

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Костенко И.А.¹, Иванов М.Б.², Александрова Т.В.³, Верведа А.Б.², Шульц А.В.², Литвинцев Б.С.², Александров М.В.^{1,2,4}

Критерии обратимости угнетения биоэлектрической активности головного мозга при алкогольной коме: экспериментальное исследование

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191014, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства, 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴ФГБУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования — на экспериментальной модели алкогольной комы определить прогностически значимые критерии обратимости угнетения механизмов генерации БЭА.

Материал и методы. Работа выполнена на 27 нелинейных половозрелых крысах-самцах массой тела 340 ± 40 г, которым перорально дробно вводился 40% раствор этилового спирта в дозе 12,6 г/кг, что соответствовало LD₅₀. Мониторинг ЭЭГ выполнялся до определившегося исхода (от 1 до 54 ч).

Результаты. При благоприятном течении алкогольной комы (11 особей) динамика ЭЭГ включала следующие фазовые состояния: 1) паттерн непрерывной активности с регистрацией интенсивно модулированных по амплитуде всплесков (коэффициент модуляции 10–12, индекс – 25–35%); 2) паттерн дискретной активности (индекс подавления сигнала не более 10%), который регистрировался только в токсикогенную фазу; 3) паттерн пробуждения. При летальном течении церебральной недостаточности (16 особей) в континууме состояний биоэлектрической активности могут быть выделены следующие фазы: 1) слабомодулированная непрерывная активность (коэффициент модуляции менее 5); 2) фрагментарная активность (индекс подавления 20–50%); 3) паттерн «вспышка-подавление»; 4) паттерн периодических разрядов; 5) изоэлектрическое молчание. Для терминальной фазы церебральной недостаточности было характерно наличие комплексов, состоящих из высокоамплитудной волны частотой 1–1,5 Гц, сменяющейся уменьшающимися по амплитуде 3–4 осцилляциями.

Ограничения исследования. При изучении биоэлектрической активности головного мозга 27 нелинейных крыс при экспериментальной терминальной коме обозначены нейрофизиологические критерии необратимого истощения функциональных возможностей нейронов.

Заключение. При остром отравлении этанолом в дозе LD₅₀ прогностически благоприятным ЭЭГ-признаком является амплитудная модуляция непрерывной активности, что отражает сохранность синхронизирующих таламокортикальных взаимодействий. В токсикогенную фазу отравления может регистрироваться паттерн дискретной активности (индекс подавления до 10%), что отражает депримирующее действие этанола, а не распад механизмов биоэлектротрогенеза.

Ключевые слова: острое отравление; алкогольная кома; церебральная недостаточность; биоэлектрическая активность головного мозга; электроэнцефалография

Соблюдение этических стандартов. Экспериментальное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Для цитирования: Костенко И.А., Иванов М.Б., Александрова Т.В., Верведа А.Б., Шульц А.В., Литвинцев Б.С., Александров М.В. Критерии обратимости угнетения биоэлектрической активности головного мозга при алкогольной коме: экспериментальное исследование. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(2): 94–101. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-2-94-101>

Для корреспонденции: Костенко Ирина Александровна, заведующая кабинетом нейрочислительных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, 191014, Санкт-Петербург. E-mail: mdoktor@yandex.ru

Участие авторов: Костенко И.А. – дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; Иванов М.Б., Литвинцев Б.С. – редактирование текста; Александрова Т.В. – концепция исследования, обработка материала; Верведа А.Б. – дизайн исследования, редактирование; Шульц А.В. – сбор материала; Александров М.В. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста, редактирование. *Все соавторы* – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 06.10.2021 / Принята в печать: 21.03.2022 / Опубликована: 30.04.2022

Kostenko I.A.¹, Ivanov M.B.², Alexandrova T.V.³, Verveda A.B.², Shults A.V.², Litvincev B.S.², Alexandrov M.V.^{1,2,4}

Criteria of reversibility of suppression of bioelectric activity of the brain in alcoholic coma: experimental study

¹Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, 191014, Russian Federation;²Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation;³St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Janelidze, Saint Petersburg, 192242, Russian Federation;⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

The aim. The aim of the study is to determine prognostically significant criteria for the reversibility of the suppression of the generation of bioelectrical activity using an experimental model of alcoholic coma.

Materials and methods. The work was performed on 27 nonlinear sexually mature rats weighing 340 ± 40 g, which received a 40% solution of ethyl alcohol by the oral route in fractional doses of 12.6 g/kg, which corresponded to LD_{50} . EEG monitoring was performed until there was a definite effect (from 1 to 54 hours).

Results. In a favorable outcome of alcoholic coma (11 rats), the EEG results contained the following phase states: 1) a pattern of continuous activity with registration of flashes with intense modulation amplitudes (modulation coefficient 10–12, index 25–35%); 2) a pattern of discrete activity (signal suppression index does not exceed 10%), which was recorded only in the toxicogenic phase; 3) a pattern of awakening. In the lethal outcome of cerebral insufficiency (16 rats), there were the following states of bioelectric activity: 1) weakly modulated continuous activity (modulation coefficient is less than 5); 2) fragmented activity (suppression index is 20–50%); 3) “flash-suppression” pattern; 4) a pattern of periodic discharges; 5) isoelectric silence. The terminal phase of cerebral insufficiency was characterized by the presence of high-amplitude waves with a frequency of 1–1.5 Hz, alternating with 3–4 oscillations decreasing in amplitude.

Conclusion. In a case of acute poisoning with ethanol at a dose of LD_{50} , the prognostically favorable EEG sign is the amplitude modulation of continuous activity, which reflects the preservation of synchronizing thalamocortical interactions. In the toxicogenic phase of the poisoning, a pattern of discrete activity can be recorded (modulation index is up to 10%), which reflects the suppressive effect of ethanol rather than the decay of the bioelectrogenesis mechanisms.

Keywords: acute poisoning; alcoholic coma; cerebral insufficiency; bioelectrical activity of the brain; electroencephalography

Compliance with ethical standards. The experimental study was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution “NMIC named after V.A. Almazov” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

For citation: Kostenko I.A., Ivanov M.B., Alexandrova T.V., Verveda A.B., Shults A.V., Litvincev B.S., Alexandrov M.V. Criteria of reversibility of suppression of bioelectric activity of the brain in alcoholic coma: experimental study. *Toxikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(2): 94–101. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-2-94-101> (In Russian)

For correspondence: Kostenko Irina Aleksandrovna, Head of the Office of Neurocognitive Research, Polenov Russian Research Neurosurgical Institute (branch of the Almazov National Research Medical Center) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 191014, Russian Federation. E-mail: mdoktor@yandex.ru

Information about the authors:

Kostenko I.A., <https://orcid.org/0000-0002-9527-8309>Ivanov M.B., <https://orcid.org/0000-0002-5006-7567>Aleksandrova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-6745-665X>Verveda A.B., <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>Shults A.V., <https://orcid.org/0000-0002-9809-0678>Litvintsev B.S., <https://orcid.org/0000-0001-6364-2391>Aleksandrov M.V., <https://orcid.org/0000-0002-9935-3249>

Author contribution: Kostenko I.A. – the design of the study, the collection and processing of the material, statistical analysis, writing a text; Ivanov M.B., Litvincev B.S. – editing; Alexandrova T.V. – the concept, processing of the material; Verveda A.B. – design of the study; Shults A.V. – the collection of the material; Alexandrov M.V. – the concept and design of the study, processing of the material, writing a text, editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Введение

Манифестный период тяжёлой интоксикации этанолом характеризуется наличием синдромов выключения сознания вплоть до комы, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, а также других нарушений. В современной патофизиологии нервной системы описываемый комплекс синдромов и состояний, в основе которых лежит срыв механизмов регуляции психических, соматических и вегетативных функций, описывается понятием острая церебральная недостаточность (ОЦН). В основе ОЦН лежит сочетание типовых патологических процессов, возникающих в нервной системе в результате сверхпорогового воздействия повреждающих факторов. Одним из типовых патологических процессов при ОЦН является дезинтеграция механизмов генерации биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга.

При тяжёлых отравлениях этанолом в токсикогенную фазу происходит дозозависимое угнетение спонтанной БЭА головного мозга, которое может достигать уровня периодических паттернов по типу «вспышка-ослабление», «вспышка-подавление». Одно из первых описаний периодического паттерна было дано уже в 1936 г. в работе Derbyshire и соавт. (1936) при действии общих анестетиков [1].

Однако активный поиск критериев обратимости угнетения БЭА по-прежнему продолжается. Это во многом обусловлено тем фактом, что в условиях скудности клинической симптоматики при синдромах выключения сознания регистрация БЭА остаётся одним из немногих методов, позволяющих оценить тяжесть дисфункции центральной нервной системы (ЦНС) и степень истощения резервов нервной регуляции. Тем не менее, только факт регистрации периодических паттернов на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при тяжёлых отравлениях веществами депримирующего действия, в том числе и этанолом, не позволяет инвариантно спрогнозировать исход [2–4]. Вероятно прогностической значимостью могут обладать количественные характеристики, описывающие степень дезинтеграции суммарной БЭА. Подтверждение данной гипотезы возможно путём ретроспективного анализа паттернов ЭЭГ, регистрируемых при разных исходах экспериментальной алкогольной комы.

Цель исследования — на экспериментальной модели алкогольной комы определить прогностически значимые критерии обратимости угнетения механизмов генерации БЭА.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «НКЦТ им. академика С.Н. Голикова» ФМБА России (Санкт-Петербург). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами, утверждёнными санитарным врачом РФ от 29.08.2014 г. № 51, а также правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.).

Работа выполнена на 27 нелинейных половозрелых крысах-самцах массой тела 340 ± 40 г. Для моделирования алкогольной комы крысам перорально дробно вводился 40% раствор этилового спирта в дозе 12,6 г/кг, что соответствовало среднесмертельной дозе (LD_{50}). Для регистрации ЭЭГ устанавливались игольчатые скальповые электроды над лобными (Fs, Fd) и теменно-затылочными отделами (Os, Od) головного мозга с обеих сторон. Регистрация и анализ ЭЭГ выполнялись в биполярном продольном монтаже: Fs–Os, Fd–Od. Полоса пропускания 5–30 Гц. Мониторинг ЭЭГ проводился непрерывно до определившегося исхода от 1 до 54 ч.

Для контроля за деятельностью сердца непрерывно регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ). Игольчатые электроды размещались на передних лапах. Полоса пропускания 0,5–15 Гц. ЭКГ оценивалась визуально-логически.

Регистрация БЭА осуществлялась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-201» (ООО «Мицар», Россия). Рассчитывались следующие амплитудно-частотные параметры ЭЭГ:

- амплитуда — средняя амплитуда сигнала, измеренная «от пика до пика» (A, мкВ);
- коэффициент модуляции — среднее значение отношений максимальной (A_i) и минимальной (a_i) амплитуды сигнала в модулированных по амплитуде фрагментах, регистрируемых за эпоху анализа (A_i/a_i);
- индекс — относительная (%) длительность регистрируемого феномена за выбранную эпоху анализа;
- индекс модуляции — относительная (%) длительность модулированной по амплитуде активности за эпоху анализа 2 мин;
- индекс подавления — относительная (%) длительность эпизодов депрессии (10 мкВ) за эпоху анализа 2 мин.

При визуально-логическом анализе ЭЭГ выделяли следующие варианты активности:

1) непрерывный паттерн — активность среднего или высокого уровня амплитуды без пароксизмальных эпизодов депрессии сигнала;

2) периодическая активность – возникновение на фоне непрерывной активности эпизодов пароксизмальной депрессии сигнала амплитудой менее 10 мкВ при индексе депрессии не более 50%;

3) паттерн по типу «вспышка-подавление» – чередование эпох активности и эпизодов депрессии сигнала амплитудой менее 10 мкВ при относительной длительности эпизодов выше 50%;

4) паттерн периодических разрядов – регистрация двух-трехфазных осцилляций на фоне глубокой депрессии сигнала (менее 10 мкВ);

5) изоэлектрическое молчание – регистрируемая непрерывно в течении более, чем 15 мин, депрессия сигнала до уровня 2–5 мкВ.

Выбранная систематизация паттернов ЭЭГ соответствует классификации, принятой для аналитического описания ЭЭГ, регистрируемых у больных в критическом состоянии при глубокой церебральной недостаточности [5, 6]. Учитывая особенности амплитудно-частотных параметров БЭА головного мозга крыс, была адаптирована амплитудная шкала для оценки тяжести нарушений биоэлектrogenеза.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica 10 for Windows. Достоверность различий эмпирического и теоретического (равномерного) распределения признаков в сравниваемых группах оценивали по критерию согласия χ^2 Пирсона с поправкой Йетца. Для оценки достоверности изменений оцениваемых параметров был применён критерий Манна–Уитни. Данные представлены в формате среднее \pm стандартное отклонение.

Для моделирования тяжёлой степени алкогольной интоксикации было использовано введение этанола в средней летальной дозе (LD_{50}), поскольку такая доза представляет собой наиболее точную количественную характеристику токсичности вещества с минимальным значением доверительного интервала и несомненным оцениваемым эффектом [7].

В течении 10–15 мин после окончания дробного введения этанола крысы занимали боковое положение, на интенсивные болевые стимулы не реагировали, зрачковые, роговичные и глоточные рефлексы утрачивались. По глубине угнетения ЦНС развивавшееся у животных состояние было эквивалентно глубокой коме. В зависимости от исхода лабораторные животные были разделены на 2 группы: 1-я – погибшие крысы ($n = 16$); 2-я – выжившие крысы ($n = 11$)

Смерть наступала в период от 60 мин до 22 ч на фоне явных признаков глубокой церебральной, сердечно-сосудистой и дыхательной недо-

статочности. Гибель лабораторного животного констатировалась в момент асистолии на ЭКГ.

С момента принятия бокового положения и до определившегося исхода в обеих группах лабораторных животных выполнялся мониторинг ЭЭГ. Регистрируемые в динамике изменения ЭЭГ могут быть условно разделены на устойчивые фазовые состояния, отличающиеся по характеру регистрируемой активности. Поскольку у погибших животных церебральная недостаточность достигала терминальной стадии, для данной группы может быть описан полный континуум наблюдавшихся фазовых состояний: непрерывная активность – периодическая активность – паттерн по типу «вспышка-подавление» – периодические разряды – изоэлектрическое молчание.

Во 2-й группе животных с благоприятным исходом регистрировались паттерны непрерывной активности и в некоторых наблюдениях – периодические паттерны. Ни у одного из выживших животных паттерны по типу «вспышка-подавление» и паттерны периодических разрядов не регистрировались.

Первичные изменения ЭЭГ при алкогольной коме характеризовались «замедлением» активности: регистрировалась медленно волновая полиморфная активность среднего или низкого уровня амплитуды. Такое состояние описывалось как паттерн непрерывной активности. Анализ амплитудно-частотных параметров ЭЭГ при регистрации паттерна непрерывной активности выявил различия между группами. Во всех случаях с благоприятным исходом паттерн непрерывной активности характеризовался наличием всплеск амплитудно-модулированной активности: генерировались «веретена» с постепенным увеличением и последующее уменьшение амплитуды сигнала [8]. Длительность такого «веретена» составляла 1,5–3 с. Более наглядно феномен амплитудной модуляции выявляется при компрессии ЭЭГ за счёт уменьшения скорости развёртки до 7,5 см/с (рис. 1).

Описываемый феномен генерации амплитудно-модулированных «веретен» принципиально отличается от периодического паттерна по типу «вспышка-ослабление» [9]. Паттерн непрерывной активности с «веретенами» представлял собой непрерывную активность среднего или низкого уровня амплитуды, на фоне которой спонтанно возникали «веретена», превосходящие фоновую активность в 5–10 раз. Паттерн по типу «вспышка-подавление» характеризуется возникновением на фоне непрерывной активности пароксизмальных эпизодов снижения амплитуды сигнала более, чем в 2 раза.

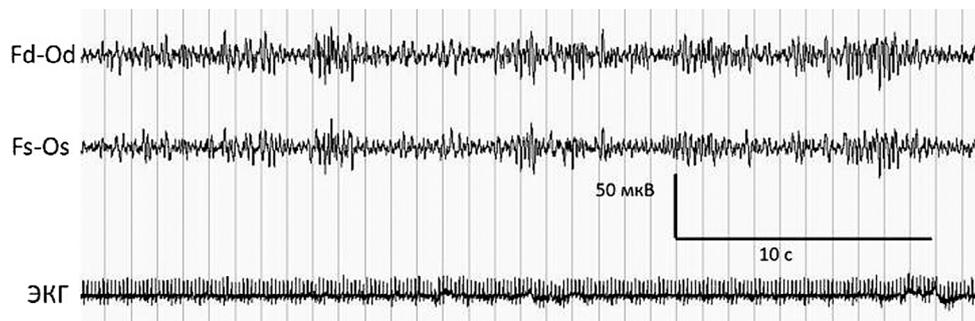


Рис. 1. Паттерн непрерывной ЭЭГ с выраженной амплитудной модуляцией: благоприятный исход экспериментальной алкогольной комы.

Fig. 1. A continuous EEG pattern with pronounced amplitude modulation: a favorable outcome of an experimental alcoholic coma.

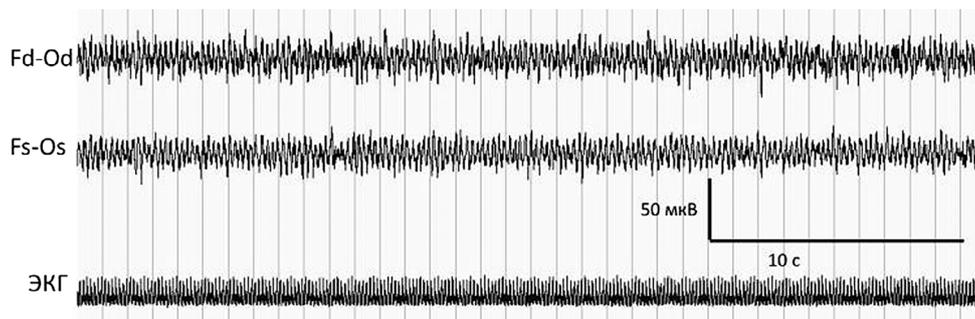


Рис. 2. Паттерн непрерывной «машинобразной» тета-активности на ЭЭГ, модуляция амплитуды зубца R на ЭКГ: неблагоприятное течение экспериментальной алкогольной комы, летальный исход через 6 ч после введения этанола в дозе LD₅₀.

Fig. 2. A pattern of continuous “machine-like” theta activity on the EEG, modulation of the R wave amplitude on the ECG: an unfavorable course of an experimental alcoholic coma, a lethal outcome 6 hours after the administration of ethanol at a dose of LD₅₀.

При алкогольной коме, закончившейся летально, амплитудная модуляция наблюдалась в половине случаев (табл. 1). В остальных наблюдениях непрерывная активность была слабо модулирована, периодически приобретая «машинобразный» характер, при этом амплитудная модуляция зубцов R на ЭКГ могла сохраняться (рис. 2), что убедительно свидетельствовало о

сохранности церебро-кардиальных отношений, поскольку модуляция амплитуды зубца R отражает тонические влияния продолговатого мозга на проводящую систему миокарда. Анализ показал, что амплитудная модуляция, как правило, отсутствовала при относительно быстром течении алкогольной комы: у таких животных гибель наступала в первые 1–2 ч. При относительно длительном течении (10–18 ч) алкогольной комы модуляция в большинстве случаев наблюдалась. Полученное распределение частоты регистрации феномена амплитудной модуляции достоверно отличается от теоретического равномерного при сравнении групп с разными исходами и внутри группы летальных исходов при сравнении подгрупп с разными сроками гибели животных. Сравнение распределения в группе выживших животных и в подгруппе животных, погибших в поздние сроки, не выявило статистически значимых различий.

Регистрируемый при непрерывном паттерне ЭЭГ феномен амплитудной модуляции различался по своим параметрам в зависимости от тяжести церебральной недостаточности и последующего ее исхода (табл. 2). При благоприятном течении алкогольной комы модулированная по амплитуде активность занимала 25–35% от общего времени

Таблица 1 / Table 1

Частота регистрации амплитудной модуляции ЭЭГ при экспериментальной алкогольной коме (количество наблюдений)

EEG amplitude modulation registration frequency in experimental alcoholic coma (number of observations)

Группа животных	Амплитудная модуляция		Достоверность различий (χ^2)
	+	-	
1-я – Летальный исход			
ранняя гибель (менее 3 ч)	2	7	$p = 0,01$ (15,429)
отставленная гибель (более 3 ч)	6	1	$p = 0,04$ (4,063)
2-я – Благоприятный исход	11	0	$p = 0,2$ (1,664)

Таблица 2 / Table 2

Амплитудно-частотные параметры ЭЭГ при экспериментальной алкогольной коме
Amplitude-frequency parameters of the EEG in experimental alcoholic coma

Паттерн ЭЭГ	Параметры активности	Исход комы		Достоверность различий, <i>p</i>
		летальный, <i>n</i> = 11	благоприятный, <i>n</i> = 16	
Непрерывная активность	Индекс модуляции, %	13,3 ± 8,6	28,5 ± 5,4	< 0,05
	Ai/ai, отн. ед.	3,13 ± 1,42	7,8 ± 3,3	< 0,05
	Длительность веретена, с	3,21 ± 1,3	2,1 ± 0,6	> 0,05
Периодическая активность	Индекс модуляции, %	1,8 ± 0,9	6,5 ± 2,3	< 0,05
	Индекс подавления, %	35,5 ± 17,8	6,7 ± 1,5	< 0,05

регистрации непрерывного паттерна. Перепад амплитуд в веретене (коэффициент модуляции) достигал 10–12-кратного уровня. В то же время при летальном течении ОЦН модуляция наблюдалась редко (индекс не превышал 20%) и была редуцирована (коэффициент модуляции менее 5).

Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что амплитудная модуляция ЭЭГ не может рассматриваться как прогностический критерий благоприятного исхода. Тем не менее, регистрация данного феномена при ОЦН может выступать критерием достаточно высоких резервов механизмов биоэлектrogenеза и, возможно, косвенно отражать устойчивость мозга к токсическому и гипоксическому воздействию.

При относительно длительном течении ОЦН фаза непрерывной активности на ЭЭГ, как правило, сменялась фазой генерации периодической активности. Формально в ЭЭГ критических состояний периодическая активность описывается как паттерн, представленный эпохами непрерывной активности, на фоне которых возникают пароксизмальные эпизоды грубой депрессии сигнала до 10–20 мкВ [10, 6]. Анализ полученных результатов показал, что паттерны периодической активности могут быть разделены на два вида в зависимости от индекса подавления. Как правило, первоначально эпизоды депрессии были кратковременны и выглядели как «паузы», длительностью менее 0,5 с, реже – до 0,7 с. Поскольку в классической ЭЭГ в расчёт берётся каждая скомпрометированная секунда в выбранной эпохе анализа, суммарный индекс «пауз» активности достигает 5–10%. Паттерн, сформированный непрерывной активностью, прерывающейся спонтанными «паузами», при индексе депрессии не выше 10%, может быть описан как паттерн дискретной активности. Паттерн дискретной активности с течением времени сменяется состоянием, которое может быть описано как фрагментарная активность: чередование эпох непрерыв-

ной активности и эпизодов депрессии сигнала длительностью 0,5–1–2 с индексом 10–50%. При увеличении индекса депрессии формировался типичный паттерн «вспышка-подавление»: регистрация эпизодов депрессии сигнала индексом более 50%.

При благоприятном течении алкогольной комы паттерны периодически регистрировались только в период до 2 ч с момента введения этанола, то есть на высоте токсикогенной фазы. Паттерны периодической активности характеризовались, во-первых, очень низким индексом подавления (не более 5–10%), во-вторых, генерацией амплитудно-модулированных вспышек (см. табл. 2) [2]. В целом для фазы генерации периодической активности при благоприятных исходах была характерна ундуляция состояний на ЭЭГ: наблюдался спонтанный переход между непрерывной активностью, и дискретной активностью. Поскольку длительность эпизодов депрессии сигнала не превышала 10% от общей длительности фазы периодической активности, следовательно, наличие паттернов по типу «вспышка-подавление» не констатировалось. Пробуждение характеризовалось наличием непрерывной, как правило, ритмизированной активности тета-диапазона частот.

При неблагоприятном течении алкогольной комы в первые 2 ч с момента введения этанола регистрировались паттерны не только дискретной, но и фрагментарной активности. Наблюдалась ундулирующая смена паттернов периодической и непрерывной активности. Такое состояние длилось более 3–4 ч и в дальнейшем сменялось устойчивой фазой генерации паттерна по типу «вспышка-подавление». Полученные результаты подтверждают доминирующее в нейрофизиологии критических состояний положение о том, что паттерн по типу «вспышка-подавление» формируется при грубой деструкции механизмов генерации БЭА и, следовательно, отражает терминальную церебральную недостаточность.

Наличие фазы угнетения БЭА до уровня «вспышка-подавление» во всех наблюдениях свидетельствовало о необратимости угнетения механизмов генерации БЭА. Последующий распад процессов биоэлектrogenеза проявлялся паттернами периодических разрядов. Этому периоду могла предшествовать трансформация морфологии вспышек в паттерне «вспышка-подавление»: в 8 наблюдениях регистрировались высокоамплитудные волны частотой 1–1,5 Гц, вслед за которыми следовали затухающие по амплитуде 2–3–4 осцилляции, которые, как считается, отражают реполяризационные сдвиги в коре [11]. При регистрации непрерывной в течении более 15 мин изолинии на ЭЭГ констатировалась смерть коры головного мозга лабораторных животных.

Заключение

При ОЦН, вызванной тяжёлым отравлением этанолом, происходило угнетение механизмов генерации БЭА головного мозга, а при неблагоприятном течении – необратимый распад данных механизмов. Континуум изменений суммарной ЭЭГ представлял собой смену фазовых состояний: непрерывная медленно волновая активность, периодическая активность разного индекса, паттерн по типу «вспышка-подавление», периодические разряды, полное изоэлектрическое молчание. Полученные результаты показали, что регистрируемые паттерны имеют разный прогностический вес. Регистрация паттернов по типу «вспышка-подавление» и периодических разрядов очевидно отражает полное исчерпание механизмов генерации БЭА. Однако для остальных видов активности прогностическая валидность зависит от нескольких параметров. Наличие устойчивой непрерывной активности не является достаточным признаком для прогнозирования благоприятного исхода ОЦН. Необходимыми для прогноза условиями выступают уровень амплитуды активности и наличие амплитудной модуляции. Регистрация модулированного сигнала рассматривается как электрофизиологический коррелят синхронизации активности таламических и корковых генераторов БЭА. Веретенообразная, пусть даже «медленная» активность в условиях тяжелой интоксикации этанолом, свидетельствует о сохранности физиологического взаимодействия нейронных констелляций на разных уровнях ЦНС [8, 12–14].

В современной нейрофизиологии критических состояний спорным вопросом остаётся прогностичность периодических паттернов с индексом подавления до 50% [6, 3]. Полученные результаты показали, что при моделировании алкогольной

комы фаза периодической активности не является однородной по степени нарушения механизмов биоэлектrogenеза. Не прибегая к большому насилию над фактами, можно выделить два состояния, каждое из которых имеет свое отражение в паттернах генерируемой активности: дискретная активность, которая характеризуется наличием спорадических «пауз», и фрагментарная активность, при которой эпизоды подавления могут занимать до 30–40–50% общего времени регистрации.

Данное разделение отражает прогностическое значение регистрируемого паттерна. При регистрации паттерна фрагментарной активности случаи благоприятного исхода в работе не наблюдались. Прогностичность дискретной активности зависела от времени, прошедшего с момента поступления этанола в организм. Наличие кратковременных «пауз» на ЭЭГ в токсикогенную фазу отравления, вероятно, отражало глубокое подавление механизмов генерации БЭА, но вероятность восстановления функциональной активности ЦНС при этом сохранялась. В относительно поздний период течения алкогольной комы эпизоды подавления сигнала на ЭЭГ были в большей степени отражением процессов распада биоэлектrogenеза, поскольку в этот период этанол уже не содержится в организме в столь высокой концентрации, которая способна вызывать депрессию на ЭЭГ.

Таким образом, для оценки прогностической значимости паттернов периодической активности на ЭЭГ при тяжёлых интоксикациях веществами депримирующего действия следует одновременно учитывать индекс подавления сигнала и время, прошедшее с момента отравления.

Полученные результаты показали, что паттерн по типу «вспышка-подавление» является облигатным признаком распада механизмов генерации БЭА. Считается, что в основе генерации периодического разряда на фоне глубокой супрессии лежит полное разобщение таламокортикальных связей, при которой таламические пейсмекеры не способны формировать ритмическую активность коры [15].

Выводы:

1. Изменения ЭЭГ при остром отравлении этанолом в дозе LD_{50} характеризуются последовательной сменой фаз, отражающих разные по тяжести нарушения механизмов генерации биоэлектрической активности головного мозга.

2. При регистрации непрерывной биоэлектрической активности прогностически благоприятно

ятым критерием является генерация интенсивно модулированной по амплитуде (коэффициент модуляции не ниже 5) активности высокого индекса (не менее 25%).

3. Прогностическая значимость паттерна дискретной активности (индекс подавления менее 10%) зависит от фазы острого отравления. В токсикогенную фазу дискретная активность

обусловлена глубоким подавлением, а в соматогенную – распадом механизмов биоэлектrogenеза.

4. Регистрация в составе паттерна «вспышка-подавление» комплекса из медленной волны сверхнизкой частоты (1–1,5 Гц) и затухающих осцилляций отражает терминальную стадию распада механизмов генерации биоэлектрической активности.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 2, 6, 8, 9, 12—15 см. в References)

- Сумский Л.И., Березина И.Ю., Михайлов А.Ю. и др. Амплитудно-частотные характеристики вспышки в феномене «вспышка-подавление» у пациентов в бессознательном состоянии. *Московская медицина*. 2019; (4): 86-7.
- Костенко И.А., Костенко И.А., Александров М.В., Чёрный, В.С. Механизмы формирования паттернов подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов. *Вестник токсикологии*. 2020; 3(167): 35-43. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-3>
- Александров М.В., Костенко И.А., Архипова Н.Б., Башарин В.А. и др. Подавление биоэлектрической активности головного мозга при общей анестезии: зависимость «доза-эффект». *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 4(64): 79-85.
- Софронов Г.А., Александров М.В., Головки А.И. и др. *Экстремальная токсикология*. Под ред. Г.А. Софронова, М.В. Александрова. СПб.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; 67-81.
- Александров М.В. Электроэнцефалографический мониторинг в отделении реанимации и интенсивной терапии. В кн.: *Электроэнцефалография*. Под ред. М.В. Александрова, Л.Б. Иванова, С.А. Лытаева и др. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020; 197-216.
- Зенков Л.Р., Ронкин М.А. *Функциональная диагностика нервных болезней*. М.: МЕД пресс-информ, 2004.

REFERENCES

- Derbyshire A.J., Rempel B., Forbes A. et al. The effects of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. *Physiology*. 1936; 577-96. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1936.116.3.577>
- Cuiping Xu., Tao Yu., Xiaohua Zhang et al. Focal burst suppression on intraoperative electrocorticography does not affect the surgical outcome in patients with temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020; 193. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105785>
- Sumskii L.I., Berezina I.Yu., Mikhailov A.Yu. et al. Amplitude-frequency characteristics of burst in appearance "burst-suppression" in unconscious patients. *Moskovskaya medicina*. 2019; (4): 86-7. (in Russian)
- Kostenko I.A., Aleksandrov M.V., Chernyi V.S. Mechanisms of formation of brain bioelectrical activity suppression patterns under adverse effects caused by neurotoxicants. *Vestnik Toksikologii*. 2020; 3(167): 35-43. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-3> (in Russian)
- Aleksandrov M.V., Kostenko I.A., Arhipova N.B., Basharin V.A. et al. Suppression of brain electrical activity in general anesthesia: the dose-effect relationship. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2018; 4(64): 79-85. (in Russian)
- Hirsch J., Fong M., Leitinger M., LaRoche S.M., Gaspard N. et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 version. *J. Clin. Neurophysiol.* 2021; 38: 1-29.
- Sofronov G.A. *Extreme toxicology [E'kstrema'naya toksikologiya]*. G.A. Sofronov, M.V. Aleksandrov, A.I. Golovko et al. Saint-Petersburg: GEOTAR-Media. 2021; 67-81. (In Russian)
- Mölle M., Bergmann T., Marshall L. et al. Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *SLEEP*. 2011; 34(10): 1411-21. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1290>
- Montupil J., Defresne A., Bonhomme V. The Raw and Processed Electroencephalogram as a Monitoring and Diagnostic Tool. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019. 33: 3-10. <https://doi.org/10.1053/j.vjca.2019.03.038>
- Aleksandrov M.V. Electroencephalographic monitoring in intensive care unit. In: *Electroencephalography [Elektroencefalografiya]*. Ed. M.V. Aleksandrov, L.B. Ivanov, S.A. Lytaev et al. Saint-Petersburg: Speclit. 2020; 197-216. (In Russian)
- Zenkov L.R., Ronkin M.A. *Functional diagnostic of nervous diseases [Funktsional'naya diagnostika nervny'x boleznej]*. Moscow: MED press-inform. 2004. (in Russian)
- Steriade M., Amzica F., Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1994; 90: 1-16. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90108-2)
- Haumesser J., Kühn J., Güttler Ch. et al. Acute In Vivo Electrophysiological Recordings of Local Field Potentials and Multi-unit Activity from the Hyperdirect Pathway in Anesthetized Rats. *Journal of Visualized Experiments*. 2017; 124: 1-8.
- Huotari A.-M., Koskinen M., Suominen K. et al. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. *British Journal of Anaesthesia*. 2004; 92 (1): 18-24. <https://doi.org/10.1093/bja/ae022>
- Japaridze N., Muthuraman M., Reinicke Ch. et al. Neuronal Networks during Burst Suppression as Revealed by Source Analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10(4): 1-18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123807>

ОБ АВТОРАХ:

Костенко Ирина Александровна (Kostenko Irina Aleksandrovna), заведующая кабинетом нейрокогнитивных исследований ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова») Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, mdoktor@yandex.ru

Иванов Максим Борисович (Ivanov Maksim Borisovich), доктор медицинских наук, директор ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», г. Санкт-Петербург, Россия

Александрова Татьяна Викторовна (Aleksandrova Tatiana Viktorovna), кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинической нейрофизиологии ФГБУ «НИИ СП имени И.И. Джанелидзе», г. Санкт-Петербург, Россия

Верведа Алексей Борисович (Verveda Aleksey Borisovich), кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией лекарственной токсикологии ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия

Шульц Алена Викторовна (Shults Alena Viktorovna), младший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия

Литвинцев Борис Сергеевич (Litvintsev Boris Sergeevich), доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия

Александров Михаил Всеволодович (Aleksandrov Mikhail Vsevolodovich), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова» ФМБА России; заведующий отделением клинической нейрофизиологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова») Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия