

*Джунусова Г.С., Садыкова Г.С., Закиров Дж.З.*

**ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ НА НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖИТЕЛЕЙ ВЫСОКОГОРЬЯ**

*Dzhunusova G.S., Sadykova G.S., Zakirov Dz.Z.*

**INFLUENCE OF LEVEL NEUROMEDIATORS ON NEUROPHYSIOLOGICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS OF INHABITANTS OF HIGH MOUNTAINS**

УДК: 612.112.91+612.821(23.03)

*Определены уровни отдельных нейромедиаторов в периферической крови и выявлены их взаимосвязи с ЭЭГ-параметрами высокогорных жителей Нарынской области (2800 м над ур.м. Установлено, что гормональный статус горцев имеет свои особенности. Так, относительно недостаточный уровень серотонина повышает спектральную мощность низко- и среднечастотных компонентов ЭЭГ. Повышение активности дофаминергической системы сопровождается увеличением спектральной мощности альфа- и тета-ритмов. Снижение активности норадренергической системы связано с подавлением спектральной мощности бета-ритма. Нормальный и сниженный уровни адреналина у горцев усиливает функцию симпато-адреналовой системы и связано с длительным воздействием комплексных факторов высокогорья. Указанные медиаторные системы участвуют в реализации эмоциональных реакций и определяют выраженность психологических характеристик личности. Так, 23% горцев имели высокий уровень ситуационной тревожности, а высокий уровень личностной тревожности отмечался у 83% горцев. Есть основания полагать, что полный спектр активности медиаторных систем является важнейшим фактором, который в значительной мере определяет, с одной стороны психофизиологические характеристики личности, а с другой – характер различных проявлений электрической активности мозга (ЭЭГ).*

*Levels separate neuromediators in peripheral blood are certain and their interrelations with EEG-parameters of high-mountainous inhabitants of Naryn area are revealed (2800 m are above sea level established, that the hormonal status of mountaineers has the features. So, rather insufficient level serotonin raises spectral capacity low-and mid-frequency components EEG. Increase of activity dopaminergic systems is accompanied by increase in spectral capacity alpha-and theta-rhythms. Decrease in activity noradenergic systems is connected with suppression of spectral capacity of a beta-rhythm. The normal and lowered levels of adrenaline at mountaineers strengthens function sympathetic-adrenal systems and it is connected with long influence of complex factors of high mountains. The specified mediaeven systems participate in realization of emotional reactions and define expressiveness of psychological characteristics of the person. So, 23% of mountaineers had a high level of situational uneasiness, and the high level of personal uneasiness was marked at 83% of mountaineers. There are bases to believe, that the full spectrum of activity of mediaeven systems is the major factor which appreciably defines, on the one hand psychophysiological*

*characteristics of the person, and with another - character of various displays of electric activity of a brain (EEG).*

Передача сигналов в нервной системе осуществляется посредством информационных субстанций, куда входят нейромедиаторы (ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин и др), пептиды, гормоны и другие «факторы». Нейромедиаторы, вырабатываясь нервными или рецепторными клетками, оказывают возбуждающее или тормозное действие на нейрон, с которым он взаимодействует, в зависимости от типа рецептора. Основной функцией медиаторов является обеспечение синаптической передачи сигналов. Различают две группы медиаторов: медиаторы-аминокислоты, которые поступают с пищей или синтезируются в специальных нейронах (глутаминовая, аспарагиновая кислоты, ГАМК) и медиаторы, образующиеся после химических преобразований пищевых аминокислот в результате многоступенчатых ферментативных процессов в нейронах (ацетилхолин и моноамины – дофамин, норадреналин, серотонин). Концентрация моноаминовых медиаторов в мозгу приблизительно в тысячу раз ниже, чем аминокислотных медиаторов.

Существует особый механизм, регулирующий функциональное состояние через изменение уровня активности медиаторных систем мозга, а также баланса их активности. В мозге есть структуры, идеально подходящие для взаимодействия медиаторов и формирования различных типов устойчивого равновесия их активности. Такой структурой является стриопаллидарная система – полифункциональное образование, одна из функций которой имеет отношение к регуляции уровня активности организма. В результате взаимодействия стриатума, таламуса и коры достигается наиболее адекватное распределение активации по структурам мозга, которое и обеспечивает избирательное реагирование на значимые стимулы.

Для формирования паттерна активации стриопаллидум располагает уникальными возможностями. Он представляет собой арену на которой взаимодействуют основные виды медиаторов нервной системы: дофамин, норадреналин,

серотонин, гаммааминомасляная кислота, глутаминовая кислота и др. Устойчивое равновесие активности медиаторных систем дает представление о среднем уровне активации или функциональном состоянии, при котором реализуется данное поведение. Разным типам поведения соответствуют различные балансы активности медиаторных систем мозга. Исследования А.Х.Алликетса (1975) позволили утверждать, что запуск любого типа агрессивного поведения имеет холинергическую природу – усиление активности нейронов, использующих в качестве медиатора ацетилхолин. Появление эмоций страха также связывают с усилением влияния холинергической системы. Исследования Р.Ю.Ильющенка (1961) показали, что в осуществлении условной эмоциональной реакции страха участвует холинергический механизм. Стимуляция холинергической системы усиливает условнорефлекторные реакции страха, а блокада холинорецептивных структур (М-рецепторов) разрушает эти поведенческие реакции. С ростом концентрации серотонина в мозге настроение у человека поднимается. Истощение серотонина ведет к развитию состояния депрессии. Результаты обследования мозга больных, покончивших собой в состоянии депрессии, показывают, что он обеднен норадреналином и серотонином. Причем дефицит норадреналина проявляется депрессией тоски, а недостаток серотонина – депрессией тревоги (Данилова Н.Н., 1992).

Таким образом, становится очевидным, что характерные для отдельных нозологий сниженный уровень функционального состояния и нарушение процессов формирования паттерна активации в механизмах формирования целеенаправленного адекватного поведения в своей основе связаны с изменением в балансе активности различных нейромедиаторов и других информационных субстанций в организме человека.

Целью исследований являлось определение уровня отдельных нейромедиаторов в периферической крови и выявление их взаимосвязей с нейродинамическими ЭЭГ-параметрами мозга.

#### **Материал и методы исследования.**

Обследовано 48 высокогорных жителей (17-55 лет) Ат-Башинского района Нарынской области (2800 м над ур.м.). Регистрация ЭЭГ осуществлялась по схеме «10-20» и монополярного способа отведения от 8 симметричных зон коры больших полушарий. Математический анализ ЭЭГ проводился с помощью компьютерных программ по оценке спектральных характеристик ЭЭГ («EEG-mapping-2.1») и анализа статистической структуры взаимодействия компонентов ЭЭГ и паттерна межзональных взаимодействий в коре головного мозга «EEG-Proton-90». Тип центральных

механизмов регуляции мозга определялся по алгоритму организации межволновой структуры ЭЭГ (СорокоС.И. с соавт., 1990). Фиксировались свободные от артефактов двухминутные отрезки ЭЭГ при психосенсорном и оперативном покое, длительность сеанса составляло 20 минут. Всего за цикл исследований проанализировано 192 двухминутных отрезков ЭЭГ.

Оценка нейроэндокринного статуса заключалась в исследовании гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-тиреоидной, симпатoadrenalовой и половой систем. С каждой системы определялся уровень одного гормона, такие как адренокортикотропный и тиреотропный гормоны гипофиза, гормон коры надпочечников кортизол, щитовидной железы – тироксин и трийодтиронин, половых желез – тестостерон и прогестерон. Уровень гормонов определялся методом иммуноферментного анализа в лаборатории «Юни-Т-Реактив-Фарма». Уровень нейромедиаторов норадреналина, адреналина, дофамина и серотонина в периферической крови определялся спектрофлуориметрическим методом в лаборатории нейрофизиологии.

#### **Результаты исследований и их обсуждение**

Установлено, что уровень гормонов всех указанных систем у высокогорцев не выходит за пределы границ нормы для равнинных жителей (Абдылдаев Б.И с соавт., 1999). Отсутствие достоверных изменений в уровне исследуемых гормонов послужило нам информативным критерием протекающих физиологически целосообразных адаптивных перестроек (Бартош Т.П., Максимов А.Л., 1997). Но вместе с тем оказалось, что гормональный статус высокогорцев имеет свои отличительные особенности. В данной статье мы приводим данные только по уровню нейромедиаторов высокогорцев. Для наглядной интерпретации и объяснения сложных взаимосвязей нервной и эндокринных систем, мы разделили высокие и низкие пределы нормальных значений биогенных аминов как повышение и понижение уровня указанных нейротрансмиттеров и представляем в статье как особенности индивидуальных отличий горцев.

В защитно-приспособительных реакциях нейроэндокринное звено имеет важное функциональное значение в перестройке всей системы управления, направленной на создание нового уровня гомеостаза, посредством нейроэндокринных механизмов регулируется и внутренняя среда мозга путем определенной сонастройки селективной проницаемости гематоэнцефалического барьера и тесного взаимодействия гормональной и нервной систем.

Уровни биогенных аминов в условиях высокогорья оказались следующими: содержание адреналина в периферической плазме крови у

горцев колебалось от 0,3 мкг/л до 0,82 мкг/л, при норме у равнинных жителей 0,12-0,7 мкг/л. Содержание норадреналина у горцев составляло 0,87-1,47 мкг/л, при норме у равнинных жителей 0,8-1,75 мкг/л. Содержание дофамина у горцев колебалось от 0,66 мкг/л до 1,95 мкг/л, при норме для равнинных жителей 0,65-1,45 мкг/л. Содержание серотонина у горцев колебалось от 0,11 до 0,21 мкг/л, при норме для равнинных жителей 0,1-0,2 мкг/л.

Нейродинамическая индивидуальная конституция в значительной мере определяется спецификой организации и функционирования ряда нейротрансмиттерных и нейрогуморальных систем. Особенности индивидуального спектра ЭЭГ есть результат взаимодействия многочисленных резонансных колебаний внутри коры, между корой и подкорковыми структурами, на

которое существенно влияют концентрации биогенных аминов как в мозгу в целом, так и в его различных отделах (Lubar J.F., 1997). Уровень активности серотонинергической системы существенно влияет на спектральный состав ЭЭГ горцев. Так, выявленный недостаточный уровень серотонина повышает спектральную мощность низко- и среднечастотных компонентов ЭЭГ. Повышение активности дофаминергической системы сопровождается увеличением спектральной мощности альфа-ритма, а иногда и тета-ритма (Рис.1). Снижение активности норадренергической системы связано с подавлением спектральной мощности бета-ритма. Нормальный и сниженный уровни адреналина у горцев усиливает функцию симпато-адреналовой системы и связано с длительным воздействием комплексных факторов высокогорья.

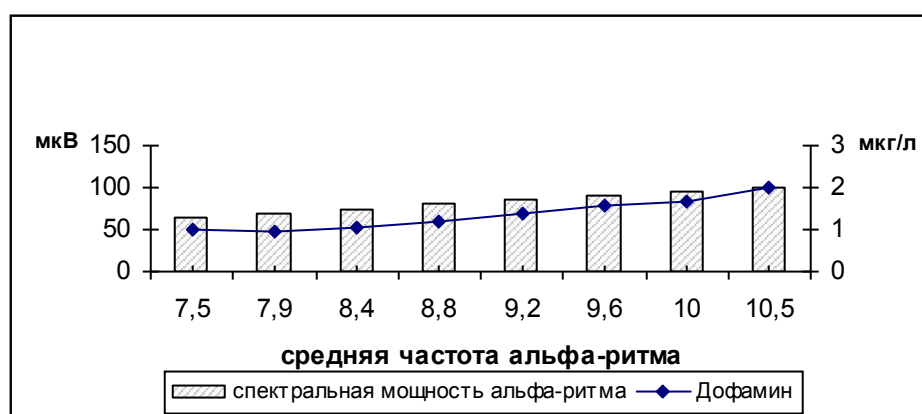


Рис. 1. Соотношение спектральной мощности альфа-ритма и уровня дофамина в плазме крови у высокогорных жителей (2800 м над ур.м.).

Указанные аминергические системы участвуют в реализации основных эмоциональных реакций и процессов обучения. Уровни активности данных систем в существенной степени определяют выраженность ряда психологических характеристик личности. Так, увеличение количества серотонина в мозговых структурах снижает уровень тревожности (Graeff F.G. et al., 2001), нейротизма и враждебности (Bagby R.M. et al., 1999), тогда как снижение его уровня способствует развитию социальных фобий (Tancer M.E., et al., 1994). Реактивность дофаминергической системы связана с выраженностью экстраверсии (Rammsayer T.H., 1999). Чрезмерная активность норадренергических нейронов связана с развитием приступов паники или эйфории, а пониженная активность этого амина ведет к депрессии, подавленности (Ressler K.J. et al., 1999). Необходимо напомнить, что 23% горцев имели высокий уровень ситуационной тревожности, а высокий уровень личностной тревожности отмечался у 83% горцев.

В целом, есть основания полагать, что паттерн активности всей совокупности катехола-

минергических систем является важнейшим фактором, который в существенной мере определяет, с одной стороны психофизиологические характеристики личности, а с другой – характер различных проявлений электрической активности мозга, в том числе ЭЭГ. При этом следует учесть, что интрацеребральные уровни катехоламинов являются достаточно динамичным показателем. Характеристическое время для существенных сдвигов интрацеребральных уровней аминов составляет порядка нескольких секунд, а у других нейромодуляторов – от секунд до суток (Шепперд г., 1987). Таким образом, указанные сдвиги по своим временным характеристикам вполне могут обеспечивать быстрые модификации компонентного состава ЭЭГ.

Присутствие на ЭЭГ у большей части горцев монотонного альфа-ритма и низкоамплитудной ЭЭГ обусловлено активностью дофамин-бета-гидроксилазы - фермента, участвующего в метаболизме норадреналина, основного нейротрансмиттера в норадренергической системе и симпатической нервной системе. Ритмический характер ЭЭГ определяется тремя главными

ритмообразующими структурами (кора, таламус и ретикулярная формация), взаимодействие которых и создает неустойчивую систему, способную к генерации ритмических колебаний. Согласно современным представлениям, ЭЭГ отражает в основном медленные колебания мембранного потенциала в больших популяциях нервных и глиальных клеток коры мозга, вызываемые действием целого ряда нейромедиаторов и нейромодуляторов. В настоящее время стала очевидной важная роль, которую играют в пластических изменениях в коре модулирующие влияния со стороны неспецифических восходящих систем моноаминергической природы. Помимо афферентных входов к нейронам коры со стороны таламических ядер активируются еще внутрикорковые глутаматергические связи и синаптические связи от внеталамических структур, посылающих холинергические, норадренергические и серотонинергические волокна. В связи с этим становится возможным облегчение холинергической и глутаматергической передачи в определенных кортикальных нейронных сетях. Холинергические системы, испытывая модулирующее влияние со стороны серотонинергических и адренергических синаптических входов, в свою очередь способны модулировать глутаматергическую передачу.

Альфа- и тета-ритмы в ходе спонтанных флюктуаций компонентного состава ЭЭГ в состоянии покоя изменяются сонаправленно (Золотарев Ф.Я., 1982). Такие параллельные изменения показателей ЭЭГ рассматривают как свидетельство наличия единой системы регуляции уровня активации мозга, охватывающей континуум состояний от сниженного, заторможенного, до оптимального (Бодунов М.В., 1980).

Во многих работах показана высокая наследственная обусловленность альфа-ритма. Так, были изучены доказательства биохимических различий между испытуемыми, обладающими разновариантными ЭЭГ (монотонный альфа-ритм и низкоамплитудная ЭЭГ). В частности у таких испытуемых различалась активность дофамин-бетагидроксилазы – фермента, участвующего в метаболизме норадреналина, основного нейротрансмиттера в норадренергической системе мозга и симпатической нервной системе (Равич-Щербо И.В. с соавт., 1999). Помимо афферентных входов к нейронам неокортекса активируются внутрикорковые глутаматергические связи, облегчающие холинергическую и глутаматергическую передачи в определенных кортикальных нейронных сетях (Lubar J.F., 1997; Сторожук В.М., 1990).

Любые нарушения деятельности ЦНС (функционального генеза) связаны с перестройкой внутрицентральных взаимоотноше-

ний, что непосредственно находит свое отражение в ЭЭГ. Известно, что разного рода нейрогуморальные сдвиги происходят при различных стрессовых воздействиях среды (Айрапетьянц М.Г., 1977; Вейн А.М., 1971; Карвасарский Б.Д., 1980; 1982 и др.). Однако эти данные касаются большей частью системы катехоламинов, меньше ацетилхолина и еще меньше – взаимодействия указанных других систем. Указанными авторами акцентируется высокая значимость гормональных систем в реакциях организма на внешние и внутренние воздействия. При этом важно отметить, что при таких воздействиях в зависимости от их характера, интенсивности, длительности, а также индивидуальных типологических особенностей, могут наблюдаться преобладание сдвигов в той или другой из указанных систем.

О сдвигах холинергической и адренергической систем судят по изменению уровней содержания адреналина и норадреналина в крови у человека. Доказано сравнительно большее участие холинергических механизмов в реакции на эмоциональный стресс, в пассивно-оборонительных реакциях и развития неврозов (Ильюченко Р.Ю., Машковский М.Д., 1961). Отмечено, что при отрицательных эмоциональных состояниях уровень адреналина в крови снижается, а при положительных – повышается. При хронических воздействиях отмечается выраженная тенденция к повышению уровня норадреналина и значительное снижение уровня адреналина. Результаты наших исследований по определению уровня адреналина и норадреналина горцев полностью подтверждают данное предположение.

Страх и агрессия также связаны с разными нейрохимическими механизмами: страх – с М-холинергическими, а агрессия – с адренергическими. Установлено, что включение холинергических структур высших отделов головного мозга с помощью центральных холинолитиков – метамизила и амизила – предупреждает развитие нарушений ВВД при стрессовых воздействиях (Ильюченко Р.Б., Машковский М.Д., 1961), изменяет структуру межцентральных взаимодействий мозга (Сороко С.И., Джунусова Г.С., 2003).

Существенную роль в формировании защитно-приспособительных реакций играют индивидуальные особенности реактивности симпатoadреналовой и вагоинсулярной систем. Поэтому у разных индивидов при одних и тех же воздействиях могут наблюдаться различные комбинации нейромедиаторных сдвигов в крови. При этом по-разному могут проявляться и сдвиги внутри катехоламинергической системы со стороны гормонального (адреналин) и медиаторного (норадреналин) звеньев. В литературе имеется ряд мнений, согласно

которым выброс адреналина связывается с характером эмоциональной реакции, а норадреналина – с типом деятельности (Вальдман А.В., 1972; Дьякова С.Д., 1977; Леви Л., 1970; Mason J.W., 1968; и др.).

Таким образом, сдвиги спектральной мощности ритмов ЭЭГ, особенности изменения компонентного состава, характера межцентральных взаимодействий мозга оказались достоверно связанными со всей совокупностью индивидуальных психофизиологических параметров (внимания, памяти, мышления, тревожности и др.). Можно предположить, что такие корреляции в значительной мере основываются на структурных и нейрохимических изменениях моноаминергических нейронных системах мозга, формирующихся в процессе жизнедеятельности человека.

#### Литература:

1. Абдылдаев Б.И., Бонещий А.А., Абдылдаева З.Э. и др. Гормональные исследования в клинической практике эндокринных заболеваний/Методические рекомендации. Бишкек. 1999. 35 с.
2. Айрапетьянц М.Г. Нарушения динамического равновесия нейромедиаторов в периферической крови при развитии экспериментального невроза у собак//Журн. ВНД. 1977. Т.27. №2. С. 379-381.
3. Айрапетьянц М.Г. Механизмы патогенеза неврозов//Журн.ВНД. 2005. Т.55.№6. С. 734-746.
4. Алликметс Л.Х. Влияние адreno-серотонинергических веществ на поведение амигдалэктомированных крыс и на агрессивность, вызванную интраамигдаларным введением ацетилхолина // Журн. ВНД. 1975. Т. 25. №1. С.164-170.
5. Бартош Т.П., Максимов А.Л. Особенности гормонального статуса коренных жителей Северо-востока России в зависимости от уровня гипоксической устойчивости//Физиологический журнал, 1997, Т.23.№1, С.5-9.
6. Бодунов М.В. Исследование соотношений формально-динамической стороны активности с интегральными ЭЭГ-параметрами/ Психофизиологические исследования интеллектуальной саморегуляции и активности под ред. В.М.Русалова.М.:Наука. 1980. С. 57-82.
7. Вальдман А.В. Роль гипоталамуса в эмоционально-поведенческих актах//Экспериментальная физиология эмоций. Л.: Наука, 1972. С. 108-135.
8. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина. 1991.624 с.
9. Данилова Н.Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний//Учебное пособие. М., изд-во МГУ. 1992. 192 с.
10. Дьякова С.Д. Динамика уровней содержания нейромедиаторов в крови как показатель изменений ВНД при хроническом применении седуксена//Журн.ВНД. 1977. Т.27.№2. С. 382-384.
11. Золотарев Ф.Я. О единстве генеза альфа-волн и некоторых форм тета-активности//Физиология человека. 1982. Т.8. №4. С. 604-608.
12. Ильющенок Р.Ю., Машковский М.Д. Взаимодействие антихолинэстеразных веществ с холино- и аденолитиками в области ретикулярной формации ствола мозга//Фармакология и токсикология. 1961. Т.24.№4. С. 403-409.
13. Карвасарский Б.Д. Неврозы М.:Медицина. 1980. 447.
14. Карвасарский Б.Д. Медицинская психология. Л.: медицина. 1982. 310 с.
15. Леви Л. Стрессоры, выносливость к стрессу, эмоции и результаты деятельности в связи с выделением катехоламинов//Эмоциональный стресс. Л.: Медицина. 1970. С. 225-229.
16. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. М.: Аспект Пресс. 1999.
17. Сороко С.И., Бекшаев С.С., Сидоров Ю.А. Основные типы механизмов саморегуляции мозга. Л.:Наука. 1990. 205 с.
18. Сороко С.И., Джунусова Г.С. Перестройки суммарной электрической активности коры и подкорковых структур мозга кролика при экспериментальной гипоксии//Физиология человека, 2003. Т. 29. №1. С. 5-12.
19. Сторожук В.М. Система синаптических влияний на нейроны неокортекса при условном рефлексе//Журн. ВНД. 1990. Т. 40. №5, С. 819-833.
20. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М.: Медицина. 1990.
21. Шепперд Г. Нейробиология. М.: Мир. 1987.
22. Bagby R.M., Levitan R.D., Kennedy S.H. et al., Selective alteration of personality in response to noradrenergic and serotonergic antidepressant medication in depressed sample: evidence of non-specificity//Psychiat. Res., 1999. V.86. N3. P. 211-216.
23. Graeff F.G., Silva M., Del Ben C.M., et al., Comparison between two models of experimental anxiety in healthy volunteers and panic disorder patients//Neurosci. Biohav. Rev., 2001. V/ 25. Nos. 7/8. P. 753-759.
24. Lubar J.F. Neocortical dynamics implication for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention//App/ Psychophysiol. Biofeedback. 1997. V.22. N2.P. 111-126.
25. Mason E.D., Jacob M. 1964. Human Biology. V. 36. N4. P. 374.
26. Rammesayer T.H. Dopamin and extraversion: differential responsivity may be the key//Behav. Brain Sci., 1999. V. 22.N 3. P.535-536.
27. Ressler K.J. and Nemeroff C.V. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders//Biol. Psychiat., 1999. V.46.N9. P.1219-1233.
28. Tancer M.E., Mailman R.B., Stein et al., Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia//Anxiety. 1994. V.1. N5. P. 216-223.

Рецензент: д.мед.н., профессор Захаров Г.А.