

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТАХ ИШЕМИИ МОЗГА РАЗНОЙ ТЯЖЕСТИ

\*Иркутский государственный университет (Иркутск)

\*\*Центр малоинвазивной нейрохирургии ГУ НЦ МЗ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

\*\*\*Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Одной из актуальных проблем неврологии и нейрофизиологии является описание электрофизиологических критериев ишемических явлений в нервной ткани головного мозга, которые позволили бы дифференцировать степень патологического состояния. В настоящее время в этом вопросе существует полная неопределенность.

Одним из показателей функционального состояния (ФС) нервной ткани является ее биоэлектрическая активность в форме ЭЭГ [4, 6, 10]. Однако в настоящее время нет единого мнения о диагностических возможностях этого метода. Так, по ряду данных [4, 15, 21], гипоксия и ишемия сопровождаются увеличением мощности ритмов, особенно в дельта- и тета-диапазонах, тогда, как по другим [15] – угнетением ЭЭГ или активацией бета-активности [2]. В результате применение только метода ЭЭГ оказывается не достаточно для точной идентификации функционального и метаболического состояния нервной ткани.

Для исследования ишемии в эксперименте часто используется регистрация уровня постоянного потенциала (steady potential) или потенциала постоянного тока (DC-potential) [17, 19], отражающего поляризационные процессы в нервно-глиальном комплексе нервной ткани [13, 16, 18]. Развитие деполяризационных явлений вызывает негативный сдвиг DC-потенциала. В клинике же этот метод еще не нашел своего места, возможно, в силу не разработанности критериев оценки функционального и метаболического состояния по этому показателю и определенным методическим трудностям его использования.

В конечном итоге, в настоящее время практически не существует электрофизиологических показателей, которые бы позволили описать метаболическое и функциональное состояние ишемизированной нервной ткани с достаточной точностью.

**Целью настоящей работы являлось исследование особенностей изменения ЭЭГ и уровня постоянного потенциала (УПП) нервной ткани головного мозга крыс во время моделирования ишемии мозга разной тяжести.**

### Методика

Опыты проводились на белых беспородных крысах ( $n = 24$ ). Комплексную регистрацию ЭЭГ и DC-потенциала проводили от одних и тех же электродов по униполярной методике с помощью

4-канального измерительного усилителя постоянного тока с входным сопротивлением 1 МОм и полосой пропускания частот 0–40 Гц. Индифферентный электрод крепился в носовых костях черепа. Для экспериментов использовались неполяризующиеся хлорсеребряные проволочные электроды с диаметром кончика 0,25 мм. Биоэлектрические потенциалы оцифровывались с частотой 100 Гц и вводились в компьютер для дальнейшей математической обработки. Для анализа ритмов и DC-потенциала брались последовательные безартефактные участки ЭЭГ длительностью 1 сек. Значения DC-потенциала получали посредством усреднения ЭЭГ-потенциалов за эти промежутки времени. Определение спектра ритмов и его мощности проводили с помощью Фурье-преобразования. Значения спектра мощности ритмов усреднялись по 5 диапазонам: дельта-1- (0,2–1 Гц), дельта-2- (1–4 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа- (8–13 Гц) и бета- (13–32 Гц) ритм.

Ишемия головного мозга создавалась билатеральной окклюзией обеих общих сонных артерий («Ишемия-1») и интравазальной окклюзией левой внутренней сонной и средней мозговой артерий («Ишемия-2»). Моделирование ишемии двумя способами проводилось на одних и тех же крысах последовательно в течение одного эксперимента. Предварительно крысам массой 150–200 грамм обоего пола под нембуталовым наркозом под кости черепа над лобной и теменной корой правого и левого полушарий вживлялись регистрирующие электроды. Выводы электродов крепились к черепу быстрозатвердевающей пластмассой.

После этого (спустя 2–3 дня) крыс оперировали под нембуталовым наркозом (40 мг/кг) по поводу моделирования ишемии. Регистрацию биоэлектрической активности головного мозга начинали до введения наркоза и продолжали на протяжении всего эксперимента.

Первая модель ишемии («Ишемия-1») заключалась в перевязывании обеих общих сонных артерий и ограничении кровотока в сосудах Виллизиева круга. Длительность изолированного действия этой модели ишемии составляла 20 минут, после чего проводилось дополнительное введение крысам в среднюю мозговую артерию (СМА) левого полушария оригинального окклюдера [5], способного самоувеличиваться (за счет набухания в жидкой среде) до полного перекрытия внутреннего просвета сосуда («Ишемия-2»). Сочетан-

ное моделирование двух видов циркуляторной ишемии осуществлялось в течение 60 минут, после чего окклюдер извлекался, и проводилась регистрация УПП и ЭЭГ еще на протяжении 16 минут.

Все результаты обрабатывались статистически с использованием методов параметрической и непараметрической статистики для зависимых и независимых выборок: критерия t-Стюдента, критерия знаков, критерия Вилкоксона, критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

### Результаты

На рис. 1 показано изменение мощности ЭЭГ и УПП во время моделирования ишемии двумя способами. Видно, что перевязывание общих сонных артерий («Ишемия-1») привело к увеличению мощности ЭЭГ в лобной и теменной коре правого и левого полушарий. Увеличение мощности спектра ритмов во всех отведениях в целом у всей выборки крыс равнялось  $14,04 \pm 1,75\%$  ( $p < 0,001$ ). Наибольшее увеличение амплитуды ( $20,04 \pm 3,2\%$ ) наблюдалось в альфа-диапазоне, где она выросла с  $23,71 \pm 0,86$  до  $28,46 \pm 1,09$  мкВ ( $p < 0,001$ ). Для тета-ритма увеличение составляло  $16,31 \pm 3,15\%$ , и он изменился с  $46,52 \pm 2,03$  до  $54,01 \pm 2,08$  мкВ ( $p < 0,01$ ). Повышение амплитуды дельта-ритма равнялось  $10,61 \pm 2,79\%$ : с  $106,85 \pm 3,96$  до  $118,38 \pm 3,74$  мкВ ( $p < 0,01$ ). Меньше всего изменился бета-ритм. Его мощность увеличилась только на  $9,21 \pm 4,33\%$  с  $7,31 \pm 0,34$  до  $7,98 \pm 0,33$  мкВ. Тем не менее, и это увеличение было статистически достоверно (парный t-критерий Стюдента показал различия при  $p < 0,01$ ). Одновременно с увеличением мощности ритмов ЭЭГ наблюдалось небольшое негативное отклонение УПП, которое к концу периода составило  $1222,51 \pm 290,1$  мкВ ( $p < 0,01$ ).

Дополнительное введение окклюдера в СМА левого полушария на фоне развития общего угнетения ритмов ЭЭГ (рис. 3) привело к более значительным изменениям УПП в неокортике, которые имели при этом как позитивную, так и негативную направленность (рис. 1, «Ишемия-2»; рис. 2). В левом полушарии как в лобной, так и теменной коре наблюдалось значительное (в несколько десятков милливольт) негативное отклонение УПП. Среднее угнетение ритмов ЭЭГ в левом полушарии в целом по выборке составило в лобной коре  $25,62 \pm 2,41$ , в теменной –  $22,74 \pm 1,94\%$ . Больше всего изменения затронули медленные частоты (табл. 1). В правом полушарии угнетение ритмов было достоверно меньше, чем в левом полушарии, и составило для лобной коры  $14,28 \pm 2,49\%$  и  $13,03 \pm 2,19$  – для теменной. Анализ изменения ЭЭГ в правом полушарии отдельно по частотам (см. Таблица) показывает, что угнетение затрагивало только дельта-ритм. В остальных частотных диапазонах введение окклюдера в СМА левого полушария не привело к достоверным изменениям ритмов по сравнению с периодом, предшествовавшим

ишемии мозга. Отличия в изменении биопотенциалов в правом полушарии касались также УПП. В теменной коре правого полушария негативное отклонение было почти в 3 раза меньше, чем в левом полушарии (рис. 2). В лобной коре правого полушария отклонение постоянного потенциала носило вообще позитивную направленность.

Таким образом, развитие циркуляторной ишемии по модели 1 сопровождалось относительно небольшим негативным отклонением УПП и увеличением мощности ритмов ЭЭГ во всех отведениях. Использование в модели 2 окклюзии СМА левого полушария привело к значительной дополнительной негативизации УПП левого полушария и угнетению в нем на этом фоне ЭЭГ.

На рис. 1 и 2 также видно, что после извлечения окклюдера, в отведениях регистрировались, как правило, изменения ДС-потенциала противоположные тем, которые имели место при его введении в СМА. В среднем по всей группе в левом полушарии в лобной и теменной коре за период в 16 минут потенциал позитивизировал соответственно на  $42,7 \pm 10\%$  ( $p < 0,05$ ) и  $40,0 \pm 22\%$  ( $p < 0,05$ ). В правом полушарии в лобной коре извлечение окклюдера вызвало снижение постоянного потенциала на  $23,8 \pm 12,7\%$  ( $p < 0,05$ ). В теменной коре этого же полушария наблюдалась небольшая позитивизация ДС-потенциала равная  $17,2 \pm 11,2\%$ .

Анализ происходящих при этом изменений ритма показал, что реперфузия привела к увеличению мощности ЭЭГ по всем каналам и всем частотам в среднем на  $11,6 \pm 2,03\%$  ( $p < 0,001$ ). Сравнение изменений ЭЭГ в правом и левом полушариях выявило увеличение мощности ритмов преимущественно в коре правого и лобной коре левого полушарий. Наибольшее увеличение средней амплитуды всех ритмов наблюдалось в теменной коре правого полушария (ПП) и составило  $29,08 \pm 2,86\%$  ( $p < 0,001$ ), при этом, увеличение больше всего затрагивало альфа- и бета-диапазоны (соответственно  $31,47 \pm 5,14\%$  ( $p < 0,002$ ) и  $36,13 \pm 9,3\%$  ( $p < 0,004$ ) против  $20,25 \pm 3,05\%$  ( $p < 0,01$ ) для дельта- и  $18,98 \pm 2,86\%$  ( $p < 0,01$ ) для тета-ритмов). Увеличение мощности ритмов в лобной коре левого полушария (ЛП) равнялось  $16,59 \pm 2,89\%$  ( $p < 0,001$ ) без явного преобладания в каком-то из диапазонов.

Таким образом, по ЭЭГ данным реперфузионные изменения затрагивали преимущественно кору ПП, в которой мощность всех ритмов увеличилась. В ЛП некоторое увеличение амплитуды ритмов наблюдалось в лобной коре. Сопоставление ЭЭГ, установленной в течение 16 мин после реперфузии, с ЭЭГ, наблюдавшейся у этих животных до и во время «Ишемии-1», показало, что ПП по характеристике основных ритмов приблизилось к периоду «Ишемия-1», хотя амплитуда и была несколько ниже. В левом же полушарии в целом мощность ритмов, как и во время ишемии, осталась в среднем ниже даже в сравне-

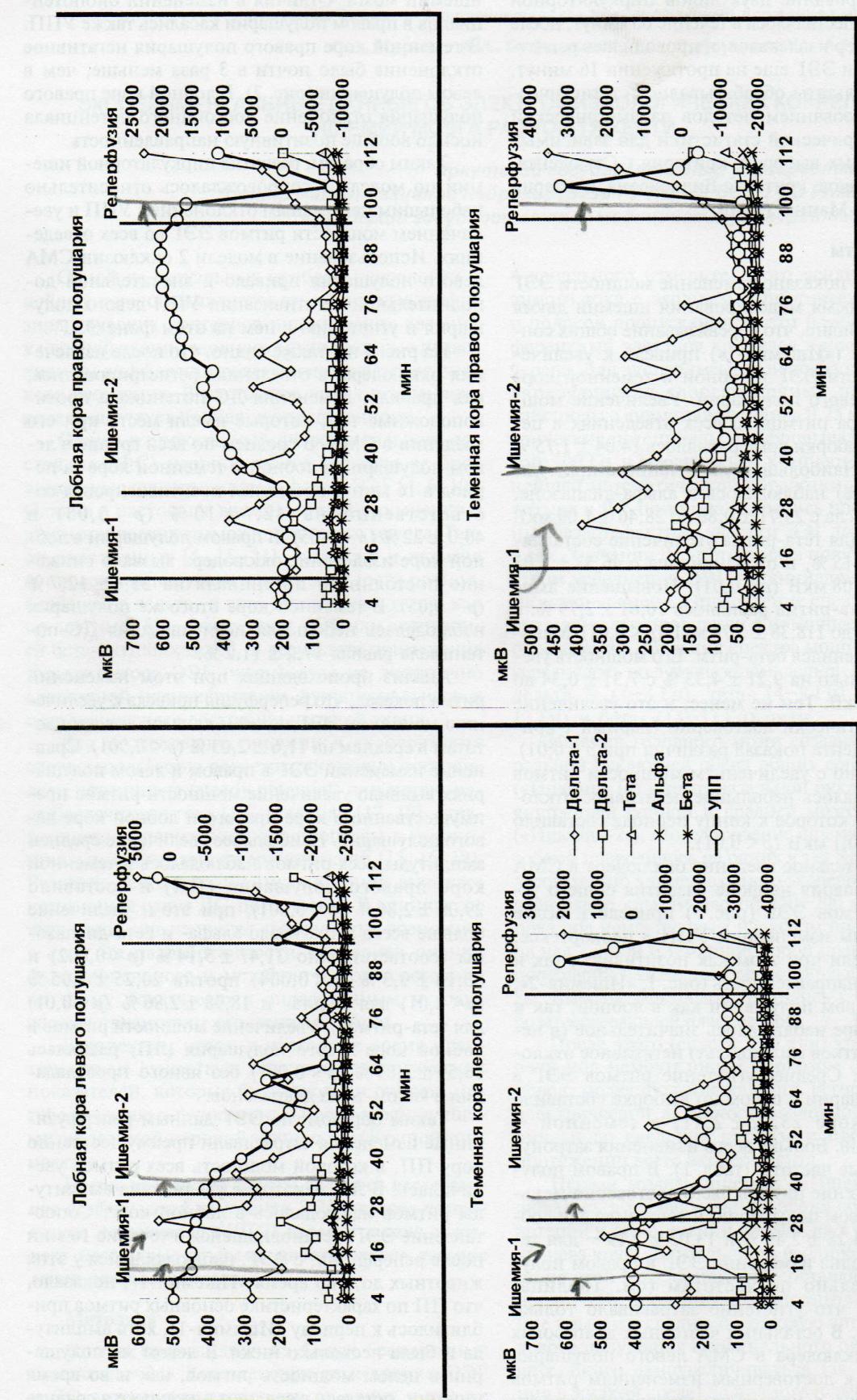


Рис. 1. Изменение УПП и ЭЭГ в неокортике крысы при моделировании ишемии мозга разными способами. «Ишемия-1» – перевязывание общих сонных артерий; «Ишемия-2» – введение окклюзера в СМА левого полушария; «Реперфузия» – извлечение окклюзера из СМА. На левой шкале оси Y отложена амплитуда ритмов ЭЭГ, на правой – уровень ДС-потенциала. Значения УПП в период, предшествовавший «Ишемии-1» принят за ноль.

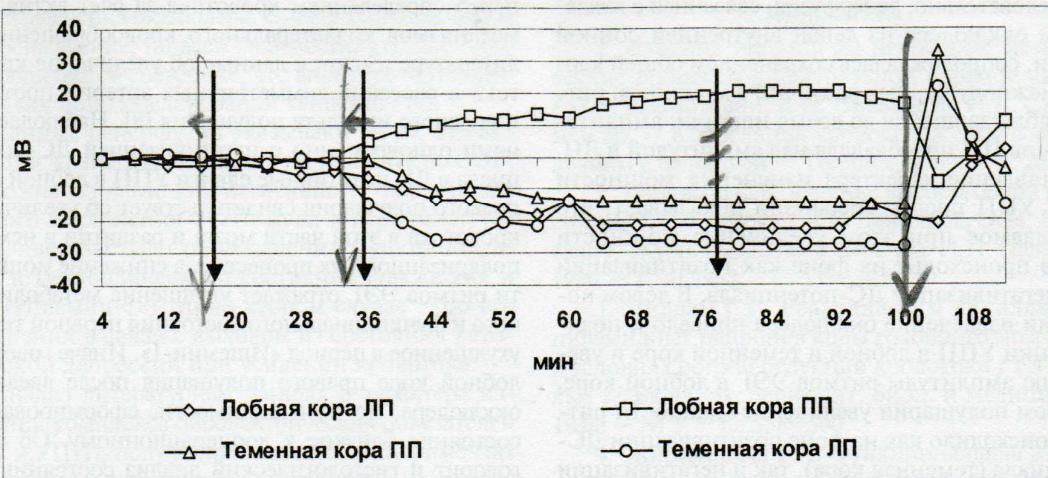


Рис. 2. Изменения УПП в неокортике крысы при моделировании ишемии разными способами. Значения УПП в период, предшествовавший «Ишемии-1» приняты за ноль.

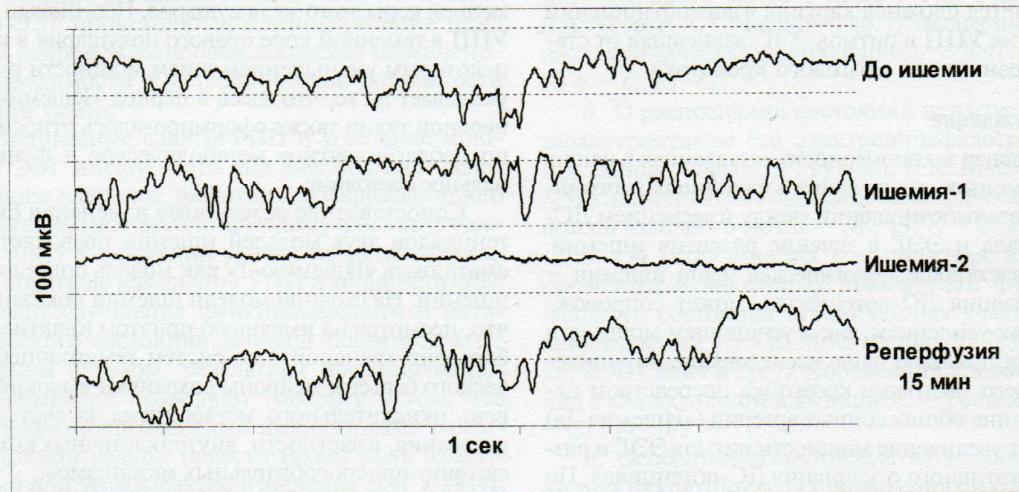


Рис. 3. ЭЭГ лобной коры левого полушария крысы в разные экспериментальные периоды.

**Таблица 1**  
Изменение мощности (%) ритмов ЭЭГ различных диапазонов в период «Ишемии-2» по отношению к периоду, предшествовавшему «Ишемии-1»

	Левое полушарие				
	Дельта-1	Дельта-2	Тета	Альфа	Бета
Лобная кора	*** $-50,83 \pm 3,52$	*** $-38,10 \pm 5,07$	*** $-34,10 \pm 2,41$	** $-11,76 \pm 4,09$	$-8,45 \pm 6,22$
Теменная кора	*** $-44,84 \pm 4,38$	*** $-21,77 \pm 3,31$	*** $-21,17 \pm 3,31$	** $-13,03 \pm 2,90$	* $-17,09 \pm 5,20$
Правое полушарие					
Лобная кора	*** $-51,86 \pm 2,44$	*** $-23,45 \pm 3,17$	$+3,45 \pm 2,20$	$+1,39 \pm 2,62$	$-7,18 \pm 5,94$
Теменная кора	*** $-42,94 \pm 1,60$	** $-18,35 \pm 3,24$	$-4,94 \pm 3,39$	$-2,63 \pm 3,43$	$-4,23 \pm 1,89$

«-» уменьшение, «+» – увеличение амплитуды ритмов. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

нии с доишемическим периодом на  $18,89 \pm 2,63\%$  ( $p < 0,001$ ). При этом правополушарное доминирование средней мощности всех ритмов на  $10,37 \pm 1,14\%$ , отмечаемое во время ишемии после

извлечения окклюдера, не только сохранилось (несмотря на некоторое повышение амплитуды ритмов в лобной коре ЛП), а еще больше увеличилось до  $26,6 \pm 6,04\%$ .

Следовательно, реперфузия, связанная с извлечением окклюдера из левой внутренней сонной артерии, сопровождалась сохранением общей картины межполушарных различий в мощности ритмов, наблюдавшейся во время ишемии: амплитуда ритмов ПП преобладала над амплитудой в ЛП. Сопоставление характера изменения мощности ЭЭГ и УПП после реперфузии показывает, что наблюдаемое при этом увеличение мощности ритмов происходит на фоне как позитивизации так и негативизации ДС-потенциала. В левом полушарии извлечение окклюдера привело к позитивизации УПП в лобной и теменной коре и увеличению амплитуды ритмов ЭЭГ в лобной коре. В правом полушарии увеличение мощности ритмов происходило как на фоне позитивизации ДС-потенциала (теменная кора), так и негативизации ДС-потенциала (лобная кора).

В целом результаты исследования показали, что во время развития ишемии нервной ткани наблюдается сложная картина взаимоотношений изменения УПП и ритмов ЭЭГ, зависящая от степени ограничения мозгового кровотока.

### **Обсуждение**

Основная закономерность, выявленная в наших экспериментах, заключается в наличии разного характера взаимоотношений между изменением ДС-потенциала и ЭЭГ в течение развития ишемии. Общая электрофизиологическая черта ишемии – негативизация ДС-потенциала, может сопровождаться как усилением, так и угнетением мощности ЭЭГ. Как показало наше исследование, ограничение общего мозгового кровотока посредством перевязывание общих сонных артерий («Ишемия-1») вызывает увеличение мощности ритмов ЭЭГ и развитие негативного отклонения ДС-потенциала. По литературным данным, увеличение мощности ритмов ЭЭГ отражает развитие активационных процессов [7, 14], а негативный сдвиг ДС-потенциала свидетельствует о деполяризации нейронных элементов [12, 16]. Таким образом, в целом характер изменения биопотенциалов на этой модели ишемии указывает на развитие у нервных клеток функционального состояния повышенной возбудимости типа катэлектротона.

Углубление ишемического состояния в левом полушарии после введение окклюдера в СМА на фоне еще большей негативизации ДС-потенциала выявило депрессию ритмов ЭЭГ. По данным литературы [1, 9, 17, 20], как негативное отклонение УПП, так и депрессия ЭЭГ являются индикаторами развития глубокой ишемии мозга. Это позволяет нам считать, что в левом полушарии при «Ишемии-2» была смоделирована сильная ишемия мозга, что подтверждается и гистологическим анализом [5]. Данное состояние нервной ткани может быть охарактеризовано как состояние парабиоза (Н.Е. Введенский) или катодической депрессии Вериго.

Изменения ЭЭГ и УПП, наблюдавшиеся в ПП во время «Ишемии-2», связаны, по всей видимости, с

перераспределением кровотока за счет активации механизмов коллатерального кровообращения. В литературе имеются данные об увеличение кровотока в бассейне симметричных артерий противоположного инсульта полушария [8]. Наблюдаемые нами одновременно с негативизацией ДС-потенциала в ЛП позитивные сдвиги УПП в лобной коре правого полушария свидетельствует об увеличение кровотока в этой части мозга и развитии в нем деполяризационных процессов, а снижение мощности ритмов ЭЭГ отражает улучшение метаболического и функционального состояния нервной ткани, ухудшенное в период «Ишемии-1». Иначе говоря, в лобной коре правого полушария после введения окклюдера, по всей видимости, сформировалось состояние близкое к дооперационному. Об этом говорит и гистологический анализ состояния нервной ткани правого полушария [5]. За счет усиления кровоснабжения лобной коры ПП, по всей видимости, произошло частичное «обкрадывание» теменной коры этого же полушария. Негативный сдвиг УПП в теменной коре правого полушария в купе с некоторым уменьшением в нем мощности ритмов указывает на то, что здесь в период «Ишемии-2» в нервной ткани также сформировалось относительно неблагоприятное метаболическое и функциональное состояние.

Сопоставление результатов изменения биопотенциалов двух моделей ишемии позволяет рассматривать «Ишемию-1» как модель более слабой ишемии. На сходной модели ишемии показано [3], что, несмотря на имеющую при этом инактивацию барьера-транспортных систем гематоэнцефалического барьера, нейроны сохраняют высокий уровень окислительного метаболизма за счет существования, в частности, внутриклеточных компенсаторно-приспособительных механизмов.

По литературным данным, на гипоксическое воздействие нейроны отвечают первичной реакцией деполяризации потенциала покоя и активацией импульсной активности, сменяющейся по мере углубления гипоксии ее депрессией по парабиотическому типу [11]. По всей видимости, активация ЭЭГ и негативизация УПП, наблюдавшиеся при перевязывании общих сонных артерий и отражают первичную экзальтацию возбудимости клеток мозга по катэлектроническому типу.

Извлечение окклюдера и реперфузия мозга по СМА в целом вызвало увеличение мощности ритмов ЭЭГ по всем отведеним. В лобной и теменной коре ЛП и теменной коре ПП при этом наблюдалось позитивное отклонение УПП. В лобной коре правого полушария реперфузия СМА левого полушария привела к увеличению мощности ЭЭГ на фоне негативизации УПП. Иначе говоря, восстановление режима кровотока, соответствующего периоду «Ишемии-1» в левом полушарии по электрофизиологическим данным отражало выход из парабиотического состояния, то есть улучшение метаболического и функционального состояния нервной ткани. Сходные процессы имели место и в теменной коре правого полушария в то время, как в лобной

коре извлечение окклюдера, снизив коллатеральное кровоснабжение, по всей видимости, ухудшило его метаболическое состояние, что вновь его активировало (как при моделировании «Ишемии-1»).

Данные реперфузии указывают на то, что активация мозга, наблюдаемая по показателю ЭЭГ, возможна на фоне как негативного, так и позитивного отклонения УПП. Если в первом случае это свидетельствует об ухудшении функционального и метаболического состояния (также как и при «Ишемии-1»), то во втором случае – об его улучшении в связи с выходом из состояния катодической депрессии при усилении кровотока.

Анализ литературных данных и характера изменений комплекса биоэлектрических показателей (ЭЭГ и УПП), полученных в наших экспериментах позволяет сделать заключение о функциональных и метаболических процессах в нервной ткани головного мозга, сопровождающих эти изменения:

- ★ негативные сдвиги УПП и увеличение мощности ЭЭГ происходят при деполяризации мембранны нейронов, сопровождающейся повышением возбудимости и метаболической потребности нервной ткани;

- ★ негативные сдвиги УПП и угнетение мощности ЭЭГ имеют место при еще большей деполяризации нейронов, развитии деполяризационного торможения (по парабиотическому или катодическому типу) и снижении уровня их метаболизма;

- ★ обратные изменения УПП и мощности ЭЭГ отражают улучшение функционального и метаболического состояния нервной ткани мозга.

Таким образом, результаты представленных экспериментов позволяют говорить о том, что электрофизиологическими индикаторами развития ишемии разной тяжести может быть наблюдаемый при этом характер изменения ЭЭГ и УПП, а комплексная регистрация этих показателей может использоваться для мониторинга функционального и метаболического состояния нервной ткани головного мозга.

### Выводы

1. Показан сложный характер изменений комплекса биоэлектрических показателей (ЭЭГ и УПП) у крыс после билатеральной окклюзии общих сонных артерий, окклюзии СМА и реперфузии. Негативное и позитивное отклонение УПП может сопровождаться как увеличением, так и уменьшением мощности ритмов ЭЭГ, отражая при этом развитие разного функционального и метаболического состояния нервной ткани.

2. Ишемия головного мозга посредством билатеральной окклюзии обеих общих сонных артерий («Ишемия-1») сопровождается относительно небольшой негативизацией УПП и увеличением мощности ритмов ЭЭГ.

3. Моделирование ишемии большей тяжести, путем дополнительной интравазальной окклюзии левой внутренней сонной и средней мозговой артерий («Ишемия-2») вызывает значительную негативизацию УПП и депрессию на этом фоне ЭЭГ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние ишемии на некоторые метаболические процессы в центральной нервной системе / П.А. Космотиани, В.Н. Чикваидзе, И.К. Сванидзе и др. // Корреляция кровоснабжения с метаболизмом и функцией. – Тбилиси, 1969. – С. 201–210.
2. Данияров С.Б. Влияние высокогорной гипоксии на ЭЭГ человека / С.Б. Данияров, Э.М. Виленская // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. – 1986. – Т. 30, № 2. – С. 337–343.
3. Дирлам Г.Г. Реактивность капилляров и пирамидных нейронов коры головного мозга крыс в условиях острой редукции кровотока / Г.Г. Дирлам // Бюлл. эксперимент. биол. и медицины. – 1994. – № 5. – С. 558–560.
4. Жирмунская Е.А. Функциональная взаимозависимость больших полушарий мозга человека / Е.А. Жирмунская. – Л., 1989. – 130 с.
5. Малоинвазивная модель фокальной ишемии головного мозга у крыс / Г.З. Суфианова, Л.А. Усов, А.А. Суфианов и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 4. – С. 63–67.
6. О распознании состояний испытуемого по характеристикам его электроэнцефалограммы / Е.А. Жирмунская, С.Р. Гутман, В.К. Маслов и др. // Функциональное значение электрических процессов головного мозга. – М., 1977. – С. 274–282.
7. Об особенностях соотношения местного кровотока и некоторых показателей функционального состояния ограниченных участков головного мозга / Ю.Е. Москalenko, И.Т. Демченко, А.А. Савич и др. // Корреляция кровоснабжения с метаболизмом и функцией. – Тбилиси, 1969. – С. 154–163.
8. Особенности внутримозговой гемодинамики при окклюзирующих поражениях магистральных артерий мозга / А.В. Покровский, Н.Н. Яхно, Г.И. Кунцевич и др. // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89, № 9. – С. 7–11.
9. Роль постгипоксических изменений метаболизма и отека мозга в динамике восстановления функций центральной нервной системы после длительных сроков полного прекращения кровообращения / А.М. Гурвич, Л.Г. Шикунова, И.С. Новодержкина и др. // Корреляция кровоснабжения с метаболизмом и функцией. – Тбилиси, 1969. – С. 233–240.
10. Русинов В.С. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ / В.С. Русинов. – М., 1987. – 254 с.
11. Январева И.Н. О механизмах нарушения функционального состояния центральной нервной системы при кислородной недостаточности мозга / И.Н. Январева, Т.Р. Кузьмина // Физиологические механизмы основных нервных процессов: Труды Ленингр. об-ва естествоиспытателей. – Л., 1985. – Т. 75, № 5. – С. 71–77.
12. Anoxic terminal negative DC-shift in human neocortical slices in vitro / R. Kohling, A. Schmidinger, S. Hulsmann et al. // Brain Res. – 1996. – No. 25, Vol. 741. – № 1–2. – P. 174–179.

13. Elbert T. Slow cortical potentials reflect the regulation of cortical excitability / T. Elbert // Slow potential changes in the human brain. – New York: Plenum Press, 1993. – P. 235–251.
14. Ingvar D.H. Cerebral metabolism, cerebral blood flow and EEG / D.H. Ingvar // EEG Clin. Neurophysiol. – 1967. – Suppl. 25. – P. 102–106.
15. Kauser-Gatchalian M.C. The prognostic value of EEG in ischemic cerebral insults / M.C. Kauser-Gatchalian, B. Neundörfer // EEG Clin. Neurophysiol. – 1980. – Vol. 49. – № 5–6. – P. 608–617.
16. Marczynski T.J. Neurochemical interpretation of cortical slow potentials as they relate to cognitive processes and a parsimo-nious model of mammalian brain / T.J. Marczynski // Slow potential changes in the human brain. – New York: Plenum Press, 1993. – P. 253–275.
17. Mies G. Correlation between peri-infarct DC shifts and ischemic neuronal damage in rat / G. Mies, T. Iijima, K.A. Hossmann // Neuroreport. – 1993. – Jun; 4(6). – P. 709–711.
18. Rebert C.S. Electrogenesis of slow potential changes in the central nervous system: A summary of issues / C.S. Rebert // Multidisciplinary perspectives in event related brain potential research. – Cincinnati: US Environmental Protection Agency, 1978. – P. 3–11.
19. Rogers H. Effects of hypoxia and hypoglycaemia on DC potentials recorded from the gerbil hippocampus in vitro / H. Rogers, P.J. Birch, A.G. Hayes // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 1990. – Vol. 342. – № 5. – P. 547–553.
20. Temperature modulation of cerebral depolarization during focal cerebral ischemia in rats: correlation with ischemic injury / Q. Chen, M. Chopp, G. Bodzin, H. Chen // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1993. – May; 13(3). – P. 389–394.
21. Von der Drift I.H.A. The value of the EEG for the prognosis of cerebrovascular disease / I.H.A. Von der Drift, N.K.D. Kok // Cerebral vascular disease. – Salzburg, 1973. – P. 127–135.

УДК 612.014

**Ключевые слова:** апоптоз, каспазы, опухолевый рост, противоопухолевая терапия

**Е.Ю. Огнева, В.Н. Попова**

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АПОПТОЗА

**ГУЗ Областной консультативно-диагностический центр для детей (Чита)**

В столь продуктивной клеточной системе, какой является нормальное кроветворение, клеточное равновесие поддерживается основным законом клеточной кинетики: в единицу времени рождается и умирает одно и то же количество клеток.

Закономерности рождения клеток крови, т.е. клеточной пролиферации, ее механизмы на клеточном, биохимическом, молекулярно-генетическом уровнях, регуляция этих процессов хорошо изучены и нашли свое окончательное концептуальное оформление в молекулярно-биологических исследованиях последних 15 лет. Однако механизм и регуляция клеточной смерти – процессы столь же сложные, но значительно менее изученные. Оказалось, что все клетки многоклеточного организма, в том числе и клетки крови, несут в себе генетически детерминированную программу самоубийства. При активации ее наступает физиологическая клеточная смерть характерной формы, называемая апоптозом.

Термин «апоптоз» (с греческого – опадание листьев) введен в научный обиход в 1972 г. для обозначения формы гибели клеток, прототипом которой является гибель тимоцитов под действием глюкокортикоидов [2].

Программированная гибель – это активная форма гибели клетки, являющаяся результатом реализации ее генетической программы или отве-

том на внешние силы и требующая затрат энергии и синтеза макромолекул *de novo*.

Апоптоз – это форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматической мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду.

Апоптоз обычно противопоставляется другой форме гибели клеток – некрозу, который развивается при воздействии внешних по отношению к клетке повреждающих агентов и неадекватных условий среды (гипоосмия, крайние значения pH, гипертермия, механические воздействия, действие агентов, повреждающих мембрну, формирование пор в мембране с участием факторов комплемента) и проявляется набуханием клетки и разрывом мембранны вследствие повышения ее проницаемости с выходом содержимого клетки в среду.

Апоптоз универсально распространен в мире многоклеточных организмов; аналогичные ему проявления описаны у дрожжей, трипаносом и некоторых других одноклеточных. Ему подвержены все виды тканей [13].

Общеизвестны ситуации в эмбриогенезе, когда происходит гибель клеток. Это избыточные нейроны и лимфоциты, Мюллеровы протоки у самцов млекопитающих, межпальцевые перепонки у амниотических животных, клетки хвоста