

УДК 612.82:615.214.22

Г. Г. Чаус, Т. Г. Чаус, В. П. Ляшенко

*Дніпропетровський національний університет*

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ  
КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ СТРЕСУ  
І ЗАСТОСУВАННЯ ГІДАЗЕПАМУ**

Вивчено вплив стресового фактора та денного транквілізатора на показники біоелектричної активності кори головного мозку щурів. Встановлено, що стрес значно зменшував показники відсоткового співвідношення потужності біоелектричної активності дельта-ритму. Це відбувалося за рахунок зростання відсотка тета-ритму, альфа- та бета-подібної активності кори головного мозку щурів.

G. G. Chaus, T. G. Chaus, V. P. Lyashenko

*Dnipropetrovsk National University*

**DYNAMICS OF BIOELECTRIC ACTIVITY  
OF THE RATS' CEREBRAL CORTEX UNDER STRESS CONDITION  
WITH A USE OF GIDAZEPAMUM**

Influence of a stress-factor and day tranquilizer on parameters of bioelectric activity of the rats' cerebral cortex has been studied. It has been found that stress considerably reduced the percentage of a power of bioelectric activity of the delta rhythm. It occurred at the expense of increase of the rate of teat rhythm, alfa- and beta-like activity of the rats' cerebral cortex.

**Вступ**

На сьогодні одним з актуальних завдань є вивчення дії стресу на організм і встановлення механізмів коригування різних стресових станів. Відповідно до відомих уявлень про загальний адаптаційний синдром [11; 12], неспецифічні захисні реакції організму є первинними та виникають у відповідь на будь-який ушкоджуючий вплив. За умов тривалого психонервового напруження, обумовленого несприятливими та загрозливими для організму ситуаціями, функціонування різних механізмів мозку може багато в чому визначити формування стійких паталогічних нейрогенних станів. Порушення діяльності цих механізмів є основою розвитку стану дезадаптації, що призводить до нервових, психічних і соматичних розладів [14]. Розвиток досліджень феномена стресу показав, що під час дії факторів середовища стрес-реакція у вищих тварин характеризується комплексом поведінкових та фізіологічних змін в організмі [13]. Зміни в поведінці проявляються збудженням, настороженістю, загостренням уваги та підвищенням пізнавальних можливостей [5]. Фізіологічні зміни проявляються в мобілізації функцій органів і систем, які відповідають за адаптацію, та в переключенні енергетичних ресурсів до цих органів, а також у зміні активності імунної системи [9]. Для корекції паталогічних станів, що виникають за умов дії стресорів, застосовують численні фармакологічні препарати. Один із таких препаратів – гідазепам, який володіє оригінальним спектром фармакологічної активності, поєднуючи чітку

анксиолітичну дію з активуючими та антидепресивними компонентами. Гідазепам – денний транквілізатор – один із представників бензодіазепінів, який посідає важливе місце у фармакотерапії тривожних станів. Він підвищує ефекти ГАМК-ергічного гальмування, що призводить до пониження постсинаптичної нейропередачі та зменшує синтетичну активність пресинаптичних нейронів [1]. Як відомо, головна властивість транквілізаторів – усунення відчуття тривоги та страху, зменшення внутрішньої напруги, підвищеної роздратованості та інших проявів стресових станів [15].

Дослідження механізмів дії стресу – досить важливе питання, оскільки дозволяє розкрити загальні фізіологічні механізми, які виникають під час дії фізичних та психічних стресорів, а також виділити деякі специфічні та неспецифічні реакції, що виникають за умов стресу. Один з адекватних показників стрес-реакції – модуляція параметрів ЕКоГ. Саме тому метою цієї роботи було виявлення змін показників біоелектричної активності кори головного мозку щурів за умов стресу та застосування гідазепаму.

### Матеріал і методи досліджень

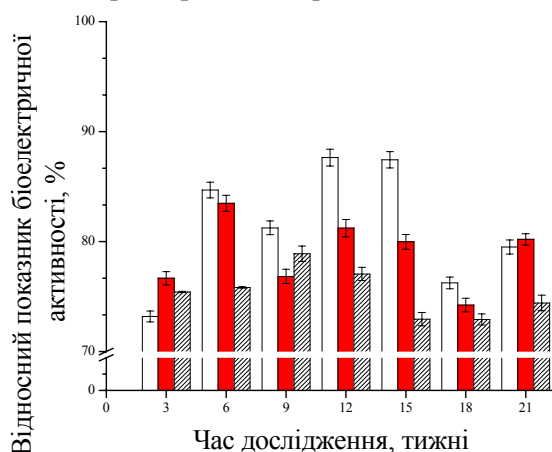
Усі дослідження проведені відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин. Експерименти проведені на нелінійних білих щурах-самцях масою 200–230 г на початку експерименту. Тварин поділили на три групи. До першої ( $n = 24$ ) увійшли контрольні тварини, які утримувались у стандартних умовах. Щурам другої групи ( $n = 22$ ) створювали стресову ситуацію шляхом обмеження життєвого простору до 80–100 см<sup>2</sup> на одну особину. Для тварин цього виду така ситуація слугуватиме сильним стресовим чинником [8]. На фоні означеної зооконфліктної ситуації до тварин третьої групи ( $n = 21$ ) застосовували синтетичний психотропний засіб – [1-(гідразинокарбоніл)метил-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он], фармакологічна назва – гідазепам, у дозі 25 мг/кг на добу [6; 8].

Хірургічні процедури виконували під дією наркозу (кетамін – 20 мг/кг, тіопентал натрію – 50 мг/кг) [1; 7]. Наркотизовану тварину закріплювали в стереотаксичному приладі СЕЖ-2 і проводили трепанацію черепа над постеромедіальною субзоною (ПМСБ). Після відновлення рухової активності щура починали запис біоелектричної активності кортикограми. Фонову імпульсну активність кори реєстрували за допомогою уніполярного голчастого електрода, який занурювали в кору головного мозку перпендикулярно до її поверхні за допомогою маніпулятора. Координати точки відведення кортикограми:  $B = -1,4$  мм,  $L = 0,8$  мм,  $I = -2,0$  мм [8]. Ідентифікацію локалізації електродів проводили на фронтальних зрізах мозку. Реєстрацію ЕКоГ проводили через кожні три тижні впродовж усього експерименту, який тривав 21 тиждень. Експерименти проводили на стандартному електрофізіологічному устаткуванні з 16-розрядним АЦП (512 Гц). Отримані результати обробляли статистично з використанням поліпараметричного дисперсійного аналізу програми SPSS 10.0.5, комп'ютерних програм MatCad, Meanpow та Powspec (Інститут фізіології імені О. О. Богомольця, м. Київ), Origin Professional 6.0. Зміни вважалися вірогідними при рівні значимості  $p < 0,05$ .

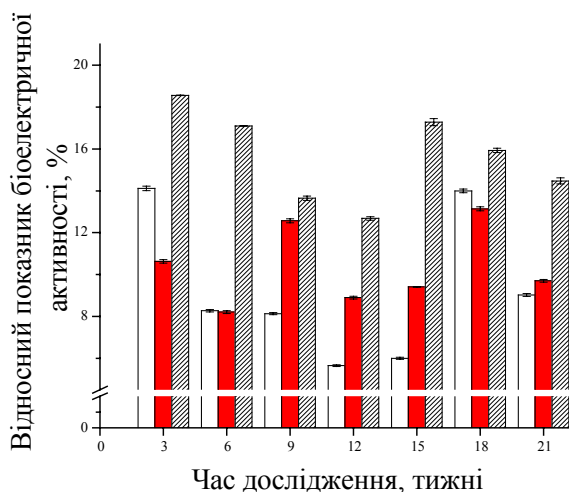
### Результати та їх обговорення

Дані мультифакторного дисперсійного аналізу показали, що динаміка потужностей ритмів кортикограми тварин контрольної групи у відсотковому співвідношенні пов'язана з тривалістю експерименту та морфофізіологічними змінами у корі головного мозку тварин даного виду. На рисунках 1 та 2 бачимо динаміку потужностей дельта- і тета-ритму біоелектричної активності кори головного мозку тварин до-

сліджуваних груп, показану у відсотковому співвідношенні. Дельта-ритм превалує у даного виду тварин [2]. Справді, у відсотковому співвідношенні показники потужностей дельта-ритму біоелектричної активності кори головного мозку тварин контрольної групи коливались у межах 73,2–87,6 %. На нашу думку, це обумовлено видоспецифічними особливостями нейропередачі у даного виду тварин. Розглядаючи групу тварин, що підлягала дії стресового фактора, можна відзначити певну динаміку потужностей дельта-ритму біоелектричної активності кори великих півкуль щурів, що мала синусоїдальний характер із піками через 6, 12 та 21 тиждень дослідження. Показники відсоткового значення потужності дельта-ритму тварин третьої групи протягом 6, 12, 15, 18 та 21 тижня дослідження були меншими за показники тварин першої та другої груп. Можливо, такий характер змін пов'язаний із дією гідазепаму, що впливає як на пре-, так і на постсинаптичну мембрану, одночасно блокуючи виділення медіатора та чутливість постсинаптичної мембрани до катехоламінів. Механізм означених явищ пов'язаний з одночасною гіперполяризацією пре- та постсинаптичної мембрани.



**Рис. 1.** Динаміка потужності дельта-ритму кори головного мозку щурів досліджуваних груп: білі стовпчики – тварини I групи, сірі – II група тварин, штриховані – тварини III групи.



**Рис. 2.** Динаміка потужності тета-ритму кори головного мозку щурів досліджуваних груп: білі стовпчики – тварини I групи, сірі – II група тварин, штриховані – тварини III групи.

Численними дослідженнями встановлено, що тета-ритм виникає в електрограмі ряду структур мозку свавців при безумовно-рефлекторній та умовно-рефлекторній діяльності, є одним із компонентів орієнтувальної реакції тварин. Даний ритм спостерігається також при стрес-реакціях. Тому тета-ритм ще називають стрес-ритмом [2]. Відсоток стрес-ритму підвищується у біологічно несприятливих ситуаціях, при стані напруги, який викликається агентами різної природи. Це дало змогу вважати тета-ритм біоелектричним вираженням біологічно негативної реакції. Частота стрес-ритму прямо залежить від рівня активації: чим сильніша активація, тим вища частота ритму [3; 4].

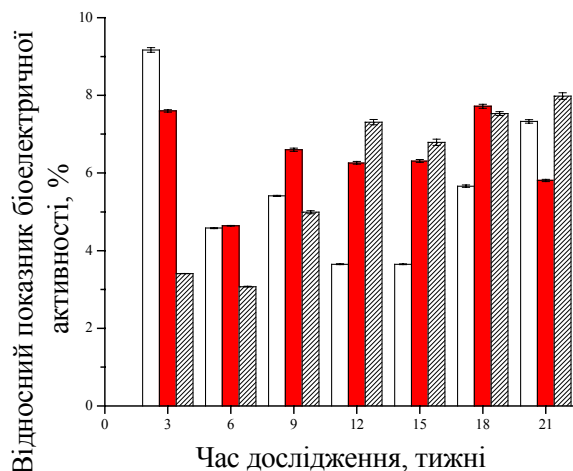
Відсоткова частка потужності тета-ритму контрольної групи досягала максимальних значень через 3 та 18 тижнів дослідження і становила 14,0 %, а мінімальних – через 12 та 15 тижнів (5,6 та 6,0 % відповідно). Протягом 6–15 та 21 тижня дослідження показники відсоткового співвідношення потужності біоелектричної активності тета-ритму тварин, що підлягали дії стресового чинника, переважали над показниками контрольної групи тварин і мали синусоїдальний характер із піками через 9 та 18 тижнів дослідження. Такі зміни динаміки показників відсотка тета-діапазону біоелектричної активності кори головного мозку тварин другої групи можна пояснити тим, що тета-активність у щурів корелює, як правило, з біологічно негативною ситуацією (у нашому випадку – зооконфліктна ситуація) [15]. Тож така відповідь більш за все пов'язана з дією стресового фактору, що відобразилося у значній модуляції біоелектричної активності. Стосовно відсоткових показників потужності даного ритму у тварин третьої групи, які на фоні розвитку стрес-реакції вживали гідазепам, то протягом усього експерименту ці значення достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищували показники як контрольної, так і стресової груп і досягали максимальних значень через 3, 6 і 15 тижнів дослідження. На нашу думку, таке відсоткове співвідношення можна пов'язати з дією гідазепаму на підвищення ефектів ГАМК-ергічного гальмування, що призводить до пониження постсинаптичної нейропередачі та зменшує синтетичну активність пресинаптичних нейронів.

Порівнявши показники низькочастотних дельта- і тета-ритмів тварин третьої групи, бачимо, що, на відміну від дельта-ритму, значення якого протягом майже всього експерименту були нижчими за показники першої та другої груп тварин, показники тета-ритму протягом усього експерименту були достовірно вищими за показники щурів першої та другої груп.

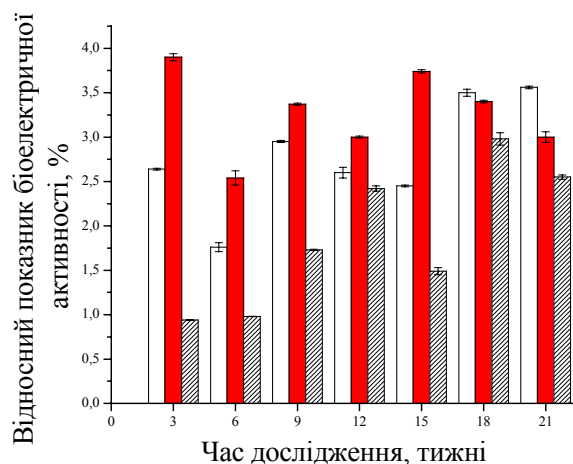
Своєрідною характеристикою певного функціонального стану кори великих півкуль є альфа-ритм. На жаль, альфа-ритм є характерним компонентом електроенцефалограми лише людини, і аналогічна йому активність дуже погано виражена у звичайних експериментальних тварин [8]. Ця обставина сильно ускладнює експериментальний аналіз природи альфаподібних ритмів.

Динаміка відсоткового співвідношення потужностей високочастотної альфаподібної активності кори головного мозку тварин контрольної групи була наступною (рис. 3). Через 3 тижні дослідження спостерігалось максимальне значення потужності, яке становило 9,2 %. Протягом 6–15 тижнів експерименту спостерігалось зменшення показників даного ритму, які через 12 та 15 тижнів дослідження були мінімальними і становили 3,7 %. Починаючи з 15-го і до 21-го тижня дослідження значення потужності альфаподібної активності кори головного мозку тварин контрольної групи зростали та становили через 21 тиждень дослідження 7,3 %. Показники відсоткового співвідношення потужності альфаподібної активності кори головного мозку тварин, що підлягали дії стресового чинника, мали синусоїдальний характер із піками через 3, 9 та 18 тижнів дослідження і переважали над показниками контрольної групи тварин через 6–21 тиждень. Протягом 12 тижнів дослідження відсоткове зна-

чення потужності альфаподібної активності кори головного мозку тварин третьої групи були достовірно меншими ( $p < 0,05$ ) за показники тварин першої та другої груп. А вже через 12 тижнів дослідження і до кінця експерименту відсоткові показники потужності альфаподібної активності кори головного мозку тварин третьої групи були значно вищими за показники тварин першої та другої груп.



**Рис. 3.** Динаміка потужності альфаподібної активності кори головного мозку щурів досліджуваних груп: білі стовпчики – тварини I групи, сірі – II група тварин, штриховані – тварини III групи.



**Рис. 4.** Динаміка потужності бетаподібної активності кори головного мозку щурів досліджуваних груп: білі стовпчики – тварини I групи, сірі – II група тварин, штриховані – тварини III групи.

Бетаподібну активність, як правило, пов'язують із сенсомоторною системою. Збільшення бетаподібної активності розглядається як приклад підвищення кортикального тону. Нервові напруження, тривожність, збудження звичайно супроводжуються зниженням альфа-активності та переважанням на електроенцефалограмі бетаритму [4]. Стосовно відсоткового співвідношення потужностей бетаподібної активності кори головного мозку тварин досліджуваних груп на рисунку 4 бачимо, що через 3, 6, 12 та 15 тижнів дослідження переважали значення потужності даного ритму групи тварин, що підлягали дії стресового чинника. Протягом 9 та 18 тижнів експе-

рименту переважала відсоткова частка бета-ритму контрольної групи тварин. Показники щурів третьої групи були нижчими за показники тварин першої та другої груп протягом усього часу досліджень із мінімальними значеннями через 3 (0,9 %) і 6 (1,0 %) тижнів експерименту та максимальними – через 18 (2,9 %) і 21 (2,6 %) тиждень. Таким чином, застосування на фоні стресу гідазепаму призводило до зниження відсотка дельта- та бета-ритмів і збільшення відсотка тета-ритму порівняно з показниками як контрольної, так і групи щурів за умов стресу. Слід зазначити, що ці процеси протікали на фоні збереження динаміки ритмів протягом експерименту. Тобто підвищення ГАМК-ергічної передачі шляхом застосування гідазепаму призводило до суттєвих змін ЕКОГ щурів, пов'язаних із синаптичною модуляцією різних медіаторних систем.

### Висновки

Протягом усього експерименту дельта-ритм залишався домінуючим. Стрес зменшував відсоткове співвідношення дельта-ритму за рахунок зростання відсотка тета-ритму, альфа- та бетаподібної активності кори головного мозку щурів. Гідазепам у відсотковому співвідношенні понижував значення дельта-ритму та бетаподібної активності, показники тета-ритму, навпаки, зростали, а альфаподібна активність змінювала свою динаміку.

### Бібліографічні посилання

1. **Взаимодействие** лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шувалова и др. – Х.: Мегаполис, 2001. – 784 с.
2. **Гусельников В. И.** Электрофизиология головного мозга. – М.: Высшая школа, 1976. – 423 с.
3. **Жирмунская Е. А.** Клиническая электроэнцефалография. – М.: Мэйби, 1991. – 77 с.
4. **Зенков Л. Р.** Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). – М.: Мед-пресс-информ, 2002. – 368 с.
5. **Калуев А. В.** Стресс, тревожность и поведение (Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных). – К., Энигма, 1998. – С. 15–22.
6. **Лукашев С. Н.** Изменения гормонального спектра на ранних стадиях экспериментального атеросклероза / С. Н. Лукашев, В. П. Ляшенко, Ж. В. Зорова // Вісник ДДУ. Біологія. Екологія. – 1999. – Вип. 6. – С. 7–12.
7. **Справочник** Видаль. Лекарственные препараты в России. Изд. 8-е, исправл., перераб. и доп. – М.: АстраФармСервис, 2002. – 1488 с.
8. **Стабильные** гомеостатические константы и эндокринный статус при хроническом нейрогенном стрессе и стресс-протекторных воздействиях / Г. Е. Данилов, И. Г. Брындина, Л. С. Исакова и др. // Арх. клиническ. экспер. медицины. – 2000. – Т. 9, № 1. – С. 71–74.
9. **Степанова С. И.** Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. – М.: Наука, 1990. – С. 31.
10. **Стереотаксический** атлас мозга крыс (фронтальные сечения) / Электронная версия под ред. А. Ю. Буданцева. – Пушино: Аналитическая микроскопия, 2002. – С. 7–15.
11. **Судаков К. В.** Индивидуальная устойчивость к стрессу. – М., 1998. – 268 с.
12. **Пшеничкова М. Г.** Феномен стресса // Пат. физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.
13. **Шеверева В. М.** Особенности формирования и обратимости эмоциональных нарушений у крыс при нейрогенном стрессе // Нейрофизиология. – 2003. – Т. 35, № 2. – С. 147–158.
14. **Ширяев О. Ю.** Нарушение вегетативного гомеостаза при тревожно-депрессивных расстройствах и методы их коррекции / О. Ю. Ширяев, Е. И. Ивлева // Прикладные информационные аспекты медицины. – Воронеж, 1999. – Т. 2, № 4. – С. 45.
15. **Kalinina T. S.** Discriminative effects of phenazepam and gidazepam in rats: comparison with other GABA-related drugs / T. S. Kalinina, T. L. Garibova, T. A. Voronina // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1999. – Vol. 64, N 2. – P. 397–401.

Надійшла до редколегії 11.01.2007