

АСИММЕТРИЯ

Journal of asymmetry

Том 4

№ 2, 2010



рецензируемый научно-практический журнал

**Том 4
2010**

№2, Июнь

Научно-практический рецензируемый журнал

«Асимметрия» Journal of asymmetry (выпускается с 2007 года)

Учредители: В.Ф. Фокин, А.В. Червяков

Отдел исследований мозга Научного центра неврологии РАМН,

Адрес: Россия, Москва, ул. Б. Николоворобьинский переулок, 7.

Телефон: +7 (495) 9170765

E-mail: Cerebral-asymmetry@yandex.ru

«Asimmetria» Journal of asymmetry (issue from 2007 year)

Publishers: V.F. Fokin, A.V. Cherviakov

Department of Brain research, Research Center of Neurology Russian Academy of Medical Sciences

Address: Russia, Moscow, Bolshoj Nikolo-Vorobinskij side street, 7

Tel: +7 (495) 9170765

E-mail: Cerebral-asymmetry@yandex.ru

Св-во о рег. СМИ: Эл № ФС 77-34035 от 12.11.2008 г ISSN 1999-6489 УДК 612.82:611.8

URL: www.j-asymmetry.com

Главный редактор – В.Ф. Фокин

Редакционный совет:

В.В. Аршавский (Латвия),

И.Н. Боголепова (Россия),

Н.В. Вольф (Россия),

В.А. Геодакян (Россия),

Б. Гутник (Новая Зеландия),

Л.Р. Зенков (Россия),

С.Н. Иллариошкин (Россия),

В.М. Кроль (Россия),

В.В. Михеев (Россия),

Н.В. Пономарева (Россия),

В.М. Полонский (Россия),

О.М. Разумникова (Россия),

В.С. Ротенберг (Израиль),

М.Н. Русалова (Россия),

А.П. Чуприков (Украина)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

3

К.А. Каренина, А.Н. Гилёв, Е.Б. Малашичев, В.С. Баранов, В.М. Белькович «Зрительная латерализация в дикой природе: восприятие незнакомого объекта у белухи (*delphinapterus leucas*)»

K.A. Karenina, A.N. Giljov, Y.B. Malashichev, V.S. Baranov, V.M. Bel'kovich «Visual lateralization in wild: perceiving of novel object in beluga whale (*delphinapterus leucas*)»

13

К.С. Рожнова

«Особенности энергетического обмена мозга у подростков с различным уровнем физической активности в покое и при выполнении функциональных проб»

K.S. Rognova

«Energy metabolism characteristics in adolescent group with different level of physical activity at rest and functional tests performing»

62

С.Г. Саркисян, В.А. Чавушян, И.Б. Меликсетян, С.М. Минасян, Дж.С. Саркисян «Активность нейронов верхнего вестибулярного ядра при стимуляции паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса в условиях унилатеральной лабиринтэктомии, сочетанной с вибрационным воздействием»

S.H. Sarkisyan, V.A. Chavushyan, I.B. Meliksetyan, S.M. Minasyan, J.S. Sarkissian

«Activity of the superior vestibular nuclei neurons at stimulation of hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei in conditions of unilateral labyrinthectomy combined with vibration exposure»

ОБЗОР

77

А.В. Червяков

«Нарушение молекулярной асимметрии аминокислот (D/L-энантиомеры) при нормальном старении и нейродегенеративных заболеваниях»

A.V.Chervyakov

«Interruption of amino acids molecular asymmetry (D/L- enantiomers) during normal aging and neurodegenerative diseases»

АНОНС

113

Всероссийская конференция «Современные направления в исследовании функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга» 2-3 декабря 2010 года, Москва

National conference «Modern tendency in researches of functional interhemispheric asymmetry and neuroplasticity» 2-3 December 2010 year, Moscow

СПИСОК СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ

117

Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition, Volume 15 Issue 4 2010 Laterality, Vol. 15, Issue 4, P. 385-474, 2010

*Каренина К.А. *, Гилёв А.Н. *, Малашичев Е.Б. *, Баранов В.С. **, Белькович В.М. ***

ЗРИТЕЛЬНАЯ ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ В ДИКОЙ ПРИРОДЕ: ВОСПРИЯТИЕ НЕЗНАКОМОГО ОБЪЕКТА У БЕЛУХИ (*DELPHINAPTERUS LEUCAS*)

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

** Институт Океанологии им. П.П. Ширшова РАН, Москва, Россия

В настоящей работе исследовалась зрительная латерализация у белух (*Delphinapterus leucas*) в естественной среде обитания при обозревании незнакомого объекта. В качестве незнакомого объекта была использована подводная видеокамера, которая помещалась на дно на территории летнего репродуктивного скопления. Выступая в качестве незнакомого объекта, камера одновременно фиксировала поведение животных. При появлении в среде нового объекта белухи проявляли исследовательское поведение, выразившееся в максимальном приближении к объекту и осматривании его одним глазом. Было обнаружено, что у исследуемого вида существует зрительная латерализация на групповом уровне при восприятии незнакомого объекта. Осматривая его, белухи значительно чаще и продолжительней использовали левый глаз, что свидетельствует о доминирующей роли контралатерального (правого) полушария в обработке информации о незнакомом стимуле.

Ключевые слова: *белуха, незнакомый объект, исследовательское поведение, зрительная латерализация, левый глаз, правое полушарие, естественная среда обитания.*

VISUAL LATERALIZATION IN WILD: PERCEIVING OF NOVEL OBJECT IN BELUGA WHALE (*DELPHINAPTERUS LEUCAS*)

Karenina K.A., Giljov A.N., Malashichev Y.B., Baranov V.S., Bel'kovich V.M.

Visual lateralization during observation of a novel object was studied in beluga whale (*Delphinapterus leucas*) under natural conditions. As a novel object we used the underwater video camera, which simultaneously recorded whale behaviour. Video

camera was placed on the bottom in the area of the beluga summer mating aggregation. After appearance of the novel object in the environment belugas demonstrated exploratory behavior: closely approached to the object and observed it monocularly. Belugas were found to possess visual lateralization on a group level during perceiving of the novel object. While observing it, whales used the left eye significantly more frequently and for a longer time, demonstrating the contralateral (right) hemisphere dominance in recognition of novel stimuli.

Keywords: *beluga whale, novel object, exploratory behavior, visual lateralization, left eye, right hemisphere, natural conditions.*

Введение. Различие в восприятии сенсорной информации о стимуле, находящемся слева или справа от животного, известно для многих видов позвоночных [26]. Оно связано с неравноценным вкладом полушарий мозга в обработку сигналов различного типа. Предпочтение в использовании одного глаза (левого или правого) при наблюдении зрительных образов (зрительная латерализация), таких как особь своего вида [28], хищник [6], пространственные ориентиры [22], пищевой стимул [27] и незнакомый объект [7] впервые было описано для цыплят, а впоследствии и для других позвоночных. Особенно детально зрительная латерализация исследована у рыб и птиц, для которых типичны латеральное расположение глаз и практически полный перекрест зрительных нервов [9, 16, 12]. Сходные особенности зрительной системы [5] делают китообразных подходящим объектом для изучения латерализации, однако, существует лишь небольшое число подобных исследований, проведённых на китообразных. К тому же, большинство работ проведено в условиях неволи, что связано со сложностью исследования китообразных в их естественной среде обитания.

Тем не менее, было обнаружено, что серые киты (*Echrichtius robustus*) и горбачи (*Megaptera novaeangliae*) предпочитают поворачиваться правой стороной тела вниз при кормлении у дна [18, 35, 11], а финвалы (*Balaenoptera physalus*), сейвалы (*B. borealis*), синие киты (*B. musculus*), малые полосатики (*B. acutorostrata*) и полосатики Брайда (*B. edeni*) проявляют сходную тенденцию при питании у поверхности воды [32]. Также известно, что атлантические афалины (*Tursiops truncatus*) во время охоты на прибрежную рыбу чаще выплывают на мель правым боком вниз [30]. Однако до сих пор неизвестно связаны ли эти предпочтения со зрительной латерализацией или только с моторной асимметрией.

Недавно в ряде экспериментальных работ было выявлено, что направленность некоторых зрительных латерализаций китообразных отличается от таковой у других позвоночных [34, 19, 20]. Афалины,

содержащиеся в условиях неволи, чаще используют правый глаз в различных типах заданий на различение и запоминание объектов, пространственную ориентацию и счёт. В то время как все другие исследованные виды позвоночных животных в заданиях такого же рода преимущественно пользуются левым глазом [8]. Такие неожиданные результаты позволили выдвинуть гипотезу о том, что, в связи с переходом к полностью водному образу жизни, у китообразных сформировалась уникальная архитектура головного мозга, выраженная в несвойственном для других позвоночных доминировании левого полушария в обработке информации о различных зрительных стимулах [34, 20].

Латерализация социального поведения была обнаружена у индийской афалины (*Tursiops aduncus*) [29]. Животные предпочитали поворачиваться левой стороной тела к особи, с которой вступали в тактильный контакт. Подробный анализ такого поведения позволил авторам предположить, что обнаруженная асимметрия, вероятнее всего, является следствием предпочтительного использования левого глаза при социальных взаимодействиях. Это первое свидетельство существования левосторонней зрительной латерализации у дельфинов.

Таким образом, существует противоречие гипотезе о доминировании правого глаза и левого полушария в обработке зрительной информации у китов. Однако в вышеприведённом примере выявленная социальная латерализация всё же может являться следствием моторной асимметрии, а потому не позволяет полностью отвергнуть данную гипотезу. Для разъяснения существующего противоречия необходимо более подробное исследование латерализации в ответ на стимулы, при обзревании которых другие позвоночные преимущественно используют левый глаз (правое полушарие). Один из таких стимулов – незнакомый (новый) объект. В экспериментальных работах было показано, что правое полушарие играет доминирующую роль в распознавании нового в окружающей среде у исследованных видов наземных позвоночных [14, 25, 23].

Целью данной работы было изучение зрительной латерализации у белух (*Delphinapterus leucas*) при обзревании незнакомого объекта в естественной среде обитания. Задачами исследования было определить, во-первых, вызывает ли появление нового стимула в окружающей обстановке исследовательское поведение у белух и, во-вторых, существует ли предпочтение в использовании левого или правого глаза при осматривании незнакомого объекта, и если да, то какой глаз используется чаще.

Материалы и методы. Работа проводилась на базе исследовательского биополигона лаборатории морских млекопитающих Института Океанологии им. П.П. Ширшова РАН с июля по август 2009 года. Биополигон расположен в районе мыса Белужий острова Соловецкий, где находится крупное летнее репродуктивное скопление белух Белого моря. В непосредственной близости от

скопления, на небольшом острове на морской границе литорали расположена наблюдательная вышка. Для выполнения задач исследования цифровая видеокамера (Color HIGH-RES EX с матрицей Color Sony Hi Res 1/3" EX view HAD CCD, 520 TV lines и объективом Tantos TAB 02812 2,8mm) в водонепроницаемом боксе устанавливалась на глубину около 5 метров на расстоянии 15-20 метров от берега. Изображение от подводной видеокамеры поступало по TV кабелю на монитор и регистратор видеокамеры SONY DSR-DVD403E (в режиме LINE-IN), расположенной на наблюдательной вышке. Видеосъёмка производилась дважды в сутки во время отлива, когда в исследуемой области наблюдается наибольшее число животных [1].

При дальнейшем просмотре мы анализировали те фрагменты видеозаписи, на которых белухи проявляют выраженный интерес к видеокамере. Таким образом, камера в водонепроницаемом боксе выступала в качестве предъявляемого животным “незнакомого объекта”. Мы отмечали число и продолжительность эпизодов осматривания камеры каждой отдельной особью левым или правым глазом. Распознавание отдельных особей производили по индивидуальным естественным маркёрам, таким как шрамы, вмятины, пигментные пятна на коже и т.п. По окраске и размерам тела определяли приблизительный возраст животных [2]. Достоверное определение пола на полученных видеозаписях было невозможным.

Для каждой особи при анализе учитывался только первый случай проявления интереса к незнакомому объекту, так как в дальнейшем объект, возможно, уже не воспринимался животным как новый. Такие эпизоды первого осматривания видеокамеры были получены для 33 индивидуально распознанных белух. Для оценки достоверности предпочтения в использовании глаза применяли парный двухвыборочный t-тест для средних и критерий Хи-квадрат.

Для подтверждения того, что форма и расположение “незнакомого объекта” не оказывает влияния на результаты исследования, камера устанавливалась на дне в двух разных положениях: горизонтально и вертикально (под углом 0° и 90° по отношению к плоскости дна, соответственно). Для сравнения результатов, полученных при разном расположении камеры, применяли дисперсионный анализ.

Результаты. При появлении в окружающей обстановке незнакомого объекта белухи проявляли к нему ярко выраженный интерес. Исследовательское поведение выражалось в том, что, заметив объект, животное останавливалось и, быстро приближаясь к нему, поворачивало голову таким образом, чтобы камера находилась в поле зрения одного из глаз (Рис.1.А). После осматривания объекта одним глазом белуха либо теряла интерес и уплывала, либо, поворачивая голову, продолжала осматривать камеру противоположным глазом. Таким образом, в одном эпизоде осматривания

камеры белуха могла использовать только левый или только правый глаз или же изучать объект обоими глазами попеременно. Длительность одного эпизода осматривания колебалась от 2 до 31 сек (в среднем $6,68 \pm 1,09$ с).

Мы обнаружили достоверное предпочтение на групповом уровне в использовании левого глаза при первом осматривании нового объекта. Такое предпочтение обнаруживалось как при горизонтальном предъявлении видеокамеры (средний процент длительности использования левого глаза в каждом эпизоде для 20 особей \pm стандартная ошибка составляет $88,64 \pm 5,34$), так и при вертикальном (средний процент длительности использования левого глаза для 13 особей \pm стандартная ошибка составляет $91,28 \pm 7,68$). Сравнение двух дисперсий по критерию Фишера показало отсутствие достоверных различий между результатами, полученными при разном расположении камеры ($F(1,31)=1,34$; $P=0,2553$), и, следовательно, данные могут быть объединены. Совокупная выборка демонстрирует достоверно бóльшую длительность осматривания незнакомого объекта левым глазом (средний процент длительности использования левого глаза для 33 особей \pm стандартная ошибка составляет $89,68 \pm 4,36$; $t_{32}=9,1$; $P<0.0001$ (Рис.1.Б)). Более того, в 24 из 33 эпизодов белухи осматривали камеру исключительно левым глазом, тогда как использование только правого глаза было зафиксировано лишь в двух случаях ($\chi^2=18,62$; $P<0.0001$).

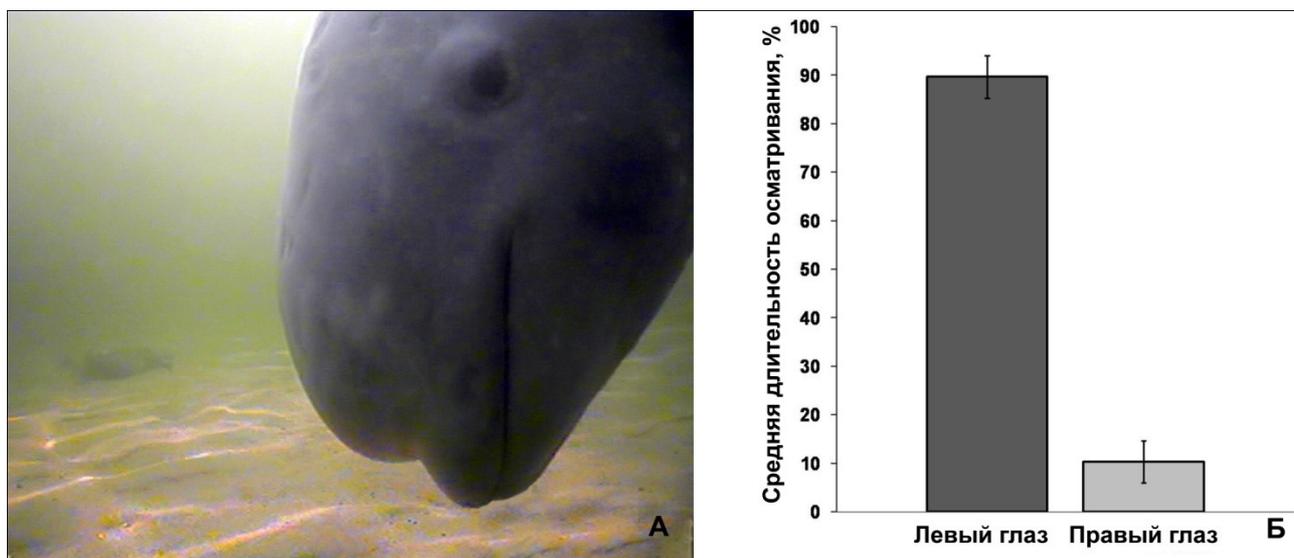


Рис. 1. А - Фотография молодой белухи осматривающей видеокамеру левым глазом. Б - Гистограмма, отражающая средний для всех особей процент длительности использования левого и правого глаза.

Важно отметить, что обнаружены различия не только по продолжительности, но и по частоте использования одного глаза. Белухи достоверно чаще (78 % заснятых эпизодов) осматривали камеру левым глазом ($\chi^2=12,1$; $P=0.0005$).

В 79% эпизодов участвовали молодые особи серого цвета, тогда как взрослые белые животные засняты только в 21% эпизодов. Проявления

интереса к камере детёнышами младших возрастов (менее года) зафиксировано не было. Склонность к использованию левого глаза при осматривании незнакомого объекта присутствует в обеих возрастных группах (средний процент длительности использования левого глаза \pm стандартная ошибка составляет $89,19 \pm 5,60$ для семи взрослых и $89,81 \pm 5,37$ для 26 молодых особей). Было выявлено отсутствие значимых различий в предпочтительном использовании глаза между двумя группами ($F(1,31)=3,41$; $P=0.0742$).

Обсуждение результатов. Помещение подводной видеокамеры на территорию репродуктивного скопления белух вызывало исследовательское поведение у большого числа особей. Тот факт, что обычно камера не привлекала внимание отдельной особи более одного раза, подтверждает, что первое проявление интереса к ней связано с изучением животным незнакомого объекта. Характерной реакцией на такой стимул являлось максимальное приближение к нему и монокулярное осматривание. Необходимость приближения к объекту на близкое расстояние, может быть обусловлена относительно низкой остротой зрения у белух по сравнению с другими китообразными, что было показано при исследовании разрешающей способности сетчатки у этого вида [21]. Также известно, что при детальном изучении какого-либо объекта животные проецируют его изображение в зоны наилучшего видения [3]. Считается, что дельфины поворачиваются боком к рассматриваемому под водой объекту, стремясь поместить его в задне-латеральную часть поля зрения, являющуюся одной из зон наилучшего зрения у многих исследованных видов китообразных, включая белуху. Таким образом, наблюдаемое у белухи монокулярное осматривание незнакомого объекта с близкого расстояния, обусловленное анатомическими особенностями зрительной системы, подтверждает важность именно визуального анализа при исследовании животным такого стимула.

Полученные данные выявили наличие у исследуемого вида латерализации на групповом уровне при зрительном восприятии незнакомого объекта. Белухи достоверно чаще и дольше изучали такой стимул левым глазом. Не было показано влияния расположения видеокамеры на дне на проявление зрительной латерализации, и этот факт подтверждает, что выявленное предпочтение не является следствием асимметричности осматриваемого объекта. Использование животными именно латеральных частей поля зрения при рассматривании нового объекта и существование полного перекреста зрительных нервов в оптической хиазме у дельфинов [5] говорят о том, что предпочтение использовать левый глаз обусловлено доминирующей ролью контралатерального (правого) полушария в обработке информации о незнакомом стимуле.

Внимание к новому объекту и предпочтение осматривать его левым глазом проявляли взрослые и молодые особи. По размерам тела и цвету кожного покрова можно предположить, что возраст всех заснятых особей составляет не менее года. Отсутствие данных о проявлении интереса к подводной камере у

детёнышей младшего возраста, возможно, объясняется тем, что, в связи с относительно короткой дыхательной паузой у белух в этом возрасте, детёныши проводят значительную часть времени вблизи поверхности воды [2].

Выявленное предпочтение согласуется с данными о латерализованном восприятии нового в окружающей среде у других исследованных видов наземных позвоночных. В экспериментальных условиях было показано, что жабы (*Bufo marinus*) предпочитают схватывать знакомую добычу, находящуюся в поле зрения правого глаза, тогда как при предъявлении незнакомых моделей насекомого жабы чаще реагируют на модель, расположенную слева [25]. Предпочтительное использование левого глаза при восприятии нового стимула цыплятами (*Gallus gallus domesticus*), одним из наиболее изученных в ключе латерализации объектом, было продемонстрировано в ряде исследований [13, 23, 33]. Асимметричная реакция проявлялась при предъявлении цыплятам новой пищи, по-новому окрашенных предметов или мигающей лампочки, т.е. объектов, которые они никогда ранее не видели.

Тот факт, что правое полушарие доминирует при обработке информации о новизне стимула, было подтверждено и на млекопитающих. Показано, что павианы (*Papio papio*) в задании на распознавание незнакомых элементов в знакомом изображении демонстрировали более высокую скорость ответа при направлении изображения в поле зрения левого глаза [14]. Сходные результаты показаны и для шимпанзе (*Pan troglodytes*) при распознавании изображений демонстрируемых им впервые [17]. Известно также, что коровы предпочитают наблюдать за проходящим мимо незнакомым им человеком левым глазом [24].

Любопытно, что рыбы (*Xenopocilus sarasinorum*, *Brachydanio rerio*), в отличие от других исследованных позвоночных животных, предпочитают осматривать незнакомые объекты правым глазом. Авторы связывают это с тем, что за характерную для рыб при встрече с таким объектом реакцию приближения или наоборот избегания ответственно левое полушарие [10, 31].

Таким образом, доминирование системы левый глаз - правое полушарие в восприятии и обработке информации о новых стимулах в окружающем пространстве характерно для всех исследованных видов наземных позвоночных, а учитывая результаты настоящего исследования и для китообразных. Важно отметить, что и у человека правое полушарие ответственно за анализ новых когнитивных ситуаций, т.е. таких, к которым неприменимы стратегии поведения, выработанные благодаря предшествующему опыту [15]. Однако существуют также и данные о том, что новые эмоционально окрашенные задания различного рода вызывают у человека активацию левого полушария мозга [4].

Обнаруженная у афалины тенденция использовать правый глаз при восприятии большинства зрительных стимулов, позволила авторам работы предположить, что у этих животных за обработку зрительной информации

отвечает левое полушарие [34, 20]. К примеру, задание на запоминание и узнавание изображений определённых геометрических фигур афалина достоверно успешнее выполняла, используя только правый глаз (левый был закрыт колпачком). Однако в настоящей работе у белух было обнаружено предпочтение осматривать незнакомый предмет, в качестве которого выступала подводная видеокамера, левым глазом. Таким образом, результаты настоящей работы в купе с полученными ранее свидетельствами о предпочтении индийских афалин наблюдать за социальным партнёром левым глазом [29] позволяют говорить о том, что у китообразных информация только о некоторых зрительных стимулах обрабатывается преимущественно в левом полушарии, и в восприятии таких объектов как незнакомый предмет и конспецифик у исследованных видов доминирует правое полушарие.

Выводы:

Появление в среде незнакомого объекта вызывает исследовательское поведение у взрослых и молодых особей белухи. Характерной реакцией на такой стимул является максимальное приближение к нему и внимательное осматривание одним глазом.

Белухи проявляют латерализацию на групповом уровне при осматривании незнакомого объекта. Изучая такой стимул, исследованные животные предпочитают использовать левый глаз, причём такая закономерность обнаружена как в частоте, так и в продолжительности рассматривания.

Китообразные, вопреки существующей гипотезе, не проявляют абсолютного доминирования левого полушария в обработке зрительной информации.

Благодарности:

Работа субсидировалась по Федеральной целевой программе “Развитие научного потенциала высшей школы” (Госконтракт № П2379).

Выражаем благодарность членам Лаборатории поведения и биоакустики морских млекопитающих Института океанологии РАН им. П.П. Ширшова и Желудковой Александре за помощь в организации и проведении работы.

Список литературы:

- Белькович В.М., Чернецкий А.Д., Кириллова О.И. Биология белух (*Delphinapterus leucas*) южной части белого моря//Морские млекопитающие. Результаты исследований проведенных в 1995-1998 гг. – М., Совет по морским млекопитающим, 2002. – С. 53–78.
- Краснова В.В., Белькович В.М., Чернецкий А.Д. Пространственные взаимоотношения матери и детеныша белухи (*Delphinapterus leucas*) на ранних стадиях развития в естественных условиях обитания//Известия РАН. - 2006. –№1. –С. 63–69.
- Масс А.М., Супин А.Я. Организация полей зрения и острота зрения у некоторых китообразных//Морские млекопитающие. Результаты исследований проведенных в 1995-1998 гг. – М., Совет по морским млекопитающим, 2002. – С. 265–279.
- Русалова М.Н. Функциональная асимметрия мозга: эмоции и активация// Успехи физиологических наук. - 2003. –Т. 34, № 5. –С. 93–112.
- Супин А.Я. Электрофизиологическое исследование мозга дельфинов/ А.Я. Супин, Л.М. Мухаметов, Т.Ф. Ладыгина, В.В. Попов. - М., Наука, 1978.- 215с.
- Andrew R.J., Brennan A. The lateralization of fear behaviour in the male domestic chick: A developmental study// Anim. Behav. - 1983. – V.31. – P.1166–1176.
- Andrew R.J., Dharmaretnam M. Lateralization and strategies of viewing in the domestic chick// Vision, brain, and behavior in birds. – Cambridge, MA: MIT Press, 1993. – P.319–332.
- Andrew R.J., Rogers L.J. The nature of lateralization in Tetrapods// Comparative vertebrate lateralization. – Cambridge: Cambridge University Press, 2002. – P.94–125.
- Bisazza A., De Santi A., Vallortigara G. Laterality and cooperation: mosquitofish move closer to a predator when the companion is on their left side// Anim. Behav. - 1999. – V.57. – P.1145–1149.
- Bisazza A., Rogers L.J, Vallortigara G. The origins of cerebral asymmetry: a review of evidence of behavioural and brain lateralization in fishes, reptiles and amphibians// Neurosci. Biobehav. Rev. - 1998. – V.22, №3. – P.411–426.
- Clapham P.J., Leimkuhler E., Gray B.K. Do humpback whales exhibit lateralized behaviour?// Anim. Behav. - 1995. – V.50. – P.73–82.
- Deckel A.W. Laterality of aggressive responses in *Anolis*// J. Exp. Zool. - 1995. – V.272. – P.194–200.

- Dharmaretnam M, Andrew R.J. Age- and stimulus-specific use of right and left eyes by the domestic chick// *Anim. Behav.* - 1994. – V.48, № 6. – P.1395–1406.
- Fagot J., Vauclair J. Video-task assessment of stimulus novelty effects on hemispheric lateralization in baboons (*Papio papio*)// *J. Comp. Psychol.* - 1994. – V.108. – P.156–163.
- Goldberg E., Podell K., Lovell M., Lateralization of frontal lobe functions and cognitive novelty// *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* - 1994. – V.6, № 4. – P.371–378.
- Güntürkün O., Diekamp B., Manns M. et al. Asymmetry pays: visual lateralization improves discrimination success in pigeons// *Curr. Biol.* - 2000. – V.10. – P.1079–1081.
- Hopkins W.D., Washburn D.A., Rumbaugh D.M. Processing of form stimuli presented unilaterally in humans, chimpanzees (*Pan troglodytes*) and monkeys (*Macaca mullatta*)// *Behav. Neurosci.* - 1990. – V.104. – P.577–582.
- Kasuya T., Rice D.W. Notes on baleen plates and on arrangement of parasitic barnacles of gray whale// *Sci. Rep. Whales Res. Inst.* - 1970. – V.22. – P.39–43.
- Kilian A., von Fersen L., Гънтъркѳн O. Lateralization of visuospatial processing in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*)// *Behav. Brain Res.* - 2000. – V.116. –P. 211–215.
- Kilian A., von Fersen L., Гънтъркѳн O. Left hemispheric advantage for numerical abilities in the bottlenose dolphin// *Behav. Proc.* – 2005. – V. 68. – P.179–184.
- Mass A.M., Supin A.Ya. Visual field organization and retinal resolution of the beluga *Delphinapterus leucas* (Pallas)// *A. Mammals* – 2002. – V.28. – P.241–250.
- Rashid N., Andrew R.J. Right hemisphere advantage for topographical orientation in the domestic chick// *Neuropsychologia.* - 1989. – V.27. – P.937–948.
- Regolin L., Vallortigara G. Lateral asymmetries during responses to novel-colored objects in the domestic chick: a developmental study// *Behav. Proc.* - 1996. – V.37. – P.67–74.
- Robins A, Phillips C. Lateralised visual processing in domestic cattle herds responding to novel and familiar stimuli// *Laterality.* - 2009– V.23. – P.1–21.
- Robins A., Rogers L.J. Complementary and lateralized forms of processing in *Bufo marinus* for novel and familiar prey// *Neurobiol. Learn. Mem.* - 2006. – V.86. – P.214–227.
- Rogers L.J. Lateralization in vertebrates: Its early evolution, general pattern, and development// *Advances in the study of behavior.* - 2002. – V.31. – P.107–61.

- Rogers L.J., Anson J.M. Lateralization of function in the chicken forebrain// Pharmacol. Biochem. Behav. - 1979. – V.10. – P.679–686.
- Rogers L.J., Zappia J.V., Bullock S.P. Testosterone and eye-brain asymmetry for copulation in chicks// Experimentia - 1985. – V.41. – P.1447–1449.
- Sakai M., Hishii T., Takeda S., Kohshima S. Laterality of flipper rubbing behaviour in wild bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*): Caused by asymmetry of eye use?// Behav. Brain Res. - 2006. – V.170. – P.204–210.
- Silber G.K., Fertl D. Intentional beaching by bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in the Colorado River Delta, Mexico. Aquat. Mamm. - 1995. – V.21. – P.183–186.
- Sovrano V.A. Visual lateralization in response to familiar and unfamiliar stimuli in fish// Behav. Brain Res. - 2004. – V.152. – P.385–391.
- Tershy, B.R., Wiley D. N. Asymmetrical pigmentation in the fin whale: A test of two feeding related hypotheses// Mar. Mamm. Sci. - 1992. – V.8. – P.315–318.
- Vallortigara G., Andrew R.J. Lateralization of response by chicks to change in a model partner// Anim. Behav. - 1991. – V.41. – P.187–194.
- von Fersen L., Schall U., Гънтъркьн О. Visual lateralization of pattern discrimination in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*)// Behav. Brain Res. - 2000. – V.107. – P.177–181.
- Woodward B.L., Winn J.P. Apparent lateralized behavior in gray whales feeding off the central British Columbia coast// Mamm. Sci. - 2006. – V.22, № 1. – P.64–73.

Информация об авторах:

Каренина Карина Андреевна, кафедра зоологии позвоночных, биолого-почвенный факультет, СПбГУ, Университетская наб., 7/9, 199034, Санкт-Петербург, Россия. тел. (812) 328-96-89. E-mail: svalka_veka@mail.ru

Гилёв Андрей Николаевич, кафедра зоологии позвоночных, биолого-почвенный факультет, СПбГУ, Университетская наб., 7/9, 199034, Санкт-Петербург, Россия. тел. (812) 328-96-89. E-mail: angil_1305@mail.ru

Малашичев Егор Борисович, кафедра зоологии позвоночных, биолого-почвенный факультет, СПбГУ, Университетская наб., 7/9, 199034, Санкт-Петербург, Россия. тел. (812) 328-96-89. E-mail: malashichev@gmail.com

Баранов Владимир Спартакович, лаборатория морских млекопитающих, Институт Океанологии им. П.П. Ширшова РАН, Нахимовский пр-т 37, 117997, Москва, Россия. тел. (499) 124-5965. E-mail: baroglider@yandex.ru

Белькович Всеволод Михайлович, лаборатория морских млекопитающих, Институт Океанологии им. П.П. Ширшова РАН, Нахимовский пр-т 37, 117997, Москва, Россия. тел. (499) 124-5965

Рожнова К.С.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА МОЗГА У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ПОКОЕ И ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ

ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Исследовались особенности энергообмена мозга с помощью нейроэргометрии у подростков мужского пола с различным уровнем физической активности в состоянии спокойного бодрствования и при выполнении функциональных проб с дозированной физической нагрузкой и гипервентиляцией. Во время исследования осуществлялась непрерывная запись уровня постоянного потенциала (УПП) мозга и проводилось измерение ЧСС. Подростки разделены на 3 группы в зависимости от уровня активности: первая – с низким уровнем физической активности; вторая – с умеренным (факультативные занятия физкультурой); третья – с высоким (занятия профессиональным спортом). Выявлено, что в покое показатели межполушарной асимметрии и уровень постоянного потенциала мозга наиболее приближены к норме у подростков первой группы, однако, при нагрузке они оказались менее адаптированными к стрессовым нагрузкам, чем подростки с умеренной физической активностью. Более оптимальное функциональное состояние наблюдается у подростков с умеренным уровнем физической активности (по результатам нейроэргометрии во время выполнения функциональных проб и динамики восстановления ЧСС). Группа подростков с низким уровнем активности и группа спортсменов имеют признаки незавершенности адаптационных процессов.

Ключевые слова: нейроэргометрия, УПП, подростки, физическая активность, функциональные пробы.

Ведение.

Состояние здоровья и развитие общества во многом определяется уровнем популяционного здоровья детей и подростков, которые составляют значительную часть в структуре населения, определяют здоровье нации в целом и представляют её культурный, интеллектуальный, производственный и репродуктивный потенциал. В то же время юношеский (ювенальный) возраст представляет собой особый период в онтогенезе человека, в это время происходит становление и завершение периода полового созревания, в процессе которого организм подростка становится наиболее уязвимым для действия неблагоприятных факторов окружающей среды [1, 5, 19, 28, 33]. Дети подросткового возраста находятся в своеобразном критическом периоде, характеризующемся неустойчивым равновесием различных систем организма, напряженным состоянием адаптационно-компенсаторных механизмов [2]. По времени данный период совпадает с завершением обучения в средней школе и началом обучения в вузе или трудовой деятельности, то есть происходит

определение дальнейшего социального пути подростка, что предъявляет повышенные требования к интеллектуальной и эмоциональной сферам ребенка.

По мере роста требований к подросткам со стороны общества на фоне ухудшения их соматического и психологического здоровья происходит возрастание интенсивности нагрузки на центральную нервную систему, что способствует нарушению условий стабильного функционирования мозга. В связи с этим в последнее время значительно возрос интерес к проблеме церебрального энергетического обмена, особенно к неинвазивным методам его оценки. Кроме широко распространенных методов оценки электрофизиологических показателей головного мозга (электроэнцефалография и метод вызванных потенциалов) различными исследователями были предприняты попытки изучить особенности функционального состояния путем изучения сверхмедленных электрофизиологических потенциалов (СМЭП) мозга, в частности омега-потенциала [13, 14, 18, 20, 34] или квазистойчивых потенциалов [21, 26, 27], их взаимосвязи с заболеваниями [10, 11, 24], а также с уровнем успеваемости и одаренности подростков [6, 21-23].

Однако эти методики имеют ряд недостатков, к которым относится регистрация потенциалов только в области вертекса, отсутствие надежного референтного электрода и др., что не позволяет оценивать картину их распределения в пространстве, учитывать естественную вариабельность значений потенциалов, характеризующих функциональное состояние и их возрастную изменчивость. Нейроэргометрия, с помощью которой производится регистрация уровня постоянного потенциала мозга (УПП), для этой цели обладает рядом преимуществ по сравнению с указанными методами. УПП менее чувствителен к информационной составляющей поступающих извне сигналов, чем ЭЭГ, вызванные потенциалы и омегаметрия. При этом УПП четко отражает энергетические характеристики различных областей головного мозга, проявляя в этом сходство с позитронно-эмиссионной томографией, по сравнению с которой он более приспособлен к условиям физиологического исследования.

Источником УПП являются, в основном, потенциалы гематоэнцефалического барьера и сосудистые потенциалы головы. Эти потенциалы прямо связаны с интенсивностью энергетического обмена мозга, поскольку основными ионами, определяющим разность потенциалов для сосудов, являются ионы водорода. Их концентрация в сосудах мозга зависит от интенсивности энергетического обмена, так как именно кислоты являются конечным продуктом метаболизма. Таким образом, УПП головного мозга

представляет одну из информативных характеристик церебральных энергетических процессов [30, 31].

В последнее время появляется всё большее количество исследований нейрофизиологической организации мозга с использованием метода нейроэргометрии, в том числе изучения энергетического обмена головного мозга детей и подростков [4, 7-9, 16, 25, 30-32, 36, 37].

Изучение состояния здоровья подростков тесно связано с изучением образа жизни и проблемой здорового образа жизни, под которым понимается соблюдение физиологически оптимального режима труда и отдыха, рациональное питание, достаточный уровень физической активности соблюдение принципов психогигиены и многие другие факторы [12].

Физическая активность подростков отражает социально мотивированное отношение к физической культуре. Под “физической активностью” понимается деятельность индивида, направленная на достижение физического совершенства, и характеризующаяся конкретными качественными и количественными показателями [29]. По данным различных авторов для мальчиков и юношей характерен более высокий уровень физической активности, чем для девочек и девушек соответствующего возраста; по мере взросления подростков отмечается снижение уровня физической активности у подростков обоих полов. Тем не менее, уровень физической активности юношей [15, 29] остаётся более высоким, чем девушек того же возраста, что согласуется с самооценкой и акцентом валеологических установок подростков [17].

Целью данного исследования явилось изучение состояния энергетического обмена мозга подростков с различным уровнем физической активности на основании измерения УПП и его динамики при выполнении функциональных проб.

Материал и методы. Исследование было проведено на подростках мужского пола и молодых мужчинах в возрасте от 16 до 21 лет, давших добровольное информированное согласие на проведение обследования. Обследованные подростки были разделены на три группы в зависимости от уровня физической активности. Каждая группа состояла из 40 подростков и молодых мужчин, общее число обследованных составило 120 человек.

Первую группу составили подростки с низким уровнем физической активности, не имеющие регулярных занятий вне уроков физкультуры; во вторую группу вошли подростки с умеренным уровнем физической активности,

которые регулярно посещают занятия физической культурой и факультативно в течение длительного времени (не менее года) занимаются в секциях или индивидуально; *третья группа* состояла из подростков с высоким уровнем физической активности, профессионально занимающихся мини-футболом. Первая и вторая исследуемые группы состояли из студентов гуманитарных вузов, обучающихся на начальных курсах (1-2 курс).

Средний возраст подростков составил в первой группе 17,65, во второй - 17,6, в третьей - 17,58, то есть не имел статистически значимых различий. Средний возраст обследованных подростков составил 17,61. Студенты обследовались в период отсутствия экзаменационного стресса (середина семестра), а спортсмены перед тренировкой.

Регистрация уровня постоянного потенциала (УПП) мозга производилась с помощью аппаратно-програмного комплекса “Нейроэнергокартограф” в лобной, центральной, затылочной области по сагиттальной линии и височной области левого и правого полушария мозга по стандартной схеме 10-20%. Запись УПП осуществлялась непрерывно в состоянии спокойного бодрствования (фоновый уровень) и во время выполнении функциональных проб. Одновременно производилась регистрация ЧСС. Функциональное тестирование включало в себя стандартную пробу с приседаниями (20 приседаний за 30 с) и трёхминутную гипервентиляцию.

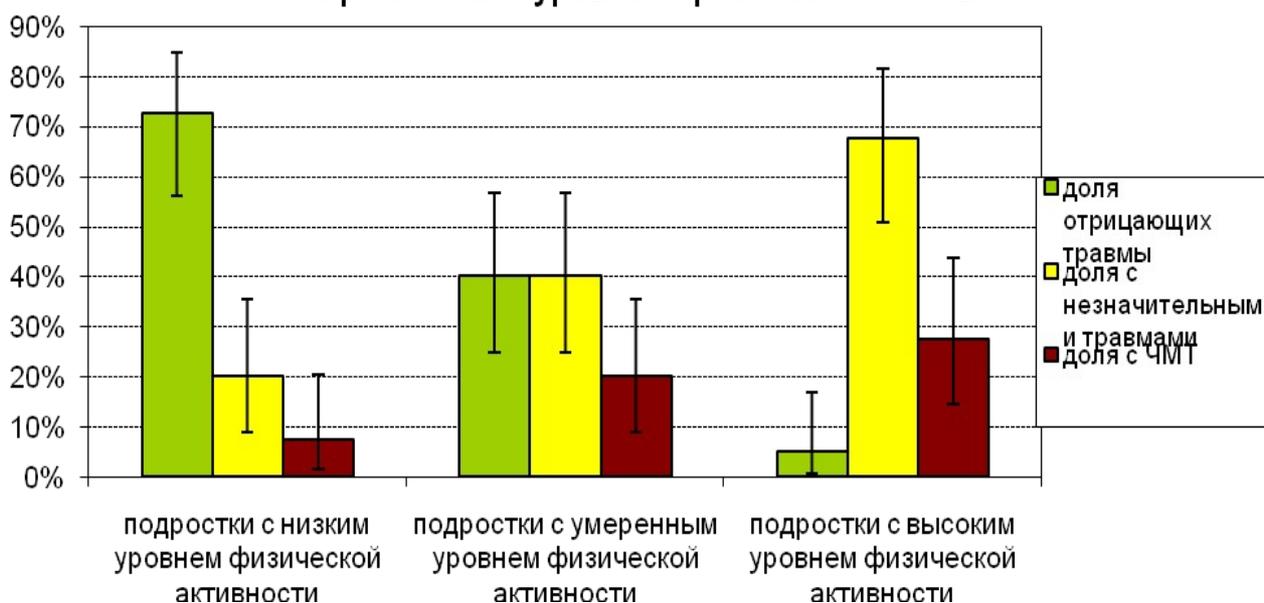
Статистическая обработка материала производилась при помощи критерия хи-квадрат, дисперсионного и корреляционный анализа. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия хи-квадрат. Достоверность различий средних по группам оценивали посредством дисперсионного анализа по значению критерия F. Для анализа связи непрерывных переменных использовали корреляционный анализ. Статистически значимыми считали различия средних величин при $p < 0,05$. Выраженной тенденцией считали различия средних величин при $0,05 < p < 0,1$ (вероятность ошибки не более 10%). Доверительные границы для выборочного среднего рассчитывали на основании критерия Стьюдента; доверительные границы для выборочных частот рассчитывали на основании биномиального распределения.

Результаты и обсуждение. Общая характеристика подростков из исследованных групп. Исследованные группы помимо пола и возраста были сопоставимы по ведущей руке: количество левшей по результатам самоопределения составило 6 в первой, 4 во второй и 6 человек в третьей (15, 10 и 15% соответственно), а амбидекстров – 2, 7 и 4 подростка (5, 17,5 и 10%) в каждой из исследуемых групп соответственно. По данным [3] количество лиц с установленной леворукостью среди незанимающихся спортом составляет 3%, амбидекстров – 8%, что согласуется с другими исследованиями: 3,4% левшей и 8,8% амбидекстров среди обследованных без разделения по полу, при этом доля синистральных лиц среди мужчин выше и составляет 4,7% и 7%

соответственно [35]. Среди футболистов отмечается увеличение количества леворуких до 9% [3]. Более высокие показатели синистральности при сохранении тенденции к её преобладанию в группе мини-футболистов (25%), которые были получены в представленном исследовании, вероятнее всего, связаны с субъективной оценкой ведущей руки обследованными, что говорит о необходимости более точной комплексной оценки ведущих конечностей. В то же время можно предположить, что подростки, занимающиеся физкультурой и спортом, более точно оценивают свою ведущую руку. В связи с отсутствием достоверных различий между группами, более подробное исследование рукости подростков не производилось.

При изучении уровня травматизма в первой группе было выявлено 20% подростков с незначительными травмами и 7,5% с ЧМТ в анамнезе; во второй группе эти показатели составили 40% и 20%; в третьей – 67,5% и 27,5% соответственно. По результатам статистической обработки с помощью дисперсионного анализа выявлены достоверные различия между частотой травм у подростков первой и второй ($p=0,003$, $F=9,47$), а также второй и третьей групп ($p=0,003$, $F=9,32$) и у представителей первой и третьей групп ($p<0,001$, $F=50,8$). При анализе частот с использованием критерия хи-квадрат с высокой степенью достоверности ($\chi^2=38,44$, $p<0,001$) была выявлена связь между наличием травм и уровнем физической активности подростков, которая выражалась в увеличении уровня травматизма, в том числе ЧМТ, одновременно с возрастанием уровня их физической активности (рис.1).

Рисунок 1. Распределение частот травм головы у подростков с различным уровнем физической активности



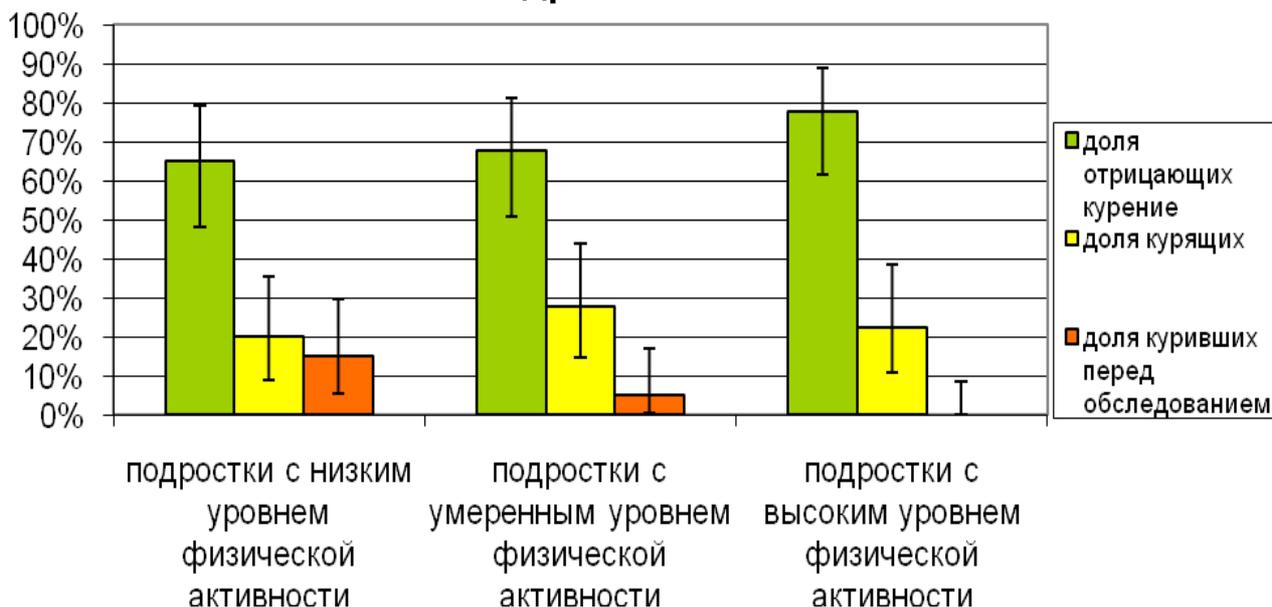
Примечание: I – доверительные границы

Поскольку частота травм у подростков в исследованных группах значительно различалась и была ассоциирована с уровнем физической активности, для исключения влияния данного фактора на показатели энергетического обмена мозга дополнительно был проведен анализ частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем травм.

При изучении факта табакокурения подростков выявлено, что среди лиц с низким уровнем физической активности количество курящих подростков составило 35%, в том числе 15% куривших в течение 1 часа до обследования; в группе с умеренной физической нагрузкой признали себя курящими 32,5%, в том числе 5% курившими перед обследованием. Среди лиц с высоким уровнем активности 22,5% признали себя курящими, перед обследованием никто из представителей этой группы не курил (рис. 2), что связано, во-первых, с более низким уровнем курения (максимальное количество выкуриваемых в сутки сигарет составило 3-5 и было значительно ниже аналогичного показателя в других исследованных группах); во-вторых, с более серьезным отношением к изучению состояния своего здоровья, поскольку с ним связана успешность в профессиональной деятельности спортсменов.

По результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия ($p=0,047$, $F=4,07$) между частотой курения подростков первой и третьей групп; у представителей других групп значимых различий в уровне курения выявлено не было. При анализе частот с использованием критерия хи-квадрат достоверность была выявлена при $p<0,05$ и $\chi^2=8,0$. Таким образом, наибольшее количество курящих было выявлено среди подростков с низким уровнем физической активности и наблюдалось уменьшение количества регулярных курильщиков с возрастанием уровня физической активности группы.

Рисунок 2. Распределение частот курения среди подростков



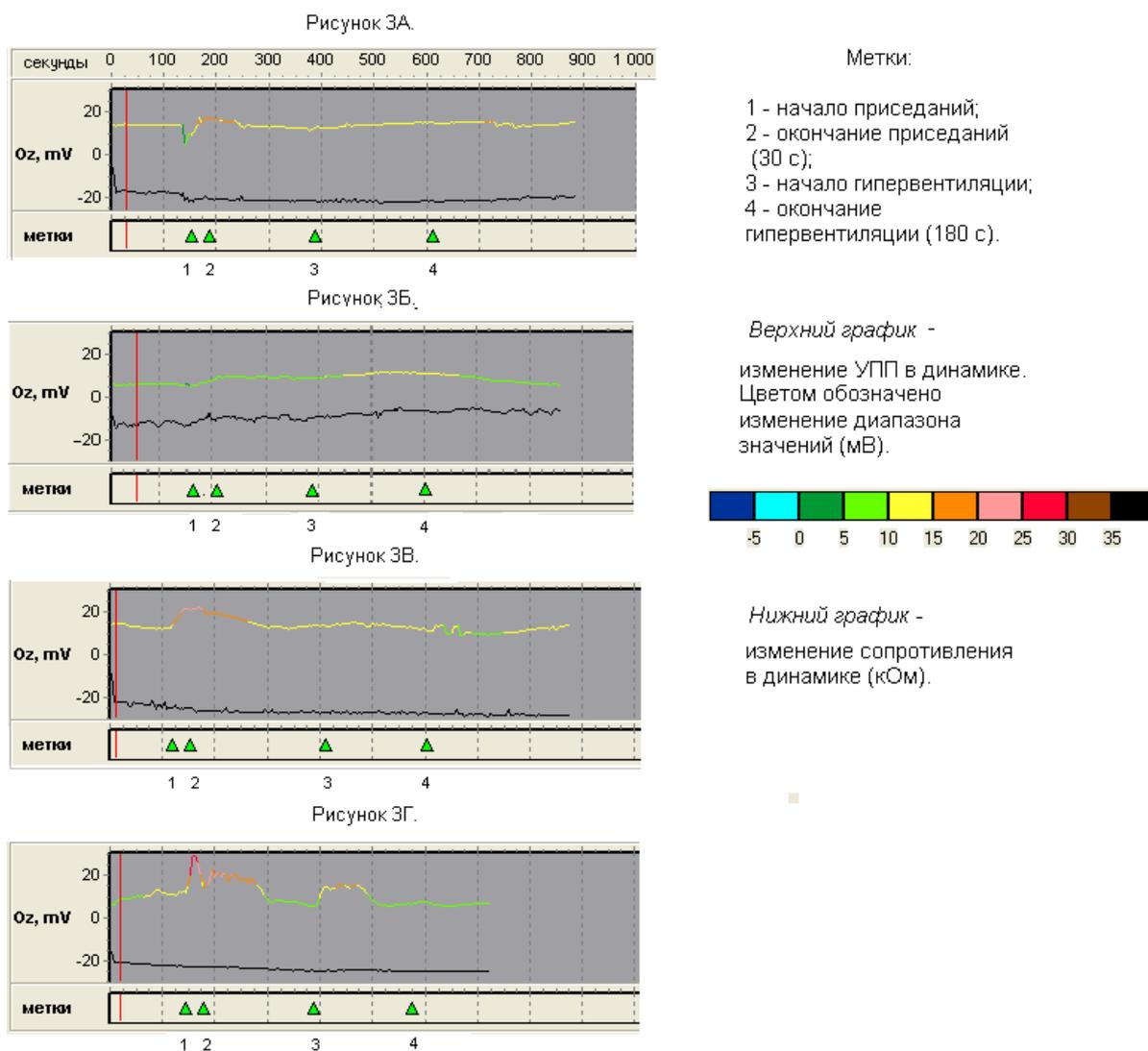
Примечание: I – доверительные границы

В связи с тем, что количество курящих подростков различалось в исследованных группах, для исключения влияния курения на показатели нейроэргометрии был проведен анализ частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения.

При изучении энергетического обмена мозга у каждого обследуемого производилось непрерывное измерение УПП в лобном (Fz), центральном (Cz), затылочном (Oz) отведении по сагиттальной линии, в правом (Td) и левом височном (Ts) отведении, локальных потенциалов в данных отведениях: Fz', Cz', Oz', Td', Ts'; а также усреднённого значения УПП для этих областей (Xср) и разности УПП между правой и левой височной областью (Td–Ts) во время выполнения проб с нагрузкой (приседания и гипервентиляция) и после её окончания. В связи с тем, что во многих случаях уровень постоянного потенциала у подростков не имел нормальный характер распределения (рис 3А и 3Б), а изменялся волнообразно, например, УПП мог достигнуть максимальных значений во время выполнения нагрузки и снижался к моменту её завершения (рис. 3Г) или увеличивался вскоре после завершения нагрузки с последующим уменьшением его значений к концу восстановительного периода (рис. 3В и 3Г). Изучение динамики УПП производилось: 1) сразу после окончания каждого вида нагрузки (на 30-й секунде); 2) в конце каждого восстановительного периода (на 180-й секунде); 3) а также был осуществлён анализ максимальных значений в указанные интервалы. Максимальные значения постоянного потенциала измерялись на основании Xср, который отражал общую картину более достоверно, чем УПП в отдельных отведениях. Уровень постоянного потенциала, измеренный на фоне максимальных значений Xср, обозначен как пиковый потенциал. Кроме того были изучены временные характеристики достижения пиковых значений УПП.

В связи с тем, что наибольшее количество достоверных различий УПП в исследованных группах подростков выявлено в затылочном отведении, график динамических изменений УПП во время проведения проб с нагрузкой и после их окончания представлен на примере данного отведения (рис. 3).

Рисунок 3. Динамика изменения УПП во время нагрузки на примере затылочного отведения (Oz).



В результате статистической обработки полученных результатов выявлена достоверная связь ($p < 0,05$) между группой физической активности и уровнем постоянного потенциала (УПП) головного мозга у подростков: в покое – с локальным потенциалом в центральном отведении (Cz'); при выполнении физической нагрузки (стандартной пробы с 20 приседаниями за 30 секунд) – с пиковыми показателями в лобном (Fz), затылочном (Oz) и локальном затылочном (Oz'), правом (Td) и левом височном (Ts) отведении, а также с усреднённым значением УПП для пяти областей ($X_{ср}$); сразу после окончания пробы с физической нагрузкой – с УПП в лобном (Fz), затылочном (Oz), локальном затылочном (Oz') и правом височном (Td) отведении; в первые минуты после завершения нагрузки – с пиковым локальным затылочным потенциалом (Oz'); через 3 минуты после окончания физической нагрузки – с УПП в локальном затылочном отведении (Oz'); во время выполнения пробы с трёхминутной гипервентиляцией – с пиковым локальным затылочным

потенциалом и после её окончания – с локальным затылочным потенциалом (Oz') и УПП в левом височном (Ts) отведении. Кроме того, была выявлена тенденция к наличию достоверной связи ($0,05 < p < 0,1$) уровня физической активности подростков с другими показателями нейроэргометрии после окончания физической нагрузки и во время проведения пробы с гипервентиляцией.

Далее в статье подробно описаны изменения УПП, для которых получены достоверные различия. В некоторых случаях также приведены сведения о показателях энергообмена мозга, для которых выявлена тенденция к наличию достоверных различий (табл. 1).

Таблица 1. Сводная таблица динамики церебрального энергообмена при функциональном тестировании подростков исследуемых групп.

отведение	группа исследуемая	покой, абс. значения, мВ	во время физической нагрузки на фоне пикового УПП		сразу после окончания физической нагрузки		после физической нагрузки в течение 3 минут на фоне пикового УПП		через 3 минуты после окончания физической нагрузки		во время гипервентиляции на фоне пикового УПП		сразу после окончания гипервентиляции		через 3 минуты после окончания гипервентиляции	
			УПП, мВ	к УПП покоя, в %	УПП, мВ	к УПП покоя, в %	УПП, мВ	к УПП покоя, в %	УПП, мВ	к УПП покоя, в %	УПП, мВ	к УПП покоя, в %	УПП, мВ	к УПП покоя, в %	УПП, мВ	к УПП покоя, в %
Fz	1	10,12	16,53**	163	15,63	154	нет достоверных различий	12,6	125	18,45*	182	нет достоверных различий между группами				
	2	8,88	14,57**	164	13,6**	153		10,0*	113	14,49*	163					
	3	12,45	20,79**	167	18,38**	148		13,3*	107	17,19	138					
Fz'	1	-3,1	-0,63*	-20	нет достоверных различий между группами					0,91*	-29	0,73*	-24	нет достоверных различий		
	2	-4,04	-3,34*	83						-1,28*	32	-1,13*	28			
	3	-3,01	-2,22	74						-1,33*	44	-1,46*	49			
Cz	1	18,82	22,62*	120	нет достоверных различий между группами											

	2	17,81	23,38	131												
	3	18,79	27,14*	144												
Cz'	1	5,6	нет достоверных различий	5,44*	97	5,48	98	5,44*	97	нет достоверных различий между группами						
	2	4,9**		5,59*	114	5,75*	117	5,59*	114							
	3	3,32**		3,66*	110	3,66*	110	3,61*	109							
Oz	1	12,9	16,35**	127	15,6**	121	18,87*	141	нет достоверных различий между группами							
	2	13,77	19,03**	138	17,83	129	20,03*	145								
	3	16,39	23,64**	144	20,89**	127	23,35*	142								
Oz'	1	-0,27	-0,81**	300	-0,91**	337	-1,09**	404	-0,53**	196	-0,75**	178	-0,53**	196	-0,2*	74
	2	0,85	1,12**	132	0,97**	114	0,47**	55	0,16**	19	0,7**	82	0,39	46	0,7*	82
	3	0,92	1,35**	147	1,27**	138	1,21**	132	1,27**	138	1,4**	152	1,54**	167	1,13*	123
Td	1	12,53	15,46**	123	14,86**	119	нет достоверных различий	10,4*	83	нет достоверных различий между группами						
	2	12,13	16,69**	138	15,61	129		11,12	92							
	3	15,29	22,05**	144	19,43**	127		13,79*	90							
Td'	1	-0,68	нет достоверных различий между группами													
	2	-0,47														
	3	-0,17														

Ts	1	11,67	14,8**	127			11,24	96
	2	11,42	15,87**	139	нет достоверных различий между группами		8,88**	78
	3	14,42	20,78**	144			13,33**	92
Ts'	1	-1,55	нет достоверных различий между группами					
	2	-1,23						
	3	-1,05						
Xcp	1	13,22	17,15**	130	16,51*	125	14,04*	106
	2	12,92	17,91**	139	16,86	130	нет достоверных различий между группами	
	3	5,47	22,91**	148	20,36*	132	15,45*	99

Примечание:

* - выраженная тенденция к наличию достоверных различий ($0,05 < p < 0,1$; вероятность ошибки не более 10%).

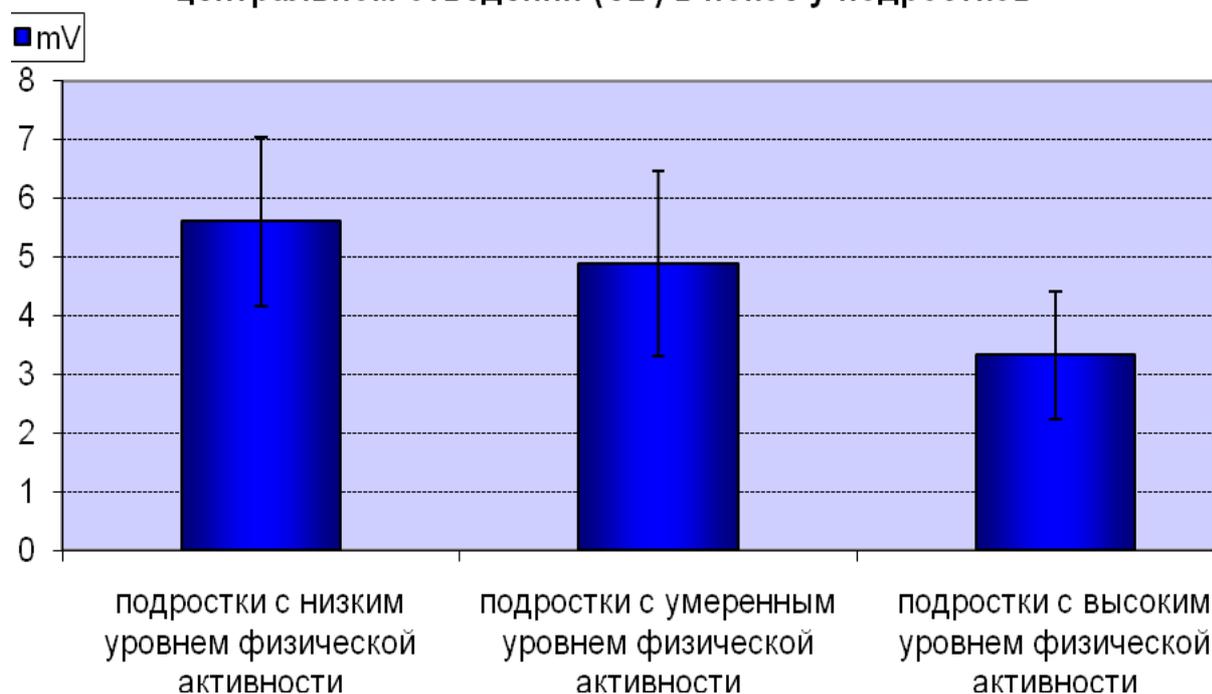
** - достоверные различия ($p < 0,05$).

В покое у подростков первой группы регистрировались наиболее высокие значения локального потенциала в центральном отведении (Cz'), которые были приближены к возрастной норме и составили $5,6, \sigma \pm 4,48, m = 0,71$; у лиц, имеющих регулярную физическую нагрузку, наблюдалось снижение УПП: во второй группе он составил $4,9, \sigma \pm 4,95, m = 0,78$; в третьей находился на уровне $3,32, \sigma \pm 3,42, m = 0,54$. Средние показатели локального УПП в центральном отведении (Cz') в покое у подростков составили $4,60 \pm 4,4, m = 0,4$ (рис. 4).

По результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия ($p=0,013, F=6,53$) между локальным УПП в центральном отведении (Cz') в покое у подростков первой и третьей групп, между другими группами значимых различий не выявлено. При корреляционном анализе, в том числе при анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем травм и курения была выявлена достоверная связь между локальным потенциалом в центральном отведении (Cz') в покое и физической активностью подростков, которая выражалась в снижении УПП при увеличении уровня физической активности подростков от первой к третьей группе.

Снижение уровня локального потенциала в центральном отведении (Cz') в покое, наиболее выраженное у представителей третьей группы, указывает на недостаточность корково-подкорковой активации у подростков с высоким уровнем физической активности.

Рисунок 4. Средние показатели локального УПП в центральном отведении (Cz') в покое у подростков



Примечание: I – доверительные границы

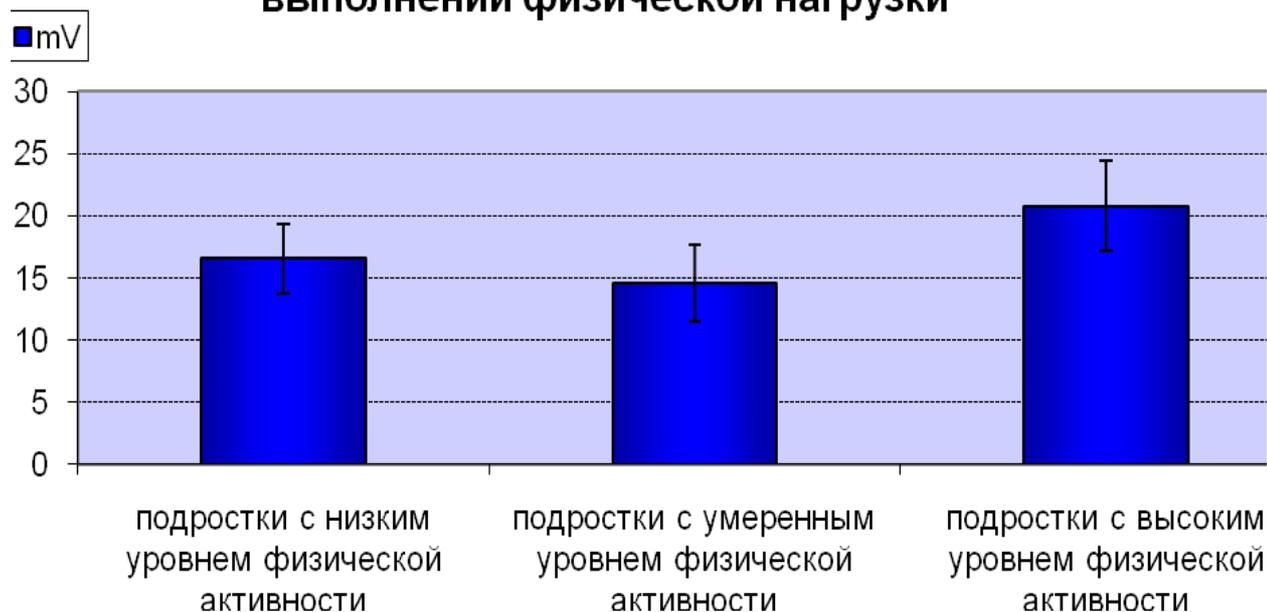
При изучении церебрального энергообмена во время проведения пробы с физической нагрузкой были выявлены достоверные различия между пиковыми потенциалами в лобном (Fz), затылочном (Oz), локальном затылочном (Oz'), правом (Td) и левом височных (Ts) отведениях, $X_{ср}$ во время выполнения физической нагрузки, а также в лобном (Fz), затылочном (Oz), локальном затылочном (Oz') и правом височном (Td) отведениях после окончания нагрузки и уровнем физической активности.

В лобном отведении (Fz) значения пикового УПП у подростков с низким уровнем активности составили $16,53 \pm 8,87, m = 1,4$; в группе подростков с умеренным уровнем активности регистрировались минимальные значения: $14,57 \pm$

9,58, $m = 1,52$; у подростков с высоким уровнем физической активности УПП в данном отведении составил $20,79 \pm 11,18$, $m = 1,77$ и имел максимальное значение по сравнению с исследованными группами. Средние показатели пикового потенциала в лобном отведении (Fz) при выполнении физической нагрузки у подростков составили $17,3 \pm 10,18$, $m = 0,93$ (рис. 5).

По результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия ($p=0,009$, $F=7,15$) между пиковым потенциалом в лобном отведении (Fz) при выполнении физической нагрузки у подростков второй и третьей групп, а также тенденция к наличию различий у подростков первой и третьей групп ($p=0,062$, $F=3,58$).

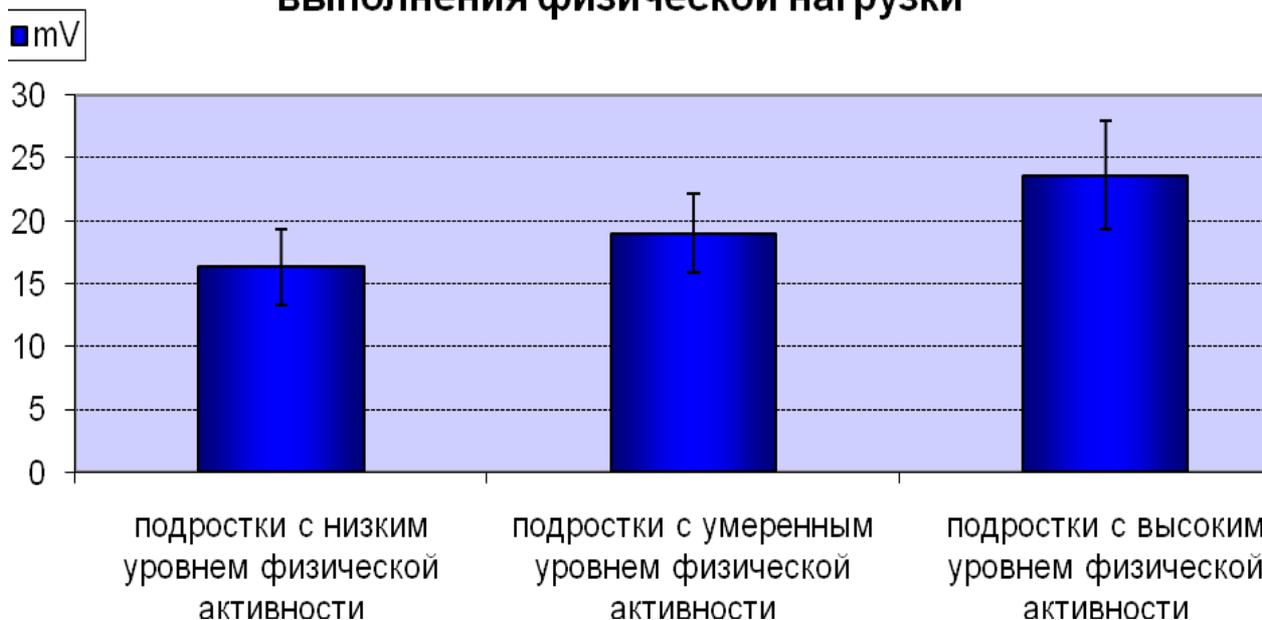
Рисунок 5. Средние пиковые показатели УПП в лобном отведении (Fz) у подростков при выполнении физической нагрузки



В затылочном отведении (Oz) во время выполнения пробы с физической нагрузкой пиковые значения УПП у подростков первой группы составили $16,35 \pm 9,42$, $m = 1,49$ и имели минимальное значение; во второй группе регистрировались более высокие показатели $19,03 \pm 9,79$, $m = 1,55$; в третьей группе выявлен максимальный уровень по сравнению с исследованными группами: $23,64 \pm 13,63$, $m = 2,16$. Средние показатели пикового потенциала в затылочном отведении (Oz) у подростков во время выполнения стандартной нагрузки с приседаниями составили $19,67 \pm 11,43$, $m = 1,04$ (рис. 6).

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия ($p=0,007$, $F=7,73$) между пиковыми значениями УПП в затылочном отведении (Oz) во время физической нагрузки у подростков первой и третьей групп. Кроме того обнаружена тенденция к наличию различий у подростков второй и третьей групп ($p=0,087$, $F=3,01$). При корреляционном анализе, в том числе при анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения было выявлено увеличение пикового значения УПП в затылочном отведении (Oz) одновременно с возрастанием уровня физической активности подростков от первой к третьей группе.

Рисунок 6. Средние пиковые показатели УПП в затылочном отделе (Oz) у подростков во время выполнения физической нагрузки

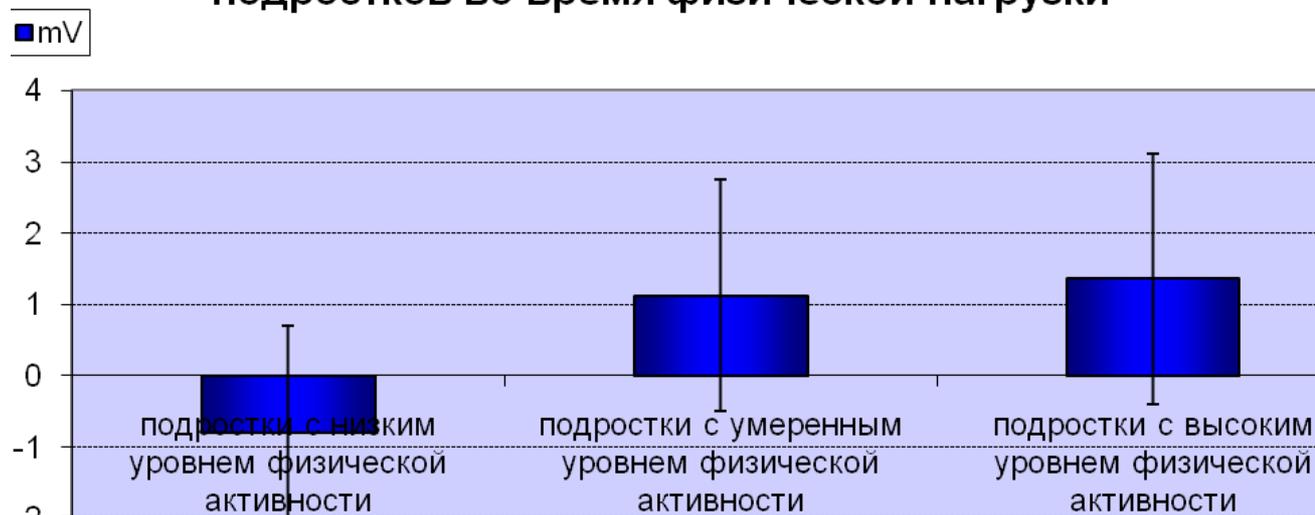


Примечание: I – доверительные границы

В локальном затылочном отведении (Oz') во время выполнения физической нагрузки у подростков первой группы пиковый УПП был наименьшим и приобрел отрицательное значение: $-0,81 \pm 4,7$, $m = 0,74$; более высокие показатели наблюдались во второй группе: $1,12 \pm 5,1$, $m = 0,81$; максимальные – у подростков третьей группы: $1,35 \pm 5,51$, $m = 0,87$. Средние показатели пикового потенциала в данном отведении находились на уровне $0,56 \pm 5,16$, $m = 0,47$ (рис. 7).

При дисперсионном анализе выявлена тенденция к наличию различий между локальным пиковым потенциалом в затылочном отведении (Oz') у представителей первой и второй ($p=0,083$, $F=3,09$), а также первой и третьей групп ($p=0,063$, $F=3,56$). Анализ частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения позволил выявить, что увеличение пикового УПП в данном отведении происходит одновременно с возрастанием уровня физической активности подростков.

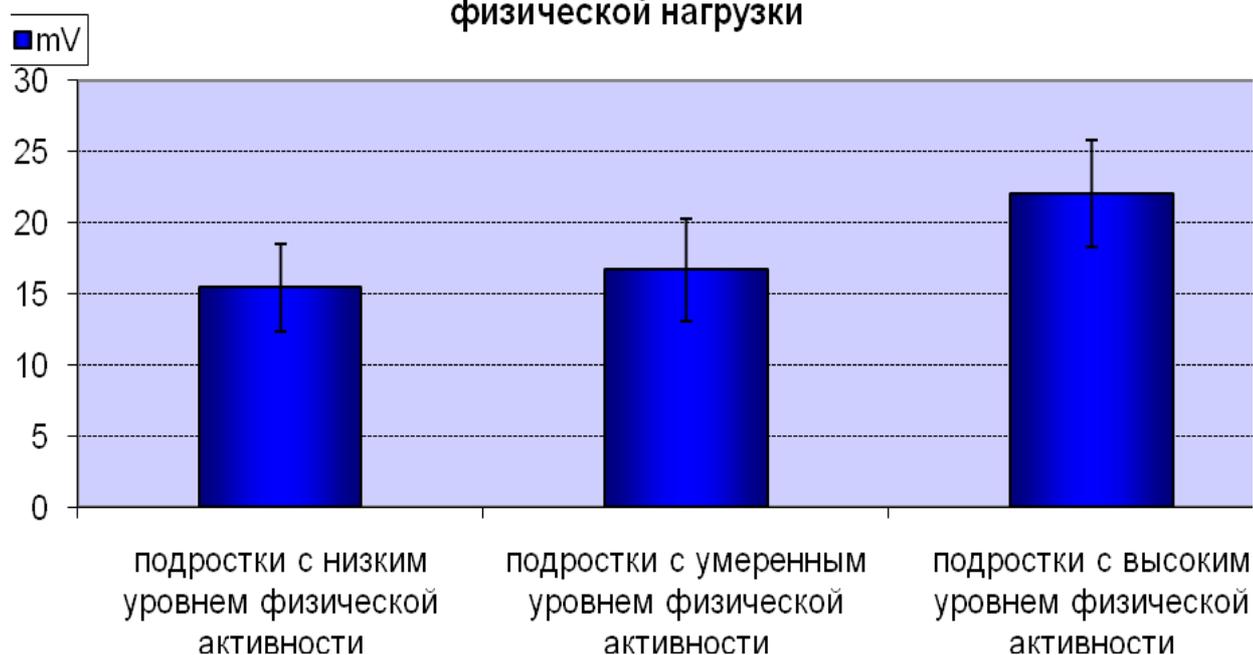
Рисунок 7. Средние пиковые показатели локального УПП в затылочном отведении (Oz') подростков во время физической нагрузки



Примечание: I – доверительные границы

Минимальные показатели пикового потенциала в правом и левом височных отведениях (T_d и T_s) во время выполнения физической нагрузки также регистрировались у подростков с низким уровнем активности и составили $15,46 \pm 9,59$, $m = 1,52$ и $14,8 \pm 9,67$, $m = 1,53$ в соответствующих отведениях. В группе лиц, занимающихся физкультурой факультативно, наблюдались более высокие значения: $16,7 \pm 11,27$, $m = 1,78$ и $15,87 \pm 11,23$, $m = 1,78$; у подростков, профессионально занимающихся спортом максимальные: $22,05 \pm 11,65$, $m = 1,84$ и $20,79 \pm 13,08$, $m = 2,07$ соответственно. Средние значения УПП у подростков во время выполнения стандартной нагрузки с приседаниями регистрировались на уровне $18,07 \pm 11,16$, $m = 1,02$ в правом височном (T_d) и $17,15 \pm 11,61$, $m = 1,06$ в левом височном (T_s) отведениях (рис. 8, 9).

Рисунок 8. Средние пиковые показатели УПП в правом височном отведении (T_d) у подростков при выполнении физической нагрузки



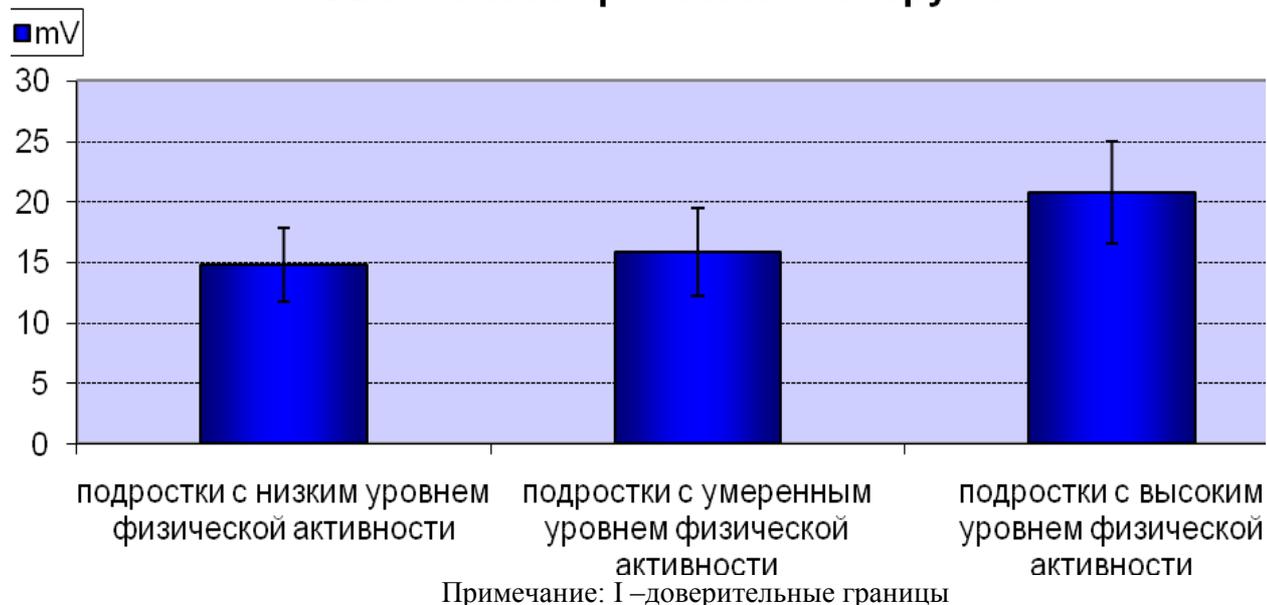
Примечание: I – доверительные границы

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия между пиковыми значениями УПП в правом височном отведении (T_d) во время физической нагрузки у подростков первой и третьей ($p=0,007$, $F=7,62$), а также второй и третьей групп ($p=0,04$, $F=4,36$). Значимых различий между УПП в данном отведении у представителей первой и второй групп обнаружено не было.

Выявлены различия пиковых значений УПП в левом височном отведении (T_s) во время физической нагрузки между подростками первой и третьей групп ($p=0,023$, $F=5,41$) и тенденция к наличию различий УПП в ланном отведении у представителей второй и третьей групп ($p=0,075$, $F=3,25$). У представителей других групп различий УПП в данном отведении не зарегистрировано.

При анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения сохранялась достоверная связь уровня физической активности с УПП в правом височном отведении ($p<0,05$) и наблюдалась тенденция к её наличию в левом отведении ($p=0,056$). Это проявлялось в повышении УПП в височных отведениях одновременно с увеличением уровня физической активности, наиболее ярко выраженном у подростков, которые профессионально занимаются спортом.

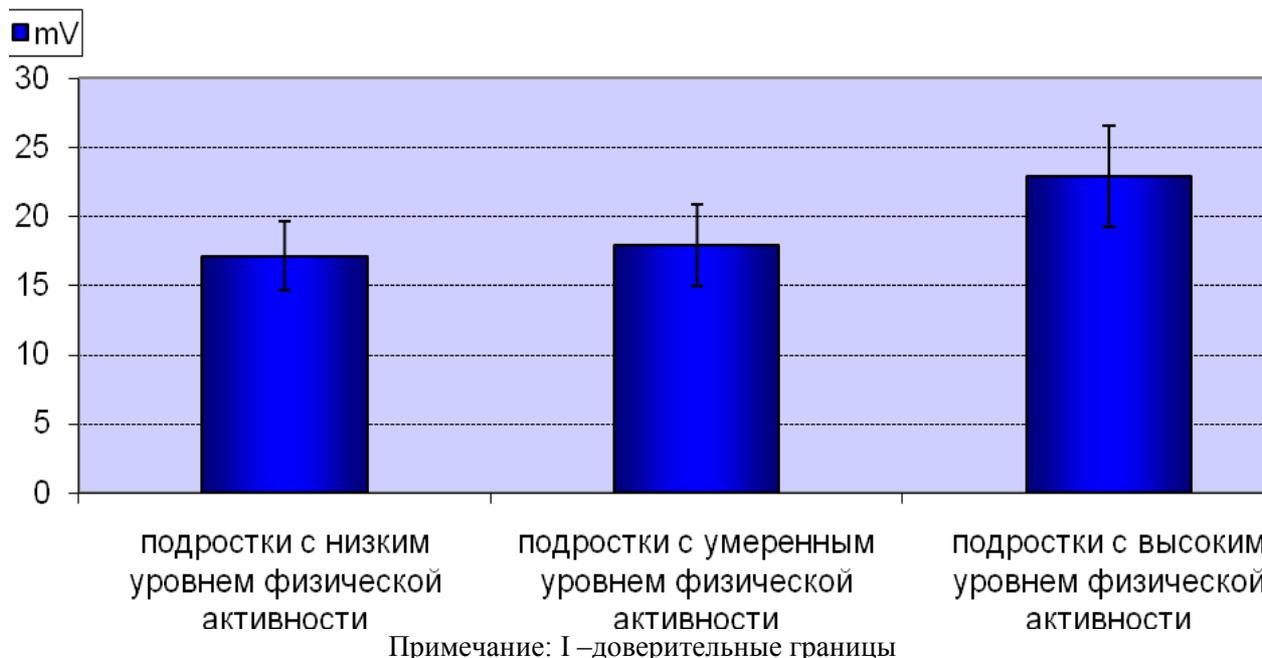
Рисунок 9. Средние пиковые показатели УПП в левом височном отведении (Ts) у подростков при выполнении физической нагрузки



При изучении интегральной энергетической характеристики деятельности мозга на основании усреднённого значения УПП для пяти исследованных областей ($X_{\text{ср}}$) выявлено, что минимальный пиковый УПП во время физической нагрузки зарегистрирован в первой группе подростков и составил $17,15 \pm 7,79$, $m = 1,23$. Более высокие значения наблюдались во второй группе: $17,91 \pm 9,17$, $m = 1,45$. Максимальный по сравнению другими исследованными группами уровень пикового среднего УПП ($X_{\text{ср}}$) наблюдался у подростков третьей группы: $22,91 \pm 11,45$, $m = 1,81$. $X_{\text{ср}}$ всех обследованных подростков находился на уровне $19,32 \pm 9,85$, $m = 0,9$ (рис. 10).

По результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия пиковых показателей среднего УПП ($X_{\text{ср}}$) во время физической нагрузки между подростками первой и третьей ($p=0,01$, $F=6,9$), а также второй и третьей групп ($p=0,034$, $F=4,65$). Между представителями первой и второй групп достоверных различий не обнаружено. При корреляционном анализе, в том числе при анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения, сохранялась достоверная связь между уровнем физической активности подростков и пиковыми значениями среднего УПП ($X_{\text{ср}}$) во время пробы с приседаниями.

Рисунок 10. Пиковые показатели среднего УПП (Хср) у подростков во время физической нагрузки



При изучении временных характеристиках достижения пиковых показателей УПП при выполнении физической нагрузки по результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия у подростков первой и второй групп ($p=0,047$, $F=4,07$), а также тенденция к их наличию у подростков первой и третьей групп ($p=0,068$, $F=3,42$) (табл. 2). У подростков второй группы максимальные показатели УПП во время физической нагрузки регистрировались на $20,4 \pm 12,15$ с, $m = 1,92$; несколько позже в третьей группе – на $21,23 \pm 10,28$ с, $m = 1,63$; наиболее поздно максимальные значения УПП наблюдались в первой группе у подростков с низким уровнем физической активности – на $25,25 \pm 9,15$ с, $m = 1,45$. Среднее время достижения пикового УПП у подростков зарегистрировано на $22,29 \pm 10,72$ с, $m = 0,98$.

Таблица 2. Сравнительная таблица времени достижения пиковых значений УПП при функциональном тестировании подростков с различным уровнем физической активности.

исследуемая группа	во время физической нагрузки, с	после физической нагрузки в течение 3 минут, с	во время гипервентиляции, с
1 группа	25,3**	40,1**	102,7
2 группа	20,4**	65,2**	127,7**
3 группа	21,2*	26,6**	92,9**

Примечание:

* - выраженная тенденция к наличию достоверных различий ($0,05 < p < 0,1$; вероятность ошибки не более 10%).

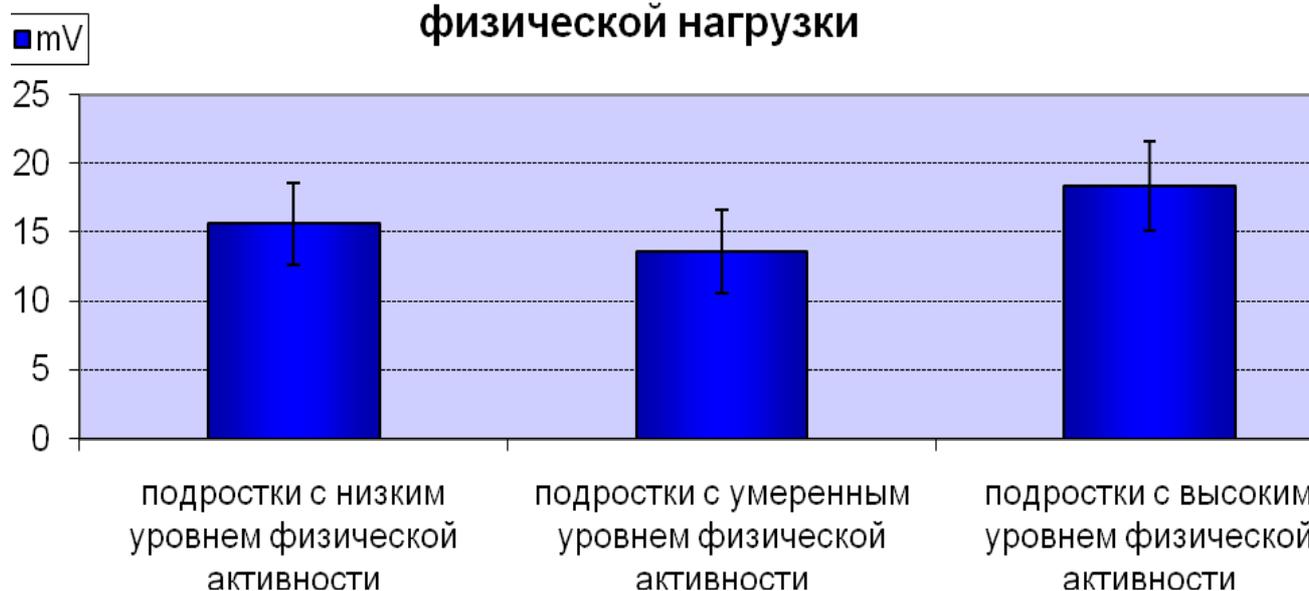
** - достоверные различия ($p < 0,05$).

Таким образом, во время выполнения пробы с физической нагрузкой для подростков первой группы были характерны, в целом, более низкие значения пикового УПП и более позднее время его достижения, а с возрастанием уровня физической активности обследованных наблюдалось увеличение УПП, которое достигало максимальных значений в группе профессиональных спортсменов. Полученные результаты говорят о более выраженном увеличении интенсивности церебральных энергозатрат во время физической нагрузки у представителей этой группы, что указывает на снижение их резервных возможностей. У подростков с умеренным уровнем физической активности в большинстве отведений отмечаются сходные изменения, однако, в лобном отведении у представителей данной группы регистрируются минимальные значения пикового УПП. Такой характер динамики изменений энергетического обмена головного мозга позволяет говорить о более оптимальном функциональном состоянии подростков, занимающихся факультативно физкультурой. Подростки с низким уровнем физической активности характеризуются наименьшей динамикой нейроэнергообмена в большинстве изученных областей и её умеренным изменением в лобном отделе. Это говорит о близком к оптимальному состоянию подростков данной группы, однако, для них данная нагрузка является более стрессовой, чем для подростков второй группы.

При исследовании УПП сразу после окончания физической нагрузки в лобном отведении (Fz) УПП у подростков с низким уровнем активности составил $15,63 \pm 9,19$, $m = 1,45$; в группе подростков с умеренным уровнем активности регистрировались минимальные значения: $13,6 \pm 9,44$, $m = 1,49$; у подростков с высоким уровнем физической активности УПП в данном отведении составил $18,39 \pm 10,04$, $m = 1,59$ и имел максимальное значение по сравнению с исследованными группами. Средние показатели УПП в лобном отведении (Fz) после окончания физической нагрузки у подростков составили $15,87 \pm 9,69$, $m = 0,88$ (рис. 11).

По результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия УПП в лобном отведении (Fz) после окончания пробы с физической нагрузкой у подростков второй и третьей групп ($p=0,031$, $F=4,82$).

Рисунок 11. Средние показатели УПП в лобном отведении (Fz) у подростков после окончания физической нагрузки



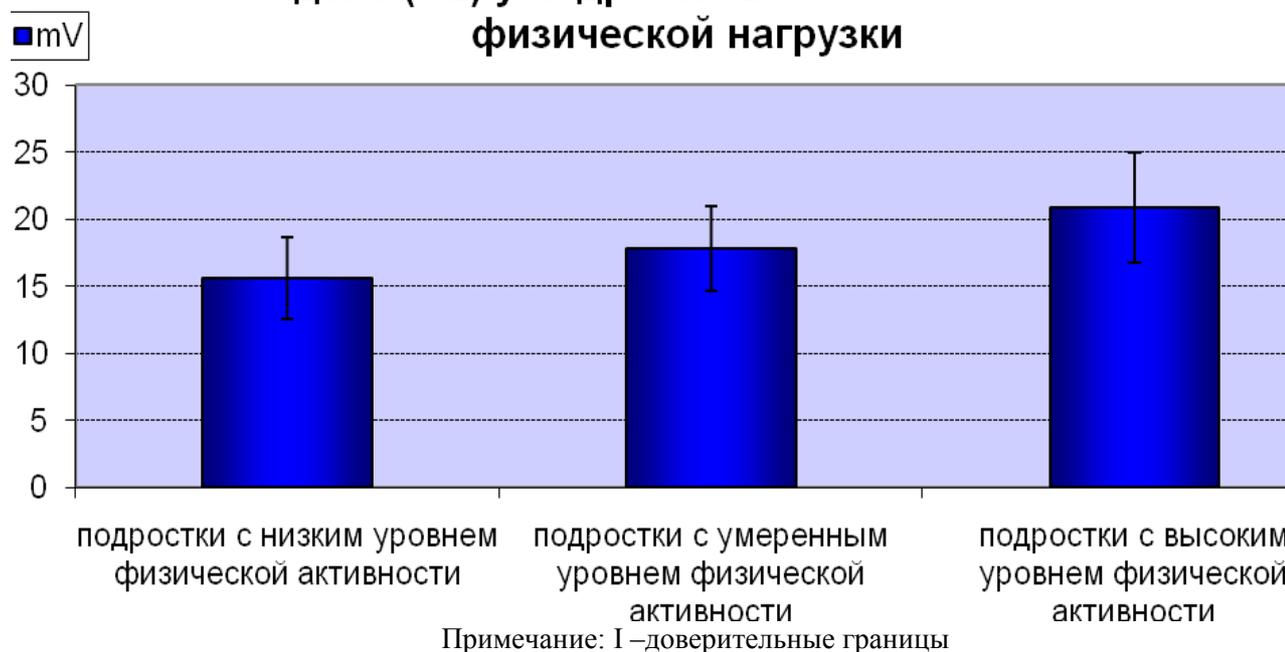
Примечание: I – доверительные границы

В затылочном отведении (Oz) после окончания физической нагрузки у подростков, не имеющих регулярной физической активности наблюдались

минимальные значения УПП, которые составили $15,6 \pm 9,47$, $m = 1,5$. Более высокие значения наблюдались в группе подростков с умеренной активностью: $17,83 \pm 9,78$, $m = 1,55$; в группе подростков с высоким уровнем физической активности сохранялись максимальные показатели: $20,89 \pm 12,73$, $m = 2,01$). Средний УПП в затылочном отведении (Oz) у подростков после окончания стандартной нагрузки с приседаниями составил $18,1 \pm 10,89$, $m = 0,99$ (рис. 12).

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия показателей УПП в затылочном отведении (Oz) после окончания физической нагрузки между подростками первой и третьей групп ($p=0,038$, $F=4,44$). В других группах достоверных различий обнаружено не было. При анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения наблюдалась тенденция к наличию достоверной связи ($p=0,059$) между уровнем физической активности и УПП в затылочном отведении (Oz) после окончания физической нагрузки, которая проявлялась в увеличении УПП одновременно с возрастанием интенсивности физической активности подростков.

Рисунок 12. Средние показатели УПП в затылочном отделе (Oz) у подростков после окончания физической нагрузки

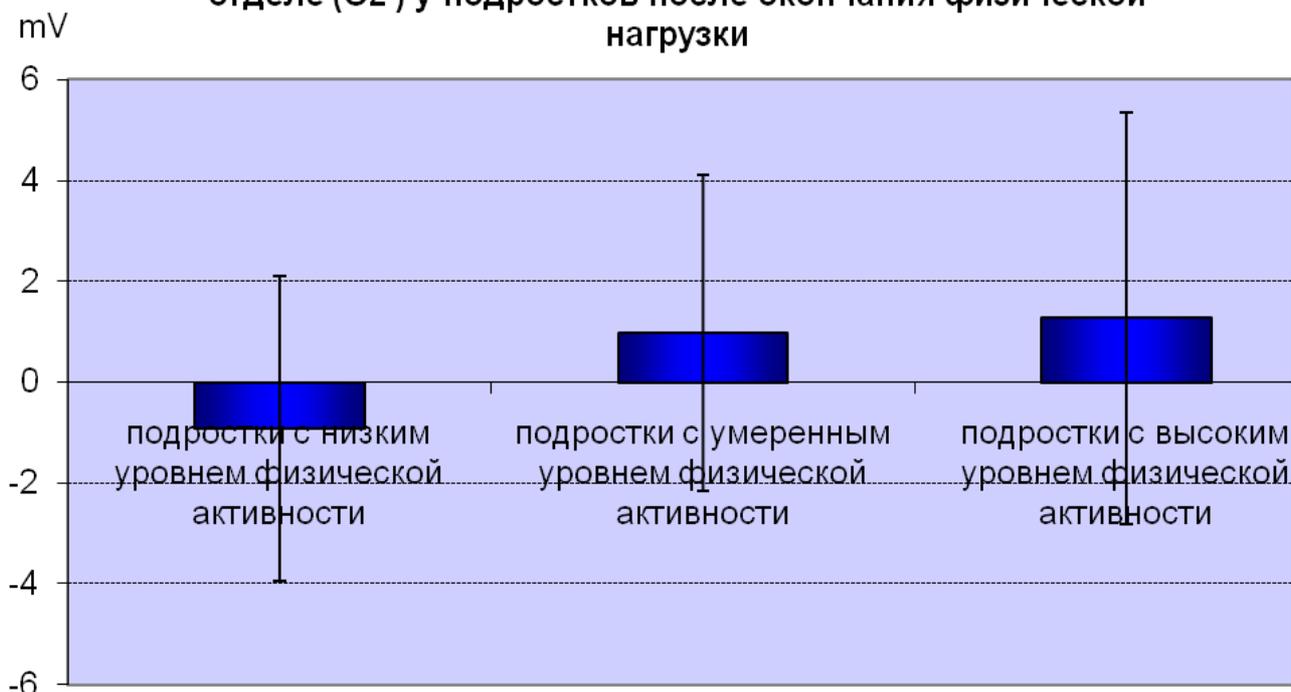


Локальный УПП в затылочном отведении (Oz') после окончания физической нагрузки у подростков первой группы регистрировался на уровне: $-0,91 \pm 4,66$, $m = 0,74$ и имел минимальное значение; более высокие показатели наблюдались у подростков второй группы: $0,97 \pm 5,25$, $m = 0,83$. В третьей группе УПП составил $1,27 \pm 5,29$, $m = 0,84$ и был максимальным по сравнению с другими исследуемыми группами. Средние показатели УПП в данном отведении составили $0,44 \pm 5,12$, $m = 0,47$ (рис. 13).

При дисперсионном анализе выявлена тенденция к различию показателей локального УПП в затылочном отведении (Oz') после окончания физической нагрузки между подростками первой и третьей групп ($p=0,054$, $F=3,84$). При анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения выявлена достоверная связь ($p=0,022$) между уровнем физической активности подростков и локальным УПП в затылочном отведении (Oz'), которая выражалась в возрастании уровня постоянного потенциала одновременно с увеличением интенсивности физической активности подростков.

Это наиболее наглядно проявлялась при переходе от низкого уровня активности к другим.

Рисунок 13. Средние показатели локальноо УПП в затылочном отделе (Oz') у подростков после окончания физической нагрузки

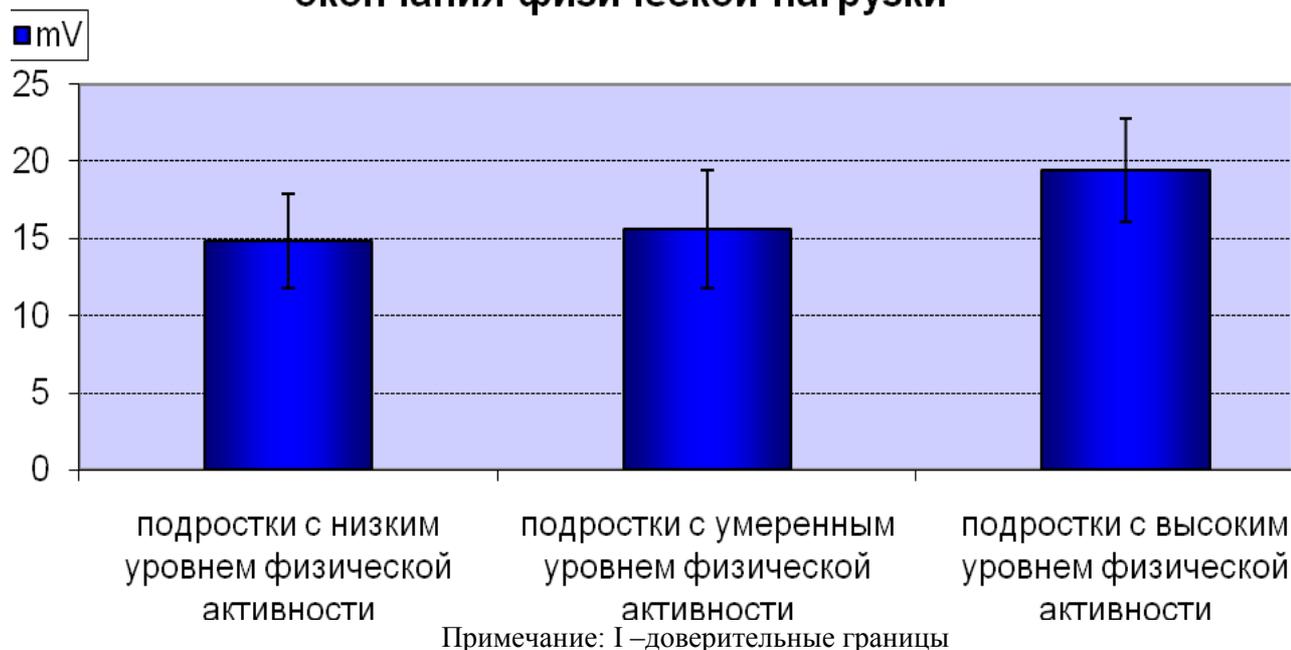


Примечание: I – доверительные границы

В правом височном отведении (Td) после окончания физической нагрузки у подростков первой группы УПП составил $14,86 \pm 9,64$, $m = 1,52$; более высокий уровень наблюдался у подростков второй группы: $15,61 \pm 11,81$, $m = 1,87$. В третьей группе зарегистрированы максимальные значения УПП, которые составили $19,43 \pm 10,46$, $m = 1,65$. Средний УПП обследованных подростков всех групп в правом височном отведении (Td) составил $16,63 \pm 10,77$, $m = 0,98$ (рис. 14).

По результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия УПП в правом височном отведении (Td) после окончания физической нагрузки между подростками первой и третьей групп ($p=0,046$, $F=4,13$), между представителями других групп достоверных различий не обнаружено. Таким образом, после выполнения пробы с приседаниями показатели энергетического обмена мозга подростков исследованных групп сохранили те черты, которые были выявлены во время физической нагрузки посредством изучения пиковых потенциалов.

Рисунок 14. Средние показатели УПП в правом височном отведении (Td) у подростков после окончания физической нагрузки

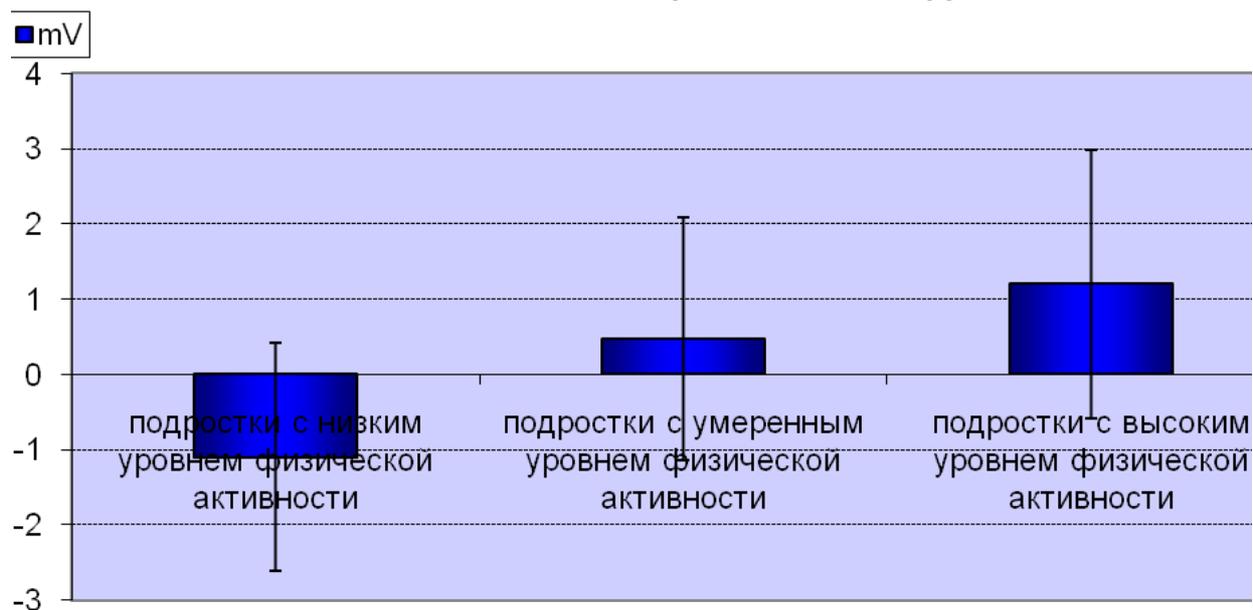


По результатам изучения динамики УПП в течение 3 минут после окончания пробы с физической нагрузкой была выявлена тенденция к наличию достоверных различий пикового локального потенциала в центральном отведении (Cz') у подростков второй и третьей групп ($p=0,066$, $F=3,48$). Наибольшие значения УПП наблюдались у подростков второй и первой групп: $5,76 \pm 5,67$, $m = 0,9$ и $5,48 \pm 5,51$, $m = 0,87$ соответственно, наименьшие – в третьей группе, которые составили $3,67 \pm 4,28$, $m = 0,68$. Средний пиковый потенциал в данном отведении находился на уровне $4,97 \pm 5,23$, $m = 0,48$.

После окончания пробы с физической нагрузкой в течение 3 минут в группе подростков с низким уровнем физической активности сохранялись более низкие значения пикового локального потенциала в затылочном отведении (Oz'), которые составили $-1,1 \pm 4,74$, $m = 0,75$; в группе подростков с умеренной физической активностью регистрировались более высокие положительные значения: $0,47 \pm 5,04$, $m = 0,8$. В группе профессиональных спортсменов УПП находился на уровне $1,21 \pm 5,58$, $m = 0,88$. Средние показатели локального пикового потенциала в затылочном отведении по сравнению с другими отделами (Oz') после окончания физической нагрузки у подростков составили $0,19 \pm 5,18$, $m = 0,47$ (рис. 15).

При дисперсионном анализе выявлена тенденция к различию пиковых значений локального УПП в затылочном отведении (Oz') в течение 3 минут после окончания физической нагрузки между подростками первой и третьей групп ($p=0,05$, $F=3,97$). По результатам корреляционного анализа, в том числе при анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения, выявлена достоверная связь уровня физической активности подростков с пиковым локальным УПП в затылочном отведении (Oz'), которая проявлялась, как и в предыдущих случаях, в увеличении УПП с возрастанием физической активности от первой к третьей группе.

Рисунок 15. Средние пиковые показатели локального УПП в затылочном отделе (Oz') у подростков в течение 3 минут после окончания физической нагрузки



Примечание: I – доверительные границы

При изучении временных характеристик достижения пиковых значений УПП после окончания физической нагрузки выявлено, что в первой группе он регистрируется на $40,13 \pm 44,29$ с, $m = 7,0$; во второй группе подростков – на $65,2 \pm 64,43$ с, $m = 10,19$, что является наиболее поздним временем по сравнению с другими группами. У подростков третьей группы увеличение УПП до максимального уровня происходило наиболее рано – на $26,58 \pm 41,16$ с, $m = 6,51$. Среднее время достижения пикового УПП у подростков зарегистрировано на $43,97 \pm 53,07$ с, $m = 4,85$.

По результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия во времени достижения пиковых показателей УПП в течение 3 минут после окончания физической нагрузки между подростками первой и второй ($p=0,046$, $F=4,12$), а также второй и третьей групп ($p=0,002$, $F=10,21$) (табл. 2).

При анализе результатов УПП через 3 минуты после окончания физической нагрузки в лобном отведении (Fz) у подростков первой группе выявлено увеличение до $12,61 \pm 10,19$, $m = 1,61$. Во второй группе УПП возрос до $10,0 \pm 5,75$, $m = 0,91$, но продолжал оставаться минимальным по сравнению с другими группами. В третьей группе наблюдалось увеличение УПП, который сохранял максимальные значения, но с меньшим преобладанием над показателями первой группы: $13,34 \pm 10$, $m = 1,67$. Средние показатели УПП в данном отведении через 3 минуты после окончания физической нагрузки составили $11,98 \pm 9,14$, $m = 0,83$. При дисперсионном анализе выявлена тенденция к различию УПП в лобном отведении (Fz) через 3 минуты после окончания физической нагрузки между подростками второй и третьей групп ($p=0,084$, $F=3,07$).

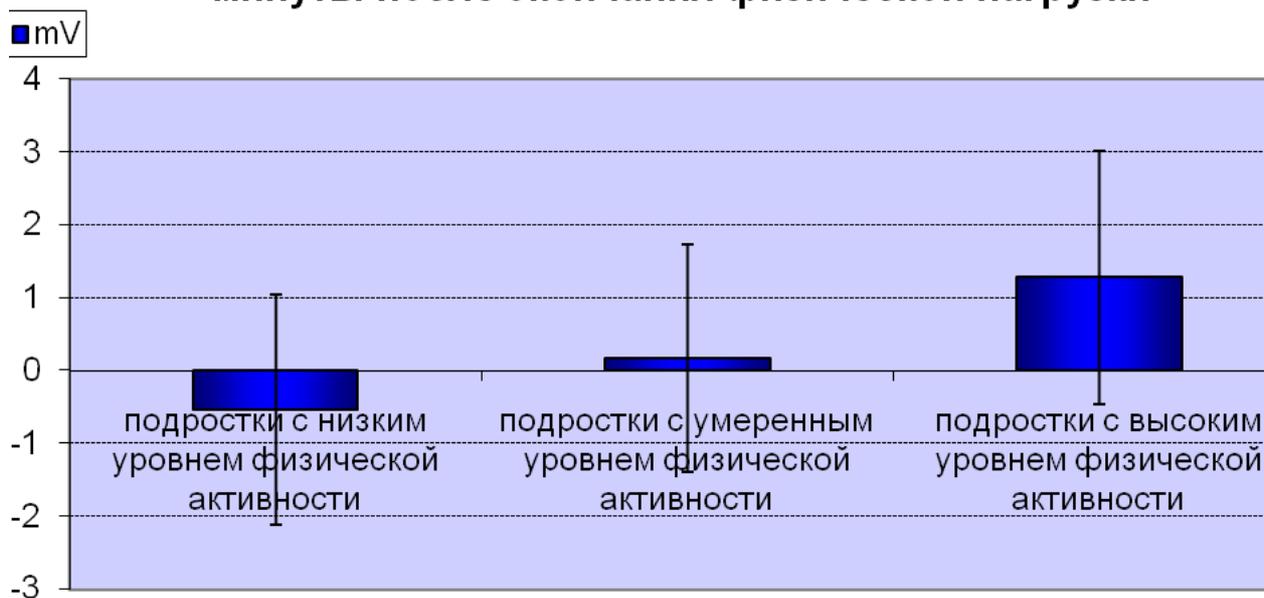
Кроме того, наблюдается тенденция к наличию различию локального УПП в центральном отведении (Cz') через 3 минуты после окончания физической нагрузки между подростками первой и третьей ($p=0,096$, $F=2,85$), а также второй и третьей групп ($p=0,077$, $F=3,22$). У подростков первой группы исследуемый показатель регистрировался на уровне $5,44 \pm 5,53$, $m = 0,87$. У представителей второй группы показатели УПП были максимальными и составили $5,6 \pm 5,73$, $m = 0,91$. В группе

спортсменов наблюдались минимальные показатели: $3,61 \pm 4,05$, $m = 0,64$. Средние показатели локального УПП в центральном отведении (Cz') через 3 минуты после окончания физической нагрузки у подростков составили $4,88 \pm 5,19$, $m = 0,47$.

УПП в локальном затылочном отведении (Oz') через 3 минуты после окончания пробы с физической нагрузкой у представителей в первой группы продолжал оставаться отрицательным: $-0,53 \pm 4,94$, $m = 0,78$; во второй группе наблюдались более высокие значения: $0,16 \pm 4,88$, $m = 0,77$). В третьей исследуемой группе регистрировались наиболее высокие значения УПП: $1,28 \pm 5,46$, $m = 0,86$. Средние показатели локального УПП в затылочном отведении (Oz') через 3 минуты после окончания физической нагрузки у подростков составили $0,3 \pm 5,11$, $m = 0,47$ (рис. 16).

При анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения также выявлена достоверная связь между уровнем физической активности исследуемых групп и локальным УПП в затылочном отведении (Oz') через 3 минуты после окончания пробы с физической нагрузкой, которая проявлялась в возрастании уровня постоянного потенциала одновременно с увеличением физической активности подростков от первой к третьей группе.

Рисунок 16. Средние показатели локального УПП в затылочном отделе (Oz') у подростков через 3 минуты после окончания физической нагрузки



Примечание: I – доверительные границы

Таким образом, по результатам проведения пробы с дозированной физической нагрузкой было выявлено, что подростки с низким уровнем физической активности характеризуются, в целом, меньшим уровнем интенсивности нейроэнергообмена во время и после физической нагрузки. Максимальное увеличение интенсивности обменных процессов было зафиксировано в группе лиц, профессионально занимающихся спортом. Для подростков, занимающихся физкультурой факультативно характерны промежуточные показатели, более близкие к полученным для первой группы, при тенденции к минимальному уровню интенсификации церебрального энергообмена в лобном отведении и максимальному – в центральном. Характер полученных изменений позволяет говорить, в целом, о лучшем функциональном состоянии подростков с умеренным уровнем физической

активности и меньшем резерве адаптационных возможностей у представителей первой и третьей групп.

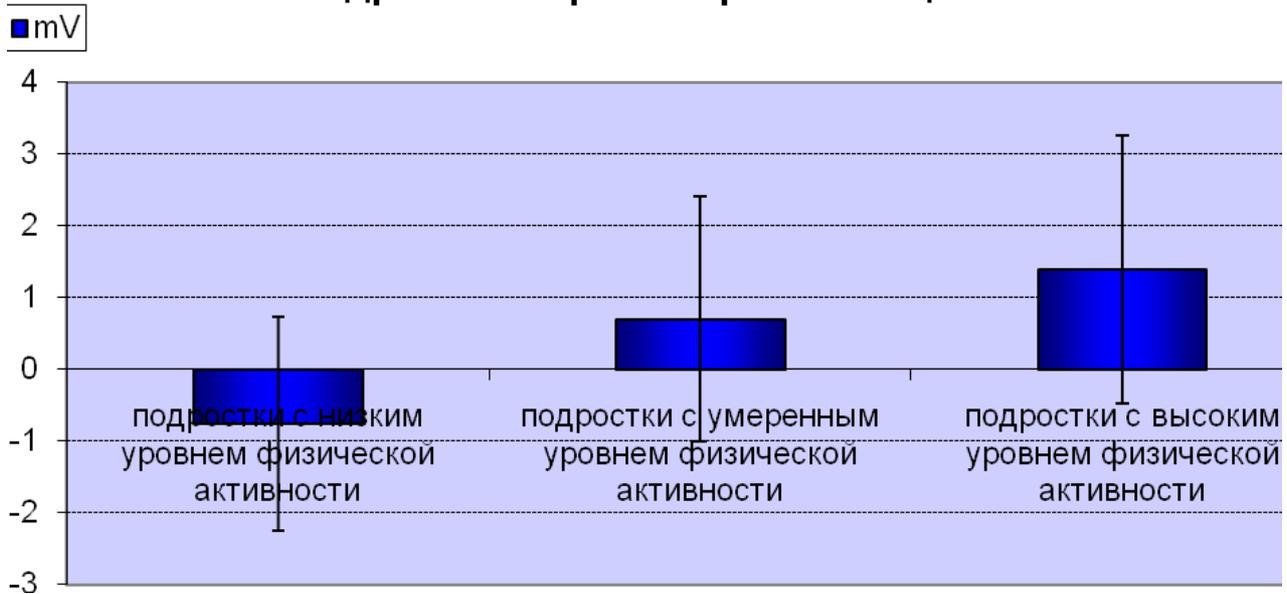
При изучении особенностей энергетического обмена мозга подростков во время гипервентиляции выявлена достоверная связь между уровнем их физической активности и значениями пикового локального УПП в затылочном отведении (Oz') во время выполнения пробы с гипервентиляцией и локального УПП (Oz') после её завершения, а также тенденция к наличию такой связи с УПП в лобном отведении (Fz').

В лобном отведении (Fz) во время гипервентиляции пиковый УПП в первой группе составил $18,45 \pm 10,41$, $m = 1,65$ и был максимальным по сравнению с другими группами; во второй группе подростков регистрировались минимальные значения: $14,49 \pm 7,82$, $m = 1,24$; в третьей группе наблюдались субмаксимальные показатели: $17,19 \pm 9,94$, $m = 1,57$. Средние показатели УПП в лобном отведении (Fz') при выполнении пробы с гипервентиляцией регистрировались составили $16,71 \pm 9,53$, $m = 0,87$. При дисперсионном анализе выявлена тенденция к наличию достоверных различий между УПП в данном отведении у представителей первой и второй групп ($p=0,058$, $F=3,69$).

Локальный УПП в лобном отведении (Fz') как во время гипервентиляции, так и после её окончания находился на более высоком уровне в первой группе у подростков с низким уровнем физической активности: пиковый локальный УПП в процессе форсированного дыхания составил $0,91 \pm 7,28$, $m = 1,15$; после её завершения уменьшился до $0,73 \pm 7,3$, $m = 1,15$. Во второй группе подростков наблюдались более низкие показатели: $-1,28 \pm 5,51$, $m = 0,87$ и $-1,13 \pm 5,318$, $m = 0,84$; минимальные значения были отмечены у представителей третьей группы: $-1,33 \pm 5,3$, $m = 0,84$ и $-1,46 \pm 5,05$, $m = 0,8$ соответственно. Средние показатели пикового локального потенциала в лобном отведении (Fz') при выполнении пробы с гипервентиляцией регистрировались на уровне $-0,57 \pm 6,13$, $m = 0,56$ и её после окончания несколько снизились до $-0,62 \pm 6,0$, $m = 0,55$. По результатам корреляционного анализа выявлена тенденция к наличию достоверной связи уровня физической активности подростков и пиковых значений локального потенциала в лобном отведении (Fz') во время гипервентиляции ($p=0,061$) и после ($p=0,07$), что проявлялось в снижении УПП при возрастании уровня физической активности обследованных от первой к третьей группе.

Пиковый локальный потенциал в затылочном отведении (Oz') во время гипервентиляции и локальный УПП в затылочном отведении (Oz') после её окончания на грузки наблюдались у подростков первой группы регистрировались на уровне $-0,75 \pm 4,67$, $m = 0,74$ и $-0,53 \pm 4,74$, $m = 0,75$ соответственно и оставались на минимальном уровне. Во второй группе наблюдались более высокие значения УПП, которые составили $0,7 \pm 5,35$, $m = 0,85$ и $0,389 \pm 5,05$, $m = 0,8$ соответственно. В третьей группе изучаемые показатели находились на уровне $1,4 \pm 5,83$, $m = 0,92$ при выполнении пробы с гипервентиляцией и $1,54 \pm 5,88$, $m = 0,93$ после окончания гипервентиляции. Средние показатели пикового локального потенциала в затылочном отведении (Oz') во время гипервентиляции регистрировались на уровне $0,45 \pm 5,34$, $m = 0,49$ (рис. 17). Локальный УПП в данном отведении после окончания гипервентиляции составил $0,47 \pm 5,27$, $m = 0,48$ (рис. 18).

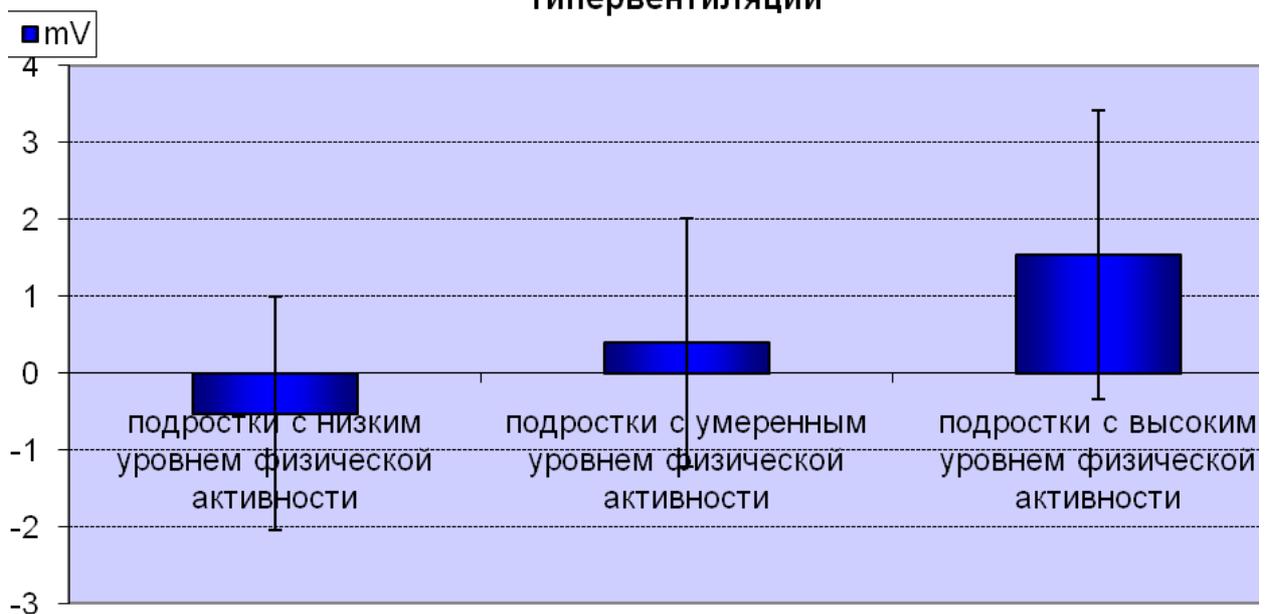
Рисунок 17. Средние пиковые показатели локального УПП в затылочном отведении (Oz') у подростков при гипервентиляции



Примечание: I – доверительные границы

При дисперсионном анализе выявлена тенденция к различию значений локального УПП в затылочном отведении (Oz') после окончания пробы с гипервентиляцией у подростков первой и третьей групп ($p=0,088$, $F=2,98$). При анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения также выявлена достоверная связь ($p=0,23$) между уровнем физической активности подростков и пиковым локальным УПП в затылочном отведении (Oz') при выполнении пробы с гипервентиляцией, а также локальным УПП (Oz') после окончания гипервентиляции. Это выражалось в возрастании УПП одновременно с увеличением интенсивности физической активности подростков от первой к третьей группе.

Рисунок 18. Средние показатели локального УПП в затылочном отведении (Oz') у подростков после окончания гипервентиляции



Примечание: I – доверительные границы

При изучении временных характеристик достижения пиковых значений УПП при проведении трёхминутной гипервентиляции выявлено, что у подростков первой группы максимальные показатели регистрировались на $102,65 \pm 68,15$ с, $m =$

10,78; во второй группе – на $127,65 \pm 68,45$ с, $m = 10,82$; у подростков третьей группы достижение пикового УПП происходило на $92,85 \pm 60,54$ с, $m = 9,57$. Среднее время достижения пикового УПП во время гипервентиляции у подростков зарегистрировано на $107,72 \pm 66,9$ с, $m = 6,11$.

Таким образом, наиболее раннее время достижения пиковых значений УПП было зафиксировано в группе подростков, профессионально занимающихся спортом. Самое позднее время регистрации пикового УПП было отмечено в группе лиц, занимающихся физкультурой факультативно (табл. 2).

По результатам дисперсионного анализа выявлены достоверные различия во времени достижения пиковых показателей УПП при проведении трёхминутной гипервентиляции у подростков второй и третьей групп ($p=0,018$, $F=5,8$).

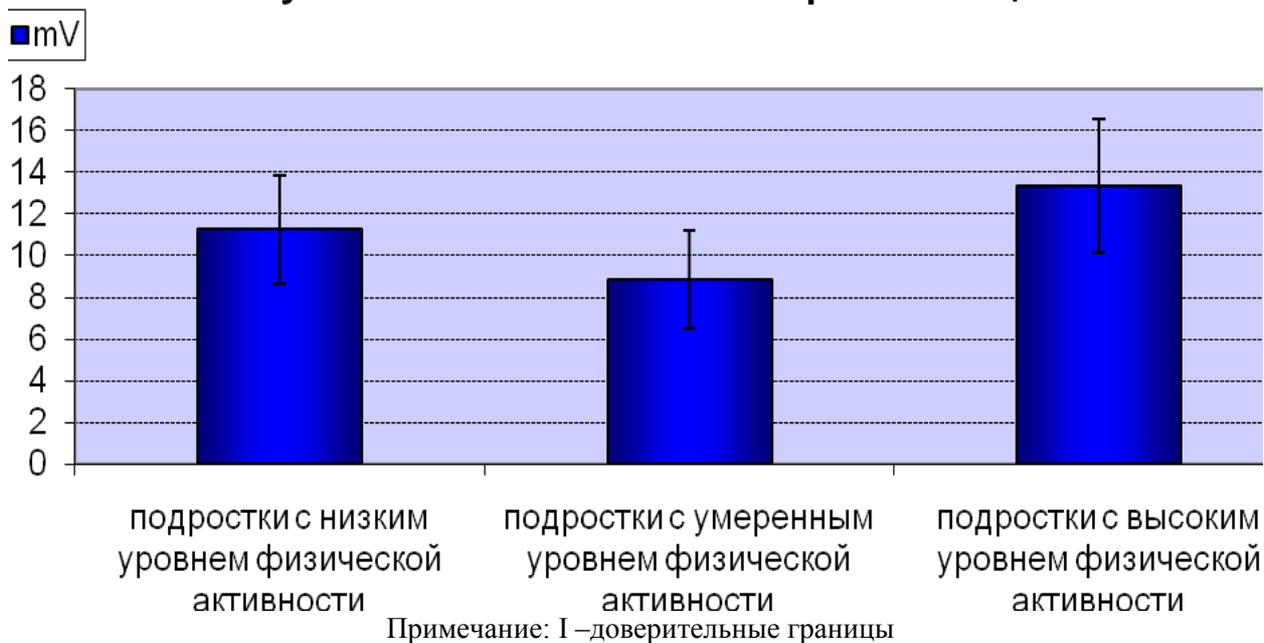
В течение 3 минут после окончания пробы с гипервентиляцией достоверных различий УПП между исследуемыми группами выявлено не было.

Через 3 минуты после окончания гипервентиляции в затылочном отведении (Oz') у подростков первой группы регистрировались достоверно меньшие значения УПП: $-0,2 \pm 5,28$, $m = 0,83$, которые сохранили отрицательное значение; во второй группе наблюдались более высокие показатели: $0,7 \pm 4,83$, $m = 0,76$; в третьей группе: $1,13 \pm 5,96$, $m = 0,94$, которые продолжали оставаться максимальными по сравнению с другими группами. При корреляционном анализе выявлена тенденция ($p=0,08$) к связи уровня физической активности подростков и локального УПП в затылочном отведении (Oz'), которая выражалась в повышении УПП одновременно с увеличением уровня их активности.

В левом височном отведении (Ts) через 3 минуты после окончания гипервентиляции УПП у подростков первой группы составил $11,24 \pm 8,18$, $m = 1,29$; во второй группе: $8,88 \pm 7,36$, $m = 1,16$ и имел минимальные значения; в третьей группе у подростков регистрировались максимальные показатели: $13,33 \pm 10,11$, $m = 1,65$. Средний УПП у подростков в данном отведении через 3 минуты после окончания пробы с гипервентиляцией находился на уровне $11,15 \pm 8,75$, $m = 0,8$ (рис. 19).

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия УПП в левом височном отведении (Ts) через 3 минуты после окончания гипервентиляции между подростками второй и третьей групп ($p=0,027$, $F=5,08$), между представителями других групп достоверных различий не обнаружено.

Рисунок 19. Средние показатели УПП в левом височном отведении (Ts) у подростков через 3 минуты после окончания гипервентиляции



По результатам дисперсионного анализа выявлена тенденция к наличию различий среднего УПП ($X_{ср}$) через 3 минуты после окончания гипервентиляции у подростков второй и третьей групп ($p=0,087$, $F=3,01$). В первой группе УПП составил $14,04 \pm 6,08$, $m = 0,96$; во второй группе наблюдались меньшие значения: $12,4 \pm 6,44$, $m = 1,02$. В третьей группе подростков регистрировались максимальные показатели УПП, которые составили $15,45 \pm 9,03$, $m = 1,43$. Средние значения УПП ($X_{ср}$) у подростков составили $13,97 \pm 7,35$, $m = 0,67$.

При анализе результатов изменения интенсивности церебрального энергообмена во время гипервентиляции, оцениваемого на основании УПП, выявлены, в целом, более низкие показатели в группе лиц с низким и умеренным уровнем физической активности и их увеличение в группе профессиональных спортсменов. Динамика изменений УПП в изученных отведениях (табл. 1), а также временные характеристики достижения пикового потенциала (табл. 2) позволяют говорить о более оптимальном функциональном состоянии второй группы, подростки из которой факультативно занимаются физкультурой. Это проявляется в лучшей переносимости ими функциональных проб, которые являются стрессовыми и вызывают активизацию резервных возможностей организма.

При изучении функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) было выявлено, что в покое у подростков наблюдается некоторая тенденция к преобладанию частоты доминирования левого полушария в первой и правого – в третьей группе (для первой и третьей групп $p=0,418$, $F=0,66$). Во второй группе отмечалось незначительное преобладание правого полушария (для второй и третьей групп $p=0,557$, $F=0,35$) (табл. 3).

Таблица 3. Распределение частот доминирования полушарий в группах подростков с различным уровнем физической активности

		Доминантное полушарие (%)			Всего
		правое	МПА не выражена	левое	
Уровень физической активности	подростки с низким уровнем физической активности	45	7,5	47,5	100
	подростки с умеренным уровнем физической активности	45	12,5	42,5	100
	подростки с высоким уровнем физической активности	52,5	10	37,5	100

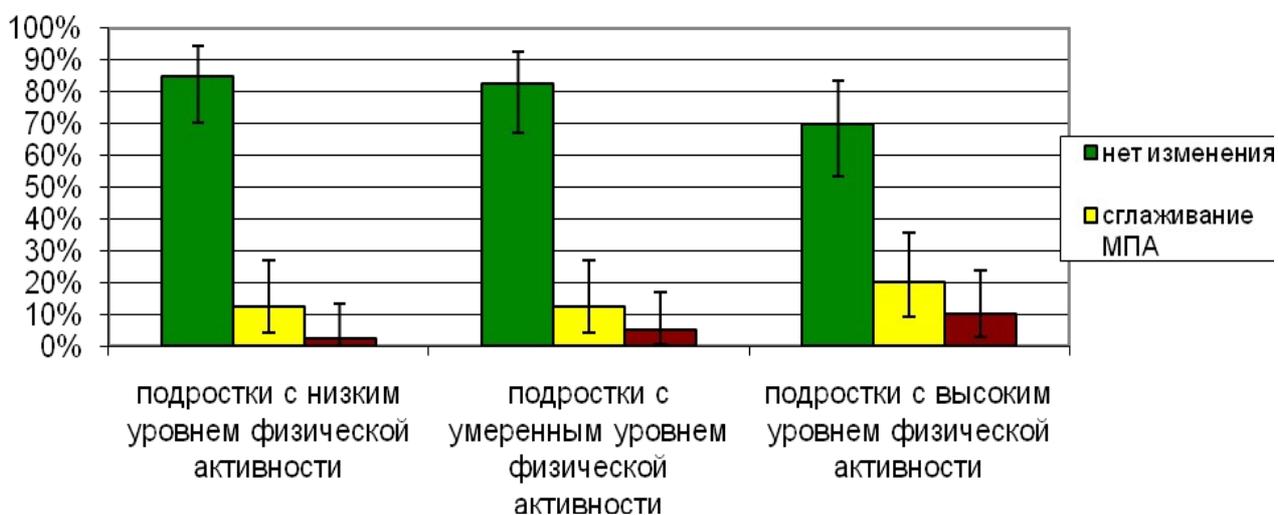
Достоверных различий между уровнем физической активности подростков и функциональной межполушарной асимметрией (ФМА) в покое не обнаружено, однако, отмечается некоторая тенденция к преобладанию левого доминантного полушария (47,5%) в группе подростков с низким уровнем физической активности и правого субдоминантного в норме полушария (52,5%) в группе спортсменов. В группе подростков с умеренным уровнем физической активности по сравнению с первой группой несколько снижается частота доминирования левого полушария (с 47,5% до 42,5%) за счет увеличения доли лиц без выраженной ФМА (с 7,5% до 12,5%), при этом частота доминирования правого полушария не изменяется и сохраняется у 45% обследованных. Полученные результаты указывают на преобладание симпатической активации в группе подростков с высоким уровнем физической активности.

Уменьшение разности между правым (Td) и левым (Ts) височными отведениями менее 0,5 мВ рассматривалась как сглаживание межполушарной асимметрии.

Изучение динамики функциональной межполушарной асимметрии во время функционального тестирования подростков позволило выявить наличие достоверной связи ($p < 0,05$) между уровнем физической активности подростков и инверсией ФМА при нагрузке.

При анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности без учёта травм и курения было выявлено наличие ассоциаций между изменениями ФМА при пиковых значениях УПП во время выполнения пробы с физической нагрузкой (рис. 20), а также ФМА по окончании нагрузочной пробы (рис. 21) по сравнению с показателями асимметрии в покое и группой физической активности подростков.

Рисунок 20. Распределение частот изменения МПА при пиковых значениях УПП во время выполнения пробы с физической нагрузкой по сравнению с асимметрией в покое у подростков с различным уровнем физической активности

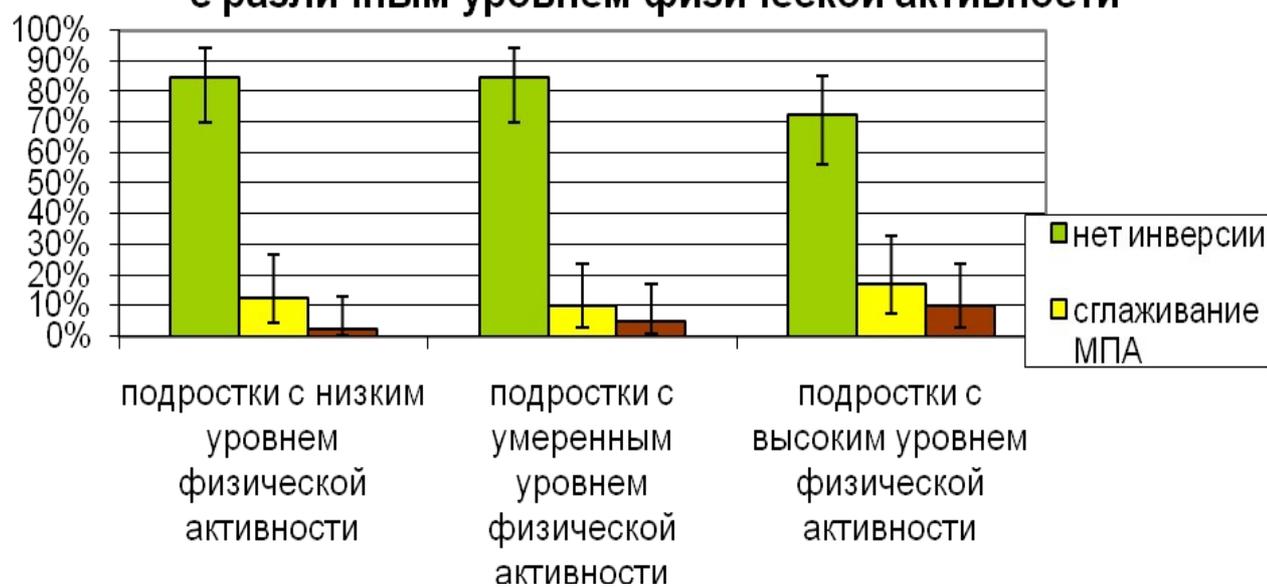


Примечание: I – доверительные границы

Во время выполнения стандартной пробы с приседаниями на фоне пиковых значениях УПП в первой и второй группах подростков сглаживание МПА наблюдалось в 12,5% случаев, а её инверсия в 2,5% и 5% соответственно. После окончания пробы в первой группе сохранялись такие же значения, во второй незначительно снизилась частота сглаживания асимметрии до 10% при сохранении частоты её инверсии. В третьей группе во время выполнения пробы с физической нагрузкой её частота составила 20% и после окончания физической нагрузки несколько снизилась до 17,5%; при этом инверсия МПА наблюдалась в 10% в обоих случаях.

При дисперсионном анализе выявлена тенденция к различию частот инверсии МПА во время физической нагрузки на фоне пиковых значений УПП по сравнению с асимметрией в покое у подростков первой и третьей групп ($p=0,082$, $F=3,11$) со значительным преобладанием в последней.

Рисунок 21. Распределение частот изменения МПА после выполнения пробы с физической нагрузкой по сравнению с асимметрией в покое у подростков с различным уровнем физической активности



Примечание: I – доверительные границы

После окончания физической нагрузки (на 31-й секунде от начала стандартной пробы с приседаниями) у подростков, не имеющих регулярной физической активности, результаты остались прежними и составили 12,5%, и 2,5% соответственно; у подростков, имеющих регулярную физическую активность достоверно чаще наблюдалось изменение ФМА по сравнению с покоем, однако, было менее выражено, чем во время нагрузки. У обследованных, которые факультативно занимаются физкультурой, сглаживание ФМА регистрировалось в 10% (было 12,5%) и инверсия – в 5% случаев; у спортсменов сглаживание асимметрии наблюдалось в 17,5% (было 20%), инверсия – 10% (табл. 4).

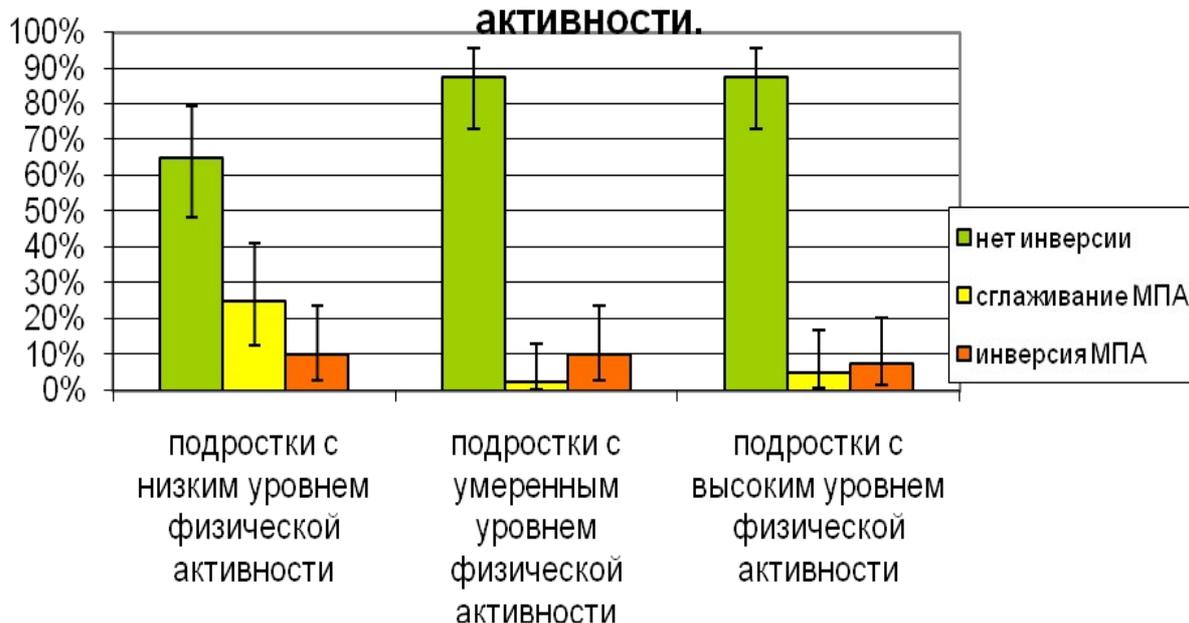
При дисперсионном анализе выявлена тенденция к различию частот инверсии МПА после окончания физической нагрузки по сравнению с асимметрией на фоне пиковых значений УПП во время выполнения нагрузки у подростков первой и третьей групп ($p=0,079$, $F=3,16$).

Таблица 4. Распределение частот изменения ФМА при пиковых значениях УПП во время и после выполнения пробы с физической нагрузкой по сравнению с асимметрией в покое у подростков с различным уровнем физической активности

Изменение ФМА	во время физической нагрузки (%)			после физической нагрузки (%)		
	нет изменения	выравнивание МПА	инверсия МПА	нет изменения	выравнивание МПА	инверсия МПА
подростки с низким уровнем физической активности	85	12,5	2,5	85	12,5	2,5
подростки с умеренным уровнем физической активности	82,5	12,5	5	85	10	5
подростки с высоким уровнем физической активности	70	20	10	72,5	17,5	10

Сглаживание ФМА после выполнения пробы с трёхминутной гипервентиляцией по сравнению с показателями асимметрии после выполнения пробы с физической нагрузкой в группе подростков с низким уровнем физической активности наблюдалось достоверно чаще (25%), чем у подростков второй и третьей групп (2,5% и 5% соответственно) ($\chi^2=13,1$, $p=0,011$). Изменение доминирующего полушария на противоположное по отношению к таковому после физической нагрузки было зарегистрировано в 10% в первой и второй группах и в 7,5% случаев в третьей группе подростков (табл. 3, рис. 22).

Рисунок 22. Распределение частот изменения МПА после гипервентиляции по отношению к асимметрии после физической нагрузки у подростков с различным уровнем физической активности.



Примечание: I – доверительные границы

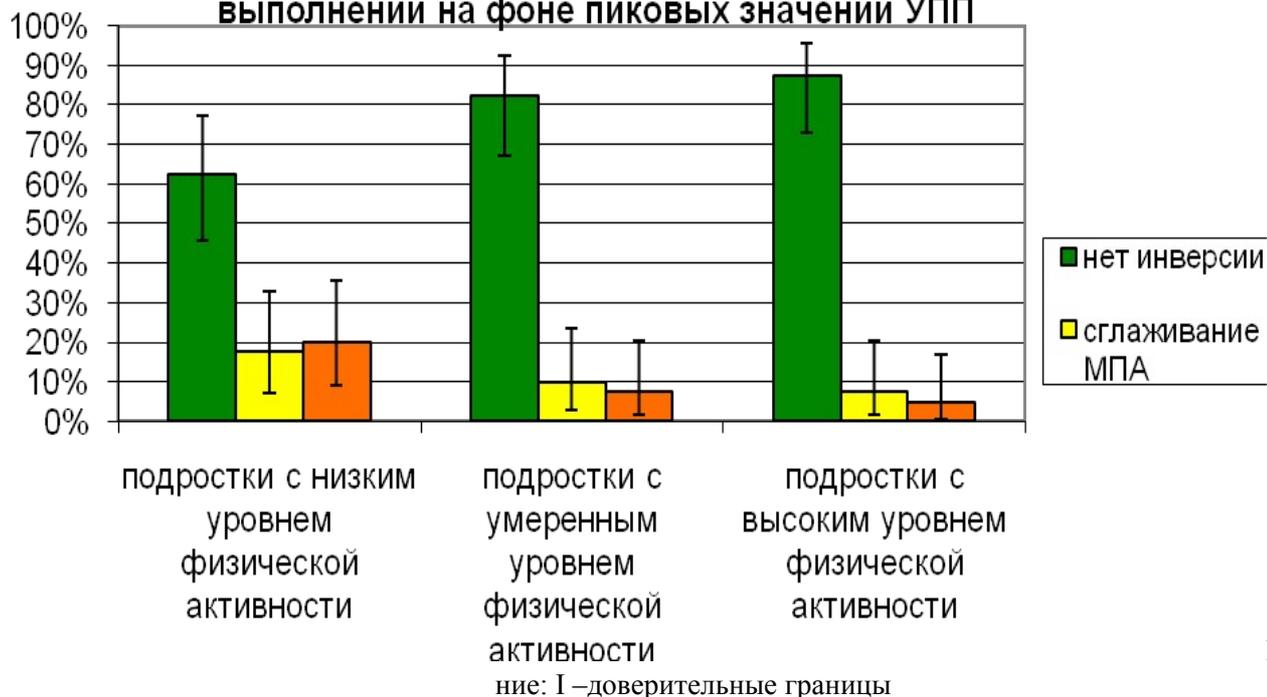
По результатам дисперсионного анализа выявлена тенденция к различию частот инверсии МПА после гипервентиляции по сравнению с асимметрией после физической нагрузки у подростков первой и третьей групп ($p=0,077$, $F=3,22$), а также к различию частот инверсии через 3 минуты после окончания гипервентиляции по сравнению с МПА после физической нагрузки у подростков этих групп ($p=0,062$, $F=3,58$) (табл. 5, 6).

Таблица 5. Распределение частот изменения ФМА после гипервентиляции по сравнению с асимметрией после физической нагрузки в группах подростков с различным уровнем физической активности

		Доминантное полушарие (%)			Всего
		нет изменения	выравнивание МПА	инверсия МПА	
Уровень физической активности	подростки с низким уровнем физической активности	65	25	10	100
	подростки с умеренным уровнем физической активности	87,5	2,5	10	100
	подростки с высоким уровнем физической активности	87,5	5	7,5	100

Изменение ФМА через 3 минуты после окончания пробы с гипервентиляцией по сравнению с максимальными показателями УПП во время её выполнения у подростков с низким уровнем физической активности наблюдалось в виде сглаживания в 17,5% и инверсии в 20% случаев. У подростков второй и третьей групп изменение ФМА наблюдалось значительно реже: сглаживание в 10% и 7,5%, а инверсия – в 7,5% и 5% случаев в соответствующих группах (табл. 6, рис. 23).

Рисунок 23. Распределение частот изменения МПА у подростков через 3 минуты после окончания гипервентиляции по сравнению с асимметрией при её выполнении на фоне пиковых значений УПП



При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия частот инверсии МПА через 3 минуты после окончания гипервентиляции по сравнению с асимметрией при её выполнении на фоне пиковых значений УПП у подростков первой и второй ($p=0,044$, $F=4,2$), а также первой и третьей групп ($p=0,01$, $F=7,02$). При корреляционном анализе выявлена связь уровня физической активности подростков с показателями ФМА через 3 минуты по окончании пробы с гипервентиляцией по сравнению с максимальными показателями УПП при

выполнении этой пробы. Это выражалось также как и в предыдущем случае, в снижении частоты инверсии с возрастанием уровня активности обследуемых. Достоверная связь сохранялась также при анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем курения.

Таблица 6. Распределение частот изменения ФМА через 3 минуты после окончания пробы с гипервентиляцией по сравнению с асимметрией во время её выполнения на фоне пиковых значений УПП у подростков с различным уровнем физической активности

	Доминантное полушарие (%)			Всего
	нет изменения	выравнивание МПА	инверсия МПА	
Уровень физической активности подростки с низким уровнем физической активности	62,5	17,5	20	100
подростки с умеренным уровнем физической активности	82,5	10	7,5	100
подростки с высоким уровнем физической активности	87,5	7,5	5	100

Таким образом, по результатам изучения особенностей ФМА у подростков с различным уровнем физической активности выявлена тенденция к преобладанию в покое левого полушария в первой, и в меньшей степени, во второй исследованной группе; в третьей группе выявлено доминирование правого полушария.

По результатам изучения динамики ФМА во время функционального тестирования подростков выявлено, что изменение доминирующего в покое полушария также наиболее часто наблюдается у подростков с высоким уровнем активности. Инверсия МПА по сравнению с таковой во время выполнения проб с нагрузкой чаще наблюдается у подростков с умеренным и низким уровнем физической активности.

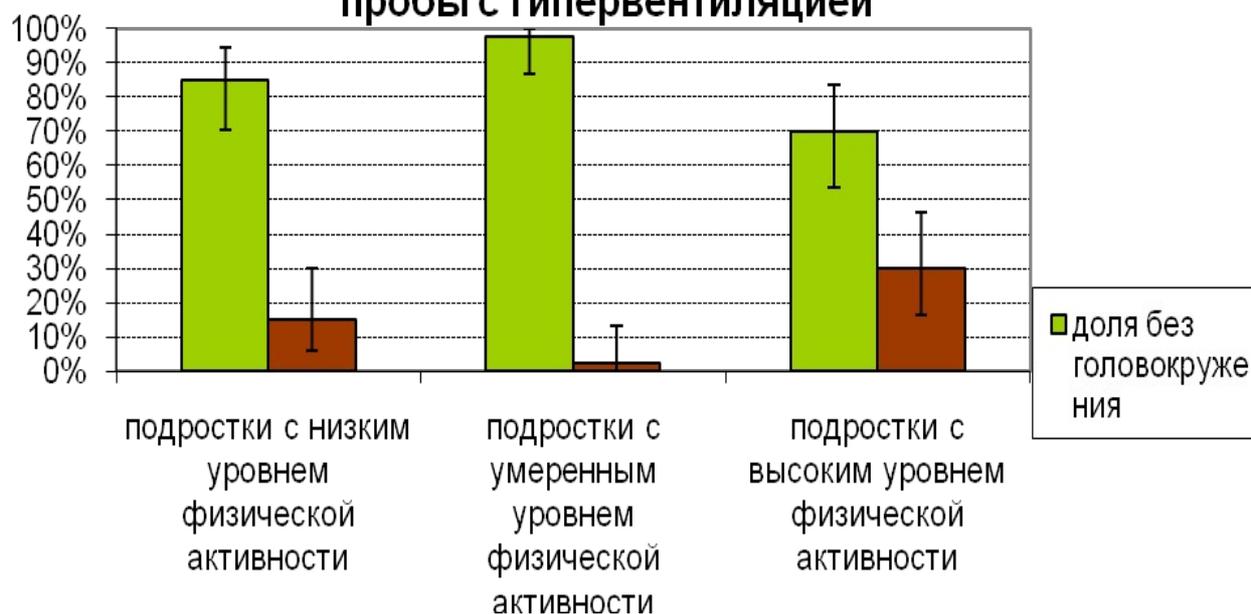
Анализ полученных результатов позволяет говорить о изначально более высоком уровне стрессированности подростков, которые занимаются спортом профессионально, а также о более выраженном напряжении адаптационных механизмов во время нагрузки, особенно при гипервентиляции. Подростки с низким и умеренным уровнем физической активности характеризуются наименьшими изменениями ФМА во время функционального тестирования.

Во время проведения пробы с гипервентиляцией часть подростков испытывала **головокружение**. В первой группе доля таких обследованных составила 15%, во второй – 2,5%, в третьей группе на этот симптом указали 30% подростков. Таким образом, головокружение достоверно достоверно чаще ($\chi^2=11,38$, $p=0,003$) наблюдалось у представителей в третьей группы, в 2 раза реже в первой группе при минимальной частоте её распространённости во второй исследованной группе (рис. 24).

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия частот головокружения во время форсированного дыхания у подростков первой и второй ($p=0,049$, $F=4,01$), а также второй и третьей групп ($p=0,001$, $F=12,58$).

Полученные результаты можно объяснить, с одной стороны, нетренированностью кардиореспираторной системы подростков, не имеющих регулярной физической нагрузки, с другой стороны, – повышенной чувствительности к стрессу и чрезмерной гипервентиляцией у спортсменов.

Рисунок 24. Распределение частоты головокружения у подростков при выполнении пробы с гипервентиляцией



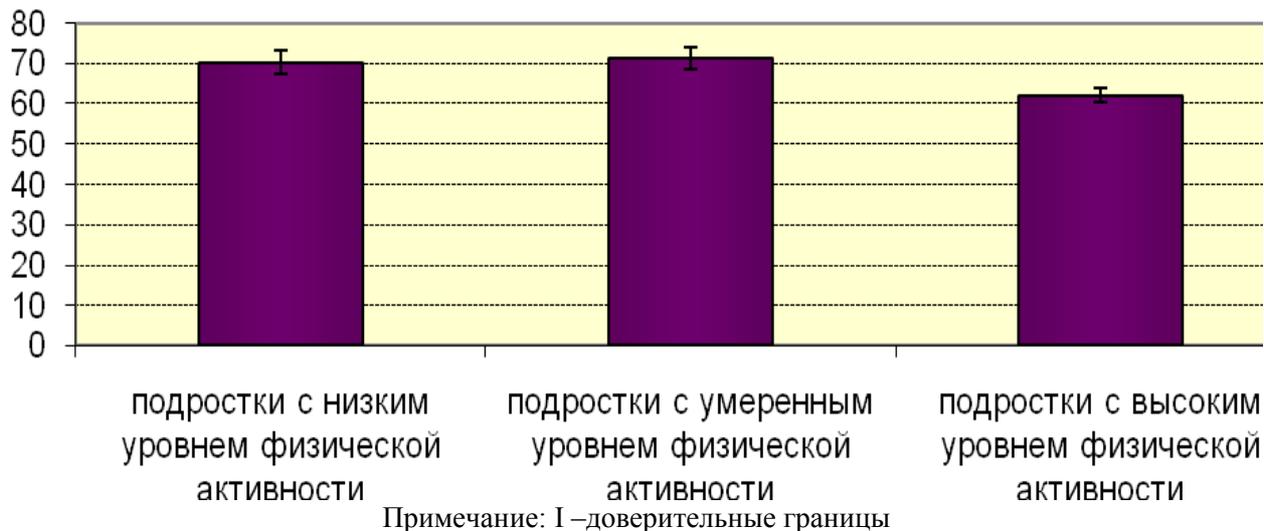
Примечание: I – доверительные границы

Изучение динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) у подростков во время функционального тестирования позволило выявить статистически значимые различия. При корреляционном анализе, в том числе при анализе частных коэффициентов корреляции числовых показателей с группой физической активности под контролем травм и курения ($p \leq 0,001$) и при дисперсионном анализе была обнаружена достоверная связь между частотой сердечных сокращений в покое, при выполнении физической нагрузки и гипервентиляции, а также времени восстановления пульса после окончания гипервентиляции с уровнем физической активности подростков.

В покое у подростков с низким и умеренным уровнем физической активности регистрировались наибольшие значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,001$), которые составили $70,2, \sigma \pm 9,27, m = 1,47$ и $71,25, \sigma \pm 8,64, m = 1,37$ соответственно. В группе подростков с высоким уровнем физической активности ЧСС была значительно ниже – $62,08, \sigma \pm 5,44, m = 0,86$ (рис. 25).

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия ЧСС в покое у подростков первой и третьей ($p < 0,001, F=22,89$), а также второй и третьей групп ($p < 0,001, F=32,36$), которые выражаются в значительном урежении пульса у профессиональных спортсменов. Между ЧСС у подростков первой и второй группы достоверных различий выявлено не было.

Рисунок 25. Средняя ЧСС в покое у подростков с различным уровнем физической активности



При корреляционном анализе выявлена тенденция ($p=0,059$) к наличию связи между группой физической активности и частотой брадикардии (ЧСС менее 60 в минуту) у подростков, которая наиболее часто встречалась в третьей и первой группах, где её частота составила 20% и 15% соответственно; у подростков второй группы брадикардия наблюдалась в 7,5% случаев. Тахикардия (ЧСС более 60 в минуту) в покое была зарегистрирована у 1 подростка из первой группы, что составило 2,5% в данной группе и 0,83% от всех обследованных. Средняя величина пульса у подростков составила $67,84 \pm 8,9$, $m = 0,81$, а частота брадикардии 14,17%.

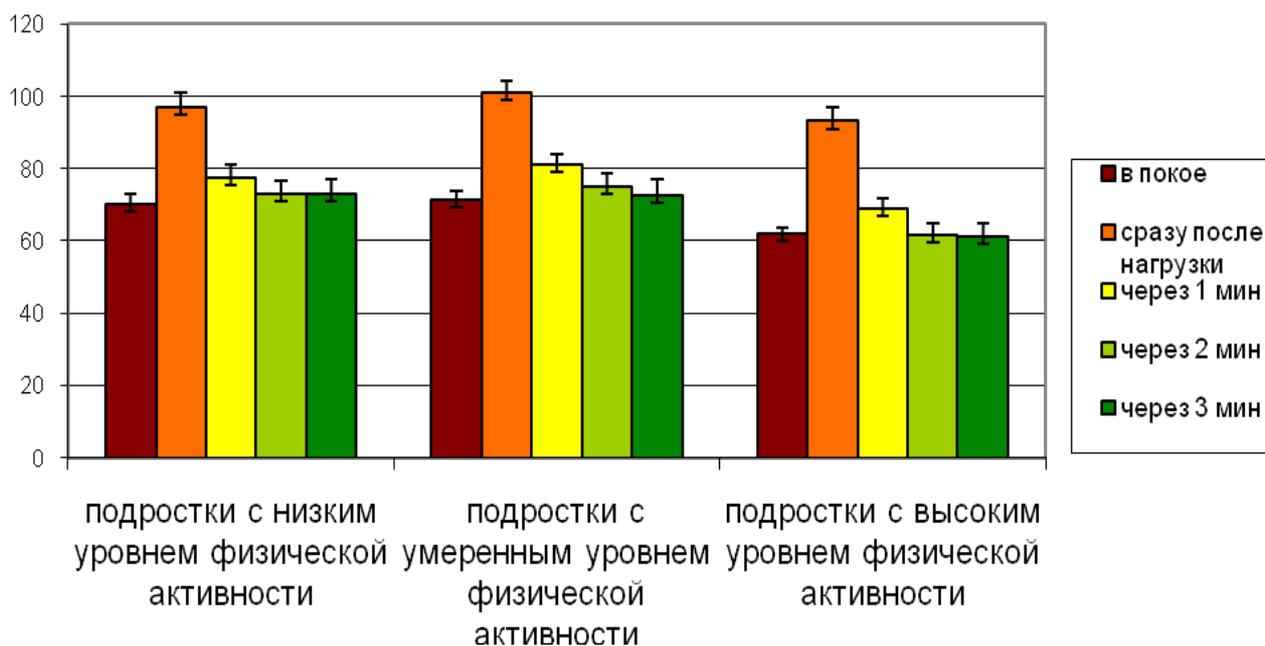
Сразу после выполнения стандартной пробы с 20 приседаниями у подростков первой группы ЧСС увеличилась от 70,2 в покое до $97 \pm 13,63$, $m = 2,15$. Через 1 минуту после окончания физической нагрузки она уменьшилась до $77,4 \pm 12,19$, $m = 1,93$, через 2 минуты – до $73,03 \pm 11,65$, $m = 1,89$ и через 3 минуты составила $72,85 \pm 10,67$, $m = 1,84$, то есть восстановилась до исходного уровня у большинства подростков данной группы.

Во второй группе у подростков после выполнения пробы с физической нагрузкой частота пульса увеличилась более значительно с 71,25 до $100,95 \pm 13,83$, $m = 2,19$; через 1 минуту показатели уменьшились до $81 \pm 10,32$, $m = 1,67$, а через 2 минуты до $75 \pm 8,96$, $m = 1,49$ и через 3 минуты практически восстановилась до исходных значений $72,64 \pm 9,23$, $m = 1,85$.

У подростков третьей группы, которые занимались спортом, сразу после окончания физической нагрузки частота пульса увеличилась от 62,08 в покое до $93,1 \pm 11,23$, $m = 1,78$. Через 1 минуту ЧСС регистрировалась на уровне $68,93 \pm 12,13$, $m = 1,92$, через 2 минуты снизилась до $61,75 \pm 9,5$, $m = 1,5$ и приблизилась к исходному уровню, через 3 минуты составила $61,39 \pm 8,64$, $m = 1,55$.

Средняя частота пульса у подростков при выполнении пробы с физической нагрузкой увеличилась от $67,84 \pm 8,9$, $m = 0,81$ в покое до $97,02 \pm 13,24$, $m = 1,21$; через 1 минуту ЧСС снизилась до $75,69 \pm 12,57$, $m = 1,16$, через 2 минуты составила $69,69 \pm 11,64$, $m = 1,09$ и через 3 минуты после окончания нагрузки восстановилась до $68,84 \pm 10,96$, $m = 1,16$ (рис. 26).

Рисунок 26. Распределение ЧСС в покое и после физической нагрузки и у подростков с различным уровнем физической активности



Примечание: I – доверительные границы

Таким образом, в группах подростков с низким и умеренным уровнем физической активности в покое регистрировались наибольшие значения пульса, которые были практически равны и составляли $70,2 \pm 9,27$, $m = 1,47$ и $71,25 \pm 8,64$, $m = 1,37$, в группе спортсменов ЧСС была значительно ниже и регистрировалась на уровне $62,08 \pm 5,43$, $m = 0,86$. Средняя ЧСС в покое у подростков составила $67,84 \pm 8,9$, $m = 0,81$.

Наибольшие значения ЧСС сразу после окончания нагрузки с приседаниями наблюдались в группе подростков с умеренным уровнем физической активности и составили $100,95 \pm 13,83$, $m = 2,19$, в группе с низким уровнем активности – $97 \pm 13,63$, $m = 2,15$, несколько меньшие в группе спортсменов – $93,1 \pm 11,23$, $m = 1,78$. Средние значения ЧСС у подростков сразу после окончания физической нагрузки составили $97,02 \pm 13,24$, $m = 1,21$ (в покое $67,84$).

Через 1 минуту наибольшие значения ЧСС сохранялись у подростков второй группы и регистрировались на уровне $81 \pm 10,32$, $m = 1,67$ (в покое средние значения составляли $71,25$), несколько меньшие – в первой группе – $77,4 \pm 12,19$, $m = 1,93$ (в покое $70,2$) и наименьшие значения – у подростков третьей группы – $68,93 \pm 12,13$, $m = 1,92$ (в покое $62,08$). Средние значения ЧСС у подростков через 1 минуту после окончания физической нагрузки составили $75,69 \pm 12,57$, $m = 1,16$.

Через 2 минуты после завершения нагрузки частота пульса уменьшилась, но оставалась наиболее высокой у подростков второй группы и составила $75 \pm 8,96$, $m = 1,5$, в первой группе – $73,03 \pm 11,65$, $m = 1,89$, в третьей группе ЧСС регистрировалась на уровне $61,75 \pm 9,5$, $m = 1,5$. Средние значения пульса у подростков через 2 минуты после окончания физической нагрузки составили $69,69 \pm 11,64$, $m = 1,09$.

Через 3 минуты после окончания нагрузки на фоне продолжающегося общего снижения ЧСС наибольшие значения наблюдались у подростков первой группы, у которых частота пульса почти не уменьшилась и составила $72,85 \pm 10,7$, $m = 1,84$, во второй группы – снизилась до $72,64 \pm 9,23$, $m = 1,85$, в третьей группе ЧСС

уменьшилась незначительно и составила $61,39 \pm 8,64$, $m = 1,55$. Средние значения пульса у подростков через 3 минуты после окончания физической нагрузки также несколько снизились и регистрировались на уровне $68,84 \pm 10,96$, $m = 1,16$ (табл. 7).

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия ЧСС после физической нагрузки у подростков первой и третьей, а также второй и третьей групп. У представителей первой и третьей групп получены данные о различиях ЧСС через 1 минуту ($p=0,003$, $F=9,71$), а также через 2 и 3 минуты ($p<0,001$, $F=22,05$ и $F=22,33$ соответственно) после окончания приседаний. У подростков второй и третьей групп выявлены различия ЧСС сразу после окончания физической нагрузки ($p=0,007$, $F=7,77$) и через 1, 2 и 3 минуты после её завершения ($p<0,001$; $F=22,3$, $F=38,87$ и $F=22,09$ соответственно). Достоверных различий между ЧСС, регистрируемой у подростков с низким и умеренным уровнем физической активности выявлено не было.

По результатам статистической обработки с использованием корреляционного анализа выявлена достоверная связь между группой физической активности и частотой пульса через 1 минуту ($p=0,001$), через 2 и 3 минуты ($p<0,001$) после окончания физической нагрузки. При дисперсионном анализе была выявлена достоверная связь с $p<0,001$ при $F=11,217$ через 1 минуту, $F=19,36$ через 2 минуты и $F=14,2$ через 3 минуты после окончания нагрузки (рис. 26). Кроме того, при дисперсионном анализе выявлена достоверная связь уровня физической активности и ЧСС сразу после выполнения пробы с нагрузкой ($p=0,028$, $F=3,68$).

Достоверных различий во времени восстановления пульса до исходной частоты у подростков с различным уровнем физической активности обнаружено не было; через 3 минуты после окончания приседаний у большинства подростков во всех группах ЧСС восстанавливался до исходного уровня. В каждой из исследуемых групп диапазон времени восстановления пульса составил от 2 до 6 минут.

Таблица 7. Изменение ЧСС после выполнения пробы с физической нагрузкой по сравнению с покоем у подростков с различным уровнем физической активности

Уровень физической активности	ЧСС в покое	ЧСС после пробы с приседаниями			
		после окончания	через 1 минуту	через 2 минуты	через 3 минуты
подростки с низким уровнем физической активности	$70,2 \pm 9,269$	$97 \pm 13,625$	$77,4 \pm 12,188$	$73,03 \pm 11,649$	$72,85 \pm 10,697$
подростки с умеренным уровнем физической активности	$71,25 \pm 8,637$	$100,95 \pm 13,82$	$81 \pm 10,322$	$75 \pm 8,963$	$72,64 \pm 9,233$
подростки с высоким уровнем физической активности	$62,08 \pm 5,427$	$93,1 \pm 11,231$	$68,93 \pm 2,133$	$61,75 \pm 9,502$	$61,39 \pm 8,636$
все подростки	$67,84 \pm 8,9$	$97,02 \pm 13,236$	$75,69 \pm 12,573$	$69,69 \pm 11,641$	$68,84 \pm 10,959$

Исходя из данных о динамике изменения ЧСС можно косвенно судить о функциональном состоянии кардиореспираторной системы подростков. В первой и второй группах после физической нагрузки наблюдаются сходные изменения,

однако, во второй группе регистрируется больший диапазон частот сердечных сокращений, что говорит о её больших резервных возможностях. В третьей группе подростков отмечаются менее выраженные изменения частоты пульса и тенденция к более быстрому его восстановлению у большинства подростков (через две минуты, в отличие от трех минут у подростков 1 и 2 групп, которые приняты за нормальное время восстановления), вероятнее всего, это связано с тем, что данная нагрузка является мало значимой для них.

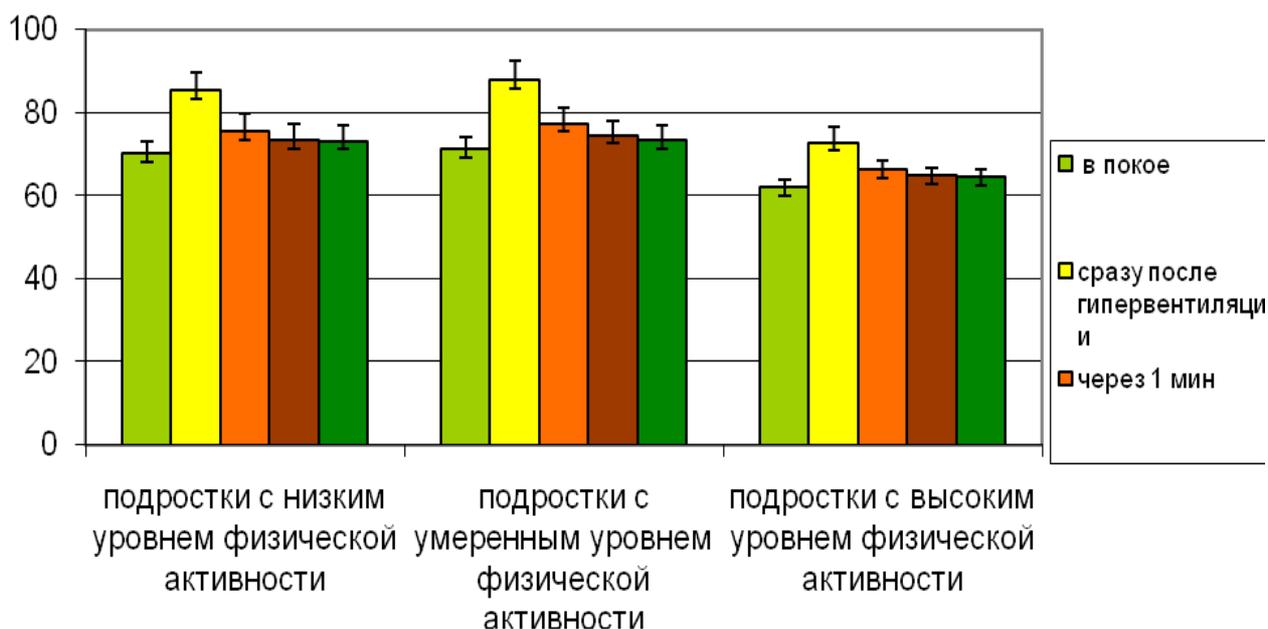
После выполнения пробы с трёхминутной гипервентиляцией у подростков первой группы ЧСС увеличилась от $70,2 \pm 9,27$, $m = 1,47$ в покое до $85,38 \pm 13,07$, $m = 2,09$, затем начала снижаться: через 1 минуту до $75,49 \pm 13,34$, $m = 2,14$, через 2 минуты – $73,48 \pm 10,16$, $m = 1,82$ и через 3 минуты ЧСС составила $73,24 \pm 9,63$, $m = 1,79$.

Во второй группе у подростков после гипервентиляции частота пульса возросла от $71,25 \pm 8,64$, $m = 1,37$ в покое до $87,84 \pm 14,53$, $m = 2,39$, через 1 минуту составила $77,46 \pm 11,23$, $m = 1,85$, через 2 минуты – $74,67 \pm 9,4$, $m = 1,59$, через 3 минуты регистрировалась на уровне $73,47 \pm 9,63$, $m = 1,76$.

У подростков третьей группы после гипервентиляции ЧСС изменилась менее значительно: от $62,08 \pm 5,43$, $m = 0,86$ в покое до $72,95 \pm 11,33$, $m = 1,81$ сразу после окончания гипервентиляции и затем снизилась до $66,39 \pm 6,01$, $m = 0,97$ через 1 минуту, $64,94 \pm 5,85$, $m = 0,98$ через 2 минуты и $64,68 \pm 4,22$, $m = 0,8$ через 3 минуты и практически восстановилась до исходных значений.

Средняя частота пульса у подростков при гипервентиляции увеличилась от $67,84 \pm 8,9$, $m = 0,81$ в покое до $81,96 \pm 14,47$, $m = 1,35$ сразу после окончания нагрузки, через 1 минуту ЧСС снизилась до $73,1 \pm 11,63$, $m = 1,09$, через 2 минуты до $70,91 \pm 9,64$, $m = 0,95$ и через 3 минуты составила $70,56 \pm 9,15$, $m = 0,98$ (рис. 27).

Рисунок 27. Распределение ЧСС в покое и после гипервентиляции у подростков с различным уровнем физической активности



Примечание: I – доверительные границы

Таким образом, после окончания гипервентиляции наибольшая частота пульса регистрировалась у подростков второй группы и составляла $87,84 \pm 14,53$, $m = 2,39$ (в покое $71,25$), несколько меньшие значения наблюдались в первой – $85,38 \pm 13,07$,

$m = 2,09$ (в покое 70,2) и минимальные в третьей группе – $72,95 \pm 11,33$, $m = 1,81$ (в покое 62,08). Средний уровень ЧСС у подростков сразу после окончания гипервентиляции составил $81,96 \pm 14,47$, $m = 1,35$ (в покое 67,84).

Через 1 минуту после окончания гипервентиляции показатели ЧСС и снизились и составили: $77,46 \pm 11,23$, $m = 1,85$ во второй, $75,49 \pm 13,34$, $m = 2,14$ в первой и $66,39 \pm 6,01$, $m = 0,97$ в третьей группе подростков; средний уровень ЧСС регистрировался на уровне $73,1 \pm 11,63$, $m = 1,09$.

Через 2 минуты сохранялось незначительное преобладание частоты пульса у подростков второй группы над показателями в первой, которые составляли $74,67 \pm 9,54$, $m = 1,59$ и $73,48 \pm 10,16$, $m = 1,82$ соответственно, у подростков третьей группы снизилось до $64,94 \pm 5,85$, $m = 0,98$. Средний уровень ЧСС у подростков через 2 минуты после окончания гипервентиляции составил $70,91 \pm 9,64$, $\sigma = 0,1$.

Через 3 минуты после окончания гипервентиляции ЧСС продолжала снижаться, показатели в первой и второй группе практически сравнялись и составили: $73,47 \pm 9,63$, $m = 1,76$ во второй, $73,24 \pm 9,66$, $m = 1,79$ в первой и $64,68 \pm 4,22$, $m = 0,8$ в третьей группе; средний уровень частоты пульса у подростков находился на уровне $70,56 \pm 9,15$, $m = 0,99$ (табл. 8).

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия между ЧСС сразу после гипервентиляции и через 1, 2 и 3 минуты после её завершения у подростков первой и третьей групп ($p < 0,001$; $F = 20,16$ сразу после окончания гипервентиляции, $F = 14,73$ через 1 минуту, $F = 18,39$ через 2 и $F = 18,68$ через 3 минуты), а также у представителей второй и третьей групп ($p < 0,001$; $F = 24,96$, $F = 28,51$, $F = 27,18$ и $F = 19,78$ соответственно). Достоверных различий ЧСС у представителей первой и второй групп зарегистрировано не было.

По результатам корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между группой физической активности и частотой пульса как сразу после окончания гипервентиляции, так и через 1, 2 и 3 минуты ($p < 0,001$), а также со временем восстановления ЧСС у подростков до исходного уровня. При дисперсионном анализе ЧСС были выявлены различия с $p < 0,001$ ($F = 14,47$) между показателями пульса сразу после завершения пробы с форсированным дыханием и уровнем физической активности подростков, $F = 11,563$ через 1 минуту, $F = 13,34$ через 2 и $F = 10,43$ через 3 минуты после окончания нагрузки. Между временем восстановления ЧСС после гипервентиляции и группой физической активности выявлена связь с $p = 0,072$ и $F = 2,69$.

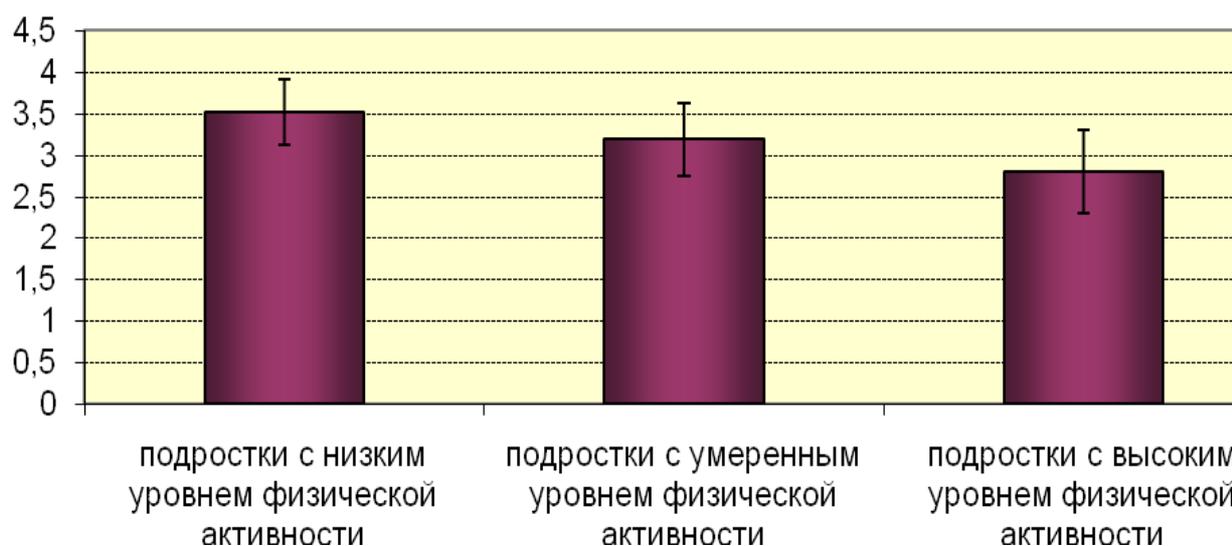
Таблица 8. Изменение ЧСС после гипервентиляции по сравнению с покоем у подростков с различным уровнем физической активности

Уровень физической активности	ЧСС в покое	ЧСС после гипервентиляции			
		после окончания	через 1 минуту	через 2 минуты	через 3 минуты
подростки с низким уровнем физической активности	70,2 ± 9,269	85,38±13,068	75,49±13,343	73,48±10,158	73,24 ± 9,628
подростки с умеренным уровнем физической активности	71,25 ± 8,637	87,84±14,533	77,46±11,231	74,67 ± 9,538	73,47 ± 9,627
подростки с высоким уровнем физической активности	62,08 ± 5,427	72,95 ±11,33	66,39 ± 6,007	64,94 ± 5,85	64,68 ± 4,217
все подростки	67,84± 8,9	81,96±14,471	73,1 ± 11,627	70,91 ± 9,637	70,56 ± 9,146

При изучении временных характеристик восстановления ЧСС у подростков первой группы зарегистрировано возвращение пульса к фоновому значению на $3,51 \pm 1,21$ минуты, $m = 1,21$. Во второй группе восстановление было более быстрым и составило $3,19 \pm 1,31$ минуты, $m = 1,31$. Наиболее короткое время было зафиксировано у подростков третьей группы: $2,79 \pm 1,56$ минуты, $m = 0,25$. Среднее время восстановления пульса у подростков составило $3,17 \pm 1,39$ минуты, $m = 0,13$ (рис. 28).

При дисперсионном анализе выявлены достоверные различия времени восстановления ЧСС после гипервентиляции у подростков первой и третьей групп ($p=0,026$, $F=5,16$). Достоверных различий между другими группами выявлено не было.

Рисунок 28. Среднее время восстановления ЧСС после гипервентиляции у подростков с различным уровнем физической активности



Примечание: I – доверительные границы

В первой исследуемой группе диапазон времени восстановления пульса составил от 2 до 6 минут, во второй – от 1 до 6 минут, в третьей группе наблюдалась сокращение этого времени от 2 до 5 минут.

Исходя из полученных данных об изменении частоты пульса и времени его восстановления до исходного уровня можно косвенно судить о функциональном

состоянии кардиореспираторной системы подростков. В первой и второй группах после физической нагрузки наблюдаются сходные изменения, однако, во второй группе восстановление пульса происходит несколько быстрее, что, в целом, говорит о лучшем функциональном состоянии и больших резервных возможностях подростков с умеренным уровнем физической активности. В третьей группе подростков отмечаются менее выраженные изменения частоты пульса и более быстрое его восстановление у большинства подростков, что, вероятнее всего, связано с адаптацией спортсменов к физической нагрузке, которая сопровождается умеренной гипервентиляцией, и, следовательно, тренированности их кардиореспираторной системы с увеличением её резервных возможностей.

Заключение.

1. Интенсивность энергетического обмена мозга в покое и её динамика во время функционального тестирования связаны с уровнем физической активности подростков. В покое достоверно более высокие показатели локального уровня потенциала (УПП) в центральном отведении (Cz'), приближенные к возрастной норме, регистрируются в группе подростков, имеющих низкий уровень физической активности, и уменьшаются с возрастанием её степени от первой к третьей группе. Снижение уровня локального потенциала в центральном отведении указывает на недостаточность корково-подкорковой активации у подростков с высоким уровнем физической активности.

2. Во время физической нагрузки и после её окончания достоверно более высокие значения УПП в затылочном (Oz) отведении, а также в некоторых случаях в височных отведениях (Td и Ts) регистрируются в группе подростков с высокой степенью физической активности, менее высокие – у подростков с умеренным уровнем активности и наименьшие – у подростков с низким уровнем физической активности. В лобном отведении (Fz) максимальные значения УПП наблюдаются в группе подростков с высоким уровнем физической активности, меньшие – у подростков с низким уровнем физической активности, минимальный УПП регистрируется в группе подростков с умеренным уровнем физической активности. Выявлены достоверные различия показателей энергетического обмена мозга у подростков первой и третьей групп, а также в некоторых случаях различия между УПП у подростков второй и третьей групп. Между показателями энергообмена у подростков первой и второй групп значимых различий выявлено не было.

3. Во время гипервентиляции и после её окончания достоверно более высокие показатели локального УПП в затылочном отведении (Oz') регистрируются в группе подростков с высокой степенью физической активности и уменьшаются в соответствии со снижением уровня физической активности. Выявлена тенденция к наличию максимальных различий УПП мозга у подростков первой и третьей групп.

4. Увеличение УПП в затылочном отведении связано с усилением кровотока в вертебро-базиллярной системе, что указывает на активизацию подкорковых структур и преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы в группе подростков с высоким уровнем физической активности.

5. Функциональная межполушарная асимметрия (ФМА) является чувствительным показателем при выполнении проб с физической нагрузкой и гипервентиляцией по отношению к уровню тренированности подростков. При физической нагрузке у подростков, регулярно занимающихся физкультурой и спортом более часто, чем у лиц, не имеющих избыточной физической активности, наблюдается инверсия межполушарной асимметрии по сравнению с покоем, что, вероятно, связано со снижением их резервных возможностей.

6. При выполнении гипервентиляции у подростков, не имеющих регулярной физической нагрузки, изменение ФМА происходит более часто, чем у тренированных и, кроме того, чаще наблюдается изменение асимметрии после завершения нагрузки. Наиболее выраженные различия в частоте инверсии МПА после гипервентиляции наблюдаются между подростками первой и третьей, а через 3 минуты после окончания нагрузки регистрируются также между представителями первой и второй групп. Между показателями асимметрии у подростков с умеренным и высоким уровнями физической нагрузки статистически достоверных различий выявлено не было.

7. Во время выполнения физической нагрузки максимальные значения УПП наиболее рано достигаются у подростков второй и несколько позже третьей группы, наиболее поздно регистрируются у представителей первой группы, у которых они приближаются к моменту завершения нагрузки. После окончания физической нагрузки и во время трёхминутной гипервентиляции максимальные значения УПП раньше всего регистрируются у подростков третьей и несколько позже первой группы, наиболее поздно увеличение УПП происходит во второй группе.

8. Частота пульса в покое и её увеличение при нагрузке зависит от уровня физической активности, но не связано напрямую со степенью тренированности подростков. Выявлены достоверные различия между ЧСС у подростков с низким и высоким, а также умеренным и высоким уровнем физической активности, как в покое, так и при выполнении различных видов нагрузки. У подростков с низким и умеренным уровнем физической активности достоверных различий в ЧСС в покое и при нагрузке выявлено не было.

9. Минимальные значения ЧСС в покое, при физической нагрузке и гипервентиляции наблюдаются в группе подростков с высоким уровнем физической активности, значительно более высокие показатели – в группах подростков с низким и умеренным уровнем активности. В первой и второй группах в покое и после нагрузки наблюдаются сходные показатели, однако, во второй группе регистрируется больший диапазон частот сердечных сокращений, что говорит о нескольких больших резервных возможностях подростков с умеренным уровнем активности.

Низкие значения ЧСС в покое и при нагрузке, а также более быстрое восстановление пульса до исходного уровня после гипервентиляции у подростков, занимающихся спортом, свидетельствует о лучшем функциональном состоянии кардиореспираторной системы спортсменов.

10. Совокупность полученных данных указывает на более оптимальное функциональное состояние подростков с умеренным уровнем физической активности (по результатам нейроэргометрии во время физической нагрузки и гипервентиляции, динамики восстановления ЧСС). Группа подростков с низким уровнем активности и группа спортсменов имеют признаки незавершенности адаптационных процессов.

В покое показатели межполушарной асимметрии и уровень постоянного потенциала мозга наиболее приближены к норме у подростков первой группы, однако, при нагрузке они оказываются менее адаптированными к стрессу, чем подростки с умеренной физической активностью, на что указывает динамика УПП и более низкое функциональное состояние кардиореспираторной системы. В то же время у подростков данной группы отмечается более низкий риск возникновения травм.

Список литературы:

1. Аршавский И.А. Основы возрастной периодизации/ Возрастная физиология. Серия: Руководство по физиологии.–Л.:Наука, 1975.– С.5-67.
2. Барашкова А.Б. Клинико-функциональная и метаболическая характеристика формирования и прогнозирования уровня здоровья подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 22 с.
3. Бердичевская Е.М., Гронская А.С. Функциональные асимметрии и спорт// Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. – М.: Научный мир, 2009. – С. 647-691.
4. Боровова А.И., Галкина Н.С., Фокин В.Ф. Взаимосвязь эмоционально-личностных особенностей школьниц первого класса с характером межполушарной асимметрии и уровнем постоянного потенциала головного мозга// Асимметрия. – 2009. – Т. 3. – № 3. – С. 38-44.
5. Вайнер Э.Н. Валеология: Учебник для вузов. – 3-е изд., испр. – М.: Флинта: Наука, 2005. – 416 с.
6. Витель Е.Б. Содержание и методы подготовки студентов к развитию музыкального слуха школьников: Дис. ...канд. пед. наук.–М, 2002.–185 с.
7. Городенский Н.Г. Динамика межполушарных отношений и мотивация целенаправленного поведения у детей старшего дошкольного возраста: Дис. ... канд. биол. наук. – М., 2005. – 179 с.
8. Городенский Н.Г., Павлов С.Е., Шармина С.Л. Нейроэргометрия – новый метод комплексной оценки уровня здоровья// Бюллетень №4 Центральной олимпийской академии: спец. вып.: медико-биолог. пробл. спорта / Рос. гос. акад. физ. культуры. – М., 1998. – С. 100-118.
9. Городенский Н.Г., Фокин В.Ф., Шармина С.Л. Динамика асимметрии уровня постоянных потенциалов головного мозга как показатель общей мотивации целеполагания у детей старшего дошкольного возраста// Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии. – М. – 2002. – С. 87-94.
10. Жаров М.А., Горницина М.И., Долинный С.В. Омегаметрия как метод диагностики и оценки компенсаторно-приспособительных реакций при роже// Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 91-93.
11. Жукова Т.П. Использование омегаметрии при обследовании беременных с эндемическим зобом// Физиология человека. – 2005. – Т. 31. – № 4. – С. 88-91.
12. Ивахненко Г.А. Здоровье московских студентов: анализ самосохранительного поведения// Социологические исследования. –2006. – №5. – С. 78-81.
13. Илюхина В.А., Заболотских И.Б. Энергодефицитные состояния здорового и больного человека. – С.-Пб.: РАН, 1993. – 192 с.
14. Илюхина В.А., Сычев А.Г., Щербакова Н.И. и др. Омега-потенциал – количественный показатель состояния структуры мозга и организма. Сообщение II. Возможности и ограничения использования омега-потенциала для экспресс-диагностики состояний организма человека// Физиология человека. – 1982. – Т. 8. – № 5. – С. 721.
15. Костомарова Л.Г. Остеопороз у подростков: факторы риска, подходы к профилактике/ Информационное письмо (№ 18). Правительство Москвы. Комитет здравоохранения. Утв. И.А. Лешкевич. – М., 2000. – 13 с.
16. Лаврухина А.Ю., Богаченко А.Е., Тишковская А.Н., Белозёрова И.Н., Скедина М.А. Современные методы оценки энергетического состояния головного

- мозга// Системный анализ, управление и навигация. Сборник материалов 12-й международной научной конференции, Крым, Евпатория, 1-8 июля 2007 г.
17. Малоземов О.Ю. Особенности валеоустановок учащихся// Социологические исследования. – 2005. – №11. – С. 110-115.
 18. Малышев Ю.П., Заболотских И.Б. Омегаметрия в оценке эффективности и коррекции премедикации// Методические рекомендации № 98/ 244 РЦФХГ КГМА. – Краснодар, 1999. – 9 с.
 19. Маркосян А.А. Развитие человека и надежность биологической системы/ Основы морфологии и физиологии организма детей и подростков/ Под ред. А.А. Маркосяна. М.: Медицина, 1969. – С. 5-13.
 20. Московченко О.Н. Комплексное исследование и коррекция адаптивных возможностей, здоровья индивида с помощью автоматизированной интегральной системы: Автореф. дис. ... докт. биол. наук.– Р-н-Д, 2003.–34 с.
 21. Назарова А.В. Рабочее приращение квазистойчивого электрического потенциала головного мозга как показатель умственной работоспособности детей и подростков: Дис. ... канд. биол. наук. – Кострома, 1999.
 22. Нидерштрат Б.М. Квазистойчивый потенциал головного мозга как показатель умственной работоспособности детей школьного возраста// Вестник КГПУ. – 1995. – № 1. – С.25-27.
 23. Нидерштрат Б.М. Способ определения умственной работоспособности человека// Патент РФ. 1995. №2154405.
 24. Орлов О.В. Клинические аспекты использования омега-потенциала в комплексном обследовании и лечении детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1988. – 16 с.
 25. Подоплекин А.Н. Энергетическое состояние головного мозга у подростков-северян при употреблении психоактивных веществ: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Архангельск, 2009. – 18 с.
 26. Сандомирский М.Е., Хамитов Г.Х. Индукция измененных состояний сознания (ИСС) с учетом юнговской типологии личности в психологической коррекции постстрессовых состояний// Психопедагогика в правоохранительных органах.– 1996. – №2 (4). – С. 44.
 27. Сычев А.Г., Щербакова Н.И., Барышев Г.И. и др. Методика регистрации квазистойчивой разности потенциалов с головы человека// Физиология человека. 1980. – Т. 5. – №1. – С. 178.
 28. Федоров А.И., Шарманова С.Б. Социально-педагогические и информационные аспекты исследования образа жизни школьников Уральского федерального округа// Физическая культура; воспитание, образование, тренировка. – 2005. – №4. – С. 10-13.
 29. Федоров А.И. Поведенческие факторы здоровья и физической активности подростков: гендерный аспект. Интернет – конференция Охрана здоровья: проблемы организации, управления и уровни ответственности. 16.04.07 – 15.06.07. <http://ecsocman.edu.ru/db/msg/307730.html>
 30. Фокин В.Ф., Боравова А.И., Галкина Н.С, Пономарева Н.В., Шимко И.А. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии//Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. – М.: Научный мир, 2009. – С. 389-428.
 31. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. – М.: Антидор, 2003. – 288 с.

32. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Букатина Е.Е. Уровень постоянного потенциала головного мозга человека в молодом, зрелом и старческом возрасте//Журн. патол. физиол. и экспер. терапии.–1986. – №6. – С. 72-74.
33. Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Несвяченая Л.А. Оптимизация репродуктивного поведения подростков – резерв снижения материнской смертности юных женщин// Русский медицинский журнал. – 2007. Т. – 15. – №22. – С. 1651-1655.
34. Черний В.И., Костенко В.С., Ермолаева Е.И., Абрамченко С.В., Стасюк В.Н., Беренфус В.Я. Омегаметрия. Некоторые аспекты применения в практике анестезиологии и интенсивной терапии (обоснование, оборудование, методика, интерпретация)// Аналитическая анестезиология и интенсивная терапия. – 2000. – №2. – С. 14-17.
35. А.П. Чуприков, Б.В. Гурова, Н.Ю. Власова, Н.Н. Краснова. Распределение рукости и некоторых латеральных антропологических признаков среди практически здорового населения Москвы/ Депонированная рукопись ВНИИМИ, 1979, д №2766-79// Асимметрия. – 2010. – Т. 4. – № 1. – С. 51-71.
36. Шимко И.А., Фокин В.Ф. Динамика функциональной межполушарной асимметрии при длительной концентрации внимания у детей// Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии. – М. – 2003. – С. 347.
37. Шимко И.А., Фокин В.Ф. Функциональная межполушарная асимметрия уровня постоянного потенциала головного мозга в условиях тренировки концентрации внимания у детей 10-11 лет// Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. – М. – 2006. – С. 367.

С.Г. Саркисян¹, В.А. Чавушян², И.Б. Меликсетян², С.М. Минасян¹, Дж.С. Саркисян²

Активность нейронов верхнего вестибулярного ядра при стимуляции паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса в условиях унилатеральной лабиринтэктомии, сочетанной с вибрационным воздействием

¹Ереванский государственный университет, Ереван, Армения.

²Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА, Ереван Армения

Математическим программным онлайн анализом на крысах Альбино в условиях унилатеральной лабиринтэктомии (УЛ) комбинированного с многодневным вибрационным воздействием (ВВ) изучали изменение частоты потока спайковой активности одиночных нейронов верхнего вестибулярного ядра (ВВЯ), вызванное на высокочастотную стимуляцию паравентрикулярного (PV) и супраоптического (SO) ядер гипоталамуса. В норме на двустороннюю стимуляцию PV и SO превалировала тетаническая потенциация (ТП). После УЛ в контроле на неповрежденной стороне, отводили ТП и посттетаническую потенциацию (ПТП), на стороне повреждения в целом, наряду с вариабельностью исходной фоновой активности нейронов ВВЯ, регистрировали скудость компонентов и воспроизводимости постстимульных возбуждательных и тормозных проявлений активности нейронов ВВЯ. При сочетанном воздействии УЛ и ВВ на неповрежденной стороне при стимуляции PV и SO регистрировали тетаническую депрессию, на поврежденной стороне при стимуляции тех же ядер – ТП и ПТП, достигающие таковых в норме. Результаты гистохимических исследований в аналогичных условиях эксперимента подтвердили электрофизиологические данные, что позволяет предусмотреть протекторный эффект ВВ.

Ключевые слова: унилатеральная лабиринтэктомия; вибрационное воздействие; одиночная нейрональная активность; верхнее вестибулярное ядро; тетаническая стимуляция; паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса.

ВВЕДЕНИЕ

В древних системах, включая вестибулярную, при восстановлении функции после повреждений, могут быть воспроизведены определенные аспекты клеточного развития, что показано, в частности, на примере изучения мембранных свойств вестибулярных нейронов позвоночных [41]. Вестибулярная система благоприятна для определения ранних шагов в возникновении синаптической трансмиссии между нейронами в вестибулярных рефлекторных путях. Изучена их спонтанная синаптическая активность в период развития и восстановления электрической возбудимости после повреждения периферических вестибулярных органов [38].

Недостаточно изучены изменения в различных тканях организма после вибрационного воздействия (ВВ), что затрудняет объяснение патофизиологических механизмов вибрационного повреждения [14]. Интенсивно изучены симптомы последствий ВВ [5,6,12,32]. Изменения после локальной вибрации задней конечности показаны в мышцах и нерве [10,24,25,30]. Изменения в нервной ткани

простираются от формирования отека [24], структурных изменений в немиелинизированных нервных волокнах [25] до ультраструктурных изменений в таковых миелинизированных [8, 16]. Продолжает оставаться актуальной, в качестве широко распространенной профессиональной вредности, хроническая вибрация всего тела, индуцирующая значительные когнитивные и психоэмоциональные отклонения, прямо пропорциональные времени ее выдержки [14]. Ранее Саркисян и др. [36] выявили изменения спонтанной активности нейронов ВВЯ при ВВ (в течение 5, 10 и 15 дней в режиме 60 Гц, 2 часа, ежедневно). Спустя 60 дней динамичные симптомы периферической вестибулярной деафферентации достигают устойчивого состояния [38, 39].

В сложном процессе вестибулярной компенсации особое значение имеет сенсомоторная активность и физиологические упражнения [17]. Вестибулярная компенсация зависит от сенсорных импульсов, поступающих от визуальных и проприоцептивных источников, а также от работающей части вестибулярного аппарата. Эти сенсорные импульсы, включая сложные нейрофизиологические и адаптационные механизмы, способствуют функциональному восстановлению вестибулярного анализатора. Любые факторы, которые способны усилить эти импульсы, следует считать благоприятными и необходимо использовать в клинике при лечении больных с односторонним периферическим поражением [17].

Доказан протекторный эффект локального ВВ после 5 дней для выживания нейронов и их отростков на примере периферического нервного трансплантата [4]. После ВВ показана регенерация периферического нерва (до 10 мм спустя 7 дней после последней вибрации со 2-го постоперационного дня) и повышенная регенеративная емкость [10], действующая в качестве «подготавливающего» разрушения [10, 27, 28]. Регенерация в нервном трансплантате улучшается и при «подготавливании» ее предегенерацией, триггируемой пролиферацией шванновской клетки – ШК [20]. Таким образом, протекторный эффект ВВ обеспечивается феноменом «подготавливающего» разрушения, хотя точные его механизмы неизвестны [27, 28]. Феномен может служить «реакцией тревоги» нейрона, аксон которого поврежден ВВ [9,10], и/или индикатором триггирования ШК факторов роста под ВВ [15,19,33,43]. В этом отношении важно взаимодействие между аксонами и ШК [34,37]. Итак, оба из вышеотмеченных механизмов имеют вклад в наблюдаемый эффект улучшения регенерации.

В свою очередь, нейросекреторная система гипоталамуса (в частности, супраоптическое ядро – SO) имеет важную роль в ответах организма на ВВ [29]. Нейроны паравентрикулярного (PV) ядра гипоталамуса, получая билатеральные вестибулярные афференты, усиливают вестибулярные стимулы с целью интеграции вестибуло-автономных рефлексов [22]. Для активации последних, в гипоталамус передается вестибулярная информация, обработанная преимущественно в верхнем и латеральном вестибулярном (ВВЯ и ЛВЯ) ядрах [21]. Активность нейронов PV изменяется также в ответ на интеро- и экстерорецепторные стрессоры [44].

Вышеотмеченное служит основанием морфо-физиологического изучения двусторонних гипоталамо-вестибулярных эффектов от PV и SO к ВВЯ после УЛ, сочетаемой с ежедневным ВВ у крыс с целью его возможного протекторного воздействия.

МЕТОДИКА

Наркотизированные (нембутал 40 мг/кг, в/б) крысы-самцы (n = 17) линии Альбино (250±50г) подвергались правосторонней УЛ по методу А.В. Мокроусовой (электрокоагуляция постоянным током 8.0-8.5 мА в течение 2 мин). Спустя 2 дня животные подвергались ВВ (частотой 60 Гц, амплитудой 0.4 мм) в течение 15 дней, ежедневно по 2 часа на вибростенде ЭВ-1. Спустя 17 дней после УЛ в остром эксперименте крысу обездвигивали 1% дитилином (25 мг/кг, в/б), переводили на искусственное дыхание. Под новокаиновой анестезией спинной мозг (на уровне T₂-T₃) перерезался глазным скальпелем с целью создания модели *encephale isole*. В электрофизиологических исследованиях производили билатеральное отведение спайковой активности одиночных нейронов ВВЯ на двустороннюю стимуляцию гипоталамических PV и SO с ипси- (i) и контралатеральной (c) стороны. Высокочастотную (100 Гц, 1сек) стимуляцию (ВЧС) с параметрами тока 0.05 мс, 0.16 - 0.20 мВ производили биполярными электродами, экстраклеточную регистрацию – стеклянным микроэлектродом с кончиком 1-2 μМ, заполненным 2М NaCl. Отводящий и раздражающий электроды вводили согласно следующим стереотаксическим координатам по атласу Паксиноса и Вотсона [31]: для ВВЯ – (AP -10.5, L ±2-2.8, DV +6.8-7.4 мм), для PV (AP -1.8, L ±0.6, DV +7.8 мм) и SO (AP -1.3, L ±1.8, DV +9.4 мм). Активность выявлялась в качестве тетанической потенциации (ТП) или депрессии (ТД), с последующими посттетаническими проявлениями в виде посттетанической потенциации (ПТП) и/или депрессии (ПТД) различной латенции, выраженности и длительности, воспроизводимой и/или невозпроизводимой в 10-30 испытаниях на одном и том же нейроне.

Регистрацию и анализ импульсной активности производили с помощью программы, обеспечивающей онлайн селекцию посредством амплитудной дискриминации и многоуровневый математический анализ импульсного потока нейрональной активности до и после раздражения. Программно выстраиваются усредненные по количеству испытаний перистимульные гистограммы межспайковых интервалов (peri-event time histogram – PETH) и построенные на их основе куммулятивные гистограммы. Анализ полученных данных производили по алгоритму, специально разработанному для оценки значимости отрезков PETH [см. 2, 35]. Проводили оценку стационарности пре- и постстимульной активности, вычисляли скользящую частоту, межимпульсные интервалы, а также спайки в реальном времени в последовательных повторных испытаниях. В частности, анализ данных полученных при частотном раздражении проводили на основе графиков скользящей частоты. При этом со сдвигом в 50 мс рассчитывалась частота разряда нейронов в интервале в 200 мс и более. При наличии фоновой активности для нее также проводился аналогичный расчет с вычислением средней частоты и стандартного отклонения. На основании этих величин по M±2SD выявлялись периоды ПТП и ПТД. При отсутствии фона выделялись соответственные участки повышенной и пониженной активации. В среднем в течение одной регистрации проводили до 10-30 перистимульных испытаний с целью отбора периодов активности со статистически значимыми (P<0,001) отличием от фонового уровня.

Для гистохимического исследования соответствующий участок мозга фиксировали 2 дня в 5% нейтральном формалине, приготовленном на фосфатном буфере с последующей проявкой слайсов в 3% растворе сульфида натрия. Фронтальные замороженные срезы (40-50 мкм) обрабатывали согласно разработанному И.Б. Меликсетян [1] новому подходу по выявлению активности Ca²⁺-зависимой кислой фосфатазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

а) Электрофизиологическое исследование

Проводили исследование потока вызванной (на одиночную и ВЧС) импульсной активности одиночных нейронов ВВЯ: 98 в норме (из коих 15 единиц ареактивны) и 81 – при УЛ в сочетании с ВВ (из коих 13 единиц ареактивны). При стимуляции гипоталамических PV и SO число ответоспособных единиц по типу реакций распределялись следующим образом: в норме – в правостороннем ВВЯ представлены мономодальные 21%, бимодальные 79 % (из коих однонаправленные 71% и разнонаправленные 8%), в левостороннем ядре количество реактивных единиц на стимуляцию гипоталамических ядер PV и SO были представлены, соответственно, мономодальные 35,6%, бимодальные 64,4 % (из коих однонаправленные 62,2% и разнонаправленные 2,2%). При УЛ в сочетании с ВВ на стороне повреждения – мономодальные 28.3%, бимодальные 71.7% (однонаправленные 30.2%, разнонаправленные 41.5%), а на неповрежденной стороне – мономодальные 60%, бимодальные 40% (однонаправленные 13.3%, разнонаправленные 26.7%). На неповрежденной стороне в сочетании с ВВ в виде ТД – PVi 46.7 %, SOi 40 %; на поврежденной стороне УЛ в сочетании с ВВ в виде ТП – PVc 34 %, SOi 43.4 %, в виде ТП+ПТП – PVc 7.5 %, SOi 13.3 % ; в норме превалировали эффекты ТП (PVc 60.5 %, PVi 62.2%, SOc 51.1%, SOi 65.8 %).

При оценке эффектов изученных нейронов учитывали исходный уровень активации, поскольку в норме отмечалось формирование одного или нескольких компонентов постстимульной активации без фиксированного их выявления и сочетания, в зависимости от типа нейрона и глубины отведения. К тому же, в норме характерные эффекты неоднократно и достоверно воспроизводились в изучаемой популяции нейронов. В то же время, вариабельность исходного уровня постстимульных возбуждательных и тормозных тетанических и посттетанических проявлений активности способствовала выявлению многообразия вариаций (по интенсивности и протяженности), но с четкой однотипной направленностью реакции.

На рисунках 1–3 представлены типичные гистограммы проявлений активности в нейронах ВВЯ на ВЧС PV и SO ядер гипоталамуса.

На Рисунке 1 иллюстрируются эффекты ВЧС SOc и PVi (А-Е) и PVc и SOi (Ж-К) в нейронах ВВЯ с неповрежденной (А-Е) и с поврежденной (Ж-К) стороны при сочетании УЛ и вибрации с регистрацией ТД(А-Е) и ТП + ПТП (Ж-К).

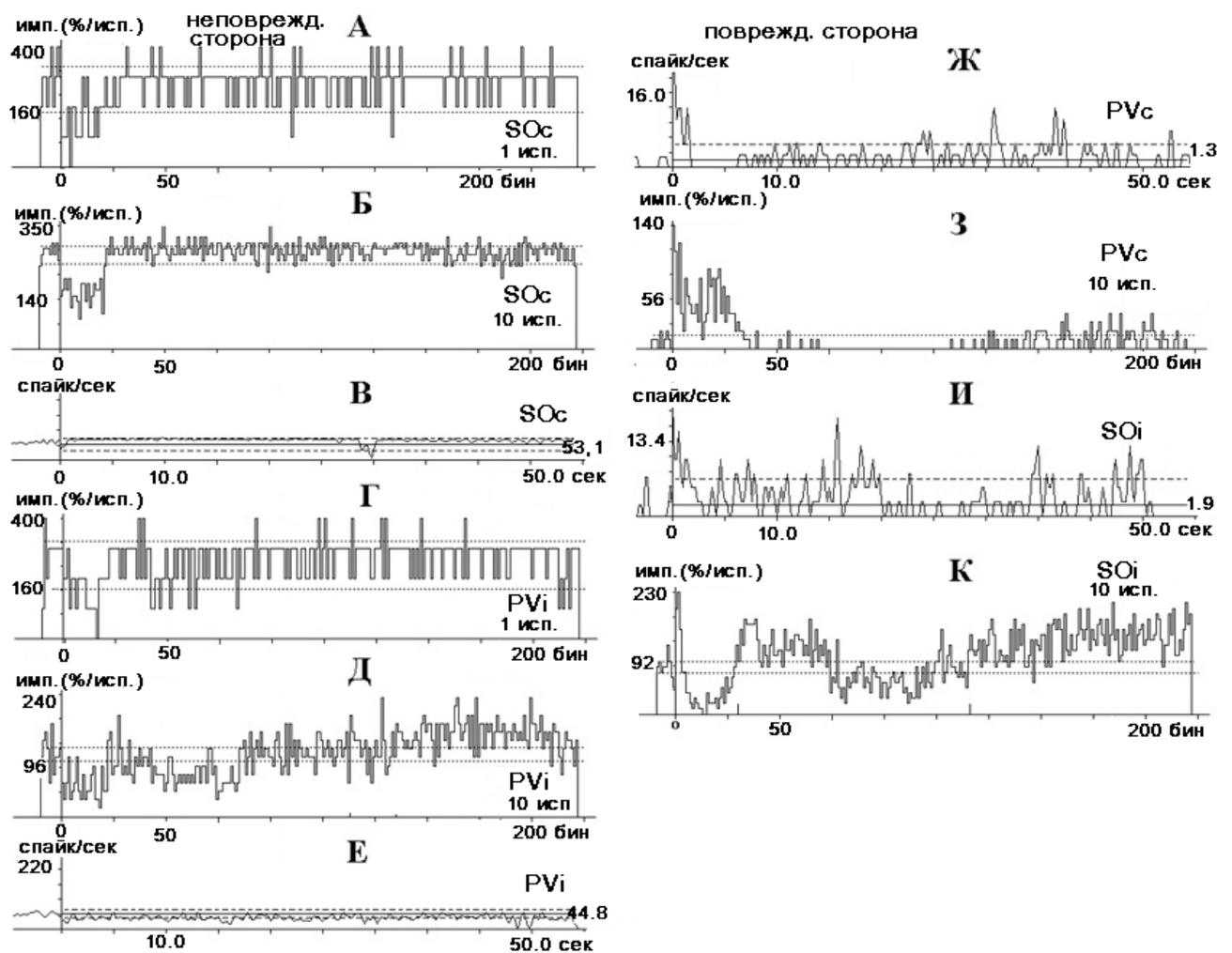


Рис. 1. Одиночная спайковая активность нейрона ВВЯ с неповрежденной стороны на ВЧС (100 Гц, 1 сек) SOc и PVi (А-Е) и ВЧС PVc и SOi – с поврежденной (Ж-К). Здесь и на следующих рисунках: имп.(/исп.) – количество импульсов в % от общего числа испытаний за каждый последовательный промежуток времени; представлены гистограммы для бинов с уровнем 40 мс.

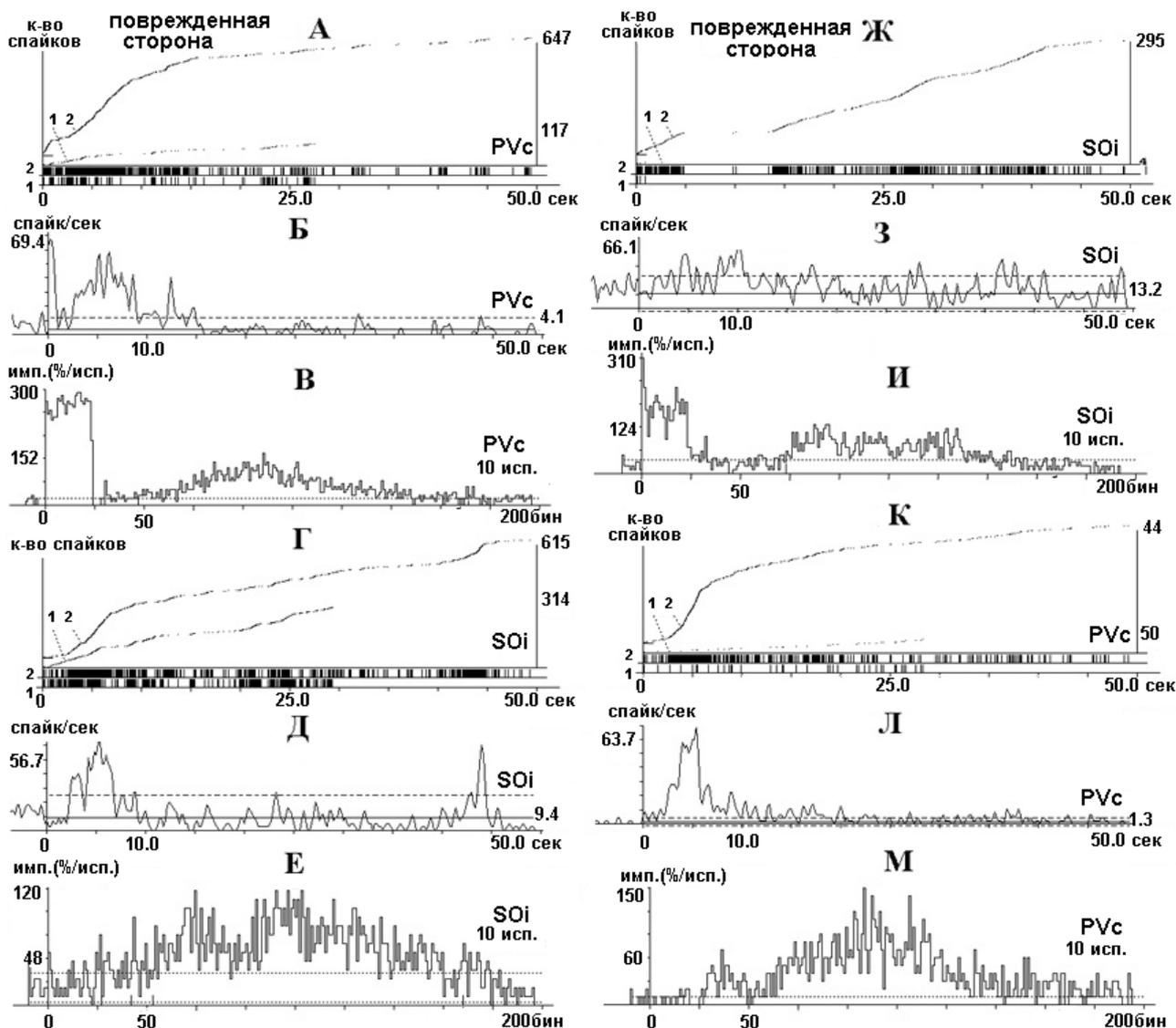


Рис. 2. Одиночная спайковая активность двух нейронов ВВЯ на поврежденной стороне в условиях УЛ сочетанного с ВВ на ВЧС PVc (А-В и К-М) и SOi (Г-Е и Ж-И). 1- престоимый и 2- постстимульный спайкинг. Представлены гистограммы для бинов с уровнем 40 мс.

На Рисунке 2 в условиях УЛ и вибрации представлены ответы двух характерных единиц ВВЯ на поврежденной стороне, свидетельствующие о разнонаправленных эффектах на ВЧС PV и SO, которые являются доминирующими типами реакций (41.5%) в данной группе. При ВЧС PVc в первом нейроне регистрируется ТП+ПТП (А-В), а во втором нейроне ТД+ПТП (К-М). При ВЧС SOi в первом нейроне регистрируется ТД+ПТП (Г-Е), а во втором нейроне ТП+ПТД (Ж-И).

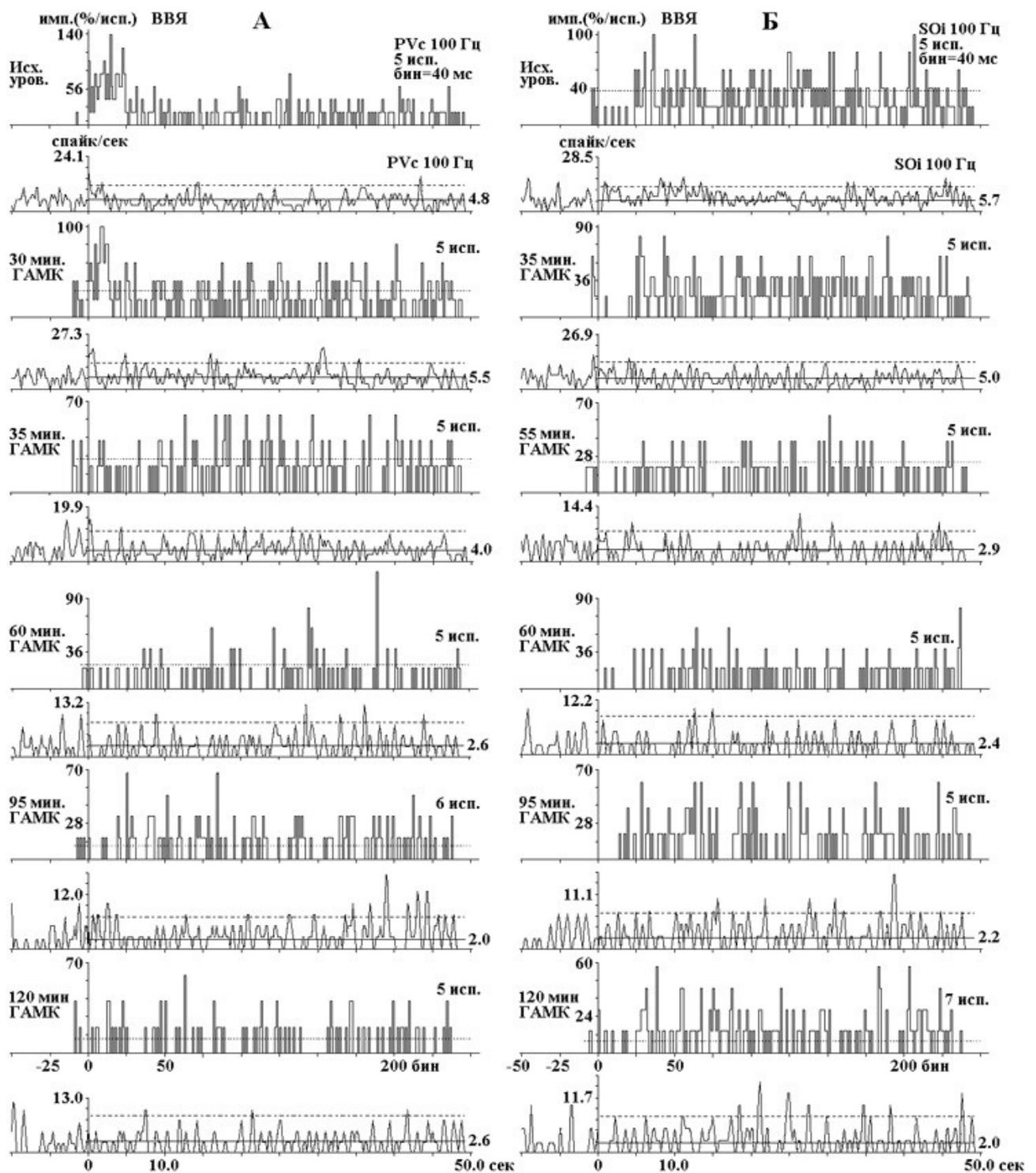


Рис. 3. Спайковая активность одиночного нейрона ВВЯ на ВЧС PVc (А) и SOi (Б) в условиях воздействия ГАМК. На А, Б – исходный уровень и последовательная регистрация в динамике тормозного эффекта на протяжении 30 - 120 мин. Имп. (% исп.) – количество импульсов в % от общего числа испытаний на каждый последовательный промежуток времени; представлены гистограммы для бинов с уровнем 40 мс, слева от гистограмм – значения времени отведения в мин.

Подобное применение аминокислотных нейромедиаторов широко используется в последние годы, с регистрацией результирующего эффекта в интересующей мишени (независимо от локализации структуры в пределах мозга), аналогичного таковому при локальной их аппликации, лишь с известной разницей в выраженности эффекта, определяемой проницаемостью ГЭБ [11, 23, 40].

б) Гистохимическое изучение

Морфогистохимические данные касаются в основном изменения размера, формы тел нейронов, характера реагирования отростков, что имеет большое значение для сравнения пораженных клеток с таковыми у интактных контрольных животных. Немалую роль играют различия в характере осадка фосфата свинца и степени интенсивности окрашивания нервных клеток.

На срезах мозга контрольных животных ВВЯ состоит из нескученных, среднего размера полигональных клеток (Рис. 4А). Крупногранулярный осадок фосфата свинца наподобие гранул тигроида равномерно распределен в цитоплазме нейронов (Рис. 4Д). Ядра их округлые, большие, светлые. В отростках гранулы расположены несколько разреженно. Активность кислой фосфатазы в нейронах высокая.

У крыс к 17-ому дню после комбинированного воздействия УЛ и ВВ на интактной стороне наблюдается сморщивание нервных клеток ВВЯ, нарушение

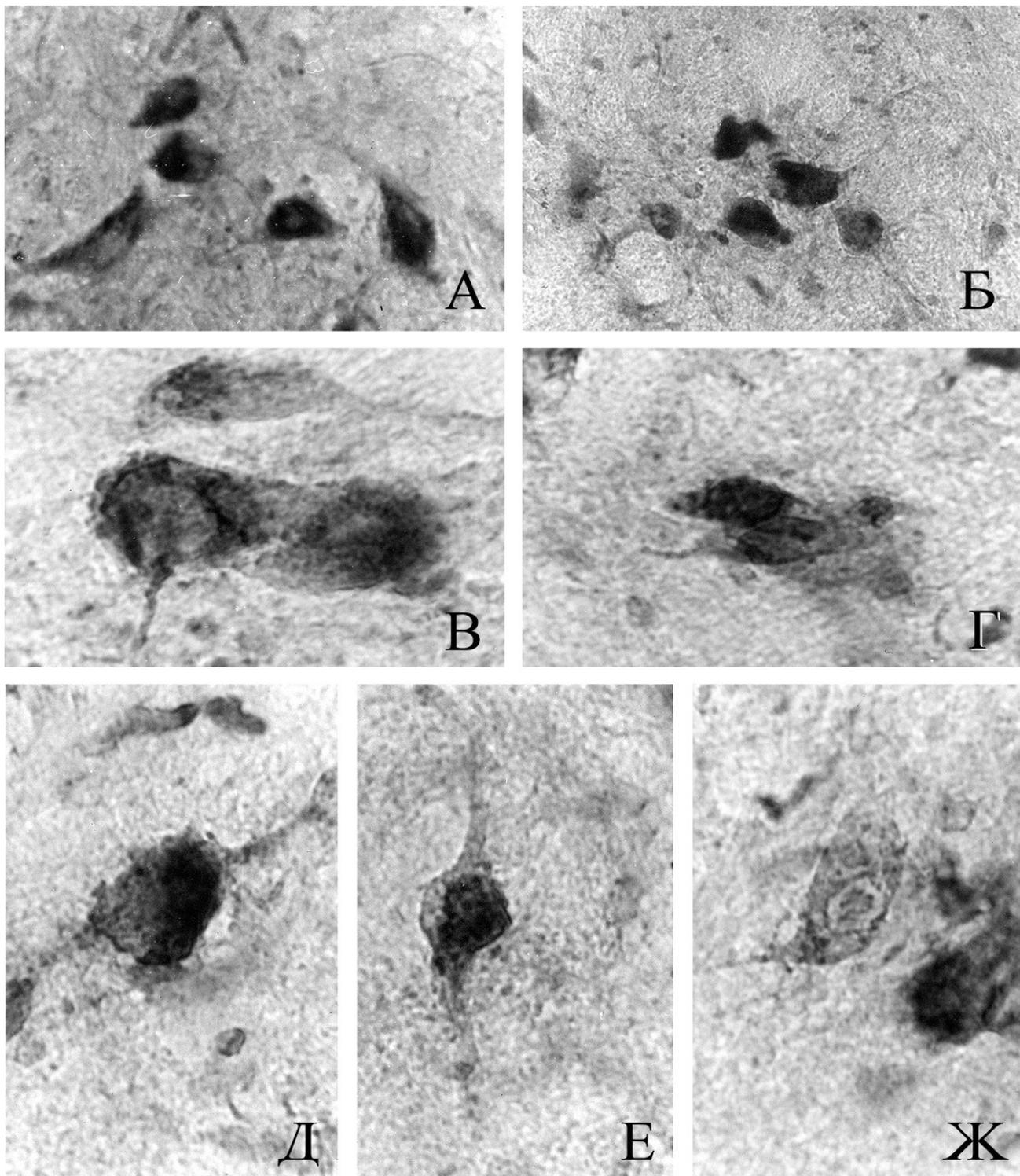


Рис. 4. Фронтальные срезы ВВЯ мозга крыс. А, Д – ВВЯ интактной крысы; Б поврежденная сторона лабиринтэктомированной крысы; Е – интактная сторона лабиринтэктомированной крысы; В, Г – поврежденная сторона (делабиринтация + вибрация); Ж, З – интактная сторона (делабиринтация + вибрация). Увеличение: Ок. $\times 10$ (А-З); Об. $\times 6,3$ (В); $\times 10$ (Б, Е, Ж); $\times 16$ (А, Г); $\times 40$ (З); $\times 100$ (Д).

их контуров, укорочение отростков (Рис. 4Е). Интенсивность окрашивания спадает и осадок фосфата свинца становится пылевидным. Почти однотипная морфологическая картина наблюдается на поврежденной стороне. Нейроны

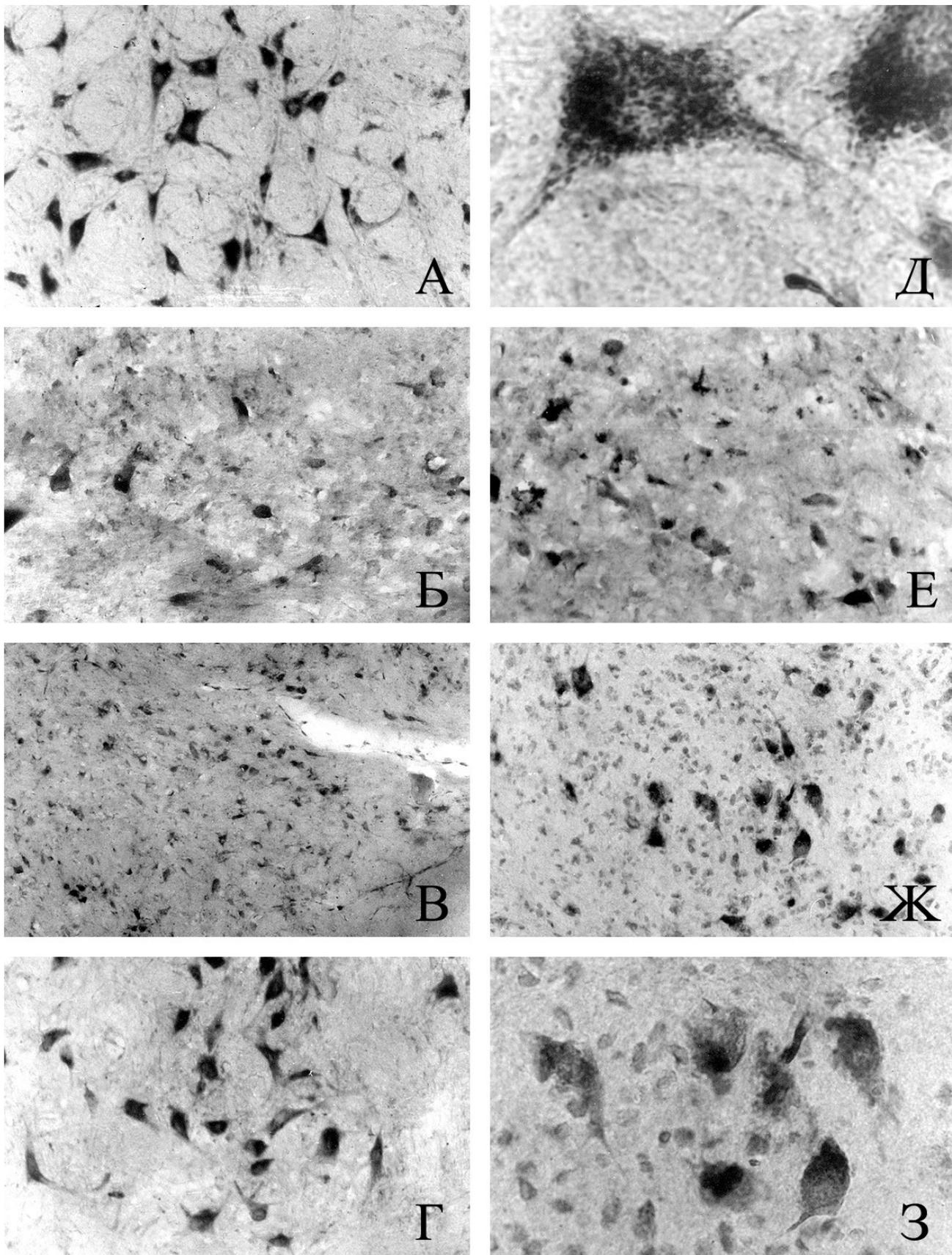


Рис. 5. Фронтальные срезы ВВЯ мозга лабиринтэктомированных крыс, подвергнутых вибрации (А-Ж); А, В, Г – поврежденная сторона; Б, Д, Е, Ж – интактная сторона (черными стрелками показаны нейрофибриллы, а белая стрелка указывает на клетку с хроматолизом). Увеличение: Ок. $\times 10$ (А-Ж); Об. $\times 40$ (А, Б); $\times 100$ (В-Ж).

теряют свою характерную форму и округляются (Рис. 4Б). Клетки вздуваются, у большинства из них перестают реагировать отростки. Явления центрального хроматолиза вплоть до появления клеток-теней больше выражены в ВВЯ с поврежденной стороны. На интактной стороне активность кислой фосфатазы в нейронах более высокая, чем на поврежденной. Морфологическая картина является выражением ответной реакции на различные патологические воздействия экзо- и эндогенного происхождения и присуща неспецифическим нейрональным поражениям.

В ответ на патогистологические изменения, происходящие в нервной ткани при вибрации, на неповрежденной стороне наблюдается нейроглиальная реакция в виде пролиферативных процессов (Рис. 4Ж). Нейроглия весьма чувствительна к поражениям нервной ткани и ее реакция на вибрацию стереотипна, однако в сочетании с УЛ не наблюдается склонность нейроглии к прогрессивным формам митоза и регрессивным изменениям. Наряду с ядрами глиальных клеток появляется реакция мелких интернейронов, в цитоплазме которых активность кислой фосфатазы выражена умеренно. Форма нейронов ВВЯ овальная, выглядят они набухшими, ферментная активность усилена (Рис. 5, Б). Важно отметить, что характерной чертой морфокартины на неповрежденной стороне является неравномерность окрашивания в пределах одного нейрона, то есть в одном полюсе наблюдается высокая активность кислой фосфатазы, в другом-слабее (Рис. 4З). Обычно высокая ферментная активность отмечается в той половине клеточного тела, где расположено ядро. Отростки клеток несколько утолщены, по краям тела прослеживаются темно окрашенные нейрофибриллы (Рис. 5, Д, Е). Местами видны нейроны с набухшими ядрами и явлениями хроматолиза (Рис. 5Ж).

Нейроны ВВЯ на лабиринтэктомированной стороне морфологически выглядят почти однотипно с таковыми мозга интактных крыс. Форма и размеры клеток восстанавливаются (Рис. 4, В, Г), в ответ на вибрацию у них начинают реагировать отростки, в цитоплазме наблюдается гранулярный осадок, ферментная активность усилена (Рис. 5, А). Ядра нейронов несколько набухшие, в основном имеют центральное расположение, реже – эктопированы. Наблюдается тенденция к сближению нервных клеток (Рис. 5, В, Г).

Вероятно, вибрация приводит к чрезмерному повышению активности кислой фосфатазы, что отражает мобилизацию защитных возможностей клетки, способствует быстрому очищению от продуктов распада пораженной нервной ткани и адаптации. Иными словами, данные морфологического изучения подтверждают таковые электрофизиологического.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меликсетян И.Б., “Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс” // *Морфология (СПб)*. — 2007. — 131. — № 2. — P.77— 80
2. Саркисян Д.С., Галоян А.А., Чавушян В.А. и др., Морфофункциональное исследование протекторного действия змеиного яда *Naja Naja Oxiana* при латеральной гемисекции спинного мозга // *Нейрохимия / Neurochemical Journal*. — 2006. — 23. — № 4. — P. 318— 332
3. Abbate C., Micali E., Giorgianni C. et al. Affective correlates of occupational exposure to whole-body vibration. A case-control study // *Psychother. Psychosom.*, — 2004. — 73. — P.375— 379.
4. Bergman S., Widerberg A., Danielsen N., et al. Nerve regeneration in nerve grafts conditioned by vibration exposure. // *Restor. Neurol. Neurosci.*, — 1995. — 7. — P.165— 169
5. Bovenzi M. and Zadini A, Occupational musculoskeletal disorders in the neck and upper limbs of forestry workers exposed to hand-arm vibration. // *Ergonomics* — 1991. — 34. — P. 547— 562
6. Brammer A.J., Piercy J.E., Auger P.L., and Nohara S., Tactile perception in hands occupationally exposed to vibration. // *J. Hand Surg.* — 1987. — 12A. — P.870— 875
7. Cameron S.A and Dutia M.B., Cellular basis of vestibular compensation: changes in intrinsic excitability of MVN neurons. // *Neuroreport*. — 1997. — 8. — P.2595— 2599
8. Chang K.Y., Ho S.T., and Yu H.S., Vibration induced neurophysiological and electron microscopical changes in rat peripheral nerves // *Occup. Environ. Med.*, — 1994. — 51. — P.130 — 135.
9. Dahlin L.B. and Kanje M., Conditioning effect induced by chronic nerve compression // *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, — 1992. — 26. — P. 37— 41
10. Dahlin L.B., Necking L.E, Lundström R., and Lundborg G., Vibration exposure and conditioning lesion effect in nerves. An experimental study in rats // *J. Hand Surg.*, — 1992. — 7A. — P.858 — 861
11. Erhardt S., Mathe J.M., Chergui K., et al. GABA(b) receptor-mediated modulation of the firing pattern of ventral tegmental area dopamine neurons in vivo. // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2002. — 365. — P.173 — 180
12. Färkkliä M., Aatola S., Starck J. et al. Hand-grip force in lumberjacks two-year follow-up // *Int. Arch. Occup. Environ. Health* — 1986. — 58. — P.203 — 208.
13. Giardino L., Zanni M., Fernandez M., et al. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention // *Brain Res.* — 2002. — 929. — P. 76— 86
14. Harrison J., Hand transmitted vibration. // *Br. Med. J.* — 1993. — 307. — P. 79— 80.
15. Heumann R., Kosching S., Brandtlow C., and Thoenen H., Changes of nerve growth factor synthesis in non neuronal cells in response to sciatic nerve transaction // *J. Cell Biol.*, — 1987. — 104. — P.1623 — 1631
16. Ho S.T. and Yu H.S. Ultrastructural changes of the peripheral nerve induced by vibration: an experimental study // *Br. J. Ind. Med.*, — 1989. — 46, — P.157— 164
17. Jenkins H., Cohen H., Kimball K. Long-term vestibulo-ocular reflex changes in patients with vestibular adiation. // *Acta oto-laryngologica.*, — 2000. — 120.—№2. — P.187-191.
18. Johnston A.R., Him A., Dutia, M.B. Differential regulation of GABA(a) and GABA(b) receptors during vestibular and compensation. // *Neuroreport*. — 2001. — 12. — P.597— 600

19. Kanje M., Skottner A., Sjöberg J., and Lundborg G., Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) stimulates regeneration of the rat sciatic nerve.// *Brain Res.*, — 1989. — 486. — P. 396— 398
20. Kerns J.M., Danielsen N., Holmquist B., M. et al. The influence of predegeneration on regeneration through peripheral nerve grafts in the rat.// *Exp. Neurol.* — 1993. — 122. — P.28 — 36
21. Liu F., and T. Uemura. Effects of stimulation of the vestibular nuclei on posterior hypothalamic neuron activity in guinea pigs. *Brain Res. Bull.*, — 1986. — 16. — N 5. — P.739 — 743
22. Liu F., Inokuchi A., and Komiyama S., Neuronal responses to vestibular stimulation in the guinea pig hypothalamic paraventricular nucleus.// *Neuroscience.* — 1997. — 81. — P. 405— 426
23. Loscher W., Honack D., and Bloms-Funke P., The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) induces alterations in GABA metabolism and turnover in discrete areas of rat brain and reduces neuronal activity in substantia nigra pars reticulata. // *Brain Res.* — 1996. — 735— P. 208 — 216
24. Lundborg G., Dahln L.B., Danielsen N. et al. Intraneuronal edema following exposure to vibration. // *Scand. J. Environ. Health.* — 1987. — 13. — P. 326 — 329
25. Lundborg G., Dahln L.B, Hansson H.A., et al. Vibration exposure and peripheral nerve fiber damage // *J. Hand Surg.* — 1990. — 15A— P. 346 — 351
26. Marks E., Investigations on the effect of vibration on the neurosecretory cerebral system using 35-S-cysteine. // *Acta Physiol. Pol.* — 1975. — 26. — P. 87 — 94
27. McQuarrie I.G. and Grafstein B., Axonal outgrowth enhanced by previous nerve injury.// *Arch. Neurol.* — 1973. — 29. — P.53— 55
28. McQuarrie I.G., Grafstein B., and Gershon M.D., Axonal regeneration in rat sciatic nerve: effect of a conditioning lesion and of dbc-AMP.// *Brain Res.*, — 1977. — 132, — P.443-453
29. Nakamura H., Moroji T., Nohara S., et al. Effects of whole-body vibration stress on substance P- and neurotensin-like immunoreactivity in the rat brain.// *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* — 1990. — 24. — P. 32— 33
30. Necking L.E., Dahln L.B, Fridén J. et al. Vibration-induced muscle injury.// *J. Hand Surg.*, — 1992. — 17B — P. 270 — 274
31. Paxinos G. and Watson C., *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Acad. Press, New York, 5th ed. — 2005.
32. Pelmeur P.L, Taylor W., and Wassermann D.E., *Hand-Arm Vibration. A comprehensive Guide for Occupational Health Professionals.*// Van Nostrand Reinhold, New York — 1992.
33. Raivich G.and Kreutzberg G.W., Peripheral nerve regeneration : role of growth factors and their receptors.// *Int. J. Dec. Neurosci.* — 1987. — 11. — P.311— 324
34. Rogister B., Delree P., Leprince P., et al. Transforming growth factor- β as a neuronogial signal during peripheral nervous system response to injury.// *J. Neurosc. Res.*, — 1993. — 34. — P. 32 — 43
35. Sarkissian J.S., Galoyan A.A., Kamalyan R.G., et al., The Effect of bacterial melanin on electrical activity of neurons of the substantia nigra under conditions of GABA generation, *Neurochemical Journal.* — 2007. — 1. — No 3. — P. 227— 234
36. Sarkisyan S.G., Minasyan S.M., and Egiazaryan M.L., The effects of vibration on the baseline pike activity of neurons in the superior vestibular nucleus.// *Neurosci. Behav. Physiol* — 2006. — 36. — P.811— 816
37. Scherer S.S., Kamholz J., and Jakowlew S.B., Axons modulate the expression of transforming growth factor-beta in Schwann cells.// *Glia.* — 1993. — 8. — P. 265— 276

38. Shao M., Hirsch J.C., and Peusner D.K. Emergence of action potential generation and synaptic transmission in vestibular nucleus neurons // *J. Neurophysiol.* — 2006. — 96. — P. 1215 — 1226 .
39. Smith P.F. and Curthoys I.S., Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review.// *Brain Res. Rev.*, — 1989. — 14 — P. 155— 180
40. Sokal D.M. , Giarola A.S., and Large C.H., Effects of GABA(B), 5-HT(1A), and 5-HT(2) receptor stimulation on activation and inhibition of the rat lateral amygdala following medial geniculate nucleus stimulation in vivo. // *Brain Res.* — 2005. — 1031. — P.141 — 150
41. Straka H., Vibert N., Vidal P.P., et al. Intrinsic membrane properties of vertebrate vestibular neurons: function, development and plasticity. // *Prog. Neurobiol.* — 2005. — 76. — P. 349-392.
42. Tighilet B.and Lacour M. Gamma amino-butyric acid (GABA) immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats.// *Eur. J. Neurosci.* — 2001. — 13. — P. 2255— 2267
43. Varon S.and Bunge R.P., Trophic mechanism in the peripheral nervous system.// *Annu. Rev. Neurosci.*, — 1978. — 1. — P.327— 361
44. Watanabe S., Kunitake T., Kato K., et al. Single-unit activity of paraventricular nucleus neurons in response to intero- and exteroceptive stressors in conscious, freely moving rats.// *Brain Res.* — 2004. — 995. — N 1. — P. 97— 108
45. Yamanaka T., Him A., Cameron S.A., and Dutia M.B. Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurons after unilateral labyrinthectomy. // *J. Physiol.* — 2000. — P. 413 — 424

Activity of the superior vestibular nuclei neurons at stimulation of hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei in conditions of unilateral labyrinthectomy combined with vibration exposure

¹Yerevan State University, Yerevan, Armenia,

²Orbeli Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia.

We studied the frequency changes of single neuronal spike activity flow from superior vestibular nucleus (SVN), evoked on high frequency stimulation (HFS) of paraventricular (PV) and supraoptic (SO) nuclei of hypothalamus in Albino rats in conditions of unilateral labyrinthectomy (UL) combined with many days of vibration exposure (VE). Programmed mathematical on-line analysis was used. In normal conditions, at bilateral stimulation of PV and SO nuclei the tetanic potentiation (TP) prevailed. After UL in control at uninjured side TP and posttetanic potentiation (PTP) were recorded; on injured side, on the whole, along with variability of initial background activity of SVN neurons, an exiguity of components and of the repeatability of poststimulus excitatory and inhibitory manifestations of SVN neurons' activity were recorded. Combined action of UL and VE at intact side evoked tetanic depression on ipsilateral stimulation of PV and SO nuclei; on injured side the stimulation of the same nuclei evoked TP and PTP, which achieved normal levels. The results of histochemical investigation in analogous experimental conditions confirmed the electrophysiological data, which allowed us concluding about protective effect of VE.

Key words: unilateral labyrinthectomy; vibration exposure; single neuronal activity; superior vestibular nucleus; tetanic stimulation; paraventricular and supraoptic nuclei of hypothalamus.

Информация об авторах:

Саркисян С.Г., к.б.н Кафедра физиологии человека и животных ,

Ереванский государственный университет; susi.sar@rambler.ru

Чавушян В.А., д.б.н. Лаборатория физиологии компенсации функций ЦНС,

Институт физиологии им. Л.А. Орбели; vchavushyan@neuroscience.am

Меликсетян И.Б., д.б.н. Лаборатория физиологии компенсации функций

ЦНС, Институт физиологии им. Л.А. Орбели; iram@neuroscience.am

Минасян С.М., д.б.н Кафедра физиологии человека и животных ,

Ереванский государственный университет; anatom@ysu.am

Саркисян Дж.С., д.б.н. Лаборатория физиологии компенсации функций

ЦНС, Институт физиологии им. Л.А. Орбели; jsarkissyan@neuroscience.am

А.В. Червяков
НАРУШЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АСИММЕТРИИ АМИНОКИСЛОТ (D/L-ЭНАНТИОМЕРЫ) ПРИ НОРМАЛЬНОМ СТАРЕНИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ИЦ Неврологии РАМН, Москва, Россия

Введение. В истории исследования живой природы известно немало примеров, когда свойства биологических структур и функций оказывались не только уникальными, но на первый взгляд, даже противоречащим существующим физическим представлениям. Оптическая активность биоорганического материала, обнаруженная Луи Пастером почти полтора столетия тому назад (Pasteur, 1860; Pasteur, 1884; цит. По Пастер, 1960) – один из таких примеров. Нужно заметить, что вращение плоскости линейно поляризованного света при прохождении через вещество было в то время явлением новым и тоже достаточно загадочным – оптическая активность была описана только после появления квантовой теории взаимодействия света с веществом. Однако уже тогда, в середине прошлого века, и работы Пастера сыграли важную роль. Было осознано, что оптическая активность обусловлена, прежде всего, свойствами молекул и молекулярных структур по отношению к операции зеркального отражения (Van't Hoff, 1874; Le Bel, 1874).

Как известно, операция зеркального отражения (или пространственной инверсии) позволяет рассортировать пространственные структуры на два класса. Один класс – это объекты, пространственная структуры которых неинвариантна к операции зеркального отражения, т.е. структура, полученная зеркальным отражением исходной, не совместима с последней никаким набором перемещений и поворотов. К этому классу относятся молекулы не обладающие плоскостью и центром симметрии. Они могут существовать в виде двух зеркально-антиподобных, «диссимметричных», как их назвал Пастер, конфигурациях, и называются хиральными (от греческого «*χειρ*» - рука). Именно такие молекулы обладают оптической активностью. Другой класс образуют ахиральные молекулы, структура которых имеет плоскость или центр симметрии и поэтому инвариантна к зеркальному отражению. Такие молекулы не обладают оптической активностью (Аветисов, Гольданский, 1996).

На рисунке 1 показана молекула аминокислоты, тетраэдрическая структура которой содержит асимметричный центр – атом углерода C^* , связанный с четырьмя разными заместителями. Как известно, из таких молекул-звеньев построены белковые полимерные цепи, образующие важнейшие функциональные структуры клетки – ферменты.

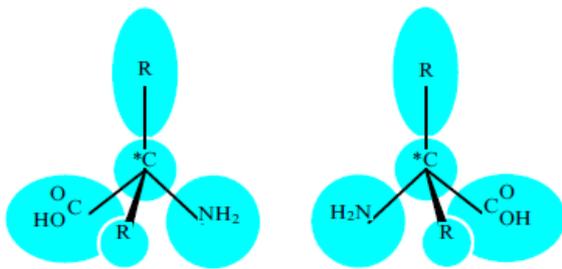


Рис. 1. Пространственная структура хиральной молекулы с одним асимметричным центром C^*

(из Аветисов, Гольданский, 1996).

Если молекула имеет один асимметричный центр, то существует только два оптических изомера такой молекулы, а именно, два её зеркальных изомера, которые называются энантиомерами и обозначаются соответственно как L (левый) и D (правый). Если же молекула содержит N асимметричных центров, то всего имеется 2^N её оптических изомеров. В живом организме помимо аминокислот встречается целый ряд хиральных соединений, в ряду которых нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК, углеводы).

Что касается растворов оптически активных и неактивных соединений, то если молекулы ахиральны, то раствор инвариантен к операции зеркального отражения и оптически неактивен. Если молекулы вещества хиральны, но смесь содержит равные концентрации L и D-энантиомеров, то такая смесь, называемая рацемической, тоже инвариантна к операции зеркального отражения и тоже оптически не активна. Однако, если концентрация одного из энантиомеров больше, чем другого, то зеркальное отражение уже не является тождественным преобразованием и смесь будет оптически активна. Раствор, содержащий только один энантиомер, обладает максимальной оптической активностью и называется оптически чистым (Аветисов, Гольданский, 1996).

Итак, исследуя растворы различных продуктов жизнедеятельности организмов, Пастер обнаружил, что они оптически активны. Более того, используя рацемический раствор питательного субстрата, Пастер показал, что некоторые бактерии выбирают только один энантиомер субстрата, оставляя другой энантиомер в растворе. В результате он пришел к исключительно важному выводу о том, что молекулярная основа жизни не только хиральна, но и асимметрична (Pasteur, 1860; Pasteur, 1884). При этом, как предполагается уже сейчас, единственным фундаментальным физическим источником асимметрии в природе является слабое взаимодействие, «отдающие предпочтение» именно L-АМК и D-сахарам (Mason, 1983; Mason, 1884).

Необходимо подчеркнуть, что в некоторых бактериях обнаружены L-сахара и D-АМК. Поэтому биоорганический мир в целом не обнаруживает хиральной частоты, скорее каждый конкретный биологический вид имеет индивидуальный «энантиомерный портрет» метаболизма

(Малыгин, 1972; Дегли, 1973), который воспроизводится в процессе репликации. Это последнее свойство обусловлено тем, что определенные группы ферментов там, где это необходимо, выполняют стереоспецифические функции. Именно такие ферменты распознают энантиомеры хирального субстрата, как, например, в экспериментах Пастера по выращиванию бактерий на рацемических питательных средах, или осуществляют энантиомерный контроль хиральных органических соединений непосредственно в ходе их биосинтеза (Диксон, Уэбб, 1982). Интересно отметить, что энантиомерный контроль осуществляется и на системном уровне: определенные группы ферментов разрушают «неприродные» энантиомеры, возникающие спонтанно, в процессе старения, либо под действием вредных экологических факторов, например, ионизирующего излучения (Кемп, 1983; Bada 1971; Jacobson et al., 1974).

Механизмы действия некоторых лекарств, например антибиотиков, основан на том, что разные энантиомерные формы одного и того же лекарственного препарата могут привести к прямо противоположным результатам (Аветисов, Гольданский, 1996). Известен случай трагических последствий игнорирования этого обстоятельства, когда испытания оптически чистой формы талидомида дали хорошие результаты, а выпуск рацемической формы этого препарата привел к массовым тяжелейшим заболеваниям. Как потом выяснилось, виной всему оказался другой энантиомер, который тоже обладал сильной, но «отрицательной» биологической активностью. Кроме того, широко применяемый препарат L-ДОПА применяется только в данной оптической форме, так как D энантиомер просто не проникает через гематоэнцефалический барьер (Аветисов, Гольданский, 1996).

Таким образом, можно выделить два важнейших аспекта хиральной специфичности биоорганического мира. Во-первых, структурный – гомохиральность макромолекул, играющих ключевую роль в механизме биологической репликации. Во-вторых, функциональный – энантиоселективность функций, обеспечивающих репликацию гомохиральных молекул.

Как отмечалось выше аминокислоты (АМК) одни из наиболее важных молекул в природе и представлены в форме двух оптических изомеров – L и D формы. После вывода сделанного Пастером, к определенному моменту сложилось мнение, что только L формы АМК входят в состав природных белков и полипептидов (Lamzin et al., 1995). Предполагается, что выбор L-АМК для сборки полипептидов в процессе эволюции вида мог быть обусловлен случайностью (Prelog, 1976), также это может быть связано с энергетической стабильностью полипептида при применении одной изомерной формы АМК (Mason, 1984). В результате гомохиральность характерна для всей живой материи, что и определяет пространственную архитектуру биологических полимеров и, следовательно, играет важную роль в ферментной специфичности и пространственном взаимодействии (Sabine et al., 2005).

До настоящего времени считалось, что все живые организмы содержат и используют в своей жизнедеятельности только L-аминокислоты, и что D-аминокислоты элиминировались пред возникновением жизни. В этой связи наличие и функция D-АМК в живых организмах, исключая

клеточную стенку микроорганизмов (Corrigan, 1969), не были исследованы. Т.о., было показано, что микроорганизмы могут продуцировать и метаболизировать D-АМК.

Первые данные о наличии D-АМК в тканях животных выявлены у амфибий и беспозвоночных животных. Используя метод хроматографии, свободный D-аланин был выделен из крови некоторых насекомых (Auclair, Patton, 1950), впоследствии стали появляться множество работ описывающих наличие D-АМК, таких как D-аланина, D-фенилаланина, D-глутамата, D-орнитина, D-серина, D-аспарагина, D-метионина и D-цистеина (Beatty et al., 1959; Corrigan, Srinivasan, 1966; Kreil, 1994; Preston, 1987) в составе полипептидов у животных. Было предположено, что D-АМК у млекопитающих появились из продуктов жизнедеятельности эндогенной флоры или при спонтанной рацемизации L-АМК в структуре полипептидов в процессе старения (Helfman et al., 1977).

Первые работы показали, что D-аспарагиновая кислота (D-Асп) была найдена в различных тканях организма, например в хрусталике (Masters et al, 1977; Fujii et al., 1994), головном мозге (Shapira, Chou, 1987; Roher et al., 1993), а также зубах, костях, аорте, эритроцитах, легких и связках при старении (Fujii, 2005). Другая АМК – D-серин – была найдена в β -амилоиде при болезни Альцгеймера (Roher et al., 1993; Kaneko et al, 1995).

Последующие исследования подтвердили, что некоторые D-АМК присутствуют в тканях ЦНС млекопитающих и в периферических тканях в неожиданно высоких концентрациях, иногда в более высоких, чем их L-энантиомеры (Hashimoto et al., 1993). Эти D-АМК выполняют в организме специфическую биологическую функцию. Так D-серин играет важную роль в нейротрансмиссии и D-аспартат в процессе развития и эндокринной регуляции. Изменение уровня D-АМК может быть связано с различными патологическими состояниями, о чем будет подробнее сказано ниже.

Но, перед началом описания распространенности о роли D-АМК в организме человека и животных, следует упомянуть основные методы их регистрации.

Методы идентификации D-АМК

В настоящее время для определения уровня D-АМК могут применяться следующие методики (Бакстон, Робертс, 2009):

1. Ядерно-магнитно резонансная спектроскопия – (ЯМР спектроскопия) – метод позволяющий определить соотношение стереоизомеров в растворе, а также идентификация индивидуальных стереоизомеров.

2. Определение оптической активности – производится с помощью прибора поляриметра. Через раствор пропускается поток света и знак вращения поляризованного света

(правовращающий, левовращающий) связан с абсолютной конфигурацией соединения. Величина вращения дает представление об оптической чистоте. Например, если измеренное вращение равно +50, то полученное соединение дает величину 50%.

3. Рентгеноструктурный анализ – позволяет оценить абсолютную конфигурацию кристаллического продукта.

4. Иммуногистохимия – метод, основанный на связывании антигена с антителом. Возможно применение в тканях, полученных на секции.

Распространенность и физиологическая роль D-аминокислот в норме и при нормальном старении

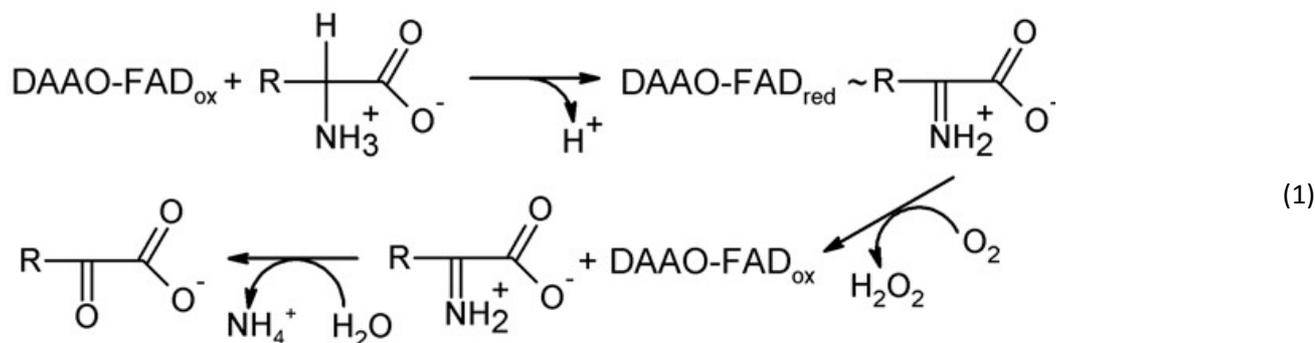
Как показали одни из первых работ уровни всех D-АМК сильно зависят от возраста животных. D-аспартат показывает достоверно повышенные концентрации в ЦНС. В течение эмбрионального развития крыс, D-аспартат первым появляется в коре мозга, стриатуме, среднем мозге, промежуточном мозге и мозжечке. Его низкие концентрации зафиксированы в мосте, продолговатом мозге (Wolosker et al., 2000; Sakai et al., 1998). Знаменательно, что концентрация D-аспартата в лобной коре мозга человека на 14 неделе гестации превышает концентрацию L формы (Hashimoto et al., 1993). С возрастом концентрация D-аспартата снижается в крови, сетчатке, надпочечниках, шишковидной железе и семейниках (Neidle A., D.S. Dunlop, 1990; Hamase et al., 1997). Концентрация свободного D-аспартата у новорожденных крыс в полушариях мозга составляет 164 нмоль/г, что составляет 8,4% от общего содержания аспартата.

Некоторые другие D-АМК были идентифицированы в ЦНС: D-аланин, D-лейцин, D-пролин и D-глутамат (Hamase et al., 2001; Kera et al., 1995). D-глутамат был также выделен из печени и почек, где его концентрации превышали концентрации D-аспартата (Kera et al., 1995). Различные D-АМК найдены у человека в сыворотке крови, моче, ЦСЖ, амниотической жидкости, с наибольшими концентрациями в моче и с наименьшими в амниотической жидкости и ЦСЖ. Концентрации D-АМК были менее 1% от концентрации L-АМК (Armstrong et al., 1993). D-серин также был идентифицирован в значительных количествах в мозге грызунов и человека (Hashimoto et al., 1992).

Появление, метаболизм и деградация D-аминокислот. После появления первых данных о наличии D-АМК в тканях и жидкостях организма встал законный вопрос, каким путем данные нантомеры появились в тканях и как метаболизируются. Механизмы появления D-АМК у млекопитающих включают потребление D-АМК с пищей, при метаболизме кишечной флоры, спонтанная рацемизация при старении и биосинтез (рацемазы). D-аланин главным образом получается за счёт деятельности кишечных бактерий (Konno et al., 1990; Konno et al., 1993), в то время как D-метионин поступает с пищей (Konno et al., 1988). Биосинтез наиболее важен для D-аспартата.

Дегградация D-АМК происходит путем окислительного дезаминирования оксидазой D-аминокислот (DAAO) (Zaar et al., 2002).

Оксидаза D-аминокислот (DAAO) является FAD-содержащим ферментом. В результате реакции образуются пероксид водорода и имино кислота. Далее иминокислота неферментативно гидролизуется до α -кето кислоты и иона аммония (реакция 1) (Хоренкова, Тишков, 2008).



Характерной особенностью всех DAAO является высокая специфичность именно к D-изомерам аминокислот, в то время как с L-формами каталитическая активность практически не детектируется.

Впервые DAAO была описана Кребсом в 1935 году (Krebs, 1985). Этот фермент достаточно широко распространен в природе – от микроорганизмов до млекопитающих. В последнем случае DAAO локализована в различных тканях мозга, почках и печени, причем ее наличие в печени зависит от вида организма (Хоренкова, Тишков, 2008).

DAAO – белок и мРНК повсеместно встречается у млекопитающих, с наибольшей экспрессией в почках, печени и ЦНС, наименьшими концентрациями в периферических тканях (Yamada et al., 1988).

У микроорганизмов DAAO обеспечивает использование экзогенных D-аминокислот в качестве источника углерода, азота и энергии (. В случае эукариот его роль заключается в поддержании определенного уровня D-аминокислот в клетке. Поскольку D-аминокислоты участвуют в регуляции самых разнообразных процессов (старение, деятельность нервной системы, секреция гормонов и т.д.), то изменение активности DAAO в клетке самым непосредственным образом сказывается на организме в целом. Например, было установлено, что наличие избыточного количества некоторых D-аминокислот в тканях мозга мышей способствует длительной потенциации в гиппокампе и пространственному обучению. Авторы проводили обучение в водном лабиринте Морриса обычных и мутантных мышей, у которых был удален ген *DAAO* (Maekawa et al., 2005). Было показано, что мутантные мыши обучались значительно быстрее, чем особи из контрольной группы.

Таким образом, если D-АМК столь широко представлены в организме и сформирован ферментный аппарат для их метаболизма, логично будет предположить, что они должны выполнять строго определенные функции в тканях и органах.

Физиологические функции D-аминокислот. Среди работ, опубликованных в течение последних 5–7 лет, около 50% исследований посвящено изучению роли D-Сер в качестве нейромодулятора рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), которые играют важную роль во многих патофизиологических процессах.

С помощью метода хроматографии свободный D-серин был найден в различных отделах мозга грызунов и человека: передний мозг, в высоких концентрациях в коре мозга, гиппокампе, стриатуме, лимбическом мозге, промежуточном и среднем мозге и в более низких концентрациях в мосте, продолговатом мозге, мозжечке и спинном мозге (Hashimoto et al., 1993; Nagata et al., 1994). Концентрация D-серина в мозге крыс составлял 1/3 от концентрации L-серина. Иммуногистохимическим методом определено, что наибольшая концентрация D-серина зафиксирована в астроцитах.

Концентрация D-серина изменяется с возрастом в различных областях мозга грызунов. На третьей неделе после рождения концентрация D-серина повышается в коре мозга. В мозжечке уровень D-серина начинает повышаться на первой недели постнатального развития и достигает наивысших значений ко второй недели (Hashimoto et al., 1995; Horiike et al., 1987). В мозге человека, наивысшие концентрации D-серина определены в лобной коре на 14 неделе гестации и остается на данной концентрации до момента рождения (Hashimoto et al., 1993). Далее уровень D-серина постепенно снижается с возрастом (Hashimoto et al., 1993). Человек может получать D-серин с пищей, из жизнедеятельности гастроинтестинальных бактерий, путем высвобождения из протеинов, при спонтанной рацемизации при старении и входе биосинтеза L-серина. Наибольшее значение в появлении D-серина играет его биосинтез под действием специфического фермента – серин рацемазы, превращающий L форму в D в присутствии пиридоксаль фосфата, ионов магния и АТФ (рис. 2) (De Miranda et al., 2002; Wolosker et al., 1999).

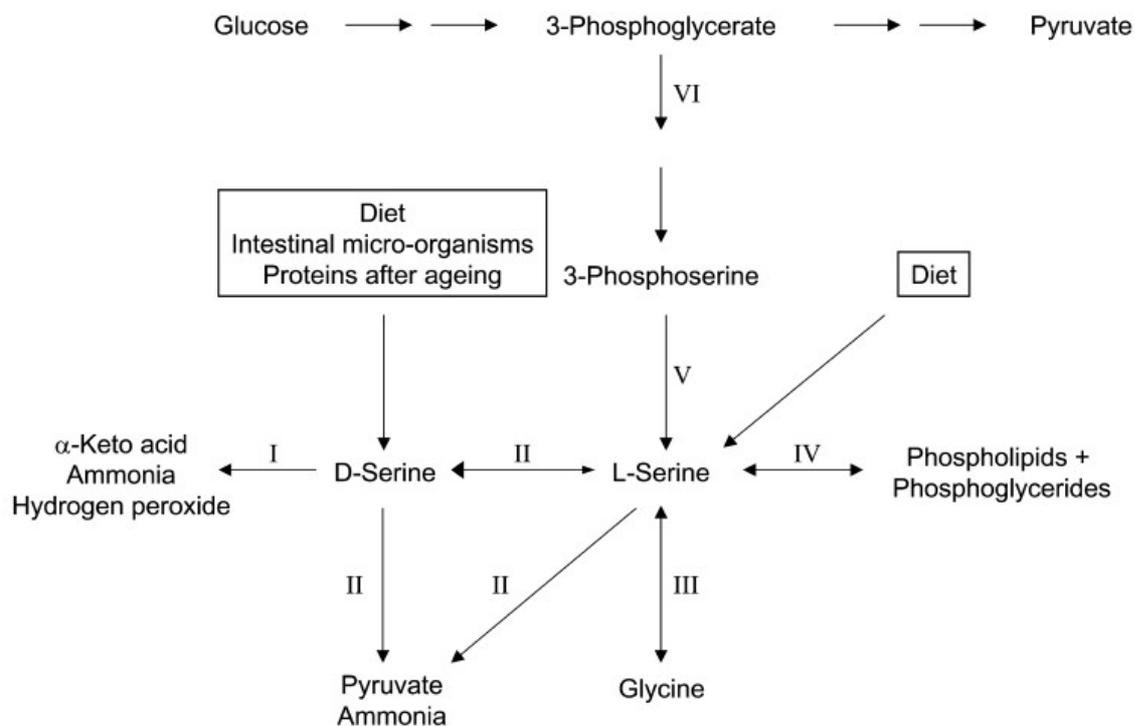


Рис. 2. Биохимическая взаимосвязь L, D – серина и глицина. I – серин рацемезаза, II – серин гидроксиметил трансфераза, II – синтез фосфолипидов и фосфоглицеридов из цитидин дифосфодиацилглицерол и палмитол – коэнзим A1, IV – 3-фосфосерин фосфотаза, V – 3 – фосфоглицерат дегидрогеназа;

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) – рис. 3 – являются ключевыми, возбуждающими рецепторами в головном мозге и вовлечены во множество физиологических процессов, включая формирование памяти, синаптическую пластичность и развитие (Danysz, Parsons, 1998; Collingridge, 1987). NMDA рецепторы состоят из множества субъединиц и их активация регулирует множество механизмов, с вовлечением различных лигандов и промежуточных белков (Paoletti, Neyton, 2007). Действие на NMDA рецепторы приводит к повышению проницаемости мембраны клетки для ионов кальция (Ca^{2+}), которые, как известно, играют роль в синаптической пластичности и механизмах передачи сигналов (Danysz, Parsons, 1998). Гиперстимуляция NMDA рецепторов приводит к формированию эффекта токсичности, наблюдающегося при острых нарушениях мозгового кровообращения и некоторых нейродегенеративных заболеваниях (Choi, Rothman, 1990).

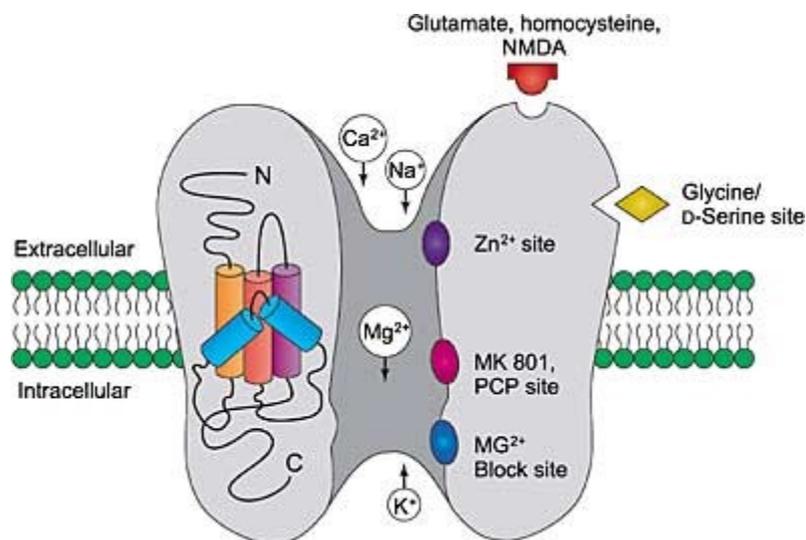


Рис. 3. Схема строения NMDA рецептора.

Глутамат является главным агонистом NMDA рецепторов, но он не активирует рецепторы, если не происходит связывание ко-агонистов с активным сайтом рецептора - NR1 (Johnson JW & Ascher, 1990; McBain et al., 1989). D-серин, является D-AMК, найденной в мозге млекопитающих, и, как предполагается, является физиологическим лигандом NMDA рецепторов, связывающимся в качестве ко-агониста с активным сайтом рецептора, что приводит к NMDA-опосредованным процессам (Gustafson et al., 2007; Junjaud et al., 2006; Yang et al., 2003; Wolosker et al., 2008).

Ко-агонистом сайта NMDA рецептора может также являться глицин. Отсюда, сайт ко-агониста также именуется как «глициновый сайт». Связывание ко-агониста повышает аффинность рецептора к глутамату (Fadda et al., 1988), снижает его десенсебилизацию (Lerma et al., 1990) и производит обновление NMDA рецептора при его интернализации (Nong et al., 2003).

По сравнению с глицином D-серин – лиганд с высокой степенью сродства к сайту ко-агониста NMDA рецептора, при чем его аффинность втрое выше, чем аффинность глицина (Furukawa, Gouaux, 2003; Matsui et al., 1995). При этом D-серин не является физиологическим лигандом NMDA рецепторов. Несмотря на это, эндогенный D-серин участвует в нескольких NMDA зависимых физиологических и патологических процессах, включая нормальную NMDA рецепторную передачу сигнала, синаптическую пластичность (Gustafson et al., 2003; Junjaud et al., 2006; Mothet et al., 2000; Panatier et al., 2006, Yang et al., 2003), миграцию клеток (Kim et al., 2005) и нейротоксичность (Katsuki et al., 2004; , Kartvelishvily et al., 2006; Wu et al., 2004).

Структурное обоснование селективного эффекта D-серина на NMDA рецепторы стало ясным после изучения пространственной структуры центра связывания NR1 субъединицы NMDA рецептора. D-серин связывается с рецептором более плотно в сравнении с глицином, так как формируются три дополнительные водородные связи и вытесняет молекулу воды из центра связывания (Furukawa, Gouaux, 2003).

Определены высокие уровни D-серина в мозге млекопитающих и значительно более низкие в периферических тканях (рис. 3).

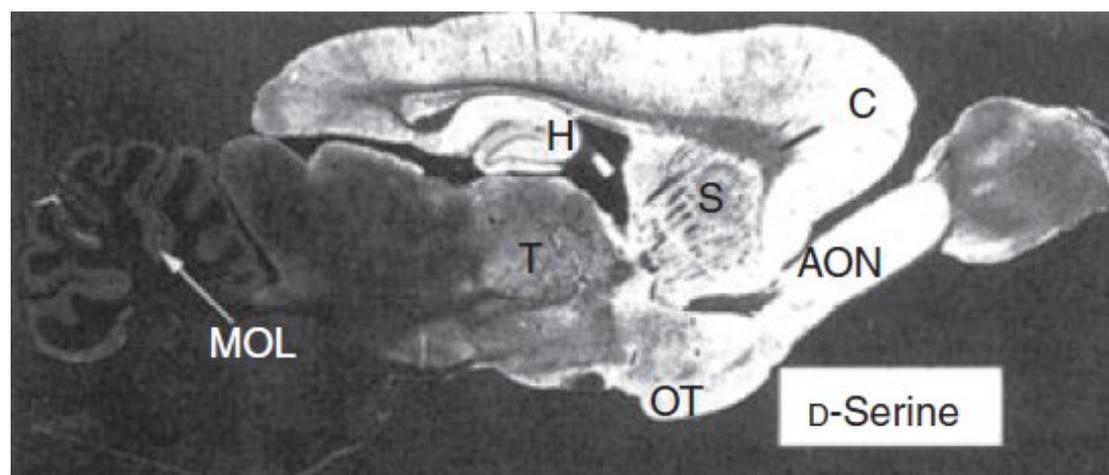


Рис. 3. Локализация D-серина в мозге крысы. Наибольшие концентрации D-серина, обозначенные белым цветом, найдены в переднем мозге. AON – переднее обонятельное ядро; C – кора мозга; H – гиппокамп; MOL – молекулярный слой коры мозжечка; OT – обонятельный бугорок; S – полосатое тело; T – таламус. Взято из Schell et al.

Содержание D-серина в мозге составляет $\frac{1}{3}$ от содержания L-серина и его концентрация максимальна, среди существующих D-АМК (Hashimoto et al., 1993; Hashimoto et al., 1992). В отличие от L-АМК, D-серин не включается в протеины и белки, т.о. они составляют пул свободных АМК. Эксперименты по микродиализу мозга показали, что внеклеточная концентрация D-серина дважды выше, чем глицина в стриатуме и сопоставима с концентрацией глицина в коре мозга (Hashimoto et al., 1995).

Hashimoto et al. впервые показали, что D-серин широко представлен в переднем мозге крыс, в то время как NMDA рецепторы также богато представлены в этом отделе (Hashimoto et al., 1993). Позднее, иммуногистохимические исследования произведенные группой Schell показали, что региональная представленность D-серина в мозге крыс также соотносится с распространением NMDA рецептаров (Schell et al., 1993; Schell et al., 1995). Концентрация D-серина ниже в каудальной части мозга, включая мозжечок и ствол мозга. Это связано с тем, что появление DAAO у взрослых животных, у которых наблюдается снижение D-серина также наблюдается в этих регионах (Schell et al., 1995; Horiike et al., 1994).

В отличие от D-серина, иммунореактивность глицина выше в каудальных отделах мозга, где плотность NMDA рецепторов ниже (Schell et al., 1997). Такая инверсия локализации D-серина и глицина объясняется Schell et al. большим физиологическим сродством D-серина и NMDA рецепторов.

Как предполагается D-серин содержится в цитоплазме астроцитов и оттуда поступает в синаптическую щель (Schell et al., 1997; Schell et al., 1993).

Для подтверждения роли D-серина, как ко-агониста глутамата в работе NMDA рецепторов, на культуре клеток смоделировали отсутствие D-серина, с помощью фермента DAAO, избирательно разрушающего D-АМК. Показано, что в таком эксперименте на 60% снизилась спонтанная активация NMDA рецепторов на постсинаптической мембране, в то время как ответ от АГМИ рецепторов (Mothet et al., 2000). Более того, доказано, что D-серин, по сходному механизму, способствует продолжительной синаптической активации в нейронах гиппокампа, что ассоциировано с процессами запоминания и обучения (Junjaud et al., 2006, Mothet et al., 2006; Wolosker et al., 2008).

Уровни D-серина наибольшие в мозжечке новорожденный крыс, снижаются до очень низких значений в 3 недели жизни под действием DAO (Horiike et al., 1994).

D-серин в большей степени синтезируется из L-серина под действием серин рацемазы (De Miranda et al., 2002; Wolosker et al., 1999). Предварительные исследования показали, что у линии трансгенных мышей с «выбитым» геном серин-рацемазы зафиксировано 80-90% снижение концентрации D-серина в мозге (Basu et al., 2007; Ma et al., 2007; Mustafa et al., 2007; Zhao et al., 2007). Также у этих мышей зафиксировано снижение передачи сигнала через NMDA рецепторы, ухудшилось длительное потенцирование синаптической активности в гиппокампе, также животные этой линии были более устойчивыми к нарушению мозгового кровообращения после искусственной окклюзии средней мозговой артерии (Ma et al., 2007; Mustafa et al., 2007). Нельзя забывать, что при этом D-серин не является нейронным транмиттером, а является глиальным транмиттером, так как синтезируется в астроцитах.

При этом, в последнее время стали появляться данные, что D-серин и D-серин рацемазы также встречаются в нейронах переднего мозга (при недостатке DAAO), в пирамидных нейронах (Yasuda et al., Kartvelishvily et al., 2006). Возможная схема действия нейронального и глиального D-серина представлена на рисунке 4.

Показано, что в центральной нервной системе (ЦНС), D-аспартат также может потенцировать NMDA рецепторы, посредством стимуляции глутаматного сайта рецептора (Fagg, Matus, 1984; Olverman et al., 1988), но сродство NMDA рецептора к D-аспартату в 10 раз ниже, чем к L-глутамату (Olverman et al., 1988) и локализация D-аспартата не коррелирует с распределением NMDA рецепторов (Schell et al., 1997). D-аспартат может, однако, усиливать активность NMDA рецепторов после ферментного метилирования метилтрансферазой (D'Aniello et al., 2000).

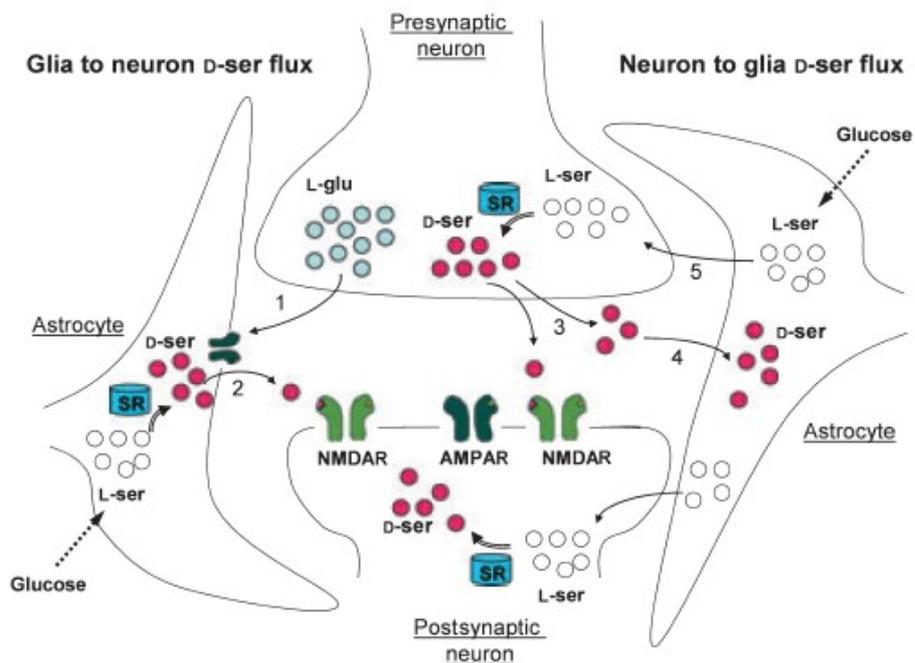


Рис. 4. Возможные механизмы и точки приложения действия нейронального и астроцитарного D-серина (из Wolosker et al., 2008).

1 – Под действием глутамата, выделяемого нейроном, на мембране астроцита активируются глиальные AMPA рецепторы, что приводит к выделению D-серина из астроцита в синаптическую щель (Schell et al., 1995); 2 – D-серин в синаптической щели активирует NMDA рецепторы постсинаптической мембраны нейрона; при этом D-серин может подвергаться обратному захвату из синаптической щели астроцитами или же синтезироваться из L-серина (с опосредованным участием глюкозы) под действием серин-рацемазы. 3 – действие D-серина на постсинаптическую мембрану, совместно с глутаматом, приводит к её деполяризации (Kartvelishvily et al., 2006); 4 – Часть, выделенного нейроном D-серина активирует NMDA рецепторы, часть поступает в астроциты. 5 – так как нейроны не могут синтезировать L-серин из глюкозы (Hirabayashi Y & Furiya et al., 2008), как это происходит в астроцитах, то L-серин поступает в нейроны из астроцитов для последующего превращения в свой оптический изомер.

В других тканях и органах D-аспартат участвует в секреции некоторых гормонов в эндокринных железах, стимулирует высвобождение тестостерона (D'Aniello et al., 2000; Nagata et al., 1999), окситоцина (Wang et al., 2000), соматотропного и лютеинизирующего гормонов (Wang et al., 2000).

D-аргинин играет роль в орнитиновом цикле (Saavedra-Molina et al., 1991).

Одним из важнейших регуляторов гормональной секреции является D-аспарагиновая кислота. D-Асп в значительных количествах присутствует в тканях головного мозга, причем с возрастом концентрация D-аспартата увеличивается со скоростью до 0,14% в год (Man et al., 1987; Poinar et al., 1999). Наиболее высокая концентрация D-Асп наблюдается в железах внутренней секреции

(Dunlop et al., 1986; Furuchi, Homma, 2005). Физиологическая функция D-Асп заключается в регуляции секреции таких гормонов, как мелатонин (Takigawa et al., 1998), пролактин (D'Aniello et al., 2000), тестостерон (D'Aniello et al., 1996), лютеинизирующий гормон и гормон роста (D'Aniello et al., 2000). Содержание D-Асп также увеличивается с возрастом в хрусталике, дентине, коленном хряще и белом веществе головного мозга (Helfman, Bada, 1975; Man et al., 1983; Ohtani et al., 1995; Fisher et al., 2007).

Показана роль D-АМК в регуляции кровяного давления. NG-нитроаргинин существует в клетке в виде L- и D-изомеров, при чем изначально синтезируется NG-нитро-D-Арг, из которого затем образуется L-форма. Оба соединения причастны к повышению кровяного давления, однако реакция организма на D-изомер значительно медленнее и меньше по величине, чем в случае L-формы (Wang, Poon, Pang, 1993). Детальные исследования показали, что высокая активность NG-нитро-D-Арг связана с тем, что он является высокоэффективным ингибитором фермента NO синтазы (Wang et al., 1999) – одного из ключевых регуляторов различных процессов в клетке, включая возникновение артериальной гипертензии (Кузнецова и соавт., 2008). Пролонгированное действие NG-нитро-D-Арг обусловлено достаточно медленным процессом его рацемизации в почках. Установлено, что одним из основных ферментов, катализирующих процесс рацемизации NG-нитро-D-аргинина, является почечная DAAO (Xin et al., 2005).

D-аминокислоты при нормальном старении. Как известно, большую роль в старении играет перекисное окисление липидов – именно частичной утратой активности ферментов, удаляющих активные формы кислорода (каталаза, пероксидаза) объясняют сокращение продолжительности жизни. Очевидно, что появление даже единичных замен АМК остатков на их D-изомеры может приводить как к полной потере функциональности белков, так и к снижению ферментативной активности. Во всех это может сопровождаться снижением продолжительности жизни (Твердислов и соавт., 2007).

Количественное соотношение L/D энантиомеров изменяется в процессе развития и старения организма. Как предполагается рядом исследователей в процессе старения основную роль играет рацемизация L-АМК с последующим переходом их в D-форму.

Аспарагиновая кислота является одной из 20 АМК, которая в наибольшей степени подвержена рацемизации. Следовательно, появление D-Асп в стареющих тканях происходит благодаря процессу рацемизации Асп в белках. Накопление D-АМК в белках приводит к изменению третичной и четвертичной структуры белка и, следовательно, снижению его функциональной активности (Fujii, 2005; Fujii, Saito, 2004). D-Асп найдена при катаракте в хрусталике, в головном мозге при болезни Альцгеймера и в стенке аорты при атеросклерозе у пожилых доноров (Fujii, 2005; Твердислов и соавт., 2007). Наиболее часто D-Асп входит в состав двух белков А и В-кристаллина (Fujii et al., 1994) и β -амилоида (Fujii, 2005).

Ранее проводимые исследования показали, что с возрастом D-Асп накапливается в белках человеческого хрусталика (Masters et al, 1977). Как показано на рисунке 5 неферментативное формирование β -D-Асп в белках может быть объяснено следующим образом: 1) под воздействием различных факторов на карбонильную группу L- α -Асп формируется L-сукцинимид, способный формировать внутримолекулярные циклы; 2) L-сукцинимид может перейти в D-сукцинимид через промежуточное звено [I] которое имеет прохиральную α -карбонильную группу в плоскости цикла; 3) Протонирование промежуточного продукта приводит к появлению равной вероятности появления радикала сверху или снизу от плоскости в белке (рацемизация); 4) D и L-сукцинимид гидролизуются на обеих сторонах от плоскости молекулы, на обеих карбонильных группах, что приводит к формированию β и α Асп. Скорость формирования сукцинимида зависит от скорости формирования промежуточного звена. Чем короче цепочка АМК (глицин, аланин, серин), тем легче происходит формирование сукцинимида, так как нет никаких стерических препятствий (Tyler-Cross, Schirch, 1991; Fujii, 2005).

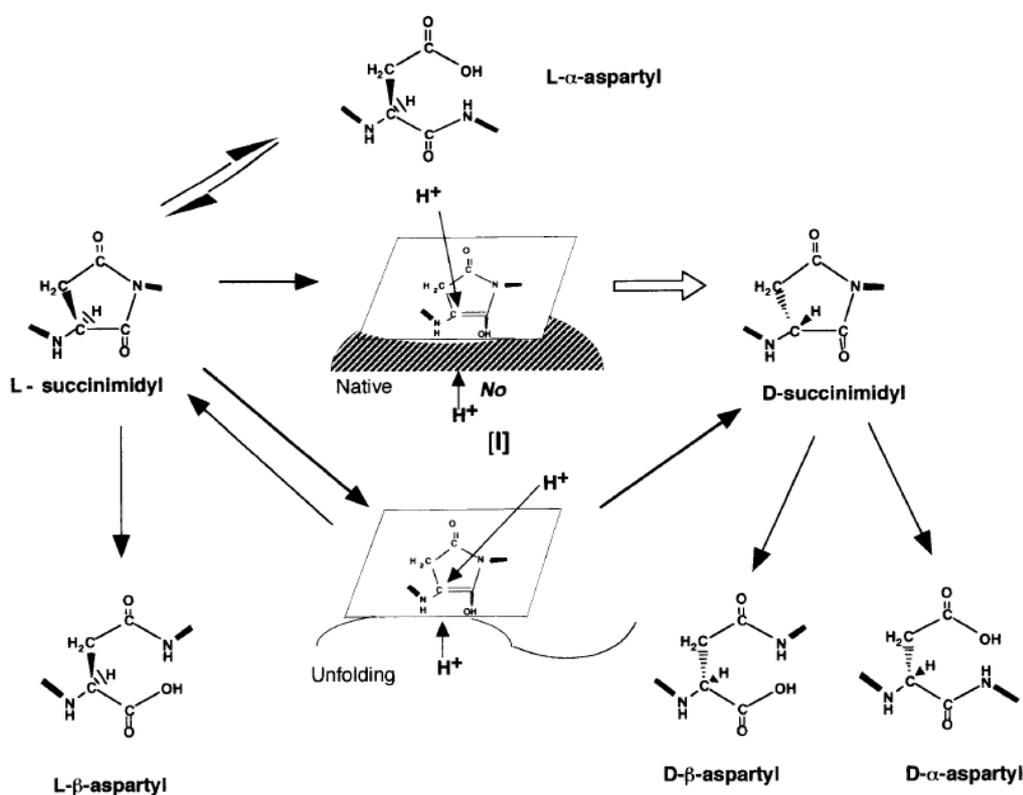


Рис. 5. Неферментная рацемизация L-Асп.

Кроме того, в клетках шишковидной железы у крыс уровень D-аспартата увеличивается до 30-40% от свободного аспартата в период между 4 и 10 неделями жизни и постепенно снижается к 36 неделе.

С другой стороны, эксперименты, проведенные в 70х годах, уверенно показывают увеличение содержания D-АМК в белках тканей организмов человека и животных в процессе старения. Показано, что рацемизацию ускоряет действие ультрафиолетового излучения. В организме 60-и

летних людей около 8% всей аспарагиновой кислоты находится в D-форме. D-аспарагиновая кислота найденная в фрагментах коллагена типа 1 в моче пожилых людей.

Следует отметить, что как показано в исследованиях, отношение D/L форма Аспартата в человеческих белках не превышает 1.

Определены также изменения к концентрации D-серина, способного вызывать пролонгированную потенциацию синаптической активности в нейронах гиппокампа, что связано с процессами обучения и памяти (Junjaud et al., 2006; Mothet et al., 2006). Показано, что у стареющих мышей уровень D-серина и серин рацемазы в гиппокампе снижается (Mothet et al., 2006) в сравнении с молодыми. Аналогично изменяются и показатели пролонгированной потенциации синаптической активности.

Также в клетке концентрация D-Про вместе с D-Лей находится на четвертом месте после D-Сер, D-Асп и D-Ала (Hamase et al., 2005; Pernot et al., 2008). В настоящее время в литературе идет дискуссия о физиологической роли D-Про. В клетках долгоживущих тканей (дентин, зубная эмаль, хрусталик и др.) наблюдается четкая корреляция между возрастом человека и концентрацией D-оксипролина и D-аспартата (Хоренкова, Тишков, 2008). Активно обсуждаются данные о нейро-, гепато- и нефротоксичности D-пролина для крыс (Kampel et al., 1990; Schieber et al., 1997). Изучение содержания D-пролина в различных тканях обычных и мутантных мышей (у которых ген *daao* отсутствовал) показало, что у последних D-Про в значительных количествах накапливается в почках, а его избыток выводится из организма естественным путем (Hamase et al., 2006).

D-аминокислоты при патологии

Рассмотрим основные заболевания при которых зафиксированы изменения концентрации D-АМК.

D-аминокислоты и боковой амиотрофический склероз (БАС). БАС – хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание нервной системы, характеризующиеся массивной селективной гибелью мотонейронов, появлением специфических включений в оставшихся нейронах и астроцитах, а также глиозом вокруг умерших нейронов вентральных рогов спинного мозга (Bruijn et al, 2004). Приблизительно 90% случаев БАС являются спорадическими, но 10% имеют наследственную природу. Около 20% наследственных случаев имеют мутацию в гене, кодирующем фермент СОД1 (Rosen et al, 1993). Среди нескольких предложенных гипотез патогенеза БАС, теория глутаматной эксцитотоксичности является наиболее важной при анализе механизмов гибели нейронов (Bruijn et al, 2004; Van Damme et al, 2005). Эта теория подтверждена наблюдениями о том, что в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с БАС зафиксировано трехкратное повышение уровня глутамата в результате снижения усвоения глутамата астроцитами (Rothstein et al, 1995).

При семейных и спорадических формах заболевания выявлено угнетение глутаматного транспорта (Rothstein et al., 1995), нарушение различных звеньев метаболизма данного нейромедиатора (Couratier et al, 1993; Shaw et al., 1995) и повышенная чувствительность нейронов к глутамат-опосредованным эксайтотоксическим эффектам (Rothstein et al., 1993; Ikonomidou C., et al., 1996).

Основным фактором синаптической активации глутамата и предотвращения его эксайтотоксичности является транспорт глутамата из синаптического пространства в астроциты, осуществляемый, как минимум, четырьмя белками-транспортёрами EAAT1-4. В исследовании Лин и соавторов в 1998 году было показано, что у 70% больных спорадической формой БАС имеется глубокий дефицит астроцитарного глутаматного транспортера EAAT2 в моторной коре и спинальных мотонейронах, обусловленный нарушением процессинга мРНК и синтезом анамального белкового продукта, подвергающегося быстрой деградации с потерей активности. Авторы предполагают, что данный молекулярный дефект может быть результатом окислительного повреждения ДНК и белков, регулирующих транскрипцию гена EAAT2 в периферических и центральных мотонейронах (Lin et al., 1998). Сходный механизм нарушения синтеза ключевых белков клетки характерен также для болезни Альцгеймера. Можно заключить, что данный механизм, включающий в определенный момент времени применимо к разным клеточным белкам и способствующий нарушению их физиологического кругооборота, является одним из универсальных звеньев патогенеза спорадических форм конформационных болезней мозга.

Учитывая крайнюю важность механизма эксайтотоксичности, объясняется действие ингибитора глутамата (Рилузола), единственного препарата, показавший свою клиническую эффективность при БАС. Кроме того, определено, что снижение транспортеров глутамата зафиксировано у мышей с моделью БАС с мутацией в гене *СОД1* (Howland et al, 2002). Это означает, что глутаматная эксайтотоксичность играет роль как в патогенезе спорадической, так и наследственной формы БАС. Однако, детальные механизмы лежащие в основе глутаматной эксайтотоксичности в мотонейронах остаются не изученными.

Существует три класса интотропных глутаматных рецепторов: рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолеропропионовая кислота (АГМИ) и каинатные рецепторы (Van Damme et al, 2005). АГМИ рецепторы играют ключевую роль БАС ассоциированной глутаматной эксайтотоксичности, так как дефект в мРНК, кодируемый *GluR2*, проявляется в повышении внутриклеточного кальция у пациентов со спорадическим БАС (Kawahara et al, 2004). Также немаловажное значение имеют NMDA рецепторы. Важно отметить, что для активации этих рецепторов необходимо наличие ко-агонистов. D-Серин, как отмечалось выше, физиологически доминантный эксайтотоксичный ко-агонист к специфической части рецептора (Shleper et al, 2005; Panatier et al, 2006), который эндогенно конвертируется из L-Серина серин рацемазой. Серин рацемаза экспрессируется большей частью в клетках глии (Wolosker et al, 1999a) и участвует в её активации (Wu and Barger, 2004; Wu et al, 2004). Принимая во внимание,

что повреждение мотонейронов происходит при активированной глии (Pramatarova et al, 2001; Clement et al, 2003; Voillee et al, 2006) было предположено, что D-Ser при БАС генерируется активированной глией и может вносить вклад в развитие глутаматной эксайтотоксичности.

Для того, чтобы исследовать потенциальную роль D-серина при БАС, проводилось иммунофлуорисцентный анализ (ИФ) с анти-D-серин поликлональными антителами на замороженном спинном мозге G93A-SOD1 трансгенных мышей на 9, 16 и 21 недели. Найдено, что концентрация D-серина повышается совместно с прогрессированием заболевания, начиная с досимптомной стадии. Т.о. повышение концентрации D-серина коррелирует с прогрессированием заболевания (Jumpei et al., 2007).

На втором этапе было изучено распределение D-серина в спинном мозге мышей с БАС. Двойной ИФ анализ с анти-D-серин антителами и нейронными маркерами показали, что D-серин накапливается вокруг вакуолизированных мотонейронов в передних рогах спинного мозга уже на начальной стадии заболевания, что доказывает взаимосвязь между накоплением D-серина и повреждением нейронов. Повышение уровня D-серина также наблюдалось не только в нейрональных клетках серого, но и белого вещества. D-серин был найден в активированной микроглии и астроцитах на всех стадиях заболевания (Jumpei et al., 2007).

Изучалось участие D-серина в глутаматной токсичности опосредованно через NMDA рецепторы. Показано, что D-серин, в отличие от L-AMK, потенцирует NMDA токсичность опосредованно через связывание с глициновым участком NMDA рецептора.

Тем не менее, остается открытым вопрос о механизме появления D-серина. D-серин первично производится из L-серина под действием серин рацемазы (SR), располагающейся по большей части в глиальных клетках (Wolosker et al, 1999a). Для определения уровня продуцирования D-серина описанным путем в глии, был произведен ИФ анализ с анти SR антителами у здоровых мышей и трансгенных мышей с БАС. Выявлено, что количество SR позитивных клеток повышалось по мере развития заболевания. Иммуноблотинг показал преобладание в 1,4 раза SR в спинном мозге мышей с БАС по сравнению со здоровыми мышами (Jumpei et al., 2007).

Уровень D-серина также постоянно регулируется его деградацией. Как и другие D-AMK, D-серин может селективно метаболизироваться пероксисомным флавопротеином DAAO, находящимся в астроцитах (Urai et al, 2002). Количество DAAO позитивных клеток увеличивалось по мере развития заболевания. Но при этом, уровень экспрессии DAAO не различался у здоровых мышей и мышей с БАС. Данные результаты дают возможность предположить, что повышение DAAO было недостаточным относительно повышения активности серин рацемазы и деградация D-серина DAAO не могла компенсировать его производства по средствам серин-рацемазы (Jumpei et al., 2007). Было сделано предположение, что повышение концентрации D-серина у мышей с БАС связано именно с дисрегуляцией серин рацемазы. Кроме того, повышение уровня данной

АМК при БАС может свидетельствовать о дисбалансе между продукцией АМК в активированной микроглии и выведении\деградации в астроцитах.

Описаны два основных механизма, приводящих к повышению продукцией D-серина глияльными клетками: 1) провоспалительные факторы индуцируют экспрессию серин-рацемазы в микроглии (Wu and Barger, 2004) и 2) стимуляция глутаматом АГМИ рецепторов, что индуцирует повышение ферментной активности серин-рацемазы в микроглии.

Экспрессия серин-рацемазы индуцируется в микроглии в состоянии воспаления через активацию c-Jun N-terminal киназного (JNK) пути (Wu and Barger, 2004), также происходит и с серин-рацемаза локализованной в астроцитах и в популяции здоровых нейронов (Schell et al, 1995; Williams et al, 2006). Иммуноблотинг показал, что экспрессия серин-рацемазы регулируется воздействием липополисахаридов, возможно через активацию киназного пути в клетках микроглии. Напротив, совместное культивирование первичной культуры микроглии с ингибированием киназного пути, SP600125, приводит к снижению экспрессии серин-рацемазы. Экспрессия уровня Iba1 отражает уровень активации микроглии, так как экспрессия Iba1 ассоциируется с активации микроглии при некоторых патологических состояниях (Imai and Kohsaka, 2002).

Для определения вклада мутации СОД1 в регуляцию серин-рацемазы, клетки были инфицированы аденовирусами, кодирующими дикий тип СОД1 и G93A-СОД1 в микроглии. Иммуноблотинг показал, что принужденная экспрессия G93A-SOD1, но не дикого типа СОД1, приводит к повышению экспрессия серин-рацемазы в соответствии с повышением регуляции Iba1 в клетках микроглии. Причем данное повышение не ассоциировано с активацией каспазного пути в течение 72 часов после инфицирования (Jumpei et al., 2007).

Далее проводились исследования уровня фосфорилированной c-Jun N-terminal киназы в спинном мозге у «нетрансгенных» мышях и мышей с БАС, пользуясь ИФ анализом. Количество фосфорилированной c-Jun N-terminal киназы - позитивных клеток повышается на поздних стадиях БАС у мышей, но не изменялась у здоровых мышей и фосфорилированный c-Jun N-terminal-позитивные одновременно встречается и в активированной микроглией и в астроцитах. Эти результаты показывают что воспаление индуцированной фосфорилированной c-Jun N-terminal киназы было связано с сохранением транскрипции серин-рацемазы, также как и c-Jun N-terminal независимая мутантная СОД1 (Jumpei et al., 2007).

У людей определение D-серина проводилось посмертно и на очень небольшом материале. Был произведен посмертный иммуногистохимический анализ спинного мозга людей с БАС с анти-D-серин – антителами. При семейных формах БАС (n=1) и в двух случаях из трех спорадического БАС в спинном мозге (как в нейронах, так и в клетках глии) определялись повышенные уровни D-серина, в отличие от контрольных измерений. Результаты подтверждают теорию, что глутаматная

токсичность увеличивается под действием D-серина, играет роль не только на модели мышей, но и у людей. Также иммуногистохимический анализ показал, увеличение серин-рацемазы позитивных клеток зафиксировано в двух случаях из 3 спорадической формы БАС и не зафиксировано при семейной форме. Найдено увеличение DAAO-позитивных глиальных клеток при БАС в сравнении с группой контроля (Jumpei et al., 2007).

Таким образом, была сформулирована новая гипотеза гибели нейронов при БАС. Повышение активации серин-рацемазы, индуцированная активацией глии или мутацией СОД1, повышает концентрацию D-серина в активированной глии. Повышение D-серина в экстрацеллюлярном пространстве запускает увеличение глутаматной эксайтотоксичности в мотонейронах через NMDA – рецепторы.

D-аминокислоты и болезнь Альцгеймера (БА). Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. При данном заболевании в клетках пораженного мозга появляется β -амилоид (β A), который, как предполагается, играет центральную роль в патогенезе БА. В настоящее время до конца не установлено, где появляется β A, и его действие, которое определяет прогрессирование заболевания. Ингибирование формирования β A, является одним из разрабатываемых терапевтических направлений. В этом аспекте, были идентифицированы D-АМК, составляющие β A. Как известно, D-АМК менее подвержены протеазам и менее иммуногены, чем L-энантимеры. Сперва было показано, что 12 D-пептидов специфично входят в состав β A в мозге пациентов с БА.

Конкретно у данных пациентов в составе β -амилоида найдены D-АМК. β -амилоид состоит из 42 АМК. При этом Asp-1, Asp-7 (Roher et al., 1993) и Ser-26 (Kaneko et al., 1995) рацемизируются. Однако, количество D-Асп в β -амилоиде было ниже, чем в белках хрусталика. Отношение Asp-7 D/L форм около 1. Большинство модификаций Asp-7 в β -амилоиде изомеризуется из α Асп в β Асп (60%), β Асп7 не рацемизует. Roher et al. предположили, что β -амилоид сгруппирован из рацемизированных АМК и аккумулирован в мозге (Roher et al., 1993). Позднее было достоверно определено влияние D-АМК на полимеризацию β A и его токсичность. Наличие D-АМК снижает размер β A агрегатов, но повышает их количество (Wiesehan et al., 2008).

Также при болезни Альцгеймера содержание D-Аланина в сером веществе головного мозга примерно в 2,2 раза выше, чем у здоровых людей (Fisher et al., 1991; D'Aniello et al., 1992). Кроме того, в спинномозговой жидкости таких больных отмечено повышенное содержание свободных D-Асп и D-Сер и общего количества D-аминокислот (Fisher et al., 1998). Данный эффект объясняют совокупным действием двух факторов – снижением активности DAAO и повышением активности соответствующих рацемаз по сравнению с таковыми в организме здорового человека.

Другие исследования подтвердили повышение концентрации D-аспартата в ЦСЖ у пациентов с БА по сравнению с нормальной ЦСЖ (Fisher et al., 1994), но отметили, что содержание свободного D-аспартата было достоверно ниже в регионах мозга с патологическими изменениями

(D'Aniello et al., 1998), а также в белом веществе пациентов с БА по сравнению со здоровым мозгом (Fisher et al., 1991).

При этом, не найдено никаких достоверных различий в общем содержании L-АМК у пациентов с БА и здоровых людей с ЦСЖ, но L-глицин и L-гистамин были достоверно выше у пациентов с БА. Определялись свободные D-АМК в ЦСЖ при поясничной и вентрикулярной пункции пациентов с БА в сравнении с ЦСЖ здоровых людей и пациентов с Рассеянным склерозом. Свободные D-АМК появляются в достоверно больших концентрациях в ЦСЖ пациентов с БА, в то время как у пациентов с РС содержание D-АМК в ЦСЖ неотличимо от их концентрации у здоровых. Общее содержание D-АМК в вентрикулярном пунктате в 1,48 раз выше у пациентов с БА по сравнению с контролем. Общее содержание D-АМК в поясничном пунктате в 1,43 раза выше у пациентов с БА по сравнению с контролем. Содержание D-аспартата в 2,74 раза превышает таковую у пациентов с БА в вентрикулярной ЦСЖ в сравнении со здоровыми. В поясничной ЦСЖ концентрация D-аспартата в 1,5 раза выше у больных с БА, чем в группе контроля (Fisher et al., 1994).

Уровни мРНК серин рацемазы были повышены при БА в гиппокампе, по сравнению с группой контроля. В многочисленных исследованиях также показано, что β -амилоид способствует нейродегенерации, через стимуляцию микроглии для выделения АМК, включая D-серин (Fisher et al., 1998, Sheng-Zhou, 2004).

D-аминокислоты и шизофрения. Одним из важнейших значений D-серина при патологии выражается в гипофункции NMDA рецепторов, приводящих к шизофрении (Goff, Coyle, 2001; Chumakov et al, 2002). Поэтому уменьшение концентрации D-Сер снижает функциональную активность NMDA-рецепторов, что может являться одной из причин развития шизофрении (Nishikawa, 2005; Cloninger, 2002; Harrison, Owen, 2003; Hashimoto et al., 2007; Corvin et al., 2007).

В последнее время именно эта гипотеза принята за рабочую, так как в ее пользу свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные (MacDonald, Chafee, 2006). В то же время другими исследователями не обнаружено взаимосвязи между полиморфизмом генов *daao* и белка pGL72 и пред расположенностью к шизофрении (Chung et al., 2007; Vilella et al., 2008).

В других работах, было показано, что комбинация аллелей гена *G72* и гена *DAAO* увеличивает вероятность развития шизофрении (Schumacher et al., 2004; Chumakov et al., 2002; Owen et al., 2005). Повышение уровня экспрессии гена *G72* (Korostishevsky et al., 2004) приводит к росту активности *DAAO* в тканях мозга человека. Это, в свою очередь, вызывает снижение уровня D-Сер, который с высоким сродством может взаимодействовать с глицин связывающим сайтом NMDA-рецепторов (Nishikawa, 2005).

Таким образом, выделены 2 гена, мутации в которых повышают риск развития шизофрении: Ген активатора оксидазы D-АМК *DAAO*, находящийся на 13 хромосоме и кодирующей белок *G72*, которых активирует фермент *DAO*, что приводит к снижению концентрации D-серина и

гипофункции NMDA рецепторов. Второй ген оксидазы D-АМК DAO, также находится на 13 хромосоме. В гиппокампе больных шизофренией экспрессия и активность фермента DAO в два раза выше, чем в норме, отсюда больше D-серина метаболизируется и не участвует в коактивации глутаматных рецепторов. Известен и полиморфный вариант гена серин-рацемазы, который менее активен, из-за чего производит меньше одноименного фермента, что выражается уменьшении концентрации D-серина в мозге и гипофункции NMDA-рецепторов (Сеньков, 2010).

Применение антагонистов NMDA рецепторов, таких как фенциклидин, вызывает шизофреноподобные симптомы здоровых волонтеров (Goff, Coyle, 2001). У мышей низкая экспрессия NR1 фрагмента NMDA рецептора, отвечающего за связывание с глицином и D-серином, приводило к поведенческим нарушениям, в виде снижения моторной активности, стереотипии, нарушения межвидового и межполового контакта (Mohn et al., 1999).

При этом у пациентов с шизофренией имеет место высокие значения отношения L-серина к D-серину в крови и ЦСЖ (Bendikov et al., 2007; Hashimoto et al., 2005; Hashimoto et al., 2003). Вовлеченность D-серина в патогенез шизофрении также доказывается проведенными генетическими исследованиями по изучению полиморфизма гена серин рацемазы и DAAO у данной группы больных (Chumakov et al., 2002).

D-аминокислоты и болезнь Паркинсона (БП). Роль D-АМК в патогенез БП прицельно не изучался. Считается, что важную роль в развитии данного заболевания также как при БА и БАС играет глутаматная эксайтотоксичность (Koutsilieri, 2007). В работе Li et al. (2009) методом капиллярного электрофореза определялся уровень D и L серина в среднем мозге у мышей с болезнью Паркинсона. Было показано, что концентрации D, L серина у мышей с болезнью Паркинсона были достоверно отличны.

Согласно другим данным при Болезни Паркинсона и Болезни Альцгеймера концентрации D-серина в височной, теменной и префронтальных областях, достоверно не изменялись (Chouinard et al., 1993; Kumashiro et al., 1995; Nagata et al., 1995). Тем не менее, у пациентов с БП антагонисты глициновых сайтов NMDA рецепторов показали хорошую эффективность при моторных нарушениях (Carlsson, Carlsson, 1990).

D-аминокислоты и эпилепсия. В ходе исследования роли D-АМК показано, что они вовлечены в патогенез эпилепсии (Meldrum et al., 1999). Стимуляция D-серином глицинового сайта может вызывать судороги (Meldrum, 1985; Singh et al, 1990), а антагонисты глицинового сайта – купировать судороги (De Sarro et al., 1993; Peterson et al., 1995). Другие исследования дают иную информацию, что D-серин усиливает активность антиконвульсантов (Peterson et al., 1991) и повышает порог судорожной готовности (Loscher et al., 1994). Для объяснения данного феномена была предложена своеобразная гипотеза. Предполагается, что при эпилепсии происходит растормаживание сетей ЦНС. Активация NMDA рецепторов необходима для стимуляции ингибирования ГАМК_A рецепторов. Нарушение данной активации может привести к торможению

рецепторов, что приводит к растормаживанию и склонности к эпилепсии. Таким образом, снижение функции NMDA, при снижении уровня D-серина, может приводить к развитию припадков (Mori, Mishina, 1995; Nakanishi, 1992).

D-аминокислоты и другие заболевания. В белках опухолевых клеток содержится существенные концентрации D-АМК, в частности D-глутаминовая кислота, D-валин, лейцин и лизин (Fisher, 1998). После перинатальной асфиксии D-аспартат синтезируется в ЦНС, по-видимому, из его предшественника аланина (Puka-Sundvall et al., 1997). Повышение уровня сывороточного D-серина, D-пролина и D-аспарагина и (или) D-аспартата ассоциировано со старением и заболеванием почек (Bruckner et al., 1993; Nagata et al., 1987). Найдена положительная корреляция между концентрацией D-АМК и маркеров почечных заболеваний. Уровень D-серина повышается на модели животных с инсультом одновременно со снижением глицина и L-глутамата (Lo et al., 1998).

Таким образом, показано, что многие D-АМК изменяют свои концентрации при заболеваниях. На сегодняшний момент главным механизмом, в котором участвуют D формы является глутаматная эксайтотоксичность. Чрезмерная стимуляция NMDA рецепторов зафиксирована для большого количества острых и хронических нейродегенеративных заболеваний, включая инсульт, эпилепсию, полинейропатию, хроническую боль, БАС, Болезнь Паркинсона (БП), Болезнь Альцгеймера (БА) и Болезнь Гентингтона (БГ) (Danysz et al., 1998). Все эти факты толкают исследователей на поиск новых методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, связанных с изменением концентраций D-АМК.

Клиническое применение D-аминокислот и ферментов, участвующих в их метаболизме.

Добавление 5% D,L-аспартата в пищу крыс замедляла рост мышей более выражено, чем питание исключительно L формой (Graham et al., 1950; Sauberlich, 1961). У крыс, получающих 50 мг\кг D-аспартата в питьевой воде, не зафиксировано никаких признаков токсического воздействия на физиологические функции. Пороговая токсическая величина D-аспартата у мышей после внутримышечного введения соответствовала 1000 мг\кг (Inoue et al., 1981).

Включение D-АМК в антитела и в состав синтетических вакцин против инфекций или аутоиммунных заболеваний может способствовать как специфичности иммунного ответа, так и эффективности (Sela, 1997).

Чрезвычайно важным направлением разработок клинического применения D-АМК является диагностика заболеваний.

В настоящее время оксидаза D-аминокислот находит все более широкое применение на практике. Как уже отмечалось выше, D-АМК играют важную роль в регуляции жизнедеятельности различных организмов. В случае ряда заболеваний в тканях мозга, сыворотке крови, спинномозговой жидкости наблюдаются значительные изменения, как концентрации

определенных D-аминокислот, так и активности ферментов их метаболизирующих, в частности DAAO. Поэтому высокочувствительные методы определения D-АМК и самого фермента в биологических образцах могут быть использованы для ранней диагностики и мониторинга ряда заболеваний.

Однако, реальных разработок в направлении выявления диагностического значения D-АМК очень мало. Фактически только в начале 2008 г. появились две статьи на эту тему. Перно (Pernot P.) с соавт. разработали микробиосенсор для определения концентрации D-Сер *in vivo* (Pernot et al., 2008). Биосенсор размером 25×150 мкм представлял собой цилиндрический платиновый микроэлектрод, покрытый слоем селективного к пероксиду водорода медиатора поли-*m*-фенилен диамином. На поверхность электрода путем простой адсорбции наносили фермент (в основном RgDAAO и для сравнения – рkDAAO). В опытах *in vivo* для защиты фермента на поверхность биосенсора наносили дополнительную мембрану из Нафциона. Биосенсор на основе RgDAAO обладал более высокой чувствительностью при определении D-Сер (9,2 пА/мМ в диапазоне концентраций 0,1–500 мкМ) по сравнению с таковым на основе рkDAAO (6,5 пА/мМ). Теоретический предел обнаружения D-Сер для первого биосенсора составил 16 нМ. Однако более важным параметром, обеспечивающим превосходство биосенсора на основе RgDAAO, была более высокая селективность детекции D-Сер. Это достигалось за счет лучшего соотношения активностей RgDAAO с D-Сер и другими основными D-аминокислотами клетки (100:5,5 и 100:104 для пар D-Сер/D-Asp и D-Сер/D-Ala соответственно). Высокая селективность при определении D-Сер *in vivo* была достигнута за счет того, что содержание D-Ала в тканях мозга в норме не превышает 7% от содержания D-Сер. Очевидно, что в случае патологий, при которых наблюдается возрастание концентрации D-Ала или снижение таковой для D-Сер, корректное определение концентрации последнего будет невозможно. Для этого в биосенсоре нужно использовать фермент, который в идеале не должен обладать активностью ни с D-Ала, ни с D-Асп. Для детекции самой DAAO были разработаны разнообразные методы (Watari et al., 1968; Frederiks et al., 1990; Khoronenkova, Tishkov, 2008). В большинстве из них используется сопряженная реакция окисления органических соединений пероксидом водорода, катализируемая пероксидазой хрена (Cohen, 1973). Наличие большого количества субстратов для пероксидазы позволяет детектировать ферментативную активность с помощью спектро- и флуориметрии, в гелях и непосредственно в срезах тканей (Хоренкова, Тишков, 2008).

Еще одной интересной и перспективной областью применения оксидазы D-АМК является ее использование для диагностики некоторых видов рака. Было установлено, что парентеральное введение в организм человека с раковой опухолью растворов, содержащих D-АМК, приводит к повышению качества усвоения питательных веществ и ингибированию роста раковых клеток (Naylor et al., 1976; Kawazoe et al., 2007). Позже исследования на крысах показали, что в раковых клетках активность DAAO является нулевой (Sasamura et al., 2002; Stegman et al., 1998). Коллективом японских авторов (Fang et al., 2002; Fang et al., 2004) было предложено использовать

ДААО, конъюгированную с полиэтиленгликолем, для антираковой терапии. Было показано, что в организме мыши, пораженной раком, происходит аккумуляция введенной рkДААО в клетках опухоли, т.е. происходит адресная доставка антиракового агента. Если через некоторое время начать вводить в организм животного D-пролин (эта D-аминокислота является одним из лучших субстратов для рkДААО), наблюдается существенное подавление роста раковых клеток. Это связано с увеличением концентрации H_2O_2 и других продуктов окислительного метаболизма в клетках опухоли. При этом в здоровых органах (почки, печень, клетки мозга) ДААО не накапливается и содержание продуктов окислительного метаболизма не изменяется. Для увеличения времени жизни в организме фермент иммобилизовали на полиэтиленгликоле. Механизм накопления ДААО именно в раковых клетках не изучался. Одним из возможных объяснений может быть просто более высокий уровень метаболизма раковых клеток по сравнению с нормальными, благодаря чему они более активно захватывают различные соединения из своего окружения. Такой эффект «направленного транспорта» описан для большого количества соединений. Т.о. использование D-АМК может также являться новой стратегией противораковой терапии.

Как уже отмечалось выше, при некоторых психосоматических заболеваниях (как шизофрения, болезнь Альцгеймера и Паркинсона), наблюдаются значительные изменения уровня некоторых D-аминокислот – D-Сер, D-Ала, D-Асп в плазме крови, сером и белом веществе головного мозга, спинномозговой жидкости. Результаты определения D-АМК в норме и патологии создали предпосылки для выработки критериев по диагностике и мониторингу перечисленных заболеваний (Bruckner, Hausch, 1993; Kumashiro et al., 1995; Nagata et al., 1995). Исследования на мутантных мышах с отсутствующим геном *daao* показали, что в организме не наблюдается никакого эффекта, компенсирующего пониженную или нулевую активность ДААО. Это открывает возможности для поиска ингибиторов фермента, которые обеспечивают лечение шизофрении путем стимуляции NMDA-рецепторов за счет увеличения концентрации D-серина в тканях мозга (Almond et al., 2006). Другим разрабатываемым подходом лечения является повышение эффективности действия NMDA-рецепторов за счет перорального или инъекционного введения D-Сер в организм дополнительно к антипсихотической профилактике заболевания (Tsaï et al., 1998; Hashimoto, Chiba, 2004; Morikawa et al., 2007). Для реализации первого подхода авторами (Brandish et al., 2006) была разработана методика высокоэффективного скрининга активности ДААО в целых клетках для автоматизированного поиска ингибиторов фермента. В результате первичного скрининга было отобрано 1966 потенциальных ингибиторов для дальнейших исследований. Другие авторы (Adage et al., 2008) на основании подобных экспериментов предложили использовать в качестве лекарственного средства 5-метилпиразол-3-карбоновую кислоту. Результаты тестирования показали, что разовая инъекция ингибитора в организм крысы действительно приводит к значительному увеличению содержания D-Сер в коре головного мозга и среднем мозге, причем его непрерывное введение в течение 4-х недель не вызывало побочных эффектов. Допамин является эффективным средством профилактики и

лечения болезни Паркинсона (Aminoff et al., 1994). Недавно было установлено, что D-3,4-ди гидроксифенилаланин (D-DOPA) является лучшим субстратом человеческой DAAO по сравнению с D-Сер (Kawazoe et al., 2007) Величина каталитической эффективности для D-DOPA была в 14 раз выше, чем с D-Сер. Таким образом, DAAO обеспечивает эффективный альтернативный метаболический путь превращения D-DOPA в допамин.

Также был проанализирован вклад эндогенной активности серин-рацемазы в развитие NMDA токсичности при БАС. Культура клеток спинного мозга мышей с БАС была более уязвима к NMDA чем контрольная группа и внешние добавление D-серина усиливает NMDA токсичность. Был произведен эксперимент – в культуру клеток спинного мозга был добавлен ингибитор серин-рацемазы – феназинметосульфат (ФМС) (Kim et al., 2005), и произведен анализ количества лактетдегидрогеназы. Так как ФМС в высоких концентрациях сам по себе токсичен для культуры клеток, было исследовано действие вещества в концентрации 1 мМ. Было показано, что ФМС снижает активность серин рацемазы на 64,5%, при этом достоверно снижалась и NMDA токсичность у мышей с БАС.

На основании полученных результатов и значения DAAO в деградации D-АМК, начался поиск специфических лекарственных препаратов на основе DAAO для связывания D-серина и предотвращения феномена глутаматной эксайтотоксичности. Был синтезирован фермент Дезаминаза D-серина, который обладает одновременно высоким сродством и специфичностью к D-серину и эффективно разрушает его на культуре клеток (Kartvelishvily et al., 2006). На срезах гиппокампа (hippocampal slices) определено, что снижение уровня эндогенного D-серина фактически нивелирует NMDA-зависимую нейротоксичность. Это показывает, что именно D-серин, а не глицин, является главным ко-агонистом NMDA рецепторов при гибели нейронов в гиппокампе. Также значение D-серина в модуляции активности NMDA рецепторов найдена в других отделах мозга: супра-оптическое ядро гипоталамуса гипоталамуса (Panatier et al., 2006), сетчатке (Stevens et al., 2003), коре мозга (Katsuki et al., 2007).

Одним из важнейших значений D-серина при патологии выражается в гипофункции NMDA рецепторов, приводящих к шизофрении (Goff, Coyle, 2001). Базируясь на гипотезе гипофункции NMDA рецепторов были проведены несколько клинических наблюдений. Назначения D-серина совместно с нейролептиками благотворно сказывалось на выраженность позитивных, негативных и когнитивных симптомах при шизофрении (Heresco-Levy et al., 2005; Javitt, 2001; Tsai et al., 1998). В настоящее время проводятся 5 крупных исследований 2 и 3 фазы по изучению эффекта D-серина на пациентов с шизофренией.

Как отмечалось выше, сверхпродукция и чрезмерная активация глутаматом NMDA рецепторов и соответственно вход кальция в клетку играет важную роль при острых состояниях и хронических нейродегенеративных заболеваниях (Danysz, Parsons, 1998; Choi, Rothman, 1990). Блокада NMDA рецепторов имеет нейропротективный эффект на модели инсульта у животных, но не всегда полностью воспроизводится в клинических исследованиях (Lipton, 2006; Parsons et al.,

2007). С этой позиции селективные ингибиторы серин рацемазы – рассматриваются как новая стратегия защиты от повреждения нейронов при нарушении мозгового кровообращения и гибели клеток при нейродегенеративных заболеваниях.

Разработка методов лечения различных заболеваний (в первую очередь раковых и нейродегенеративных), основанных на контроле уровня соответствующих D-аминокислот в клетках определенных тканей путем регуляции активности оксидазы D-аминокислот в этих тканях, является сложной задачей, поскольку DAAO одновременно участвует в регуляции совершенно разных процессов. Один и тот же фермент однонаправлено влияет на уровень различных D-аминокислот (т.е. одновременно или повышает, или снижает их концентрации), однако эффект от такого изменения в зависимости от типа D-аминокислоты может быть противоположным. Например, повышение концентрации D-Сер стимулирует NMDA-рецепторы, а в случае D-Ала это может служить указанием возникновения болезни Альцгеймера. Выходом из этой непростой ситуации может быть использование тканеспецифичной генотерапии (Хоренкова, Тишков, 2008) и наноконструкций (Wiley et al., 2009). С помощью такого подхода можно будет в строго определенных тканях вводить в ген фермента замены, приводящие к образованию мутантной DAAO с измененным профилем субстратной специфичности. В этом случае, при неизменном уровне биосинтеза фермента можно селективно влиять на уровень только одной определенной D-аминокислоты. Реализация такого подхода является задачей ближайшего будущего. Возможность тканеспецифического воздействия на ген DAAO была продемонстрирована на мышах (Hamase et al., 2006). При лечении БАС была применена методика тканеспецифичной генотерапии, но с другим вектором. Основные D-АМК и их функции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные D-АМК у животных и человека.

D-АМК	Животное	Локализация	Происхождение	Функция \ ассоциированное заболевание
D-серин	Грызуны, человек	ЦНС, ЦСЖ, сыворотка крови, моча, β-амилоид, сетчатка, большинство органов младенцев;	Биосинтез, бактерии кишечника, диета;	Нейромодулятор NMDA рецепторов \ все заболевания ассоциированные с дисфункцией NMDA рецепторов, Болезнь Альцгеймера, Болезнь Паркинсона, БАС, эпилепсия, заболевания

				почек;
D-аспаргат	Грызуны, человек	ЦНС (миелин, β -амилоид), ЦСЖ, семенники, надпочечники, гипоталамус, шишковидная железа, зубная эмаль, дентин (фосфорин), хрусталик ($\alpha\beta$ -Кристаллин), сетчатка, аорта (эластин), кость (остеокальцин);	Биосинтез, бактерии кишечника, диета;	Участвует в процессах роста и развития и эндокринной регуляции / теоретически возможно участие в заболеваниях ассоциированных с дисфункцией NMDA рецепторов, старении и заболеваниях почек, Болезнь Альцгеймера, атеросклероз, катаракта, эластоз;
D-глутамат	Крысы	Мозг, печень, почки		
D-аланин	Крысы, человек, мыши с выбитым геном DAAO;	Слизистые железы, ЦНС, сыворотка крови, слюна, моча	Бактерии кишечника	Болезнь Альцгеймера, старение, заболевания почек;
D-лейцин	Крысы, мыши, мыши с выбитым геном DAAO;	ЦНС (шишковидная железа, гиппокамп)		
D-пролин	Крысы, мыши, мыши с выбитым геном DAAO; Человек	ЦНС (шишковидная железа, гипофиз), Сыворотка крови, слюна, моча		Заболевания почек
D-метионин	Человек	Сыворотка крови, слюна, моча	Диета	
D-аспарагин+	Человек	Сыворотка		Заболевания

D-аспартат		крови, слюна, моча		почек
D-аргинин				Участвует в орнитиновом цикле

D-аминокислоты и конформационные болезни мозга

Из приведенного выше обзора видно, что концентрация D-АМК и их соотношение с L-формами изменяется при старении и при ряде нейродегенеративных заболеваний. Большинство из них объединяет то, что при развитии болезни в поврежденных клетках формируются аномальные белковые агрегаты. Выяснено, что нарушение деградации белков и накопление токсических агрегатов при нейродегенеративных заболеваниях приводит к гибели нейрона, при этом основное значение имеют нарушения в самом убиквитин-АТФ-зависимом комплексе, а также изменения связывания белков, их нерастворимость и неспособность к деградации (Захарова, Завалишин, 2001). Необходимым условием реализации этих реакций являются конформационные изменения, участвующие в указанных реакциях белков в результате мутации и изменения функции шаперонов, а также в условиях окислительного стресса. В этой связи были выделены новая группа болезней – конформационные болезни (Carell., Lomas, 1998).

Конформационные болезни – все заболевания, характеризующиеся нарушением механизмов, обеспечивающих нативную укладку клеточных белков в процессе их созревания и выполнения ими физиологических функций (Иллариошкин, 2003; Beissinger, Buchner, 1998).

К основным конформационным болезням относятся Болезнь Альцгеймера (β -амилоид), Болезнь Паркинсона (α -синуклеин), БАС (СОД1), Хорея Гентингтона (CAG повторы), также конформационным изменениям подвергаются белки при нормальном старении.

В зависимости от дальнейшей судьбы аномально конформационного белка, данные заболевания могут быть подразделены на 2 группы: 1) заболевания, при которых патологическая укладка приводит к быстрой деградации aberrantных полипептидов; 2) заболевания, при которых имеет место агрегация белков с аномальной пространственной организацией, что обычно сопровождается формированием амилоидных депозитов, характерных цитоплазматических и ядерных включений (Bross, 1999).

Ковалентная АМК последовательность полипептидной цепи представляет собой первичную структуру белка. Хорошо известно, однако, что важнейшие характеристики любого белка далеко не исчерпываются его первичной структурой. Полипептидная цепь нативного белка сворачивается в пространстве вполне определенным образом, с образованием характерного для данного типа белка трехмерной пространственной укладки – конформации.

Известны две основные конфигурации вторичной структуры белка (Ленинджер, 1985; Альбертс, 1994). А-спираль и В-складчатый слой. В структуре А-спирали полипептидный остов формируется

В А спирали полипептидный остов формирует регулярные плотные спиральные витки вокруг длинной оси молекулы с образованием жесткого цилиндра, тогда как R-группы АМК остатков выступают из спирального остова наружу. При этом плоскости жестких пептидных групп параллельны длинной оси спирали. А-спираль является правозакрученной (из-за L-АМК состава природных белков) и имеет ширину шага 0,54 нм (3,6 АМК остатков на виток), в связи с чем при рентгеноструктурном анализе таких белков обнаруживаются периодические единицы указанной длины. Стабилизация А-спирали осуществляется за счёт нековалентных внутрицепочечных водородных связей между каждым атомом водорода, соединенным с азотом пептидной связи и атомом кислорода карбоксильной группы одного из предшествующих АМК остатков.

Принципиально другой тип вторичной структуры белка представляет собой, так называемый, В-складчатый слой. Данная конформация имеет не спиральную, а зигзагообразную форму благодаря расположению вытянутых изломанных полипептидных цепей параллельно друг другу, с образованием ряда протяженных складок и выступание R-групп АМК кнаружи по обе стороны зигзагообразной структуры. Как правило В-складчатый слой имеет антипараллельную направленность, т.е. ориентация каждого прямого участка цепи противоположна направлению ближайших соседних участков (например, в результате многократного изгибания полипептидной цепи на 180 гр).

Белки могут иметь как гомогенную структуру (только А или В-конформации), так и гетерогенную.

Изменение АМК последовательности белка способно существенно повлиять на пространственную укладку молекулы и, следовательно, нарушить стабильность и функциональные свойства аберрантного полипептида.

При конформационных болезнях мозга основной мишенью патологического процесса является вторичная и (опосредованно) третичная структура белка. При этом чаще всего имеет место дестабилизация А-спиралей и сдвиг отношения между А-спиралями и В-складчатыми слоями соответствующего белка в сторону последних, что сопровождается глубокими изменениями общей конформации и физико-химических свойств аномального белка. При этом становясь функционально неполноценными аномальные белки подвергаются воздействию внутриклеточных протеаз, а также переходу в растворимую форму и агрегации. Т.о. протеолитическая деградация и агрегация белка являются конкурирующими процессами по отношению к его конечной нативной укладке, и повышение интенсивности одной или обеих указанных побочных реакций представляет собой типичную характеристику конформационных болезней (Bross et al., 1999)

Как было отмечено выше, при одном из конформационных заболеваний (Болезни

Альцгеймера) в составе β -амилоида (аномального белка) найдены D-АМК (Kaneko et al., 1995, Wiesehan et al., 2008). Согласно данным Бакстону и Робертсу встраивание D-АМК в L-полипептидную цепочку, вследствие иной (нерегулярной) пространственной организации, полипептидная цепочка будет изгибаться, надламываться, изменять своё направление, также будет изменяться ориентация лигандов (Бакстон, Робертс, 2009). Всё это неизбежно приведет к изменению и нестабильности третичной структуры белка – конформации. Таким образом, появление D-АМК может приводить к формированию аномальных белков и развитию конформационных заболеваний.

Молекулярная асимметрия аминокислот и общие вопросы естествознания.

Хочется также отметить любопытный факт, что при старении и некоторых нейродегенеративных заболеваниях (Болезнь Альцгеймера, Болезнь Паркинсона) изменение степени асимметрии на молекулярном уровне (отношение D-АМК к L-АМК) не единственные. Изменение асимметрии проявляется на более высоких организациях материи (в частности организменном) и выражается в изменении степени межполушарной асимметрии по данным нейрофизиологическом исследовании (Фокин, Пономарева, 2001).

В этом аспекте становится крайне интересной концепция В.В. Горбачева о связи асимметрии и энтропии. Согласно этой теории, переход вещества на более высокую ступень организации, упорядоченности снижает энтропию как меру хаотичности. При этом наибольшей симметрией обладает как раз равновесное, хаотичное состояние. Значит, уменьшение энтропии неизбежно приводит к уменьшению симметрии. Чем выше уровень организации материи, тем меньше энтропия и симметрия. Для снижения энтропии живых организмов, как открытых систем, обменивающихся энергией и материей с окружающей средой, необходима энергия. В этой теории биологическая смерть живого организма – рост энтропии (снижение асимметрии) до её уровня в окружающей среде (Горбачев, 2008), что мы и видим на примере молекулярной асимметрии АМК. По-видимому, развивающаяся система должна быть асимметричной (Урманцев, 2006).

По мнению ряда исследователей, появление асимметрии аминокислот на определенном этапе эволюции является ключевым в образовании первичных живых клеток на планете, а хиральная асимметрия – фундаментальной асимметрией живых организмов (Аветисов, Гольданский, 1996; Твердислов, Яковенко, 2008)

Заключение

Более 50 лет назад, была абсолютная уверенность, что D-АМК не существует в живых организмах. Исследования последних десятилетий показали, что D-АМК широко представлены в тканях высших организмов, в том числе человека. Определены специфические функции отдельных D-АМК. D-серин играет важную роль в нейромодуляции, в то время как D-аспартат вовлечен в процессы развития и эндокринные функции. Выявлены пути поступления и

метаболизма D-АМК. Патогенность D-АМК связана с чрезмерной активацией NMDA рецепторов (D-серин, D-аспартат), встраивание в нормальные белковые молекулы, что приводит к функциональной неактивности белка или даже его токсичности.

Определение D-АМК в биологических жидкостях, а также измерение активности ферментов и мутации генов, их кодирующих, может служить диагностическим маркером при некоторых заболеваниях. Практический интерес к содержанию D-АМК и их функциям связан также с тем, что возможна разработка методик внешнего корригирования поступления, синтеза и деградации, а также модуляция рецепторов, что возможно при разработке новых терапевтических стратегий в лечении в частности конформационных болезней мозга. Наконец, использование экзогенных D-АМК (свободных или в составе белков) может принести различные новые терапевтические возможности, благодаря их специфичности и высокой эффективности.

Таким образом, молекулярная асимметрия аминокислот, по-видимому, является фундаментальным свойством живой материи, нарушение которой может приводить как к развитию патологического процесса, так и к гибели организма.

Список литературы:

1. Аветисов В.А., Гольданский В.И. Физические аспекты нарушения зеркальной симметрии биоорганического мира // УФН, 1996, т.166, № 8, С. 873-891.
2. Бакстон Ш., Робертс С. Введение в стереохимию органических соединений \ Пер. с англ. В.М. Демьяновича. – М.: МИР, 2009. – 311 с.: ил.
3. Горбачев В.В. Концепции современного естествознания: Учебное пособие для студ. Вузов. – 3-е издание, перераб. – М.: ООО «Издательство Оникс», 2008. – 704 с.: ил.
4. Дегли С., Николсон Д. Метаболические пути. М.: Мир, 1973.
5. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты: пер. с англ. – М.: Мир, 1982. – Т.1 – 392 с.
6. Захарова М.Н., Завалишин И.А. Общие механизмы развития патологического процесса при нейродегенеративных заболеваниях и нормальном старении. К кн.: Нейродегенеративные заболевания и старение. Руководство для врачей. Под редакцией И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой, Москва, 2001, 454 с.
7. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга М.: «Янус-К», 2003. С. 248.
8. Кемп Д. Пептиды. М: Мир, 1983.
9. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Дуданов И.П., Макаревич П.И., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Парфенова Е.В. (2008) Кардиология, 48, 27–33.
10. Ленинджер. Основы биохимии (пер с англ). М.: МИР, 1985, в 3 т.
11. Малыгин А.Г. Симметрия сети реакций метаболизма. М.: Наука, 1972.
12. Пастер Л. Избранные труды. Т 1. (Под ред А.А. Имшеницкого). М.: Изд-во АН СССР, 1960.
13. Сеньков О. Темная материя мозга: шизофрения // В мире науки, 2010, № 5, С. 29-37.
14. Твердислов В.А., Яковенко Л.В., Жаворонков А.А. Хиральность как проблема биохимической физики // Рос. Хим. Журн., 2007, т. LI, № 1, с. 13-22.
15. Твердислов В.А., Яковенко Л.В. Физические аспекты возникновения предшественников живой клетки. О двух фундаментальных асимметриях – ионной и хиральной. // Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2008. № 3. С. 3-16.
16. Урманцев Ю.А. Симметрия природы и пророда симметрии. Изд. 2-е, стереотипное. – М.: КомКнига, 2006. – 232 с.
17. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга – М.: Издательство, 2002. – 200с.: ил.

18. Хороненкова С.В., Тишков В.И. Оксидаза D-Аминокислот: физиологическая роль и применение // Успехи биологической химии, т. 48, 2008, с. 359–335.
19. Adage, T., Trillat, A.C., Quattropani, A., Perrin, D., Cavarec, L., Shaw, J., Guerassimenko, O., Giachetti, C., Greco, B., Chumakov, I., Halazy, S., Roach, A., Zaratin, P. (2008) *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18, 200–214.
20. Almond, S.L., Fradley, R.L., Armstrong, E.J., Heavens, R.B., Rutter, A.R., Newman, R.J., Chiu, C.S., Konno, R., Hutson, P.H., Brandon, N.J. (2006) *Mol. Cell Neurosci.*, 32, 324–334.
21. Aminoff, M.J. (1994) *West J. Med.*, 161, 303–308.
22. Armstrong D.W., M. Gasper, S.H. Lee, J. Zukowski, N. Ercal, D-Amino acid levels in human physiological fluids, *Chirality* 5 (1993) 375–378.
23. Auclair J.L., Patton R.L., On the occurrence of D-Alanine in the haemolymph of the milkweed bug, *oncopeltus fasciatus*, *Rev.Can. Biol.* 9 (1) (1950) 3–8.
24. Bada J L *Adv. Chem. Ser.* 106 309 (1971).
25. Basu AC, Tsai GE, Hani L, Jiang ZI, Benneyworth M, Ehmsen JT, Mustafa AK, Dore S, Snyder SH & Coyle JT (2007) Abnormal sensory gating, reversal of spatial memory, and anxiety-like behavior in serine racemase knockout mice. *Soc Neurosci Abstr* 576, K17.
26. Beatty I., Magrath D., Ennor A., Occurrence of D-serine in lombricine, *Nature* 183 (1959) 591.
27. Beissinger H., Bucher J. How chaperones fold proteins // *Biol. Chem.* 1998. 379. 245-259.
28. Bendikov I, Nadri C, Amar S, Panizzutti R, De Miranda, J, Wolosker H & Agam G (2007) A CSF and postmortem brain study of d-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophr Res* 90, 41–51.
29. Boillee S, Yamanaka K, Lobsiger CS, Copeland NG, Jenkins NA, Kassiotis G, Kollias G, Cleveland DW (2006) Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. // *Science* 312: 1389–1392.
30. Brandish, P.E., Chiu, C.S., Schneeweis, J., Brandon, N.J., Leech, C.L., Kornienko, O., Scolnick, E.M., Strulovici, B., Zheng, W. (2006) *J. Biomol. Screen.*, 11, 481–487.
31. Bross P., Corydon J., Andresen B.S. et al. Protein misfolding and degradation in genetic diseases // *Hum. Mut.* 1999. 14. 186-198.
32. Bruckner H., M. Hausch, Gas chromatographic characterization of free D-amino acids in the blood serum of patients with renal disorders and of healthy volunteers, *J. Chromatogr.* 614 (1993): 7–17.
33. Bruijn LI, Miller TM, Cleveland DW (2004) Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. // *Annu Rev Neurosci* 27: 723–749.
34. Carlsson M., A. Carlsson, Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease, *Trends Neurosci.* 13 (1990) 272–276.
35. Choi DW & Rothman SM (1990) The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 13, 171–182.
36. Chouinard M.L., D. Gaitan, P.L. Wood, Presence of the Nmethyl-D-aspartate-associated glycine receptor agonist, D-serine, in human temporal cortex: comparison of normal, Parkinson, and Alzheimer tissues, *J. Neurochem.* 61 (1993) 1561–1564.
37. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, Bougueleret L, Barry C, Tanaka H, La Rosa P, Puech A, Tahri N, Cohen-Akenine A, Delabrosse S, Lissarrague S, Picard FP, Maurice K, Essieux L, Millasseau P, Grel P et al (2002) Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc. Natl Acad Sci USA* 99: 13675–13680.
38. Chung, S., Jung, J., Chung, H.Y., Yoo, H.K., Kim, C.Y., Joo, Y.H., Choi, S.E., Hong, J.P. (2007) *Psychiatr. Genet.*, 313–319.
39. Clement AM, Nguyen MD, Roberts EA, Garcia ML, Boillee S, Rule M, McMahon AP, Doucette W, Siwek D, Ferrante RJ, Brown Jr RH, Julien JP, Goldstein LS, Cleveland DW (2003) Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science* 302: 113–117.
40. Cloninger, C.R. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 99, 13365–13367.
41. Cohen, H.J. (1973) *Anal. Biochem.*, 53, 208–222.
42. Collingridge, G. (1987) *Nature*, 330, 604–605.
43. Corrigan J.J., D-Amino acids in animals, *Science* 164 (1969) 142–149.

44. Corrigan J.J., N.G. Srinivasan, The occurrence of certain Damino acids in insects, *Biochemistry* 5 (1966) 1185–1190.
45. Corvin, A., Donohoe, G., McGhee, K., Murphy, K., Kenny, N., Schwaiger, S., Nangle, J.M., Morris, D., Gill, M. (2007) *Neurosci. Lett.*, 426, 97–100.
46. Couratier P., Hugon J., Sindon P. et al., Cell culture evidence for neuronal degeneration in ALS being linked to glutamate AMPA. 1993, 34; 265-268.
47. D'Aniello A., A. Di Cosmo, C. Di Cristo, L. Annunziato, L. Petrucelli, G. Fisher, Involvement of D-aspartic acid in the synthesis of testosterone in rat testes, *Life Sci.* 59 (1996) 97–104.
48. D'Aniello A., A. Vetere, G.H. Fisher, G. Cusano, M. Chavez, L. Petrucelli, Presence of D-alanine in proteins of normal and Alzheimer human brain, *Brain Res.* 592 (1992) 44–48.
49. D'Aniello A., J.M. Lee, L. Petrucelli, M.M. Di Fiore, Regional decreases of free D-aspartate levels in Alzheimer's disease, *Neurosci. Lett.* 250 (1998) 131–134.
50. D'Aniello G., A. Tolino, A. D'Aniello, F. Errico, G.H. Fisher, M.M. Di Fiore, The role of D-aspartic acid and N-methyl-aspartic acid in the regulation of prolactin release, *Endocrinology* 141 (2000) 3862–3870.
51. D'Aniello, A., Di Cosmo, A., Di Cristo, C., Annunziato, L., Petrucelli, L., Fisher, G. (1996) *Life Sci.*, 59, 97–104.
52. D'Aniello, A., Di Fiore, M.M., Fisher, G.H., Milone, A., Seleni, A., D'Aniello, S., Perna, A.F., Ingrosso, D. (2000) *FASEB J.*, 14, 699–714.
53. D'Aniello, G., Tolino, A., D'Aniello, A., Errico, F., Fisher, G.H., Di Fiore, M.M. (2000) *Endocrinology*, 141, 3862–3870.
54. Danysz W., A.C. Parsons, Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications, *Pharmacol. Rev.* 50 (1998) 597–664.
55. De Miranda J, Panizzutti R, Foltyn VN & Wolosker H (2002) Cofactors of serine racemase that physiologically stimulate the synthesis of the N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor coagonist d-serine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 14542–14547.
56. De Sarro G., G.R. Trimarchi, S. Sinopoli, Y. Masuda, A. De Sarro, Anticonvulsant effects of U-54494A and U-50488H in genetically epilepsy-prone rats and DBA/2 mice: a possible involvement of glycine/NMDA receptor complex, *Gen. Pharmacol.* 24 (1993) 439–447.
57. Dunlop, D.S., Neidle, A., McHale, D., Dunlop, D.M., Lajtha, A. (1986) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 141, 27–32.
58. Fadda E, Danysz W, Wroblewski JT & Costa E (1988) Glycine and d-serine increase the affinity of N-methyl-d-aspartate sensitive glutamate binding sites in rat brain synaptic membranes. *Neuropharmacology* 27,1183–1185.
59. Fagg G.E., A. Matus, Selective association of N-methyl aspartate and quisqualate types of L-glutamate receptor with brain postsynaptic densities, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 6876–6880.
60. Fang, J., Sawa, T., Akaike, T., Greish, K., Maeda, H. (2004) *Int. J. Cancer*, 109, 1–8.
61. Fang, J., Sawa, T., Akaike, T., Maeda, H. (2002) *Cancer Res.*, 62, 3138–3143.
62. Fisher G, Lorenzo N, Abe H, Fujita E, Frey WH, Emory C, Di Fiore MM, D'Aniello A. Free D- and L-amino acids in ventricular cerebrospinal fluid from Alzheimer and normal subjects. // *Amino Acids.* 1998;15(3):263-9.
63. Fisher G.H., A. D'Aniello, A. Vetere, L. Padula, G.P. Cusano, E.H. Man, Free D-aspartate and D-alanine in normal and Alzheimer brain, *Brain Res. Bull.* 26 (1991) 983–985.
64. Fisher G.H., L. Petrucelli, C. Gardner, C. Emory, W.H. Frey, L. Amaducci, S. Sorbi, G. Sorrentino, M. Borghi, A. D'Aniello, Free D-amino acids in human cerebrospinal fluid of Alzheimer disease, multiple sclerosis, and healthy control subjects, *Mol. Chem. Neuropathol.* 23 (1994) 115–124.
65. Fisher GH, D'Aniello A, Vetere A, Padula L, Cusano GP, Man EH. Free D-aspartate and D-alanine in normal and Alzheimer brain. // *Brain Res Bull.* 1991 Jun;26(6):983-5.
66. Fisher GH, Petrucelli L, Gardner C, Emory C, Frey WH 2nd, Amaducci L, Sorbi S, Sorrentino G, Borghi M, D'Aniello A. Free D-amino acids in human cerebrospinal fluid of Alzheimer disease, multiple sclerosis, and healthy control subjects. // *Mol Chem Neuropathol.* 1994 Oct-Dec;23(2-3):115-24.
67. Fisher GH. Appearance of D-amino acids during aging: D-amino acids in tumor proteins. *EXS.* 1998;85:109-18.

68. Fisher, G., Lopez, S., Peterson, K., Goff, T., Philip, I., Gaviria, R., Lorenzo, N., Tsesarskaia, M. (2007) *Amino Acids*, 32, 27–30.
69. Fisher, G., Lorenzo, N., Abe, H., Fujita, E., Frey, W.H., Emory, C., Fiore, M.M.D., D'Aniello, A. (1998) *Amino Acids*, 15, 263–269.
70. Frederiks, W.M., Patel, H.R., Marx, F., Gossrau, R., Kooij, A., van Noorden, C.J. (1990) *Acta Histochem. Suppl.*, 40, 95–100.
71. Fujii N, Saito T. Homochirality and life. *Chem Rec.* 2004;4(5):267-78.
72. Fujii N., Satoh K., Harada K., Ishibashi Y. // *J. Biochem*, 116, 663-669, 1994.
73. Fujii Noriko. D-amino acid in Elderly Tissues // *Biol.Pharm.Bull.* 2005. 28(9), 1585-1589.
74. Furuchi, T., Homma, H. (2005) *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 1566–1570.
75. Furukawa H & Gouaux E (2003) Mechanisms of activation, inhibition and specificity: crystal structures of the NMDA receptor NR1 ligand-binding core. *EMBO J* 22, 2873–2885.
76. Goff DC & Coyle JT (2001) The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 1367–1377.
77. Graham C.E., S.W. Hier, H.K. WaitkoV, S.M. Saper, W.G. Bibler, E.I. Pentz, Studies on natural and racemic amino acids with rats, *J. Biol. Chem.* 185 (1950) 102.
78. Gustafson EC, Stevens ER, Wolosker H & Miller RF (2007) Endogenous d-serine contributes to NMDA receptor-mediated light-evoked responses in the vertebrate retina. *J Neurophysiol* 98, 122–130.
79. Hamase K., H. Homma, Y. Takigawa, T. Fukushima, T. Santa, K. Imai, Regional distribution and postnatal changes of D-amino acids in rat brain, *Biochim. Biophys. Acta* 1334 (1997) 214–222.
80. Hamase K., T. Inoue, A. Morikawa, R. Konno, K. Zaitzu, Determination of free D-proline and D-leucine in the brains of mutant mice lacking D-amino acid oxidase activity, *Anal. Biochem.* 298 (2001) 253–258.
81. Hamase, K., Konno, R., Morikawa, A., Zaitzu, K. (2005) *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 1578–1584.
82. Hamase, K., Takagi, S., Morikawa, A., Konno, R., Niwa, A., Zaitzu, K. (2006) *Anal. Bioanal. Chem.*, 386, 705–711.
83. Harrison, P.J., Owen, M.J. (2003) *Lancet*, 361, 417–419.
84. Hashimoto A, Kumashiro S, Nishikawa T, Oka T, Takahashi K, Mito T, Takashima S et al. (1993) Embryonic development and postnatal changes in free d-aspartate and d-serine in the human prefrontal cortex. *J Neurochem* 61, 348–351.
85. Hashimoto A, Nishikawa T, Hayashi T, Fujii N, Harada K, Oka T & Takahashi K (1992) The presence of free d-serine in rat brain. *FEBS Lett* 296, 33–36.
86. Hashimoto A, Oka T & Nishikawa T (1995) Extracellular concentration of endogenous free d-serine in the rat brain as revealed by in vivo microdialysis. *Neuroscience* 66, 635–643.
87. Hashimoto A., S. Kumashiro, T. Nishikawa, T. Oka, K. Takahashi, T. Mito, S. Takashima, N. Doi, Y. Mizutani, T. Yamazaki, Embryonic development and postnatal changes in free D-aspartate and D-serine in the human prefrontal cortex, *J. Neurochem.* 61 (1993) 348–351.
88. Hashimoto A., T. Nishikawa, T. Hayashi, N. Fujii, K. Harada, T. Oka, K. Takahashi, The presence of free D-serine in rat brain, *FEBS Lett.* 296 (1992) 33–36.
89. Hashimoto A., T. Nishikawa, T. Oka, K. Takahashi, Endogenous D-serine in rat brain: N-methyl-D-aspartate receptor-related distribution and aging, *J. Neurochem.* 60 (1993) 783–786.
90. Hashimoto A., T. Oka, T. Nishikawa, Anatomical distribution and postnatal changes in endogenous free D-aspartate and D-serine in rat brain and periphery, *Eur. J. Neurosci.* 7 (1995) 1657–1663.
91. Hashimoto K, Engberg G, Shimizu E, Nordin C, Lindstrom LH & Iyo M (2005) Reduced d-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naïve schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 767–769.
92. Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komats N, Watanabe H, Shinoda N, Nakazato M et al. (2003) Decreased serum levels of d-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-d-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60, 572–576.
93. Hashimoto, A., Chiba, Y. (2004) *Eur. J. Pharmacol.*, 495, 153–158.
94. Hashimoto, A., Yoshikawa, M., Andoh, H., Yano, H., Matsumoto, H., Kawaguchi, M., Oka, T., Kobayashi, H. (2007) *Eur. J. Pharmacol.*, 555, 17–22.
95. Helfman P.M., Bada J.L., Shou M.Y., Considerations on the role of aspartic acid racemization in the aging process, *Gerontology* 23 (1977) 419–425.

96. Helfman, P.M., Bada, J.L. (1975) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 72, 2891–2894.
97. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ebstein R, Vass A, Lichtenberg P, Bar G, Catinari S et al. (2005) d-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57, 577–585.
98. Hirabayashi Y & Furuya S (2008) Roles of l-serine and sphingolipid synthesis in brain development and neuronal survival. *Prog Lipid Res* 47, 188–203.
99. Horiike K, Tojo H, Arai R, Nozaki M & Maeda T (1994) d-amino-acid oxidase is confined to the lower brain stem and cerebellum in rat brain: regional differentiation of astrocytes. *Brain Res* 652, 297–303.
100. Horiike K., H. Tojo, R. Arai, T. Yamano, M. Nozaki, T. Maeda, Localization of D-amino acid oxidase in Bergmann glial cells and astrocytes of rat cerebellum, *Brain Res. Bull.* 19 (1987) 587–596.
101. Howland DS, Liu J, She Y, Goad B, Maragakis NJ, Kim B, Erickson J, Kulik J, DeVito L, Psaltis G, DeGennaro LJ, Cleveland DW, Rothstein JD (2002) Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 1604–1609.
102. Ikonomidou C., Qin YQ., Labrugere J. et al., Motor neuron degeneration induced by excitin agonist has features in common with those seen in the SOD-1 transgenic mouse model of ALS // *J. Neuropathology.* 1995, 37; 769-775.
103. Imai Y, Kohsaka S (2002) Intracellular signaling in M-CSF-induced microglia activation: role of Iba1. *Glia* 40: 164–174.
104. Inoue Y., Y. Zama, M. Suzuki, “D-Amino acids” as immunosuppressive agents, *Jpn. J. Exp. Med.* 51 (1981) 363–366.
105. Jacobson S J, WilsonCG, RapoportHJ. *Org. Chem.* 39 1074 (1974).
106. Javitt DC (2001) Management of negative symptoms of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 3, 413–417.
107. Johnson JW & Ascher P (1987) Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 325, 529–531.
108. Jumpei Sasabe, Tomohiro Chiba, Marina Yamada, Koichi Okamoto, Ikuo Nishimoto, Masaaki Matsuoka, Sadakazu Aiso. D-Serine is a key determinant of glutamate toxicity in amyotrophic lateral sclerosis // *The EMBO Journal.* 2007. 26, 4149–4159
109. Junjaud G, Rouaud E, Turpin F, Mothet JP & Billard JM (2006) Age-related effects of the neuromodulator d-serine on neurotransmission and synaptic potentiation in the CA1 hippocampal area of the rat. *J Neurochem* 98, 1159–1166.
110. Kampel, D., Kupferschmidt, R., Lu bec, G. (1990) in *Amino Acids: Chemistry, Biology and Medicine.* Leiden: Escom, 1164–1171.
111. Kaneko I., Yamanda N., Sakuraba Y., Kamenosono M., Tutumi S.// *J. Neurochem.*, 65, 2585-2593, 1995.
112. Kartvelishvily E, Shleper M, Balan L, Dumin E & Wolosker H (2006) Neuron-derived d-serine release provides a novel means to activate N-methyl-d-aspartate receptors. *J Biol Chem* 281, 14151–14162.
113. Katsuki H, Nonaka M, Shirakawa H, Kume T & Akaike A (2004) Endogenous d-serine is involved in induction of neuronal death by N-methyl-d-aspartate and simulated ischemia in rat cerebrocortical slices. *J Pharmacol Exp Ther* 311, 836–844.
114. Katsuki H, Watanabe Y, Fujimoto S, Kume T & Akaike A (2007) Contribution of endogenous glycine and d-serine to excitotoxic and ischemic cell death in rat cerebrocortical slice cultures. *Life Sci* 81, 740–749.
115. Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S (2004) Glutamate receptors: RNA editing and death of motor neurons. // *Nature* 427: 801.
116. Kawazoe, T., Tsuge, H., Imagawa, T., Aki, K., Kuramitsu, S., Fukui, K. (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 355, 385–391.
117. Kera Y., H. Aoyama, H. Matsumura, A. Hasegawa, H. Nagasaki, R. Yamada, Presence of free D-glutamate and D-aspartate in rat tissues, *Biochim. Biophys. Acta* 1243 (1995) 283–286.
118. Khoronenkova, S.V., Tishkov, V.I. (2008) *Anal. Biochem.*, 374, 405–410.
119. Kim PM, Aizawa H, Kim PS, Huang AS, Wickramasinghe SR, Kashani AH, Barrow RK, Haganir RL, Ghosh A, Snyder SH (2005) Serine racemase: activation by glutamate neurotransmission via

- glutamate receptor interacting protein and mediation of neuronal migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 2105–2110.
120. Konno R., A. Niwa, Y. Yasumura, Intestinal bacterial origin of D-alanine in urine of mutant mice lacking D-amino-acid oxidase, *Biochem. J.* 268 (1990) 263–265.
 121. Konno R., K. Isobe, A. Niwa, Y. Yasumura, Excessive urinary excretion of methionine in mutant mice lacking D-amino-acid oxidase activity, *Metabolism* 37 (1988) 1139–1142.
 122. Konno R., T. Oowada, A. Ozaki, T. Iida, A. Niwa, Y. Yasumura, T. Mizutani, Origin of D-alanine present in urine of mutant mice lacking D-amino-acid oxidase activity, *Am. J. Physiol.* 265 (1993). G699–G703.
 123. Korostishevsky, M., Kaganovich, M., Cholostoy, A., Ashkenazi, M., Rat ner, Y., Dahary, D., Bening-Abu-Shach, U., Ben Asher, E., Lancet, D., Ritsner, M., Navon, R. (2004) *Biol. Psychiatry*, 56, 169–176.
 124. Koutsilieri E, Riederer P. Excitotoxicity and new antiglutamatergic strategies in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S329-31.
 125. Krebs, H.A. (1935) *Biochem. J.*, 29, 1620–1644.
 126. Kreil G., Peptides containing a D-amino acid from frogs and molluscs, *J. Biol. Chem.* 269 (1994) 10967–10970.
 127. Kumashiro S., A. Hashimoto, T. Nishikawa, Free D-serine in postmortem brains and spinal cords of individuals with and without neuropsychiatric diseases, *Brain Res.* 681 (1995) 117–125.
 128. La Rue, T.A., Spencer, J.F.T. (1967), *Can. J. Microbiol.*, 13, 777–788.
 129. Lamzin V.S., Z. Dauter, K.S. Wilson, How nature deals with stereoisomers, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 5 (1995) 830–836.
 130. Le Bel J A *Bull. Soc. Chem. France N.S.* 22 337 (1874).
 131. Lerma J, Zukin RS & Bennett MV (1990) Glycine decreases desensitization of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors expressed in *Xenopus* oocytes and is required for NMDA responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 2354–2358.
 132. Li S, Yu Q, Lu X, Zhao S. Determination of D,L-serine in midbrain of Parkinson's disease mouse by capillary electrophoresis with in-column light-emitting diode induced fluorescence detection. // *J Sep Sci.* 2009 Jan;32(2):282-7.
 133. Lin C.-L.G., Bristol L.A., Jin L. et al., Abberant RNA processing in a neurodegeneration diseases: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter in ALS // *Neuron.* 1998. 20: 589-602.
 134. Lipton SA (2006) Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 5, 160–170.
 135. Lo E.H., A.R. Pierce, K. Matsumoto, T. Kano, C.J. Evans, R. Newcomb, Alterations in K⁺ evoked proWles of neurotransmitter and neuromodulator amino acids after focal ischemia-reperfusion, *Neuroscience* 83 (1998) 449–458.
 136. Loscher W., P. Wlaz, C. Rundfeldt, H. Baran, D. Honack, Anticonvulsant eVects of the glycine/NMDA receptor ligands Dcycloserine and D-serine but not R-(+)-HA-966 in amygdala-kindled rats, *Br. J. Pharmacol.* 112 (1994) 97–106.
 137. Ma CL, Tsai GE, Coyle JT, Basu AC & Bergeron R (2007) Serine racemase null mutant mice show disrupted NMDA receptor function at the hippocampal schaffer collateral-CA1 pyramidal cell synapse. *Soc Neurosci Abstr* 576, K19.
 138. MacDonald, A.W., Chafee, M.V. (2006) *Dev. Psychopathol.*, 18, 853–876.
 139. Maekawa, M., Watanabe, M., Yamaguchi, S., Konno, R., Hori, Y. (2005) \ \ *Neurosci. Res.*, 53, 34–38.
 140. Man, E.H., Fisher, G.H., Payan, I.L., Cadilla-Perezrios, R., Garcia, N.M., Chemburkar, R., Arends, G. Frey, W.H. (1987) *J. Neurochem.*, 48, 510–515.
 141. Man, E.H., Sandhouse, M., Burg, J., Fisher, G.H. (1983) *Science*, 220, 1407–1408.
 142. Mason S F *Int. Rev. Phys. Chem.* 3 217 (1983).
 143. Mason S F, Tranter G F *Mol. Phys.* 53 1091 (1984).
 144. Mason S.F., Origins of biomolecular handedness, *Nature* 311, (1984) 19–23.
 145. Masters P.M., Bada J.L., Zigler J. S. // *Nature*, 268, 71-73, 1977.
 146. Matsui T, Sekiguchi M, Hashimoto A, Tomita U, Nishikawa T & Wada K (1995) Functional comparison of d-serine and glycine in rodents: the effect on cloned NMDA receptors and the extracellular concentration. *J Neurochem* 65, 454–458.

147. McBain CJ, Kleckner NW, Wyrick S & Dingledine R (1989) Structural requirements for activation of the glycine coagonist site of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Mol Pharmacol* 36, 556–565.
148. Meldrum B.S., Possible therapeutic applications of excitatory amino acid neurotransmitters, *Clin. Sci.* 68 (1985) 113–122.
149. Meldrum, B.S., Akbar, M.T., Chapman, A.G. (1999) *Epilepsy Res.*, 36, 189–204.
150. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG & Koller BH (1999) Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 98, 427–436.
151. Mori H., M. Mishina, Structure and function of the NMDA receptor channel, *Neuropharmacology* 34 (1995) 1219–1237.
152. Morikawa, A., Hamase, K., Inoue, T., Konno, R., Zaitso, K. (2007) *Amino Acids*, 32, 13–20.
153. Mothet JP, Parent AT, Wolosker H, Brady RO Jr, Linden DJ, Ferris CD, Rogawski MA et al. (2000) d-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 4926–4931.
154. Mothet JP, Rouaud E, Sinet PM, Potier B, Jouvenceau A, Dutar P, Videau C et al. (2006) A critical role for the glial-derived neuromodulator d-serine in the age-related deficits of cellular mechanisms of learning and memory. *Aging Cell* 5, 267–274.
155. Mustafa AK, Ehmsen JT, Zeynalov E, Ahmad AS, Dore S, Basu AC, Tsai GE et al. (2007) d-serine deficient mice display NMDA receptor dysfunction and reduced stroke damage. *Soc Neurosci Abstr* 33, K18.
156. Nagata Y., H. Homma, J.A. Lee, K. Imai, D-Aspartate stimulation of testosterone synthesis in rat Leydig cells, *FEBS Lett.* 444. (1999) 160–164.
157. Nagata Y., K. Horiike, T. Maeda, Distribution of free D-serine in vertebrate brains, *Brain Res.* 634 (1994) 291–295.
158. Nagata Y., M. Borghi, G.H. Fisher, A. D'Aniello, Free D-serine concentration in normal and Alzheimer human brain, *Brain Res. Bull.* 38 (1995) 181–183.
159. Nagata Y., T. Akino, K. Ohno, Y. Kataoka, T. Ueda, T. Sakurai, K. Shiroshita, T. Yasuda, Free D-amino acids in human plasma in relation to senescence and renal diseases, *Clin. Sci. (Lond)* 73 (1987) 105–108.
160. Nagata, Y., Borghi, M., Fisher, G.H., D'Aniello, A. (1995) *Brain Res. Bull.*, 38, 181–183.
161. Nakanishi S., Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function, *Science* 258 (1992) 597–603.
162. Naylor, S.L., Busby, L.L., Klebe, R.J. (1976) *Somatic Cell Genet.*, 2, 93–111.
163. Neidle A., D.S. Dunlop, Developmental changes in free D-aspartic acid in the chicken embryo and in the neonatal rat, *Life Sci.* 46 (1990) 1517–1522.
164. Nishikawa, T. (2005) *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 1561–1565.
165. Nong Y, Huang YQ, Ju W, Kalia LV, Ahmadian G, Wang YT & Salter MW (2003) Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature* 422, 302–307.
166. Ohtani, S., Matsushima, Y., Ohira, H., Watanabe, A. (1995) *Growth Dev. Aging*, 59, 55–61.
167. Olverman H.J., A.W. Jones, K.N. Mewett, J.C. Watkins, Structure/activity relations of N-methyl-D-aspartate receptor ligands as studied by their inhibition of [³H]D-2-amino-5-phosphonopentanoic acid binding in rat brain membranes, *Neuroscience* 26 (1988) 17–31.
168. Owen, M.J., Craddock, N., O'Donovan. M.C. (2005) *Trends Genet.*, 21, 518–525.
169. Panatier A, Theodosis DT, Mothet JP, Touquet B, Pollegioni L, Poulain DA, Oliet SH (2006) Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell* 125: 775–784.
170. Paoletti P & Neyton J (2007) NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 7, 39–47.
171. Parsons CG, Stoffler A & Danysz W (2007) Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system—too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology* 53, 699–723.
172. Pasteur L *Bull. Soc. Chem. France N.S.* 41 215 (1884).
173. Pasteur L *Recherches sur la Dissymétrie Moléculaire* (1860); reproduced in *Oeuvres de Pasteur* Vol. 1 (Ed. Pasteur Valéry-Radot) (Paris: Masson, 1922).
174. Pernot, P., Mothet, J.P., Schuvailo, O., Soldatkin, A., Pollegioni, L., Pilone, M., Adeline, M.T., Cespuglio, R., Marinesco, S. (2008) *Anal. Chem.*, 80, 1589–1597.

175. Peterson S.L., Anticonvulsant drug potentiation by glycine in maximal electroshock seizures is mimicked by D-serine and antagonized by 7-chlorokynurenic acid, *Eur. J. Pharmacol.* 199 (1991) 341–348.
176. Peterson S.L., Infusion of NMDA antagonists into the nucleus reticularis pontis oralis inhibits the maximal electroshock seizure response, *Brain Res.* 702 (1995) 101–109.
177. Poinar, H.N., Hoss, M., Bada, J. L. Paabo, S. (1999) *Science*, 272, 864–866.
178. Pramatarova A, Laganriere J, Roussel J, Brisebois K, Rouleau GA (2001) Neuron-specific expression of mutant superoxide dismutase 1 in transgenic mice does not lead to motor impairment. // *J Neurosci* 21: 3369–3374.
179. Prelog V., Chirality in chemistry, *Science* 193 (1976) 17–24.
180. Preston R.L., Occurrence of D-amino acids in higher organisms: a survey of the distribution of D-amino acids in marine vertebrates, *Comp. Biochem. Physiol. B* 87 (1987) 55–62.
181. Puka-Sundvall M., M. Sandberg, H. Hagberg, Brain injury after hypoxia-ischemia in newborn rats: relationship to extracellular levels of excitatory amino acids and cysteine, *Brain Res.* 750 (1997) 325–328.
182. Roher A.E., Lowenson J.D., Clarke S., Wolkow C., Wang R., Cotter R.J., Reardon I. M., Zurcher-Neely H.A., Heinrikson R.L., Ball M. J., Greenberg B.D. // *J. Biol. Chem.*, 268, 3072-3083, 1993.
183. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, Rahmani Z, Krizus A, Mckennayasek D, Cayabyab A, Gaston SM, Berger R, Tanzi RE, Halperin JJ, Herzfeldt B, Bergh RVD et al (1993) Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. // *Nature* 362: 59–62.
184. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW (1995) Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 38: 73–84.
185. Saavedra-Molina A., E. Pina, Stimulation of L-ornithine uptake and L-citrulline and urea biosynthesis by D-arginine, *Biochem. Int.* 24 (1991) 349–357.
186. Sabine A. Fuchs a,b, Ruud Berger a,b, Leo W.J. Klomp a,b, Tom J. de Koning C. D-Amino acids in the central nervous system in health and disease // *Molecular Genetics and Metabolism* 85 (2005) 168–180.
187. Sakai K., H. Homma, J.A. Lee, T. Fukushima, T. Santa, K. Tashiro, T. Iwatsubo, K. Imai, Emergence of D-aspartic acid in the differentiating neurons of the rat central nervous system, *Brain Res.* 808 (1998) 65–71.
188. Sasamura, T., Matsuda, A., Kokuba, Y. (2002) *Ann. Clin. Biochem.*, 39, 595–598.
189. Sauberlich H.E., Studies on the toxicity and antagonism of amino acids for weanling rats, *J. Nutr.* 75 (1961) 61–72.
190. Schell M.J., O.B. Cooper, S.H. Snyder, D-Aspartate localizations imply neuronal and neuroendocrine roles, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 (1997) 2013–2018.
191. Schell MJ, Brady RO Jr, Molliver ME & Snyder SH (1997) d-serine as a neuromodulator: regional and developmental localizations in rat brain glia resemble NMDA receptors. *J Neurosci* 17, 1604–1615.
192. Schell MJ, Molliver ME & Snyder SH (1995) D-serine, an endogenous synaptic modulator: localization to astrocytes and glutamate-stimulated release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 3948–3952.
193. Schieber, A., Brckner, H., Rupp-Classsen, M., Specht, W., Nowitzki-Grimm, S., Classen, H.-G. (1997) *J. Chromatogr. B*, 691, 1–12.
194. Schumacher, J., Abon Jamra, R., Freudenberg, J., Becker, T., Ohlraun, S., Otte, A.C.J., Tullius, M., Kovalenko, S., Van Den Bogaert, A., Maier, W., Rietschel, M., Propping, P., Nothen, M.M., Cichon, S. (2004) *Mol. Psychiatry*, 9, 203–207.
195. Sela M., E. Zisman, Different roles of D-amino acids in immune phenomena, *FASEB J.* 11 (1997) 449–456.
196. Shapira R., Chou C.H., // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 146, 1342-1349, 1987.
197. Sheng-Zhou Wu, Angela M Bodles, Mandy M Porter, W Sue T Griffin, Anthony S Basile and Steven W Barger. Induction of serine racemase expression and D-serine release from microglia by amyloid β -peptide // *Journal of Neuroinflammation* 2004, 1:2, 1-11.
198. Shleper M, Kartvelishvily E, Wolosker H (2005) D-serine is the dominant endogenous coagonist for NMDA receptor neurotoxicity in organotypic hippocampal slices. *J Neurosci* 25: 9413–9417.
199. Show P.J., Forrest V., Ince P.G. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron diseases elevation of CSF glutamate in a subset of protein // *Neurodegeneration*, 1994; 1995; 4; 209-261.

200. Singh L., R.J. Oles, M.D. Tricklebank, Modulation of seizure susceptibility in the mouse by the strychnine-insensitive glycine recognition site of the NMDA receptor/ion channel complex, *Br. J. Pharmacol.* 99 (1990) 285–288.
201. Spillantini M.G. Protein aggregates in neurodegenerative diseases // *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009 (Suppl. 1); 10:8.
202. Stegman L.D., H. Zheng, E.R. Neal, O. Ben Yoseph, L. Pollegioni, M.S. Pilone, B.D. Ross, Induction of cytotoxic oxidative stress by D-alanine in brain tumor cells expressing *Rhodotorula gracilis* D-amino acid oxidase: a cancer gene therapy strategy, *Hum. Gene Ther.* 9 (1998) 185–193.
203. Takigawa, Y., Homma, H., Lee, J.-A., Fukushima, T., Santa, T., Iwatsubo, T., Imai, K. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 248, 641–647.
204. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N & Coyle JT (1998) d-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44, 1081–1089.
205. Tsai, G., Yang, P., Chung, L.C., Lange, N., Coyle, J.T. (1998) *Biol. Psychiatry*, 44, 1081–1089.
206. Tyler-Cross R., Schirch V. // *J. Biol. Chem.*, 266, 22549 – 22556, 1991.
207. Urai Y, Jinnouchi O, Kwak KT, Suzue A, Nagahiro S, Fukui K (2002) Gene expression of D-amino acid oxidase in cultured rat astrocytes: regional and cell type specific expression. *Neurosci Lett* 324: 101–104.
208. Van Damme P, Dewil M, Robberecht W, Van Den Bosch L (2005) Excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2: 147–159.
209. Van't Hoff J H *Arch. Neerland* 9 445 (1874).
210. Vilella, E., Costas, J., Sanjuan, J., et al., (2008) *J. Psychiatr. Res.*, 42, 278–288.
211. Wang H., H. Wolosker, J. Pevsner, S.H. Snyder, D.J. Selkoe, Regulation of rat magnocellular neurosecretory system by D-aspartate: evidence for biological role(s) of a naturally occurring free D-amino acid in mammals, *J. Endocrinol.* 167 (2000) 247–252.
212. Wang, Q., Cwik, M., Wright, C.J., Cunningham, F., Pelligrino, D.A. (1999) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 288, 270–273.
213. Wang, Y.X., Poon, C.I., Pang, C.C. (1993) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 265, 112–119.
214. Watari, H., Isomoto, A., Oda, H., Kuroda, M. (1968) *Biochim. Biophys. Acta* 167, 184–186.
215. Wiesehan K., J. Stohr, L. Nagel-Steger, T. van Groen, D. Riesner and D. Willbold Inhibition of cytotoxicity and amyloid fibril formation by a D-amino acid peptide that specifically binds to Alzheimer's disease amyloid peptide // *Protein Engineering, Design & Selection* vol. 21 no. 4 pp. 241–246, 2008.
216. Williams SM, Diaz CM, Macnab LT, Sullivan RK, Pow DV (2006) Immunocytochemical analysis of D-serine distribution in the mammalian brain reveals novel anatomical compartmentalizations in glia and neurons. *Glia* 53: 401–411.
217. Wiley N., Mitchell R., Madhakumar A.B., Simmons Z., Connor J. Potential Nanotechnology platform for ALS: efficacy in the MSOD1G93A Mouse model // *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, Vol.10, Supp. 1., 2009: 81.
218. Wolosker H, Blackshaw S & Snyder SH (1999) Serine racemase: a glial enzyme synthesizing d-serine to regulate glutamate-N-methyl-d-aspartate neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 13409–13414.
219. Wolosker H., A. D'Aniello, S.H. Snyder, D-Aspartate disposition in neuronal and endocrine tissues: ontogeny, biosynthesis and release, *Neuroscience* 100 (2000) 183–189.
220. Wolosker H., K.N. Sheth, M. Takahashi, J.P. Mothet, R.O. Brady Jr., C.D. Ferris, S.H. Snyder, Purification of serine racemase: biosynthesis of the neuromodulator D-serine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 721–725.
221. Wolosker Herman, Dumin Elena, Balan Livia and Foltyn N. Veronika. D-Amino acids in the brain: D-serine in neurotransmission and neurodegeneration // *FEBS Journal* 275 (2008) 3514–3526.
222. Wu S, Barger SW (2004) Induction of serine racemase by inflammatory stimuli is dependent on AP-1. *Ann NY Acad Sci* 1035: 133–146.
223. Wu SZ, Bodles AM, Porter MM, Griffin WS, Basile AS & Barger SW (2004) Induction of serine racemase expression and d-serine release from microglia by amyloid beta-peptide. *J Neuroinflammation* 1, 2.
224. Xin, Y.F., Zhou, X.J., Cheng, X., Wang, Y.X. (2005) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 312, 1090–1096.
225. Yamada R., H. Nagasaki, Y. Wakabayashi, A. Iwashima, Presence of D-aspartate oxidase in rat liver and mouse tissues, *Biochim. Biophys. Acta* 965 (1988) 202–205.

226. Yang Y, Ge W, Chen Y, Zhang Z, Shen W, Wu C, Poo M et al. (2003) Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of d-serine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 15194–15199.
227. Yasuda E, Ma N & Semba R (2001) Immunohistochemical evidences for localization and production of D-serine in some neurons in the rat brain. *Neurosci Lett* 299, 162–164.
228. Zaar, K. H.P. Kost, A. Schad, A. Volkl, E. Baumgart, H.D. Fahimi, Cellular and subcellular distribution of D-aspartate oxidase in human and rat brain, *J. Comp. Neurol.* 450 (2002) 272–282.
229. Zhao Y-L, Takata Y, Hashimoto K, Sakimura K & Mori H (2007) Study of d-serine function in vivo by establishing and analysis of serine racemase knockout mouse. *Neurosci Res* 58, S76.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Обращаем Ваше внимание на изменение условий оплаты взносов за участие в Конференции в части «получателя платежа»

Информационное письмо №2

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ РАМН
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО НЕВРОЛОГИИ РАМН

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем Вас принять участие в
Всероссийской конференции

«СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ И ПЛАСТИЧНОСТИ МОЗГА»,

которая состоится

2 и 3 декабря 2010 года.

По итогам конференции предполагается выпуск сборника научных статей участников конференции.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЬИ: Объем статьи – от 4 до 8 страниц формата А4. Поля: верхнее, нижнее, левое и правое – 2,5 см; редактор Word 9; шрифт – Times New Roman, 12; интервал между строк – 1,5; выравнивание – по ширине. Сноски на литературу – в квадратных скобках. Иллюстрации – рисунки, графики, блок-схемы должны быть размещены внутри текста, вблизи места первого их упоминания. Допускается использование только растровых, черно-белых тоновых изображений (JPEG, TIFF, BMP). Количество иллюстраций – не более 3-х. Подписи размещать снизу от рисунка. Номера таблиц и их названия располагаются над таблицами и набираются полужирным, прямым шрифтом. Единичные рисунки и таблицы не нумеруются.

Формулы, выделенные курсивом и вынесенные в отдельную строку, центрируются, номер формулы помещается в круглые скобки и выравнивается по правому полю.

Структура статьи: НАЗВАНИЕ СТАТЬИ (заглавными буквами, жирный, шрифт 12); Ф.И.О. авторов (выделить курсивом, прописными буквами, шрифт 12); Организация, город и страна и адрес электронной почты (прописными буквами, шрифт 12); Далее текст, содержащий: – введение и постановку задачи (суть проблемы); – основные идеи и методы решения; – полученные результаты; – заключение (выводы), – литература (список основных библиографических

источников в алфавитном порядке, не более 10-12 источников). Образец оформления статьи.

Образец оформления статьи:

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ
ЭЭГ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ КОРСАКОВСКОМ СИНДРОМЕ И
РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ ИХ КОРРЕКЦИИ.**

Жаворонкова Л.А. *, Максакова О.А. **, Жарикова А.В. ***, Флеров И.С. **

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, **Институт
нейрохирургии им. Акад. Н.Н. Бурденко РАМН, ***Московский Государственный
Университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Lzhavor@nsi.ru

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), вызывающая длительные и глубокие нарушения сознания, влечет за собой грубые дефекты различных функций и может сопровождаться мнестическим и эмоционально-личностным нарушениями, описанными как посттравматический Корсаковский синдром (КС). КС представляет собой неспецифическое нарушение психической деятельности с преобладанием в клинической картине нарушений памяти с обязательным компонентом в виде дезориентировки в окружающем, нарушения восприятия пространства и времени, эмоционально-личностных изменений. В литературе имеются данные, посвященные изучению ЭЭГ-маркеров посттравматического Корсаковского синдрома [1, 5], в которых описаны особенности регрессирующего или прогрессирующего КС.

Литература:

1. Облонский П.П. Память и мышление. М.: URSS. 2008. 205с.
2. Шарова Е.В., Образцова Е.Р., Зайцев О.С., Куликов М.А., Ураков С.В. Особенности ЭЭГ при посттравматическом Корсаковском синдроме. Журн. Неврологии и психиатр. Им. С.С. Корсакова. 2001. Т.101. № 5. С. 32-38.
3. Camicioli R., Pancer V.P., Kaye J. Balance in healthy elderly and clinical assessment. Arch. Neurol. 1997. V.54. № 8. P. 976-981.

Оргкомитет конференции оставляет за собой право рецензировать материалы и решать вопрос об их публикации. Статьи, оформленные не по правилам и присланные позже 15.10.2010 г., рассматриваться не будут. Статьи в электронном виде посылать по адресу asymmetry10@yandex.ru.

Оргвзносы в размере **700 руб.** присылать по адресу **105064, г. Москва, пер. Обуха, 5. Отдел исследований мозга, на имя Червякова Александра Владимировича.**

Оргвзнос только за публикацию – **500 руб.**

Денежные переводы присылать (**до 15 октября**) от имени первого автора статьи.

Справки по вопросам оргвзносов по тел. **(495) 917-07-65.**

Материалы принимаются до **15 октября 2010 г.** Конференция будет проходить в здании Отдела исследований мозга НЦН РАМН по адресу **Москва, пер. Обуха, 5.** Телефон оргкомитета: **(495) 917-07-65.**

Планируются стендовые и устные (15 мин) доклады. Предполагается проведение пленарного и секционных заседаний, а также стендовой сессии. Представление слайдов – в электронном виде (Power Point).

Председатель оргкомитета конференции:

Профессор С.Н.Иллариошкин.

Члены оргкомитета:

Академик РАМН Акмаев И.Г.

Академик РАМН Боголепов Н.Н.

Академик РАМН Судаков К.В.

Академик РАМН Чехонин В.П.

Академик РАМН Яхно Н.Н.

Чл.-корр.РАМН Боголепова И.Н.

Чл.-корр. РАМН Поздняков О.М.

Чл.-корр. РАМН и РАН Скребицкий В.Г.

Профессор Болдырев А.А.

Профессор Гулевская Т.С.

Профессор Мухина Н.В.

Профессор Салмина А.Б.

Профессор Фокин В.Ф.

д.б.н. Базиян Б.Х.

д.б.н. Хаспеков Л.Г.

д.м.н. Худоевков Р.М.

д.м.н. Шугалев Н.П.

Ответственный секретарь – Фокин В.Ф.

Секретари – Галкина Н.С., Воронков Д.Н., Червяков А.В.

Анкета участника:

Ф.И.О.	
Место работы	
Должность, звание	
Адрес	
Е-mail, телефон для связи	
Название статьи/доклада, авторы	
Необходимость размещения в гостинице	

Отметить:

Форма участия	Устный доклад	
	Стендовый доклад	
	Только публикация статьи	

По вопросам бронирования гостиницы и проживания Вы можете обратиться в Московский общегородской сервис бронирования гостиниц "Альдиана-сервис" (тел. 495-9214105, 495-9213316, 495-7771938, www.msk-hotels.ru) или в гостиницу РАМН (тел. 499-1516880, 499-1553625).

Ждем Вас на нашей Конференции!!!

СПИСОК СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ
Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition,
Volume 15 Issue 4 2010.

1. **Reinhard Kopiez; Niels Galley; Andreas C. Lehmann** The relation between lateralisation, early start of training, and amount of practice in musicians: A contribution to the problem of handedness classification (Pages 385 – 414);

2. **Kotaro Takeda; Nobuaki Shimoda; Yutaka Sato; Misao Ogano; Hiroyuki Kato** Reaction time differences between left- and right-handers during mental rotation of hand pictures (Pages 415 – 425);

3. **Todd McElroy; Jonathan Corbin** Affective imposition influences risky choice: Handedness points to the hemispheres (Pages 426 – 438);

4. **Abeer Aljuhanay; Elizabeth Milne; D. Michael Burt; Olivier Pascalis** Asymmetry in face processing during childhood measured with chimeric faces (Pages 439 – 450);

5. **Christopher P. Cheyne; Neil Roberts; Tim J. Crow; Stuart J. Leask; Marta García-Fiñana** The effect of handedness on academic ability: A multivariate linear mixed model approach (Pages 451 – 464);

6. **Hakan Uslu; Senol Dane; M. Hamidullah Uyanik; Ahmet Ayyildiz** Relationships between intestinal parasitosis and handedness (Pages 465 – 474).