

УДК 612.8:614.7

## **ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГНИТИВНЫХ ПОТЕЦИАЛОВ МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СВИНЦА, КАДМИЯ И ЦИНКА В ОРГАНИЗМЕ 12-13-ТИЛЕТНИХ ДЕТЕЙ**

*Евстафьева Е.В., Евстафьева И.А., Репинская Е.В.*

Нейротоксическое действие свинца и кадмия хорошо известно по данным экспериментальных и эпидемиологических исследований [1 – 4]. Сведения, подтверждающие их значимость для функционального состояния центральной нервной системы в условиях фоновой экспозиции, получены при обследовании 15-ти летних подростков и 18-ти летних и юношей [5 – 6]. Под такой экспозицией подразумевается действие относительно низких доз загрязнителей в обычных (натурных) условиях существования, однако в условиях глобального и локального загрязнения урбанизированной среды, концентрации тяжелых металлов при этом все же существенно выше природных. В таких условиях наиболее чувствительными к нейротропному действию тяжелых металлов могут быть дети на возрастном этапе активного развития мозга и формирования его познавательных функций. К такой возрастной группе следует отнести 12-13-летних детей, у которых мощные эндокринные перестройки способствуют нестабильности параметров ЭЭГ и вызванных потенциалов (ВП) при организации произвольного внимания, что отражает снижение адаптационных возможностей детского организма [7].

В то же время эти токсичные металлы имеют своих физиологических антагонистов среди основных биофильных элементов. К их числу относится цинк, который противодействует центральным и периферическим дисфункциям, вызванным действием свинца на рабочих в условиях профессиональной экспозиции. [8]. Он также может опосредованно влиять на мозговые функции через метаболизм токсичных и основных элементов [9].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение характеристик когнитивных потенциалов 12-тилетних школьников в зависимости от уровня свинца, кадмия и цинка в организме. Были поставлены следующие задачи: зарегистрировать вызванные и связанные с событиями потенциалы 12-13-тилетних школьников; определить уровень свинца, кадмия и цинка в физиологически стабильных тканях (волосах); определить наличие и характер корреляционных связей характеристик когнитивных потенциалов и уровня исследуемых металлов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Были обследованы 30 12-13-летних школьников обоего пола (15 мальчиков и 15 девочек), правши, проживающие и обучающиеся в Железнодорожном районе г.Симферополя, где имеет место интенсивное транспортное движение.

Связанные с событием ЭЭГ-потенциалы (ССП) отводили монополярно, с расположением электродов по системе «10-20». Локализация электродов была следующей: 1) С3 – левый центральный; 2) С4 – правый центральный; 3) два объединенных референтных электрода над сосцевидной костью черепа (позади уха); 4) заземляющий электрод на запястье левой руки.

Для регистрации ССП были подвергнуты модификации два канала ЭЭГ-16S, что обеспечило постоянную времени 10 с и верхнюю границу полосы пропускания 30 Гц. Частота оцифровки сигнала составляла 100 с<sup>-1</sup>. Для регистрации ССП в задаче на определение времени простой сенсомоторной реакции с предупреждением использовали программу, обеспечивающую автоматизированное предъявление пар звуковых стимулов (предупреждающего и императивного) с требованием реализации моторной реакции (нажатие на кнопку правой рукой) с максимально возможной скоростью после второго стимула в паре; общий вид ССП представлен на рис. 1.

Испытуемый располагался в удобном кресле в затемненной экранированной камере. Табло, на которое выводился сигнал обратной связи от компьютера, представляло собой светодиодную матрицу размером 5 x 5 см, находящуюся на одном уровне с глазами испытуемого на расстоянии 1,5 м. Для минимизации артефактов, связанных с движениями глаз, испытуемый должен был фиксировать взгляд на находящемся в центре табло включенном светодиоде. Контактная кнопка находилась в правой руке.

Испытуемый должен был как можно быстрее реагировать на предъявляемые стимулы. Звуковые сигналы, на которые реагировал испытуемый, подавали через динамики, размещенные внутри камеры; интервал между подачей пар сигналов варьировался экспериментатором случайным образом в пределах 5-15 с. В качестве первого (предупреждающего) стимула использовали тональную посылку длительностью 100 мс с частотой заполнения 2000 Гц. Второй (императивный) стимул представлял собой посылку с частотой 1000 Гц. Он предъявлялся через 2 с после предупредительного стимула и прекращался испытуемым путем нажатия на кнопку. Вероятность предъявления императивного сигнала составляла 0,7.

Об успешности выполнения задачи испытуемый узнавал из сигналов обратной связи, предъявляемых на светодиодном табло. Сигнал обратной связи (длительность 1 с) включался через 1 с после подачи императивного сигнала. Сигнал в виде вертикальной черты соответствовал времени реакции (ВР) меньше 180 мс, т.е. успешному выполнению задачи. Сигнал в виде горизонтальной черты указывал на более продолжительное время реакции.

Анализировали следующие компоненты ВП, связанных с восприятием звукового предупредительного сигнала: P1, N1, P2, N1-P2 (вертекс-потенциал), N2 рассматриваемые как среднелатентные компоненты акустических ВП. Кроме того анализировали УНВ, отражающую процессы психической концентрации и подготовки поведенческого акта, и волну P300, которая связана с восприятием

## ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГНИТИВНЫХ ПОТЕЦИАЛОВ МОЗГА

визуального сигнала обратной связи, позволяющего оценить результат выполнения задания.

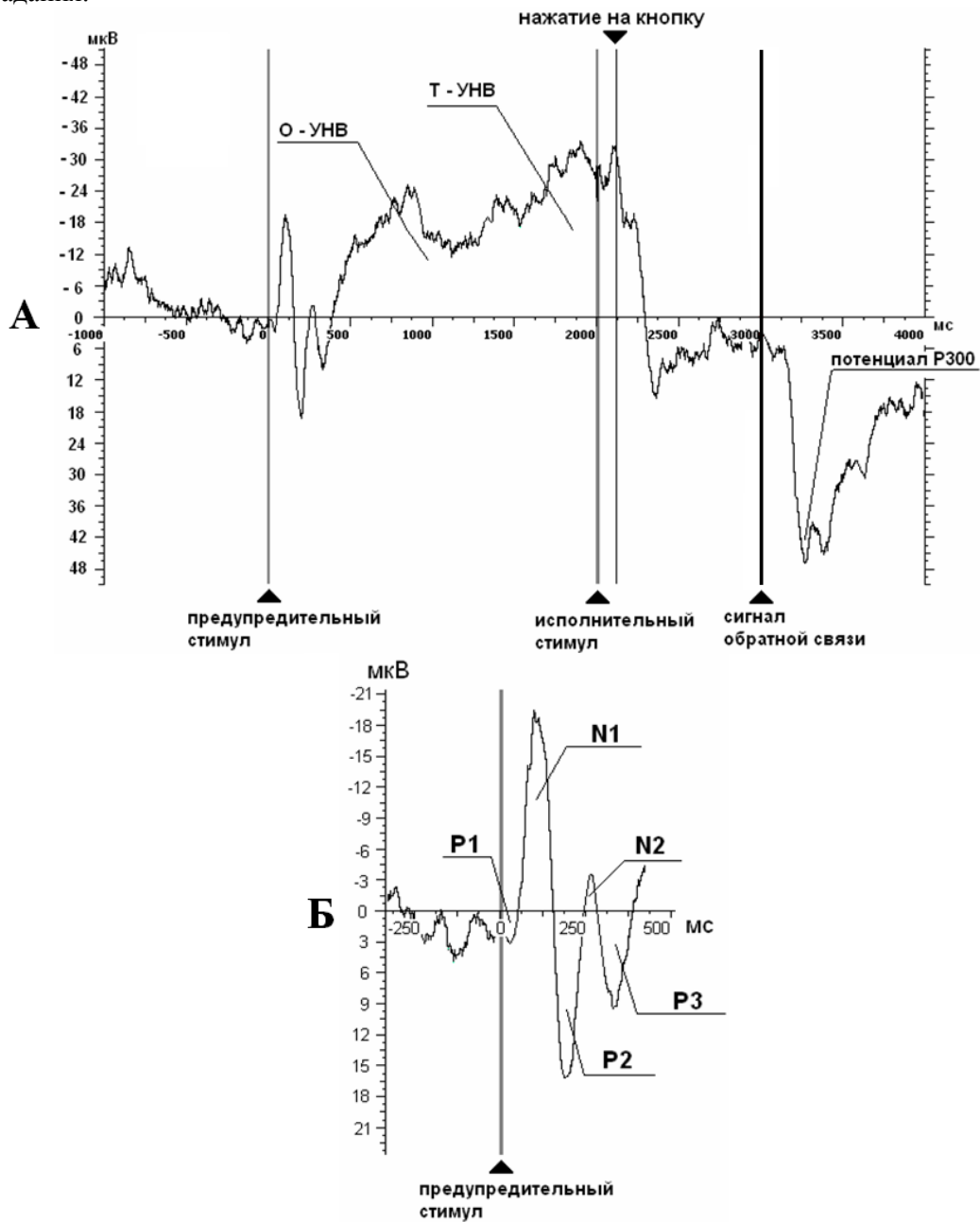


Рис. 1. Общий вид связанных с событием (А) вызванных (Б) потенциалов у испытуемого К.

Для УНВ определяли среднюю амплитуду (в интервале – от 0 до 2000 мс), ее начальную (О-УНВ, в интервале от момента предъявления предупредительного стимула 0 – 600 мс) и терминальную (Т-УНВ, 600 – 2000 мс) части. Для вызванных потенциалов и компонента Р300 определяли амплитуду и латентный период соответствующего пика в рисунке потенциала (рис. 1).

Содержание свинца, кадмия и цинка в волосах определяли рентгено-флуоресцентным методом в лаборатории ВИРИА при институте Медицины труда, г. Киев. Статистическую обработку результатов производили посредством непараметрического корреляционного анализа по Спирмену.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Амплитуды и латентные периоды зарегистрированных вызванных и связанных с событиями потенциалов у всей группы в целом и отдельно у мальчиков и девочек представлены в табл.1. Из приведенных данных следует, что при существующей высокой вариабельности показателей не отмечается достоверных различий. В то же время обращает внимание некоторая закономерность в отличиях величин характеристик регистрируемых потенциалов у мальчиков и девочек. Так, у девочек амплитуда Р1 была ниже, а у мальчиков выше среднего значения в обоих отведениях, а амплитуда Р3, N1 и N2 наоборот, выше у девочек. Латентный период всех потенциалов, за исключением Р3 был ниже у девочек.

**Таблица 1.**  
**Амплитуды (А) и латентные периоды (ЛП) вызванных и связанных с событиями потенциалов у 12-тилетних мальчиков и девочек ( $\bar{x} \pm S \bar{x}$ )**

Характеристики ВП и ССП	Вся группа		Девочки		Мальчики	
	С3	С4	С3	С4	С3	С4
А Р1	5,42± 0,90	5,44±1,10	4,55± 0,92	4,05± 0,81	6,16±0,97*	6,64±1,02*
ЛП Р1	73,8± 3,31	70,6±3,81	73,5±3,61	65,7± 2,88	74,0±4,02	74,8±3,98
А N1	-11,4± 1,44	-11,0±1,59	-12,4± 1,54	-12,2± 1,77	-10,5±2,93	-10,0±3,10
ЛП N1	140,3± 3,44	139,9±3,5	134,3± 2,422	134,2± 3,41	145,5± 4,84*	144,9± 4,70
А Р2	6,00± 1,59	5,14± 2,04	6,40 ± 2,86	4,09± 2,83	5,65± 2,98	6,04±3,61
ЛП Р2	215,9± 3,17	214,9± 3,79	210,2± 3,69	213,4 ± 4,06	220,8± 4,25	216,3± 4,82
N1-P2	17,4±1,44	16,2± 1,46	18,8± 2,68	16,3± 2,45	16,1± 2,81	16,1± 3,03
А N2	-3,07±1,65	-2,68±1,92	-3,75± 3,00	-3,58± 2,88	-2,47± 2,95	-1,91± 3,44
ЛП N2	292,5± 6,94	293,6± 7,53	288,9± 5,39	287,1± 6,05	295,6± 6,57	299,3± 6,55
А Р3	28,4±2,99	27,4±2,74	30,2± 4,09	28,5 ±3,9	26,8±3, 94	26,35±3,78
ЛП Р3	399,8±27,43	410,0±23,05	402,9±12,24	409,2± 12,0	397,1±12,01	410,7±11,2

Примечание: \* - достоверность различий между мальчиками и девочками при  $p < 0,05$ .

## ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГНИТИВНЫХ ПОТЕЦИАЛОВ МОЗГА

Содержание токсичных элементов находилось в пределах условной физиологической нормы, однако в отдельных случаях наблюдалось превышение верхней ее границы приблизительно в 1,5 раза. Более существенные отклонения от условной нормы наблюдали для эссенциального цинка, в отношении которого во всей группе в целом имело место среднее значение более низкое, чем нижняя граница условной нормы. Иными словами, имело место цинкдефицитное состояние. Дефицит цинка выявлен нами ранее и у других возрастных категорий [6, 10].

Что касается содержания элементов у мальчиков и девочек, то существенных различий не обнаружено

**Таблица 2.**  
**Концентрация элементов в волосах школьников (мкг/г) ( $\bar{x} \pm S \bar{x}$ )**

Элементы	Группы			Условная норма
	Вся группа	Мальчики	Девочки	
Zn	113,2±4,30	115,1±4,72	110,8±7,84	115-250
Pb	1,51±0,25	1,58±0,17	1,44±0,46	0-5
Cd	0,04±0,001	0,05±0,01	0,03±0,007	0-2,7

Для определения физиологической значимости данных металлов при их содержании на уровне обнаруженных концентраций был выполнен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.

**Таблица 3.**  
**Корреляционная связь характеристик ВП и ССП с концентрацией металлов в волосах ( $\bar{x} \pm S \bar{x}$ )**

Показатели	Pb	Cd	Zn
P1 амплитуда справа		0,31*	
P1 латентный период (справа)		0,31*	
P2 латентный период (слева)	0,46***	0,46***	
P2 латентный период(справа)	0,42**	0,30*	
P3 амплитуда слева		-0,33*	
P3 амплитуда справа		-0,39**	
P3 латентный период слева		-0,52***	-0,44**
N1 латентный период (справа)	0,37**		
УНВ- Т слева	-0,36*	-0,33*	
УНВ амплитуда слева		-0,31*	
УНВ- И слева		-0,33*	

Примечание: "+" или "-" означают существование прямой или обратной корреляции при вероятности: "+" (" -") – 92-94 %, "++" (" -") – 95-97 %; "+++" (" -") – 98-99 %; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Прежде всего, обращает внимание наибольшее количество корреляционных связей как амплитуд, так и латентных периодов потенциалов с уровнем кадмия

притом, что его концентрация в волосах всех членов группы находилась в пределах условной нормы. Это особенно интересно в связи с тем, что считается, что гемато-энцефалический барьер не пропускает кадмий в мозговую ткань, а нейротоксические эффекты кадмия реализуются через изменение метаболизма цинка [11]. Для свинца также обнаружены достоверные или приближающиеся к ним связи, однако за исключением УНВ, только для латентных периодов P2 и N1. Корреляцию между латентными периодами слуховых потенциалов N1 и P3 другие авторы наблюдали у рабочих, профессионально подвергавшихся воздействию свинца [12].

Оба токсичных металла обнаружили положительную корреляционную связь с ЛП P1 при обоих отведениях и отрицательную связь с Т УНВ. Подобный характер корреляционных связей позволяет говорить об увеличении латентного периода потенциала готовности с увеличением концентрации токсичных свинца и кадмия. УНВ связана с подготовкой и реализацией целенаправленных движений.

Считают, что параметры P3 являются индикатором когнитивной зрелости мозга: чем более зрел мозг, тем больше амплитуда и меньше латентный период [13 – 14]. В отношении кадмия интерпретировать полученную негативную корреляцию и с амплитудой, и с латентными периодом этого потенциала, представляется затруднительным.

Что касается цинка, то, несмотря на тотально пониженное содержание этого элемента у детей, обнаружена единственная корреляционная связь ЛП P3, в то время как известна его существенная роль в синаптической передаче и других нервных процессах [9, 15] и показано влияние дефицита диетарного цинка на гомеостаз в мозге и, в частности, нарушение способности к обучению [16]. В контексте полученных результатов негативная корреляция цинка с ЛП P3 может быть понята следующим образом: чем меньше содержание цинка в организме, тем больше ЛП, а следовательно менее «зрел» мозг, что согласуется с имеющимися данными о влиянии дефицита цинка на развитие мозга [9].

Эти результаты, по всей видимости, свидетельствуют в пользу необходимости дальнейшего накопления и систематизации данных натуральных исследований для экологического нормирования и определения на их основе экологических нормативов.

## **ВЫВОДЫ**

1. В условиях среднего города среднее содержание токсичных металлов (Pb и Cd) в волосах 12-тилетних детей находилось в пределах условной нормы, с некоторым превышением свинца в отдельных случаях, однако имел место практически тотальный дефицит цинка.

2. Характеристики когнитивных потенциалов в наибольшей степени коррелировали с уровнем кадмия (10 параметров), затем свинца (4 параметра) и только в одном случае выявлена корреляционная связь латентного периода P3 с цинком.

3. Характерно наличие прямой корреляционной связи ЛП P2 с содержанием Pb и Cd при весьма высоком уровне доверительной вероятности.

4. Общей характеристикой эффекта этих металлов явилась также обратная корреляция между их содержанием и амплитудой терминальной УНВ. В одном случае (ЛП РЗ при отведении в левом полушарии) наблюдался синергизм в действии Cd и Zn.

#### Список литературы

1. Woijsik A., Burek G., Dudek M. Behavioral effects in mice to the prolonged action of cadmium compound and zinc compound// Ann Univ.Mariae Curie Sklodowska. –1989. – V.44. – P. 65-70.
2. Araki S., Murata K., Yokoyama K., Uchida E. Auditory event-related potential (P 300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and cooper effects of lead on cognitive function and central nervous system// Am. J. Ind. Med. – 1992. – V. 21. – P.539-547.
3. Roeleveld N., Zeielhuis G.A., Gabreels F. Occupational exposure and defects of the central nervous system in offspring: review// Br.J.Ind.Med. – 1990. – V. 47. – P. 580-588.
4. Fox D.A. Physiological and neurobehavioral alterations during development in lead exposed rats// Neurobehav Toxicol. – 1979. – V.1, Suppl.1. – P. 193-206.
5. Евстафьева И.А. Особенности центральной нервной и сердечно-сосудистой систем подростков в связи с содержанием тяжелых металлов в организме. Автореф.дис.на ...к.б.н. – Симферополь, 2002. – 24 с.
6. Евстафьева Е.В., Залата О.А., Репинская Е.В., Евстафьева И.А., Щеголева М.Г., Тымченко С.Л., Овсянникова Н.М. ЭЭГ характеристики подростков в связи с содержанием токсичных и эссенциальных элементов в условиях с фоновой экспозицией // Нейрофизиология. – № 1. – 2006. – С. 32.
7. Дубровинская Н.А., Фарбер Д.А., Безруких М.М. Психофизиология ребенка. – М.: Владос, 2000. – 144 с.
8. Araki S., Murata K., Aoho H. Subclinical cervico-spino-bulbar effects of lead: a study of short-latency somatosensory evoked potentials in workers exposed to lead, zinc, and copper // Am. J.Med. – 1986. – V.10. – P. 163-175.
9. Wallwork J.C. Zinc and the central nervous system // Prog. Food. Nutr. Sci. – 1987. – V.22, Issue 2. – P. 203-247.
10. Евстафьева Е.В., Залата О.А., Евстафьева И.А., Овсянникова Н.М. Особенности ЭЭГ-спектра подростков в связи с содержанием цинка в организме // Проблемы и перспективы медико-биол.наук и практической медицины. Тр.КГМУ им.С.И.Георгиевского. – 2004. – Т. 140, часть 3. – С.165-169.
11. Jin T., Lu J., Nordberg M. Nicokinetics and biochemistry of cadmium with special emphasis on the role of metallothionein. // Neurotoxicology. – 1998. – V. 19. – P. 529-535.
12. Araki S., Murata K., Yokoyama K., Uchida E. Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: effects lead on cognitive function and central nervous system. // Am. J. Ind. Med. – 1992. – V. 21. – P. 539-547.
13. Polich J., Ladish C., Burns T. Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size // Int. J. Psychophysiol. – 1990. – V. 9, № 3. – P. 237-248.
14. Johnston S.J., Barry R.J., Anderson J.V. Coyle S.F. Age-related changes in child and adolescent event related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in auditory oddball task // Int. J. Psychophysiology. – 1996. – V. 24, № 3. – P. 223-238.
15. Lopez-Garcia C., Molowny A., Ponsoda X., Nacher J. Sancho-Bielsa F. Synaptic zinc in the central nervous system // Rev. Neurol. – 2001. – V. 33. – P. 341-347.
16. Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. // Brain Res Rev. –2000. – V. 34. – P. 137-148.

*Поступила в редакцию 10.12.2006 г.*