшей ассоциируется с наименее экономичным типом ФМА, минимальная у правшей - с наиболее экономичным, амбидекстры занимают промежуточное положение.

Между исследованными показателями энергетического метаболизма существуют статистически достоверные отрицательные корреляционные связи. Постулированное ранее мнение о постоянном потенциале головного мозга как мере энергообменных процессов в значительной степени основывается на теоретических представлениях; в то же время показанная достоверная связь служит проверкой и доказательством этой гипотезы.

Структура корреляционных связей в группах правшей, левшей и амбидекстров различна. На рис. 12 показаны значения индекса  $Z$  в группах, сформированных на основе поведенческого и нейрофизиологического критерия. Очевидное сходство графиков в этих группах свидетельствует о правильности выбранной стратегии анализа и его репрезентативности. Как видно из рисунка, максимальное количество связей выявлено в группах амбидекстров как по поведению, так и по потенциалу; в этих же группах наблюдается сдвиг баланса положительных и отрицательных связей в сторону положительных (кривая  $Z$  на рис. 12-а), что обычно ассоциируется с меньшей надежностью системы.

Итак, в результате проведенного исследования выявлен межполушарный температурный градиент, различающийся у крыс с разным типом межполушарной асимметрии. Оба показателя энергетического метаболизма – постоянный потенциал и температура коры больших полушарий – связаны между собой достоверными корреляционными связями, структура которых у правшей, левшей и амбидекстров различна.

Температурная асимметрия полушарий, достоверно различающаяся у животных с разным типом ФМА, свидетельствует о том, что в основе ранее выявленных межполушарных асимметрий – биохимической, нейрофизиологической, элементоорганической - лежит различие в интенсивности энергетического метаболизма полушарий ("асимметрия метаболизма"). Температурная асимметрия более выражена у крыс - левшей, чем у правшей, что можно рассматривать как показатель более высокой энергетической цены, которую приходится платить организму с таким видом асимметрии (левшам) за поддержание ФМА и ассоциируется с менее экономичным (по сравнению с правшеством) типом межполушарной асимметрии.

Итак, итогом экспериментального раздела исследования являются следующие основные положения: ФМА – это многоуровневая иерархическая система, внутри которой, по фон Берталанфи, в свою очередь существует «система переплетающихся иерархий», т.е. нейрофизиологические, биохимические, энергетические и поведенческие корреляты ФМА находятся между собой в динамическом взаимодействии, их возрастная динамика синхронизирована и взаимообусловлена, а структура связей внутри системы меняется в пространстве и времени. Однако оставался открытым вопрос об устойчивости этой системы. До сих пор мы рассматривали ее изменение в процессе нормального физиологического старения, в следующем разделе мы рассмотрим особенности структурно-функциональной организации асимметрии при ускоренном (радиационном) старении.

### **Структурно-функциональная организация функциональной асимметрии при ускоренном (радиационном) старении**

Итак, феноменология старения и инволюции функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) включает в себя возрастные изменения показателей различных уровней: поведенческого, нейрофизиологического, биохимического, молекулярного, энергетического и других. Изучение взаимосвязи между этими уровнями в процессе позднего онтогенеза дает представление о старении системы ФМА в целом.

Исследуя системную организацию ФМА и ее изменение в процессе старения, мы задались вопросом: насколько прочны количественные и иерархические отношения между различными уровнями системы, сохраняется ли структурно-функциональная организация ФМА при неблагоприятных воздействиях на организм, например, когда нормальное, физиологическое старение, становится патологическим, ускоренным?

Известно, что кроме естественного (физиологического) старения с различными целями исследуется "ускоренное" старение, которое вызывается неблагоприятными воздействиями на организм. Чаще всего это облучение, или температурный шок, или разного происхождения стрессы. Преждевременное старение может быть "ускоренным" по отношению к естественному, а также обладать специфическими чертами. Общепринятым является мнение, что причинные события, определяющие скорость старения, происходят в постмитотических клетках, в особенности в клетках центральной нервной системы ввиду ее важной интегрирующей роли в организме. В качестве модели патологического старения мы использовали ускоренное "преждевременное" старение, вызываемое радиационным воздействием на организм. При использовании этой модели программа старения реализуется быстрее на 15-20%, чем при нормальном старении, однако структура вариационного ряда продолжительности жизни не меняется: т.е. кривые выживания

остаются стандартными, они совмещаются в относительных координатах. При ускоренном старении не наблюдается каких-либо патологических соматических повреждений, но в клетках печени и головного мозга возникают дефекты структуры ДНК, опознаваемые нуклеазой S1, характерные для нормального старения (А.И. Потапенко, Л.К. Обухова, 1992).

Исследование структурно-функциональной организации ФМА при ускоренном радиационном старении проходило в несколько этапов.

В ранее проведенном исследовании было показано изменение моторной асимметрии мышей-самок (N=40) линии СВА в возрасте от 5 до 29 месяцев, подвергнутых рентгеновскому облучению дозой 10 Гр. Использовалась рентгеновская установка РУТ-200-20-3 мощностью 2.5 Гр/мин. Облучали только голову животного, тело было закрыто стальным экраном толщиной 9 мм. Перед облучением вводили подкожно нембутал в дозе 80 мг/кг массы тела. В зависимости от индивидуальной чувствительности состояние наркоза длилось от 0.5 до 3 ч. В результате исследования было показано изменение моторной асимметрии в контрольной и облученной группе, причем кривые динамики асимметрии в обеих группах являются зеркальным отображением: в то время как у интактной группы в возрасте 12-15 мес. наблюдается максимум значений, у облученных животных на тот же возрастной период приходится минимум. В облученной группе наблюдается увеличение количества крыс-левшей в 1,5 раза, т.е. облучение приводит к отчетливо выраженному полевлению популяции. Значения Кас в точках экстремумов близки и составляют 3,4 для интактной когорты и 3,1 - для облученной. Динамика моторной асимметрии мышей аналогична таковой же у крыс, отличие состоит лишь в том, что экстремальное значение Кас у крыс приходится на более поздний возраст 25 мес, а у мышей этот экстремум достигается в возрасте 14-16 мес. Периоды эквипотенциальности мозга в возрасте 5-10 мес. соответствуют снижению половой функции мышей и глубокой старости (больше 20 мес.). Четко выраженная латерализация в средних возрастах не связана с вымиранием популяции: в это время все животные были живы (Л.К. Обухова, Л.Л. Клименко, А.С. Соловьева, 1997). Парадокс в том, что максимум не связан с физиологическим расцветом (2-5 мес.), он приходится на возраст близкий к средней продолжительности жизни. Известно, что наибольшая продуктивность творческой деятельности людей также отмечена в среднем возрасте. Ее динамика удивительным образом напоминает кривую динамики моторной асимметрии, приведенную на рис. 1-д: значительный максимум в 40-45 лет, спад и второй меньший максимум после 60 лет (Д. Пельц, Ф. Эндрюс, 1973).



Наиболее естественной причиной инверсии поведения следует считать радиационное повреждение мозга после облучения дозой 10 Гр. При этом более чувствительным к радиационному повреждению оказалось доминантное левое полушарие.

### **Сравнение динамики УПП и липофусцина в полушариях головного мозга при нормальном и ускоренном старении**

Исследовав динамику межполушарной моторной асимметрии при ускоренном старении, мы показали, что у ускоренно стареющих мышей моторная асимметрия отличается от контрольной увеличенным количеством левшей, т.е. при ускорении старения происходит инверсия типа межполушарной асимметрии. Такое "полевение" популяции можно рассматривать как показатель неодинаковой скорости старения полушарий, наиболее отчетливо проявляющейся при ускорении старения. Однако более глубокие причины инверсии ФМА при ускоренном старении нуждались в дополнительном исследовании. Чтобы внести ясность в понимание причин инверсии ФМА на следующем этапе было проведено сравнение показателей нейрофизиологического и биохимического уровней – УПП и липофусцина при нормальном и ускоренном старении.

В работе было использовано 70 мышей-самок линии СВА в возрасте 2, 7, 14 и 26 месяцев. Всего было 5 групп мышей по 10 животных в каждой группе. В возрасте 2 месяца была одна контрольная группа, в возрасте 7 месяцев было две группы контрольных мышей и одна группа – экспериментальных. В возрасте 14 месяцев была одна группа контрольная, другая – с экспериментальными животными и в возрасте 26 месяцев была одна группа с контрольными животными.

После измерения УПП в полушариях головного мозга определяли концентрацию липофусцина в гомогенатах коры с помощью метода синхронного сканирования люминесценции. На представленном графике (рис. 13) видно, что в процессе нормального старения мышей УПП претерпевает многофазные изменения, близкие по типу к динамике потенциала при нормальном старении крыс (рис. 13, верхний график). В раннем возрасте (2 мес.) значение УПП максимально, в возрасте 7 и 26 месяцев УПП имеет минимальные значения. Показатели УПП в экспериментальных группах достоверно отличаются от контрольных. Снижение УПП наблюдается как в возрасте 7 месяцев, так и в возрасте 14 месяцев. Особенно сильно это снижение выражено в возрасте 14 месяцев: у экспериментальных животных УПП снижен в 37,4 раза, что ассоциируется как с представлением об энергодефиците позднего возраста, так и с пострadiационным энергодефицитом. Межполушарная разность потенциала сохраняется в течение всего периода онтогенеза (рис.14, верхний график), однако у ускоренно стареющих животных

она радикально отличается от контрольных. Особенно сильно это отличие выражено в возрасте 7 месяцев: при ускорении старения межполушарная разность потенциалов УПП (d-s) мВ на 106% больше, чем в контроле! Таким образом, мы наблюдаем инверсию нейрофизиологического межполушарного градиента из отрицательного в положительное значение, иначе говоря, если в контроле у большинства животных в возрасте 7 месяцев доминантным было левое полушарие, определяющее правостороннюю поворотную тенденцию, то после ускорения старения доминантным стало правое полушарие, что привело к показанному ранее "полевению" популяции.

Динамика концентрации липофусцина в полушариях головного мозга мышей при нормальном старении также синхронизирована с изменением УПП и носит многофазный М-образный характер (рис. 13, нижний график). Концентрация ЛФ максимальна в 7 и 26 месяцев и минимальна в 14 месяцев. Межполушарная разность концентрации липофусцина – биохимический градиент – также сохраняется в течение всего периода онтогенеза, при этом концентрация ЛФ в правом, субдоминантном для большинства животных, полушарии остается выше, чем в левом, почти во всех возрастных группах, кроме группы двухмесячных мышей (рис. 14, нижний график). Этот результат подтверждает сделанные ранее выводы о том, что накопление ЛФ – немонотонная функция возраста и различная концентрация его в полушариях свидетельствует о различии в скорости старения полушарий. Поскольку ЛФ является внутриклеточным депо кислорода, его накопление и утилизация в процессе онтогенеза может рассматриваться как приспособление к гипоксии в молодом и старческом возрасте. Поскольку ЛФ представляет собой одну из адаптивных метаболических систем, динамика его концентрации в онтогенезе отражает возрастные изменения функционального состояния и энергозатрат головного мозга и сбалансирована с активностью ферментов антиоксидантной защиты. Аналогично полученным ранее результатам исследования динамики потенциала при нормальном старении крыс, УПП уменьшается при снижении сопротивления мембран нервных и глиальных клеток, (увеличении проницаемости мембран) сопровождающим процессы ПОЛ. Сходство динамики УПП с динамикой активности защитных ферментов также свидетельствует о том, что все исследованные процессы являются составными частями единой адаптивной системы.

Концентрация ЛФ в полушариях головного мозга ускоренно стареющих мышей снижена в два раза в возрастной группе 7 месяцев. В то же время у экспериментальных животных в 14 месяцев концентрация ЛФ не отличается от контроля. Таким образом, на примере ЛФ можно наблюдать возрастные различия скорости старения полушарий головного мозга. Можно предположить, что уменьшение концентрации ЛФ у

экспериментальных животных в возрасте 7 месяцев связано с высокой антиоксидантной активностью ферментов, характерной для этого возраста.

Как видно из рисунка, межполушарная разность концентрации ЛФ (d-s) в возрасте 7 месяцев у экспериментальных животных снижается, переходя в отрицательное значение, таким образом, наблюдается инверсия биохимического концентрационного межполушарного градиента, так же, как и нейрофизиологического, т.е. межполушарной разности потенциалов. Очевидно, что биохимическая инверсия является одной из причин поведенческой инверсии, т.е. лежит в основе "полевения" популяции животных после применения модели ускоренного старения.

С помощью корреляционного анализа в контрольных группах разного возраста были выявлены достоверные корреляционные связи между УПП и ЛФ, подтверждающие положение о единой многоуровневой системе межполушарной асимметрии (таблица 2). Однако в экспериментальных группах животных корреляционные связи между показателями нейрофизиологического и биохимического уровней отсутствуют: ускорение старения приводит к разрыву связей, т. е. нарушению согласованности между уровнями ФМА, что ассоциируется с возрастным нарушением интегративной деятельности мозга.

Таблица 2.

**Корреляционные связи между постоянным потенциалом и концентрацией липофусцина в коре больших полушарий головного мозга мышей в контрольной группе в возрасте 14 месяцев**

	<b>ЛФs</b>	<b>ЛФ(d-s)</b>
УППd	-0,76 p=0,01	0,70 p=0,021
УППs	Нет корреляции	0,64 p==0,044
УПП(d-s)	-0,78 p==0,008	Нет корреляции

Таким образом, проведенное исследование показало, что многофазная возрастная динамика уровня постоянного потенциала синхронизирована с многофазной динамикой липофусцина, а ускорение старения приводит к снижению постоянного потенциала, что ассоциируется с возникновением радиационного энергодефицита в ЦНС; ускорение старения вызывает также уменьшение концентрации липофусцина в полушариях головного

мозга; межполушарная разность потенциалов, как и межполушарная концентрационная разность липофусцина при ускорении старения претерпевает инверсию, что приводит впоследствии к поведенческой инверсии – "полевению" популяции экспериментальных животных.

### **Сравнение динамики уровня постоянного потенциала и микроэлементов в полушариях головного мозга мышей при нормальном и ускоренном старении**

Как было показано ранее, концентрация микроэлементов, вносящих существенный вклад в формирование системы межполушарной асимметрии, достоверно различается в физиологически неравнозначных (доминантном и субдоминантном) полушариях головного мозга крыс. Кроме того, концентрация МЭ связана статистически значимыми корреляционными связями с показателем нейрофизиологического уровня – УПП, который одновременно является и маркером энергетического метаболизма мозга. Таким образом, концентрация микроэлементов является показателем элементоорганического уровня, являющегося дополнительным структурным элементом в иерархии системы ФМА. Известно участие МЭ в функциональной активности мозга, также как и в механизме старения мозга. Однако участие микроэлементов в феномене старения системы функциональной межполушарной асимметрии нуждается в дальнейшем исследовании. Анализ состояния системы ФМА при ускоренном старении дает представление об устойчивости системы к такому неблагоприятному воздействию, как радиационное облучение.

В экспериментальном исследовании было использовано 68 мышей-самок линии СВА в возрасте 14 и 26 месяцев. 32 контрольных и 36 экспериментальных животных были разделены на 4 группы. Контрольные мыши: возраст 14 месяцев (N=17) и 26 месяцев (N=15); экспериментальные мыши: возраст 14 месяцев (N=17) и 26 месяцев (N=19).

Моторная асимметрия исследовалась по поведению в Т-образном лабиринте, измерение УПП проводили традиционным методом. После окончания острого опыта находящихся под наркозом мышей декапитировали.

В экспериментальных группах животных определение межполушарной асимметрии мышей по двум критериям – поведенческому (побежкам в Т-образном лабиринте) и нейрофизиологическому (межполушарному градиенту УПП) – было проведено дважды: до и после облучения.

Для исследования концентрации микроэлементов в коре головного мозга применялся эмиссионный спектральный анализ. Определяли концентрацию Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S, Zn. Нижний предел концентрации в зависимости от элемента составляет от 1 х

10 до  $1 \times 10^3$  мкг/мл. Инструментальная точность определения была не ниже 5% от определяемой концентрации. Количественно микроэлементы оценивались в мкг/100 мг мозговой ткани.

Анализ средних значений исследованных параметров в контрольных группах показал снижение концентрации меди в полушариях головного мозга в возрасте 26 месяцев по сравнению с 14-ю месяцами: в 14 месяцев в правом полушарии концентрация меди составляла  $(6,193 \pm 0,035)$  мкг/100 мг, а в 26 месяцев концентрация меди снизилась до значения  $(5,123 \pm 0,028)$  мкг/100 мг. При сравнении контрольных и экспериментальных групп наблюдаются многочисленные достоверные различия.

Статистика сравнения проводилась по критериям Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни; по всем критериям получены сходные результаты.

При сравнении средних значений в контрольных и экспериментальных группах было показано, что средние значения моторной асимметрии мышей в возрасте 26 месяцев до и после облучения достоверно различались: у облученных мышей количество побегов направо снижается, т.е. популяция экспериментальных мышей "левет", что свидетельствует о различной чувствительности к облучению полушарий головного мозга (таблица 3).

Таблица 3

**Изменение моторной и нейрофизиологической асимметрии мышей в возрасте 26 месяцев до и после облучения**

	Контроль, возраст 26 месяцев.	Облучение, возраст 26 месяцев
Побежки в Т-образном лабиринте	$5 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3$
УППd, мВ	$7,1 \pm 1,0$	$-8,07 \pm 1,05$
УППs, мВ	$7,7 \pm 1,1$	$-5,5 \pm 1,03$
УПП(d-s), мВ	$-0,26 \pm 0,6$	$-2,5 \pm 0,4$

Подобное поведение популяции облученных мышей наблюдали мы и в предыдущем эксперименте. Снижение средних значений УПП в наблюдается при облучении как в возрасте 14, так и 26 месяцев, что можно объяснить радиационным усилением свободнорадикального окисления и связанным с ним увеличением проницаемости мембран и падением мембранных потенциалов, интегральной характеристикой которых является УПП. Аналогичное снижение УПП в позднем онтогенезе наблюдали мы ранее при

физиологическом старении крыс. Как видно из таблицы 3, при облучении наблюдается инверсия из положительного в отрицательное значение межполушарной разности потенциалов, которая, как известно, является нейрофизиологической характеристикой ФМА: таким образом, УПП в правом полушарии снижается гораздо больше, чем в левом, по нейрофизиологическому критерию это полушарие стало доминантным, что повлекло за собой выявленную инверсию моторной асимметрии – полевение популяции.

**Средние значения концентрации микроэлементов.** Сравнение всей контрольной группы со всей экспериментальной, без деления на подгруппы, отличающиеся по возрасту и латерализации, выявило достоверные концентрационные различия как в правом, так и в левом полушарии: концентрация Al, Cu, Mg, Mn и Zn в контроле выше, чем у облученных животных.

В различных возрастных контрольных и экспериментальных группах также выявлены достоверные концентрационные различия. В 14 месяцев у ускоренно стареющих мышей в обоих полушариях наблюдается снижение концентрации Al и Zn. В 26 месяцев в левом полушарии у ускоренно стареющих мышей снижаются концентрации Al и Mn, а в правом полушарии кроме снижения концентрации этих же микроэлементов, выявлено также снижение концентрации Cu и Mg (рис. 15). Подобное возрастное снижение микроэлементов в различных отделах мозга наблюдали ранее N. Nakagava (1998) и A. Takeda (1999); таким образом, в связи с жизненно важной биологической ролью микроэлементов, их участие в возрастном изменении метаболизма является ключом к пониманию механизма старения мозга.

**Сравнение концентрации микроэлементов в правом и левом полушариях у** контрольных и экспериментальных мышей было проведено после предварительного деления групп в возрасте 26 месяцев на правшей и левшей по моторной асимметрии. Сравнение концентраций микроэлементов проводили между идентичными полушариями правшей и левшей. В контрольных группах не было выявлено достоверных концентрационных различий между сравниваемыми полушариями, однако в группе облученных существует достоверное различие в концентрации Zn – в правом (доминантном) полушарии левшей концентрация Zn меньше, чем в правом (субдоминантном) полушарии правшей:  $(18,7 \pm 0,07)$  мкг/100 мг у левшей и  $(23,6 \pm 0,03)$  мкг/100 мг у правшей; таким образом, можно говорить о концентрационном различии функционально неравнозначных полушарий.

Между показателями различных уровней существуют многочисленные достоверные корреляционные связи, что ассоциируется с объединением рассматриваемого нами в данном исследовании элементоорганического уровня в единую систему функциональной

межполушарной асимметрии с характерными для понятия "система" причинно-следственными и иерархическими отношениями между уровнями. Однако общее количество корреляционных связей, которое можно рассматривать в качестве оценки степени согласованности изменений сравниваемых величин, различается в полушариях головного мозга у контрольных и экспериментальных животных. Так, у контрольных животных в возрасте 26 месяцев количество достоверных корреляционных связей между всеми исследуемыми параметрами (побежками, УПП и концентрацией микроэлементов) в правом полушарии в 2 раза больше, чем в левом (рис. 16). После облучения происходит перераспределение связей, заключающееся в частичном распаде связей между всеми исследованными показателями и выравнивании количества связей в правом и левом полушариях. Так, в левом полушарии в контроле выявлены достоверные связи между Zn и Fe; Zn и Al, а при облучении эти связи отсутствуют, но возникает связь между Zn и Cu, Zn и Mg. Корреляционная связь между Cu и Mg остается неизменной в контроле и в экспериментальной группе, а связь между Mn и Cu возникает лишь при облучении. Аналогичная картина наблюдается и в правом полушарии. Уменьшение числа (или распад) достоверных корреляционных связей между микроэлементами при ускоренном старении соответствует ранее полученным данным о распаде корреляционных связей при нормальном старении системы межполушарной асимметрии (Л.Л. Клименко с соавт., 1994). Выравнивание же количества связей в полушариях при облучении свидетельствует об изменении степени согласованности различных показателей метаболизма в ЦНС, следствием которого может явиться нарушение пластических, энергетических и информационных составляющих системы ФМА.

Итак, при исследовании динамики уровня постоянного потенциала и микроэлементов в полушариях головного мозга мышей при нормальном и ускоренном старении показано, что облучение приводит к появлению в популяции большого количества животных с левой поворотной тенденцией – к "полевению" популяции; к снижению УПП и инверсии межполушарной разности потенциалов; к снижению концентрации микроэлементов в полушариях облученных животных; к перераспределению корреляционных связей между микроэлементами и выравниванию количества связей в полушариях головного мозга.

Таким образом, концентрация микроэлементов в полушариях головного мозга является составной частью системы межполушарной асимметрии – показателем ее элементоорганического уровня – а ее изменение в процессе старения можно рассматривать как один из ключевых механизмов, определяющих старение и инволюцию функциональной межполушарной асимметрии.

Отвечая на вопрос об устойчивости системы ФМА к неблагоприятным

экстремальным воздействиям, необходимо отметить, что физиологически неравнозначные полушария обнаруживают различную чувствительность к радиационному повреждению: более чувствительным во всех экспериментах оказывалось доминантное полушарие, что приводило к нейрофизиологической, биохимической, а затем и к поведенческой инверсии ФМА.

Итак, в экспериментальной части исследования был получен ответ на поставленный во вступлении к данному разделу вопрос о метаболической цене ФМА, а также об основных принципах структурно-функциональной организации межполушарной асимметрии. Проблема устойчивости последней к неблагоприятному экстремальному воздействию, примером которого явилось радиационное повреждение ЦНС, также получила определенное разрешение: благодаря различной чувствительности к радиации физиологически неравнозначных полушарий, ФМА при радиационном воздействии претерпевает инверсию. Однако экстремальные неблагоприятные воздействия на организм имеют не только внешнее, техногенное, происхождение, но и внутренний, стрессогенный, генез. К таким воздействиям относятся патологические процессы, в особенности аутоиммунного генеза благодаря их системному характеру, вовлекающему в патологический процесс все жизненно важные системы, включая нервную и иммунную.

Изменению структурно-функциональной организации ФМА при развитии аутоиммунных системных ревматических заболеваний и ее роли в формировании иммунного ответа посвящена клиническая часть исследования.

### **Клинические исследования**

Развитие нейроиммунологии в настоящее время привело к пониманию глубокой связи между нервной и иммунной системами. Изучению механизмов нейро-иммунной интеграции посвящены многочисленные исследования последних лет. Комплекс полученных результатов позволяет теперь рассматривать нервную и иммунную систему как единый структурно-функциональный блок, обладающий всеми признаками понятия "система" (включающего в себя три основных признака: структура, информация, управление). По определению фон Бергаланфи, живая система представляет собой иерархически организованную открытую систему, сохраняющую себя или развивающуюся в направлении достижения состояния подвижного равновесия. Таким образом, нейро-иммунные взаимодействия в рамках единой системы выполняют в организме основные функции по адаптации к изменяющимся внешним (и внутренним) воздействиям (Н.Н. Брагина, Т.А. Доброхотова, 1981; В.В. Абрамов с соавт., 1991; 1996; А.В. Черноситов, 1995).



Многочисленные данные о сходстве фенотипических и функциональных параметров клеточных элементов иммунной и нервной систем, как и самих систем в целом, ставят вопрос об анализе закономерностей и основных принципов их взаимодействий. Поскольку ФМА является основным – интегрирующим – принципом организации ЦНС, ответ на поставленный вопрос невозможен без исследования роли ФМА в нейро-иммунных взаимодействиях. Существуют экспериментальные данные об изменении функциональной активности иммунокомпетентных клеток мышей в зависимости от повреждения того или иного полушария головного мозга. P.Barneoud, (1990; 1993) показал, что мозговая кора модулирует иммунную систему асимметричным способом: ампутация левосторонней коры влияет на иммунные параметры, в то время, как симметричная правая ампутация или не имеет никакого влияния на иммунную систему или увеличивает ее активность. По мнению многих исследователей, нет никаких иммунных систем или гомеостатических механизмов защиты, которые в естественных условиях не подчинены влиянию взаимодействий между поведенческими и физиологическими событиями. В связи с этим традиционное представление о функциях иммунной системы, ограниченной клеточными взаимодействиями в пределах лимфоидных тканей, недостаточно, чтобы объяснить изменения в иммунитете, наблюдаемыми у животных и человека при реальных взаимодействиях организма и среды. Эти данные серьезно изменяют представление об автономной иммунной системе. Большинство исследований относительно стабилизации иммунных реакций было основано на условии, что такая стабилизация происходит из-за взаимодействия иммунокомпетентных клеток непосредственно, например, при взаимодействии среди клеток-хелперов и киллеров Т-лимфоцитов, В-клеток, и дополнительных клеток, которые могут приводить к продукции антитела и Т-клеток.. Иммунная система, действительно, способна к значительному саморегулированию, и иммунные реакции могут быть воспроизведены *in vitro*. Функции адаптивных процессов известны как функции иммунной системы, которые происходят в естественных условиях. Теперь есть причины предполагать, что в естественных условиях иммунорегулирующие процессы изменяются и под влиянием нейроэндокринной среды, в которой такие процессы фактически происходят, что приводит к тому, что нейроэндокринная среда, с одной стороны, может генерировать сигналы, которые могут воспринять и-или инициированные лейкоциты, а с другой стороны, они чувствительны к восприятию единичного импульса, что делает их адаптированными к запросам среды. Иммунная система может модулироваться, не только с помощью механизма обратной связи с нервными и эндокринными процессами, но с помощью механизмов прямой связи также. Результаты изучения механизма прямой связи иммунной системы свидетельствуют о том, что подобно прямым невральным и

эндокринным воздействиям, поведение, при соответствующих обстоятельствах, может выполнять иммунорегуляторную функцию в естественных условиях.

В работе V.H. Denenberg (1991-a) крысы были подвергнуты двусторонним или односторонним токсическим повреждениям базальных ядер, в результате этого эксперимента было показано, что клетки базальных ядер включаются в комплексные взаимосвязи, существующие между ЦНС и иммунной системой.

Как известно, интерлейкины – естественно встречающиеся белки, которые регулируют и таким образом связывают иммунную систему и ЦНС, не проникая через гематоэнцефалический барьер. После инъекции меченого интерлейкина в мозг, в нем регистрировалась радиоактивность (с появлением меченого цитокина). Этот факт свидетельствует о наличии системы, которая переносит рекомбинант интерлейкина-альфа в неповрежденной форме от крови в ЦНС, осуществляя прямое соединение иммунная система-ЦНС.

В работах С. Betancur (1991; 1992) показано, что мозг модулирует иммунную систему асимметричным способом. У мышей имеется зависимость между хиральностью и иммунной реакцией; также показано, что односторонняя ампутация полушария имеет противоположное действие на некоторые параметры. Зависимость между продукцией аутоантител и предпочтением лапы наблюдалась у мышей-самцов, что ассоциировалось со связью между иммунной реактивностью, функциональной мозговой асимметрией и половой принадлежностью. У левшей обнаруживалось угнетение деятельности НК-клеток по сравнению с правшами. Левосторонние ампутации коры подавляли действие НК-клеток, в то время как повреждения коры в правом полушарии не имели никакого влияния на этот показатель. Таким образом, мозг может модулировать иммунную систему различными способами, при этом существуют сквозные механизмы, включающие половые гормоны. При этом интерлейкин (ИЛ) несет функцию интегратора деятельности ЦНС, нейроэндокринной и иммунной системы мозга. P.J. Neveu и соавторами (1988; 1991; 1992) считают, что существует обратная связь между центральной нервной системой и иммунной системой. Активация иммунной системы приводит к выработке воспалительных медиаторов; эти медиаторы стимулируют гипоталамус, который в свою очередь стимулирует выработку тех же самых иммуносупрессивных молекул. Поэтому мозг включается в систему стабилизации процесса. В аутоиммунных процессах или других заболеваниях с чрезмерной активацией иммунной системы (например, рассматриваемые в этом разделе системные ревматические заболевания) в процессе стабилизации участвует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, характеризующаяся гипофункцией с недостаточной направленной на периферию стабилизацией. Стресс является одной из причин снижения устойчивости к возбудителям

инфекции и реактивации латентных вирусов. С другой стороны, стресс стимулирует продукцию цитокинов, которая в свою очередь может способствовать патогенезу воспалительных процессов неизвестной этиологии. Основываясь на том, что реакции иммунной системы включают ЦНС, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и иммунную систему, авторы исследовали влияние поведенческой латерализации на реакцию нервной, нейроэндокринной и иммунной системы к введению полисахарида LPS. Оказалось, что введение LPS вызвало улучшение мозговой деятельности благодаря увеличению норадренэргического, серотонинэргического и дофаминэргического обмена. Однако увеличение обмена серотонина, наблюдаемое в гипоталамусе и гиппокампе, произошло только в левом полушарии; кроме того, увеличение обмена серотонина в среднем гипоталамусе, повышение в плазме адренокортикотропина и уменьшение роста Т-лимфоцитов наблюдалось у мышей-правшей, но не у левшей. Таким образом, реакции иммунной системы выражены асимметрично и зависят от поведенческой латерализации.

С. Betancur и соавторы (1991) показали, что иммунитет мышей связан с латерализацией поведения: мыши-левши имели более низкую концентрацию IgM и IgG, чем мыши-правши. Авторы утверждают, что иммунные реакции животных, не отличающихся по возрасту, полу и генетическому фону связаны с функциональной асимметрией головного мозга, а гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось и симпатическая нервная система включаются в устойчивое соединение после инфекционной агрессии, инициируя асимметричный иммунный ответ. В серии экспериментальных исследований, проведенных Р. Neveu с соавторами, показано, что центральная нервная система может модулировать иммунную систему, при этом иммуномодуляция может быть латерализованной. После односторонней ампутации коры левого полушария у грызунов снижалась функциональная активность Т и В лимфоцитов, хотя те же функции оставались неизменными или даже возросли после ампутации коры правого полушария. Тот же автор отмечает, что у людей с левосторонней моторной асимметрией (левшей) замечены нарушения в деятельности иммунной системы. С другой стороны, иммунная система может посылать информацию в ЦНС, которая кодируется и декодируется асимметрично. Эксперименты, проведенные Р. Neveu (1992) на грызунах, показывают, что асимметричная мозговая модуляция может происходить также в подкорке с включением в нейроиммуномодуляцию дофамина. Таким образом, исследования, проводимые в течение многих лет этим автором, показали, что полушария мозга могут по-разному включаться в модуляцию иммунных реакций. Повреждения правой или левой стороны неокортекса приводит к противоположным изменениям различных иммунологических характеристик, таких, как пролиферация лимфоцитов, продукция интерлейкина-2, активация макрофагов или действие NK-клеток.

Эти модели полезны для понимания иммуномодулирующих свойств мозга людей. Влияние межполушарной асимметрии на модуляцию иммунной системы можно наблюдать и на интактных животных: латерализация моторной асимметрии, то есть предпочтение лапы при пищевом подкреплении, коррелирует с реактивностью лимфоцитов, действием НК-клеток и продукцией аутоантител. Поэтому каждый биологический организм может быть охарактеризован типом латерализации вместе со специфическим типом иммунных и нейроэндокринных реакций. Эти межиндивидуальные различия могут быть ответственны за вариабельность среди членов популяции в реакциях на различные повреждающие воздействия, включая психологические стрессогенные факторы и инфекционные болезни. Таким образом, активация гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковой оси (ось ГГН) связана с поведенческой латерализацией, использованной как маркерный ген гетерогенности популяции мышей. Кроме того, мозговая асимметрия проявляется в обмене веществ нейромедиатора и нейроэндокринной модуляции. Поскольку гиппокамп модулирует действие ГГН оси, авторы исследовали асимметрию распределения гиппокампально-кортикоидных рецепторов, предположив, что и эта асимметрия может различаться так же, как различается поведенческая латерализация животных. Результаты показывают, что независимо от поведенческой латерализации, имеется тенденция для правостороннего преобладания связывающей емкости рецепторов в гиппокампе, но процент от право-лево преобладания емкости связывания был инверсно коррелирован с индивидуальным множеством предпочтения лапы. Эти результаты свидетельствуют о том, что гиппокампальные рецепторы для кортикоидов могут играть важную роль в асимметричной мозговой модуляции иммунной системой.

Таковы теоретические предпосылки для исследования модулирующей роли функциональной межполушарной асимметрии при формировании иммунного ответа у людей, страдающих системными ревматическими заболеваниями.

По данным N. Geschwind (1984), заболевания иммунологической природы у леворуких людей встречаются в 2.5 раза чаще, чем у праворуких. Т.Я. Абрамова (1996) отмечает различия в иммунологических характеристиках у больных ревматоидным артритом с преимущественным повреждением суставов правой или левой стороны. Таким образом, данные разных авторов указывают на роль функциональной асимметрии полушарий головного мозга в патогенезе заболеваний, связанных с изменением функциональной активности иммунной системы. Однако, роль правого или левого полушария, как и всей системы межполушарной асимметрии в регуляции активности иммунных процессов нуждается в дальнейшем исследовании.

В клинических исследованиях на примере аутоиммунных заболеваний была проанализирована взаимосвязь между типом ФМА и иммунно-биохимическими показателями крови, характеризующими формирование иммунного ответа при ревматических заболеваниях. Сам факт наличия такой связи, как и достоверных различий в характеристиках иммунного ответа у больных с разным типом ФМА, является основанием для создания представления о модулирующей роли ФМА в формировании иммунного ответа при развитии системных ревматических заболеваний.

Поскольку инструментом для определения типа ФМА был УПП, т.е. его распределение в полушариях головного мозга, первый этап данного исследования был посвящен доказательству выдвинутого предположения о том, что постоянный потенциал является маркером аутоиммунного процесса.

Исследования последних лет в области нейроиммунологии позволяют рассматривать аутоиммунные процессы как проявление дезинтеграции нервной и иммунной систем.

Одним из способов изучения взаимодействия центральной нервной и иммунной систем является анализ связей между иммунобиохимическими и нейрофизиологическими характеристиками. Аутоиммунные процессы сопровождаются явлениями энергодефицита и атрофии в ЦНС. В качестве показателя трофических и энергообменных процессов в ЦНС большой интерес вызывает уровень постоянного потенциала головного мозга (УПП). Известно, что УПП – это медленно меняющийся потенциал милливольтного диапазона, интегрально отражающий мембранные потенциалы нервных и глиальных клеток, а также потенциалы мембран гематоэнцефалического барьера. Аутоиммунная агрессия сопровождается образованием иммунных комплексов, повреждающих эндотелий сосудов, и специфических антинейрональных антител. Таким образом, при развитии аутоиммунного процесса повреждаются все структуры, принимающие участие в формировании УПП. Системные ревматические заболевания в 80% случаев сопровождаются атрофическими процессами в ЦНС (В.А. Насонова, 1978; Р.Х. Кормейн с соавт., 1983; М. Bradbury, 1983; Я.А. Сигидин с соавт; 1994).

Клинические исследования были проведены на нескольких нозологических группах системных ревматических заболеваний, было обследовано 247 пациентов.

Больные находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении КБ № 83, Москва, и получали одинаковую (гормональную) терапию. По нозологическим группам больные распределились следующим образом. Больных системной красной волчанкой (СКВ) было обследовано 109 человек, ревматоидным артритом (РА) – 102 человека, васкулитом (В) – 15, бодезнью Бехтерева (ББ) – 11 и системной склеродермией (ССД) – 10 человек. Для статистической обработки результатов из всего контингента обследованных

больных формировались группы по различным независимым критериям: нозологическим, нейрофизиологическим, по критерию остроты (активность), глубины и тяжести (стадия) патологического процесса и другим признакам. Возраст больных – от 15 до 64 лет. Группа сравнения была представлена 97 здоровыми донорами в возрасте от 18 до 60 лет. Для каждого больного был проведен общий клинический, биохимический и иммунологический анализ крови. Биохимические исследования касались трех видов обмена – белкового, липидного и углеводного, с широким спектром исследования ферментов. Электрофизиологические исследования (измерение и анализ УПП) были проведены у всех больных одновременно с клиническими, биохимическими и иммунологическими.

Кроме того, с целью исследования устойчивости структурно-функциональной организации межполушарной асимметрии при агрессивных экстремальных воздействиях на организм, было проведено электрофизиологическое обследование 13 человек – мужчин, участвовавших в 1986 г. в ликвидации аварии на ЧАЭС. Средний возраст обследованных составлял  $50 \pm 1.2$  лет. В качестве контроля были проведены измерения УПП у 13 доноров – мужчин такого же возраста, не имевших контакта с радиационным излучением.

Клинические методы определения диагноза, активности и стадии системных ревматических заболеваний проводилось на основе критериев Американской ревматологической ассоциации (1987), которые представляют собой список от 5 до 14 клинических признаков и данных инструментальных методов для каждого заболевания. Диагноз считается достоверным при наличии у больного определенного количества (от 3 до 7) этих критериев. Признак "активность" процесса был квалифицирован врачами-экспертами на основании как клинических, так и лабораторных проявлений заболевания с присвоением балла от 1 до 3 и основывался на совокупности биохимических и иммунологических показателей, свидетельствующих о тяжести заболевания.

Биохимические исследования были проведены по трем видам обмена – белковому, липидному и углеводному с широким спектром исследования ферментов. В основе всех исследований лежали унифицированные методики (Ф.И. Комаров с соавт., 1981). Всего было определено 32 клинических, биохимических и иммунологических показателя крови, представленных в таблице 4.

Таблица 4.

**Параметры крови, определенные у каждого больного**

Клинические	НЬ, СОЭ, лейкоциты, лимфоциты, эритроциты, моноциты, сегментоядерные клетки, нейтрофилы
Биохимические	Серомукоид, $\alpha$ -ЛП, ОБ, $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\alpha$ , $\gamma$ глобулины, альбумин, АЛТ, АсАТ, КФК, ЩФ, ЛДГ, К <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота.
Иммунологические	СРБ, ЦИК, IgA, IgM, IgG

Биохимические показатели сыворотки крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевую кислоту,  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулины,  $\beta$ -липопротеины, серомукоид, глюкозу, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), креатинфосфокиназу (КФК), аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), щелочную фосфатазу (ЩФ)) определяли на автоанализаторе Super-Z-818 фирмы Мицубиси (Япония). Концентрацию ионов натрия и калия в сыворотке измеряли на анализаторе Ciba Corning (Англия). Концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в сыворотке, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и С-реактивного белка, компоненты ревматоидного фактора – лактекстест и реакция Ваалер-Розе были определены стандартными лабораторными методами, основанными на реакциях преципитации.

Активность компонентов сывороточного комплемента классического пути – C1, Cq, C2, C3, C4 и C5, а также общую гемолитическую активность классического пути CH50 определяли с использованием микропанелей для титрования и реагентов производства "Реаком" для определения индивидуальных компонентов комплемента по их гемолитической активности (Л.В. Козлов с соавторами, 1985; 1991).

УПП регистрировали с помощью аппаратно-программного диагностического комплекса "Нейроэнергон-01" – в котором используются методы анализа и топографического картирования УПП, что позволяет производить оценку суммарных энергозатрат головного мозга и его отдельных областей (В.Ф. Фокин с соавт., 1994).

Для регистрации УПП использовали неполяризуемые хлорсеребряные электроды, заполненные 30% раствором NaCl. Сопротивление электродов 30 кОм. Регистрация УПП производилась неинвазивно, непосредственно от кожи головы в пяти точках: - лобной (F), центральной (C), затылочной (O), правой (Td) и левой (Ts) височных (рис. 17). Каждый

электрод регистрирует потенциалы со сферического сегмента головы диаметром 5 см. Референтный электрод располагают на запястье с внутренней стороны.

После монополярной регистрации УПП головного мозга происходит компьютерный анализ распределения потенциала по поверхности головы с последующим картированием в соответствии со шкалой условных цветов. Заключительным этапом электрофизиологического обследования является сравнение УПП в различных областях мозга с последующим заключением о распределении энергозатрат в коре головного мозга пациента.

Статистические методы обработки результатов проводили с использованием различных программ: Statgrafics и Statistica.

Статистические методы включали в себя вычисление средних значений, сравнительный, дисперсионный и корреляционный анализ (А. Афифи, С. Эйзен, 1982; Р. Рунион, 1982).

При вычислении множественных линейных коэффициентов корреляции применяли линейную пошаговую регрессию (forward). Анализировали только комплекты наблюдений. В большинстве случаев значение F-включения признака в модель устанавливали равным 4, F-исключения – равным 3,9.

Начальный этап клинического исследования заключался в **исследовании маркерной роли постоянных потенциалов в мониторинге развития патологического аутоиммунного процесса.**

### **Формирование параметров УПП для анализа**

В данном исследовании исходили из представления о том, что информативными являются не только значения УПП в точках отведения (F, C, O, Td и Ts), но и параметры, характеризующие взаимоотношения между УПП разной локализации.

Распределение УПП у каждого обследованного можно наглядно представить в виде двух треугольников, соответствующих значениям потенциалов в плоскостях F-C-O и Td-C-Ts. На рис. 18 показано распределение УПП в указанных плоскостях. По оси ординат отложено значение потенциала, а значения абсцисс вершин треугольников приняты равными -1, 0 и 1.

Были введены следующие параметры, характеризующие форму треугольников. "Точечные" значения УПП: F, C, O, Td и Ts, – прямо измеряемые показатели.

*Среднее арифметическое значение* измеренных потенциалов у пациента – MEAN.



### *Линейные отклонения значений потенциалов*

Локальные разности УПП, характеризующие межцентральные отношения: (F- C), (F - O), (F - Td), (F - Ts), (C - Td), (C - O), (C - Ts), (O - Td), (O-Ts) и показатель межполушарной асимметрии (Td - Ts).

Медианы треугольников:  $M - FCO = C - (F + O)/2 = CM$ ;  $M - TsCTd = C - (Ts+Td)/2 = CN$ ;  $M - FCTd = C - (F + Td)/2$ .

Линейные отклонения потенциалов от их среднего арифметического значения у каждого пациента: (F - MEAN), (C - MEAN), (O - MEAN), (Td - MEAN), (Ts - MEAN).

### *Квадратичные отклонения потенциалов.*

$DISP - C = 1/3 \sum (\varphi - \bar{\varphi})^2$  – среднее квадратичное отклонение потенциалов относительно УПП в точке C. Параметры  $DISP - O$ ,  $DISP - F$  – аналогичные  $DISP - C$  – средние квадратичные отклонения относительно значений потенциалов в точках O и F.

$DISP - MEAN = 1/4 \sum (\varphi - \bar{\varphi})^2$  – среднее квадратичное отклонение всех потенциалов относительно их среднего значения.

"Критерий похожести треугольников":  $HI - SQUAR = (F - T) + (O - T)$ .

$N - NEG - M = 0, 1$  или  $2$  – число "инвертированных" треугольников у данного больного ("отрицательных медиан").

Введенные показатели и данные биохимического и иммунологического обследований использовали для статистического анализа.

**Множественные линейные регрессии параметров УПП по иммунологическим и биохимическими показателям.** С помощью процедуры пошаговой регрессии изучали связь между параметрами УПП и биохимическими и иммунологическими показателями. В качестве зависимой переменной брали параметры УПП, в качестве независимых переменных биохимические и иммунологические показатели. Связь искали, исходя из линейной модели:

$$(\text{Параметр УПП}) = \alpha(0) + \alpha(1) * \Pi(1) + \alpha(2) * \Pi(2) + \dots + \alpha(n) * \Pi(n), \quad (1)$$

где (Параметр УПП) – один из введенных параметров потенциалов (см.п. 1),  $\Pi(i)$  – иммунологическис и биохимические параметры,  $\alpha(i)$  – коэффициенты модели, соответствующие минимальной остаточной дисперсии параметра УПП.

Результаты множественной регрессии некоторых параметров УПП по иммунологическим и биохимическим показателям приведены в таблице 5. В таблицу включены все параметры, коэффициент множественной корреляции для которых был не ниже 0,7. Величина  $R^2$  соответствует доле дисперсии зависимой переменной, объясненной линейной моделью (формула 1). Включение всех признаков в модель высоко достоверно ( $p < 0,005$ ). Величина стандартизованного коэффициента регрессии (указана в скобках после каждого параметра в таблице) пропорциональна «вкладу» каждого предиктора в регрессию.

**Значения потенциалов в точках отведения.** В таблице 5 представлены значения потенциала в лобной и центральной областях (в точках отведения F и C, строки 1 и 2). Оба значения положительно коррелировали с концентрацией IgA в сыворотке, причем этот показатель оказался наиболее сильным предиктором в обоих случаях. Известно, что повышение уровня Ig A в периферической крови является одним из диагностических признаков РЗ. Также был положителен вклад в регрессию показателей концентраций общего белка (для C) и IgG и мочевой кислоты (для C). При увеличении концентрации  $\beta$ -липопротеинов и глюкозы регрессионное значение потенциала в точке C уменьшалось. Результаты построения регрессии для значения потенциала в затылочной области (точка O) и в височных областях (Td и Ts) не включены в таблицу, так как в этих случаях величина множественного коэффициента корреляции была меньше 0,7. Тем не менее значение потенциала в точке O достоверно положительно коррелировало с уровнями общего белка и мочевой кислоты (множественный коэффициент корреляции равен 0,64). Значение Td было положительно связано с уровнем общего белка и креатинина (коэффициент множественной корреляции 0,58). Величина Ts находилась в отрицательной линейной связи ( $p < 0,05$ ) с уровнем ЛДГ. Таким образом, можно заключить, что значения постоянных потенциалов в точках отведения положительно коррелируют с концентрацией белка плазмы и продуктами белкового метаболизма. Возможно, повышение концентрации белка, в том числе и альбумина, несущего при физиологических pH отрицательный заряд, приводит к увеличению донановской компоненты потенциала гематоэнцефалического барьера. Повышение уровня белка при ревматических заболеваниях может происходить также вследствие увеличения концентрации иммуноглобулинов, характерных для воспаления. Повышение активности ЛДГ, отражающее повреждение тканей, связано с уменьшением потенциала в левой височной области и, следовательно, со сдвигом межполушарной асимметрии в сторону правополушарного доминирования.

Таблица 5 Результаты множественной регрессии параметров УПП по иммунологическим и биохимическим показателям

№	Параметр	Иммунологические и биохимические показатели (в порядке вхождения в модель)	R	R <sup>2</sup>
1	F	IgA (0,48), общий белок (0,40)	0,72	0,51
2	C	IgA(0,57), β-ЛП(-0,63), глюкоза (-0,52), IgG (0,35)	0,85	0,73
3	(F-Td)	IgA(0,50), р. Ваалер-Роозе (-0,42), Hb(0,39)	0,73	0,54
4	(F-Ts)	IgA (0,63), лимфоциты (-0,44)	0,76	0,57
5	(C-Td)	р.Ваалер-Роозе (-0,50), моноциты (-0,34), мочевиная кислота (-0,40), КФК (0,47), СОЭ (-0,59), альбумин (-0,54), креатинин (-0,32), латекс-тест (-0,27)	0,97	0,95
6	(C-Ts)	Латекс-тест (-0,50), IgA (0,47), глюкоза (0,51), ЛДГ (0,65), натрий (-0,43)	0,88	0,78
7	(O-Td)	Эритроциты (0,68). р.Ваалер-Роозе (0,66), IgM (0,69), АЛТ (0,34), лимфоциты (-0,38)	0,88	0,78
8	(O-Ts)	Лимфоциты (-0,85), IgM (0,91), КФК (0,38), эритроциты (0,22)	0,94	0,88
9	(Td-Ts)	ЛДГ (0,40), Hb (-1,5), мочевиная кислота (0,56), ЩФ (-0,75), γ-глобулин (-0,46), IgA (0,19), СРБ (-0,23), лимфоциты (-0,36), креатинин (-0,35)	0,97	0,95
10	MEAN	Общий белок (0,53), ЛДГ (-0,40), креатинин (0,38)	0,75	0,56
11	(Td- MEAN)	р.Ваалер-Роозе (0,88), эритроциты (-0,62), IgM (-0,50), мочевиная кислота (0,36)	0,85	0,71
12	(Ts-MEAN)	IgA (-0,46). лимфоциты (0,37), ЛДГ (-0,54), р.Ваалер-Роозе (0,46), IgM (-0,41), лейкоциты (-0,28)	0,90	0,81
13	(M-FCTd)	β-ЛП (-0,50), ЩФ (0,77), ЛДГ (0,34), моноциты (-0,42), альбумин (-0,42)	0,87	0,77
14	HI-SQUAR	Hb (0,41), КФК (-0,55), СРБ (-0,32), ЛДГ (-0,33), калий (0,54), α <sub>2</sub> -глобулин (-0,41), IgM (-0,38)	0,98	0,96
15	DISP-C	Альбумин (0,68), β-ЛП (0,71), СРБ (0,53), серомукоид (-0,46), α <sub>1</sub> -глобулин (0,40)	0,91	0,83
16	DISP-MEAN	Альбумин (0,32), латекс-тест (0,84), глюкоза (0,64), моноциты (-0,61), тромбоциты (0,46), КФК (-0,34)	0,94	0,88

Примечание. R – коэффициент множественной линейной корреляции, значение F-включения для всех расчетов равна 4, кроме (C-Ts) и (Td-Ts), для которых F=3. В скобках указано значение стандартизованного коэффициента регрессии.

**Линейные отклонения значений потенциалов.** Высокие значения коэффициентов множественной корреляции были обнаружены для параметров УПП, характеризующих сагиттально-темпоральные отношения потенциалов (таблица 5, строки 3 - 8).

Так, лучшим и положительным предиктором для разностей между значением потенциала в лобной области (точка F) и в правой или в левой височных областях (параметры (F-Td) и (F-Ts), строки 3 и 4 в таблице) оказалась концентрация IgA. Увеличение значений иммунологических характеристик – результата реакции Ваалер-Роозе и концентрации лимфоцитов – соответствовало уменьшению значений разностей (F-Td) и (F-Ts), возможно, вследствие повышения величин Td и Ts.

Разности (C-Td) и (C-Ts) (строки 5 и 6 в таблице), а также (Td- MEAN) и (Ts- MEAN) (строки 11 и 12) характеризовались высокими значениями коэффициентов множественной корреляции с компонентами ревматоидного фактора (реакция Ваалер-Роозе, латекс-тест) и комплексом иммунологических показателей.

Разности между значениями потенциалов в затылочной и в правой или левой височной областях – (O-Td) и (O-Ts), строки 7 и 8 в таблице – имели высокие значения коэффициентов множественной корреляции со сходным между собой набором параметров, порядок входа которых в модель был, однако, в некоторой степени зеркально симметричен. В случае параметра (O-Td) лучшим предиктором оказалась концентрация эритроцитов, самым слабым – лимфоцитов, между этими показателями располагались значения IgM и АЛТ. В случае (O-Ts) на первом месте в модели оказалась концентрация лимфоцитов с отрицательным коэффициентом регрессии, затем IgM и КФК и на последнем месте – число эритроцитов (все три с положительным коэффициентом). В этих случаях, так же как и в случаях разностей (F-Td) и (F-Ts) наблюдается закономерность: увеличению разности потенциалов соответствует увеличение концентрации белка в крови (в виде IgM или гемоглобина эритроцитов).

Показатель межполушарной асимметрии (Td-Ts) (строка 9) имел высокую корреляцию с иммунобиохимическими показателями. Коэффициент множественной корреляции равен 0,97. Этот результат, в комплексе с рассмотренными выше, соответствует представлениям о модулирующей роли межполушарной асимметрии в организации иммунного ответа. Положительная связь (Td-Ts) с уровнем ЛДГ полностью соответствует показанной выше отрицательной связи между Ts и ЛДГ (см. п. 2.1) и нарастанию

амбидекстрии при развитии повреждения клеток и тканей.

Интересно, что среднее арифметическое значение потенциалов в точках отведения у каждого обследованного (параметр MEAN, строка 10) также положительно коррелировало с уровнем общего белка и креатинина и отрицательно с уровнем ЛДГ.

**Квадратичные отклонения значений потенциалов.** В таблице представлены три квадратичных параметра (строки 14 -16): средние квадратичные отклонения значений потенциалов от их среднего значения у пациента (DISP -MEAN), от значения в точке С (DISP-С) и параметр «похожести треугольников» (H1-SQUAR). В случаях среднеквадратичных отклонений наиболее сильным и положительным предиктором оказалась концентрация альбумина. Значения концентраций  $\beta$ -липопротеинов и глюкозы вошли в регрессионные модели с положительными коэффициентами. Положительная связь отмечена также для показателей латекс-теста, уровней С-реактивного белка и  $\alpha_1$ -глобулина. Можно полагать, что степень «вытянутости» треугольников (рис.18), соответствующая большому разбросу значений потенциалов в точках отведения, связана как с интегральными показателями метаболизма – уровнем альбумина в крови и концентрацией глюкозы (энергетического субстрата), – так и с показателями, специфическими для ревматического аутоиммунного процесса.

Итак, в результате проведенного исследования выявлены множественные корреляции между параметрами постоянного потенциала головного мозга и комплексом иммунобиохимических показателей, характеризующих развитие аутоиммунного ревматического процесса. Для 16 параметров УПП наблюдаются высокие значения множественных коэффициентов корреляции (выше 0,7). В 9 случаях из 16 наиболее значимыми предикторами параметров УПП оказались показатели, специфические для аутоиммунного процесса: концентрация IgA, результаты латекс-теста и реакции Ваалер-Розе. В восьми случаях самым значимым оказался один из неспецифических показателей – концентрация эритроцитов, гемоглобина, общего белка альбумина, и только затем в модель входили специфические иммунологические показатели. Однако величины F-включений для специфических и неспецифических показателей отличались, как правило, незначительно. Это свидетельствует о примерно одинаковом значении специфических иммунологических показателей и неспецифических характеристик метаболизма как предикторов параметров постоянных потенциалов головного мозга. Возможно, такое положение связано с интегральным характером самого УПП - параметром, отражающим общую интенсивность метаболизма.

Аутоиммунная агрессия распространяется в направлении от крови к ткани мозга, затрагивая при этом все компоненты, принимающие участие в генезе УПП. Иммуные

комплексы повреждают стенки сосудов головного мозга. Проницаемость мембран эндотелиальных клеток увеличивается, их потенциал, по-видимому, уменьшается. Процессы повреждения распространяются на глиальные элементы, а затем и на нейроны. Все эти явления происходят несинхронно в разных отделах головного мозга, что может приводить к увеличению разброса УПП. При распространении повреждений и расширении очагов атрофии на значительные области головного мозга следует ожидать уменьшения разброса УПП вследствие тотального повреждения мембран клеток нервной системы.

Полученные результаты дают основание для использования метода регистрации и анализа уровня постоянного потенциала головного мозга при изучении процессов интеграции нервной и иммунной систем, а также при мониторинге состояний организма, сопряженных с аутоиммунными процессами.

### **Активность аутоиммунного процесса при системных ревматических заболеваниях и распределение постоянного потенциала головного мозга**

Глубина и характер повреждения ЦНС, а также скорость развития полиорганных нарушений при ревматических заболеваниях определяются, в первую очередь, активностью развивающегося аутоиммунного процесса. Задача мониторинга активности является актуальной как в фундаментальном, нейробиологическом, так и в практическом, медицинском, аспектах.

Традиционные методы нейрофизиологического исследования – ЭЭГ, компьютерная томография, вызванные потенциалы и др. – ориентированы либо на оценку процессов обработки информации в ЦНС, либо на регистрацию выраженных структурных изменений. Вероятно, поэтому они не всегда позволяют судить о характере и степени повреждения ЦНС и об активности аутоиммунного процесса.

Для этой цели оказался информативным интегральный нейрофизиологический показатель стационарных процессов в ЦНС – УПП. Поскольку он определяется потенциалами гематоэнцефалического барьера, глии и нейронов, т.е. именно тех структур, которые повреждаются при аутоиммунной агрессии, изменения УПП оказываются связанными с глубиной поражения ЦНС и активностью развивающегося аутоиммунного процесса.

В настоящем разделе исследования мы проанализировали связи между параметрами УПП и биохимическими и иммунологическими показателями крови, характеризующими активность аутоиммунного процесса. Методами статистического анализа показано, что независимо от нозологической формы активность процесса при СРЗ находит отражение в распределении УПП у конкретного больного.

На данном этапе были проанализированы данные 64-х больных с различной нозологией СРЗ (ББ-9 человек, РА-29, СКВ-18, ССД-8) в возрасте от 15 до 64 лет. Признак "активность" был квалифицирован врачами-экспертами с присвоением каждому клиническому наблюдению бала от 1 до 3-х.

### **Связь распределения УПП с активностью аутоиммунного процесса**

#### *Иммунологическое и биохимическое описание признака «активность».*

Признак «активность» аутоиммунного процесса, определенный экспертами, связан с комплексом биохимических и иммунологических показателей, измеренных при данном обследовании. Эта связь была подтверждена в нашем исследовании с помощью метода линейного дискриминантного анализа.

В качестве независимых переменных были взяты все иммунологические и биохимические показатели, измеренные при обследовании. Признак «активность» был использован как переменная классификации. С помощью процедуры пошаговой линейной регрессии были отобраны значимые показатели и построена функция классификации, представляющая собой линейную комбинацию иммунобиохимических показателей. С помощью этой функции каждое наблюдение было отнесено к одной из групп (1, 2 или 3) по признаку «активность». Это отнесение совпало с экспертной оценкой в 75% случаев. Наиболее значимыми предикторами признака «активность» аутоиммунного процесса оказались следующие показатели: ЦИК, латекс-тест, глюкоза, серомукоид, глобулины  $\alpha_1$ , и  $\alpha_2$ , лейкоциты. Таким образом, показано, что используемый в данной работе признак «активность» соответствует критериям определения активности аутоиммунного процесса, принятым в клинической практике.

*Активность аутоиммунного процесса и распределение УПП у каждого обследованного больного.* В предыдущем разделе было показано, что параметры распределения постоянного потенциала головного мозга связаны с комплексом иммунобиохимических показателей, характеризующих развитие аутоиммунного процесса. Как показано выше, признак «активность» также связан с этими показателями. В нашем исследовании мы исходили из предположения, что существует также взаимосвязь между параметрами УПП и признаком «активность» аутоиммунного процесса.

Были построены модели множественной регрессии параметров УПП по иммунологическим и биохимическим показателям и признаку «активность», введенному в качестве независимой переменной.

Признак «активность» вошел в модели для следующих параметров: межполушарная

разность потенциалов (Td-Ts), среднее квадратичное отклонение значений потенциалов от УПП в точке С (параметр DISP-C) и среднее квадратичное отклонение значений потенциалов от их среднего арифметического значения у данного пациента (параметр DISP-MEAN). В случаях квадратичных отклонений признак «активность» не только заменил иммунобиохимические показатели, но и стал наиболее значимым предиктором, объясняющим более 40% дисперсии параметра УПП.

При построении регрессионной модели для межполушарной разности потенциалов (Td-Ts) наиболее значимым предиктором оказался показатель ЛДГ. Второе место занял признак «активность». Оба предиктора уменьшили исходную дисперсию межполушарной разности потенциалов примерно на 36%, что соответствует коэффициенту множественной корреляции  $R=0,60$ . При дальнейшем включении в модель показателей "лейкоциты", "серомукоид" и "латекс-тест" удалось объяснить 75% исходной дисперсии (Td-Ts) (коэффициент множественной корреляции  $R=0,87$ ).

При построении регрессионной модели для параметра DISP-C признак «активность» оказался наиболее сильным предиктором с коэффициентом множественной корреляции 0,55. Следующим по значимости признаком была концентрация  $\beta$ -липопротеинов. После вхождения в модель показателей  $\gamma$ -глобулины, глюкоза, эритроциты и СРВ коэффициент корреляции R достиг значения 0,96 ( $R^2=0,93$ ).

Наиболее ярко признак «активность» проявился при анализе параметра DISP-MEAN (среднее квадратичное отклонение значений потенциалов от их среднего арифметического значения у данного пациента). В этом случае «активность» объясняет 45% дисперсии параметра, а следующие 12% дисперсии объясняет показатель КФК. Оба предиктора вошли с отрицательными коэффициентами (значения стандартизованных коэффициентов регрессии были равны 0,67 и -0,35 для «активности» и КФК соответственно). Это означает, что увеличению активности аутоиммунного процесса соответствует уменьшение дисперсии потенциалов относительно их среднего значения у конкретного больного. Таким образом, возрастанию активности аутоиммунного процесса соответствует выравнивание значений потенциалов во всех точках отведения: кора головного мозга становится эквипотенциальной. Подтверждением этого факта является прогрессивное изменение коэффициента латерализации при увеличении активности процесса. Определённый по формуле:  $K=2(Td-Ts)/(Td+Ts)$  коэффициент межполушарной асимметрии распределения постоянного потенциала для первой активности он равен (-0,23), для второй(-0,06), для третьей он приобретает положительное значение и становится равным (0,01), таким образом, в терминальной стадии заболевания коэффициент межполушарной асимметрии по модулю в 20 раз меньше, чем в начальной (рис.19). Таким образом, активность заболевания



характеризуется закономерным изменением ФМА, что свидетельствует о непременном участии последней в формировании иммунного ответа при развитии патологического процесса.

**Связь распределения УПП с нозологической формой аутоиммунного процесса (признак «диагноз»).** Признак «диагноз» в данном исследовании оказался сильнее связан множественной линейной корреляцией с биохимическими и иммунологическими показателями, чем с параметрами УПП.

Был выполнен пошаговый линейный дискриминантный анализ, в котором в качестве переменной классификации брали признак «диагноз», а в качестве предикторов все имеющиеся показатели: УПП, иммунологические и биохимические.

В 70% случаев «диагноз», определенный как линейная комбинация отобранных пошаговой процедурой переменных, совпал с клиническим диагнозом. При этом в модель вошли 13 предикторов, наиболее значимыми из которых оказались показатели иммунологического статуса: концентрация  $\beta$ -глобулинов, активности КФК, ЛДГ, АЛТ, уровень  $\gamma$ -глобулинов. Только один предиктор относился к параметрам УПП – разность потенциалов между центральной и левой височной областями головного мозга (C-Ts) ( $p < 0,001$ ).

**Определение активности аутоиммунного процесса по параметрам УПП.** Итак, для определения диагноза при системных ревматических заболеваниях наиболее значимыми оказались иммунологические и биохимические показатели. Сохраняется ли эта закономерность при определении активности аутоиммунного процесса?

Оказалось, что в этом случае параметры УПП более значимы, чем иммунобиохимические. Это было показано методом многомерного дискриминантного анализа.

В качестве переменной классификации был взят признак «активность». Независимыми переменными служили не только иммунобиохимические показатели (как в первом разделе исследования), но и все параметры УПП.

Полученный результат качественно отличался от результата дискриминантной модели для переменной «диагноз».

Совпадение экспертной оценки активности и активности, предсказанной линейной комбинацией отобранных независимых переменных, наблюдалось в 72% случаев. При этом в итоговую модель вошли 5 предикторов, из которых 3 первых относились к характеристикам распределения УПП у пациента: DISP-MEAN, (F-O), DISP-F (везде  $p < 0,003$ ). На четвертом месте был показатель концентрации эритроцитов на пятом – значение потенциала в точке F ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, для показателя «активность» наиболее информативными оказались параметры, характеризующие распределение УПП. При этом наиболее значимыми были характеристики разброса потенциалов относительно их среднего значения у пациента (DISP-MEAN) и относительно УПП в лобной области (точка F).

Широкое распространение аутоиммунных ревматических заболеваний делает актуальной проблему мониторинга состояния больного и в особенности глубины повреждения ЦНС.

Из приведенных выше результатов следует, что мониторинг нейро-иммунных взаимодействий при системных ревматических заболеваниях возможен при использовании метода регистрации и анализа уровня постоянного потенциала головного мозга.

Методом многомерного дискриминантного анализа показано, что признак «активность» аутоиммунного процесса сильнее связан с параметрами распределения УПП, чем с биохимическими и иммунологическими показателями. В отличие от этого, для признака «диагноз» оказались более важны иммунобиохимические показатели.

В обследованной группе больных независимо от диагноза наиболее информативными предикторами активности являются характеристики разброса значений УПП: квадратичные отклонения потенциалов относительно значений в центральной области (точка С) и относительно среднего арифметического значения.

Повышение активности аутоиммунного процесса было сопряжено у больных с уменьшением разброса значений потенциалов в точках отведения. Иными словами, при высокой активности кора головного мозга становилась эквипотенциальной. Подобные явления наблюдали ранее при тяжелых старческих деменциях, сопровождающихся резким снижением энергозатрат головного мозга (В.Ф. Фокин с соавт., 1994). Эти результаты свидетельствуют о том, что характер распределения УПП у больного отражает общие закономерности протекания атрофических процессов в головном мозге.

Как известно, кроме специфических показателей активности, анализу которых посвящен предыдущий раздел, существуют и неспецифические показатели, которые также характеризуют развитие патологического процесса (таковы, например, температура, СОЭ, активность белков сывороточного комплемента и т.д.). Однако их участие в формировании иммунного ответа и особенно взаимодействие (взаимосвязь) с показателями межполушарной асимметрии, этот ответ модулирующим, были до сего времени неизвестны.

Следующий этап клинического исследования посвящен анализу связи между двумя неспецифическими показателями активности – между белками сывороточного комплемента и уровнем постоянного потенциала.

## **Структура корреляционной связи уровня постоянного потенциала головного мозга с активностью белков сывороточного комплемента**

Белки сывороточного комплемента играют значительную роль в развитии воспалительного процесса и в формировании иммунного ответа при ревматических аутоиммунных заболеваниях (S.K.F. Law et al., 1988; В.А. Насонова с соавт., 1989). Взаимодействуя с иммуноглобулинами, эти белки образуют нерастворимые комплексы. Эти комплексы откладываются в органах и тканях, а также в эндотелии сосудов головного мозга, что приводит сначала к локальным, а затем и к генерализованным трофическим нарушениям в ЦНС. Известно, что эти процессы коррелируют с активностью заболевания и интенсивностью церебральных энергозатрат. Рассматривая УПП как маркер активности аутоиммунного процесса, мы предположили наличие связи между активностью белков комплемента и постоянным потенциалом. Эта связь может быть свидетельством участия неспецифических механизмов разного уровня в патогенезе РЗ и формировании именного ответа.

Известно, что в патогенезе РА и СКВ участвуют сходные иммуно-биохимические механизмы. Однако генерализация атрофических нарушений в ЦНС, клиническое течение и прогноз этих заболеваний существенно различаются. Мы предположили, что в основе этих различий лежат особенности нейроиммунных взаимодействий, что может отразиться на структуре корреляционных связей между параметрами комплемента и характеристиками УПП.

Проведено обследование 50 больных СРЗ (32-больных СКВ, 18- РА). Активность компонентов комплемента классического пути – С1, С1q, С2, С3, С4 и С5, а также общую гемолитическую активность классического пути СН50 определяли с использованием микропанелей для титрования и реагентов производства "Реаком" для определения индивидуальных компонентов комплемента по их гемолитической активности (Л.В. Козлов с соавторами, 1985; 1991).

**При сравнении средних значений** (по критерию Стьюдента) характеристик комплемента и параметров УПП были выявлены значимые различия у больных РА и СКВ (табл. 6).

Таблица 6.

**Средние значения компонентов комплемента и УПП в группах больных РА и СКВ**

Сравниваемый параметр	РА	С КВ
C1q	5,9 4±0,02	5, 28±0,04
C2	4,7 ±0,03	4, 18±0,05
C5	5,7 2±	5, 03±0,03
УППd, мВ	12, 8±0,09	8, 8±0,19
УППs, мВ	13, 77±0,03	8, 44±0,07

**При сравнении дисперсий параметров** выявлено их существенное различие в двух группах больных. Из таблицы 6 видно, что в подавляющем большинстве как компоненты комплемента, так и показатели УПП более вариабельны в группе больных СКВ по сравнению с группой больных РА. Поскольку дисперсию показателя можно рассматривать как меру устойчивости системы, вариабельность параметров может ассоциироваться с более отягощенным течением заболевания СКВ по сравнению с РА, а дисперсия параметров соответствует так называемому адаптационному разбросу.

Таблица 7.

**Встречаемость достоверно различающихся дисперсий компонентов комплемента и параметров УПП у больных РА и СКВ (критерий F,  $p < 0,05$ )**

Компоненты комплемента	Заболевание с большей дисперсией параметров	Параметры УПП	Заболевание с большей дисперсией параметров
C1	СКВ	F	СКВ
C1q	СКВ	C	СКВ
C2	СКВ	Ts	СКВ
C3	СКВ	F-O	СКВ
C4	СКВ	C-O	СКВ
C5	СКВ	O-Td	СКВ
CH50	СКВ	O-Ts	СКВ
		Td-Ts	РА
		Среднее	СКВ
		O-Среднее	СКВ

**При корреляционном анализе** было обнаружено наличие связи между двумя неспецифическими характеристиками ревматического процесса: активностью белков комплемента и параметрами УПП. В обеих группах выявлены достоверные коэффициенты корреляции между компонентами комплемента и показателями УПП. Однако структура связей в этих группах существенно различается (таблица 8).

Таблица 8.

## Значение индекса Z в группах больных СКВ и РА

Индекс	Ревматоидный артрит			Системная красная волчанка		
	Общая группа	Подгруппа компонентов комплемента	Подгруппа параметров УПП	Общая группа	Подгруппа компонентов комплемента	Подгруппа параметров УПП
Z						0,140
I	0	0,383	0	0,41	0,574	
ZI	,0153	0,507	,03	4	0,634	0,667
+	-	0,617	9	-	0,750	
Z	0,349	-0,247		0,251	-0,155	
-			0			
Z			,49			
			8			

**Для анализа структуры связей** индекс  $Z$  был вычислен в группах СКВ и РА, при этом оценивалась структура корреляционных связей как в нозологических группах в целом, так и в подгруппах компонентов комплемента и параметров УПП. Такой способ подсчета позволяет оценить согласованность изменений параметров как внутри нейрофизиологической и иммунологической подсистем, так и сравнить особенности нейроиммунных взаимодействий в этих нозологических группах в целом. Анализ показал, что в группе РА индекс  $Z$  всегда достоверно меньше, чем в группе СКВ. Этот факт ассоциируется со сдвигом баланса положительных и отрицательных связей в группе СКВ в положительную сторону, в то время как связи в группе РА сбалансированы. Сопоставляя эти факты с особенностями клинического течения и прогнозом каждой из нозологий, можно заключить, что преобладание положительных связей в нейрофизиологических и иммунологических подгруппах СКВ по сравнению с РА соответствует более тяжелому течению и прогнозу СКВ.

Сдвиг баланса корреляционных связей может также свидетельствовать о различной системной организации сходных патогенетических процессов, отраженной как в различной дисперсии параметров, так и в структуре связей. Таким образом, нейроиммунные взаимодействия при РА и СКВ в разной степени подвержены изменениям и деструкции.

Таким образом, проведенный анализ показал наличие корреляционной связи между неспецифическими показателями, отражающими течение СРЗ. Различия между СКВ и РА существуют на уровне средних значений исследованных параметров, их дисперсий и структуры связей между нейрофизиологическими и иммунологическими параметрами.

Получив ответы на поставленные в этом разделе вопросы о связи УПП с иммунобиохимическими показателями крови и активностью аутоиммунного процесса, мы перешли непосредственно к исследованию роли ФМА в формировании иммунного ответа.

### **Изменение ФМА на разных стадиях ревматических заболеваний**

Известно, что разной степени тяжести заболеваний соответствует определенная стадия синдрома неспецифической адаптации (Г. Селье, 1960; В.П. Леутин, Е.И. Николаева, 1988; Л.Х. Гаркави с соавт, 1990). Это относится и к аутоиммунным ревматическим заболеваниям: активный патологический процесс включает в себя и процесс неспецифической адаптации, влияющей на характер нейроиммунных и межполушарных отношений. Эти изменения взаимно обусловлены и характер их взаимного влияния меняется в зависимости от стадии патологического процесса.

При формировании адаптивного ответа на экстремальные воздействия различной этиологии существенную роль играет функциональная межполушарная асимметрия (ФМА).

Известно, что, кроме генетических предпосылок, ревматические заболевания могут возникать также из-за сбоев в работе иммунной системы, вызванных нарастающим стрессогенным влиянием неблагоприятных условий внешней среды. Характер межполушарных отношений, изменяющийся при этом, может служить критерием уровня адаптивных возможностей человека. Как было показано ранее, среди множества показателей, используемых в настоящее время для характеристики ФМА, выделяется своей репрезентативностью показатель энергозатратных катаболических процессов полушарий головного мозга – уровень постоянного потенциала (УПП). У здоровых людей в состоянии спокойного бодрствования значение УПП над височными областями доминантного полушария выше на несколько милливольт, чем над субдоминантным (В.А. Илюхина с соавт., 1993; В.Ф. Фокин, 1996 с соавт.).

Из предыдущего раздела ясно, что распределение УПП в коре больших полушарий головного мозга связано с активностью аутоиммунного процесса, влияющего на трофику ткани и состояние энергетического обмена в ЦНС.

Можно предположить, что на разных стадиях ревматических заболеваний меняется вовлеченность правого или левого полушария в управление иммунными реакциями, изменяя при этом интенсивность энергозатрат в обоих полушариях и межполушарное распределение УПП. По мере углубления патологического процесса нарастает энергетическое истощение ЦНС, что может привести к выравниванию значений УПП в правом и левом полушариях.

На данном этапе работы были проанализировали данные всего обследованного контингента больных СРЗ (247 человек) и всех нозологий: СКВ, РА, васкулит, ББ и ССД). Анализировали межполушарное распределение УПП. К типу ФМА с левополушарным доминированием по УПП (правши) относили пациентов, у которых  $(T_d - T_s) < 2$  мВ; к правополушарному типу (левши) с  $(T_d - T_s) > 2$  мВ; в остальных случаях больных считали амбидекстрами.

У больных, находящихся в момент обследования на разных стадиях ревматического заболевания, исследовали динамику основного параметра, определяющего характер ФМА – межполушарную разность УПП в височных областях правого и левого полушарий ( $T_d - T_s$ ). Результаты исследования приведены на рисунке 20, из которого видно, что межполушарная разность потенциалов претерпевает достоверное изменение по мере развития заболевания. Левополушарное доминирование, наблюдаемое в группе сравнения и на начальной стадии СРЗ, постепенно сменяется правополушарным на второй и третьей стадиях. На четвертой стадии асимметричное распределение УПП в полушариях значительно снижается, сменяясь амбидекстрией.

Детальное распределение полушарного доминирования в норме и на разных стадиях



заболеваний приведено в таблице 9, эти данные соответствуют результатам, приведенным в предыдущем разделе, где показано нарастание эквипотенциальности коры полушарий при повышении активности ревматического процесса.

Таблица 9

**Полушарное доминирование в норме и на разных стадиях системных ревматических заболеваний**

Стадии заболеваний	Тип межполушарной асимметрии полушарий		
	Левополушарное доминирование	Правополушарное доминирование	Симметризация полушарий (амбидекстрия)
Норм	85	5	6
0	2	0	0
1	25	2	0
2	17	14	3
3	5	31	26
4	0	0	21

*Примечание:* цифры в таблице обозначают количество пациентов с ярко выраженным тем или иным типом ФМА (из числа всех обследованных).

Исчезновение нейрофизиологического межполушарного градиента (по критерию УПП) рассматривается как неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий об истощении адаптивных возможностей ЦНС. Развитие неспецифической реакции адаптации при заболевании приводит к большему вовлечению правого полушария в управление иммунными процессами сначала за счет его активации; затем, по мере развития атрофических процессов в головном мозге, происходит снижение активности обоих полушарий до уровня их эквипотенциальности. По-видимому, левополушарное доминирование (правшество) в большей степени, чем правополушарное, способно обеспечить надежную и экономичную (в смысле адаптационных резервов) резистентность организма к экстремальному воздействию. Этот вывод хорошо согласуется с работой N. Geschwind с соавторами (1984), в которой показано, что правши обладают более высоким иммунным статусом, чем левши.

Таким образом, можно заключить, что разным стадиям СРЗ соответствуют различные типы ФМА. На ранних стадиях преобладает левополушарное доминирование, на

развернутых правополушарное доминирование, терминальная стадия характеризуется потерей ФМА.

Итак, функциональная межполушарная асимметрия, определенная по нейрофизиологическому критерию, претерпевает закономерные изменения на разных стадиях ревматических заболеваний. Поскольку стадии характеризуются определенным комплексом иммунных реакций, очевидно, ФМА принимает участие в формировании иммунного ответа.

### **Модулирующая роль функциональной межполушарной асимметрии в формировании иммунного ответа при ревматических заболеваниях**

Данные разных авторов указывают на роль асимметрии полушарий головного мозга в патогенезе заболеваний, связанных с изменением функциональной активности иммунной системы. Однако, роль правого или левого полушария, как и всей системы межполушарной асимметрии в регуляции активности иммунных процессов нуждается в дальнейшем исследовании. Была исследована взаимосвязь между типами межполушарных отношений и иммунно-биохимическими показателями крови, характеризующими формирование иммунного ответа при ревматических заболеваниях. Наличие такой связи, как и достоверных различий в характеристиках иммунного ответа у больных с разным типом ФМА, является основанием для создания представления о модулирующей роли ФМА в формировании иммунного ответа при развитии системных ревматических заболеваний.

**Сравнение средних значений иммунно-биохимических показателей крови у правой, левой и амбидекстров** было проведено с помощью t-критерия.

Анализировали данные обследования выборки из 47 больных - только ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ). Такое ограничение нозологических групп при данном типе анализа способствовало устранению случайных выбросов. По результатам измерения УПП 20 человек были отнесены к правшам, 13 – к левшам, 14 – к амбидекстрам.

Среднее арифметическое значение концентрации  $\alpha_2$ -глобулинов у левшей было достоверно ниже ( $p < 0.05$ ), чем у амбидекстров. В то же время активность ЛДГ в крови левшей была значительно ( $p < 0.01$ ) выше, чем у правшей (таблица 10).

Таблица 10

**Среднее значение биохимических показателей у больных СРЗ с разными типами функциональной асимметрии**

Биохимические характеристики	Правши	Левши	Амбидекстры
Альфа(2)-глобулины	<b>8.2±0.38</b>	7.4±0.33	<b>9.06±0.46</b>
Лактат дегидрогеназа	<b>290.7±11.9</b>	<b>438.08±60.7</b>	324.07±15.3

В таблице указаны средние арифметические значения параметров и ошибки среднего. Выделены значения, имеющие достоверные различия ( $p < 0,05$ ) в пределах строки.

Известно, что  $\alpha_2$ -глобулины являются наиболее ярким показателем активности воспалительного процесса. Повышение их уровня у амбидекстров по сравнению с левшами соответствует результатам наших предшествующих исследований, согласно которым левшество и амбидекстрия характеризуют развернутую и терминальную стадии заболевания (Л.Л. Клименко с соавторами, 1999), в то время как правшество соответствует начальной фазе заболевания.

Среднее значение стадий составляет для правшей  $2.15 \pm 0.13$ , для левшей  $2.6 \pm 0.18$ , для амбидекстров  $3.0 \pm 0.01$  (рис 21). Различия в активности ЛДГ у правшей и левшей – это, фактически, различия между начальной и развернутой стадиями заболевания. Очевидно, что повреждение тканей у больных-левшей более выражено, чем у правшей, что отражается в различной активности ЛДГ.

**При сравнении дисперсий иммунологических и биохимических показателей в обследованных группах** различия наблюдались гораздо чаще, чем при сравнении средних арифметических значений. В таблице 11 показана встречаемость дисперсий параметров при сравнении больных, разделенных по нейрофизиологическому критерию (УПП) на правшей, левшей и амбидекстров.

При сравнении правшей и левшей, дисперсии иммунно- биохимических параметров были достоверно больше у левшей (9 случаев) и лишь дисперсия уровня альбумина была больше у правшей. При сравнении правшей и амбидекстров, большие дисперсии чаще наблюдались у амбидекстров – 9 случаев, у правшей только для активности ЩФ и уровня креатинина дисперсии были больше, чем у амбидекстров. При сравнении левшей с

амбидекстрами количество больших дисперсий было примерно одинаково ( у левшей – 8, у амбидекстров – 6).

Иммунно-биохимические показатели можно условно разделить на две части: характеристики активности воспалительного процесса (уровни иммуноглобулинов, концентрация белка, количество иммунокомпетентных клеток) и показатели повреждения тканей (активность тканевых ферментов в крови и концентрация продуктов белкового метаболизма). Как видно из таблицы 2, параметры, характеризующие активность, - первые 11 параметров - наиболее сильно варьируют в группах левшей и амбидекстров. Наиболее переменными по показателям деструкции тканей (параметры 12-20) оказываются левши, наименее - правши.

Дисперсию показателя можно рассматривать как меру устойчивости системы. В этом случае повышение дисперсии может свидетельствовать о переходном, т.е. неустойчивом состоянии системы. В группе правшей, в которой представлены преимущественно больные на начальной стадии заболевания, изменения метаболизма еще невелики и касаются только альбумина – главного неспецифического транспортного белка организма.

В развернутой стадии, характеризующейся инверсией ФМА, неустойчивость захватывает большее число параметров организма и становится в этом смысле системной. Этому состоянию соответствует распространение повреждения тканей и эндотелия сосудов головного мозга в результате аутоиммунной агрессии. Различия в скорости развития процесса повреждения, переход основных иммунных и биохимических параметров в область “патологических” значений отражаются в нарастании дисперсии по этим показателям внутри группы левшей.

Терминальная стадия заболевания, ассоциированная с эквипотенциализацией коры полушарий (амбидекстрией) соответствует более устойчивому (чем в группе левшей) состоянию системы, но уже качественно иному, чем вначале, необратимо от него отличающемуся. Этот период СРЗ характеризуется генерализованной атрофией тканей, в том числе ЦНС, и иммунно - биохимические различия между больными уменьшаются по сравнению с левшами, хотя остаются все же больше, чем в группе правшей.

Таблица 11

**Встречаемость различных дисперсий иммуно - биохимических показателей в группах правшей, левшей и амбидекстров**

Буквами обозначены группы с достоверно ( $p < 0,01$ , критерий F) большей дисперсией для каждой сравниваемой пары.

№	Показатель	Сравниваемые группы		
		Правши – Левши	Левши – Амбидекстры	Правши-Амбидекстры
1	Лимфоциты		А	А
2	Моноциты	Л	Л	
3	СЯ-клетки			А
4	Латекс-тест	Л	Л	
5	Тест реакции Ваалер-Розе		А	А
6	IG A		А	
7	IG M		А	А
8	IG G	Л	Л	
9	Общий белок	Л		А
10	Альбумин	П	А	А
11	Альбумин/Глобулин		А	
12	АЛАТ	Л	Л	А
13	АСАТ	Л		А
14	КФК	Л		А
15	ФЩ			П
16	ЛДГ	Л	Л	
17	Мочевина	Л	Л	
18	Мочевая кислота		Л	
19	Калий	Л		
20	Креатинин	Л	Л	П

П, Л, А - правши, левши, амбидекстры, соответственно.

СЯ-клетки – сегментоядерные клетки, IG A – иммуноглобулин A, IG G – иммуноглобулин G, IG M – иммуноглобулин M, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспаргатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ФЩ – щелочная фосфатаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

**Для выявления связи ФМА и иммуно - биохимических показателей** провели множественный регрессионный анализ. Зависимой переменной взяли межполушарную разность потенциалов (Td-Ts), независимыми – все измеренные в работе иммунологические и биохимические параметры. В результате была получена функция регрессии, включающая показатели (в порядке вхождения в модель): активность ЛДГ, общий белок, число лейкоцитов, концентрация гемоглобина, активность КФК, уровень мочевой кислоты, активность щелочной фосфатазы, концентрация эритроцитов и С-реактивного белка:  $(Td-Ts)_{\text{расч}} = 0,40 \text{ ЛДГ} - 1,5 \text{ Нб} + 0,56 \text{ Моч. к-та} - 0,75 \text{ ЩФ} - 0,46 \gamma\text{-глобулин} + 0,19 \text{ IgA} - 0,23 \text{ СРБ} - 0,36 \text{ Лимфоциты} - 0,35 \text{ Креатинин}$

$$R = 0,97; R^2=0,95$$

Таким образом, тип ФМА, может быть определен и через комплекс иммуно-биохимических характеристик (рис.22). Этот факт служит неопровержимым подтверждением модулирующей роли ФМА в формировании иммунного ответа.

**Анализ структуры корреляционных связей между параметрами УПП и иммуно-биохимическими показателями крови.** Были вычислены значения индекса Z, полученного из коэффициентов линейной корреляции с помощью преобразования Фишера, чтобы оценить суммарно интенсивность связей между различными биохимическими и иммунологическими параметрами с одной стороны и показателем ФМА (Td-Ts), мВ с другой. В качестве меры связи рассматривалась сумма положительных и отрицательных значений индексов Z. На рис. 23 представлены значения суммарного индекса Z в группах с разной ФМА для положительных и отрицательных значений коэффициентов корреляции. В ряду правши–левши–амбидекстры наблюдается увеличение среднего индекса Z для положительных связей и уменьшение – для отрицательных. Это говорит о нарастании вклада положительных корреляций и ассоциировано со статистическим уменьшением надежности в группах при изменении характера межполушарных отношений.

Таким образом, изменение ФМА при развитии патологического процесса ассоциируется с достоверным различием в характеристиках активности заболевания и показателей иммунного ответа. Пока трудно сказать, что является определяющим в

наблюдаемых нейро-иммунных взаимодействиях: изменение ли ФМА приводит к изменению иммунологических показателей, или же аутоиммунная агрессия приводит к изменению ФМА. Скорее всего эти процессы взаимообусловлены. Однако, отводя ЦНС традиционно ведущее место в управлении иммунными реакциями, можно сформулировать тезис о модулирующей роли ФМА в формировании иммунного ответа при развитии СРЗ.

На основании проведенных исследований можно заключить, что разным типам ФМА соответствуют различные распределения параметров иммунного ответа. Это отражается в различиях средних значений биохимических и иммунологических параметров, на вариабельности признаков и структуре связей между ФМА и иммунно-биохимическими показателями.

Итак, функциональная межполушарная асимметрия является фактором, обеспечивающим формирование и модуляцию иммунного ответа при вовлеченности организма в патологический процесс. Это подтверждается всем комплексом клинических исследований, подробно изложенных в предыдущем разделе. Однако, по аналогии с одноименным экспериментальным разделом, оставался открытым вопрос об устойчивости структурно-функциональной организации межполушарной асимметрии при неблагоприятном экстремальном воздействии на организм, ярким примером которого является радиационное поражение. Особенно актуальным этот раздел клинического исследования является как в связи с чрезвычайно высокой радиочувствительностью головного мозга, так и с нарастающим неблагоприятным техногенным воздействием окружающей среды.

### **Структурно-функциональная организация межполушарной асимметрии при радиационном облучении. Особенности медленной электрической активности головного мозга у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС**

Нейрофизиологические паттерны при повреждающем действии ионизирующего облучения на организм носят многоуровневый характер. Радиационное поражение головного мозга вызывает структурные, нейрохимические, сосудистые, биоэлектрические, энергетические и многие другие изменения, приводящие в конечном итоге к атрофическим процессам и полному истощению ЦНС.

В ряде клинических и экспериментальных исследований показано, что биоэлектрическая активность головного мозга чрезвычайно чувствительна к радиационному воздействию: зарегистрировано снижение амплитуды вызванных потенциалов, замедление ритмов ЭЭГ и появление судорожных пиковых разрядов (W.L. McFarland et al., 1974; Б.И. Давыдов и др., 1991; E.M. Caparelli-Draquer et al., 1991; Л.К. Обухова и др., 1997).

Облучение вызывает падение артериального давления и снижение церебрального кровотока, что в свою очередь сопровождается снижением температуры мозга (А.Д. Рева, 1974; Доклад ООН, 1982). Радиационное воздействие вызывает деструктивные процессы в барьерных механизмах мозга. Возрастание свободнорадикального окисления одновременно со снижением активности ферментов защиты – супероксиддисмутазы и системы глутатионовых ферментов – приводит к увеличению проницаемости мембран нейронов и глии и изменению их электрогенных свойств (В.Ф. Фокин и др., 1989; В.А. Барабой, 1991; De la Torre, 1998). Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера тесно связано с радиационным повреждением эндотелия капилляров (Доклад ООН, 1982; Cockerman et al., 1986; Ушаков и др., 1987).

Облучение вызывает глубокие нарушения энергетического метаболизма в ЦНС, сопровождаемые структурными изменениями в митохондриях нервных клеток, разобщением окислительного фосфорилирования и снижением концентрации АТФ в мозге (E.Pausescu et al., 1974; О.В. Протасова и др., 1997; F. Van Bell, 1998).

Исследование механизмов радиационного повреждения ЦНС у человека сопряжено со значительными как техническими, так и этическими трудностями. Однако решить эту задачу в настоящее время возможно с помощью информативного и адекватного метода регистрации и анализа уровня постоянного потенциала головного мозга (УПП).

Исследования последних лет позволяют рассматривать постоянный потенциал не только как меру интенсивности энергозатратных процессов в головном мозге, но и как удобный инструмент для исследования механизма пострadiационного изменения энергетического метаболизма ЦНС (Л.Л.Клименко с соавт., 1999).

На данном этапе работы мы исследовали пострadiационные изменения ФМА и энергетического метаболизма ЦНС у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с помощью регистрации и анализа медленной электрической активности головного мозга.

Было обследовано 13 человек – мужчин, средний возраст которых составлял  $50 \pm 1.2$  лет, участвовавших в 1986 г. в ликвидации аварии на ЧАЭС. В качестве контроля были проведены измерения УПП у 13 доноров – мужчин такого же возраста, не имевших контакта с радиационным излучением. УПП регистрировали согласно описанной ранее методике. неинвазивно от кожи головы с помощью аппаратно-программного диагностического комплекса "Нейроэнергон-01".

### **Формирование параметров УПП для анализа**

Как известно, информативными являются не только значения УПП в точках отведения (F, C, O, Td и Ts), но и параметры, характеризующие взаимоотношения между



потенциалами разной локализации и являющиеся электрофизиологическим отражением интегративной деятельности мозга.

Были введены следующие параметры.

Прямо измеряемые показатели УПП: F, C, O, Td и Ts, так называемые "монопольные потенциалы".

Суммарное значение всех измеренных монополярных потенциалов, дающее общее представление об интенсивности мозговых энергозатрат у каждого человека – SUMM.

Среднее арифметическое значение измеренных потенциалов у каждого обследованного лица – MEAN.

Линейные отклонения значений потенциалов, т.е. разности УПП, характеризующие межцентральные отношения: (F – C), (F – O), (F – Td), (F – Ts), (C – Td), (C – O), (C – Ts), (O – Td), (O – Ts) и показатель межполушарной асимметрии (Td – Ts).

Отклонения потенциалов от их среднего арифметического значения у каждого обследованного лица: (F-MEAN), (C-MEAN), (O-MEAN), (Td-MEAN), (Ts-MEAN), так называемые "локальные потенциалы", наиболее полно характеризующие электрическую активность и энергозатраты в каждой исследованной области коры головного мозга.

**Средние значения постоянного потенциала** в различных областях коры головного мозга у ликвидаторов и доноров приведены в таблице. Сравнительный анализ показал, что значения УПП у ликвидаторов во всех областях коры головного мозга, кроме центральной (область C), ниже, чем у доноров. У ликвидаторов также снижено суммарное и среднее значение потенциала. Значение УПП в центральной области у ликвидаторов, наоборот, достоверно выше, чем у доноров (рис. 24).

Снижение медленной электрической активности у людей, подвергшихся радиационному облучению, соответствует представлению об угнетении энергетического обмена в мозговых структурах после повреждающего ионизирующего воздействия. Кроме того, этот факт также свидетельствует о том, что постоянный потенциал, являясь мембранозависимым феноменом (так называемым интегральным мембранным потенциалом), снижается в результате увеличения проницаемости мембран нервных клеток, вызванного пострадиационным ростом свободнорадикального окисления.

Постоянный потенциал в центральной области отражает активность стволовых структур мозга и связан с управлением вегетативными функциями организма. Известно, что у людей, переживших повреждающее радиационное воздействие, страдают практически все системы, включая кровотворную, иммунную, эндокринную, сердечно-сосудистую, пищеварительную и другие (А.Д. Рева, 1974; Доклад ООН, 1982). Управление поврежденными вегетативными системами требует больших энергозатрат, что и отражается

в более высоком, чем у доноров, значении постоянного потенциала в центральной области коры головного мозга.

Сравнение линейных отклонений (разностей между потенциалами в разных областях коры головного мозга) постоянных потенциалов показало, что линейные отклонения потенциалов лобной, центральной и правой височной областей от потенциалов в затылочной и левой височной областях у ликвидаторов достоверно выше, чем у доноров. Значения линейных отклонений потенциалов от показателя УПП в центральной области у ликвидаторов достоверно выше, чем отклонения от показателей потенциалов в лобной, затылочной и височных областях отведения, что связано с уже отмеченным высоким значением потенциала в центральной области коры головного мозга. Высокие значения разностей между показателями УПП у ликвидаторов свидетельствуют с одной стороны, о более высоком, чем у доноров, градиенте электрического поля между различными областями коры головного мозга, с другой – об изменении межцентральных взаимодействий в ЦНС после радиационного облучения.

Особенно важным в этом исследовании является факт достоверного различия показателя межполушарной асимметрии – разности потенциалов в правой и левой височных областях ( $T_d - T_s$ ): у ликвидаторов этот показатель в 4 раза выше, чем у доноров, что связано с достоверно более низким, чем у доноров, постоянным потенциалом в правой височной области (таблица 12)

Таблица 12 Средние значения показателей постоянного потенциала коры головного мозга у доноров и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Параметры постоянных потенциалов	Доноры	Ликвидаторы
F	4.03 ±1.40	3.08±1.37
C	7.85±1.06*	9.44±1.56*
O	4.67±2.15	3.12±1.54
Td	5.45±1.09*	2.00±1.11*
Ts	6.12±1.80	4.67±1.82
F-C	-3.82±1.22*	-6.36±1.02*
F-O	-0.64±1.01	-0.04±0.14
F-Td	-1.42±1.54	1.08±1.27
F-Ts	-2.09±1.42	-1.58±1.53
C-O	3.18±1.62*	6.32±1.01*
C-Td	2.40±0.99*	7.44±1.14*
C-Ts	1.73±1.12*	4.78±1.16*
O-Td	-0.78±2.12	1.12±1.07
O-Ts	-1.45±1.22	-1.54±1.26
Td-Ts	-0.67±0.55*	-2.66±1.05*
Summa	28.12±6.22	22.32±7.01
Mean	5.62±1.24	4.46±1.41
F-Mean	-1.59±1.02	-1.38±0.73
C-Mean	2.23±0.64*	4.98±0.60*
O-Mean	-0.95±1.24	-1.34±0.53
Td-Mean	-0.18±1.06*	-2.46±0.18*
Ts-Mean	0.49±0.73*	0.20±0.19*

\* отмечены достоверно различающиеся значения ( $p < 0,05$ )

Известно, что правое полушарие мозга больше, чем левое, связано с вегетативными функциями организма и меняет свою биоэлектрическую активность при стрессе различного происхождения (О.С. Адрианов, 1976; Н.Н. Брагина и др., 1981; В.Л. Бианки, 1989). Экстремальное повреждающее воздействие радиации приводит к накоплению токсичных продуктов свободнорадикального окисления, играющих роль неспецифического первичного медиатора радиационного стресса (В.А. Барабой и др., 1992). Адаптация к неблагоприятным воздействиям внешней среды осуществляется под контролем центральной нервной системы; очевидно, что управление многими измененными вегетативными функциями в ходе развития стресс-реализующих реакций происходит на фоне снижения медленной электрической активности различных областей коры головного мозга, в том числе и правого полушария. При сохранении близкого к норме значения постоянного потенциала в левом полушарии высокий показатель межполушарной асимметрии ( $T_d - T_s$ ) у ликвидаторов может быть как показателем высокой пластичности ЦНС, так и отражением мобилизации адаптивных резервов организма в условиях стресса, вызванного облучением (известно, что межполушарная асимметрия является показателем устойчивости ЦНС) (Н.Н. Брагина с соавт., 1981; В.Л. Бианки, 1985; 1989; А.В. Черноситов, 1995).

Сравнение у доноров и ликвидаторов средних значений локальных потенциалов – отклонения потенциала в точке отведения от среднего значения потенциалов у каждого обследованного человека – также показало достоверное различие между локальными потенциалами, особенно выраженное в центральной и правой височной областях: у ликвидаторов показатель локального потенциала в центральной области в 2,24, а в правой височной – в 14,5 раз больше, чем у доноров (рис. 25). Можно предположить, что энергозатраты в центральной и правой височной областях коры головного мозга у ликвидаторов соответственно выше, чем у доноров.

Выявленные различия показателей УПП у доноров и ликвидаторов свидетельствуют об изменении межцентральных отношений в ЦНС после повреждающего действия радиационного облучения.

**Анализ корреляционных связей между показателями УПП у ликвидаторов и доноров** показал, что после радиационного облучения происходит перераспределение связей, заключающееся в частичном распаде связей между всеми показателями постоянного потенциала (как измеренными при обследовании, так и сформированными для анализа). Аналогичный распад и перераспределение корреляционных связей между микроэлементами

и постоянным потенциалом в полушариях головного мозга у ускоренно стареющих мышей после радиационного воздействия мы наблюдали ранее в экспериментальном исследовании

Анализируя корреляционные связи только между монополярными показателями УПП, мы наблюдаем иное соотношение: количество достоверных ( $p < 0,001$ ) связей в группе доноров составляет только 50% от количества связей между этими же показателями в группе ликвидаторов. При этом в группе ликвидаторов наблюдается перераспределение связей: у доноров показатель УПП в правом полушарии (Td) связан только с потенциалом в центральной области (С), а в группе ликвидаторов – с потенциалами во всех остальных областях коры головного мозга. Такое перераспределение связей может быть результатом адаптивной реакции на повреждающее воздействие ионизирующей радиации и свидетельствовать о возрастании управляющей роли правого полушария при развитии пострадиационного стресса.

Анализ суммарного количества связей между всеми (зарегистрированными при обследовании и сформированными для анализа) показателями УПП показал, что число достоверных корреляционных связей в группе ликвидаторов на 30% меньше числа связей в группе доноров, что свидетельствует о частичном пострадиационном распаде связей между показателями медленной электрической активности головного мозга. Происходит перераспределение и распад связей как между локальными потенциалами (показателями активности мозга в различных областях), так и между разностями потенциалов – показателями межцентральных взаимодействий. Таким образом, радиационное поражение приводит к нарушению согласованности межцентральных взаимодействий в ЦНС.

Анализ структуры связей в исследуемых группах произведен с помощью индекса  $|Z|$  – усредненной мерой всех корреляционных связей в системе, оценкой степени согласованности изменений сравниваемых величин. На рис. 26 представлено значение индекса  $|Z|$ , характеризующего общее число связей между монополярными потенциалами, наиболее четко отражающими активность различных областей коры головного мозга. Как видно из рисунка, значение  $|Z|$  в группе ликвидаторов на 50% меньше, чем в группе доноров, что также свидетельствует о частичном распаде связей между показателями медленной электрической активности после радиационного поражения.

Уменьшение числа (или распад) достоверных корреляционных связей между показателями стационарной системы управления у людей, подвергшихся радиационному облучению, соответствует представлению о повреждающем действии ионизирующей радиации на ЦНС, следствием которого является нарушение пластических, энергетических и информационных составляющих. Увеличенное по сравнению с донорами количество корреляционных связей между монополярными потенциалами в группе ликвидаторов может

свидетельствовать об адаптационном синдроме и быть отражением мобилизации резервных систем организма у людей, не только переживших аварию на ЧАЭС, но и продолжающих в настоящее время активно работать. Вполне вероятно, что такая мобилизация резервов организма требует высоких энергозатрат, что отражается на снижении абсолютного значения маркера энергетического метаболизма мозга – уровня постоянного потенциала.

Итак, при исследовании нейрофизиологических паттернов как у людей, подвергшихся радиационному облучению в результате аварии на ЧАЭС, так и у здоровых доноров, было показано достоверное различие средних значений постоянного потенциала, зарегистрированного в разных областях мозга. Во всех отведениях, кроме центрального, показатели постоянного потенциала у ликвидаторов были ниже, чем у доноров, что свидетельствует о пострадиационном энергодефиците мозга. Анализ корреляционных связей между показателями УПП в разных отведениях выявил, что число достоверных связей между постоянными потенциалами у ликвидаторов на 30% меньше числа связей в группе доноров; это может свидетельствовать о нарушении межцентральных отношений и, соответственно, ухудшении процессов передачи информации в ЦНС в условиях пострадиационного энергодефицита мозга.

### **Заключение**

Итак, в результате проведенного исследования удалось ответить на заявленные во вступлении вопросы. ФМА – это многоуровневая иерархическая система, внутри которой предыдущий уровень рассматривается как механизм для последующего, более высоко расположенного уровня. Нейрофизиологические, биохимические, энергетические и поведенческие корреляты ФМА находятся между собой в динамическом взаимодействии, их возрастная динамика синхронизирована и взаимообусловлена, а структура связей внутри системы меняется в пространстве и времени. Именно система связей обеспечивает структуру ФМА, поддержание которой требует энергозатрат, меняющихся в процессе старения: энергозатраты максимальны в репродуктивный период, когда процесс выбора ассоциируется с выполнением генетической программы продолжения вида. ФМА – устойчивая система, она сохраняется и при старении, и при агрессивном радиационном воздействии, однако полушария стареют с разной скоростью и обладают разной чувствительностью к радиационному облучению, это различие обусловлено физиологической неоднозначностью полушарий: быстрее стареет субдоминантное полушарие, но чувствительность к облучению выше у доминантного. Если при старении ФМА сохраняется, немонотонно ослабевая с возрастом, то при радиационном воздействии она претерпевает инверсию.

При вовлеченности организма в стресс-реализующий патологический процесс ФМА принимает участие в модуляции иммунного ответа, закономерно изменяясь с развитием аутоиммунного заболевания. Характеризующий ФМА межполушарный нейрофизиологический градиент является значимым предиктором иммунного ответа и, соответственно, активности и стадии аутоиммунного процесса. При генерализованной аутоиммунной агрессии, распространяющейся в направлении от крови к ткани мозга, затрагиваются все компоненты, принимающие участие в генезе УПП. Иммунные комплексы повреждают стенки сосудов головного мозга, проницаемость мембран эндотелиальных клеток увеличивается, их потенциал уменьшается, процессы повреждения распространяются на глиальные элементы, а затем и на нейроны. Все эти явления происходят несинхронно в разных отделах головного мозга, что вначале приводит к увеличению разброса УПП. Однако при распространении повреждений и расширении очагов атрофии на значительные области головного мозга происходит уменьшение разброса УПП вследствие тотального повреждения мембран клеток нервной системы. Результатом развития этого драматического сценария становится эквипотенциализация коры мозга, дезинтеграция нервной и иммунной систем, потеря асимметричной организации и воцарение амбидекстрии в терминальной стадии заболевания.

При повреждающем радиационном воздействии ФМА сохраняется, но динамически изменяется вместе с изменением потенциала. Эти изменения сохраняются и в отдаленные сроки после облучения: спустя 12 лет после аварии на ЧАЭС функциональная межполушарная асимметрия ликвидаторов «помнит» о полученном в 1986 году радиационном поражении, демонстрируя пострадиационный энергодефицит, деструкцию межцентральных отношений и, соответственно, ухудшение процессов передачи информации в ЦНС.

Таким образом, все многообразие изменений ФМА и сопряженных с ними изменений иммуно-биохимического статуса организма в конечном итоге служит для оптимизации формирования адаптационного синдрома при стресс-реализующем патологическом процессе внешнего или внутреннего генеза. Отводя ЦНС традиционно ведущую роль в процессах управления, можно утверждать, что структурно-функциональная организация межполушарной асимметрии подчинена задаче мобилизации и оптимизации многоуровневого каскада адаптивных реакций, осуществляя управление формированием адаптационного синдрома в пространственно-временном континууме внешних и внутренних воздействий на организм как открытую систему.

### Подписи к рисункам

**Рис. 1.** Динамика уровня постоянного потенциала (а), гидроперекисей (б), Шиффовых оснований фосфолипидов (в) и липофусцина (г) в полушариях головного мозга крыс в процессе старения. Динамика коэффициента асимметрии поведения в Т-образном лабиринте (д).

**Рис.2.** Динамика структуры корреляционных связей в системе межполушарной асимметрии крыс. |Z|-индекс в молодом, зрелом и позднем возрасте.

**Рис. 3.** Динамика уровня постоянного потенциала в правом (а) и левом (б) полушариях. Динамика межполушарного нейрофизиологического градиента (асимметрии распределения постоянного потенциала) (в) и коэффициента моторной асимметрии (г).

**Рис.4.** Температурная динамика в правом (а) и левом (б) полушариях. Динамика межполушарного температурного градиента (температурной асимметрии) (в) и энергозатрат мозга (д) в онтогенезе.

**Рис. 5.** Сравнение содержания микроэлементов (кадмия, кобальта и меди) в группах левшей в правом (d) и левом (s) полушарии. На оси ординат отложены значения статистики Стьюдента. Пунктиром показан 5-процентный уровень значимости.

**Рис. 6.** Сравнение эмпирических функций распределения для содержания кадмия (А), марганца (Б) в левых полушариях правой (1) и левой (2). По оси абсцисс - концентрация, мкг/мл, по оси ординат - число случаев.

**Рис.7.** Гистограмма распределения показателей поведенческого, нейрофизиологического и биохимического уровней ( побежки в Т-образном лабиринте; УПП, мВ; ГП , нМоль/мг и ЛФ, отн.ед., соответственно) в полушариях головного мозга крыс с выраженной асимметрией поведения и потенциала. Доминантные полушария закрашены

**Рис.8.** Структура корреляционных связей в группах крыс с различной моторной асимметрией (А) и с различным распределением постоянного потенциала (Б).



**Рис.9.** Температура моторной области коры больших полушарий головного мозга крыс – правой, левой и амбидекстров. Группы сформированы по поведенческому (А) и по нейрофизиологическому (Б) критериям. d-правое полушарие; s-левое полушарие.

**Рис.10.** Температурная межполушарная асимметрия крыс-правой, левой и амбидекстров. Группы сформированы по поведенческому (А) и по нейрофизиологическому (Б) критериям.

**Рис.11.** Температурная межполушарная асимметрия крыс-правой, левой и амбидекстров, выраженная в калориях. Группы сформированы по поведенческому критерию.

**Рис.12. Структура корреляционных связей между температурой и постоянным потенциалом в группах крыс-правой, левой и амбидекстров. Группы сформированы по поведенческому (А) и нейрофизиологическому (Б) критериям. Размер точек соответствует ошибке среднего.**

**Рис.13** .Динамика уровня постоянного потенциала (вверху) и концентрации липофусцина (внизу) в правой полушарии головного мозга мышей при нормальном (1) и ускоренном (2) старении.

**Рис.14..** Динамика межполушарной разности потенциала (вверху) и межполушарной разности липофусцина (внизу) при нормальном (1) и ускоренном (2) старении.

**Рис. 15.** Изменение концентрации микроэлементов в правой полушарии головного мозга мышей при ускоренном старении (контроль – серого цвета, ускоренное старение – белого).

**Рис.16.** Количество корреляционных связей между микроэлементами в полушариях головного мозга мышей в возрасте 26 месяцев в контроле и при ускоренном радиационном старении.

**Рис. 17.** Расположение электродов при измерении уровня постоянного потенциала головного мозга. Референтный электрод расположен на запястье.

**Рис.18.** Распределение УПП в сагиттальной (F-C-O) и латеральной (Td-C-Ts) плоскостях; ф, мВ – величина постоянного потенциала головного мозга. Пояснения в тексте.

**Рис. 19.** Изменение коэффициента межполушарной асимметрии распределения постоянного потенциала в зависимости от активности СРЗ.

**Рис. 20.** Изменение межполушарной разности потенциалов (Td-Ts, мВ) на разных стадиях ревматических заболеваний. Н - контрольная группа.

**Рис.21.** Показатели стадии заболевания у больных с разным типом межполушарной асимметрии

**Рис.22.** Связь между измеренной межполушарной разностью потенциалов (Td-Ts)<sub>изм</sub>, мВ и значениями (Td-Ts)<sub>рассч</sub>, мВ, полученными при расчете линейной модели множественной регрессии (независимые переменные – биохимические и иммунологические показатели). Пунктирная линия соответствует 95% доверительному интервалу.

$$(Td-Ts)_{рассч} = 0,40 \text{ ЛДГ} - 1,5 \text{ Hb} + 0,56 \text{ Моч. к-та} - 0,75 \text{ ЩФ} - 0,46 \text{ } \gamma\text{-глобулин} + 0,19 \text{ IgA} - 0,23 \text{ СРБ} - 0,36 \text{ Лимфоциты} - 0,35 \text{ Креатинин}$$
$$R = 0,97; R^2=0,95$$

**Рис.23.** Структура корреляционных связей в группах с разными типами ФМА. Размер точек соответствует ошибке среднего.

**Рис.24.** Средние значения показателей постоянного потенциала у доноров (1) и ликвидаторов (2) аварии на ЧАЭС. \* отмечены достоверно различающиеся значения.

**Рис.25.** Средние значения локальных потенциалов у доноров (1) и ликвидаторов (2).

**Рис. 26.** Структура корреляционных связей между показателями локальных потенциалов у доноров (1) и ликвидаторов (2).

## Таблицы

**Таблица 1**

**Структура корреляционной связи в группах крыс с разным типом моторной асимметрии**

Тип моторной асимметрии	Индекс Z
Правши	-0.006 ± 0.008
Левши	+0.115± 0.009
Амбидекстры	+0.006 ± 0.008

**Таблица 2**

**Корреляционные связи между постоянным потенциалом и концентрацией липофусцина в коре больших полушарий головного мозга мышей в контрольной группе в возрасте 14 месяцев**

	ЛФs	ЛФ(d-s)
УППd	-0,76 p=0,01	0,70 p=0,021
УППs	Нет корреляции	0,64 p==0,044
УПП(d-s)	-0,78 p==0,008	Нет корреляции

**Таблица 3**

**Изменение моторной и нейрофизиологической асимметрии мышей в возрасте 26 месяцев до и после облучения**

	Контроль, возраст 26 месяцев.	Облучение, возраст 26 месяцев
Побежки в Т-образном лабиринте	5±0,4	2,8±0,3
УППd, мВ	7,1±1,0	-8,07±1,05
УППs, мВ	7,7±1,1	-5,5±1,03
УПП(d-s) ,мВ	-0,26±0,6	-2,5±0,4

**Таблица 4****Параметры крови, определенные у каждого больного**

Клинические	Нв, СОЭ, лейкоциты, лимфоциты, эритроциты, моноциты, сегментоядерные клетки, нейтрофилы
Биохимические	Серомукоид, $\beta$ -ЛП, ОБ, $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\beta$ , $\gamma$ -глобулины, альбумин, АлАТ, АсАТ, КФК, ЩФ, ЛДГ, К <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота.
Иммунологические	СРБ, ЦИК, IgA, IgM, IgG

Таблица 5

**Результаты множественной регрессии параметров УПП по иммунологическим и биохимическим показателям**

№	Параметр УПП	Иммунологические и биохимические показатели (в порядке вхождения в модель)	R	R <sup>2</sup>
1	F	IgA (0,48), общий белок (0,40)	0,72	0,51
2	C	IgA(0,57), β-ЛП(-0,63), глюкоза (-0,52), IgG (0,35)	0,85	0,73
3	(F-Td)	IgA(0,50), р. Ваалер-Роозе (-0,42), Hb(0,39)	0,73	0,54
4	(F-Ts)	IgA (0,63), лимфоциты (-0,44)	0,76	0,57
5	(C-Td)	р.Ваалер-Роозе (-0,50), моноциты (-0,34), мочева кислота (-0,40), КФК (0,47), СОЭ (-0,59), альбумин (-0,54), креатинин (-0,32), латекс-тест (-0,27)	0,97	0,95
6	(C-Ts)	Латекс-тест (-0,50), IgA (0,47), глюкоза (0,51), ЛДГ (0,65), натрий (-0,43)	0,88	0,78
7	(O-Td)	Эритроциты (0,68), р.Ваалер-Роозе (0,66), IgM (0,69), АЛТ (0,34), лимфоциты (-0,38)	0,88	0,78
8	(O-Ts)	Лимфоциты (-0,85), IgM (0,91), КФК (0,38), эритроциты (0,22)	0,94	0,88
9	(Td-Ts)	ЛДГ (0,40), Hb (-1,5), мочева кислота (0,56), ЩФ (-0,75), у-глобулин (-0,46), IgA (0,19), СРБ (-0,23), лимфоциты (-0,36), креатинин (-0,35)	0,97	0,95
10	MEAN	Общий белок (0,53), ЛДГ (-0,40), креатинин (0,38)	0,75	0,56
11	(Td- MEAN)	р.Ваалер-Роозе (0,88), эритроциты (-0,62), IgM (-0,50), мочева кислота (0,36)	0,85	0,71
12	(Ts-MEAN)	IgA (-0,46), лимфоциты (0,37), ЛДГ (-0,54), р.Ваалер-Роозе (0,46), IgM (-0,41), лейкоциты (-0,28)	0,90	0,81
13	(M-FCTd)	β-ЛП (-0,50), ЩФ (0,77), ЛДГ (0,34), моноциты (-0,42), альбумин (-0,42)	0,87	0,77
14	HI-SQUAR	Hb (0,41), КФК (-0,55), СРБ (-0,32), ЛДГ (-0,33), калий (0,54), α <sub>2</sub> -глобулин (-0,41), IgM (-0,38)	0,98	0,96
15	DISP-C	Альбумин (0,68), β-ЛП (0,71), СРБ (0,53), серомукоид (-0,46), α <sub>1</sub> -глобулин (0,40)	0,91	0,83
16	DISP-MEAN	Альбумин (0,32), латекс-тест (0,84), глюкоза (0,64), моноциты (-0,61), тромбоциты (0,46), КФК (-0,34)	0,94	0,88

Примечание. R – коэффициент множественной линейной корреляции, значение F-включения для всех расчетов равна 4, кроме (C-Ts) и (Td-Ts), для которых F=3. В скобках указано значение стандартизованного коэффициента регрессии.

**Таблица 6****Средние значения компонентов комплекента и УПП в группах больных РА и СКВ**

Сравниваемый параметр	РА	СКВ
C1q	5,94±0,02	5,28±0,04
C2	4,7±0,03	4,18±0,05
C5	5,72±	5,03±0,03
УППd, мВ	12,8±0,09	8,8±0,19
УППs, мВ	13,77±0,03	8,44±0,07

**Таблица 7****Встречаемость достоверно различающихся дисперсий компонентов комплекента и параметров УПП у больных РА и СКВ (критерий F, p<0,05)**

Компоненты комплекента	Заболевание с большей дисперсией параметров	Параметры УПП	Заболевание с большей дисперсией параметров
C1	СКВ	F	СКВ
C1q	СКВ	C	СКВ
C2	СКВ	Ts	СКВ
C3	СКВ	F-O	СКВ
C4	СКВ	C-O	СКВ
C5	СКВ	O-Td	СКВ
CH50	СКВ	O-Ts	СКВ
		Td-Ts	РА
		Среднее	СКВ
		O-Среднее	СКВ

Таблица 8

## Значение индекса Z в группах больных СКВ и РА

Индекс	Ревматоидный артрит			Системная красная волчанка		
	Общая группа	Подгруппа компонентов комплемента	Подгруппа параметров УПП	Общая группа	Подгруппа компонентов комплемента	Подгруппа Параметров УПП
Z	0,0153	0,383	0,039	0,414	0,574	0,140
IZI		0,507			0,634	
+Z		0,617	0,498		0,750	0,667
-Z	-0,349	-0,247		-0,251	-0,155	

Таблица 9

## Полушарное доминирование в норме и на разных стадиях системных ревматических заболеваний

Стадия заболевания СРЗ	Тип межполушарной асимметрии		
	Левополушарное доминирование	Правополушарное доминиравание	Симметризация полушарий (амбидекстрия)
Норма	85	5	6
0	2	0	0
1	25	2	0
2	17	14	3
3	5	31	26
4	0	0	21

Примечание: цифры в таблице обозначают количество пациентов с ярко выраженным тем или иным типом ФМА (из числа всех обследованных).

**Таблица 10**

**Среднее значение биохимических показателей у больных СРЗ с разными типами функциональной асимметрии**

Биохимические характеристики	Правши	Левши	Амбидекстры
Альфа(2)-глобулины	<b>8.2±0.38</b>	7.4±0.33	<b>9.06±0.46</b>
Лактат дегидрогеназа	<b>290.7±11.9</b>	<b>438.08±60.7</b>	324.07±15.3

В таблице указаны средние арифметические значения параметров и ошибки среднего. Выделены значения, имеющие достоверные различия ( $p < 0,05$ ) в пределах строки.



**Таблица 11****Встречаемость различий дисперсий иммунно - биохимических показателей в группах правой, левой и амбидекстров.**

Буквами обозначены группы с достоверно ( $p < 0,01$ , критерий F) большей дисперсией для каждой сравниваемой пары.

№	Показатель	Сравниваемые группы		
		Правши – Левши	Левши – Амбидекстры	Правши- Амбидекстры
1	Лимфоциты		А	А
2	Моноциты	Л	Л	
3	СЯ-клетки			А
4	Латекс-тест	Л	Л	
5	Тест реакции Ваалер-Розе		А	А
6	IG A		А	
7	IG M		А	А
8	IG G	Л	Л	
9	Общий белок	Л		А
10	Альбумин	П	А	А
11	Альбумин/Глобулин		А	
12	АЛАТ	Л	Л	А
13	АСАТ	Л		А
14	КФК	Л		А
15	ФЩ			П
16	ЛДГ	Л	Л	
17	Мочевина	Л	Л	
18	Мочевая кислота		Л	
19	Калий	Л		
20	Креатинин	Л	Л	П

П, Л, А - правши, левши, амбидекстры, соответственно.

СЯ-клетки – сегментоядерные клетки, IG A – иммуноглобулин А, IG G – иммуноглобулин G, IG M – иммуноглобулин М, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ФЩ – щелочная фосфатаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Таблица 12

Средние значения показателей постоянного потенциала коры головного мозга у доноров и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Параметры постоянных потенциалов	Доноры	Ликвидаторы
F	4.03 ±1.40	3.08±1.37
C	7.85±1.06*	9.44±1.56*
O	4.67±2.15	3.12±1.54
Td	5.45±1.09*	2.00±1.11*
Ts	6.12±1.80	4.67±1.82
F-C	-3.82±1.22*	-6.36±1.02*
F-O	-0.64±1.01	-0.04±0.14
F-Td	-1.42±1.54	1.08±1.27
F-Ts	-2.09±1.42	-1.58±1.53
C-O	3.18±1.62*	6.32±1.01*
C-Td	2.40±0.99*	7.44±1.14*
C-Ts	1.73±1.12*	4.78±1.16*
O-Td	-0.78±2.12	1.12±1.07
O-Ts	-1.45±1.22	-1.54±1.26
Td-Ts	-0.67±0.55*	-2.66±1.05*
Summa	28.12±6.22	22.32±7.01
Mean	5.62±1.24	4.46±1.41
F-Mean	-1.59±1.02	-1.38±0.73
C-Mean	2.23±0.64*	4.98±0.60*
O-Mean	-0.95±1.24	-1.34±0.53
Td-Mean	-0.18±1.06*	-2.46±0.18*
Ts-Mean	0.49±0.73*	0.20±0.19*

\* отмечены достоверно различающиеся значения ( $p < 0,05$ )

## Литература

1. Age pigments / Ed. by *R.S. Sohal*. North Holland: Elsevier, Amsterdam: Biomedical Press, N.Y.: Oxford, 1981. 394 p.
2. *Barneod P., Van der Loos H.* Direction of handedness linked to hereditary asymmetry of a sensory system // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1993. V. 90. № 8. P. 3246.
3. *Betancur C., Neveu, P.J., Vitiello S., LeMoal M.* Natural killer cell activity is associated with brain asymmetry in male mice // *Brain Behav. Immunol.* 1991. V. 5. P. 162.
4. *Betancur C., Sandi C., Vitiello S. et al.* Activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice selected for left- or right-handedness // *Brain Res.* 1992. V. 589. P. 302.
5. *Biswas S., Poddar M.K* Effect of short- and long-term exposure to low environmental temperature on brain regional GABA metabolism // *Neurochem Res.* - 1990. - V. 15. - N8. - P. 815-820.
6. *Bjorkerud S.* Isolated lipofuscin granules a survey of a new field. // *Advances Gerontol. Res.*- 1964.- V. 1.- P. 257.
7. *Black M.S., Thomas M.B., Browner R.F.* Determination of metal chelates by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and application to biological materials // *Anal. Chem.* 1981. V. 53. № 14. P. 2224.
8. *Bradbury M.* The concept of a Blood - Brain Barrier-N-Y-1983.- 479 P.
9. *Bures J., Buresova O., Krivanek J.* The Mechanism and Application of Leao Spreading Depression of Elec-troencephalographic Activity. Prague: Acad. Press, 1974.
10. *Busto R, Dietrich W.D., Glob. us M.Y. et al.* Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab*-1987-V. 7-№ 6-P. 729-738. - 1990. - V. 15. - N8. - P. 815 - 820.
11. *Busto R.,Dietrich W.D., Globus M.Y. et al.* Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extentt ofischemic neuronal injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*-1987-V. 7.-№ 6-P. 729-738.
12. *Cain D.P., Hargreaves E.L., Boon F.* Brain temperature- and behavior-related changes in the dentate gyms field potential during sleep, cold water immersion, radiant heating, and urethane anesthesia // *Brain Res.*- 1994-V. 658.-N 1-2-P. 135-144.
13. *Caparelli -Draquer E.M., Schmidt S.L.* Absence of population cerebral asymmetries in mice with callosal defects induced by prenatal gamma irradiation // *Braz. J. Med. Biol. Res.* - 1991. -V. 24. -P. 1233 - 1238.
14. *Cockerman L.G., Cerveny T.J., Hampton J.D.* Postradiation regional cerebral blood flow in primates // *Aviat. Space a nd Environ. Med.* - 1986. - V. 57, N 6. -P. -578 - 582.

15. *Collins R.L.* On the inheritance of direction and degree of asymmetry. In: Cerebral lateralization in nonhuman species. Ed. Glick S.D. N.Y.: Acad.Press; 1985. P.41.
16. *Collins R.L.* On the inheritance of handedness. I. Laterality in inbred mice // *J. Hered.* 1968. V. 59. № 1. P. 9.
17. *Collins R.L.* Reimpressed selective breeding for lateralization of handedness in mice // *Brain Res.* 1991. V. 564. № 2. P. 194.
18. *Collins R* When left-handed mice live in right-handed worlds//*Science.* 1975 V.187 №4172 P.181.
19. *Cenravec J.* Interaction of the cerebral hemispheres in relation to their functional asymmetry // *Bratislav. Lek Listy.* - 1991 - V. 92. - P. 515 - 520.
20. *De la Torre J.C., Nelson N., Sutherland R.J., Pappas B.A.* Reversal of ischemic-induced chronic memory a free radical scavenger-glycolytic intermediate combination // *Brain Res .-* 1998—V. 777, N 1-P. 285-288.
21. *Denenberg V.* Evolution proposes and ontogeny disposes // *Brain Lang.* 2000. V. 73. № 2. P. 274.
22. *Denenberg V.H.* Hemispheric laterality in animals and the effects of early experience // *Behav. Brain Sci.* 1981. V. 4. № 1. P. 1.
23. *Denenberg V., Mobraaten L., Sherman G. et al.* Effects of autoimmune uterine/maternal environment on cortical ectopias, behavior and autoimmunity//*Brain Res.* 1991a.V.563. №1. P. 114.
24. *Denenberg V.H., Sherman G.F., Morrison L. et al.* Behavior, ectopias and immunity in BD/DB reciprocal crosses // *Brain Res.* 1992. V. 571. № 2. P. 323.
25. *Denenberg V.H., Sherman G.F., Schrott L.M. et al.* Spatial learning, discrimination learning, paw preference and neocortical ectopias in two autoimmune strains of mice // *Brain Res.*1991b. V. 562. № 1. P. 98.
26. *Fokin V.F., Ponomareva N. V., Klimenko L.L.* Dynamiks of catabolic processes in the human brain and development of psychopathologic reactions in aging and degenerative diseases // *Behavioural Pharmacology.-*1995.-Vol. 6, Suppl. 1.-P. 54-55.
27. *Geschwind N., Behan P.* Hormones,handedness and immunity // *Immunol. Today.-* 1984. – V. 5, №7.– P.190-191.
28. *Glick S.D., Jerussi T.P., Zimmerberg B.* Behavioral and neuropharmacological correlates of nigrostriatal asymmetry in rats. In: *Lateralization in the Nervous System.* Eds. Harnad S., Doty R.W., Goldstein L. et al. 1977. N.Y.: Acad.Press. P.213.
29. *Gumming G.M.* The copper and iron cotent of brain and liver in the normal and hepato-lenticular degeneration // *Brain.* 1948. V. 71. №1-4. P. 109.

30. *Gumnit R* DS shifts accompanying seizure activity // Handbook of Amsterdam, Elsevier.-1974a:-V.10, part. A.-P. 66-76..
31. *Gumnit R*. Field potentials in partial seizures.-A reappraisal // Origin of fields potentials: Intern Symposium, Muenster, Germany.-Stuttgart.-1979-P. 183-194.
32. *Hodgkin A.L.* The conduction of the nervous impulse // Liverpool: Univ. Press.-1964.
33. *Lapina I.A., Iachnikov I.K., Shabanov P.D., Filipovich A.I.* // Characteristics of the ultraslow activity and temperature of the brain as affected by neurotropic substances // Farmakol. Toksikol. -1984.-V.47, N 4.-P. 18-21.
34. *Laptook A.R., Corbett R.J., Sterett R., Garsia D., et al.* Quantitative relationship between brain temperature and enere utilization rate measured in vivo using 31P and 1H magnetic resonance Spectroscopy // *Pediatr. Res.*-1995.-V. 38.-№ 6.-P.919-925.
35. *Law S.K.A., Reid K.B.V.* Complement. Washington DC: IRL Press. Oxford, 1988. 73 p.
36. *Lehmenkuhler A.* Interrelationships between DC potentials, potassium activity,p02 and pC02 in the cerebral cortex of the rat // Origin of fields potentials: Intern. Symposmm, Muenster Germany-Stuttgart-1979-P.49-50.
37. *Mayevsky A., Doron A., Manot T., Meilin S., Zarchin n., Quaknini G.E.* Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring // *Brain Research* -1996- Vol. 740, N 1-2. - P. 268 – 274.
38. *McFarland W.L., Levin S.* Electroencephalographic responses to 2500 rads of whole-body gamma-neutron radiation in the monkey *Macaca mulatta* // *Radiat. Res.* -1974.-V. 58, N1.-P.60-73.
39. *Nandy K.* Centrophenoxine: effects on aging mammalian brain. // *J. Amer. Geriat.* 1978. V. 26. P. 74-81.
40. *Nakagawa N.* Studies on changes in trace elements of the brain related to aging. // *Hokkaido Igaku Zasshi.* – 1998. V.73. I. 2. P. 181-199.
41. *Neveu P.* Asymmetrical brain modulation of the immune response // *Brain Res.* 1991. V. 17. № 1. P. 101.
42. *Neveu P.J., Barneod P., Vitiello S., LeMoal M.* Brain modulation of the immune system: association between lymphocyte responsiveness and paw preference in mice // *Brain Res.* 1988. V. 457. № 2. P. 392.
43. *Neveu P.J., Betancur C., Barneod P. et al.* Functional brain asymmetry and murine systemic lupus erythematosus // *Brain Res.* 1989. V. 498. № 1. P. 159.
44. *Palm R., Wahlstrom G., Hallmans G.* Age related changes in weight and the concentrations of zinc and cooper in the brain of the adult rat // *Lab Anim.* – 1990. – V.24, Is. 3. – P. 240-5.

45. *Pausescu E., Paun C., Teodosiu T.* Efecte ale expunerii la radiatii ionizante asupra ultrastructurii si metabolismului creierului de mamifere // *Rev. Sanit. Milit.* -1974.- N4.- P.325 -334.
46. *Quinn P., Wales R.G.* Adenosine triphosphate content of preimplantant mouse embryos // *J. Reprod. Fertil.* - 1971. -V. 25. -N 1/2. -P. 133-135.
47. *Rabe L.S., Buck S.R., Moreno L., Burks T.F., Dafhy N.* Neurophysiological and thermoregulatory effects of capsaicin // *Brain Res. Bull.* - 1980. - V. 5-6. - P. 755 - 758.
48. *Rajan K.S.* Distribution of metal ions in the subcellular fractions of several rat brain areas // *Life Sci.* -1976.- V. 18. № 4. -P.423.
49. *Roy D., Pathak D. N., Singh R.* Effect of centrophenoxine on the antioxidative enzymes in various regions of the aging rat brain. // *Exper. Gerontology.* -1983.- V. 18, № 3.- P. 185-187.
50. *Sandstead H.H.* A brief history of the influence of trace elements on brain function // *Am. J. Clin Nutr.* - 1986.- V.43, Is. 2.- P.293-298
51. *Semenova N.A., Yushmanov V.E., Konradov A.A.* P NMR *In Vivo* Study of Rat Brain Metabolism after Frontal Cortex Injury. A Method Based on Convolutional Correlation Matrices of the Spectral Data // *NMR in Biomedicine.* -1994.-V. 8.-P. 164-170.
52. *Siesjo B.K.* Brain energy metabolism // *Chicester (N. Y.): Wiley.*-1978.-607 P.
53. *Somjen G.G., Rosenthal M.* Evoked sustained potentials and oxidation of intramitochondrial enzymes in normal and in pathological states // *Origin of fields potentials: Intern. Symposium, Muenster, Germany.*-Stuttgart.-1979.-P. 164-174.
54. *Takeda, A., Akiyama, T., Sawashita, J., Okada, S.* Brain uptake of trace metals, zinc and manganese, in rats // *Brain Res.* - V. 640, I. 1-2, P. 341-344.
55. *Talan M.I., Engel B.T.* Temporal Decrease of Body Temperature in Middle-aged C57BL/6J Mice // *J. of Gerontol.*-1986-V. 41, N 1-P. 8-12.
56. *Tomita-Gotoh S., Hayashida Y.* Scalp-recorded direct current potential shifts induced by hypocapnia and hypercapnia in humans. // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* - 1996. - Jul. 99:90 - 7.
57. *Van Bel F., Shadid M., Dorrepaal C.A, Fontijn J. and all.* Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity // *Pediatrics.*-1998.-N101 -P. 185-193
58. *Yasumasu I., Asami K., Shoger R.L., Fujiwara A.* Glycolysis of sea urchin eggs Rate-limiting steps and activation at fertilization // *Exp. Cell. Res.* - 1973. - V. 80. - N2. - P.361 - 371.

59. *Абрамов В.В.* Интеграция иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука, 1991. С. 167.
60. *Абрамов В.В., Абрамова Т.Я.* Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. Новосибирск: Наука, 1996. С. 97.
61. *Адрианов О.С.* О принципах организации интегративной деятельности мозга.- М.: Медицина, 1976.-279 с.
62. *Анисимов В.Н.* Солнечные часы старения // Природа.- 1995.- № 10.- С. 3 - 12.
63. *Афифи А., Эйзен С.* Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. М.: Мир. 1982. 488 с.
64. *Бабенко Г.А.* Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине. Киев. 1965.
65. *Барабой В.А., Брехман И.И., Глотин В.Г., Кудряшов Ю.Б.* Перекисное окисление и стресс. - Санкт- Петербург: Наука. - 1992. -148 с.
66. *Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М.* Перекисное окисление и радиация. - Киев: Наукова думка. - 1991. - 256 с.
67. *Бианки В.Л.* Асимметрия мозга животных. Л.: Наука, 1985, 295 с.
68. *Бианки В.Л.* Механизмы парного мозга - Л.: Наука, 1989.- 264с.
69. Биохимия мозга. Под ред *И.П. Ашмарина.* –С-Пб. 1999. 325 с.
70. *Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А.* Функциональная асимметрия человека. - М.: Медицина. -1981.-288 с.
71. *Бурлакова Е.Б.* Роль липидов в процессе передачи информации в клетке. В кн.: Биохимия липидов. М.: Наука. 1981. С.23-34.
72. *Вартанян Г.А., Клементьев Б.И.* Химическая симметрия и асимметрия мозга. Л.: Наука, 1991. 150 С.
73. *Владимиров Г.Е.* Функциональная биохимия мозга. М. 1954.
74. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В. и др.* Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Биофизика.- 1991.- Т. 29.-С. 1-252.
75. *Войнар А.О., Русанов А.К.* Химическая топография микроэлементов в головном мозгу человека по данным спектрального анализа // Биохимия. 1949. № 2. С. 42.
76. *Гаркави Л.Х., Квакша Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1990. С. 222.
77. *Давыдов Б.И., Ушаков И. Б., Федоров В.П.* Радиационное поражение головного мозга. - М.: Энергоатомиздат. - 1991. - 240 с.
78. *Дельва В.А.* Содержание и топография некоторых микроэлементов в головном мозгу человека в норме и патологии. Автореф. дисс.... док. мед. наук. Киев. 1965.

79. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты М: Мир. ТТ 1, 2, 3 1982.
80. Дильман В.М. Четыре модели медицины. М., 1987.
81. Дудел Дж., Рюэтт И., Шмидт Р., Янг В. Физиология человека. М.: Мир, 1985. Т.1. С.228.
82. Зотин А.И., Зотина Р.С. Феноменологическая теория развития, роста и старения организма.- М.: Наука, 1993.- 363 с.
83. Иванов К.П. Биоэнергетика и температурный гомеостазис. - Л.: Наука. - 1972 - 171с.
84. Илюхина В.А., Заболотских И.В. Энергодефицитные состояния здорового и больного человека. - С - Пб.: Наука, 1993. - 192 с.
85. Ионизирующее излучение: источники и биологические эффекты. Нью-Йорк: ООН. 1982. 779 с.
86. Карнаухов В.Н. Функции каротиноидов в клетках животных. М.: Наука, 1973. 104 с.
87. Клименко Л.Л. Динамика показателей энергетического метаболизма коры больших полушарий головного мозга в позднем онтогенезе крыс. // Известия АН. Сер. Биол. – 2001. – №2. – С. 213-219.
88. Клименко Л.Л. Многоуровневая организация функциональной межполушарной моторной асимметрии // Биофизика. 1987. Т. 32. В. 4. С. 696.
89. Клименко Л.Л. Температурная асимметрия больших полушарий головного мозга крыс. // Известия АН. Сер. Биол. – 2000. – №6. – С. 721-727.
90. Клименко Л.Л. Фокин В.Ф., Деев А.И., Конрадов А.А. Динамика корреляционных связей между уровнями системы межполушарной асимметрии при старении крыс // Цитология-1994.-Т. 36, № 7.-С. 738.
91. Клименко Л.Л., Грызунов Ю.А., Кудряшова Л.П., Турна А.А., Матвеев Г.Н., Протасова О.В., Максимова И.А., Комарова М.Н., Фокин В.Ф. Активность аутоиммунного процесса при системных ревматических заболеваниях и распределение постоянного потенциала головного мозга // Биофизика.– 1999 – Т. 44, вып. 2.– С. 368-371.
92. Клименко Л.Л., Грызунов Ю.А., Кудряшова Л.П., Турна А.А., Матвеев Г.Н., Протасова О.В., Максимова И.А., Комарова М.Н., Фокин В.Ф. Постоянные потенциалы головного мозга как нейрофизиологические маркеры аутоиммунного процесса // Биофизика.– 1999.- Т. 44, вып. 2.– С. 372-377.
93. Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Конрадов А.А., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А. Синхронизация изменений уровня постоянного потенциала и концентрации продуктов перекисного окисления липидов головного мозга в онтогенезе у крыс.// Биофизика. – 1999. – Т.44, вып. 3. – С. 540-544.



94. *Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Конрадов А.А., Фокин В.Ф.* Системная организация функциональной межполушарной асимметрии. Зеркало асимметрии. // *Биофизика.* – 1999. – Т.44, вып. 5. – С. 916-920.
95. *Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Фокин В.Ф.* Системная организация функциональной межполушарной асимметрии и ее изменение в позднем онтогенезе крыс.// *Успехи геронтологии.* – 1998. – выпуск 2. – С. 82-89.
96. *Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А.* Динамика функциональной межполушарной асимметрии и половой диморфизм в онтогенезе у крыс. // *Биофизика.* – 1999. – Т.44, вып. 5. – С. 921-922.
97. *Клименко Л., Деев А., Протасова О., Фокин В., Пирузян Л.* Асимметрия старения больших полушарий головного мозга крыс.//*Биофизика.*– 1998 – Т. 43. – Вып. 6.– С. 1063-1065.
98. *Клименко Л.Л., Деев А.И., Фокин В.Ф.* Корреляция содержания флуоресцирующих пигментов старения в гомогенатах коры мозга крыс с уровнем постоянного потенциала мозга в позднем онтогенезе // *Биофизика.*- 1987.-№ 4.-С.691-692.
99. *Клименко Л.Л., Козлов Л.В., Кудряшова Л.П., Протасова О.В., Максимова И.А., Комарова М.Н., Конрадов А.А., Турна А.А., Союстова Е.Л., Матвеев Г.Н., Фокин В.Ф.* Физические критерии патологических процессов. III. Структура корреляционной связи уровня постоянных потенциалов головного мозга с белками сывороточного комплемента при ревматических заболеваниях // *Биофизика.*– 1999.- Т. 44, вып.1.– С. 128-131.
100. *Клименко Л.Л., Коломина Л.Н., Фокин В.Ф.* Связь параметров перекисного окисления липидов с уровнем постоянного потенциала головного мозга крыс // *Биофизика.*- 1987.-№4.-С.689-690.
101. *Клименко Л.Л., Кудряшова Л.П., Протасова О.В., Максимова И.А., Комарова М.Н., Конрадов А.А., Матвеев Г.Н., Фокин В.Ф.* Физические критерии патологических процессов. I. Изменение асимметрии функциональной межполушарной на разных стадиях ревматических заболеваний // *Биофизика.*– 1999.- Т. 44, вып.3.– С. 537-539.
102. *Клименко Л.Л., Кудряшова Л.П., Протасова О.В., Максимова И.А., Комарова М.Н., Союстова Е.Л., Турна А.А., Матвеев Г.Н., Фокин В.Ф.* Физические критерии патологических процессов. II. Модулирующая роль функциональной межполушарной асимметрии в формировании иммунного ответа при ревматических заболеваниях // *Биофизика.*– 1998.- Т. 43, вып.6.– С. 1066-1070.
103. *Клименко Л.Л., Обухова Л.К., Деев А.И., Протасова О.В., Комарова М.Н., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А.* Нейрофизиологические и биохимические паттерны

- функциональной межполушарной асимметрии мышей при нормальном и ускоренном старении. // Клиническая геронтология. – Т.7.– №5-6. С. 30-34.
104. *Клименко Л.Л., Протасова О. В., Конрадов А. А., Фокин В.Ф. и др.* Микроэлементы в нейрофизиологических механизмах формирования межполушарной асимметрии // Известия РАН. Сер. биологическая. -1995.-№ 4.-С. 422-429.
105. *Клименко Л.Л., Протасова О.В, Обухова Л.К., Комарова М.Н., Пирузян Л.А.* Динамика уровня постоянного потенциала и микроэлементов в полушариях головного мозга мышей при нормальном и ускоренном старении. // Клиническая геронтология. – Т.7.– №7. С. 23-28.
106. *Клименко Л.Л., Протасова О.В., Конрадов А.А, Фокин В.Ф. Пирузян Л.А.* Микроэлементы в нейрофизиологических механизмах формирования межполушарной асимметрии // Известия РАН. Сер. биологическая. -1995.-№ 4.-С. 422-429.
107. *Клименко Л.Л., Протасова О.В., Максимова И.А., Турна А.А., Матвеев Г.Н., Союстова Е.Л., Комарова М.Н., Фокин В.Ф.* Особенности медленной электрической активности головного мозга у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Известия РАН, сер. Биол. – 1999. – №3. – С. 337-342.
108. *Клименко Л.Л., Фокин В.Ф., Деев А.И., Конрадов А.А.* Динамика корреляционных связей между уровнями системы межполушарной асимметрии при старении крыс // Цитология-1994.-Т. 36, № 7.-С. 738.
109. *Козлов Л.В., Агеев В.П., Сизой М.Н., Мельник Е.И., Дедов И.И., Шамхалова М.Ш., Абугова И.А.* Инсулинзависимая активность комплемента в сыворотке больных сахарным диабетом. // Клиническая медицина. – 1991. – №3. – С.60-64.
110. *Козлов Л.В., Вавилова Л.М., Голосова Т.В.* Микрометод определения факторов комплемента. // Иммунология. –1985. – №3. – С. 66-68.
111. *Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В.* Биохимические исследования в клинике. М.: Медицина. 1981. 406 с.
112. *Кормейн Р.Х., Асгар С.С.* Иммунология и болезни кожи. М.: Медицина, 1983. 254 с.
113. *Королева В.И., Горелова Н.А., Виноградова Л.В.* Депрессия Лео в структурах головного мозга. - М.: Наука. - 1993. - 143 с.
114. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Ковалевская А.Л., Лемешко В.В., Вихерт А.М.* Возрастные изменения глутатион-трансферазной и глутатион-пероксидазной активности цитозоля печени крыс. // ДАН. – 1981. Т.261, №6. –С. 1467.
115. *Лемешко В.В., Калиман П.А., Белостоцкая Л.И.* Липофусцин при развитии и старении организма. // Биофизика. –1982.– Т. 27, вып. 4.– С. 733-734.

116. *Леутин В.П., Николаева Е.И.* Психофизиологические механизмы адаптации и функциональная асимметрия мозга. Новосибирск: наука. 1988. 192 с.
117. *Нагорный А.В., Никитин В.М., Буланкин И.Н.* Проблемы старения и долголетия.- М.: Медгиз, 1963.-755 с.
118. *Насонова В.А, Соловьев С.К, Иванова М.* Клиническая ревматология. М.М Медицина. 1989.
119. *Ноздрюхина Л.Р.* Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука. 1977. 183 с.
120. *Обухова Л.К, Эмануэль Н.М.* Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов. // Успехи химии. –1983.– Т. 52, № 3. –С. 353-372.
121. *Обухова Л.К.* Свободнорадикальные механизмы старения в биологической эволюции // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии- 1986.- Т. 5.- С. 36-68.
122. *Обухова Л.К., Клименко Л.Л., Соловьева А. С.* Изменение функциональной моторной асимметрии при старении и после облучения // Известия РАН. Сер. биологическая.-1997.-№ 3.-С. 315-319.
123. *Пасечник В.И., Кузнецова Г.Д.* Оценка теплопродукции, вызываемой волной распространяющейся депрессии // Биофизика.-1987.- Т. 32, № 1.-С. 145-149.
124. *Д. Пельц, Ф. Эндрюс* Ученые в организациях. Об оптимальных условиях для исследований и разработок. М.: Прогресс, 1973. 471 с.
125. *Потапенко А.И., Обухова Л.К.* Дефекты вторичной структуры ДНК, опознаваемые нуклеазой S1, и их возможная роль в старении соматических клеток млекопитающих. // Известия Ран. Сер. Биол.– 1992. – №6.- С. 940
126. *Протасова О.В., Максимова И.А., Клименко Л.Л., Турна А.А., Конрадов А.А.* Отдаленные последствия действия облучения при ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы на концентрацию макро- и микроэлементов в сыворотке крови человека. // Известия АН. Сер биол. – 1997. – №5. – С. 592-595.
127. *Рабек Я.* Экспериментальные методы в фотохимии и фотофизике. М.: Мир, 1985 С.799-801.
128. *Радзинская Л.И., Никольская И.С.* Энергетика развития тутового шелкопряда. Дыхание и уровень АТФ в зародышевом развитии // Онтогенез. - 1972. - Т. 3, № 6. - С. 602 -608.
129. *Райцес В.С.* Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. Л. 1981. С. 149.
130. *Рева А.Д.* Ионизирующее излучение и нейрохимия. М.: Атомиздат, 1974. 274 с.

131. *Рунион Р.* Справочник по непараметрической статистике: англ. - М.: Финансы и статистика, 1982 - 197 с.
132. *Селье Г.* Очерки об адаптации. М.: Медгиз. 1960. 251 с.
133. *Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М.* Диффузные болезни соединительной ткани. М. Медицина, 1994. 541 с.
134. Справочник по ревматологии. Под ред. *В.А. Насоновой*. М.: Медицина, 1978. 256 с.
135. *Спрингер С., Дейч Г.* Левый мозг, правый мозг: англ.- М.: Мир, 1983.- 256 с.
136. Старение мозга / Под ред. *В.В. Фролькиса*. Л.: Наука, 1991. 276 с.
137. *Ушаков И.Б., Карпов В.Н.* Изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера при комбинированном воздействии  $\gamma$  -облучения и измененной газовой среды // Радиобиология. - 1987. - Т. 33, В. 2 - С. 839-841.
138. *Фокин В.Ф.* Центральнo - периферическая организация функциональной моторной асимметрии: Дис. д-ра биол. наук: 03.00.13 М., 1982. 460 с.
139. *Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Андросова Л.В., Секирина Т.П.* Нейроимунные отношения при нормальном старении и деменциях Альцгеймеровского типа // Вестник РАМН.- 1996.- №3 - 4.- С. 32 - 39.
140. *Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Букатина Е.Е.* Уровень постоянного потенциала головного мозга человека в молодом, зрелом и старческом возрасте // Патол. физиол. и экспер. терапия,-1986.- №6.-С.-72-74.
141. *Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Гаврилова С.И.* Энергетический аспект деятельности головного мозга при нормальном старении и болезни Адьцгеймера // Вестник РАМН.- 1994.-№ 1.-С. 39-42.
142. *Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Орлов О.Н. и др.* Связь электрических реакций головного мозга с процессами перекисного окисления липидов при патологическом старении // Бюлл. экспер. биологии.-1989.- № 6.- С.682-684.
143. *Черноситов А. В.* Неспецифическая резистентность к экстремальным воздействиям в зависимости от характера функциональных межполушарных отношений: Дис .. д-ра биол. наук. Ростов-на-Дону, 1995. 255 с.
144. *Чизмаджев Ю.А., Черномордик Л.В., Пастушенко В.Ф.* Электрический пробой бислойных липидных мембран. // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика мембран. – 1982. – Т.2. 157 С.
145. *Шевелев И.А., Кузнецова Г.Д., Цыкалов Е.Н., Горбач А.М. и др.* Термоэнцефалоскопия.- М.: Наука, 1989.- 223 с.