

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра физиологии человека и животных

**НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРИКРОВАТНЫЙ МОНИТОРИНГ НАРУШЕНИЯ
ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА В
УСЛОВИЯХ АНЕСТЕЗИИ РАЗЛИЧНОЙ ГЛУБИНЫ И ТИПА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 4 курса 421 группы
Направления подготовки бакалавриата 06.03.01 Биология
Биологического факультета

Реута Эдуарда Михайловича

Научный руководитель:

доцент, док.биол. наук _____ О. В. Семячкина-Глушковская
(подпись, дата)

Зав. кафедрой:

доцент, док.биол. наук _____ О. В. Семячкина-Глушковская
(подпись, дата)

Саратов 2026

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Гематоэнцефалический барьер представляет собой сложную структуру, которая выполняет важные функции в поддержании гомеостаза центральной нервной системы. Он образован эндотелиальными клетками, которые плотно соединены между собой, что препятствует свободному проникновению веществ из кровотока в мозг. Гематоэнцефалический барьер защищает мозг от потенциально вредных веществ, таких как токсины и патогены, а также регулирует транспорт необходимых для функционирования нейронов молекул, таких как глюкоза и аминокислоты. Однако, несмотря на свою защитную роль, гематоэнцефалического барьера может подвергаться повреждениям, что приводит к различным неврологическим расстройствам и может быть особенно актуально в условиях анестезии.

Актуальность данной работы обусловлена растущим интересом к изучению проницаемости гематоэнцефалического барьера в контексте анестезии, особенно с учетом увеличения числа операций, в которых существует риск повреждения гематоэнцефалического барьера и развития нейровоспалительных процессов. Анестезия, как известно, может оказывать влияние на функциональное состояние гематоэнцефалического барьера, и понимание этих механизмов имеет важное значение для обеспечения безопасности анестезии и минимизации возможных осложнений. В связи с этим, исследование неинвазивных методов мониторинга проницаемости гематоэнцефалического барьера становится особенно актуальным, так как традиционные инвазивные методы могут быть сопряжены с дополнительными рисками в ходе операции.

Целью работы является анализ неинвазивного исследования мониторинга гематоэнцефалического барьера в условиях анестезии различной глубины.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучение влияния ингаляционной и инъекционной анестезии на активность головного мозга при помощи метода Уэлча;

2. Изучение влияния ингаляционной и инъекционной анестезии на активность головного мозга при помощи метода расширенного флуктуационного анализа.

Структура и объём работы. Выпускная квалификационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованных источников и содержит 11 рисунков. Общий объем работы составляет 42 страницы. Количество использованных литературных источников составило 34.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение. Гематоэнцефалический барьер представляет собой сложную структуру, которая выполняет важные функции в поддержании гомеостаза центральной нервной системы. Он образован эндотелиальными клетками, которые плотно соединены между собой, что препятствует свободному проникновению веществ из кровотока в мозг.

1 Обзор литературы

В первой главе проанализированы строение и функции гематоэнцефалического барьера. Рассмотрено влияние анестезии на проницаемость гематоэнцефалического барьера. Освещены методы оценки состояния гематоэнцефалического барьера: инвазивные и неинвазивные подходы. Проанализированы электроэнцефалограммы как метод мониторинга состояния мозга при анестезии. Описан **детрендовый** флуктуационный анализ (DFA) и его расширенная версия (EDFA) в исследовании долгосрочных корреляций ЭЭГ. Рассмотрено клиническое значение мониторинга ГЭБ при анестезии и перспективы развития методов.

2 Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Wistar (2-месячного возраста) в соответствии с Руководством по уходу за лабораторными животными и их использованию, опубликованным

Национальными институтами здравоохранения США (Публикация NIH № 85-23, пересмотренная в 1996 году) и протоколами, утвержденными Институциональным наблюдательным советом Саратовского государственного университета (Протокол 9, 26 июня 2022 года). Животных содержали при температуре 25 ± 2 °C, влажности 55% и цикле свет–темнота 12:12 часов. Корм и воду давали в неограниченном количестве. Крыс забирали из вивария в Пущино (Россия) за неделю до начала экспериментов, чтобы обеспечить акклиматизацию к жилому помещению. Эксперименты проводились на двух группах животных: инъекционная анестезия золетилем/ксилазином (100 мг/кг/10 мг/кг, VirbacSanteAnimale, Франция/НИТАФАРМ, Россия, соответственно) и ингаляционная анестезия 1% изофлураном со скоростью 1 л/мин N₂O/O₂-70:30, (DexaMedica, США); n = 7 в каждой группе. План экспериментов включал запись ЭЭГ в течение 30-35 мин без анестезии; затем в течение следующих 30-40 мин регистрировали ЭЭГ у тех же животных, которые получали анестезию в дозе, рекомендованной для операции.

3 Результаты исследования

3.1 Изучение влияния ингаляционной и инъекционной анестезии на активность головного мозга при помощи метода Уэлча

На первом этапе исследования для оценки влияния анестезии разного вида (инъекционная с помощью Золетила/Ксиланита и ингаляционная с помощью Изуфлурана) на состояние крыс в динамике использовался анализ средних мощностей ЭЭГ в разных диапазонах частот спектров Уэлча в скользящем окне шириной 250 секунд со смещением в 50 секунд. Экспериментальные реализации разбивались на окна по 60 секунд с шагом 30 секунд. Для уменьшения утечек применялось оконное преобразование Ханна, после чего усреднялись периодограммы методом Даньелла с использованием скользящего окна шириной 0.38 Гц.

Изменения спектральной плотности мощности были наиболее выражены в дельта-диапазоне для обоих типов анестезии. Для инъекционной анестезии наблюдалось резкое повышение мощности в дельта-диапазоне, затем снижение до нуля. Для записей с инъекционной анестезией, характерно смещение максимума мощности, сразу после инъекции в дельта-диапазон, а затем и в низкочастотный диапазон (0.25-1 Гц), с последующим плавным снижением мощности до конца записи, т.е. до смерти животного.

Для изучения изменения спектральных характеристик во времени были оценены средние значения мощности ЭЭГ в четырех рассматриваемых полосах частот

При ингаляционной анестезии поддержание высокой мощности дельта-диапазона было короче.

Анализ показывает, что наиболее выраженные изменения спектральной плотности мощности при воздействии анестетика наблюдаются в дельта-диапазоне для обоих типов анестезии для обоих регистрируемых каналов по каждому из животных.

В среднем, по ансамблю записей с инъекционной анестезией, после начала воздействия анестетика наблюдается резкое повышение мощности в этом диапазоне частот, которое со временем падает до нулевых значений к моменту смерти животного.

Для записей с ингаляционной анестезией характерна меньшая продолжительность стадии поддержания высокой средней мощности в дельта-диапазоне по сравнению с продолжительностью наблюдения высоких значений мощности для группы животных с Золетилом/Ксиланитом. Для записей с инъекционной анестезией характерно достаточно резкое снижение мощности после окончания воздействия анестетика.

Изменение спектральной плотности мощности при воздействии анестетиков обоих типов наиболее выражено в дельта-диапазоне. Причиной этого предположительно является влияния анестетика на центры автономной

регуляции, проекция активности которых на ЭЭГ наблюдается в этом частотном диапазоне.

3.2 Изучение влияния ингаляционной и инъекционной анестезии на активность головного мозга при помощи метода расширенного флуктуационного анализа

На втором этапе исследования для анализа экспериментальных данных ЭЭГ применялся метод расширенного флуктуационного анализа. Результаты демонстрируют, что оба варианта анестезии приводят к значительным изменениям показателей скейлинга ($p < 0.01$). В первом случае наблюдаются четко выраженные скачкообразные увеличения показателей скейлинга при подаче наркоза в норме. Увеличение дозы наркоза приводило к дальнейшему росту показателей.

Во втором случае также наблюдалось значительное увеличение показателей для легкой стадии анестезии, сменяющееся резким спадом значений α и β в случае летальной дозы наркоза.

Приведены данные расчетов показателя скейлинга α для всех животных для случая медикаментозной анестезии. Отметим, что в данном случае состояния до и после подачи наркоза достоверно диагностируются в 6 из 7 экспериментах при анализе ЭЭГ в первом канале, и во всех 7 экспериментах при обработке экспериментальных данных, записанных со второго канала, подтверждая эффективность метода DFA (детрендовый флуктуационный анализ) для диагностики структурных изменений физиологических систем по экспериментальным данным.

Таким образом, рассмотрение области далекодействующих корреляций является информативным вариантом решения задачи диагностики эффектов анестезии.

Это подтверждает эффективность метода DFA (детрендовый флуктуационный анализ) для диагностики изменений в физиологических системах при анестезии.

Аналогичные исследования для случая ингаляционной анестезии продемонстрировали менее выраженные изменения скейлинговых показателей расширенного флуктуационного анализа. Это связано с более длительными переходными процессами, в течение которых характеристики скейлинга существенно варьировались, приводя к большим значениям разброса вычисляемых величин до завершения переходного процесса. Следствием этого явилось перекрытие диапазонов изменения α до и после подачи наркоза. Согласно рисунку 10, достоверные различия вычисленных характеристик выявлены примерно в половине экспериментов (3 животных из 7 для сигналов ЭЭГ, регистрируемых в первом канале записи, 4 животных из 7 – для второго канала регистрации ЭЭГ).

Данные результаты можно улучшить путем более тщательного выбора диапазона времени, в течение которого проводится анализ сигналов ЭЭГ, сочетая автоматическую обработку экспериментальных данных с визуальным контролем зависимостей. Это дает возможность снизить разбросы вычисляемых величин для тех животных, где смена физиологического состояния происходит не в виде ступенчатой зависимости со скачкообразным изменением показателя скейлинга, а более сложным образом, например, с первоначальным ростом α , сменяющимся снижением показателя скейлинга до завершения наркоза, введенного в норму. Если это выполнить, то достоверно диагностировать смену физиологического состояния можно для 5 животных из 7, что несколько хуже по сравнению с медикаментозной анестезией. Результаты приведены для случая одинаковых условий анализа экспериментальных данных для двух вариантов анестезии.

Аналогичные исследования были проведены для показателя скейлинга β расширенного метода флуктуационного анализа – метода EDFA(расширенный детрендовый флуктуационный анализ). Как показано в ранее проводившихся работах в рамках данного проекта, этот показатель является чувствительным к изменению характеристик нестационарности (в

частности, когда изменения затрагивают низкочастотные составляющие сигнала, интерпретируемые как тренд). Соответственно, изменения β могут превосходить вариации величины α , и учет двух этих характеристик является информативным вариантом диагностики смены режима динамики. В рассматриваемой задаче для полученных экспериментальных данных расчеты показателя скейлинга β не привели к улучшению диагностики перехода между состояниями до и после введения наркоза в норме.

Достоверная диагностика изменения состояния по записям электрической активности головного мозга была проведена в 6 из 7 экспериментах (первый канал регистрации) и в 5 из 7 экспериментов (второй канал регистрации). При этом следует отметить, что последний результат также можно улучшить, совмещая автоматическую обработку ЭЭГ с визуальным контролем изменения показателя скейлинга β во времени. Это позволяет получить ту же статистику, что и для первого канала регистрации (6 из 7 животных).

Таким образом, проведенные исследования подтвердили эффективность использования метода флуктуационного анализа для решения задач диагностики изменения динамики электрической активности головного мозга при анестезии различной стадии. Это можно объяснить существенными изменениями при анестезии медленно-волновой динамики ЭЭГ, учитывая, что флуктуационный анализ, в первую очередь, и предназначен для изучения эффектов далекодействующих корреляций, то есть медленных процессов в функционировании физиологических систем. Показатели скейлинга α и β являются независимыми характеристиками структуры сигнала, отражающими, соответственно, корреляционные свойства и степень выраженности неоднородности процесса. Несмотря на то, что в данном примере они обеспечивают сопоставимые результаты с точки зрения статистики, их одновременное использование представляется целесообразным для решения диагностических задач в случае

незначительных изменений, когда учет двух характеристик позволяет выявить смену состояния более надежно, чем выбор лишь одного диагностического маркера.

ВЫВОДЫ

1. При помощи анализа данных методом Уэлча было выявлено, что для записей с ингаляционной анестезией характерна меньшая продолжительность стадии поддержания высокой средней мощности в дельта-диапазоне по сравнению с продолжительностью наблюдения высоких значений мощности для группы животных с инъекционной анестезией, для которых характерно достаточно резкое снижение мощности после окончания воздействия анестетика. Изменение спектральной плотности мощности при воздействии анестетиков обоих типов наиболее выражено в дельта-диапазоне. Причиной этого предположительно является влияния анестетика на центры автономной регуляции, проекция активности которых на ЭЭГ наблюдается в этом частотном диапазоне.

2. Проведенный анализ при помощи метода флуктуациипоказал существенные изменения при анестезии медленно-волновой динамики ЭЭГ, учитывая, что флуктуационный анализ, в первую очередь, и предназначен для изучения эффектов дальнедействующих корреляций, то есть медленных процессов в функционировании физиологических систем. Показатели скейлинга α и β являются независимыми характеристиками структуры сигнала, отражающими, соответственно, корреляционные свойства и степень выраженности неоднородности процесса. Несмотря на то, что в данном примере они обеспечивают сопоставимые результаты с точки зрения статистики, их одновременное использование представляется целесообразным для решения диагностических задач в случае незначительных изменений, когда учет двух характеристик позволяет выявить смену состояния более надежно, чем выбор лишь одного диагностического маркера.