

## КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДРЕНО-ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОБЩЕЙ, ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ И ВНУТРИГЛАЗНИЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ЗРИТЕЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НА ЭТАПАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРЕ, ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

*Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, Баку  
Детская неврологическая больница г.Баку, Азербайджан\**

**Ключевые слова:** пре-, перинатальная энцефалопатия, микроциркуляция

Установлено, что высвобождение катехоламинов (КА), по аналогии с другими феноменами типа «стимул-секреция» или «возбуждение сокращение в мышце», происходит в следующем порядке: деполяризация катехоламин-продуцирующих клеток, повышение проницаемости плазматической мембраны клеток для кальция, проникновение кальция в клетку и высвобождение КА путем экзоцитоза. Сама же деполяризация этих клеток может быть индуцирована либо ацетилхолином, либо обогащенной калием средой или же электрическим стимулом. Следует отметить, что если в растворе, перфузирующем изолированное сердце кролика с заблокированными адренергическими нейронами, уменьшить концентрацию натрия, эффективность блокады снижается, в то время как перфузия раствором с высоким содержанием натрия усиливает блокаду [1].

Как известно в свете поиска аналогии в отношении механизмов пресинаптической модуляции индуцированной калием высвобождения КА с одной стороны и закономерностей исследований с блокированием адренергических нейронов – с другой, возникло предположение о том, что блокада адренергического нейрона является результатом повышения проницаемости мембраны адренергических нервных окончаний для ионов натрия, которое приводит к увеличению концентрации натрия в клетке и, следовательно, к конкуренции между натрием и кальцием за ключевые точки в процессе высвобождения КА. В соответствии с такой концепцией, кальций вытесняется из клетки в обмен на поступающий в клетку натрий; процесс поглощения (реаккумуляция) КА пресинаптическими терминалиями также сопряжен с этим транспортом натрия в клетку. При этом, направляющей силой механизма обмена служит градиент натрия через мембрану, а последний, в свою очередь, поддерживается активностью мембранной Na, K-АТФазы.

В физиологических условиях КА повышают активность Na, K-АТФазы, а активация фермента, в свою очередь, улучшает транспорт и обратный захват (резервирование) КА в клетку. Избирательная блокада адренергических рецепторов фентоламином, усиливающая высвобождение КА, также способствует нарастанию активности фермента Na, K-АТФазы и эта активация полностью блокируется **оубаином**. Эти данные, свидетельствующие о более значительной роли транспорта натрия в пресинаптических регуляторных механизмах адренергической медиации, согласуются с данными литературы о том, что при длительном снижении кальция во внеклеточной среде, а также при избирательной блокаде натриевых каналов мембран, ионы натрия транспортируются и через кальциевые каналы. По-видимому, не случайно, что авторы, изучающие различие калиевых мембранных систем моторных и сенсорных волокон (импульсное кодирование), пришли к выводу о том, что для объяснения различной феноменологии ответов этих двух типов мембран необходимо учитывать специфику их натриевых каналов.

Определяющая роль транспорта натрия в механизмах адренергической медиации не противоречит основополагающему положению о том, что без деполяризации нет высвобождения КА. Если исходить из того, что деполяризация чаще всего является следствием холинергической медиации, то нетрудно заметить, что вся тонкость механизма высвобождения КА и всей адренергической медиации преимущественно упирается в холинергические – адренергические взаимодействия; т.е., являясь, по существу, пусковым механизмом для высвобождения КА из терминалей адренергического нейрона, ацетилхолин осуществляет и торможение этого высвобождения, которое снимается атропином.

Факт о том, что ацетилхолин тормозит выброс КА как в присутствии фентоламина, так и в его отсутствии, указывает на независимость М-холинергического торможения системы обратной связи, регулируемой пресинаптическими  $\alpha$ -адренорецепторами. Помимо того имеются экспериментальные данные,

подтверждающие независимость М-холинергического торможения и от пресинаптического тормозящего механизма, опосредованного образованием простагландина E, а также и от механизмов опиатных рецепторов, тормозящих высвобождение КА.

Результаты вышеизложенных исследований, касающихся адренергических и холинергических взаимодействий, проведенных на субклеточном и молекулярном уровнях, в большинстве своем созвучны с классическим положением о том, что в физиологических, особенно в экстремальных и патологических условиях, жизнеспособность функциональной системы во многом предопределяется адекватным взаимоотношением эрго- и трофотропных функций. Другими словами, в мобилизации энергетических ресурсов организма и в энергетическом обеспечении функций главная роль принадлежит адренергическим механизмам, чья активность уравнивается с помощью холинергических структур. Возросшие требования к энергетическому обеспечению способствует мобилизации транспортной функции кровообращения, перераспределению крови и активации внешнего дыхания, в соответствии с метаболической активностью тканей. Известно, что и в этих процессах главную роль играют энергетические нейроны, адекватность функционирования которых соразмеряется холинергическими структурами, т.е. адекватность функционирования сосудодвигательных механизмов может рассматриваться как своего рода критерий оценки функционального состояния адрено-холинергических взаимоотношений.

Поэтому, вероятно нельзя считать случайным тот факт, что в последние годы возрастает количество клинично-экспериментальных исследований, посвященных изучению патогенетической значимости состояния тонких регуляторных механизмов центральной гемодинамики, общего и локального мозгового кровотока, а также изменений микроциркуляции при различных заболеваниях ЦНС, в том числе и при пре-, перинатальных повреждениях головного мозга (при так называемой пре-, перинатальной энцефалопатии).

Все чаще становятся объектом исследований молекулярные механизмы сокращения гладких мышц стенок сосудов, являющиеся одним из ведущих детерминантов рабочей и реактивной гиперемий. Следует подчеркнуть, что результаты этих исследований нередко упираются в те же механизмы периферической и центральной регуляции адренергической медиации, которые были изложены выше.

**Цель** – изучить корреляционные особенности адрено-холинергических взаимоотношений при нарушении общей, церебральной и внутриглазничной гемодинамики у детей с церебральными зрительными поражениями на этапах восстановления пре-, перинатальной энцефалопатии (ППЭ).

#### **Материал и методы**

Нам представлялось целесообразным изучение некоторых показателей катехоламинового, электролитного и углеводного обменов, а также гемодинамики, ликвородинамики и дыхания с учетом суточной фазовой характеристики интегративных функций мозга, в частности, продолжительности и ритма сна, состояния переходов «сон-бодрствование» эмоционального напряжения и двигательной активности у детей в начальном, раннем, восстановительном и отдаленном периодах ППЭ. Нам представлялось возможным, что результаты этих исследований, проведенных в динамике, позволят нам выделить доминирующие патогенетические механизмы начального и раннего периодов, определить характер трансформации этих механизмов в восстановительном и отдаленном периодах и, тем самым, обосновать принципы формирования ближайших и отдаленных последствий ППЭ у детей.

Мы также полагали, что результаты этих исследований, вероятно, помогут нам разработать и проводить наиболее эффективные методы лечения детей как с ранними проявлениями, так и с ближайшими и отдаленными последствиями ППЭ [2].

Было установлено, что у 85% детей с ППЭ в раннем неонатальном периоде отмечается катехоламиновый эксайтдемпинг синдром, который характеризуется «наводнением» крови адренергическими медиаторами и депрессией их десинхронизирующего эффекта на ЭЭГ. Главной особенностью частотно – амплитудной характеристики фоновой записи ЭЭГ у этих детей являлась «стертость» междолевых различий в той или иной степени. Во всех случаях, особенно при гипервентиляции, присутствовали волны тета – диапазона, значительно реже наблюдались «острые медленные» волны. По характеру усвоения навязываемого фотостимула низкой и высокой частоты, обнаруживалось «преимущественное» усвоение стимула низкой частоты (2-4 Гц, коэффициент корреляции 0,7) [3].

В восстановительном периоде ППЭ, или же на этапе трансформации ее неврологических, особенно судорожных проявлений, дальнейшая динамика показателей гомеостаза, помимо характера гомеостатического звена нейропластичности, напрямую была зависима и от внезапно наслонившихся или медленно подключившихся дополнительных патогенных факторов. В частности, было установлено, что в раннем восстановительном периоде ППЭ наслоение на напряженный фон нейрогуморальной регуляции таких патогенных факторов, как черепно – мозговая травма, инфекции, интоксикации, аллергические и энцефалические реакции, - вызывает дополнительную мобилизацию катехоламинов, кортикостероидов, прессорных

(нередко и депрессорных) типов простагландинов и циклических нуклеотидов – чьи действия способствуют формированию направленности нейропластичности (адаптивной, aberrантной или избыточной) и, тем самым, предопределяют исходы всего патофизиологического комплекса, в том числе и судорожного синдрома, у каждого конкретного пациента [4].

Для косвенного клинического подтверждения полученных электрофизиологических данных, у обследованных детей изучалось состояние вегетативно – сосудистых рефлексов, а также реактивности пульса и дыхания в ответ на применение вегетотропных медикаментов и физическую нагрузку. Было установлено, что в восстановительном периоде ППЭ компенсаторные механизмы гемодинамического и дыхательного обеспечения организма, следовательно и ЦНС, у детей с угнетением адренергической медиации преимущественно осуществляются учащением дыхания, а у детей с холинергической индукцией – преимущественно учащением пульса; эти данные послужили основанием считать, что оценка адекватности вазомоторных механизмов и дыхания к ситуации, может служить критерием направленности пластичности мозга [5].

С учетом вышеизложенного, исследования наблюдаемых нами детей с неонатального периода, были продолжены до 3х летнего и далее – до начального школьного возраста, как посиндромно – на электрофизиологическом, так и клиничко – метаболическом направлениях. Посиндромно – электрофизиологическое направление преследовало цель поиска корреляций между показателями ЭЭГ и зрительных вызванных потенциалов, а клиничко – катамнестическое направление заключалось в проведении офтальмологических и неврологических параллелей в динамике. Прослеживалась и динамика данных нейросонографии, а также далее – транскраниального доплерографического картирования интракраниальной и внутриглазничной гемодинамики. О метаболической направленности нейропластичности судили по динамике уровня катехоламинов: - суммарно в крови, а дифференцированно – по их суточной экскреции с мочой, а также по динамике уровня кортизола – в крови, электролитов – в плазме и в эритроцитах.

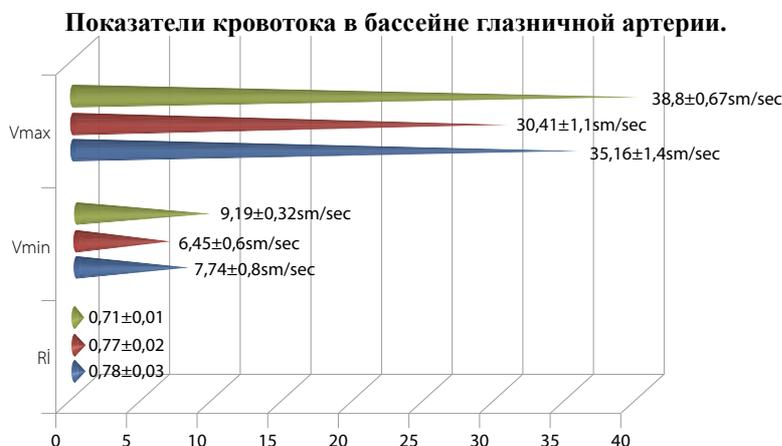
Было доказано, что абсолютное большинство детей прошли пролонгированный период неонатальной адаптации, пережили катехоламиновый эксайт–демпинг синдром различной степени и продолжительности, имели клиническую картину синдрома задержки зрительного созревания (СЗС) и задержки психофизического развития, и независимо от продолжительности этой многофакториальной депрессии – сохранили высокий суммарный уровень катехоламинов в крови, а также повышенные дифференцированные показатели суточной их экскреции с мочой, минимум до 3-х летнего возраста.

Было также исследовано состояние регионального кровотока глаз у 12 пациентов (24 глаз) в возрасте от 3 до 14 лет с рефракционными нарушениями. «Nemio XG SSA-580A», триплексная ультразвуковая диагностическая система TOSHIBA, включала цветное доплеровское картирование (ЦДК) с линейным ускорителем 7,5 МГц. Визуализация проводилась в глазной артерии с исследованием максимальной систолической линейной скорости кровотока вдоль сосуда ( $V_{max}$ ), минимальной линейной диастолической скорости кровотока вдоль сосуда ( $V_{min}$ ) и индекс резистентности (RI).

### Результаты и их обсуждение

Согласно интерпретации полученных результатов, гемодинамические параметры кровообращения в ГА ухудшились по сравнению с нормой. Таким образом, в  $V_{max}$  OD это было  $35,16 \pm 1,4$  м / с и ОС при  $30,41 \pm 1,1$  см / сек (норма  $38,8 \pm 0,67$  м / с),  $V_{min}$  OD  $7,74 \pm 0,8$  см / сек и ОС при  $6,45 \pm 0,6$  см / сек (норма  $9,19 \pm 0,32$  см / сек) и RI при  $0,78 \pm 0,03$  в OD и OS - до  $0,77 \pm 0,02$  (норма  $0,71 \pm 0,01$ ) (см. Диаграмму).

Диаграмма 1



Полученные результаты статистически отличаются от нормативных данных ( $P < 0,05$ ), что доказывает преобладание действия холинергических механизмов на ретробульбарное кровообращение.

Дисперсионный анализ результатов проведенных исследований позволил установить, что устойчивость среднего динамического давления крови является одним из ведущих механизмов стабилизации адаптивной гомеостатической нейропластичности органов и систем.

Наши данные свидетельствуют о том, что в основу интерпретации результатов исследования деятельности любой функциональной системы, в частности их гемодинамического обеспечения, нужно ставить не количественную оценку сдвигов, происходящих в ее показателях вообще, а конечные результаты их реализации при конкретной ситуации. При этом необходимо учитывать, что эта реализация проходит как минимум через 2 ступени: реализация биохимических сдвигов в физиологических показателях; отражение изменений, происходящих в биохимических и физиологических показателях, на фазовых состояниях интегративных функций мозга.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Селезнев С.А., Назаренко Г.И. Клинические аспекты микроциркуляции. М., 1985, 179 с.
2. Касимов Э.М., Гусейнова С.Г., Салманова С.З., Алиева Н.З. Динамика сенсомнестических показателей зрения на фоне энцефалических реакций у детей, страдающих перинатальной энцефалопатией / *Мат. X науч.-практич. нейроофтальмологической конф.*, М., 2008, с.100-102.
3. Салманова С.З. Динамика зрительной и глазодвигательной недостаточности у детей с перинатальной энцефалопатией в возрасте до 3х лет: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Баку, 2011, 23 с.
4. Salmanova S.Z., Guseynova S.K., Aliyeva N.Z. Ophthalmologic characteristics of the slight closed craniocerebral injury of children / 8-th European Neuroophthalmology Society Meeting (EUNOS), May 2007, İstanbul, Turkey, II 2.5, p. 40.
5. Salmanova S.Z., Əliyeva N.Z. Uşaqlarda perinatal ensefalopatiyanın bərpa dövründə ürək – dammar və tənəffüs fəaliyyətinin bəzi kompensasiya aspektləri // *Nevrologiya və psixiatriyanın aktual məsələləri*, Naxçıvan, 2008, s. 59-61.

Qasimov E.M., Salmanova S.Z., Hacıyeva S.A., Əliyeva N.Z.\*, Mamedzadə A.N.

## UŞAQLARDA PRE-, PERINATAL ENSEFALOPATIYANIN FONUNDA BAŞ VERƏN SEREBRAL GÖRMƏ ZƏDƏLƏNMƏLƏRİ ZAMANI ÜMÜMİ, SEREBRAL VƏ GÖZ DAXILI HEMODİNAMIKANIN ADRENO-XOLINERGIK KORRELYASIYALARININ XÜSUSIYYƏTLƏRİ

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan  
Uşaq Nevroloji Xəstəxanası, Bakı, Azərbaycan\**

**Açar sözlər:** *pre-, perinatal ensefalopatiya, mikrosirkulyasiya*

### XÜLASƏ

**Məqsəd** - Məqalədə ümumi və lokal hemodinamikanın adreno-xolinergik tənziminin nəzəri məlumatları müzakirə edilmişdir.

#### **Material və metodlar**

Pre-, perinatal ensefalopatiyanın erkən təzahürləri, bərpa dövrü və nəticələri araşdırılmışdır. Pre-, perinatal ensefalopatiyanın klinik mənzərəsi ilə yanaşı görmə zədələnmələrinin dinamikası və transformasiya mexanizmləri araşdırılmışdır. Neonatal və erkən yaş dövründə uşaqlarda baş verən katexolamin eksayt-dempinq sindromunun biokimyəvi və elektrofizioloji mənzərəsi açıqlanmışdır. Pre-, perinatal ensefalopatiyanın sonrakı bərpa dövrləri də klinik təzahürlərlə yanaşı biokimyəvi və patofizioloji mexanizmlərin qarşılıqlı əlaqəsi araşdırılmışdır.

**Nəticə**

Alınan nəticələrin interpretasiyasına əsasən, GA qan dövranının hemodinamik parametrləri norma ilə müqayisədə zəifləmişdir.

Alınan nəticələr normativ göstəricilərdən statistik cəhətdən fərqlənmişdir ( $P < 0,05$ ), bu da xolinergik mexanizmlərin retrobulbar qan dövranına təsirinin üstünlük təşkil etdiyini təsdiq etmişdir.

Aparılan tədqiqatların nəticələrinin dispersion təhlili göstərmişdir ki, orta dinamik qan təzyiqinin sabitliyi orqan və sistemlərin homostatik neyroplastikliyinə adaptivliyi stabilizasiyasının aparıcı mexanizmlərindən biridir.

**Yekun**

Tədqiqat aparılmış göstəricilərin hemodinamik parametrlərlə korrelyasiyasına dair variantlar təsvir olunmuşdur. Aşkar edilmiş korreliativ əlaqələrin hemodinamik-neyroplastik realizasiya variantlarının konkret situasiya ilə bağlı qiymətləndirilməsinə cəhd edilmişdir.

Kasimov E.M., Salmanova S.Z., Hajiyeva S.A., Alieva N.Z.\*, Mamedzade A.N.

## CORRELATION FEATURES OF ADRENO-CHOLINERGIC RELATIONSHIPS WITH VIOLATIONS OF GENERAL, CEREBRAL AND INTRAOCULAR HEMODYNAMICS IN CHILDREN WITH CORTICAL VISUAL IMPAIRMENT AT THE STAGES OF RESTORATION OF PRE-, PERINATAL ENCEPHALOPATHY

*National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan  
Children's Neurological Hospital, Baku, Azerbaijan*

**Key words:** *pre-, perinatal encephalopathy, microcirculation*

**SUMMARY**

**Aim** - the article discusses the theoretical data of the adreno-cholinergic regulation of general and local hemodynamics.

**Material and methods**

Early manifestations of pre-, perinatal encephalopathy, recovery period and outcomes were investigated. Along with the clinical picture of pre-, perinatal encephalopathy, the dynamics of visual disorders and transformation mechanisms were investigated. The biochemical and electrophysiological picture of catecholamine excite-dumping syndrome in neonatal and early childhood has been described. Recovery periods of pre-, perinatal encephalopathy, as well as the clinical manifestations of biochemical and pathophysiological mechanisms have been studied.

**Results**

According to the interpretation of the results, the hemodynamic parameters of blood circulation in the OA deteriorated in comparison with the normative.

The results are statistically different from the normative data ( $P < 0.05$ ), which proves the prevalence of cholinergic mechanisms on the retrobulbar blood circulation.

Dispersion analysis of the results of the studies made it possible to establish that the stability of the average dynamic blood pressure is one of the leading mechanisms of stabilization of adaptive homeostatic neuroplasticity of organs and systems.

**Conclusion**

The options for correlation of the investigated parameters with hemodynamic indicators are described. An attempt was made to evaluate the realizations between hemodynamic and neuroplastic options in terms of specific situations.

**Для корреспонденции:**

*Салманова Севиндж Закир кызы, доктор философии по медицине, врач-офтальмолог отдела детской глазной патологии*

*Адрес: AZ1000, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15.*

*Тел.: (99412) 569-91-36, (99412) 569-91-37*

*Email: sevaalieva@mail.ru; administrator@eye.az; www.eye.az*