

УДК 616.895.1—085

Л. С. Ушеренко, В. Н. Синицкий

ВЛИЯНИЕ УГЛЕКИСЛОГО ЛИТИЯ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА, СОСУДИСТО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ ТОНУС И ОБМЕН БИОГЕННЫХ АМИНОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

В последние годы многими исследователями было подтверждено антиманиакальное и профилактическое (при циркулярном психозе) действие солей лития, впервые описанное еще Кейдом [14], Бааструпом и Ску [13]. Особенно ценным является возможность использования в клинике солей лития в профилактике приступов маниакально-депрессивного психоза (МДП). Механизмы терапевтического и, особенно, профилактического действия солей лития изучены еще недостаточно, хотя уже известно, что литий, несмотря на элементарность химического строения, оказывает многостороннее действие на функции центральной нервной системы и сомато-вегетативных процессов. Регулярный прием солей лития больными в период ремиссии МДП приводит к прекращению очередных приступов заболевания, нормализации психического состояния. Этот факт, очевидно, показывает, что соли лития влияют непосредственно на патогенетический механизм МДП.

Проведенные нами ранее экспериментальные исследования подтверждают это допущение. Например, введение хлористого лития животным [9] показало, что наиболее чувствительными к введению лития являются лимбические и гипоталамические образования — структуры, которым придается особое значение в интеграции аффективных реакций в норме и патологии. Лимбико-гипоталамические структуры, как известно, играют важную роль в процессах саморегуляции организма. Вот почему нормализацию функций организма больных, например экскрецию катехоламинов [10] при применении солей лития, следует также считать результатом его центрального действия.

Для понимания терапевтического механизма действия солей лития, которые вызывают нормализацию сдвигов на разных уровнях системы саморегуляции организма у больных МДП, важно изучить его действие на здоровых людях. Сравнение этих данных у здоровых и больных людей должно, по нашему мнению, в будущем раскрыть некоторые существенные стороны терапевтического действия солей лития.

Мы изучали влияние углекислого лития на функции здорового организма. Для этого у здоровых людей исследовали действие углекислого лития на биоэлектрическую активность головного мозга, сосудистый и вегетативный тонус, обмен биогенных аминов (катехоламинов и серотонина). Регистрировали также все изменения в самочувствии исследуемых.

Методика исследований

Обследовано 10 женщин-добровольцев в возрасте 22—35 лет. У всех испытуемых производили монополярную и биполярную регистрацию биоэлектрической активности головного мозга. Отведение биопотенциалов осуществляли по схеме Джаспера [20]. Регистрировали биоэлектрическую активность лобных, височных, теменных и затылочных отделов коры мозга до и через 1, 2 и 3 ч после однократного перорального приема 1,5 г

углекислого лития. Оценку электроэнцефалограмм осуществляли по результатам визуального анализа по Донде [15]. Доминирующим считали ритм, который занимает 75—100% кривой ЭЭГ, субдоминирующим — 50—75%, смешанным — 25—50%, слабо выраженным — 0—25%.

Классификацию ЭЭГ производили по Жирмунской [4]. Параллельно с ЭЭГ исследовали частоту пульса, артериальное давление, периферические сосуды и функциональное состояние вегетативной нервной системы (по данным пробы Даньини — Ашнера и кожно-гальванического рефлекса). При этом регистрировали: нормальный ритм глазосердечного рефлекса при замедлении частоты пульса на 6—10 ударов в минуту; ваготонический тип — при замедлении частоты пульса выше 10 ударов в минуту и симпатикотонический тип, когда пульс остается без изменений или учащается [3].

Кроме того, исследовали изменения кожно-гальванического рефлекса в пробах с глубоким входом—выходом или при решении однотипных арифметических задач на умножение [12]. Обследуемые во время эксперимента находились под постоянным наблюдением, все изменения в их самочувствии регистрировались.

Экскрецию КА — адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и их предшественника — ДОФА исследовали в одной порции мочи флуориметрическим методом [5]; экскрецию ванилминдальной кислоты (ВМК) — методом хроматографии [16]; диоксиминдальной кислоты (ДОМК) спектрофотометрическим методом [20]; сумму мета- и норметанефрина (МН+НМН) — спектрофотометрическим методом [24]; концентрацию серотонина (5-ОТ) в крови нингидриновым флуориметрическим методом [26], приспособленным для определения в цельной крови; экскрецию его метаболита — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) — спектрофотометрическим методом [29].

Экскрецию КА после однократного приема углекислого лития исследовали вточной моче в двух порциях: через 3—4 ч после нагрузки (I порция) и в моче, собранной в течение 20 ч (II порция). В аналогичные сроки исследовали порционную мочу без нагрузки (контрольные исследования). Содержание 5-ОТ, А, НА в крови определяли до и через 1,0—1,5 ч после введения лития. Расчет производили в мкг/г креатинина (КА, ДОФА, МН+НМН, ДОМК), мкг/мг креатинина (ВМК, 5-ОИУК), мкг/мл крови (5-ОТ), мкг/л крови (А и НА).

Результаты исследований

Анализ обследования здоровых испытуемых до введения углекислого лития позволил установить у них, согласно классификации Жирмунской [4], три основных типа ЭЭГ: нормальный, десинхронный и гиперсинхронный (табл. 1). Структура нормальной ЭЭГ характеризуется высокой степенью регулярности колебаний биопотенциалов. При этом в общей сумме волн в ЭЭГ, зарегистрированных с областей коры больших полушарий, преобладают волны альфа-диапазона с амплитудой в пределах 35—60 мкВ . Количество волн бета-диапазона умеренное, регистрируется бета-ритм, главным образом в лобных и височных отделах мозга. Десинхронная ЭЭГ характеризуется резким уменьшением количества альфа-волн и снижением их амплитуды до 20—25 мкВ . На кривой ЭЭГ наблюдается значительное увеличение бета-колебаний, временами они протекают в виде регулярного ритма. При гиперсинхронной ЭЭГ у испытуемых отмечается регулярный высокочастотный (90—110 мкВ) альфа-ритм во всех отделах коры больших полушарий.

Уже через 1 ч после однократного перорального приема 1,5 г углекислого лития у здоровых испытуемых регистрируется появление (при их отсутствии в исходной ЭЭГ) альфа-волн в затылочных областях мозга или распространение альфа-ритма по всей коре больших полушарий (табл. 1). Амплитуда альфа-колебаний увеличивается, частота замедляется до 7,5—8,0 мкВ/с . У ряда испытуемых синхронизация альфа-волн происходит на фоне диффузной низкоамплитудной (25—35 мкВ) медленной активности, наиболее четко выраженной в передних отделах (лобно-височных) коры мозга. У некоторых лиц в височно-центральных отделах мозга возникают отдельные билатерально-синхронные тета-волны, острые волны и пикоподобные колебания, иногда достигающие по 80—120 мкВ .

Наблюдаются также изменения вегетативного тонуса. При повышенном вегетативном тонусе (слабой симпатикотонии) отмечается

Таблица 1
Влияние однократного введения углекислого лития на биоэлектрическую активность головного мозга и вегетативно-сосудистый тонус у здоровых испытуемых

Исходные данные					Через 12 ч после однократного перорального приема углекислого лития				
Испытуемая	Тип ЭЭГ	АД	Пульс	Глазо-сердечный рефлекс (замедление «-», учащение «+» пульса)	ЭЭГ	АД	Пульс	Глазо-сердечный рефлекс (замедление «-», учащение «+» пульса)	Самочувствие
М-н	I	$\frac{110}{70}$	72	0	без перемен	$\frac{130}{80}$	84	- 6	сильная сонливость
Ч-я	I	$\frac{130}{80}$	78	-12	группы альфа-волн	$\frac{110}{60}$	72	-6	без изменений
С-о	II	$\frac{120}{80}$	78	-18	синхронизация альфа-ритма, вспышки тета-волн	$\frac{140}{80}$	84	0	без изменений
В-а	I	$\frac{100}{50}$	66	-6	появление альфа-волн	$\frac{110}{60}$	60	0	без изменений
П-ва	II	$\frac{110}{70}$	72	-12	замедление альфа-ритма, вспышки тета-волн в височных отделах	$\frac{100}{70}$	60	0	тошнота
С-а	II	$\frac{110}{70}$	90	-6	синхронизация альфа-ритма, отдельные медленные волны	$\frac{135}{85}$	78	0	без изменений
Г-а	III	$\frac{100}{70}$	60	0	синхронизация альфа-ритма, тета-волн в височных отделах	$\frac{110}{72}$	72	-12	без изменений
Г-ва	III	$\frac{100}{70}$	66	+6	замедление альфа-ритма, вспышки тета-и острых волн в височных отделах	$\frac{100}{55}$	72	-6	без изменений
Ш-о	I	$\frac{150}{100}$	84	-12	появление групп альфа-волн	$\frac{130}{80}$	72	-6	без изменений
Л-о	III	$\frac{100}{50}$	90	-12	гиперсинхронизация альфа-ритма, медленные волны	$\frac{110}{60}$	78	-6	без изменений

Таблица 2
Влияние однократного перорального введения углекислого лития на обмен катехоламинов и серотонина у здоровых испытуемых.

Время исследования	А	НА	ДОФА	ДА	ВМК	МН+НМН	ДОМК	5-ОТ	5-ОИУК	КА крови	
										А	НА
I порция мочи											
До введения лития	3,21±0,35	26,7±3,8	41,1±3,0	487±42	3,81±0,28	745±60	718±48	0,141±0,054	3,57±0,22	0,46±0,045	1,03±0,01
После введения лития	8,58±0,56 $p<0,05$	27,5±4,0 $p>1$	85,4±9,6 $p<0,01$	674±55 $p<0,05$	3,12±0,4 $p>0,1$	907±90 $p>0,1$	928±62 $p<0,05$	0,148±0,08 $p>1$	4,58±0,31 $p<0,05$	0,50±0,056 $p>1$	0,97±0,11 $p>1$
II порция мочи											
До введения лития	3,58±0,4	29,9±3,41	40,0±4,1	363±40,8	2,7±0,018	505±50	480±41	—	3,69±0,28	—	—
После введения лития	4,55±0,31 $p>0,5$	29,6±3,33 $p>1$	47,5±5,8 $p>0,1$	378±52 $p>1$	3,85±0,25 $p<0,01$	678±52 $p>0,05$	642±50 $p<0,05$	—	5,08±0,33 $p<0,05$	—	—

сдвиг к нормотонии, напротив, при сниженном вегетативном тоне наблюдается его повышение до нормотонии и даже слабой симпатикотонии. Изменения сосудистого тонуса (артериальное давление и пульс) слабо выражены. Не наблюдается также заметных сдвигов в самочувствии испытуемых.

Содержание НА в моче и крови (в среднем по группе) остается без существенных изменений, так как у отдельных испытуемых коррелирует с изменением периферического вегетативного тонуса: при повышенном (исходном) уровне вегетативного тонуса содержание НА в крови понижается, а при сниженном — повышается.

Мало изменяя уровень НА в моче и крови у здоровых людей (табл. 2), углекислый литий через 3—4 ч после введения (I порция мочи) увеличивает экскрецию А, ДА, особенно существенно — основного предшественника — ДОФА и активизирует распад КА, повышая выделение их метаболитов — ДОМК (во всей суточной моче — I и II порции), а ВМК — в более поздние сроки (во II порции). Отсутствие существенного изменения содержания 5-ОТ в крови сопровождается стойким повышением уровня его метаболита — 5-ОИУК в моче (I и II порции).

Обсуждение результатов исследований

Проведенные исследования показали, что углекислый литий при однократном пероральном введении здоровым испытуемым в дозе 1,5 г оказывает существенное влияние на биоэлектрическую активность мозга, периферический вегетативный тонус (по данным пробы Ашнера и кожно-гальванического рефлекса) и обмен биогенных аминов (катехоламинов и серотонина).

При электроэнцефалографических исследованиях установлено, что литий изменяет функциональное состояние коры мозга, вызывая синхронизацию альфа-волн и замедление ритмики, а также появление медленных волн большой амплитуды. Учитывая генерализованный характер биоэлектрических изменений в коре мозга, следует полагать, что они возникают в результате воздействия солей лития на ретикулярно-мезодиэнцефальные структуры мозгового ствола.

На вегетативный тонус углекислый литий оказывает «нормализующее» действие — при исходной нормотонии или слабой ваготонии он несколько повышается, при симпатикотонии — снижается. Аналогичным образом изменяется содержание НА в крови. Таким образом, наблюдается корреляция между направленностью изменений периферического вегетативного тонуса и содержания НА в крови.

В отношении обмена КА углекислый литий влияет на процессы распада и синтеза. Повышается интенсивность обменного превращения КА, и, в первую очередь, это относится к увеличению выделения ДОМК (продукта окислительного дезаминирования КА под действием МАО).

По некоторым данным [18], литий увеличивает распад НА под влиянием МАО. Наблюдаемое нами повышение выделения ДОМК может быть объяснено с таких позиций. Литературные сведения [28] об увеличении других метаболитов НА подтверждены и нашими исследованиями, однако оно наблюдалось в более поздние сроки (во II порции мочи). В то же время стимулируется и синтез КА, особенно значительно на уровне образования ДОФА. По данным некоторых авторов [18], повышенная скорость синтеза может представить реакцию по типу отрицательной обратной связи в ответ на ускоренный оборот НА. В конечном итоге содержание НА существенно не изменяется.

Наблюдаемое нами повышение экскреции А может отражать компенсаторную функцию симпато-адреналовой системы, направленную на стимуляцию дыхания мозговой ткани [11]. Не наблюдается существенных изменений в содержании 5-ОТ в крови, хотя уровень его метаболита 5-ОИУК повышается во всей суточной моче (I и II порциях). На увеличение содержания 5-ОИУК в моче после введения солей лития указывают и некоторые другие исследователи [23], объясняя этот факт усилением синтеза 5-ОТ.

Отмеченные изменения в биоэлектрической активности мозга, судистого и вегетативного тонуса, содержания КА в крови у здоровых людей наблюдаются через 1,5—2 ч после введения углекислого лития, т. е. тогда, когда его концентрация в крови максимальна [8]. Изменение метаболитов КА в разные сроки после введения лития (I и II порции мочи) следует объяснить влиянием лития на различные стороны обмена КА: распада, потребления, высвобождения и т. д.

Ранее нами было показано [10], что длительный пероральный прием углекислого лития для профилактики приступов МДП, сохраняя у больных состояние ремиссии, оказывает нормализующее влияние на экскрецию НА и А в моче, что достигается стимуляцией синтеза ДА и особенно ДОФА, несмотря на повышение при этом распада КА (увеличение экскреции ДОМК и ВМК). Эти сдвиги наиболее выражены у больных с оптимальной концентрацией (0,8—1,2 мэкв) лития в крови, что, возможно, связано с физико-химическими свойствами иона лития. Не связываясь в плазме крови с белками, он проходит из кровяного русла в ткани, и при этом, по-видимому, создается равновесие его концентраций в сыворотке и клетках. Постоянная и устойчивая концентрация лития в сыворотке сопровождается умеренной полиурией и полидипсией [22].

Таким образом, изменения в обмене катехоламинов у здоровых людей при однократном приеме лития, в основном, сходны с наблюдаемыми у больных МДП в периоде ремиссии на фоне постоянного и длительного приема лития с профилактической целью.

Литература

1. Вартанян М. Е. Применение солей лития для лечения состояния возбуждения у психически больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1962. — 16 с.
2. Гарднер Ф. О профилактике литием. — Ж. невропатол. и психиатрии, 1975, 9, с. 1409—1413.
3. Горев В. П. Электродермография в эксперименте. — К., 1968. — 46 с.
4. Жирмунская Е. А. Биоэлектрическая активность здорового и больного человека. — Клиническая нейрофизиология, Л., 1972, с. 224—266.
5. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. З. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в одной порции суточной мочи. — Методы исследования гормонов и медиаторов. М., 1965, с. 25—30.
6. Михайленко И. Н., Нуллер Ю. Л. Профилактическое применение углекислого лития при маниакально-депрессивном психозе. — Ж. невропатол. и психиатрии, 1971, № 5, с. 752—757.
7. Олейник А. В., Ушеренко Л. С. Влияние солей лития на обмен катехоламинов при маниакально-депрессивном психозе. — Материалы 6 Всес. съезда невропатол. и психиатров. М., 1975, т. 1, с. 347—349.
8. Симиц С. О физиологических и биохимических механизмах действия солей лития на нервную систему. — Ж. невропатол. и психиатрии, 1970, № 7, с. 1091—1098.
9. Сеницкий В. М., Ушеренко Л. С. До механизма центральной дії літію. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1975, 21, № 4, с. 446—453.
10. Ушеренко Л. С. Экскреция катехоламинов в динамике маниакально-депрессивного психоза (МДП) и при лечении психотропными средствами. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — К., 1971. — 25 с.
11. Шаталова А. А., Руницкая А. Г. Содержание адреналина и норадреналина у больных ишемическим инсультом. — Ж. невропатол. и психиатрии, 1967, № 1, с. 25—29.

12. Четвериков А. С. Заболевания вегетативной нервной системы.— М., 1968,— 189 с.
13. Baastrup B. J., Schou M. Lithium as a prophylactic agent.— Arch. gen. Psychiatr., 1968, 16, p. 162—172.
14. Cade J. F. Lithium salts in the treatment of psychiatric excitement.— Med. J. Aust., 1949, 36, p. 349—352.
15. Donde M. EEG terminology and semantics.— Clin. Neurophysiol., 1961, 13, p. 612—618.
16. Dresse A. Study of the 3-methoxy-4 hydroxymandelic acid in the urine.— Pharmac. Belgique, 1961, 16, N 5—6, p. 217—221.
17. Fieve R. R. The lithium clinic: a new model for the delivery of psychiatric services.— Amer. J. Psychiatr., 1975, 132, N 10, p. 1018—1022.
18. Greenspan K., Aronoff M. S., Bogdanski D. F. Effect of lithium carbonate on turnover and metabolism of norepinephrine in the rat brain—correlation to grating behavioral effects.— Pharmacology, 1970, N 3, p. 129—136.
19. Greff W. Lithium-prophylaxe.— Med. Welt., 1976, 27, N 11, p. 517—522.
20. Jasper H. H. The ten electrode system of the international federation.— EEG clin. Neurophysiol., 1958, 10, N 2, p. 371—379.
21. Miyake H., Yoshida H., Imaizumi P. Method of study of the dihydroxymandelic acid in the human urine.— Jap. J. Pharmac., 1962, N 12, p. 79—86.
22. Olesen O. V., Schou M., Thomsen K. Administration of lithium to rats by different routes.— Neurophysiology, 1976, N 2—3, p. 134—138.
23. Perez-Cruet J., Taglamonte A., Taglamonte P., Gessa G. L. Lithium effect on the serotonin synthesis.— J. Pharm. exp. Therap., 1971, 178, p. 325—330.
24. Pisano J. Study of the summary excretion of the methanephine and normethanephine in the human urine.— Clin. Neurophysiol., 1960, 5, p. 406—411.
25. Schildkraut J. J., Schanbarg S. M., Kopin S. J. The effects of lithium ion on H³-norepinephrine metabolism in brain.— Life Sci., 1966, 5, p. 1479—1483.
26. Snyder S., Axelrod J., Zweig M. A. A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin.— Biochem. Pharmacol., 1965, 14, p. 831—837.
27. Stallone F., Shelley E., Mendlewicz J., Fieve D. R. The use of lithium in affective disorders.— Amer. J. Psychiatr., 1973, 130, 9, p. 1006—1010.
28. Stern P. N., Fieve R., Neff N., Costa F. The effect of lithium on the turnover of brain and heart catecholamines.— Pharmacologist, 1967, 9, p. 210—216.
29. Udenfriend S., Weissbach H., Syrdysma A. Methods of study of the 3-methoxy-5-hydroxy indolic acid in the urine.— Science, 1956, 123, p. 669—675.

Отдел патологии высшей нервной деятельности
Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
3.XI 1977 г.

L. S. Usherenko, V. N. Sinitsky

EFFECT OF LITHIUM CARBONATE ON BRAIN BIOELECTICAL
ACTIVITY, VASCULAR-VEGETATIVE TONE AND METABOLISM
OF BIOGENIC AMINES IN HEALTHY PEOPLE

Summary

A single peroral administration of lithium carbonate in a dose of 1.5 g to healthy people inhibits the brain bioelectrical processes, normalizes the peripheral vegetative one and the content of catecholamines (adrenaline and noradrenaline) in blood, changes slightly the content of noradrenaline in urine, activates processes of its synthesis and decomposition. Inconsiderable shifts in the content of serotonin in blood are accompanied by an increase in excretion of its metabolite, 5-oxyindolyl acetic acid, in urine. The direction of changes in the catecholamines metabolism is similar to that observed under conditions of the lithium long-term application to prevent the maniac-depressive psychosis attacks. The data obtained may indicate to one of the mechanisms of the lithium preventive action.

Department of Higher Nervous Activity Pathology,
A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy
of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev