

УДК 612.8.015+577.3

РОЛЬ ИОНОВ ВОДОРОДА В ОРГАНИЗАЦИИ МОЗГОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ*И. Г. Герасимов**НИИ медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета, г. Донецк*

Сопоставлены литературные данные о рН в головном мозге, спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови человека и животных (млекопитающих). Исходя из установленного факта, заключающегося в том, что в мозге рН ниже, чем в крови (рН в СМЖ, очевидно, занимает промежуточное положение) обсуждается возможность участия ионов водорода в организации мозговой деятельности, в частности, их участие в информационных процессах.

Ключевые слова: мозг, спинномозговая жидкость, кровь, H^+ , рН, рН_e, рН_i.

Введение. Одной из важнейших задач физиологии является выяснение механизмов, обеспечивающих высшую нервную деятельность. Уже И. П. Павлов отмечал, что в мозге нет процессов, которые не имели бы материальной основы и что каждый физиологический акт нервной деятельности приурочен к структуре (цит. по [5]). Разумеется, речь здесь идет об анатомических структурах головного мозга. С развитием клеточной и молекулярной биологии стало ясно, что образованиями, обеспечивающими функционирование мозга, являются объединения молекул и клеток, специфично локализованных в соответствующих тканях и организующих их структуру.

Постановка задачи. Рассматривая различные биологические молекулы в качестве потенциальных носителей памяти, отмечают, что ДНК слишком стабильна для кодирования такого рода информации, РНК весьма неустойчива для этих целей, а концентрация пептидов, образующихся при обучении, становится очень низкой, как только информация закрепляется, тогда как память не исчезает. В общем, не обнаружено сколько-нибудь значимых изменений концентрации полимерных или олигомерных молекул, которые исключительно могли бы обеспечить функции мозга, а биохимические изменения, наблюдаемые при протекании нервных процессов, могут быть следствием побочных эффектов, как это имеет место, например, при обучении. Поэтому, в частности обсуждая механизмы памяти, приходят к заключению, что пониманию явлений, происходящих в мозге, существенную пользу может принести их рассмотрение с позиций изменения ионной конъюнктуры.

С такой точки зрения, анализируя вопрос о возможных носителях информации, необходимой для принятия решений человеком приходят к выводу, что известные физические частицы не подчиняются тем законам статистики, которые могли бы обеспечить наблюдаемый результат. На этом основании считают, что необходим поиск других, неизвестных физике, частиц. Однако, насколько нам известно новые элементарные частицы если и обнаруживаются, то вряд ли становятся претендентами на роль носителей информации в мозге, поскольку, будь это иначе, соответствующие сообщения не заставили себя ждать. Оставим в стороне один из аспектов, на основании которых постулировано существование неизвестных физике частиц, обеспечивающих мозговую деятельность, а именно то, что рассматривались процессы в мозге исключительно человека. Принципиальная уникальность последнего по этому поводу не обсуждается, словно природа использовала для функционирования головного мозга человека специально сконструированные лишь для этих целей частицы. Тем не менее по-прежнему выдвигаются гипотезы и на их базе строятся теории, в которых основным постулатом является наличие специальных физических частиц, обеспечивающих в головном мозге человека предельно низкую энергетичность процессов получения, передачи и хранения информации – информационных процессов (речь ведут вообще об их безэнергетичности, безэнтропийности). Но, прежде, чем искать гипотетические частицы, с целью построения правдоподобной модели функционирования головного мозга логично попытаться применить другую статистику (имея ввиду не функцию описания, а закономерности поведения), поскольку частицы даны природой, а статистика придумана человеком, и рассмотреть возможность участия в низкоэнергетических процессах известных частиц, которые могли бы обеспечить высшую нервную деятельность вообще и человека, в частности.

Ионы водорода, как частицы, обеспечивающие информационные процессы. По указанным причинам, необходимо определиться с частицами, которые в принципе могут обеспечивать процессы получения, хранения и передачи информации. С этих позиций в первую очередь следует рассмотреть ионы водорода (H^+). Их уникальность среди других ионов очевидна, на что внимание обращают лишь в специальных случаях. Во-первых, H^+ образуются и расходуются или обеспечивают кислотно-щелочное состояние (рН) среды во многих биохимических процессах. Во-вторых, H^+ – это элементарные частицы (протоны), что принципиально, поскольку их поведение подчиняется законам физики микрочастиц. В-

третьих, H^+ , согласно расчетам, могут переноситься без затрат энергии под энергетическим барьером, обеспечивая так называемый туннельный эффект. Теми же, что и H^+ преимуществами, исключая, разумеется, способность непосредственного влияния на рН, обладают электроны, зачастую сопряженные с протонами. Собственно, перенос электрона в соответствующих реакциях можно рассматривать, с другой стороны, как перенос протона. Электроны, и вероятно, протоны способны переноситься без затрат энергии посредством туннельного эффекта, который заключается в переходе частицы под энергетически барьером реакции. Туннельный эффект представляется особенно важным для частиц, обеспечивающих информационные процессы, поскольку, повторимся, он протекает без затрат энергии, нарушая тем самым традиционную статистику. Реализация туннельного эффекта при переносе электронов не вызывает сомнений. О возможности проявления этого эффекта в случае переноса H^+ говорят такие авторитеты в области химии протона и биофизики, как Р. Белл (R. Bell), М. Волькенштейн, А. Рубин, Р. Чанг (R. Chang). По таким причинам, H^+ могут претендовать на роль искомых частиц и эту возможность представляется целесообразным обсудить.

Концентрация H^+ ($[H^+]$), как правило, выражается ее отрицательным десятичным логарифмом (рН). Различия рН на 0,5–0,7 единиц, обычно наблюдаемые в разных компартментах клетки и отделах организма, а также при изменении функционального состояния, соответствуют увеличению или уменьшению $[H^+]$ в 5 раз и более. Такие изменения $[H^+]$ сопоставимы разве что с межклеточными градиентами концентраций ионов натрия и калия, которые, впрочем, в отличие от $[H^+]$, вне клетки и внутри нее не претерпевают столь значительных пертурбаций, когда они совместимы с жизнью. Изменение же, например, внеклеточного и внутриклеточного рН (соответственно рН_е и рН_і) на указанные величины – хорошо известные явления, обеспечивающее нормальное функционирование клеток.

Значения рН в мозге и его отделах, а также в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в крови человека и животных (млекопитающих) приведены в таблице. Авторы измеряли рН в цельном мозге, его полушариях, центральных отделах, сером и белом веществе, лобных долях, мозжечке, кортексе. Ввиду значительного количества источников, цитируются работы, в которых обнаружено минимальное и максимальное значения показателей. Как видно из таблицы, в головном мозге человека средний рН (по сути рН_е) меньше, чем в крови. В случае крысы наблюдается большой разброс величин рН в мозге и, по данным разных авторов, можно выделить две группы с низкими и высокими значениями показателя. Однако третья группа данных обнимает две первые, причем приведенный диапазон значений найден не одним коллективом авторов. Вполне вероятно, что указанные различия могут быть обусловлены методическим разнообразием приемов определения рН, приводящих к разным результатам. Так или иначе, наблюдаемая для человека закономерность выявляется и в случае животных: рН ниже в мозге, чем в крови (табл.).

Таблица 1
Значения рН в мозге и его отделах, СМЖ и крови человека и животных

Объект	Мозг и его отделы	СМЖ	Кровь
Кошка	7,04–7,09 [2]	–	7,37–7,43 [3]
Кролик	6,00–7,31 [4, 5]	–	7,40–7,46** [6]
Крыса	6,60–7,30 [7, 8]	7,13–7,35 [29, 50]	7,36±0,20** [9]
Морская свинка	7,23–7,29 [10]	–	7,40** [11]
Мышь	7,20±0,03 [12]	–	7,40–7,50*** [13]
Свинья	6,607,00 [14]	7,34±0,01 [15]	7,38±0,01** [15]
Собака	7,10–7,33 [16, 17]	–	7,38±0,02* [18]
Человек	6,86–7,11 [19, 20]	7,27–7,43 [3, 21]	7,26–7,36* [22] 7,36–7,42** [22]

Примечание. Приведены значения рН венозной (*), артериальной (***) или смешанной (***) крови.

В клетках тканей мозга рН_і, как обычно, ниже, чем рН_е, и у человека составляет 6,55–7,04. Авторы оригинальных работ указывают на то, что вариации рН_і в регионах и у отдельных индивидуумов весьма значительны. При этом, например в перфузированном сердце и других хорошо оксигенированных тканях и в эритроцитах, рН_і, который на 0,2–0,5 единицы меньше, чем рН_е, равен примерно 7,2. В разных клетках мозга крысы рН_і 6,95–7,05, а в срезах перфузированного мозга получено даже значение рН_і 6,2±0,1. Однако имеется группа работ, где в клетках мозга крысы рН_і 7,26–7,36. В общем, ситуация аналогична той, которая имеет место для крысы в случае рН_е, что, однако, не нарушает общей закономерности, и рН_і < рН_е. В мозге у собаки рН_і 7,05–7,06, у кошки – 7,07±0,04, у свиньи (поросенка) – 6,51±0,14, у кролика – 6,99–7,03, у мыши – 7,10±0,05, что также ниже, чем в крови (табл. 1).

Судя по всему, рН спинномозговой жидкости (СМЖ) занимает промежуточное положение между рН мозга и крови. В данном случае важны параллельные исследования, поскольку, приводимые в спра-

вочниках и учебных пособиях значения рН или их диапазоны для СМЖ человека вряд ли отличимы от таковых в крови. (В одной работе в СМЖ человека рН 7,44 вообще необычайно велико, однако здесь следует предполагать методическую погрешность, поскольку этими же авторами при шоке в СМЖ получено рН 7,38, что выше, чем в нормальном состоянии, тогда как шок приводит к уменьшению рН.) В параллельных исследованиях у собаки и свиньи (поросенка), найдены значения рН в СМЖ, которые ниже, чем в артериальной крови.

В плане значений $[H^+]$ мозг (и, возможно, СМЖ) представляется уникальным. Так, у человека, например в мышцах, тканевая жидкость которых имеет рН 6,7–6,9, по величине сопоставимый с мозгом, даже в результате физической нагрузки, когда нарабатывается молочная кислота, закисляющая среду, средний рН 7,2 (скелетная мышца) остается более высоким, чем в головном мозге (табл.). Во многих жидкостях организма рН близок к таковому в крови (межклеточная и синовиальная жидкости, лимфа, эякулят, сперма, грудное молоко) или выше (лимфа, желчь, сок панкреатический, тонкого и толстого кишечника, слезы, слизистые выделения матки), порой весьма существенно (жидкость передней камеры глаза, слизистые выделения матки). Даже в серозной жидкости рН больше, чем в крови. В жидкостях, связанных с пищеварением (слюна, желчь, сок тонкого и толстого кишечника), рН может быть более низким по сравнению с кровью (и мозгом) зачастую значительно (желудочный сок, слизистая желудка). Жидкости, выделяемые из организма (моча, пот, выделения мужских и женских половых органов, грудное молоко), по сравнению с кровью имеют более низкий рН, обеспечивающий их бактерицидность. Кроме того, посредством мочи и пота из организма таким образом могут выводиться избыточные H^+ и понижаться $[H^+]$. При этом сок тонкого и толстого кишечника (в зависимости от отдела), желчь (в зависимости от происхождения), слюна, моча и кал (очевидно, в зависимости от режима питания) имеют широкие пределы колебаний рН от кислых до щелочных значений.

Поскольку в мозге не происходит образование экскретируемых из организма жидкостей, гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению в мозг бактерий и мышечная работа в нем не совершается, постольку все перечисленные причины, которые могут обеспечивать наблюдаемый рН в мозге, неприложимы к нему. Таким образом, имеется необходимость, по которой в мозге $[H^+]$ в несколько раз выше, по сравнению с другими не специфическими в обсуждаемом смысле органами и тканями. Существенно, что, как известно, наблюдаемый рН головного мозга имеет место безотносительно умственной деятельности. Поэтому единственное, что остается предположить с целью объяснения наблюдаемой закономерности, это необходимость дополнительного количества H^+ в мозге для реализации высшей нервной деятельности, и, возможно, не случайно в мозге плодов, например крысы, по мере созревания рН_i уменьшается.

Имеется достаточно фактов об участии рН в функционировании нейронов. Так (исследования проведены преимущественно на крысах), отмечают, что в мозге существуют нейроны, стимулируемые H^+ ; от рН_e и/или рН_i зависит мембранный потенциал мотонейронов; нейронная активность сопровождается флуктуациями локального рН и открытием H^+ -каналов и это может играть роль в нейротрансмиссии или нейромодуляции; в синапсосах мозга быстрая деполяризация плазматической мембраны наблюдается при рН 6,0, наиболее вероятно, по мнению авторов оригинальной работы, вследствие ингибирования натриевого насоса и блокады калиевых каналов; уменьшение рН играет важную модуляторную роль в функционировании хемочувствительных сенсорных нейронов; снижение рН_e от 7,4 до 7,0 и ниже генерирует потенциалы действия разных типов нейронов, как предполагают авторы исследования, вследствие ингибирования Na^+/H^+ -обменника, хотя не более половины из них в ретротрапециевидных центрах неонатальных крыс реагируют подобным образом и имеет место специфика в локализации пониженного рН (дендриты или сома). При этом прохождение спайка и деполяризация в срезах ствола мозга и в блуждающих нервах приводит к снижению рН на 0,5, а стимуляция хемочувствительных нейронов головного мозга сопровождается уменьшением рН на 0,2 и, напротив, ингибированию другой части этих же нейронов сопутствует увеличение рН на такую же величину. Соответственно, реакция нейронов не наблюдается при рН выше критических величин. Обсуждаются следующие контуры регуляции между нейронами и рН_i: изменение рН_i вследствие нейронной активности и эффект влияния рН_i на электрические свойства нейронов и другие возбудимые клетки.

Кроме того, показано участие H^+ в реализации эффектов нейромодуляторов. Так, уменьшение рН снижает в нейронах ответ на ацетилхолин, тогда как увеличение рН не влияет на действие медиатора. Такая закономерность наблюдается, возможно, потому, что высокий рН_e вовлекает холин в синтез ацетилхолина, а кроме того, по мере снижения рН, начиная с некоторых значений, уменьшается активность ацетилхолинэстеразы. Ухудшение памяти на выполнение задания у крыс-алкоголиков коррелирует с уменьшением выделения ацетилхолина в гиппокампе *in vivo*, вероятно, потому, что при гидролизе ацетилхолина образуются H^+ , которые могут оказаться избыточными. Частота и продолжительность открывания каналов, зависимых от γ -аминомасляной кислоты, регулируется рН_i. В нейронах гиппокампа рН_i опосредует эффекты действия глутамата, снижение рН ингибирует его выделение из изолированных синапсом, концентрация глутамата в крови мозга коррелирует с рН мозговой ткани, а в синапсосах с

рецепторами глутамата взаємодіють чутливі до рН фосфатази, опосередковують вплив інозитолфосфата.

Наконець, згідно з даними, експресія, по крайній мірі деяких генів, забезпечує функціонування головного мозку, може бути пов'язана з рН_e, і навпаки, поліморфізм окремих генів мітохондріальної ДНК обумовлен низьким рН_i мозку, причому різний поліморфізм одного і того ж гена спостерігається при різних значеннях рН.

Одним з параметрів, що визначають нервову діяльність, є модальність спектра значень показателя, зокрема [H⁺]. Важливо, що декілька різних за параметрами субстанцій при умові, що значення, що характеризують їх параметри перекриваються, можуть давати нескінченне число комбінацій, що забезпечують все багатоманітність параметрів цілої системи. В такому аспекті цікаво, що ендосоми і лізосоми аксонов мають бімодальне розподілення по рН, в гілках зон росту аксонов розподілення органелл по рН тримодальне, причому в обох випадках існує градієнт рН вздовж аксона, а в астроцитах інтерстиціальної області мозку при різних рН виявляються чотири компартменти з різним вмістом внутрішнього і зовнішнього фосфору.

Вплив H⁺ на психічні процеси може вказувати також той факт, що препарати, що інгібують епілептоїдну активність, призводять, зокрема, до зниження рН_i в нейронах гіпокампа. Загалом же у хворих епілепсією рН_i знижений, по крайній мірі в лобних долях головного мозку. З іншої сторони, психостимулятори (наркотики), наприклад кокаїн, призводять до зменшення градієнта між рН_e і рН_i в культурах дофамінергічних нейронів середнього мозку і до збільшення виділення нейротрансмітерів (показано на дофаміні). Крім того, вважають, що підвищення рН в мозочку у ВІЧ-інфікованих осіб обумовлює їх неврологічну підатливість, і помічено, що підвищення концентрації молочної кислоти, що призводить до зменшення рН, в мозку негативно впливає на функціонування нейронів.

Наведені факти вказують на те, що для забезпечення вищої нервової діяльності необхідні H⁺ в концентраціях, що перевищують такі, що в більшості біологічних рідин інших органів і тканин. Участь H⁺ в функціонуванні головного мозку не викликає сумнів, однак відповідь на питання, чи вони самостійно або в поєднанні з електронами забезпечують інформаційні процеси, потребує подальших досліджень.

РЕЗЮМЕ

Зіставлені літературні дані про рН у головному мозку, спинномозковій рідині (СМР) і крові людини та тварин (ссавців). Виходячи з встановленого факту, який полягає в тому, що у мозку рН нижче, ніж у крові (рН в СМР, очевидно, займає проміжне положення) обговорюються можливості участі іонів водню в організації мозкової діяльності, зокрема, їх участь в інформаційних процесах.

Ключові слова: мозок, спинномозкова рідина, кров, H⁺, рН, рН_e, рН_i.

SUMMARY

Literary data on pH in a brain, cerebrospinal liquid (SL) and blood of human and animals (mammals) are compared. Coming from the found out fact that in a brain pH is below, than in blood (pH in SL, obviously, occupies intermediate state) the possibility of hydrogen ions participation in organization of brain work, in particular, their role in informative processes is discussed.

Keywords: brain, cerebrospinal liquid, blood, informative processes, H⁺, pH, рН_e, рН_i.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данилова Н. Н. Физиология высшей нервной деятельности / Н. Н. Данилова, А. Л. Крылова. – Ростов н/Д: Феникс, 2002. – 288 с.
2. Unterberg A. W. Cerebral energy metabolism following fluid-percussion brain injury in cats / A. W. Unterberg, Andersen, G. D. J. Clarke et al. // Neurosurg. – 1988. – Vol. 68, № 4. – P. 594 – 600.
3. Song D. Effect of hemorrhagic hypotension on cortical oxygen pressure and striatal extracellular dopamine in cat brain / D. Song, J. Marcisz, M. Olano et al. // Neurochem. – 1997. – Res. 22, № 9. – P. 1111 – 1117.
4. Inao S. Production and clearance of lactate from brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum following experimental brain injury / S. Inao, A. Marmarou, G. D. Clarke et al. // Neurosurg. – 1988. – Vol. 69, № 5. – P. 736 – 744.
5. Passero S. Platelet embolism in rabbit brain / S. Passero, N. Battistini, C. Fieschi / Stroke. – 1981. – Vol. 12, № 6. – P. 781 – 786.
6. Savel R. H. Protective effects of low tidal volume ventilation in a rabbit model of Pseudomonas aeruginosa-induced acute lung injury / R. H. Savel, E. C. Yao, M. A. Gropper // Crit. Care. Med. – 2001. – Vol. 29, № 2. – P. 392 – 398.
7. Jahde E. pH distributions in transplanted neural tumors and normal tissues of BDIX rats as measured with pH microelectrodes / E. Jahde, M. F. Rajewsky, H. Baumgartl // Cancer. Res. – 1982. – Vol. 42, 4. – P. 1498 – 1504.
8. Nemoto E. M. Brain tissue pH after global brain ischemia and barbiturate loading in rats / E. M. Nemoto, S. Frinak // Stroke. – 1981. – Vol. 12, № 1. – P. 77 – 82.
9. Arnold J. B. In vivo measurement of regional brain and tumor pH using [¹⁴C]dimethylloxalidinedione and quantitative autoradiography. II: Characterization of the extracellular fluid compartment using pH-sensitive microelectrodes and

- [¹⁴C]sucrose. J / J. B. Arnold, R. P. Kraig, D. A. Rottenberg // Cereb. Blood Flow Metab. – 1986. – Vol. 6, № 4. – P. 435 – 440.
10. Kauppinen R. A. Detection of mobile proteins by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy in the guinea pig brain ex vivo and their partial purification / R. A. Kauppinen, H. Kokko, S. R. Williams // J. Neurochem. – 1992. – Vol. 58, № 3. – P. 967 – 974.
 11. Tanaka M. Influence of acidosis on cardiotoxic effects of milrinone / M. Tanaka, T. Ishikawa, T. Nishikawa et al. // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 88, № 3. – P. 725 – 734.
 12. Mitsufuji N. Intracellular alkalosis during hypoxia in newborn mouse brain in the presence of systemic acidosis: a phosphorus magnetic resonance spectroscopic study / N. Mitsufuji, H. Yoshioka, M. Tominaga // Brain Dev. – 1995 – Vol. 17, № 4. – P. 256 – 260.
 13. Billker O. Determination of mosquito bloodmeal pH in situ by ion-selective microelectrode measurement: implications for the regulation of malarial gametogenesis / O. Billker, A. J. Miller, R. E. Sinden // Parasitology. – 2000. – Vol. 120, No 6. – P. 547–551.
 14. Corbett R. J. I. Cerebral acid buffering capacity at different ages measured in vivo by ³¹P and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy / R. J. Corbett, A. R. Lupton, D. Garcia et al. // J. Neurochem. – 1992. – Vol. 59, № 1. – P. 216 – 226.
 15. Wagerle L. C. Blood-brain barrier to hydrogen ion during acute metabolic acidosis in piglets / L. C. Wagerle, S. P. Kumar, J. Belik et al. // J. Appl. Physiol. – 1988. – Vol. 65, № 2. – P. 776 – 781.
 16. Katsumura H. Influence of total body hyperthermia on normal brain tissue [Article in Japanese] / H. Katsumura, M. Kabuto, K. Hosotani et al. // No To Shinkei. – 1991. – Vol. 43, № 6. – P. 569 – 575.
 17. Nioka S. Relationship between intracellular pH and energy metabolism in dog brain as measured by ³¹P-NMR / S. Nioka, B. Chance, M. Hilberman et al. // J. Appl. Physiol. – 1987. – Vol. 62, № 5. – P. 2094 – 2102.
 18. Bellorin-Font E. Effect of metabolic acidosis on the PTH receptor-adenylate cyclase system of canine kidney / E. Bellorin-Font, J. Humpierrez, J. R. Weisinger et al. // Am. J. Physiol. – 1985. – Vol. 249, № 4, 2. – P. F566 – 572.
 19. Martin G. B. Nuclear magnetic resonance spectroscopy study of human brain after cardiac resuscitation / G. B. Martin, N. A. Paradis, J. A. Helpert et al. // Stroke. – 1991. – Vol. 22, № 4. – P. 462 – 468.
 20. Patton H. Alkaline pH changes in the cerebellum of asymptomatic HIV-infected individuals / H. K. Patton, W. J. Chu, H. P. Hetherington et al. // NMR Biomed. – 2001. – Vol. 14, № 1. – P. 12 – 18.
 21. Tang P. [³¹P]/[¹H] nuclear magnetic resonance study of mitigating effects of GYKI 52466 on kainate-induced metabolic impairment in perfused rat cerebrocortical slices / P. Tang, S. Liachenko, J. A. Melick et al. // Epilepsia. – 1998. – Vol. 39, № 6. – P. 577 – 583.
 22. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков Элиста: Джангар, 1998. – 259 с.

Поступила в редакцию 11.01.2012 г.