

УДК 612.82:615.213

Т. Г. Чаус, В. П. Ляшенко, С. М. Лукашов, Г. Г. Чаус

*Дніпропетровський національний університет***ВПЛИВ КАРБАМАЗЕПІНУ НА БІОЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ СТРЕС-РЕАКЦІЇ**

Досліджено вплив фармакологічного препарату карбамазепіну на біоелектричну активність заднього та переднього гіпоталамуса щурів за умов стресу. Показано, що карбамазепін змінює амплітуду основних ритмів електричної активності задньої зони гіпоталамуса, значення якої були меншими порівняно з амплітудою потужності передньої зони.

The influence of carbamazepine medication on bioelectric activity of the posterior and anterior hypothalamus in rats under stress conditions was studied. It is shown, that carbamazepine changes amplitude of the basic rhythms of electric activity of the hypothalamus posterior zone, which value were less compared with the capacities amplitude of the hypothalamic anterior zone.

**Вступ**

Як відомо, гіпоталамус – важливий підкірковий центр інтеграції вісцеральних функцій організму, який здійснює потужний регуляторний вплив на всі вегетативні реакції організму [1]. В експериментальних і клінічних дослідженнях виявлено роль гіпоталамуса не лише в регуляції вісцеральних функцій, а і в обмінних, соматичних, емоційно-мотиваційних та інших реакціях організму. Він керує усіма основними гомеостатичними процесами при різноманітних станах організму. В основі адаптації організму, яка охоплює чисельні органи та системи, лежить збільшення потужності центральних і периферичних стрес-лімітуючих систем [3; 4].

Стрес-реакція відіграє роль необхідної ланки в адаптації організму до основних факторів середовища. Але при значній силі та тривалості діючих факторів стрес-реакція із адаптаційної ланки перетворюється на ланку патогенезу, що суттєво знижує загальну резистентність організму. Порушення діяльності зазначених механізмів – основа розвитку станів дезадаптації, що можуть призвести до нервових і соматичних розладів [2; 6]. Тому глибоке розуміння формування стрес-реакції неможливе без виявлення механізмів стресорної модуляції потенціалів у вищих відділах центральної нервової системи, зокрема в гіпоталамусі. Особливий інтерес при цьому становлять дослідження ролі головних ритмів ЕЕГ у формуванні біоелектричної активності гіпоталамуса на фоні стресу, оскільки аналіз біоелектричної активності може дати певну адекватну інформацію щодо механізмів формування стрес-реакції.

Стрес майже завжди супроводжується станом тривоги та депресії. Один із фармакологічних препаратів, які мають антидепресивну та протисудомну дію – карбамазепін [10]. Механізм його дії на клітинному та мембранному рівнях залишається не до кінця вивченим. Можливо, що антидепресивна дія карбамазепіну пов'язана з його модулювальною дією на біоелектричну активність гіпоталамуса та всього мозку. Тому, на нашу думку, досить важливо дослідити дію карбамазепіну на біоелектричну активність головного мозку щурів за умов розвитку стрес-реакції.

**Матеріал і методи досліджень**

Усі експерименти проведені відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин.

---

© Т. Г. Чаус, В. П. Ляшенко, С. М. Лукашов, Г. Г. Чаус, 2006

204

Дослідження 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 служить сильним стресовим чинником. На фоні означеної зооконфліктної ситуації до тварин третьої ( $n = 21$ ) групи застосовували фармакологічний препарат антидепресивної дії – 5-карбамоїл-5-Н-добенз(6,ф)азепін (фармакологічна назва – карбамазепін), добова доза якого складала 50 мг/кг.

Хірургічні процедури виконувались під дією наркозу (кетамін – 20 мг/кг, тіопентал натрію – 50 мг/кг). Наркотизовану тварину закріплювали в стереотаксичному приладі СЕЖ-2 і проводили трепанацію черепа. Фонову імпульсну активність гіпоталамуса реєстрували уніполярним голчастим електродом, який занурювали в структури гіпоталамуса перпендикулярно до його поверхні за допомогою маніпулятора. Координати структур визначали за атласом [10]. Ідентифікацію локалізації електродів проводили на фронтальних зрізах мозку.

Після відновлення рухової активності щура починали запис біоелектричної активності передньої та задньої зон гіпоталамуса. Запис здійснювали у тварин кожної групи через 3 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 Mat Cad, Meanrow та Powspec (Інститут фізіології імені О. О. Богомольця, м. Київ), Origin professional 6.0. Зміни вважались вірогідними при рівні значимості  $p < 0,05$ .

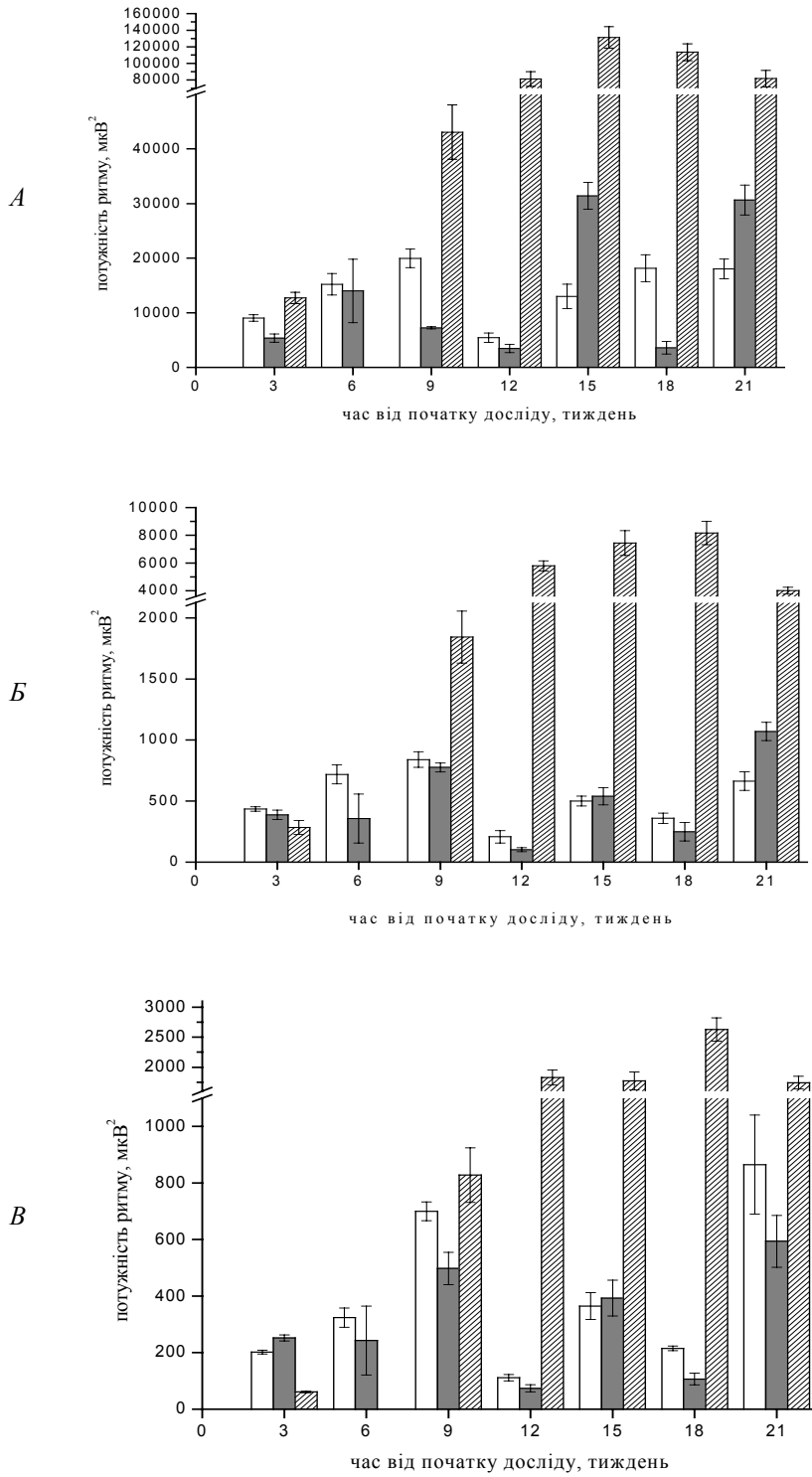
### Результати та їх обговорення

Потужність біоелектричної активності передньої зони гіпоталамуса  $\delta$ - та  $\alpha$ -ритмів мала подібну тенденцію до змін у щурів другої групи відносно тварин першої. З 3-го по 12-й тижні дослідження потужність цих ритмів порівняно з контролем дещо знизилась, лише на 15-у та 21-у тижні спостерігалось незначне її зростання (рис. 1).

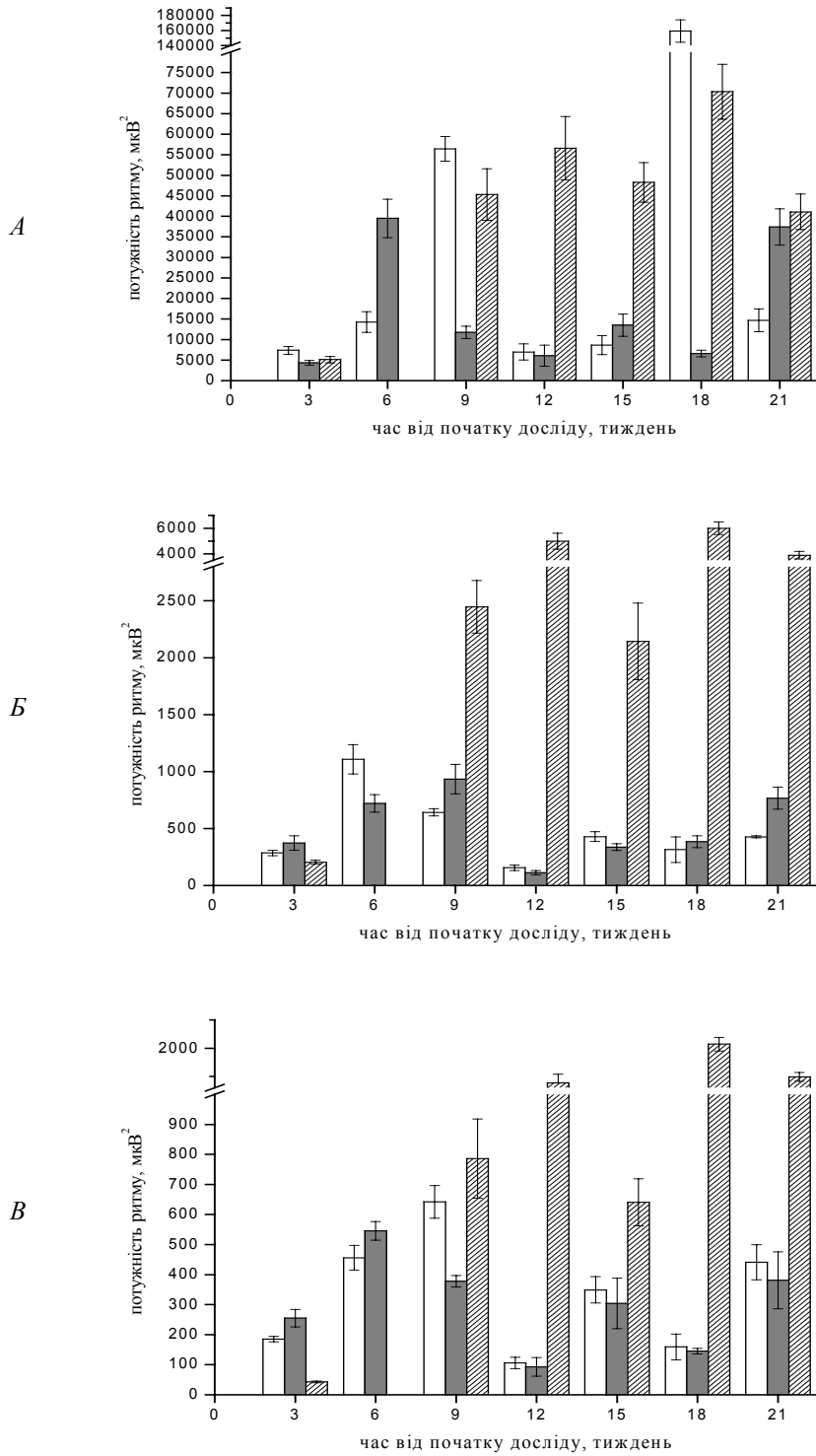
Динаміка потужності  $\beta$ -ритму дещо відрізнялася від такої у  $\delta$ - та  $\alpha$ -ритмів. Незначне збільшення потужності цього ритму у тварин другої групи відносно тварин першої групи спостерігалось лише на 3-у та 15-у тижнях дослідження.

Можливо, такий характер змін пов'язаний із балансом нейромедіаторів нервових центрів передньої зони гіпоталамуса за умов перебігу стрес-реакції. Адаптивна реакція на стрес досить складна і містить три стадії, що послідовно перетворюються одна на одну. Попередні дослідження гормонального фону цих тварин [7; 8] показали, що за умов дії стресового фактора він різко змінюється. Спостерігалась модуляція рівня кортикостерону,  $T_3$  і  $T_4$ , статевих гормонів і гормонів гіпофіза. Отримані дані свідчать про наявність утворення адаптаційно-трофічної відповіді організму на стрес.

У тварин третьої групи, які на фоні розвитку стрес-реакції вживали карбамазепін, відмічено, що амплітуда потужності  $\delta$ -,  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів на початку експерименту (3–6-й тижні) відрізнялась від значень потужності наприкінці дослідження (12–21-й тижні). Найбільші коливання амплітуди потужностей протягом усього часу дослідження спостерігалися у  $\delta$ -ритмі. На початку експерименту потужність  $\delta$ -ритму у тварин третьої групи становила  $1272 \pm 1038$  мкВ<sup>2</sup>, а вже на 15-у тижні –  $131281 \pm 12952$  мкВ<sup>2</sup>. Подібні зміни мали місце й у модуляції електричної активності  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів, де значення потужності становили  $284 \pm 58$  та  $61 \pm 3$  мкВ<sup>2</sup> на 3-у тижні експерименту, а вже на 18-у тижні становили  $8168 \pm 841$  та  $2629 \pm 194$  мкВ<sup>2</sup> відповідно.



**Рис. 1.** Динаміка потужності  $\delta$ -ритму (А),  $\alpha$ -ритму (Б) та  $\beta$ -ритму (В) передньої зони гіпоталамуса тварин першої, другої та третьої груп (білі, чорні та сірі стовпчики відповідно).



**Рис. 2. Динаміка потужності  $\delta$ -ритму (А),  $\alpha$ -ритму (Б) та  $\beta$ -ритму (В) задньої зони гіпоталамуса тварин першої, другої та третьої груп (білі, чорні та сірі стовпчики відповідно).**

Така зміна в динаміці біоелектричної активності гіпоталамуса у тварин, які на фоні зооконфліктної ситуації вживали антидепресант карбамазепін, свідчить про синхронізацію біоелектричних сигналів передньої зони гіпоталамуса. Як відомо [4], явище синхронізації пов'язане з появою низькочастотної високоамплітудної електричної активності.

Дослідження потужності ритмів задньої зони гіпоталамуса (рис. 2) показало різну динаміку формування  $\delta$ -,  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів впродовж експерименту. У тварин другої групи, які перебували під впливом зооконфліктної ситуації, відносно тварин першої (контрольної) групи потужність  $\delta$ -ритму збільшувалась на 6-у і 15-у тижнях, а потужність  $\alpha$ -ритму у цей час дещо зменшувалась. Значення потужності  $\beta$ -ритму у тварин другої групи відносно першої були більшими лише на початку експерименту (3–6-й тижні).

У тварин третьої групи значення потужностей  $\delta$ -,  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів достовірно відрізнялися від аналогічних у тварин першої та другої груп. Лише на початку експерименту потужність цих хвиль була достовірно меншою відносно контролю та за умов стресу. Починаючи з 9-го тижня дослідження потужність  $\delta$ -,  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів поступово зростала, досягаючи максимальних значень на 18-у тижні. Так, якщо через 3 тижні потужність ритмів становила для  $\delta$  –  $5135 \pm 784$ ,  $\alpha$  –  $204 \pm 17$  та  $\beta$  –  $43 \pm 3$  мкВ<sup>2</sup>, то через 18 тижнів значення потужності дорівнювали  $70323 \pm 6677$ ,  $5999 \pm 486$  та  $2071 \pm 119$  мкВ<sup>2</sup> відповідно. Можливо, такі зміни потужностей  $\delta$ -,  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів гіпоталамуса вказують на певну роль у механізмі дії карбамазепіну, його ГАМКергічних властивостей, а також взаємодії з центральними аденозиновими рецепторами [5; 9; 11].

Як відомо, стрес-реакція реалізується завдяки зміні продукції медіаторів і гормонів. До того ж, зміни, що протікають на певній стадії стресу, пов'язані з різними медіаторними та гормональними системами. У передній і задній зоні гіпоталамуса превалюють різні медіаторні системи [2], що, на наш погляд, і знайшло відображення в модуляції біоелектричної активності цих зон за умов стресу.

У тварин, які поряд із зооконфліктною ситуацією вживали карбамазепін, така динаміка потужності біоелектричної активності гіпоталамуса може бути пов'язана з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів, що призводить до стабілізації мембран перенапружених нейронів, інгібування виникнення серійних розрядів нейронів та зниження синаптичного збудження. Також не виключене інгібування карбамазепіном нейропередачі у лімбічній системі. Результатом впливу зазначених вище механізмів може бути зменшення дратівливості, агресивності, тривожності та депресії, які можуть виникнути при тривалому впливі стресового чинника на живий організм.

### Висновки

Дослідження біоелектричної активності передньої та задньої зон гіпоталамуса показали, що за фізіологічних умов задня зона характеризується більшим ступенем десинхронізації. Біоелектрична активність передньої зони, як філогенетично більш давньої, представлена повільнохвильовими синхронізуючими процесами.

Не менш важлива різна специфіка нейропередачі. Передня зона характеризується, в більшій мірі, холінергічною передачею, а задня – катехолергічною. Дія карбамазепіну має значення в процесах гальмування вивільнення нейро-медіаторів шляхом блокади пресинаптичних натрієвих каналів і розвитку потенціалу дії. До механізмів дії цього антидепресанту, можливо, залучені рецептори, пов'язані з кальцієвими каналами; також, напевне, має значення вплив карбамазепіну на системи

модуляторів нейронних передачі (спостерігається пригнічення метаболізму катехоламінів та виділення глутамату).

Протягом усього часу дослідження (3–21-й тижні) найбільша амплітуда потужності як передньої, так і задньої зон гіпоталамуса у тварин усіх груп спостерігалась для  $\delta$ -ритмів (діапазон від 0,3 до 3 Гц), значно менша – для  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів.

Ритми передньої та задньої зон гіпоталамуса щурів контрольної та стресової груп були досить нестабільними, змінювались упродовж усього експерименту, що проявляється в тенденції до синхронізації біоелектричної активності.

Дія карбамазепіну знайшла своє відображення у амплітуді потужностей основних ритмів електричної активності задньої зони гіпоталамуса, значення якої були меншими порівняно з амплітудою потужності передньої зони.

### Бібліографічні посилання

1. **Баклаваджян О. Г.** Висцеро-соматические системы гипоталамуса. – Л.: Наука, 1985. – 214 с.
2. **Вейн А. М.** Вегетативные расстройства (клиника, диагностика, лечение). – М.: МИА, 2000. – 752 с.
3. **Гусельников В. И.** Электрофизиология головного мозга. – М.: Высшая школа, 1976. – 254 с.
4. **Зенков Л. Р.** Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 367 с.
5. **Индекс эрготропной активности** – интегральный показатель состояния надсегментарных центров вегетативной регуляции / С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, А. П. Коваленко и др. // Физиология человека. – 2001. – Т. 29, № 3. – С. 95–101.
6. **Калуев А. В.** Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных). – К.: Энигма, 1998. – 228 с.
7. **Лукашев С. Н.** Изменение гормонального спектра на ранних стадиях экспериментального атеросклероза / С. Н. Лукашев, В. П. Ляшенко, Ж. В. Зорова // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – Д.: ДНУ, 1999. – Вип. 6. – С. 7–12.
8. **Ляшенко В. П.** Влияние стрессового фактора на динамику изменения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс / В. П. Ляшенко, Е. А. Никифорова, М. А. Бойко // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – Д.: ДНУ, 2002. – Вип. 10, т. 2. – С. 32–36.
9. **Резніков О. Г.** Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи на норадренергічну та гормональну стимуляцію у пренатально стресованих щурів / О. Г. Резніков, П. В. Сініцин, Л. В. Тарасенко // Нейрофізіологія / Neurophysiology. – 1999. – Т. 31, № 2. – С. 134–137.
10. **Справочник Видаль.** Лекарственные препараты в России. Изд. 8-е. – М.: АстраФарм-Сервис, 2002. – 1488 с.
11. **Стереотаксический атлас** мозга крыс (фронтальные сечения). Электронная версия / Под ред. А. Ю. Буданцева. – Пущино: Аналитическая микроскопия, 2002.

Надійшла до редколегії 25.01.06.