

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГІПОКАМПУ ЩУРІВ ЗА УМОВ СТРЕСУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КАРБАМАЗЕПІНУ

Чаус Г.Г.

Досліджувалась біоелектрична активність гіпокампу за умов стресу і активації ГАМК-ергічних механізмів карбамазепіном. Встановлено, що дія стресової програми призводила до змін показників електрогіпокампограми, пов'язаних зі стадіями стресу. Застосування даного фармпрепарату призводило до протилежних змін показників електрогіпокампограми щурів у порівнянні з тими, що жили за умов дії стресового чинника.

Ключові слова: біоелектрична активність, гіпокамп, стрес, карбамазепін.

ВСТУП

Стрес – комплексний феномен, що супроводжується полівалентними зсувами поведінки, ендокринного та вегетативного статусу, до яких приєднується перебудова біологічних ритмів, змін амплітудно-частотних параметрів біоелектричної активності [1]. Особливе значення у розвитку стрес-синдрому належить лімбічній системі мозку, зокрема одному з її центральних відділів – гіпокампу [2], відображенням функціональної діяльності якого є біоелектрична активність. Як показали численні дослідження, утворення лімбічної системи є важливою ланкою в центральній нервовій регуляції нейродинамічних та вегетативних реакцій [3]. Будучи за своєю природою відділом мозку, який полегшує розгортання стресорної відповіді, гіпокамп здійснює регулюючий вплив на баланс гальмівних і збуджуючих систем мозку [4]. Як відомо, розвиток стресу відбувається в три стадії, які закономірно протікають і поступово переходять одна в одну [5]. Нейротрансмітери гіпокампу, до складу яких входять катехоламіни – біогенні аміни і серотонін, в певні стадії стресу залучаються по різному. Стресорні стани викликають якісно новий рівень функціональної активності, тобто призводять до напруження й перенапруження нейрофізіологічних систем організму [6]. Тому, з метою вивчення ролі рівня активності нейрохімічних механізмів гіпокампу за умов стресу ми використовували карбамазепін, який сприяє підвищенню концентрації в центральній нервовій системі ГАМК, за рахунок пригнічення її метаболізму, інгібує токи кальцію, потенціалзалежні натрієві канали і вихід із клітини калію, тобто модулює баланс гальмівних та збуджуючих процесів в ЦНС [7]. Тому, в умовах експерименту, даний фармпрепарат допоможе розкрити механізми залучення нейромедіаторів гіпокампу на різних стадіях стресу, що можна зробити аналізуючи зміни біоелектричної активності гіпокампу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Усі дослідження проведені відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин. Експерименти були проведені на нелінійних білих

щурах-самцях масою 200 – 230 г на початку експерименту. Тварин поділили на три групи. До першої (n = 35) увійшли контрольні тварини, які утримувались у стандартних умовах. Щурам другої групи (n = 33) створювали стресову ситуацію шляхом обмеження життєвого простору до 80 – 100 см² на одну особину. Для тварин цього виду така ситуація служить сильним стресовим чинником [8-10]. На фоні означеної зооконфліктної ситуації до тварин третьої групи (n = 21) застосовували синтетичний психотропний засіб карбамазепін, який за рахунок своєї дії модулює баланс гальмівних та збуджуючих процесів в ЦНС. Фармакологічна назва – 5-Карбамоил-5Н-добенз (6,f) азепин, добова частка якого становила 50 мг/кг/добу [11]. Дану фармакологічну речовину щурам досліджуваної групи вводили перорально вранці (о 8⁰⁰ – 10⁰⁰), натще. Об'єм розчинених препаратів чи фізіологічного розчину (для тварин 1 та 2 груп) складав 1 мл. Хірургічні процедури виконувались під дією наркозу (кетамін гідрохлорид – 20 мг/кг, тіопентал натрію – 50 мг/кг) [12]. Наркотизовану тварину закріплювали в стереотаксичному приладі та проводили трепанацію черепа; місця фіксації інфільтрували місцевим анестетиком. Електрогіпокампограму відводили з використанням уніполярних електродів (ніхром, діаметр 100 мкм, лакова ізоляція за винятком кінчика), які за допомогою маніпулятора занурювали в гіпокамп згідно з картами атласу [13, 14]. Референтний електрод закріплювали на вушній раковині тварини. Координати зони відведення гіпокампограми були такими: bregma (B)= -1,4 мм; латеральна вісь (L) = 0,8 мм; інтєррауральна вісь (I)= -4 мм. Верифікацію локалізації кінчиків електродів проводили на фронтальних зрізах мозку.

З метою виключення короткотривалих ефектів впливу вищезазначених препаратів на головний мозок, реєстрацію електричної активності (ЕА) проводили через 24-26 годин після останнього їх введення. Запис ЕА гіпокампу проводили на поліграфі ПБЧ-01 (Україна), з'єднаному через АЦП з комп'ютером. Реєстрацію гіпокампограми проводили через кожні 3 тижні впродовж усього експерименту, який тривав 21 тиждень. Аналіз записаних кривих проводили за допомогою комп'ютерної програми “Eksperiment” (Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця, м. Київ) та “Mathcad 2001”. Визначали відсотковий показник потужності хвиль ЕА в частотному діапазоні від 0,5 до 30 Гц. Статистичну обробку результатів дослідження проводили методом парних порівнянь за допомогою програми Origin 6.0 Professional. Достовірність різниць між контрольними та досліджуваними показниками визначали за t-критерієм Стьюдента (P<0,05) [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу відсоткових показників потужності хвиль електричної активності гіпокампу в частотному діапазоні від 0,5 до 30 Гц показали, що значення дельта-ритму тварин контрольної групи у відсотковому співвідношенні протягом експерименту коливались в межах 71-87 % (рис. 1). Превалювання дельта-ритму електрогіпокампограми (ЕГГ) тварин контрольної групи у відсотковому співвідношенні на нашу думку обумовлене видоспицифічними особливостями нейропередачі у тварин даного виду та, можливо, пов'язані з протіканням раннього постнаркозного періоду. Щодо тета-ритму гіпокампу тварин контрольної групи, то він

коливався в межах 7-15 % (рис. 2) з максимальними значеннями через 3, 6 та 18 тижнів експерименту. Показники високочастотної альфа-подібної активності гіпокампограми тварин, що жили за фізіологічних умов коливались в межах 3,5-8 % (рис. 3) і дещо знижувались через 12-21 тиждень дослідження. Стосовно бета-подібної активності тварин контрольної групи (рис. 4), то вони знаходились в діапазоні 2,4-5,3 % з максимальними значеннями через 9 та 21 тиждень експерименту.

Результати мультифакторного дисперсійного аналізу свідчать про те, що динаміка відсотків потужностей ритмів гіпокампограми тварин контрольної групи є фізіологічною і пов'язана, можливо, з тривалістю експерименту [16].

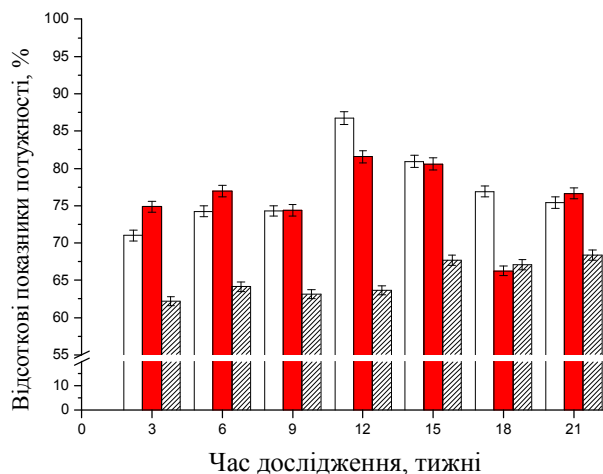


Рис.1. Динаміка відсоткового значення потужності дельта-ритму гіпокампу щурів досліджуваних груп. По горизонталі – час від початку дослідження, тижні, по вертикалі – відсоткове значення потужності, %; білі стовпчики – тварини I групи, сірі – II група тварин, штриховані – тварини III групи.

На початку експерименту (через 3-6 тижнів) у тварин, що підлягали дії стресового чинника (II група) відсоткові показники потужності дельта-ритму були достовірно більшими за аналогічні показники тварин, що жили за фізіологічних умов (рис. 1). А вже через 12-18 тижнів дослідження відсоткові показники потужності дельта-ритму тварин, що підлягали дії стресового чинника були нижчими за показники потужності гіпокампограми тварин контрольної групи ($P < 0,05$). Таким чином бачимо, що динаміка дельта-ритму ЕГГ тварин контрольної групи та тих, що підлягали дії стресового чинника були схожими і лише кількісно дещо відрізнялися.

Динаміка відсоткових показників потужності тета-ритму ЕГГ щурів II групи (рис. 2) була протилежною аналогічним значенням дельта-ритму. Показники потужності тета-ритму біоелектричної активності гіпокампу тварин, що підлягали дії стресового чинника були нижчими за відповідні показники тета-ритму тварин

контрольної групи на початку (через 3-6 тижнів) та наприкінці (через 21 тиждень) дослідження ($P<0,05$). Максимальні значення тета-ритму гіпокампа тварин II групи спостерігались через 6, 9 та 18 тижнів дослідження.

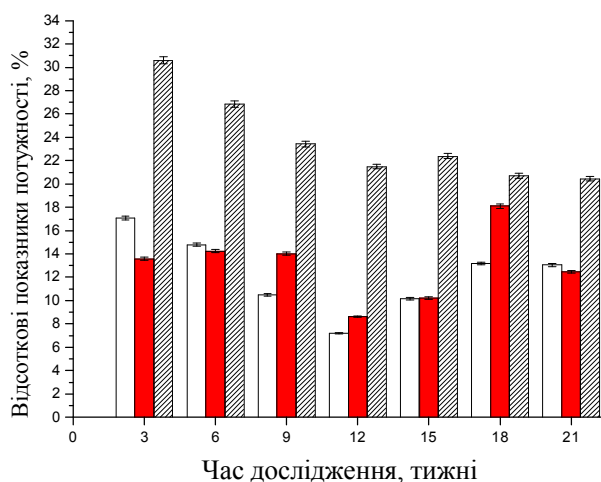


Рис. 2. Динаміка відсоткового значення потужності тета-ритму гіпокампу шурів досліджуваних груп. По горизонталі – час від початку дослідження, тижні, по вертикалі – відсоткове значення потужності, %; білі стовпчики – тварини I групи, сірі – II група тварин, штриховані – тварини III групи.

Стосовно динаміки тета-ритму егг тварин I та II груп, то вони також були схожими, тільки дещо відрізнялись у кількісних показниках.

Відсоткові показники потужності високочастотної альфа-подібної активності тварин, що підлягали дії стресового чинника (рис. 3) через 3, 6 та 9 тижнів дослідження були нижчими за аналогічні показники тварин контрольної групи, а починаючи з 12 тижня і до кінця експерименту – вищими ($p<0,05$).

Відсоткові показники потужності бета-подібної активності тварин, що підлягали дії стресового чинника достовірно перевищували відповідні показники тварин, що жили за фізіологічних умов через 3, 6, 12 та 18 тижнів дослідження (рис. 4). А через 9, 15 та 21 тижні експерименту показники потужності бета-подібної активності ЕГГ у відсотковому співвідношенні тварин, що підлягали дії стресового чинника були достовірно меншими за відповідні значення ЕГГ шурів контрольної групи.

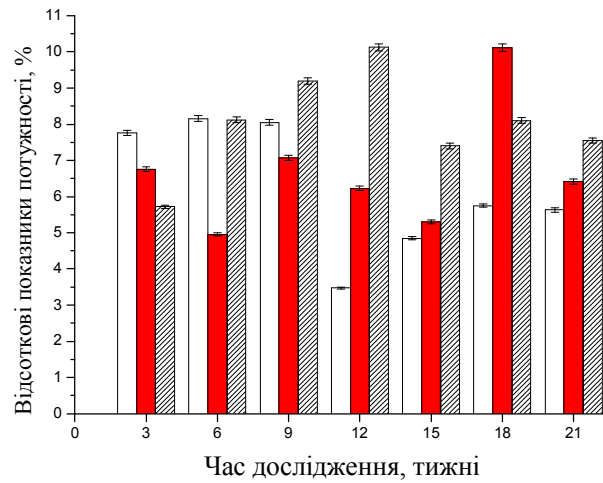


Рис. 3. Динаміка відсоткового значення потужності альфа-подібної активності гіпокампу щурів досліджуваних груп. По горизонталі – час від початку дослідження, тижні, по вертикалі – відсоткове значення потужності, %; білі стовпчики – тварини I групи, сірі – II група тварин, штриховані – тварини III групи.

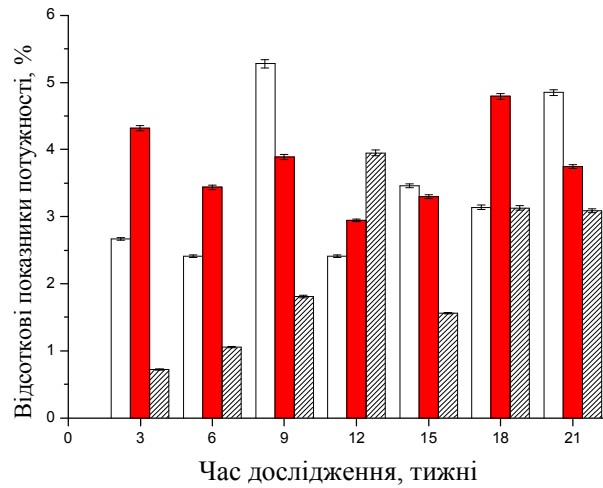


Рис. 4. Динаміка відсоткового значення потужності бета-подібної активності гіпокампу щурів досліджуваних груп. По горизонталі – час від початку дослідження, тижні, по вертикалі – відсоткове значення потужності, %; білі стовпчики – тварини I групи, сірі – II група тварин, штриховані – тварини III групи.

Дія стресової програми зумовила стійкі зміни в біоелектричній активності гіпокампу щурів. Ці зміни, що виникали вже на ранній стадії дії стресового чинника (через 3-9 тижнів), характеризувались дифузною реакцією активації у вигляді десинхронізації фоновіої біоелектричної активності гіпокампу, що свідчить про зміни процесів взаємодії між складовими нейротрансмітерів гіпокампу і, відображає протікання фази тривоги стресу [5]. Вже через 9-15 тижнів експерименту десинхронізація еег змінювалась синхронізацією ритмів, яка є відображенням активної участі гіпокампу в процесі утворення стрес-реакції та характерною для вираженого емоційного напруження [3] і, можливо, є відображенням другої стадії стресу, по Сельє. Подальша дія стресової програми (через 15-21 тижні) викликала у тварин зміну синхронізації ЕГГ десинхронізованою активністю. Можливо, такі зміни еег щурів свідчать про зсуви в механізмах регуляції стрес-реакції і є нейрогенною основою стресу (його третьою фазою, по Сельє). Отже, здобуті дані дозволяють припустити, що отримані біоелектричні прояви в гіпокампі є наслідком його функціональної активації за умов протікання стадій стресу.

Протягом майже всього часу дослідження відсоткові показники потужності дельта-ритму тварин, що на фоні розвитку стрес-реакції отримували карбамазепін (ІІІ група), були достовірно нижчими за аналогічні показники ЕГГ щурів ІІ групи (рис. 1). Стосовно показників потужності тета-ритму у відсотковому співвідношенні тварин ІІІ групи (рис. 2), то вони були вищими за відповідні показники тварин, що підлягали дії стресового чинника протягом усього експерименту ($P < 0,05$). Аналізуючи відсоткові показники потужності альфа-подібної активності тварин, що на фоні розвитку стрес-реакції отримували карбамазепін бачимо, що через 6, 9, 12, 15 та 21 тижні дослідження вони були достовірно вищими за показники ЕГГ тварин ІІ групи (рис. 3), а через 3 та 18 тижнів експерименту дані значення були меншими за показники гіпокампограми щурів, що підлягали дії стресового фактору ($P < 0,05$). Максимальні значення відсоткових показників потужності альфа-подібної активності тварин, що на фоні розвитку стрес-реакції отримували карбамазепін спостерігались через 9 (9%) та 12 (10%) тижнів дослідження, а мінімальні – через 3 (5,7%), 15 (7,4%) та 21 (7,6%) тижні. Високочастотна бета-подібна активність гіпокампограми щурів ІІІ групи у відсотковому співвідношенні була достовірно нижчою через 3-9 та 15-21 тижні дослідження за аналогічні значення тварин, що підлягали дії стресового чинника з мінімальними показниками через 3, 6 та 15 тижнів експерименту (0,7%), (1%) та (1,5%) відповідно (рис. 4). І лише через 12 тижнів дослідження значення відсоткових показників потужності бета-подібної активності тварин, що на фоні розвитку стрес-реакції отримували карбамазепін перевищували аналогічні показники ЕГГ щурів ІІ групи ($P < 0,05$) з максимальним значенням 4%. Слід зазначити, що на початку експерименту (через 3-9 тижнів) у тварин, які на фоні розвитку стрес-реакції отримували карбамазепін спостерігалася синхронізація ЕГГ, яка змінювалась десинхронною активністю (через 9-15 тижнів). А наприкінці дослідження (через 15-21 тижнів) на гіпокампограмі тварин ІІІ групи знову проявлялась синхронізація ритмів. Індукція превалювання тета-ритму, яка спостерігалась у тварин цієї групи протягом всього часу дослідження пов'язана, можливо, з активацією ГАМК-ергічних механізмів дії карбамазепіну у відповідь на

деградацію гальмівних медіаторів гіпокампу. Ми припускаємо, що невираженість десинхронізаційної дії карбамазепіну в плані незначних змін альфа- і бета-ритмів пов'язана з видоспицифічними особливостями диференціювання постсинаптичних рецепторів в нейротрансмітерній системі гіпокампу

ВИСНОВКИ

1. Під час дії стресового чинника на початку експерименту спостерігалась десинхронізація ритмів ЕГГ, яка через 9-15 тижнів дослідження змінювалась синхронізацією. Наприкінці експерименту синхронізована активність гіпокампу знову змінювалась на десинхронізовану ЕГГ щурів даної групи.
2. При застосуванні карбамазепіну зміни біоелектричної активності гіпокампу були протилежними у порівнянні з тими, що спостерігались за умов стресу. Тобто на початку і наприкінці дослідження спостерігалась синхронізація ритмів, а через 9-15 тижнів – десинхронізована активність ЕГГ. Механізми, що лежать в основі цих явищ пов'язані з нейромодуляторною дією карбамазепіну.

Список літератури

1. Аркелов Г.Г. Стресс и его механизмы. // Вест. Моск. Ун-та. – Психология. – 1995. – С. 45-47.
2. Кудинова Е.В., Степанов С.С., Ерениев С.И. Основы биорезонансной регуляции структурно-функционального состояния гиппокампа при стресс-синдроме // Омский научный вестник. – 2004. – С. 60-63.
3. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. – К. Здоров'я, 1983. – 136с.
4. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных). – К., Энигма, 1998. – С. 15-22.
5. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. // Пат. физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 24-31.
6. Шеверева В. М. Особенности формирования и обратимости эмоциональных нарушений у крыс при нейрогенном стрессе // Журн. Нейрофизиология. – 2003. – Т. 35, №2. – С. 147-158.
7. Костюкова Е. Г. Карбамазепин (тегретол) в профилактике аффективных расстройств. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т.6, № 3. – С. 49-53.
8. Ляшенко В.П., Мельникова О.З. Модуляція параметрів ЕМГ щурів за умов зооконфліктної ситуації та застосування ніфедипіну // Вісник ЗДУ, серія Біол. Науки. – 2004. – № 2. – С. 188-192.
9. Ляшенко В.П., Никифорова Е.А., Бойко М.А. Влияние стрессового фактора на динамику изменения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс // Вісник ДНУ, серія Біологія, Екологія. – 2002. – Вип. 10, №2. – С. 32-36.
10. Ляшенко В.П., Пахомов О.Є. Модуляція рухової і дослідницької діяльності щурів за умов зооконфліктної ситуації та застосування ніфедипіну чи празозіну // Наук. Вісник Чернівецького ун-ту, серія Біологія. – 2004. – Вип. 223. – С. 10-19.
11. [Schindlbeck C](#), [Janni W](#), [Friese K](#). Failure of Implanon contraception in a patient taking carbamazepin for epilepsy. – [Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova](#). – 2003 – Vol. 103, № 3. – P. 18-21.
12. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шувалова и соавт. – Х.: Мегаполис, 2001. – 784 с.
13. Paxinos G., and Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. – San Diego, CA: Academic. – 1986.
14. Zilles K. The Cortex of the Rat. A Stereotaxic Atlas. – Berlin, Germany: Springer. – 1985.
15. Лакин Г.В. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
16. Степанова С. И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. – М.: Наука, 1990. – С. 31.

Чаус А.Г. Изменения показателей биоэлектрической активности гиппокампа крыс в условиях стресса и применения карбамазепина // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2008. – Т. 21 (60). – № 2. – С. 139-146.

Исследовалась биоэлектрическая активность гиппокампа в условиях стресса и активации ГАМК-эргических механизмов карбамазепином. Выявлено, что действие стрессовой программы приводило к изменениям показателей электрогиппокампограммы, связанных со стадиями стресса. Применение данного фармпрепарата приводило к противоположным изменениям показателей электрогиппокампограммы крыс в сравнении с теми, которые жили в условиях действия стрессового фактора.

Ключевые слова: биоэлектрическая активность, гиппокамп, стресс, карбамазепин.

Chaus A.G. Changes in indices of bioelectric activity of hippocampus in rats in conditions of stress and using of carbamazepin // Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Series «Biology, chemistry». – 2008. – V.21 (60). – № 2. – P. 139-146.

The bioelectric activity of hippocampus was studied in conditions of stress and activation of GABA-ergic mechanisms by carbamazepin. It was proved that the effect of stress program lead to changing in indices of electrohippocampogram, which are connected with stress stages. Using of this medicine leaded to opposite changing electrohippocampogram of rats in comparing with those, who lived in conditions of influence of stress factor.

Keywords: bioelectric activity, hippocampus, stress, carbamazepin

Пост упила в редакцию 21.04.2008 г.
