

**УДК 616.831-003.96-021.5-008.6**

**ПРОЯВИ АДАПТОГЕННОГО ВПЛИВУ ПІРАЦЕТАМУ У ЗМІНАХ  
ХАРАКТЕРИСТИК ФОНОВОЇ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НЕОКОРТЕКСУ  
ЩУРІВ ПРОТЯГОМ ТРИВАЛОГО СТРЕСУ**

*Мельнікова О.З.<sup>1</sup>, Ляшенко В.П.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна*

<sup>2</sup>*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпропетровськ,  
Україна*

*E-mail: melnikovaoz@mail.ru*

Аналізували зміни характеристик електрокортікограми (ЕКОГ) щурів під впливом тривалого стресу і застосування на його тлі ноотропного препарату адаптогенної ГАМК-подібної дії - пірацетаму. Виявлено, що при ізолюваному стресовому впливі у динаміці абсолютних і нормованих потужностей хвиль ЕКОГ спостерігались три фази, які могли відповідати різним стадіям стрес-відповіді організму. При застосуванні пірацетаму динаміка показників ЕКОГ ставала двофазною, що поряд з характером змін ЕКОГ могло бути проявами адаптогенної дії препарату. Отримані дані свідчать, що при ізолюваному стресовому впливі у змінах фонові електричної активності неокортексу не виявлялось ознак стійкої адаптації, що могло бути наслідком енергодефіциту, зумовленого тривалим стресом і недостатністю ГАМК-ергічних механізмів.

**Ключові слова:** неокортекс, електрокортікограма, тривалий стрес, пірацетам.

## **ВСТУП**

Відомо, що тривалий стрес викликає зміни фонового електрогенезу мозку [1–3]. Дослідження їх механізмів проводять, в основному, у хронічному експерименті, що, з одного боку, надає найбільш точні і повні дані стосовно процесів, що відбуваються у структурах мозку тварин при стресі, тоді як з іншого – ускладнює їх аналіз, оскільки у характеристиках фонові електричної активності нейронів відображається поточна діяльність мозку, пов'язана, наприклад, з тим, що тварина в цей момент відчуває (емоції, подразнення зовнішнього світу тощо) [4, 5]. Поряд з цим, добре відомо, що хронічний стрес може призводити до структурно-функціональних змін структур головного мозку внаслідок неспроможності гомеостатичних механізмів при тривалому збудженні відновлювати і підтримувати основні електрохімічні характеристики нейрональної активності [3, 6–10]. У зв'язку з цим доцільним може бути дослідження механізмів змін фонового електрогенезу структур мозку, коли тварина знаходилась в ареаактивному стані.

Показано, що серед структур мозку найбільш чутливими до ушкоджуючої дії тривалого стресу є гіпокамп і неокортекс [6–8], що може супроводжуватись комплексом вегетативно-соматичних порушень в організмі і змінами вищої нервової діяльності людини і тварин. Вважають, що основним фактором, що лімітує діяльність

мозку при такому стресі, служить розвиток стану енергодефіциту [3, 10], серед його причин крім високих енергетичних потреб головного мозку навіть у стані фізіологічного спокою, які використовуються в найбільшій мірі на підтримання його фонового електрогенезу, виділяють недостатність гальмівних процесів, зокрема ГАМКергічних механізмів [11–14], що чинять на мембрани та метаболізм нейронів протилежну збуджуючим медіаторам дію. Дослідження фонові електричної активності неокортексу при ізольованому тривалому стресовому впливі і використанні на його тлі психотропних речовин, які тим або іншим чином виявляють адаптогенну дію [9, 14], може надати нові дані щодо механізмів несприятливої дії такого стресу на головний мозок та сприяти визначенню засобів їх профілактики і корекції.

Зважаючи на вищевикладене метою даної роботи було порівняти зміни характеристик електрокортикограми (ЕКоГ) наркотизованих щурів протягом тривалого стресу і при застосування на його тлі ноотропного фармпрепарату пірацетаму, що має ГАМК-подібний вплив на нейрони.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експерименти здійснювали на нелінійних білих щурах-самцях відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин. На початку дослідження щури мали вагу 125-140 г. Їм створювали загальноприйняті санітарно-гігієнічні умови, раціон харчування і режим пиття.

Контрольні тварини (n=24) утримувались в стандартних умовах протягом усього експерименту. Щурам другої групи (n = 21) протягом 21го тижня створювали стресогенні умови шляхом обмеження життєвого простору до 80-100 см<sup>2</sup> на одну особину. Для цього в стандартну клітку розміром 0,3x0,5м, в якій повинно утримуватись 2-3 тварини, розміщували 20-22 щура. Щурам третьої групи (n = 24) на тлі дії стресогенних умов вводили 2-оксо-1-піролідінацетамід, який має фармакологічну назву пірацетам, у добовій дозі 5 мг/кг.

Відведення ЕКоГ проводили у підгрупах із трьох тварин, відібраних із трьох вищевказаних експериментальних груп через кожні три тижні впродовж усього періоду дослідження (як згадувалось вище, 21 тижня). Хірургічна підготовка до відведення ЕКоГ виконувалася після внутрішньо-очеревинного введення 20 мг/кг кетаміну та 50 мг/кг тіопенталу натрію. Після фіксації тварини у стереотаксичному приладі та проведення трепанації черепу в неокортекс вводили уніполярний електрод (ніхром, діаметр 100 мкм) згідно координатам: відстань від брегми (В) - 1,4; латерально (L) 0,8; глибина відносно інтерауральної осі (I) 2,0 [15]. Референтний електрод закріплювали на вушній раковині тварини. Верифікацію локалізації кінчиків електродів проводили на фронтальних зрізах мозку.

ЕКоГ реєстрували за допомогою стандартного комплексу електрофізіологічного устаткування. Запис ЕКоГ починали, коли в електричній активності неокортексу зникали наркотичні веретена. З неокортексу кожної тварини робили по 10-12 записів тривалістю по 1-2 хвилині, які у цифровому вигляді запам'ятовували, зберігали у комп'ютері і здійснювали їх подальшу обробку за допомогою пакету прикладних програм у складі "MathCAD 2000". Аналізували спектральні потужності (мкВ<sup>2</sup>) і нормовані потужності (%) хвиль ЕКоГ у межах

загальноприйнятих частотних діапазонів [16].

У відповідні тижні експерименту у тварин кожної підгрупи (n=3) визначали середні значення показників, що досліджувались. Достовірність відмінностей між їх значеннями у щурів різних експериментальних груп оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні для  $p < 0,05$  [17].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середні значення відношень абсолютних потужностей хвиль різних частотних діапазонів ЕКоГ тварин стресової групи до величин відповідних характеристик ЕКоГ тварин контрольної групи через різні тижні спостереження представлені на Рис. 1. Через 3 тижні експерименту в ЕКоГ стресованих тварин була збільшена відносно контролю абсолютна потужність високочастотних хвиль (13-35Гц), тоді як абсолютні потужності хвиль інших частотних діапазонів зменшувались відносно значень в контрольній групі тварин. Через 6 тижнів спостереження в ЕКоГ тварин стресової групи зростали потужності хвиль усіх частотних діапазонів у порівнянні з величинами, отриманими у контролі.

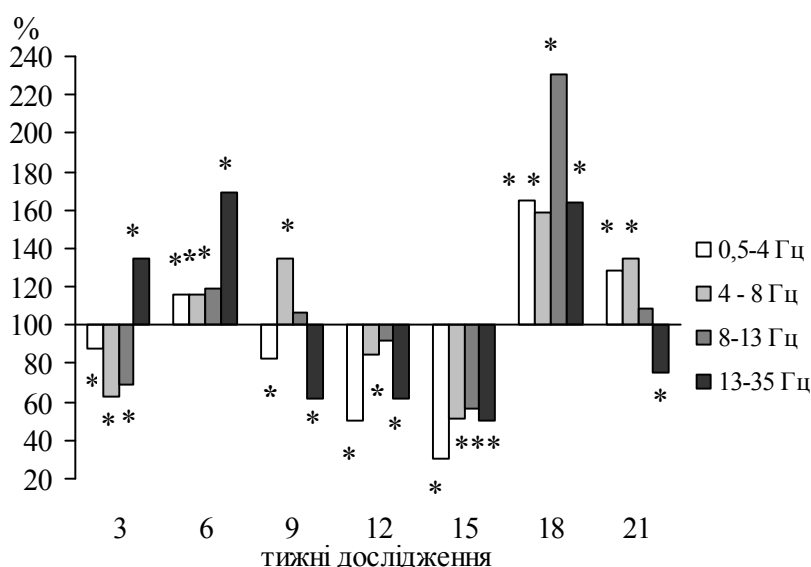


Рис. 1. Зміни абсолютних потужностей хвиль фонові сумарної електричної активності неокортексу тварин стресової групи відносно значень цього показника у щурів контрольної групи у відповідні тижні спостереження, %

Через 9 тижнів експерименту в ЕКоГ стресованих тварин заставались збільшеними відносно контролю тільки потужності середньочастотних хвиль, тоді як значення цього показника у низько- і високочастотному діапазонах ЕКоГ зменшувались у порівнянні з контрольними величинами.

Через 12-15 тижнів експерименту спостерігався період, впродовж якого у тварин стресової групи були зменшеними відносно контролю потужності хвиль усіх

частотних діапазонів. Максимального прояву вказане явище набувало через 15 тижнів дослідження. Однак вже через 18 його тижнів в ЕКоГ стресованих тварин, навпроти, потужності хвиль усіх частотних діапазонів були збільшеними відносно їх значень в контрольній групі тварин. Таке явище спостерігалось, але у меншій мірі, через 21 тижнів експерименту, лише потужності високочастотних хвиль у цей період достовірно зменшувались відносно контролю.

У цілому, впродовж 21-тижневого стресу потужності хвиль ЕКоГ тварин стресової групи досить істотно коливались відносно контролю. При цьому в динаміці змін ЕКоГ під впливом стресу можна були виявити, як мінімум три фази. Ознакою першої з них, що спостерігалась через 3-6 тижнів експерименту, була збільшена потужність високочастотних хвиль у тварин стресової групи. Впродовж другої фази (через 9-15 тижнів) у тварин стресової групи реєструвалась менш потужна ЕКоГ, ніж у тварин контрольної групи, тоді як протягом третьої фази – спостерігалось протилежне явище.

Аналіз змін нормованих потужностей хвиль ЕКоГ щурів при тривалому стресі (рис. 2) показав, що через 3-6 тижнів дослідження у стресованих тварин було збільшеним представництво високочастотних хвиль, тоді як нормовані потужності хвиль інших частотних діапазонів майже не змінювались відносно контролю. Через 9-15 тижнів експерименту в ЕКоГ щурів стресової групи спостерігалась тенденція до зменшення відсотку низькочастотних хвиль у порівнянні з контрольними показниками, тоді як нормовані потужності хвиль усіх інших частотних діапазонів збільшувались відносно контролю. Особливо це стосувалось показників середньочастотних хвиль, які у людини відносять до альфа- і тета-діапазонів.

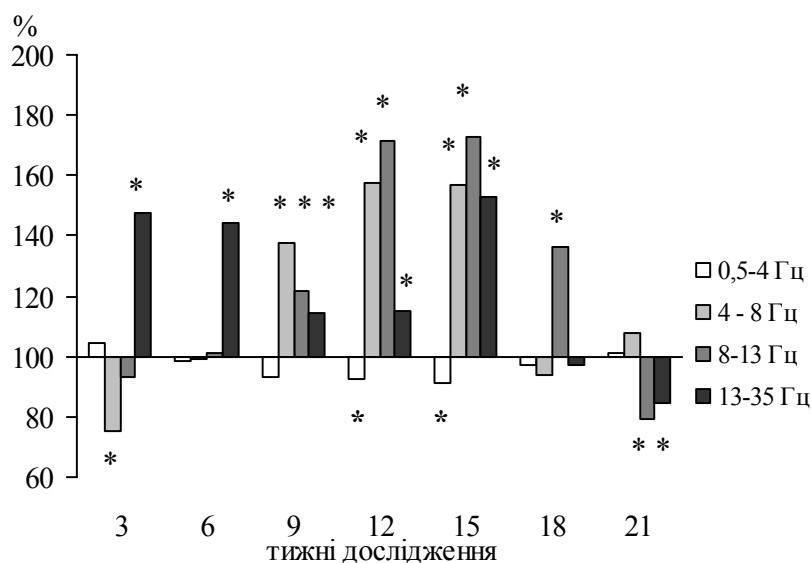


Рис. 2. Зміни нормованих потужностей хвиль ЕКоГ тварин стресової групи відносно значень цього показника у щурів контрольної групи у відповідні тижні спостереження, %

Через 18 -21 тижнів експерименту нормовані потужності хвиль ЕКоГ тварин стресової групи мало відрізнялись від контролю: достовірним були тільки збільшене значення відсотку хвиль частотою 8-13 Гц в ЕКоГ стресованих тварин через 18 тижнів дослідження і зменшені нормовані потужності вказаних, а також високочастотних, хвиль наприкінці спостереження (через 21 тижнів).

Таким чином, можна бачити, що динаміка змін нормованих потужностей хвиль різних частотних діапазонів ЕКоГ у тварин стресової групи також була трьохфазною, що разом з характером змін абсолютних потужностей хвиль ЕКоГ цих тварин, могло свідчити про їх відповідність різним стадіям стрес-реакції організму, тобто її перебігу від стадії тривоги до фази виснаження.

Наступним етапом роботи було з'ясування характеру змін показників ЕКоГ щурів при стресі у випадку, коли на його тлі тваринам вводили пірацетам, який чинить немедіаторну ГАМК-подібну дію на метаболізм і енергетику нейронів головного мозку. Зауважимо, що абсолютні потужності хвиль ЕКоГ при використанні пірацетаму змінювались в окремі терміни спостереження дуже істотно, у зв'язку з чим їх відносні значення представлені у логарифмічній шкалі (рис. 3).

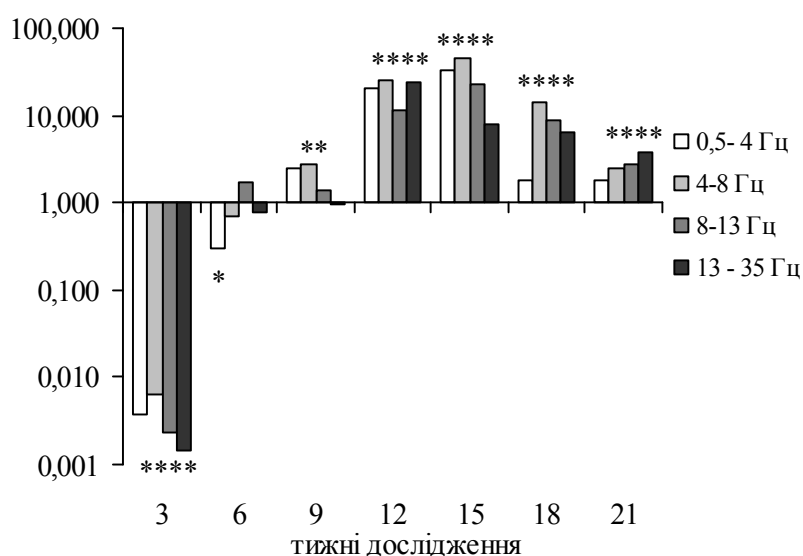


Рис. 3. Зміни абсолютних потужностей хвиль фонові сумарної електричної активності неокортексу тварин, що на тлі стресу отримували пірацетам, відносно відповідних значень у щурів стресової групи

*Примітка:* відносні значення потужностей по вертикалі виражені в умовних одиницях, із використанням логарифмічної шкали

Через 3 тижні дослідження введення тваринам пірацетаму приводило до значного зменшення потужностей хвиль усіх частотних діапазонів ЕКоГ щурів, що, на нашу думку, могло бути пов'язано з деяким посиленням стресового навантаження внаслідок використання чужорідного для організму фармпрепарату.

Однак вже через 6 тижнів експерименту абсолютні потужності хвиль ЕКоГ щурів „пірацетамової” групи майже не відрізнялись від величин цього показника у тварин стресової групи, а через 9 тижнів вже перевищували їх. Протягом наступної частини експерименту і до його закінчення потужності хвиль усіх частотних діапазонів ЕКоГ щурів, які на тлі стресу отримували пірацетам, були збільшеними відносно значень у тварин стресової групи. Максимальний прояв цього явища спостерігався через 12-15 тижнів дослідження, тоді як через 18-21 його тижнів підвищення потужностей було менш істотним, що могло бути пов'язаним зі зменшенням ефективності дії препарату при тривалому його використанні.

Таким чином, динаміку змін абсолютних потужностей хвиль ЕКоГ щурів під впливом пірацетаму відносно динаміки цього показника у тварин стресової групи можна було охарактеризувати як двофазну. Це дозволяло припустити, що при використанні пірацетаму відбувалось формування адаптації центральних процесів до стресового впливу, яке виключало подальший розвиток їх змін до фази виснаження. Про двофазну динаміку показників функціонального стану організму при стресі у випадку виникнення адаптації вказують дані авторів [9]. Адаптованому стану тварин у наших дослідженнях могла відповідати потужна ЕКоГ, яка може бути проявом збалансованого стану процесів збудження і гальмування у мозку [3, 16].

Значення нормованих потужностей хвиль різних частотних діапазонів ЕКоГ тварин, що на тлі стресу отримували пірацетам, змінювались менш істотно (рис. 4), ніж величини абсолютних потужностей хвиль ЕКоГ.

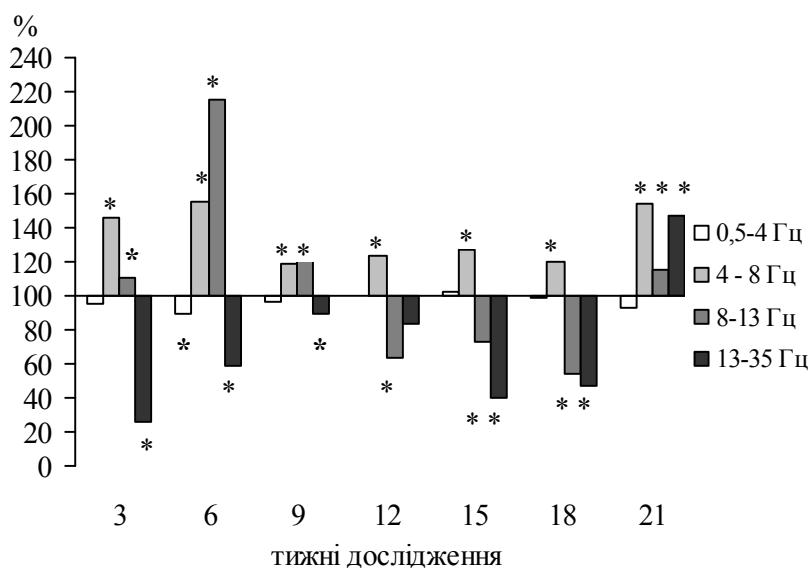


Рис. 4. Зміни нормованих потужностей хвиль ЕКоГ тварин, які на тлі стресу отримували пірацетам, відносно значень вказаного показника у щурів стресової групи у відповідні тижні спостереження, %

Звертає на себе увагу, що протягом усього дослідження при використанні на тлі стресу пірацетаму відбувалось підвищення нормованої потужності хвиль частотою 4-8 Гц, які у людини відносять до тета-діапазону [16], та зменшення потужності високочастотних хвиль бета-діапазону (окрім 21 тижня експерименту) відносно значень відповідних показників при ізольованому стресовому впливі. Нормовані потужності низькочастотних хвиль у тварин „пірацетамової” групи майже не змінювались у порівнянні з їхніми значеннями в стресовій групі тварин протягом усього спостереження, хоча існувала тенденція до їх зменшення. Нормовані потужності хвиль частотою 8-13 Гц - збільшувались через 3-9 тижнів експерименту, зменшувались через 12-18 його тижнів і знов зростали наприкінці дослідження.

Такі результати дослідження могли свідчити, що використання пірацетаму с самого початку стресового впливу сприяло стабілізації електричних властивостей мембран нейронів, попереджаючи виникнення тривалої десинхронізації ЕКоГ, яка спостерігалась при ізольованому стресовому впливі до 18 тижня спостереження, що могло бути причиною низькопотужної ЕКоГ в цей період і, можливо, подальшого розвитку змін фонової електричної активності неокортексу.

Відомо, що одним з механізмів психотропної дії пірацетаму служить немедіаторний ГАМК-подібний вплив на метаболізм і енергетику нейронів головного мозку [14]. Проявами такої дії в змінах ЕКоГ щурів могли служити значне зростання її потужності через 12 тижнів експерименту відносно значень при ізольованому стресовому впливі і збільшення представництва середньочастотних хвиль з самого початку експерименту, які у людини відносять до тета- і альфа-діапазонів ЕЕГ [16] і у механізмах яких певна роль належить ГАМК [3]. У тварин стресової групи воно спостерігалось тільки з 12 тижня експерименту у низькопотужній ЕКоГ на тлі збільшеного відсотку високочастотних хвиль, що, очевидно, могло бути наслідком недостатності ГАМКергічних механізмів і зумовлювало подальші зміни фонової електричної активності неокортексу.

### **ВИСНОВКИ**

1. При ізольованому стресовому впливі у динаміці абсолютних і нормованих потужностей хвиль ЕКоГ спостерігались три фази, які могли відповідати різним стадіям стрес-відповіді організму.
2. При застосуванні пірацетаму динаміка показників ЕКоГ ставала двофазною, що поряд з характером змін ЕКоГ могло бути проявами адаптогенної дії препарату.
3. Зміни фонової електричної активності неокортексу при ізольованому стресовому впливі могли бути наслідком енергодефіциту, зумовленого тривалим стресом і недостатністю ГАМК-ергічних механізмів.

### **Список літератури**

1. Ведяев Ф.П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов / Ф.П. Ведяев, Т.М. Воробьева– К.: Здоров'я, 1983. – 136 с.
2. Шеверева В.М. Особенности формирования и обратимости эмоциональных нарушений у крыс при нейрогенном стрессе / В.М. Шеверева // Нейрофизиология. – 2003. – Т. 35, № 2. – С. 147–158.

3. Мозг: теоретические и клинические аспекты / [Главн. ред. Покровский В. Н.] – М.: Медицина, 2003. – 536 с.
4. Черный С.В. Тревожность, её ЭЭГ-корреляты и возможные механизмы / С.В. Черный, В.Б. Павленко // Уч. записки Таврич. нац. ун-та им. В.И. Вернадского. Серия „Биология, химия”. – 2004. – Т.17 (56), №1. – С. 89–98.
5. Черный С.В. Отражение внутренних переживаний в характеристиках текущей ЭЭГ / С.В. Черный, А.А. Коваленко // Уч. записки Таврич. нац. ун-та им. В.И. Вернадского. Серия „Биология, химия”. – 2005. – Т. 18(57), №3. – С. 191–197.
6. McEwen Bruce S. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators / S. McEwen Bruce // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 583, №2-3. – P. 174–185.
7. Artola A. Diabetes-, stress- and aging-related changes in synaptic plasticity in hippocampus and neocortex – the same metaplastic process? / A. Artola // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Т. 585, №1. – P. 153–162.
8. Joels M. Effect of chronic stress on structure and functions in rat hippocampus and hypothalamus / M. Joels // Stress. – 2004. – 7(4). – P. 221–231.
9. Тодоров И.Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И.Н. Тодоров, Г.И. Тодоров; [отв. ред. Алдошин С.М.] – М.: Наука, 2003. – 479 с.
10. Нейрохимия / [под ред. Ашмарина И.П. и Стукалова П.В.] – М.: Из-во ин-та биомед. хим. РАН, 1996. – 470 с.
11. Калуев А.В. О роли ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии / А.В. Калуев, Дж. Натт Д. // Эксп. и клин. фармакол. – 2004. – Т. 67, № 4. – С. 71–76.
12. Семьянов А.В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного действия / А.В. Семьянов // Нейрофізіол./Neurophysiol. – 2002. – Т.34, № 1. – С. 82–92.
13. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и стрессовым нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
14. Харкевич Д.А. Фармакология / Д.А. Харкевич – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 252.
15. Стереотаксический атлас мозга крыс (фронтальные сечения) / под ред. проф. Буданцева А.Ю. – Пуццо: Аналитическая микроскопия, 2002. – 205 с.
16. Воробьева Т.М. Электрическая активность мозга (природа, механизмы, функциональное значение) / Т.М. Воробьева, С.П. Колядко // Эксп. и клин. медицина. – 2007. – №2. – С. 4–16.
17. Гланс Стентон. Медико-биологическая статистика / С. Гланс [Пер. с англ.] – М.: ИД «Практика», 1999. – С. 327–332.

**Мельникова О.З. Проявления адаптационного действия пираретама в изменениях характеристик фоновой электрической активности неокортекса крыс при длительном стрессе / О.З. Мельникова, В.П. Ляшенко // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 1. – С. 157-165**

Анализировали изменения характеристик электрокортикограммы (ЭКОГ) крыс под влиянием длительного стресса и при использовании на его фоне ноотропного препарата адаптационного ГАМК-подобного действия пираретама. Выявлено, что при изолированном влиянии стресса в динамике абсолютных и нормированных мощностей волн ЭКОГ выделялись три фазы, которые могли соответствовать разным стадиям стресс-реакции организма. При использовании пираретама динамика показателей ЭКОГ становилась двухфазной, что наряду с характером изменений показателей ЭКОГ могло быть проявлениями адаптационного действия препарата на центральные процессы. Полученные данные свидетельствуют, что при изолированном стрессовом воздействии в изменениях фоновой электрической активности неокортекса не наблюдалось признаков стойкой адаптации, что могло быть следствием энергодифицита, обусловленного длительным стрессом и недостаточностью ГАМК-эргических механизмов.

**Ключевые слова:** неокортекс, электрокортикограмма, длительный стресс, пираретам.



**Melnikova O.Z. The manifestations of pyracetam adaptogenic action in the changes of background electrical activity of rats' neocortex during prolonged stress / O.Z. Melnikova, V.P. Lyashenko // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No. 1. – P. 157-165.**

The changes of rats' electrocorticogram (ECoG) indexes under the influence of prolonged stress and application on its background of nootropic drug with adaptogenic GABA-like action – pyracetam were analyzed. Revealed, that the three phases were separated in the dynamics of absolute and normalized powers of ECoG waves under the isolated stress influence, which could correspond to different stages of organisms stress-response. In applying of pyracetam the dynamics of ECoG indexes became a two-phase, that together with character of ECoG indexes changes could be a sign of drug adaptogenic action on the brain processes. The obtained data suggest that under the isolated stress influence the manifestations of sustain adaptation did not appear in background electrical activity of neocortex, that could be connected with deficit of energy caused the prolonged stress and GABAergic mechanisms.

**Keywords:** neocortex, electrocorticogram, prolonged stress, pyracetam.

*Поступила в редакцію 21.01.2012 з.*