

УДК 612.822.:612.828:615.214.547.78

## МОДИФИКАЦИИ СПЕКТРАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ БЕМИТИЛА

Колот илова О.И., Коренюк И.И.

На кошках в условиях хронического эксперимента исследовали влияние бемитила при введении его *per os* в дозе 100 мг/кг на суммарную электрическую активность неокортекса. Выявлено, что бемитил дозозависимо приводит к уменьшению спектральных мощностей дельта-, тета-ритмов энцефалограммы (ЭЭГ), и увеличению мощности альфа-ритма.

Ключевые слова: бемитил, ЭЭГ ритмы, дозозависимость.

### ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенным способом снятия стресса, напряженности и тревоги является медикаментозный. С этой целью создаются новые фармакологические препараты, обладающие направленным действием на различные системы мозга. Одним из таких препаратов является бемитил, который проявляет нейротропный спектр действия. Для изучения эффектов новых фармакологических веществ зачастую используют метод отведения электроэнцефалограммы (ЭЭГ), который позволяет выявить ритмическую смену качественно разных состояний корковых нейронов и, соответственно, разное состояние анализирующих сетей мозга. Таким образом, массовая электрическая активность неокортекса является одним из важнейших индикаторов функционального состояния коры мозга и организма в целом. Однако не всегда возможно проверить фармакологические свойства того или иного вещества на человеке, особенно когда дело касается достаточно высокой дозировки препарата. Подходящим объектом для такого рода исследований является кошка, поскольку у нее такие функции мозга, как возбуждение, торможение, и взаимосвязь этих процессов имеют общие черты с таковыми у человека. Также необходимо отметить, что визуально ЭЭГ кошки и человека практически неотличимо. Поэтому наши эксперименты проведены именно на кошках.

В наших предыдущих исследованиях [1, 2] проведенных на кошках в состоянии бодрствования при введении бемитила *per os* в дозе 50 мг/кг было установлено, что этот препарат приводил к не достоверным флуктуациям спектральных мощностей альфа-, бета-, гамма-компонентов, но на определенных промежутках времени достоверно снижал низкочастотные ритмы ЭЭГ. Поскольку выраженность реакций при действии бемитила зависит от дозы введенного вещества, и это было показано другими исследователями на нейронах улитки и на поведенческих реакциях крыс [3], в этой работе мы хотим выяснить особенности изменений основных ритмов ЭЭГ при введении бемитила *per os* в дозе 100 мг/кг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на четырех кошках, массой – 2-4 кг. Животных оперировали под общим наркозом (нембутал, 40 мг/кг). Для отведения ЭЭГ у бодрствующих кошек во время операции в черепе над лобной, теменной, затылочной и височными областями коры зубным бором делали небольшие лунки, куда вставляли позолоченные электроды (площадь 0,5 мм<sup>2</sup>), и закрепляли их норакрилом, а противоположные концы припаивали к шестиканальному разъему, который также фиксировался на черепе. Выводы разъема коммутировали с электроэнцефалографом и компьютером, один из каналов разъема был соединен с индифферентным электродом, т.е. ЭЭГ регистрировали монополярно.

При анализе ЭЭГ выделяли следующие частотные диапазоны: 1-3 Гц (дельта-ритм); 4-7 Гц (тета-ритм); 8-13 Гц (альфа-ритм); 14-30 Гц (бета-ритм); и 30-48 Гц (гамма-ритм). В ходе каждого эксперимента сначала регистрировали фоновые значения ЭЭГ, затем после скармливания животному сухого корма с добавкой бемитила (100 мг/кг), проводили регистрацию ЭЭГ через каждые пять мин в течение часа, а в контроле давали еду без этого агента.

Статистические расчеты выполнялись с применением стандартных средств компьютерного анализа данных (программы «Statistica»). Для сравнения показателей суммарной активности неокортекса в контроле и после введения бемитила использовался непараметрический критерий Манна – Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении особенностей влияния бемитила на массовую электрическую активность неокортекса бодрствующих кошек было проведено 30 опытов с регистрацией ЭЭГ от указанных зон коры, и 28 случаев регистрации ЭЭГ в контрольных экспериментах. В динамике показателей массовой электрической активности мозга картина изменений всех частотных составляющих при разных локусах отведения в условиях воздействия бемитила была сходной, поэтому мы усредняли ЭЭГ значения дельта-, тета-, альфа-, и бета-ритмов с разных отведений.

Анализ показал, что введение бемитила приводило к некоторым флуктуациям спектральной мощности бета- и гамма-ритмов ЭЭГ, но в целом достоверных отклонений от контрольных показателей не происходило. Массовая электрическая активность неокортекса в контрольных экспериментах в течение всего исследуемого периода (60 мин) существенно не отличалась от фоновых показателей (рис. 1). Что же касается низкочастотных дельта-, и тета-ритмов ЭЭГ, то начиная с пятой минуты и на протяжении всего периода наблюдения спектральная мощность указанных ритмов снижалась (рис. 1 – А, Б).

Так спектральная мощность дельта-активности в составе ЭЭГ снижалась (в среднем по группе, в пределах 65-78 %) от исходной величины. Для данного частотного диапазона колебаний ЭЭГ статистически значимые ( $p < 0,05$ ) изменения (уменьшение относительно контроля) проявлялись на протяжении большей части исследуемого периода времени (рис. – 1, А).

Что касается мощности тета-активности ЭЭГ, то статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение по сравнению с контролем приходилось на 5, 15, 20, 40, 45 минуту экспозиции бемитила и в среднем по группе составило 70-80 % (Рис. – 1, Б).

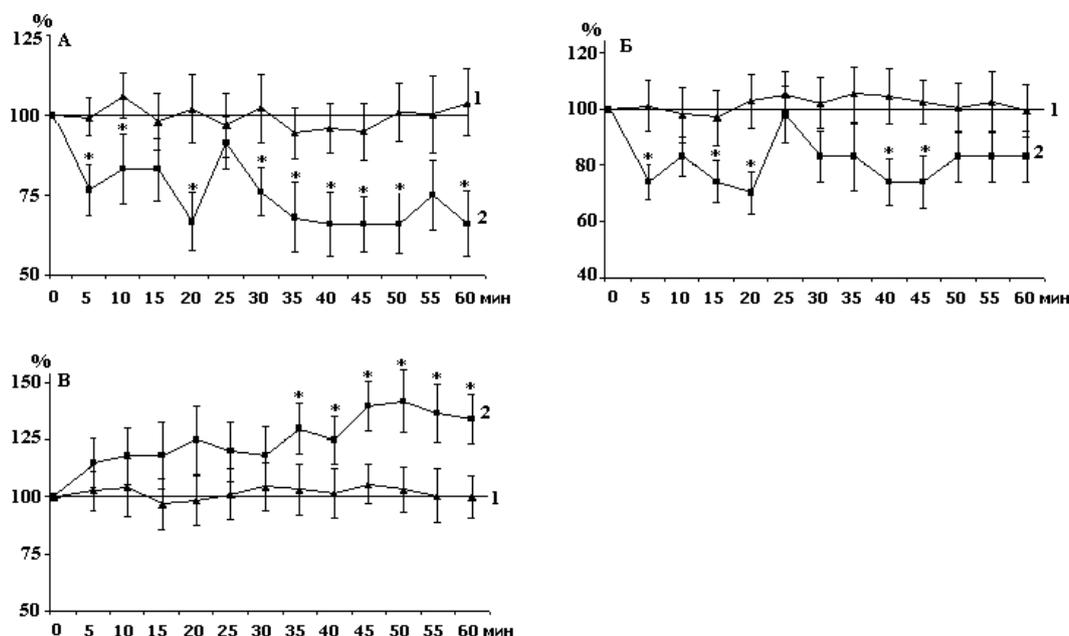


Рис. 1. Динамика изменения спектральной мощности ЭЭГ ритмов бодрствующей кошки в контроле (1) и после введения бемитила в дозе 100 мг/кг (2). А – дельта-ритм; Б – тета-ритм; В- альфа-ритм.

Моменты введения бемитила или плацебо рег ос соответствуют нулевому моменту времени. По оси абсцисс – время отведения, мин; по оси ординат – нормированные значения массовой электрической активности, % (за 100 % принят исходный уровень ЭЭГ), усредненный в пределах группы. Звездочками отмечены случаи достоверных отличий от контроля ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что на 25 минуте экспозиции бемитила, спектральная мощность дельта-, и тета-активности практически возвращалась к контрольным значениям.

В отличие от вышеуказанных компонентов ЭЭГ спектральная мощность альфа-ритма, при экспозиции бемитила возрастала весь исследуемый период. При этом, с пятой по 30 минуту, проявлялась лишь тенденция к увеличению спектральной мощности этого ритма относительно контроля, а с 35-й минуты и до конца исследуемого периода мощность альфа-ритма достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась в среднем до 118 – 140 % от уровня контрольных экспериментов (рис. 1, В).

При сопоставлении эффектов бемитила в дозе 50 мг/кг с таковыми при 100 мг/кг была отмечена одинаковая направленность для всех исследуемых ритмов, однако выраженность их существенно отличалась. На рис 2 показаны дозозависимые

эффекты для низкочастотных компонентов ЭЭГ. Для альфа-активности ЭЭГ выявлена такая же дозозависимая направленность, но как мы отмечали ранее при введении бемитила в дозе 50 мг/кг [2] проявлялась лишь тенденция к увеличению спектральной мощности указанного ритма ЭЭГ, поэтому этот факт мы не иллюстрируем.

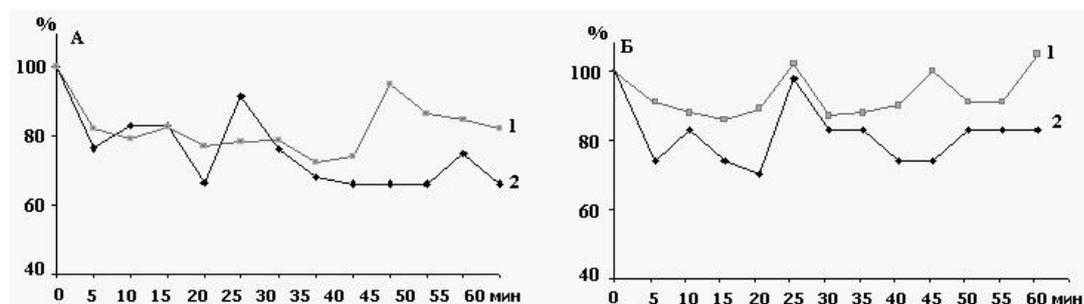


Рис. 2. Динамика изменения спектральной мощности ЭЭГ ритмов бодрствующей кошки после введения бемитила в дозе 50 мг/кг (1) и 100 мг/кг (2). А – дельта-ритм; Б – тета-ритм. Остальные обозначения, такие же, как и на рис. 1.

В условиях эксперимента нами было отмечено, что наряду с изменениями ритмов ЭЭГ через некоторое время после перорального введения бемитила изменялось психоэмоциональное состояние животного, а именно наблюдался седативный эффект, который выражался в том, что животное становилось спокойнее и начинало дремать.

Полученные нами в ходе исследования результаты на наш взгляд вполне закономерны. Прежде всего необходимо отметить, что снижение дельта- и тета-ритмов ЭЭГ свидетельствует о психическом расслаблении и соответствует, спокойному расслабленному состоянию [4, 5]. В то же время альфа-ритм ЭЭГ является своеобразной характеристикой оптимального состояния коры больших полушарий [2], а возрастание его мощности расценивается, как уменьшение уровня функциональной активности мозга, что также связано с расслаблением и спокойствием [2, 4, 5]. Наши результаты согласуются с данными полученными другими исследователями [3], где в экспериментах на крысах при изучении их поведенческих реакций после внутрибрюшинного введения бемитила в дозе 50-100 мг/кг наблюдали мощное анксиолитическое и антистрессорное действие, выражающееся в резком генерализованном угнетении поведения крыс.

#### ВЫВОДЫ

1. Выявлена динамика изменения мощности основных ритмов ЭЭГ при введении бемитила per os в дозе 100 мг/кг, свидетельствующая о седативном эффекте исследуемого вещества.
2. Обнаружена дозозависимая направленность изменения динамики спектральной мощности дельта-, тета- и альфа-ритмов ЭЭГ.

Список литературы

1. Колотилова О. И., Павленко В. Б., Куличенко А. М., Коренюк И. И., Фокина Ю.О. Влияние бемитила на активность норадренергических и серотонинергических нейронов ствола мозга и ЭЭГ бодрствующих кошек // *Нейрофизиология / Neurophysiology*. – 2005. Т.37, № 3. – С. 235-243.
2. Колотилова О.И., Павленко В.Б., Коренюк И.И., Куличенко А.М., Фокина Ю.О. Кореляційні взаємозв'язки імпульсної активності амінергічних нейронів стовбура головного мозку та спектральних компонентів електроенцефалограми при дії бемітилу // *Фізіологічний журнал* – 2007. Т.53, № 4. – С. 73-77.
3. Гамма Т.В., Коренюк И.И. Вплив бензimidазолу та його нових похідних на електричну активність нейронів *Helix albescens* Rossm і поведінку щурів // *Фізіологічний журнал* – 2007. Т.53, № 5. – С. 53-66.
4. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). – Таганрог: ТРТУ, 2000. – 640 с.
5. Данилова Н.Н. Об индивидуальных особенностях электрической активности коры больших полушарий человека // *Типологические особенности высшей нервной деятельности человека / Отв. ред. Б.М. Теплов.* – М.: Академия педагогических наук РСФСР, 1963. – Т. 3. – С. 262-274.

Колотилова О.И., Коренюк И.И. Модифікації спектральних компонентів електроенцефалограми при дії бемітилу // *Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”.* – 2008. – Т. 21 (60). – № 1. – С. 82-86.

В експериментах на кішках у стані неспання протестований препарат з нейротропним ефектом – бемітил у дозі 100 мг/кг. Виявлені зміни потужності спектральних компонентів ЕЕГ ритмів, а також дозозалежна направленість при порівнянні ефектів даної сполуки у дозі 50 та 100 мг/кг.

Ключеві слова: бемітил, ЕЕГ ритми, дозозалежність.

Kolotilova O.I., Koreniuk I.I. The modifications of EEG spectral components under effect of bemitil // *Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Series «Biology, chemistry».* – 2008. – V.21 (60). – № 1. – P. 82-86.

The preparation having the neurotropic effect (bemitil in dosage of 100 mg/kg) has been tested in the experiments with wake cats. There have been found the changes in power of the EEG rhythm spectral components, as well as the dosage-dependent gradient when concordng the bemitil effects in the dosage of 50 and 100 mg/kg.

Keywords: bemitil, EEG rhythms, dosage-dependence.

Поступила в редакцию 20.03.2008 г.