

## ВЛИЯНИЯ БЕМИТИЛА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ И КОРЫ МОЗГА БОДРСТВУЮЩИХ КОШЕК

Поступила 15.04.09

На бодрствующих кошках в условиях хронического эксперимента исследованы изменения импульсной активности моноаминергических нейронов ствола головного мозга и текущей суммарной электрической активности неокортекса, вызываемые пероральным введением бемитила в дозе 150 мг/кг. При воздействии данного препарата у предположительно серотонинергических нейронов ядер шва частота генерации импульсов испытывала фазные изменения: через 5–20 мин после введения бемитила она снижалась (недостаточно), а затем повышалась и через 35 мин начинала достоверно ( $P < 0.05$ ) превышать исходные значения. Разряды норадренергических нейронов голубого пятна начиная с 5-й мин экспозиции однонаправленно и достоверно ( $P < 0.05$ ) угнетались. При параллельном отведении электроэнцефалограммы выявлялись изменения спектральной мощности (СМ) отдельных ритмов: СМ альфа- и дельта-колебаний возрастали, а мощность тета-ритма снижалась. Сопоставлены эффекты бемитила, вводимого в разных дозах (50, 100 и 150 мг/кг). Обсуждаются возможные механизмы действия бемитила на активность церебральных механизмов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** голубое пятно, ядра шва, норадренергические нейроны, серотонинергические нейроны, импульсная активность, ЭЭГ, бемитил.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно [1, 2], что для препаратов бензодиазепинового ряда характерен широкий терапевтический спектр действия. В зависимости от дозы они могут оказывать либо стимулирующее, либо ингибирующее воздействие на общее функциональное состояние организма [3]. Одним из таких препаратов является производное бензимидазола – бемитил, достаточно широко применяемый в клинике с целью психокоррекции функционального состояния человека. Вместе с тем, следует признать, что выяснению воздействия этого препарата на нервную систему были посвящены весьма немногочисленные работы [4–6], и наши исследования оказались в ряде аспектов пионерными. В экспериментах с внутриклеточным отведением электрических потенциалов нейронов моллюска мы выяснили направленность и возможные нейротропные механизмы эффектов бемитила [4]. Было показано, что аппликация бемитила

в разных концентрациях непосредственно на мембрану ряда идентифицированных и неидентифицированных нейронов подглоточного комплекса ганглиев улитки приводит к специфическим изменениям электрической активности этих клеток. В стресс-тестах на крысах системное введение бемитила вызвало разнонаправленную модуляцию поведенческих актов в зависимости от дозы данного препарата [5]. В экспериментах на бодрствующих кошках [6, 7] системное введение бемитила в дозах 50 и 100 мг/кг оказывало активирующее влияние на предположительно серотонинергические (СТ-эргические) нейроны ядер шва (ЯШ) и угнетало импульсацию норадренергических (НА-эргических) нейронов голубого пятна (ГП). При этом были обнаружены модулирующие влияния бемитила на текущую электроэнцефалограмму (ЭЭГ) таких животных.

В настоящей работе мы более подробно исследовали особенности влияния бемитила, вводимого в дозе 150 мг/кг, на импульсацию СТ-эргических нейронов ЯШ и НА-эргических нейронов ГП, с одной стороны, и на спектральную мощность (СМ) основных ритмов параллельно отводимой ЭЭГ – с другой. Кроме того, мы сопоставляли эффекты вве-

<sup>1</sup> Таврический национальный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь (АР Крым, Украина).  
Эл. почта: oхy1978@mail.ru (О. И. Колотилова).

дения бемитила в различных дозах – 150, 100 и 50 мг/кг (более низкие дозы использовались нами ранее [6–8]).

Исследование эффектов бемитила в отношении активности нейронов нейромодуляторных аминергических стволовых структур и характеристик основных ритмов ЭЭГ нам представляется интересным и актуальным, поскольку результаты таких экспериментов могут позволить подойти к пониманию механизмов действия этого агента, применяемого в клинике для коррекции психофизиологического состояния человека.

## МЕТОДИКА

Исследование было выполнено на четырех кошках массой 2–4 кг. В череп животных под общим наркозом (нембутал, 40 мг/кг, внутривенно) имплантировали направляющую канюлю. Ее стереотаксически вводили под таким углом, чтобы в последующем электрод для внеклеточного отведения импульсов мог проходить поочередно через ГП (Р –1, L 1...3, Н 7...10) или через дорсальное и верхнее центральное ЯШ (Р –1...–2, L 2...0, Н 4.5...9.0) [9].

ЭЭГ отводили билатерально от лобных, теменных и височных областей коры. Для этого во время оперативного вмешательства на черепе в проекциях данных областей коры закрепляли позолоченные электроды, которые сверху заливали акрилатом.

В ходе эксперимента сначала регистрировали фоновые значения частоты импульсации каждого отдельного нейрона и спектральные характеристики ЭЭГ. Затем животному в состоянии высокой пищевой мотивации предлагали порцию пищи либо с заранее добавленным бемитилом, либо без него (плацебо-контроль). Записи импульсной активности нейронов и массовой электрической активности велись параллельно через каждые 5 мин в течение 1 ч после приема бемитила или порции пищи плацебо-контроля. Для выяснения эффектов введения бемитила была зарегистрирована и проанализирована активность 15 предположительно НА-эргических нейронов ГП и 14 СТ-эргических нейронов ЯШ, а в условиях плацебо-контроля – импульсация 12 нейронов каждой из этих групп; идентификация нейронов как НА-, так и СТ-эргических единиц проводилась согласно описанным ранее критериям [6]. Образцы ЭЭГ были записаны в 29 случаях при воздействии бемитила и в 24 случа-

ях в контрольных условиях. Сигналы импульсации нейронов и ЭЭГ усиливали и регистрировали с использованием стандартного комплекса аппаратуры. Анализ импульсных последовательностей отдельных нейронов и СМ ЭЭГ проводили с помощью компьютерной обработки по специально разработанной программе [10]. В ЭЭГ выделяли следующие частотные компоненты: 1–3 (дельта-ритм), 4–7 (тета-ритм), 8–13 (альфа-ритм), 14–30 (бета-ритм) и 31–48 (гамма-ритм) Гц.

Статистические расчеты выполнялись с применением стандартных средств компьютерного анализа данных (программа «Statistica 6.0»). Показатели разрядов СТ- и НА-нейронов и значения СМ разных ритмов ЭЭГ в контроле и после введения бемитила сравнивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

Другие подробности методики были описаны ранее [5, 6].

Эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями по этике работы с животными, предложенными European Communities Council Directive (86/609 EEC).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Влияния бемитила в дозе 150 мг/кг на импульсацию нейронов аминергических систем ствола мозга и СМ ритмов ЭЭГ.* Анализ импульсации СТ- и НА-эргических нейронов в серии плацебо-экспериментов показал, что в пределах временных интервалов наблюдения разряды указанных нейронов были фактически стационарными. При этом отклонения текущих частот от средних значений составляли не более 10–15 %, и данные изменения не имели определенной направленности (табл. 1).

После введения бемитила частота импульсации в группе предположительно СТ-эргических нейронов претерпевала фазные изменения. В течение первых 5–20 мин после приема бемитила данный показатель у этих нейронов снижался в среднем на 20 % относительно контрольного уровня, однако такие сдвиги в пределах группы не достигали уровня достоверности ( $P > 0.05$ ) из-за значительной дисперсии индивидуальных значений. Через 25 мин частота, наоборот, начинала повышаться, и с 35-й мин и до конца исследуемого периода (60 мин) у всех изучаемых СТ-нейронов она достоверно ( $P < 0.05$ ) превышала контрольные показатели (табл. 1).

**Т а б л и ц а 1.** Динамика нормированных значений частоты импульсной активности аминергических нейронов ствола мозга в исходном состоянии и при воздействии бемитила в дозе 150 мг/кг

**Т а б л и ц я 1.** Динаміка нормованих значень частоти імпульсної активності амініргічних нейронів стовбура мозку у вихідному стані та при дії бемітилу в дозі 150 мг/кг

Время, мин	Нормированная частота импульсной активности, %			
	серотонинергических нейронов (n = 14)		норадренергических нейронов (n = 15)	
	контроль	бемитил	контроль	бемитил
5	99 ± 8.1	80 ± 16.2	96 ± 9.4	54 ± 15.1*
10	101 ± 10.3	82 ± 18.8	99 ± 10.1	40 ± 26.3*
15	98 ± 11.0	76 ± 14.0	100 ± 8.9	39 ± 28.1*
20	101 ± 8.5	80 ± 15.1	99 ± 10.3	43 ± 24.8*
25	101 ± 12.0	103 ± 13.0	103 ± 11.0	40 ± 26.4*
30	102 ± 7.6	118 ± 12.9	101 ± 13.0	37 ± 17.0*
35	99 ± 9.4	134 ± 19.6*	105 ± 12.2	34 ± 19.1*
40	101 ± 11.0	172 ± 21.0*	107 ± 11.8	50 ± 14.3*
45	104 ± 14.0	176 ± 18.0*	99 ± 13.0	54 ± 22.4*
50	107 ± 9.9	158 ± 18.7*	97 ± 14.1	61 ± 21.0*
55	105 ± 12.0	163 ± 21.6*	99 ± 12.0	64 ± 13.6*
60	101 ± 11.0	158 ± 15.0*	102 ± 10.1	65 ± 17.3*

Пр и м е ч а н и я. Приведены средние ± ошибка среднего, %. Звездочкой отмечены достоверные различия по сравнению с плацебо-контролем ( $P < 0.005$ ). За 100 % принята усредненная частота фоновой импульсной активности нейронов исследованной группы.

Частота же импульсации НА-эргических нейронов ГП уже с 5-й мин после приема препарата и до конца периода наблюдения достоверно ( $P < 0.05$ ) уменьшалась (табл. 1). В среднем по группе значения частоты снижались до 48 % контрольной средней величины. Из табл. 1 видно, что максимальное угнетение разрядов НА-эргических нейронов развивалось в среднем через 35 мин от момента введения препарата. Это согласуется с данными о том, что период полувсасывания бемитила в кровь составляет примерно 40 мин после его приема [11]. В более поздние сроки проявлялась некоторая тенденция к восстановлению исходного уровня разрядов.

Анализ характеристик основных ритмов ЭЭГ показал, в условиях плацебо-контроля СМ дельта-, тета- и альфа-колебаний значимо не отклонялись от исходного уровня. После введения же бемитила обнаруживались тенденции к незначительному увеличению СМ бета-ритма и некоторому снижению СМ гамма-ритма. СМ дельта-ритма под воздействием бемитила изменялась двухфазно. В интервалах 5–20 и 30–35 мин воздействия отмечалось недостоверное уменьшение, а на 45–55-й мин она достоверно увеличивалась (табл. 2).

Для динамики тета-ритма было характерно статистически значимое снижение его СМ по сравнению

с контрольной величиной, которое начинало проявляться примерно через 15 мин после приема препарата (табл. 2). В среднем по группе в сравнении с контролем снижение СМ этого ритма было довольно значительным, составляя 25 %. Следует отметить, что на протяжении всего периода наблюдения выраженность СМ альфа-ритма в составе ЭЭГ постепенно возрастала. При этом достоверное увеличение СМ данного ритма наблюдалось с 25-й мин и до конца исследуемого периода (табл. 2).

*Зависимость эффектов введения бемитила от дозы.* Сопоставление изменений частоты разрядов СТ-эргических нейронов ЯШ в условиях воздействия бемитила в дозах 50, 100 и 150 мг/кг показало, что наиболее выраженный эффект возникал при дозе 100 мг/кг (рис. 1, А). Что же касается временного течения активации таких нейронов после введения бемитила, то максимальные значения частоты отмечались в случае применения всех доз на 40–45-й мин. При всех трех исследованных дозах бемитил обуславливал развитие двухфазных реакций (периода спада частоты, а затем активации) нейронов ЯШ.

Что же касается частоты импульсации НА-эргических нейронов ГП, то в условиях воздействия бемитила она однонаправленно и существенно (на

**Т а б л и ц а 2.** Динамика нормированных спектральных мощностей ритмов ЭЭГ (%) в исходном состоянии и при воздействии бемитила в дозе 150 мг/кг

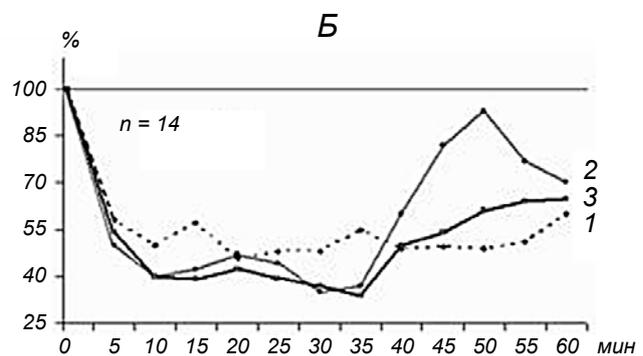
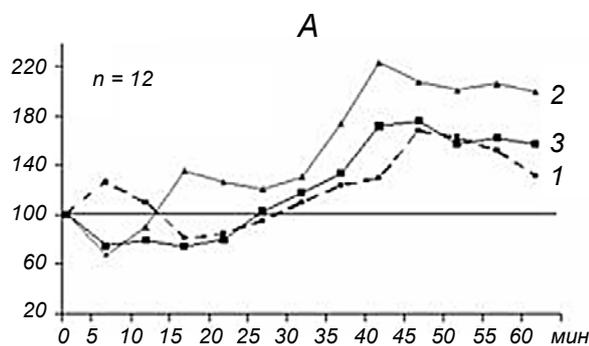
**Т а б л и ц я 2.** Динаміка нормованих спектральних потужностей ритмів ЕЕГ (%) у вихідному стані та при дії бемітилу в дозі 150 мг/кг

Время, мин	Дельта-ритм		Тета-ритм		Альфа-ритм	
	контроль	бемитил	контроль	бемитил	контроль	бемитил
5	102 ± 13.0	79 ± 11.0	104 ± 12.7	86 ± 10.0	99 ± 9.0	109 ± 11.1
10	106 ± 8.0	86 ± 9.7	102 ± 14.1	80 ± 9.0	101 ± 10.1	116 ± 9.7
15	103 ± 9.0	91 ± 7.0	100 ± 9.0	72 ± 13.2 *	103 ± 7.0	122 ± 11.9
20	99 ± 12.0	94 ± 7.3	99 ± 12.6	71 ± 11.0 *	100 ± 7.8	123 ± 9.4
25	101 ± 11.0	106 ± 8.0	94 ± 9.0	78 ± 8.5 *	101 ± 9.3	131 ± 12.0 *
30	101 ± 8.7	98 ± 9.0	98 ± 12.2	77 ± 11.3 *	105 ± 11	134 ± 12.8 *
35	105 ± 8.0	94 ± 11.4	99 ± 8.9	76 ± 17.4 *	104 ± 12.1	137 ± 17.1 *
40	102 ± 12.0	101 ± 8.0	97 ± 11.0	77 ± 14.3 *	99 ± 10.3	142 ± 16.5 *
45	95 ± 9.0	113 ± 8.0 *	103 ± 13.1	81 ± 8.1 *	98 ± 14.0	148 ± 16.0 *
50	98 ± 9.0	120 ± 11.0*	104 ± 7.8	80 ± 11.0 *	96 ± 8.3	151 ± 18.0 *
55	95 ± 7.0	113 ± 9.1*	102 ± 13.0	78 ± 14.2 *	100 ± 7.6	150 ± 14.9 *
60	99 ± 12.0	108 ± 10.6	101 ± 11.0	76 ± 12.3 *	101 ± 13.7	150 ± 21.0 *

**П р и м е ч а н и я.** За 100 % приняты спектральные мощности компонентов массовой электрической активности неокортекса в исходном состоянии (фон). Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

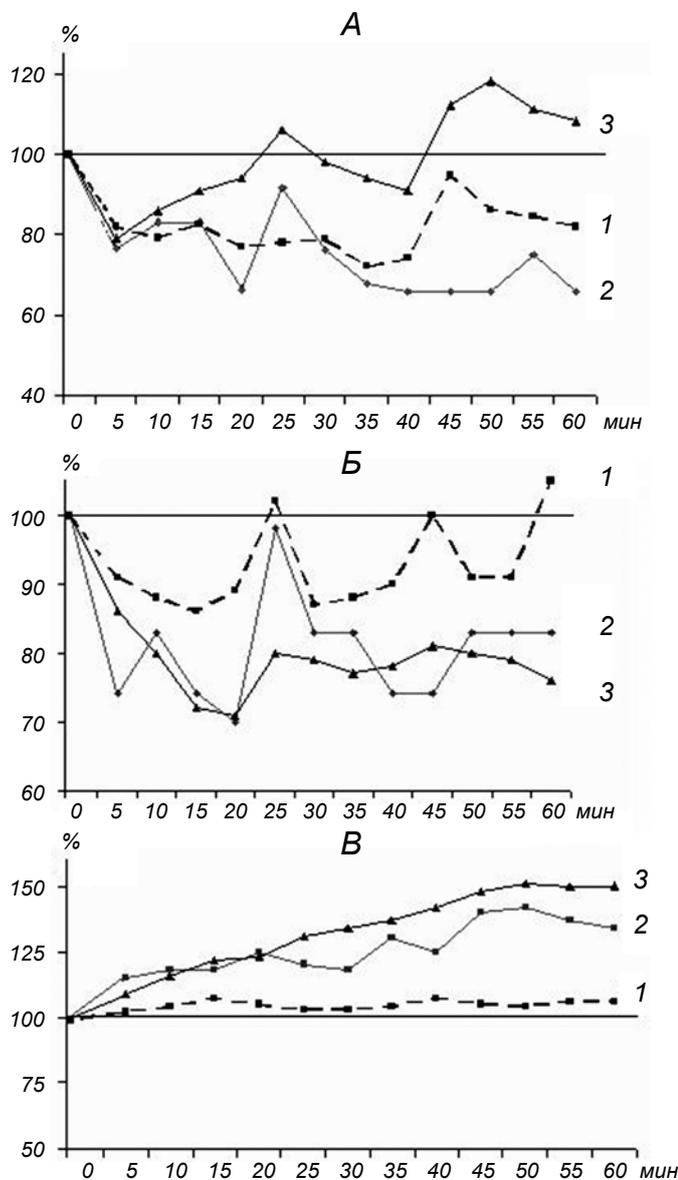
45–60 %) снижалась в случае применения всех тестируемых доз. Эффекты введения бемитила в дозах 100 и 150 мг/кг были практически одинаковыми и превышали таковые при дозе 50 мг/кг. Следует отметить, что с 35-й мин действия бемитила в дозах 100 и 150 мг/кг угнетение разрядов исследуемых нейронов становилось менее выраженным (рис. 1, Б). Это, скорее всего, могло быть обусловлено насыщением НА-рецепторов.

Сравнение изменений СМ основных ритмов в составе текущей ЭЭГ под воздействием бемитила в разных дозах выявило следующие особенности (рис. 2). СМ дельта-ритма при дозах 50 и 100 мг/кг однонаправленно снижалась (в среднем по группе на 20–30 %), и выраженность эффектов существенно превышала таковую при дозе 150 мг/кг (А). В дальнейшем в отдельных отрезках интервала наблюдения (на 25-й и с 45-й по 60-ю мин экспози-



**Р и с. 1.** Динамика частоты генерации импульсов серотонинергическими нейронами ядер шва (А) и норадренергическими нейронами голубого пятна (Б) бодрствующей кошки после системного введения бемитила в дозах 50 (1), 100 (2) и 150 (3) мг/кг. По оси абсцисс – время отведения, мин; по оси ординат – нормированные значения частоты генерации импульсов, % (за 100 % принят усредненный в пределах тестируемой группы нейронов исходный уровень частоты). n – количество исследованных нейронов.

**Р и с. 1.** Динаміка частоти генерації імпульсів серотонінергічними нейронами ядер шва (А) та норадренергічними нейронами блакитної плями (Б) kota в стані неспання після системного введення бемітилу в дозах 50 (1), 100 (2) та 150 (3) мг/кг.



**Р и с. 2.** Динамика нормированной спектральной мощности дельта- (А), тета- (Б) и альфа- (В) ритмов ЭЭГ бодрствующей кошки после введения бемитила в дозах 50 (1), 100 (2) и 150 (3) мг/кг. За 100 % приняты значения мощности каждого из ритмов в исходном состоянии. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

**Р и с. 2.** Динаміка нормованої спектральної потужності дельта- (А), тета- (Б) та альфа- (В) ритмів ЕЕГ kota в стані неспання після введення бемітилу в дозах 50 (1), 100 (2) та 150 (3) мг/кг.

ции) СМ этого ритма даже превышала исходный уровень.

Изменения СМ тета-ритма при всех трех тестированных дозах представляли собой дозозависимое волнообразное снижение (рис. 2, Б), причем

отмечалась довольно четкая синхронность волнообразных изменений интенсивности уменьшения СМ дельта- и тета-ритмов (А, Б). СМ альфа-ритма равномерно и дозозависимо возрастала (В). При дозе 50 мг/кг эффект не достигал уровня достоверности, а при дозах 100 [8] и 150 мг/кг увеличение альфа-ритма в интервале экспозиции 25–60 мин было статистически достоверным.

Таким образом, влияния бемитила как на импульсацию нейронов ЯШ и ГП, так и на суммарную активность нейронных систем разных зон коры в целом носят многофазный характер. Изменения активности СТ-эргических клеток представляли собой начальное угнетение, а затем облегчение; у НА-эргических нейронов на данном отрезке происходило общее угнетение. СМ дельта- и тета-ритма в целом снижались, но при этом глубина подавления в пределах двух-трех интервалов времени уменьшалась, а в некоторых случаях отмечалось даже облегчение. Колебания интенсивности эффектов имели период порядка 20 мин и мало зависели от дозы. Необходимо подчеркнуть, что осциллирующее снижение мощностей дельта- и тета-ритмов происходило практически с одинаковым периодом, в то время как фазность у влияния на альфа-ритм практически отсутствовала.

Следует упомянуть, что бемитил оказывал заметное влияние не только на электрическую активность мозга, но и на общее функциональное состояние животного. По ходу эксперимента (особенно к его завершению) и в течение 8–12 ч после него у кошек, как и у крыс [5, 6], наблюдалось сонное состояние, животные отказывались от еды и питья. Таким образом, у бемитила проявлялись свойства анорексигена. Этот аспект требует дальнейших исследований.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Системное введение бемитила *per os* в дозах 50, 100 [6–8] и 150 мг/кг приводит к селективным и статистически достоверным изменениям частот импульсации аминергических нейронов ствола мозга, а также СМ отдельных ритмов ЭЭГ. При этом начиная с 30-й мин после приема препарата активность СТ-эргических нейронов ЯШ достоверно увеличивается, а активность НА-эргических нейронов ГП, наоборот, значительно подавляется. Учитывая, что подавление разрядов НА-эргических нейронов начинает проявляться уже с 5-й мин экспозиции, мож-

но заключить, что бемитил легко проникает через гемато-энцефалический барьер. С этим согласуются и выводы других авторов [11]. Поскольку у СТ- и НА-эргических нейронов эффекты, вызванные введением бемитила, в целом противоположны, можно полагать, что бемитил специфически воздействует на рецепторы разных типов, характерных для моноаминергических нейронов [12]. Известно, что в зависимости от принадлежности мембранных адренорецепторов к определенному типу и подтипу их активация вызывает разнонаправленные эффекты. Так, например, активация  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторов на мембране НА-эргических нейронов приводит к возбуждению этих клеток, а активация  $\alpha_2$ - и  $\beta_1$ -рецепторов – к торможению [13]. Влияния на СТ-эргические нейроны, очевидно, реализуются через 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторы, активация которых оказывает преимущественно тормозное действие на соответствующие клетки. Активация 5-НТ<sub>2</sub>-5-НТ<sub>7</sub>-рецепторов оказывает преимущественно возбуждающее влияние – быстрое в случае 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов и более медленное – в остальных случаях [13, 14].

Результаты экспериментов на нейронах подглоточного комплекса моллюска показали [4, 5], что основой нейротропного эффекта бемитила в ЦНС является его непосредственное влияние на рецепторы мембраны сом центральных нейронов, вследствие чего модулируются трансмембранные ионные токи. Известно также [15], что бемитил способен модифицировать процесс межнейронной синаптической передачи. Учитывая вышеизложенное, мы считаем, что основная часть эффектов бемитила обусловлена его непосредственным специфическим взаимодействием с рецепторами ионных каналов НА- и СТ-эргических нейронов. Поскольку бемитил приводит к преимущественному развитию торможения НА-эргических нейронов, логично полагать, что это может быть результатом активации  $\alpha_2$ - и  $\beta_1$ -рецепторов, а возбуждающее действие данного препарата на СТ-эргические нейроны обусловлено активацией 5-НТ<sub>2</sub>-5-НТ<sub>7</sub>-рецепторов.

Изменения в аминергических церебральных системах после введения бемитила в целом сопровождаются снижением выделения норадреналина и увеличением экскреции серотонина из пресинаптических терминалей таких нейронов, широко представленных в неокортексе; данные сдвиги неизбежно будут проявляться в изменениях спектров ЭЭГ.

Чередуя периоды повышения и снижения частоты разрядов СТ-эргических нейронов ЯШ на фоне их общей активации по ходу воздействия бе-

митила может быть связано с тем обстоятельством, что бемитил циклически модулирует эффекты физиологически активных веществ эндогенного происхождения, относящихся как к медиаторам, так и к модуляторам. В результате этого в границах определенных временных интервалов формируются ассоциации циклически возбуждаемых и/или угнетаемых нейронов неокортекса, а суммарный эффект определяется функциональным соотношением облегчающих и угнетающих воздействий на функционально неоднородные серотонинергические пути мозга. Не исключено также, что противоположные эффекты бемитила у СТ-нейронов обусловлены тем, что НА-нейроны оказывают собственные регулирующие влияния на СТ-нейроны, опосредуемые пресинаптическими  $\alpha_2$ - и соматодендритными  $\alpha_1$ -гетерорецепторами, которые находятся на указанных клетках, оказывая в данном случае противоположные влияния на высвобождение серотонина из терминалей [12]. Это согласуется с мнением о том, что препараты бензодиазепинового ряда изменяют состояние соответствующих постсинаптических рецепторов клеток-мишеней практически во всех без исключения регионах ЦНС, в том числе в неокортексе [15]. В данном случае периодически меняется не только возбудимость самих клеток, но и эффективность подкорково-корковых синаптических связей различной нейрхимической природы [12]. Видимо, итогом указанных процессов и является изменение как частоты импульсации аминергических нейронов, так и паттерна массовой электрической активности неокортекса.

Известно, что СМ ЭЭГ-потенциалов отражают определенным образом уникальный интегральный профиль нейромедиаторов, существующий в данный момент в ЦНС [6, 16]. Индивидуальные особенности поведения и паттерн ЭЭГ-потенциалов в значительной мере зависят от развития и текущего состояния аминергических систем мозга [17]. В контрольных условиях, т. е. без действия бемитила, частота импульсной активности СТ-эргических нейронов ЯШ положительно и достоверно коррелирует с мощностью бета-ритма ЭЭГ, в то время как интенсивность импульсации НА-эргических нейронов ГП проявляет высокую положительную корреляцию с СМ альфа-ритма [6]. Таким образом, можно заключить, что в условиях воздействия бемитила происходит определенная перестройка корреляционных отношений между уровнями активности аминергических нейронов ствола мозга и рядом характеристик ЭЭГ [18]. При этом изменения актив-

ности СТ- и НА-эргических нейронов отражаются как в параметрах ритмики ЭЭГ, так и в общем функциональном состоянии организма. Так, анализ ритмов ЭЭГ в условиях введения бемитила в дозе 150 мг/кг показывает, что сомногенный эффект препарата связан с увеличением СМ дельта- и альфа-ритмов параллельно с усилением тета-ритма. По мнению других авторов [19], это отражает вхождение животного в стадию медленноволнового сна, для которого характерны высокоамплитудные медленные колебания дельта-диапазона и альфа-веретена в составе ЭЭГ. Что же касается тета-активности, то у кошек реакция десинхронизации обусловлена сменой альфа-ритма колебаниями тета-диапазона [20], в связи с чем снижение СМ тета-ритма в данном случае представляется вполне закономерным. В пользу этого мнения свидетельствует и сильное снижение частоты разрядов НА-эргических нейронов ГП (известно, что как СТ-, так и НА-эргические системы мозга вносят существенный вклад в развитие различных эмоциональных и функциональных состояний животного, в том числе состояния сна [20]).

Все вышеописанные эффекты, видимо, и определяют развитие сонного состояния у животных. Кроме того, следует учитывать, что в пользу сомногенного характера влияния бемитила свидетельствует и тот факт, что транквилизаторы из группы бензодиазепинов (диазепам, нитразепам и др.) существенно снижают психическое напряжение, а наступающее при этом успокоение способствует развитию сна [15]. Таким образом, выявленные в настоящей и предыдущих [6, 18] работах изменения как импульсации нейронов аминергических систем, так и спектральных компонентов ЭЭГ в случае введения бемитила в разных дозах дают основания полагать, что одним из наиболее важных путей модуляции ритмов ЭЭГ является влияние бемитила на СТ- и НА-эргические системы ствола, обуславливающее последующие изменения функционального состояния таламических и кортикальных нейронов. Это отражается и в поведенческих феноменах.

Обращает на себя внимание тот факт, что введение бемитила в наименьшей из тестированных доз (50 мг/кг) способно вызывать относительно «мягкие» транквилизирующие эффекты. Такие эффекты могут проявляться в виде уменьшения уровня тревоги и эмоционального напряжения, обуславливая

у животных поведенческое расслабление [6]. Введение бемитила в дозе 100 мг/кг вызывает кратковременный седативный эффект, а в дозе 150 мг/кг этот препарат уже действует как легкое снотворное. В данном случае, как указывалось и ранее, значительное снижение частоты разрядов НА-эргических нейронов ГП сопровождается достоверным увеличением СМ дельта- и альфа-ритмов, а также снижением СМ тета-ритма ЭЭГ. По мнению ряда авторов [21], это свидетельствует о вхождении животного в стадию медленноволнового сна, чему соответствуют и общие поведенческие проявления: через 30–60 мин после приема бемитила кошки начинали дремать. Аналогичный психотропный эффект бемитила (заторможенное психоэмоциональное состояние и угнетение локомоции) был отмечен и у крыс [22]. Логично предполагать, что при прямом воздействии бемитила на аминергические нейроны кошки, как и на нейроны моллюска [5], происходит дозозависимое подавление всех ионных токов, задействованных в процесс генерации электрических потенциалов. Однако наблюдаемые нейротропные эффекты бемитила, видимо, обусловлены селективным облегчением активности СТ-эргических нейронов и ингибированием НА-нейронов, т. е. относительно избирательными изменениями моноаминергической передачи.

Исходя из результатов настоящего и предыдущих исследований мы можем заключить, что в зависимости от дозы бемитил может проявлять транквилизирующий, анксиолитический и седативный эффекты. Не исключено, что это связано с вмешательством данного агента в обмен моноаминов, обуславливающим дифференцированные влияния на активность НА- и СТ-эргических систем мозга. Подобная особенность позволяет применять указанный препарат в клинике с целью коррекции психофизиологического состояния человека. Результаты настоящего исследования свидетельствуют также о том, что бемитил в определенной степени может быть использован как один из препаратов, позволяющих производить фармакологическую дифференциацию СТ- и НА-эргических нейронов ЦНС.

Авторы выражают благодарность главному соредктору журнала Д. А. Василенко за ценные замечания и внимание, проявленное к данной работе.

О. І. Колотилова<sup>1</sup>, І. І. Коренюк<sup>1</sup>

## ВПЛИВИ БЕМИТИЛУ НА ЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ АМІНЕРГІЧНИХ СИСТЕМ І КОРИ МОЗКУ КОТІВ У СТАНІ НЕСПАННЯ

<sup>1</sup> Таврійський національний університет ім. В. І. Вернадського, Сімферополь (АР Крим, Україна).

### Резюме

На котах у стані неспання в умовах хронічного експерименту досліджені зміни імпульсної активності моноамінергічних нейронів стовбура головного мозку та поточної сумарної електричної активності неокортексу, викликані пероральним введенням бемітилу в дозі 150 мг/кг. При дії даного препарату у згодно серотонінергічних нейронів ядер шва частота генерації імпульсів зазнавала фазних змін: через 5–20 хв після введення бемітилу вона знижувалася (невірогідно), а потім підвищувалася і через 35 хв починала вірогідно ( $P < 0.05$ ) перевищувати вихідні значення. Розряди норадренергічних нейронів блакитної плями починаючи з 5-ї хв експозиції односпрямовано та вірогідно ( $P < 0.05$ ) пригнічувалися. При паралельному відведенні електроенцефалограми виявлялися зміни спектральної потужності (СП) окремих ритмів: СП альфа- та дельта-коливань зростали, а потужність тета-ритму знижувалась. Співставлені ефекти бемітилу, введеного в різних дозах (50, 100 і 150 мг/кг). Обговорюються можливі механізми дії бемітилу на активність церебральних механізмів.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Виноградов, А. Т. Гречко, “Производные 2-меркаптобензимидазола и их свойства”, *Фармакология и токсикология*, **8**, 5-9 (1982).
2. А. А. Спасов, И. Н. Иёжица, Л. И. Бугаева, В. А. Анисимова, “Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола”, *Хим.-фармацевт. журн.*, **33**, № 5, 6-17 (2000).
3. Н. А. Трофимов, “Химико-биологические характеристики бемитила”, *Хим.-фармакол. журн.*, **8**, 41-42 (1995).
4. Т. В. Гамма, И. И. Коренюк, М. Ю. Баевский и др., “Эффекты воздействия бензимидазола и некоторых его производных на параметры электрических потенциалов нейронов моллюска”, *Уч. зап. ТНУ, Сер. Биология, химия*, **16** (55), № 1, 20-27 (2003).
5. И. И. Коренюк, Т. В. Гамма, М. Ю. Баевский, И. Р. Подмарева, “Влияние бемитила на физиологическую реакцию крыс”, *Уч. зап. ТНУ, Сер. Биология, химия*, **18** (57), № 1, 161-166 (2005).
6. О. И. Колотилова, В. Б. Павленко, А. М. Куличенко и др., “Влияние бемитила на активность норадренергических и серотонинергических нейронов ствола мозга и ЭЭГ бодрствующих кошек”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **37**, № 3, 235-243 (2005).

7. О. І. Колотилова, І. І. Коренюк, Ю. О. Фокіна, “Модифікації імпульсної активності моноамінергічних клітин стовбура мозку кішки, викликані дією бемітилу”, *Фізіол. журн.*, **54**, № 5, 71-74 (2008).
8. О. И. Колотилова, И. И. Коренюк, “Модификации спектральных компонентов электроэнцефалограммы под воздействием бемитила”, *Уч. зап. ТНУ, Сер. Биология, химия*, **21** (60), № 1, 82-86 (2008).
9. F. Reinoso-Suarez, *Topographischer Hirnatlas der Katze fur Experimental-Physiologische, Untersuchungen*, Darmstadt (1961).
10. А. С. Україна, *Комп'ютерна програма для рівночасного запису і аналізу електроенцефалограми та нейронної активності у ссавців / Нейрон – ЕЕГ*, Є. М. Зінченко, О. І. Колотилова, О. М. Куличенко, Опубл. 13.10.05, Бюл. № 14365.
11. Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, А. В. Смирнов, “Фармакологическая активность бемитила”, в кн.: *Тезисы докладов 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ*, ИЭВТ АН Латвии, Рига (1981), с. 57-62.
12. Q. Gu, “Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity,” *Neuroscience*, **111**, No. 4, 815-835 (2002).
13. В. В. Саченко, В. И. Хоревин, “Серотонин и центральные механизмы моторного контроля”, *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **33**, № 3, 207-224 (2001).
14. C. W. Berridge and B. D. Waterhouse, “The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes,” *Brain Res. Rev.*, **42**, 33-84 (2003).
15. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, Медицина, Москва (1987).
16. J. F. Lubar, “Neocortical dynamics: implication for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention,” *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, **22**, No. 2, 11-126 (1997).
17. В. Б. Павленко, “Роль аминергических структур ствола мозга в организации целенаправленного поведенческого акта”, *Уч. зап. ТНУ, Сер. Биология, химия*, **18** (57), № 1, 123-130 (2005).
18. О. И. Колотилова, В. Б. Павленко, И. И. Коренюк и др., “Корреляционная взаимосвязь между импульсной активностью аминергических нейронов ствола головного мозга и спектральными компонентами ЭЭГ при воздействии бемитила”, *Фізіол. журн.*, **53**, № 4, 73-77 (2007).
19. З. Г. Мамедов, Д. А. Игнатъев, “Анализ спектральных характеристик ЭЭГ коры при активации серотонин-реактивных структур неокортекса”, *Физиол. журн. СССР*, **68**, № 5, 705-708 (1982).
20. C. W. Berridge, M. E. Page, R. J. Valentino, and S. L. Foote, “Effect of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus,” *Neuroscience*, **55**, 381-393 (1993).
21. А. Б. Коган, “Электрические проявления деятельности коры головного мозга”, в кн.: *Частная физиология нервной системы*, Наука, Ленинград (1983), с. 605-656.
22. Т. В. Гамма, І. І. Коренюк, А. А. Замотайлов, “Вплив бензимидазолу і його нових похідних на електричну активність нейронів *Helix albescens* Rossm. і поведінку щурів”, *Фізіол. журн.*, **53**, № 5, 29-36 (2007).