

О.І. Колотілова, В.Б. Павленко, І.І. Коренюк, О.М. Куличенко, Ю.О. Фокіна

## Кореляційні взаємозв'язки імпульсної активності амінергічних нейронів стовбура головного мозку та спектральних компонентів електроенцефалограми при дії бемітилу

*В експериментах на пяти бодрствующих кошках изучены корреляционные взаимосвязи частоты импульсной активности (ИА) аминергических систем ствола мозга (норадренергические) нейроны голубого пятна и серотонинергические нейроны ядер шва) и массовой электрической активностью неокортекса при действии бемитила (препарата, обладающего психостимулирующим, антидепрессантным и актопротекторным свойствами) при его введении per os в дозе 50 мг/кг. Показано, что при воздействии бемитила происходит перестройка корреляций между частотными характеристиками импульсной активности аминергических нейронов и массовой электрической активностью коры головного мозга.*

### ВСТУП

Нині проблема психофармакологічної корекції функціонального стану організму набуває все більшої актуальності, а тому необхідний постійний пошук нових ефективних препаратів. Похідне бензimidазолу бемітил має психостимулювальні, антидепресантні [7], актопротекторні [2] властивості, а також і транквілізуючий ефект [3]. Раніше нами було показано [4], що бемітил у дозі 50 мг/кг здійснює «м'які» транквілізуючі ефекти. Це підтверджується даними інших авторів, які вважають, що залежно від концентрації в крові бемітил здатний проявляти ефекти різного спрямування [6].

Хоча впровадження в клінічну практику бемітилу започатковано давно, дані про його нейрофармакологічні ефекти поки обмежені та суперечливі. Відомо, що ця речовина, як і інші лікарські препарати, котрі проникають через гематоенцефалічний бар'єр вносять специфічні зміни в картину біоелектричної активності мозку. Передо-

зування транквілізаторів, нейролептиків та інших психотропних препаратів можна оцінити за показниками електроенцефалограми (ЕЕГ) завчасно ще до клінічних проявів. У нашому дослідженні ми зробили спробу простежити кореляційні взаємозв'язки імпульсної активності норадренергічних (НА) і серотонінергічних (СТ) нейронів стовбура мозку кішки та масової електричної активності неокортекса.

### МЕТОДИКА

Дослідження виконано на п'яти кішках обох статей масою 2–4 кг, які перебували в стані неспання. Тварин заздалегідь оперували під загальним наркозом (нембутал, 40 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Під час операції в мозок кішок імплантували направляючу канюлю з неіржавіючої сталі, кінчик якої розташовувався в 5 мм над блакитною плямою і 9 мм над ядрами шва. Канюлю вводили в мозок під кутом 21° до фронтальної і 29° – до сагітальної площини, що в

процесі експерименту дозволяло при послідовному проходженні електродом через указані структури відводити активність нейронів як блакитної плями, так і ядер шва. Нейронну активність відводили тільки у межах, що мають стереотаксичні координати  $R = -1$ ,  $L = 1-3$ ,  $H = 7-10$  (блакитна пляма) і  $R = -1 - -2$ ,  $L = 2-0$ ,  $H = 4,5 - 9,0$  (дорсальне і верхнє центральне ядра шва), де знаходяться НА- і СТ-нейрони відповідно. До амінергічних клітин досліджувані нейрони відносили на підставі низької їх частоти фонові активності (менше ніж  $8 \text{ с}^{-1}$ ), поліфазності потенціалів дії, значної (2,5–5,0 мс) їх тривалості, а також відповідної локалізації таких клітин у стовбурі мозку [9, 10]

Для відведення нейронної активності використовували рухомий електрод – срібний мікродріт (діаметр 8–12 мкм) у скляній ізоляції. Кінчик мікродроту був косо заточений подібно до ін'єкційної голки. ЕЕГ відводили білатерально над лобовою, тім'яною, потиличною і скроневою ділянками кори. Для цього під час хірургічного втручання на черепі зубним бором робили невеликі заглиблення, і в ці лунки вставляли позолочені відвідні електроди (площа  $0,5 \text{ мм}^2$ ), які закріплювали акрилатом. ЕЕГ піддавали стандартному спектральному аналізу, виділяючи наступні частотні компоненти: 1–3 Гц ( $\delta$ -ритм), 4–7 Гц ( $\theta$ -ритм), 8–13 Гц ( $\alpha$ -ритм), 14–30 Гц ( $\beta$ -ритм) і 31–48 Гц ( $\gamma$ -ритм) [8]. Усі сигнали підсилювали і обробляли за допомогою стандартного комплексу апаратури для відведення і аналізу імпульсної активності окремих нейронів і ЕЕГ. В умовах паралельного відведення імпульсної активності нейронів амінергічних систем і масової електричної активності неокортекса реєстрували початковий рівень активності; потім перорально вводили бемітил (50 мг/кг), який додавали в сухий корм. Після цього послідовно через кожні 5 хв протягом однієї години одночасно записували трихвилинні фрагменти імпульсної активності амінергічних нейронів і зразки ЕЕГ з наступним їх аналізом.

Для контролю локалізації ділянок відведення після закінчення експерименту тварин усипляли летальною дозою нембуталу. Замість відвідного мікроелектрода через канюлю за тими самими координатами вводили ніхромовий голчатий електрод, і через нього протягом 1 хв пропускали струм силою 2 мА. Мозок фіксували у 10%-му формаліні, і потім робили зрізи на заморожуючому мікротомі. Місце коагуляції верифікували на фронтальних зрізах згідно зі стереотаксичними координатами атласу Рейнозо-Суареца [11].

Статистичні розрахунки виконували із застосуванням стандартних засобів комп'ютерного аналізу даних (програма Statistica). Для виявлення кореляцій використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Проведено кореляційний аналіз, спрямований на виявлення можливих взаємозв'язків частоти генерації імпульсної активності амінергічних нейронів (11 СТ-нейронів ядер шва та 11 НА-нейронів блакитної плями) стовбура головного мозку та масовою електричною активністю неокортекса при впливі бемітилу.

Аналізуючи активність СТ-нейронів ядер шва та спектральних компонентів масової електричної активності кори головного мозку при впливі бемітилу нами виявлено домінування достовірних негативних кореляцій між частотними характеристиками СТ-нейронів ядер шва та спектральної потужності  $\delta$ -ритму (38 %) і  $\theta$ -ритму (32 %). При цьому значимі позитивні кореляції між зазначеними показниками становили 26 і 29 % відповідно. На рис. 1, а представлено кореляційну залежність між частотою імпульсної активності СТ-нейронів ядер шва й  $\delta$ -ритмом. Також виявлено наявність високого позитивного та значимого взаємозв'язку частоти імпульсної активності СТ-нейронів ядер шва й потужності  $\beta$ -ритму масової електричної активності неокортекса, який становив 40 % (див.

рис. 1,б). Аналогічний, але кількісно менш виражений кореляційний взаємозв'язок простежується і між частотними характеристиками СТ-нейронів ядер шва й спектральною потужністю  $\alpha$ -ритму (38 %). Решту кореляційних взаємозв'язків представлено на рис. 2,а.

Статистичний аналіз кореляційних взаємозв'язків частоти імпульсної активності НА-нейронів блакитної плями та спектральних компонентів масової електричної активності неокортекса в усіх відведених при впливі бемітилу показав, що на фоні зниження частоти генерації імпульсів НА-нейронів блакитної плями зменшується і  $\delta$ -ритм. Виявлено достовірну позитивну кореляцію між зазначеними показниками,

яка становила 53 % випадків (див. рис. 1,в). Також слід відмітити достатньо високу в порівнянні з іншими спектральними компонентами ЕЕГ значиму позитивну кореляцію між активністю НА-нейронів блакитної плями й потужністю  $\theta$ -ритму (52 %). Виявлено негативний достовірний кореляційний взаємозв'язок частоти генерації імпульсів НА-нейронів блакитної плями та спектральної потужності  $\alpha$ -ритму (40 %; див. рис. 1,г).

Окремо слід зазначити, що достовірні кореляції між частотою імпульсної активності НА-нейронів блакитної плями та потужністю  $\beta$ -ритму ЕЕГ позитивні й негативні випадки мали однакову кількість відсотків (38 %; див. рис. 2,б).

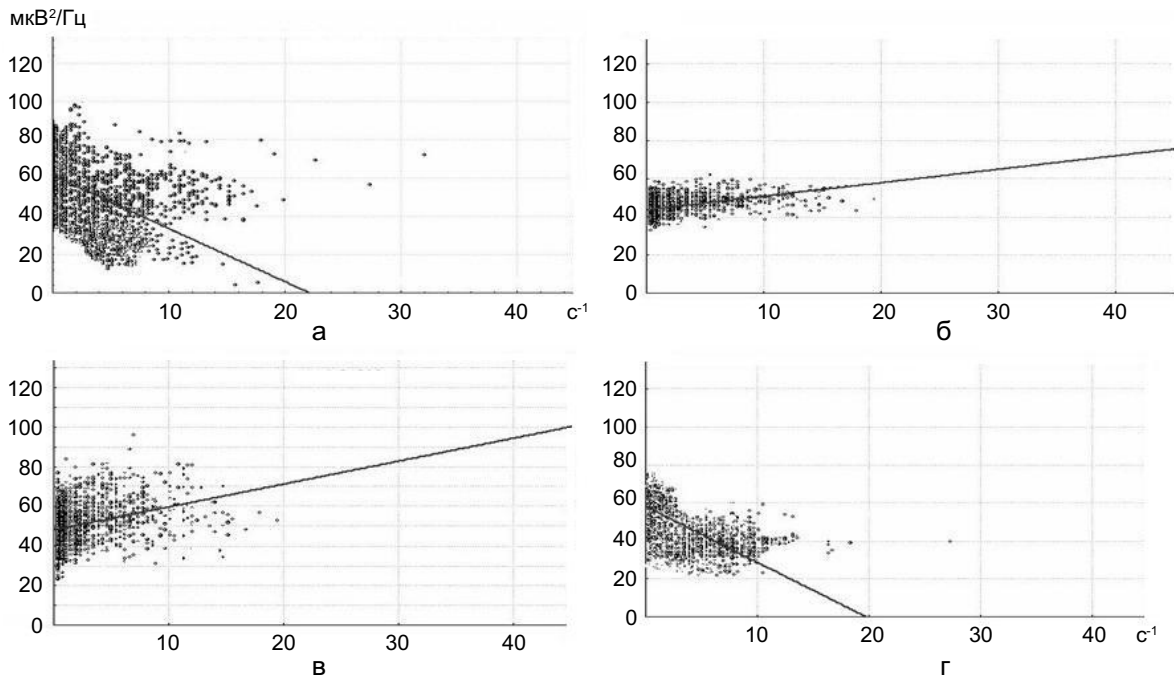


Рис. 1. Кореляційні поля частоти імпульсної активності амінергічних нейронів і спектральних компонентів ЕЕГ ритмів при дії бемітилу: а – частоти імпульсної активності серотонінергічного нейрона ядер шва і нормованої потужності  $\delta$ -ритму ЕЕГ, зареєстрованого в скроневому відведенні (праворуч). Графік побудовано на основі 198 спектрів ЕЕГ; при  $r = -0,59$ ,  $P < 0,0094$ ; б – частоти імпульсної активності серотонінергічного нейрона ядер шва і нормованої потужності  $\beta$ -ритму ЕЕГ, зареєстрованого в скроневому відведенні (праворуч). Графік побудовано на основі 156 спектрів ЕЕГ; при  $r = 0,44$ ,  $P < 0,001$ ; в – частоти імпульсної активності норадренергічного нейрона голубої плями і потужності  $\delta$ -ритму ЕЕГ, зареєстрованого в скроневому відведенні (праворуч). Графік побудовано на основі 201 спектра ЕЕГ; при  $r = 0,32$ ,  $P < 0,0091$ ; г – частоти імпульсної активності норадренергічного нейрона голубої плями і потужності  $\alpha$ -ритму ЕЕГ, зареєстрованого в скроневому відведенні (праворуч). Графік побудовано на основі 164 спектрів ЕЕГ; при  $r = -0,64$ ,  $P < 0,013$ .

За віссю абсцис – кількість імпульсів за секунду; за віссю ординат – спектральна потужність ритмів ЕЕГ; лінія відображає регресійну залежність

## ОБГОВОРЕННЯ

На основі результатів проведеного дослідження, можна зробити висновок, що на тлі дії бемітилу відбувається перебудова кореляційних взаємовідносин частотних характеристик імпульсної активності амінергічних нейронів ядер шва й блакитної плями та масової електричної активності кори головного мозку.

Транквілізатори – це препарати, які в терапевтичних дозах не викликають седативних ефектів, однак знижують тривогу й емоційне напруження. Відомо, що вони зменшують частоту  $\theta$ -ритмічної активності кори та гіпокампа, збільшують високо-частотну активність і викликають появу високоамплітудної активності із частотою 12–16 Гц [11]. З іншого боку, фармакологічний препарат бемітил відіграє роль пси-

хостимулятора, який за виразністю психостимулювальної дії перевершує пірацетам і енцефабол, але поступається сіднокарбу. Водночас пірацетам послаблює низькочастотні компоненти ЕЕГ, а у високих дозах збільшує  $\beta$ -активність [1]. Виходячи з вищевикладеного, з одного боку, дуже важко знайти межу між психофармакологічними ефектами одного препарату, а з іншого, за допомогою дозування бемітилу можна регулювати його дію від психостимулювальної до седативної.

Слід зазначити, що в попередній роботі [5] (без застосування бемітилу) було виявлено, що більша частина достовірних кореляційних зв'язків між частотою фонові імпульсної активності нейронів моноамінергічних систем (НА- і СТ-систем) і спектральною потужністю ЕЕГ ритмів була позитивною. Однак у цьому дослідженні показано,

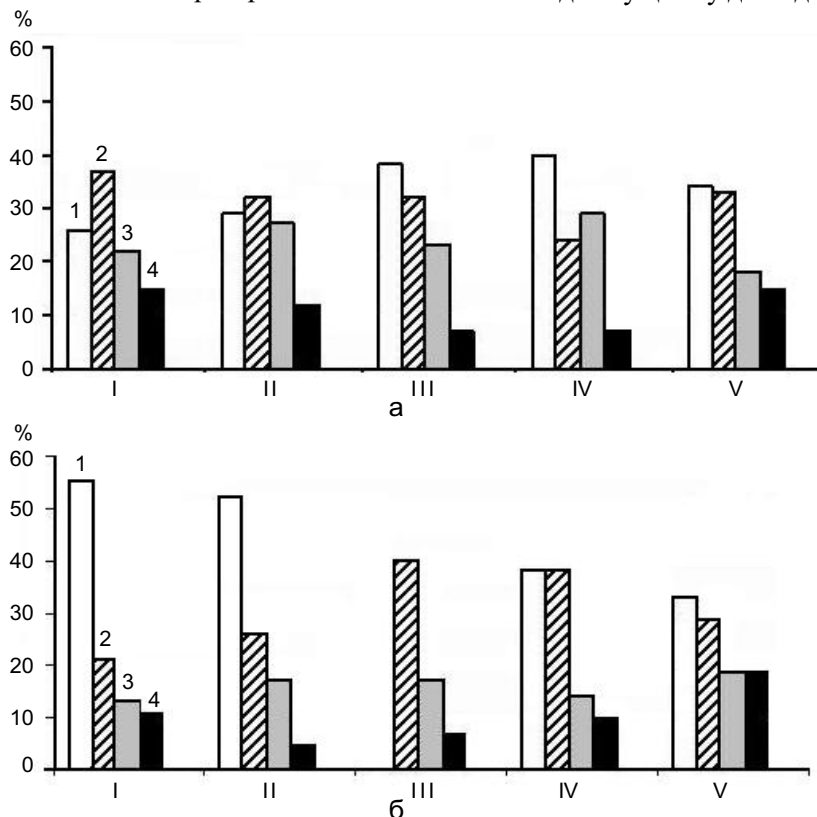


Рис. 2. Частка серотонінергічних нейронів ядер шва (а) та норадренергічних нейронів блакитної плями (б), які проявляють кореляції спектральної потужності ритмів ЕЕГ при дії бемітилу у всіх відведеннях: 1 – достовірні позитивні кореляції; 2 – значущі негативні кореляції; 3 – позитивні кореляції, що не досягають рівня значущості; 4 – негативні кореляції, що не досягають рівня значущості; I –  $\delta$ -ритм, II –  $\theta$ -ритм, III –  $\alpha$ -ритм, IV –  $\beta$ -ритм, V –  $\gamma$ -ритм ЕЕГ; за 100 % прийнята загальна кількість нейронів

що при дії бемітилу співвідношення між частотними характеристиками імпульсної активності НА-нейронів голубої плями та спектральними компонентами ЕЕГ змінюється. Так, виявляється позитивна кореляція між частотними характеристиками НА-нейронів блакитної плями й потужністю  $\delta$ - і  $\theta$ -ритмів, тобто при зниженні нейронної активності блакитної плями зменшується спектральна потужність  $\delta$ - і  $\theta$ -ритмів. На фоні такого зниження частоти імпульсної активності НА-нейронів збільшується потужність  $\alpha$ -ритму (негативні зв'язки), що певно свідчить про зменшення емоційного напруження та тривоги і переважання більш спокійного розслабленого стану.

Що стосується СТ-нейронів ядер шва, то їхні частотні характеристики негативно корелюють із  $\delta$ -,  $\theta$ -ритмами, однак спостерігається позитивна кореляція з  $\alpha$ - і  $\beta$ -компонентами масової електричної активності неокортекса. Таким чином, при збільшенні частоти СТ-нейронів знижується потужність  $\delta$ - та  $\theta$ -ритмів і збільшується  $\beta$  і  $\alpha$  спектральні компоненти ЕЕГ, що ймовірно можна розцінювати як "м'який" психостимулювальний ефект.

Зіставлення наявних літературних даних про психофармакологічну дію бемітилу з результатами цієї роботи дозволяють стверджувати, що даний препарат у використаній дозі не тільки виявляє транквілізуючі впливи (зменшення тривоги і емоційного напруження, поведінкове розслаблення при мінімумі седативних ефектів), але й "м'яку" психостимулювальну дію, про що свідчать зміни масової електричної активності головного мозку. Одним із можливих механізмів, які опосередковують модифікації ЕЕГ під впливом бемітилу, є дія даного препарату на НА- і СТ нейронні механізми стовбура мозку. Отже, застосування бемітилу дало змогу показати, що цей препарат може використовуватися як засіб для коригування функціонального стану центральної нервової системи.

*Таврій. нац. ун-т ім. В. І. Вернадського, Симферополь*

**O.I. Kolotilova, V.B. Pavlenko, I.I. Korenyuk, O.M. Kulichenko, Yu.O. Fokina**

### **CORRELATIVE INTERCONNECTIONS BETWEEN IMPULSE ACTIVITY OF AMINERGIC NEURONS AND SPECTRAL COMPONENTS OF EEG DURING ACTION OF BEMITIL**

Correlative interconnections between frequency of impulse activity of aminergic neurons and neocortex electrical activity during action of bemetil (50 mg/kg) were investigated in 5 cats. It was shown that bemetil affects correlations between frequency of impulses of aminergic neurons and electrical activity of neocortex.

*Taurida National University, Simferopol*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бенькович Б.И., Психофармакологические препараты и нервная система (руководство для врачей) – Ростов-на-Дону: Феникс, 1999. – 512 с.
2. Виноградов В.М., Гречко А.Т. Производные 2-меркаптобензимидазола и их свойства // Фармакология и токсикология. – 1982. – № 8. – С. 5–9.
3. Киричек Л. Т. Бобков Ю. Г. Действие бемитила на состояние систем саморегуляции при кратковременной иммобилизации // Там же. – 1991. – № 6. – С. 42–44.
4. Колотилова О.И., Павленко В.Б., Куличенко А.М. и др. Влияние бемитила на активность норадренергических и серотонинергических нейронов ствола мозга и ЭЭГ бодрствующих кошек // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2005. – 37, № 3. – С. 235–243.
5. Колотилова О.И., Куличенко А.М., Фокина Ю.О., Павленко В.Б. Влияние ствольных структур головного мозга на паттерн массовой электрической активности бодрствующих кошек // Ученые записки Таврич. нац. ун-та им. В.И. Вернадского. Серия "Биология, химия". – 2005. – 18 (57), №2. – С. 34–42.
6. Спасов А. А., Иёжица И. Н., Бугаева Л. И, Анисимова В. А. Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола // Хим.-фармацевт. журн. – 2000. – 33, № 5. – С. 6–17.
7. Трофимов Н. А. Химико-биологические характеристики бемитила // Там же. – 1995. – № 8. – С. 41–42.
8. Шевко Г. Н. Типологические характеристики высшей нервной деятельности и особенности электрической активности головного мозга // Журн. высш. нерв. деятельности. – 1975. – 25, № 2. – С. 342–349.
9. Berridge C.W., Espana R.A. Synergistic sedative effects of noradrenergic  $\beta$ 1- and  $\alpha$ -receptor blockade on forebrain electroencephalographic and behavioral indices // Neuroscience. – 2000. – 99, № 3. – P. 495–505.
10. Foote S.L., Morrison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function // In: Ann. Rev. Neurosci. – 1987. – 10. – P.67–95.
11. Reinoso-Suarez F., Topographischer Hirnatlas der Katze fur Experimental-Physiologische. – Untersuchungen, Darmstadt, 1961. – P. 40.

*Матеріал надійшов до редакції 02.03.2007*