

С. М. ЛУКАШОВ<sup>1</sup>, Г. Г. СИДОРЕНКО<sup>1</sup>, О. З. МЕЛЬНИКОВА<sup>2</sup>,  
В. П. ЛЯШЕНКО<sup>1</sup>, Т. Г. ЧАУС<sup>1</sup>

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОГІПОКАМПОГРАМИ ЩУРІВ В УМОВАХ ДОВГОТРИВАЛОГО СТРЕСУ: ЕФЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ СИНАПТИЧНОЇ ПЕРЕДАЧІ

Надійшла 11.05.09

Досліджували ефекти модуляції активності норадренергічної та ГАМК-ергічної церебральних трансмітерних систем у щурів протягом довготривалого (21 тиждень) стресу, зумовленого зооконфліктною ситуацією. Аналізували зміни фонові сумарної електричної активності гіпокампа (електрогіпокампограми, ЕГкГ) у стані остаточного кетамін-барбітуратного наркозу; на тлі стресового навантаження застосовували введення модуляторів центральної нейротрансмісії амітриптиліну, аміназину та карбамазепіну, які широко використовуються в клініці для збільшення активності антистресової ГАМК-системи шляхом впливу на моноамінергічні системи. У таких умовах виявлялася двофазна динаміка потужностей хвиль ЕГкГ. У першу фазу, коли домінували зміни збуджуючих впливів на центральні нейрони, сумарна потужність ЕГкГ та потужності її компонентів були значно зменшеними відносно контролю, тоді як у другу фазу спостерігалось стрімке зростання вказаних показників, котре, вірогідно, було наслідком паралельної гіперактивації як збуджуючих, так і гальмівних (ГАМК-ергічних) елементів нейронних мереж гіпокампа. У щурів груп порівняння (контрольної та стресованої; цим тваринам модуляторів не вводили) динаміка потужностей хвиль ЕГкГ протягом 21-тижневого експерименту була трифазною; в даних групах згадані характеристики відрізнялися в основному кількісно. Подібні зміни у щурів стресованої групи відносно контролю могли відображувати модуляцію медіаторно-гормональних впливів на нейрони гіпокампа протягом трьох фаз стрес-реакції організму.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпокамп, електрогіпокампограма, норадренергічна система, ГАМК-ергічна система, довготривалий стрес, зооконфліктна ситуація.

### ВСТУП

Загальновідомо, що однією зі структур мозку, що активно взаємодіють з центральними ланками стрес-системи організму в перебігу організації цілісної стрес-відповіді організму, є гіпокамп. Будучи частиною лімбічної системи, гіпокамп відіграє виключно істотну роль у здійсненні інтегративної діяльності ЦНС, чому сприяють його численні нервові зв'язки майже з усіма структурами головного мозку [1–4]. Гіпокамп бере участь в організації й регуляції емоційно-мотиваційних процесів, у вегетовісцеральному та нейроендокринному забезпеченні адаптивної поведінки, формуванні, актива-

ції та енергетичному забезпеченні вищих функцій мозку, пов'язаних з пам'яттю, процесами навчання та мислення. Відомо, що в цих процесах ключову роль відіграє висока нейропластичність гіпокампа. Морфофункціональним базисом такої нейропластичності є формування нових синаптичних зв'язків, а також нейрогенез, який, за сучасними даними, в гіпокампі ссавців триває у тій або іншій мірі протягом усього життя [5].

Нейропластичні процеси в гіпокампі значною мірою пояснюють феномен стимулюючого впливу помірного стресового навантаження на функції мозку, в які задіяна ця центральна структура [5, 6]. У той же час виявилось, що під дією надто сильного або тривалого стресу дендритні дерева гіпокампальних нейронів зменшуються, нейрогенез у даній структурі гальмується і навіть починається або інтенсифікується загибель гіпокампальних клітин.

<sup>1</sup> Дніпропетровський національний університет (Україна).

<sup>2</sup> Запорізький державний медичний університет (Україна).

Ел. пошта: lyashenko@mail.dsu.dp.ua (В. П. Ляшенко).

Вважають, що вказані процеси зумовлені порушенням метаболізму нейронів при їх тривалому та надмірному збудженні; істотну роль у цих змінах відіграють ефекти медіаторів і гормонів стрес-системи організму [7].

Потужні збуджуючі входи до нейронів гіпокампа представлені глутаматергічними та численними норадренергічними синапсами; останні опосередковують модуляцію збудливості мембран гіпокампальних нейронів. Гальмівні входи на сомах і дендритах нейронів створені численними ГАМК-ергічними терміналями [8–10]. Як відомо, ГАМК є найважливішим гальмівним медіатором, який обмежує ефекти збуджуючих нейротрансмітерів, взаємодіючи з відповідними рецепторами на постсинаптичних мембранах нейронів. Згідно із сучасними поглядами, ГАМК-ергічні нейрони є важливим компонентом стрес-лімітуючих систем мозку, адекватне функціонування яких є провідним фактором забезпечення стійкості організму до стресових навантажень [2, 11]. Тому з'ясування ролі ГАМК-ергічної медіації у функціонуванні структур мозку в умовах стресу привертає зрозумілу увагу дослідників. Слід, проте, зазначити, що відповідні роботи практично не проводилися в умовах хронічного стресу. Це й зумовило напрямок наших досліджень; у них ми використали модель тривалого стресу, що розвивався в умовах зооконфліктної ситуації.

Про взаємодію збуджуючих і гальмівних впливів у структурах нервової системи можна певною мірою судити за характеристиками фонові сумарної електричної активності, котра генерується даними структурами. Така масова активність в основному є результатом сумачії постсинаптичних потенціалів у нейронах, тобто процесів на мембранах цих нейронів, що розвиваються при вивільненні синаптичних трансмітерів [12–15]. Модуляція дії збуджуючих або гальмівних трансмітерів може бути реалізована за допомогою використання тих або інших лікарських препаратів з відомими механізмами дії на медіаторні системи мозку. Зокрема, впливи на стрес-лімітуючу ГАМК-ергічну систему можуть бути забезпечені використанням таких модуляторів центральної нейротрансмісії, як амітриптилін, карбамазепін та аміназин. Ці препарати широко використовуються в клініці для активації ГАМК-системи мозку і збільшення потужності її впливів; такі ефекти опосередковуються дією згаданих агентів на моноамінергічні медіаторні системи [16] (у першу чергу, на норадренергічну).

Ми досліджували динаміку частотних компонен-

тів сумарної фонові електричної активності гіпокампа (електрогіпокампограми – ЕГкГ) щурів, котрі перебували в умовах довготривалого стресу, а також ефекти застосування в подібних умовах модуляторів ГАМК-ергічної медіації в досліджуваній церебральній структурі.

## МЕТОДИКА

Всі експерименти були проведені відповідно з існуючими міжнародними вимогами і нормами гуманного ставлення до тварин.

Дослідження були проведені на нелінійних білих щурах-самцях, вік яких на початку експерименту становив два з половиною-три місяці, а маса дорівнювала 190–220 г. Тварини були поділені на п'ять груп. Першу контрольну групу ( $n = 24$ ) склали тварини, котрих утримували в стандартних умовах у віварії, по чотири щури в клітці площею 0.15 м<sup>2</sup>. Іншими словами, площа, яка припадала на одну тварину, в умовах контролю складала близько 375 см<sup>2</sup>; далі ця група позначена як група 1(К). Для щурів інших чотирьох груп (у кожній з них  $n = 21$ ) життєвий простір обмежували до 80–100 см<sup>2</sup> на одну особину. Для цього в клітці площею 0.09 м<sup>2</sup> розміщували десятеро щурів, а по мірі вилучення тварин протягом експерименту переміщували рухому стінку клітки таким чином, щоб площа на одну особину залишалася незмінною. Для тварин використаного виду подібні умови (перенаселення, зооконфліктна ситуація та певне обмеження рухливості) є сильним емоційним стресогенним чинником [1, 18, 19]. Щури другої групи знаходилися тільки під впливом стресового навантаження; ця група позначена як 2 (С). Тваринам третьої-п'ятої груп на тлі дії стресу вводили амітриптилін (5 мг/кг маси тіла на добу), карбамазепін (50 мг/кг на добу) та аміназин (10 мг/кг на добу) відповідно [16]. Вказані групи далі позначені індексами 3 (АТ), 4 (К) та 5 (А) відповідно. Всі фармакологічні препарати вводили перорально у вигляді суспензії у фізіологічному розчині (об'єм 1 мл). Щури груп порівняння 1 (К) та 2 (С) отримували 1 мл фізіологічного розчину. Введення препаратів здійснювали зранку (від 8.00 до 10.00), натще, кожного дня експерименту, доки тварина не вилучалася з відповідної групи для відведення ЕГкГ.

Щурів усіх п'яти груп у певні терміни брали в гострий експеримент, у перебігу якого відводили ЕГкГ. Підгрупи з трьох тварин відбирали з кожної

з досліджених груп через кожні три тижні впродовж усього періоду спостереження, який тривав 21 тиждень. Хірургічна підготовка до відведення ЕГкГ виконувалася після внутрішньоочеревинного введення 20 мг/кг кетаміну та 50 мг/кг тіопенталу натрію. Голову тварини закріплювали в стереотаксичному приладі та трепанували череп. У гіпокампу вводили уніполярний електрод (нержавіюча сталь, діаметр 100 мкм, електролітична заточка, ізоляція лаком за винятком кінчика). Кінчик електрода знаходився в ділянці вентральної гіпокампулярної комісури в точці з наступними координатами: відстань від брегми (В) 1.4; латерально (L) 0.8; глибина відносно інтерауральної осі (I) 4.0 [20]. Референтний електрод закріплювали на вушній раковині тварини. Верифікацію локалізації кінчиків електродів проводили після експериментів на фронтальних зрізах мозку.

ЕГкГ реєстрували з використанням стандартного комплексу електрофізіологічного устаткування з 16-розрядним АЦП (частота дискретизації 512 с<sup>-1</sup>). В усіх експериментальних групах запис ЕГкГ, що використовували для подальшої обробки, починали в межах такого відрізка часу, коли в електричній активності гіпокампа зникали наркотичні веретена. При комбінації кетаміну з короткодійним барбітуратом ранній постнаркозний стан характеризувався достатнім рівнем анестезії та відсутністю больового синдрому [21, 22].

Дані в цифровому вигляді запам'ятовували та зберігали за допомогою комп'ютера з використанням спеціальної програми. Подальшу обробку зареєстрованих записів здійснювали із застосуванням пакету прикладних програм у складі "MathCAD 2000". У всіх записах електричної активності тривалість епохи аналізу становила 10 с з кроком дискретизації частоти  $df$ , рівним 0.1 Гц. Аналізували спектральну потужність (мкВ<sup>2</sup>) хвиль ЕГкГ у межах різних загальноприйнятих частотних ЕЕГ-діапазонів, а також визначали нормовані потужності цих частотних компонентів (загальна потужність хвиль ЕГкГ в аналізованому записі приймалася за 100 %).

Параметри електричної активності усереднювали для підгруп тварин різних експериментальних груп, взятих у відповідні терміни дослідження (як уже згадувалося,  $n = 3$  в усіх підгрупах). Ці дані порівнювали із значеннями аналізованих показників у підгруп шурів ( $n = 3$ ) контрольної групи 1 (К), зареєстрованими в аналогічні терміни, та у шурів решти груп, визначеними перед початком експери-

менту. Нижче наведені середні значення показників і похибки середніх. Вірогідність відмінностей між середніми величинами у різних групах та підгрупах оцінювали за критерієм Ст'юдента.

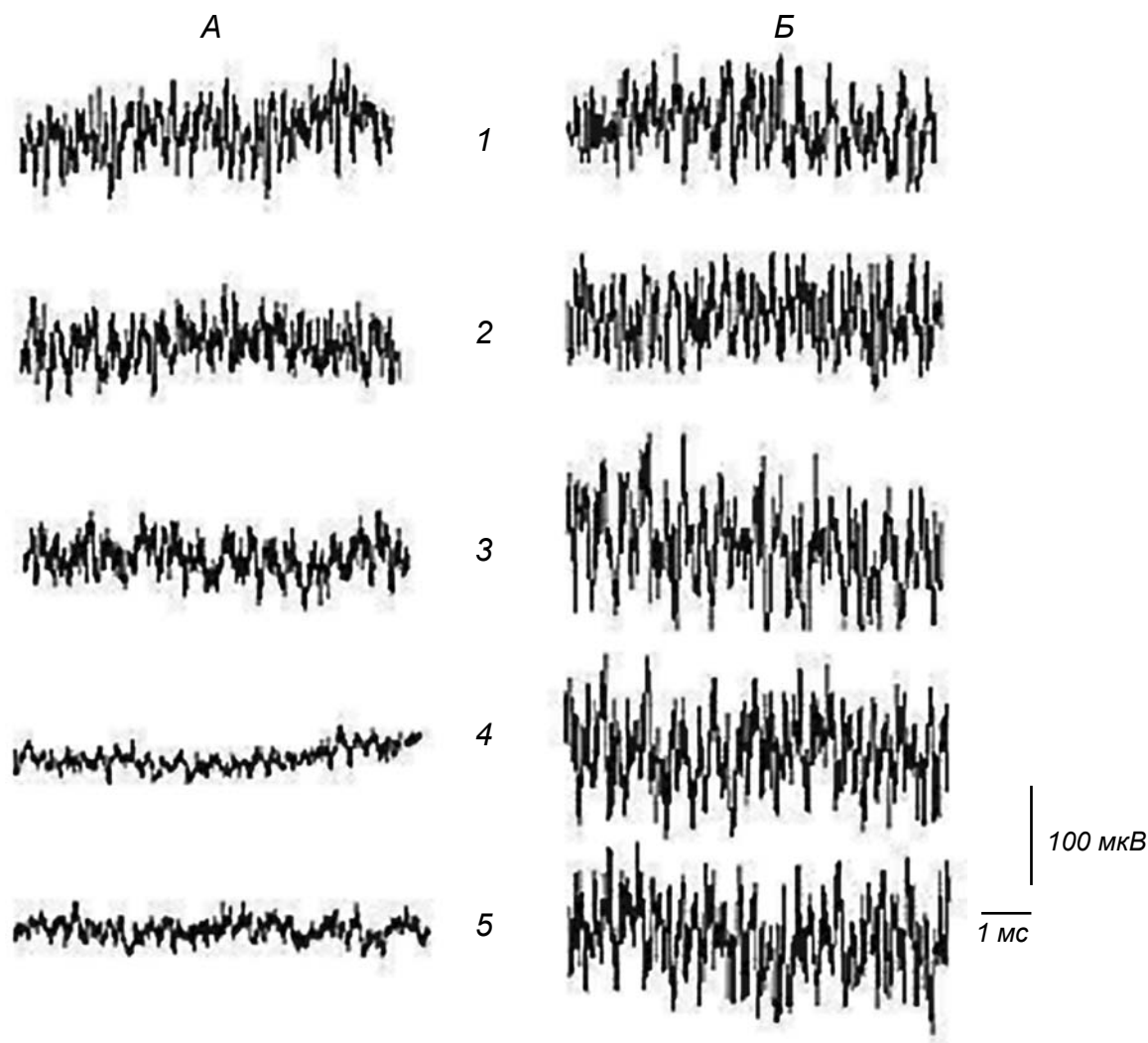
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Потужність коливань ЕГкГ у кожній окремій групі протягом терміну експерименту досить істотно варіювала. Це можна було спостерігати вже при візуальній оцінці записів, зроблених у різні тижні експерименту в п'ятьох досліджених групах тварин (рис. 1).

Із рис. 1 видно, що в кожній з експериментальних груп у записах, зареєстрованих на третьому тижні дослідження, хвилі ЕГкГ мали помітно меншу амплітуду, ніж у записах, зроблених на дев'ятому тижні експерименту. Крім того, на третьому тижні дослідження привертає увагу значно менша амплітуда коливань ЕГкГ у групах тварин, яким на тлі стресу вводили вказані вище нейрофармакологічні препарати (порівняно з амплітудою хвиль у контрольній і стресованій групах). На дев'ятому тижні експерименту спостерігалася цілком протилежна ситуація. Амплітуда хвиль ЕГкГ у тварин "фармакологічних" груп у цей час значно перевищувала таку в двох інших групах. Візуально можна було також виявити певні відмінності патернів електричної активності гіпокампа контрольних і стресованих тварин, однак такі міжгрупові відмінності були менш виразними.

Динаміка середньогрупових значень потужностей хвиль різних частотних діапазонів ЕГкГ шурів усіх експериментальних груп протягом дослідження представлена на рис. 2. Значення аналізованого показника на різних етапах експерименту навіть у контрольних тварин характеризувалися досить високою інтеріндивідуальною варіабельністю. Проте, оскільки на кожному етапі дослідження ЕГкГ відводилася у шурів різних груп, але всі вони були одного віку, потужності хвиль ЕГкГ у тварин інтактної групи 1(К) в контексті нашого дослідження можна було розглядати як вихідні (контрольні).

У контрольних тварин протягом третього–шостого тижнів експерименту потужності хвиль більшої частотних діапазонів ЕГкГ помітно зростали (у бета-коливань таке зростання тривало до дев'ятого тижня). Починаючи з дев'ятого тижня відповідні величини аналізованого показника зменшувалися до мінімальних значень, які спостерігалися на



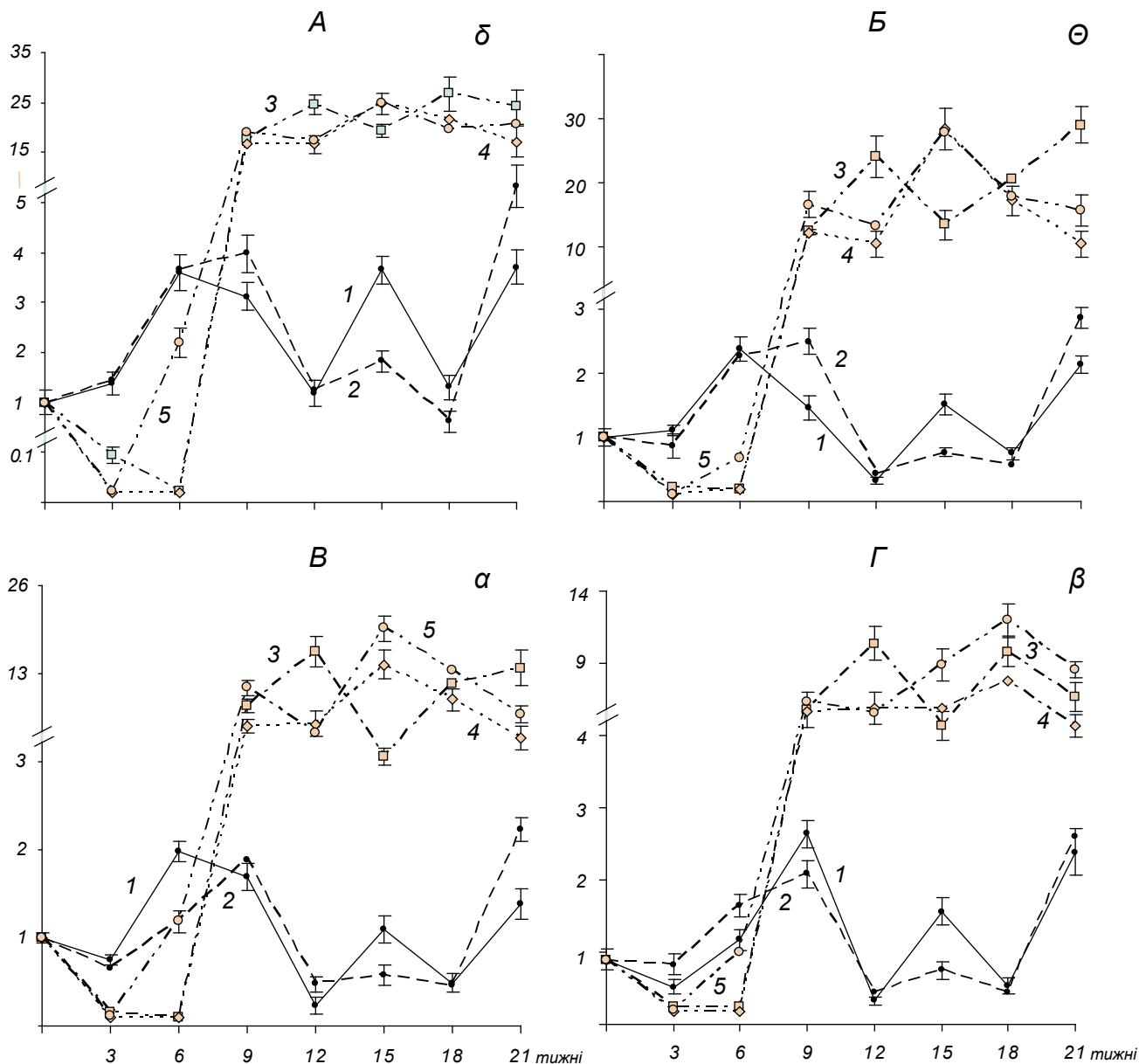
**Р и с. 1.** Нативні записи фонові електрогіпокампограми щурів контрольної (1) та стресованої (2) груп, а також стресованих щурів, котрим вводили амітриптилін, аміназин та карбамазепін (3–5 відповідно), зроблені через три (А) і дев'ять (Б) тижнів від початку експерименту.

12-му тижні експерименту. Потім до 15-го тижня відбувалося відновлення потужності хвиль ЕГкГ. Протягом 15-го–18-го тижнів величина аналізованих показників знову зменшувалася приблизно до їх значень на початку дослідження, а з 18-го до 21-го відбувалося нове збільшення потужностей хвиль усіх частотних діапазонів ЕГкГ до значень, близьких до максимальних.

Отже, в динаміці середньогрупових потужностей хвиль ЕГкГ тварин контрольної групи досить чітко виявлялися три фази з максимумами на шостому–дев'ятому тижнях, на 15-му тижні та найпізніших термінах періоду спостереження. Іншими словами, сумарна потужність ЕГкГ та спектральні потужності всіх її частотних компонентів протягом

експериментів зазнавали досить чітко виражених періодичних коливань.

Динаміка потужностей хвиль різних частотних діапазонів ЕГкГ у тварин, які знаходилися під впливом стресового навантаження (група 2 (С)), у цілому була досить близькою до такої у тварин контрольної групи, але мала й певні особливості (рис. 2). Зокрема, перша фаза зростання потужності хвиль, яка у контрольних тварин в основному завершувалася на шостому тижні експерименту, в групі стресованих тварин тривала до дев'ятого тижня. Відновлення потужностей коливань ЕГкГ, яке чітко спостерігалось в контрольній групі з 12-го до 15-го тижня, в стресованій групі майже не спостерігалось. Протягом пізніх термінів (18-го–21-го тижнів)



**Р и с. 2.** Динаміка потужностей дельта-, тета-, альфа- та бета-хвиль (А–Г відповідно) електрогіпокампограми щурів у різних експериментальних групах.

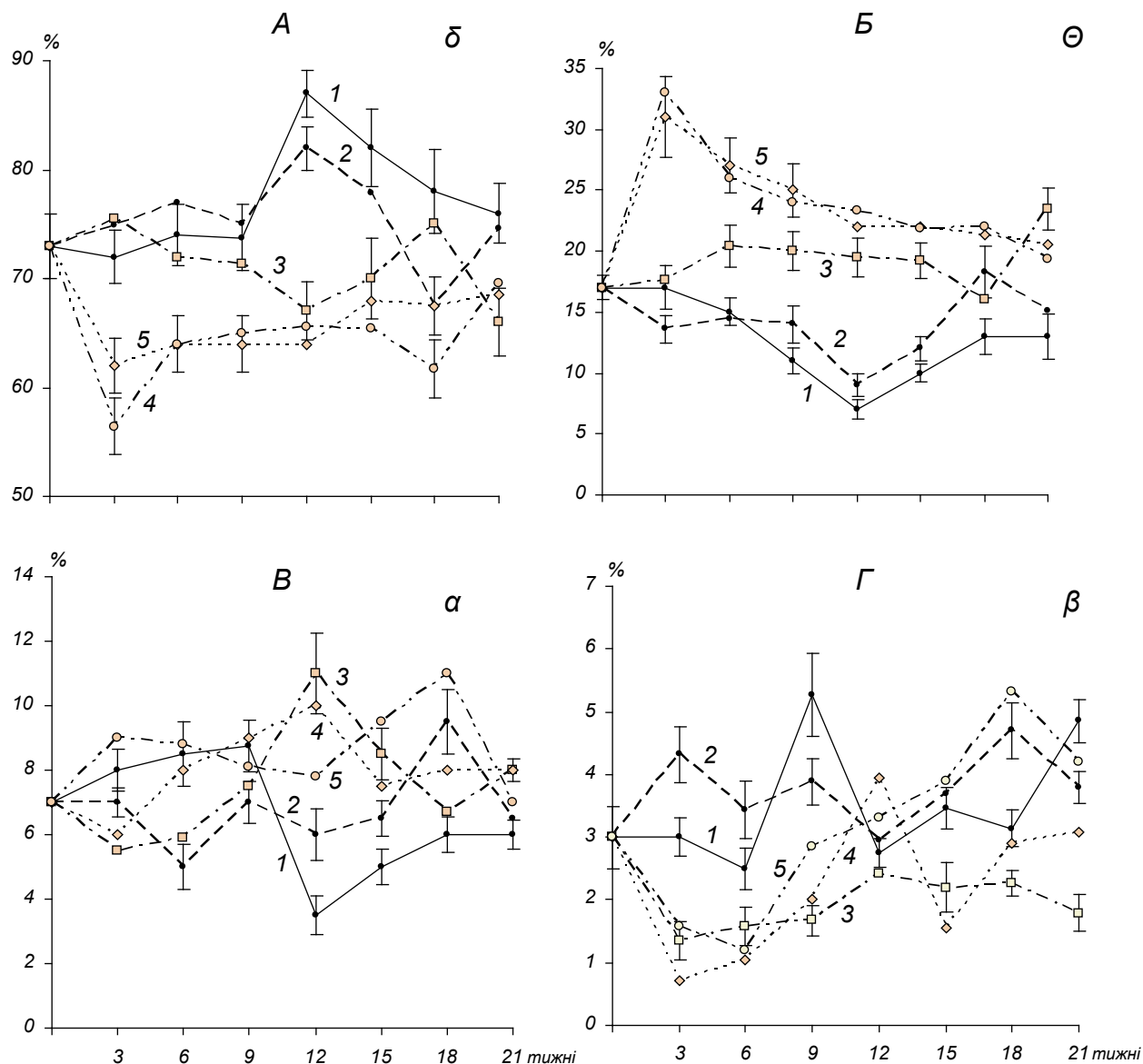
По осі абсцис – термін дослідження, тижні; по осі ординат – потужності хвиль, умовні одиниці; показані зміни параметрів відносно значення, виміряного на початку експерименту. Вертикальними лініями на графіках позначені похибки середніх; вони вказані в тих випадках, коли між групами спостерігалися вірогідні відмінності показників. 1–5 – те ж саме, що й на рис. 1.

зростання потужності ЕГкГ у групі 2 було значно інтенсивнішим, ніж у контролі (група 1).

На дев'ятому тижні експерименту потужність бета-хвиль у стресованих тварин групи 2 (С) вірогідно перевищувала таку в групі контролю. На 12-му тижні потужності хвиль усіх частотних діапазонів ЕГкГ стресованих тварин були значно (причому вірогідно) меншими, ніж у контролі. Однак напри-

кінці дослідження потужності дельта-, тета- та альфа-хвиль у стресованій групі виявилися вірогідно вищими.

Застосування на тлі стресу фармакологічних препаратів, що впливають на ГАМК-ергічну синаптичну передачу в структурах головного мозку, істотно змінювало динаміку потужностей ритмів ЕГкГ щурів протягом експерименту (рис. 2). В усіх трьох



**Р и с. 3.** Динаміка нормованих потужностей дельта-, тета-, альфа- та бета-хвиль (А-Г відповідно) електрогіпокампोगрама наркотизованих щурів у різних експериментальних групах. Позначення ті ж самі, що й на рис. 2.

“фармакологічних” групах динаміка потужностей хвиль ЕГкГ була фактично двофазною. З третього до шостого тижня потужності коливань усіх частотних діапазонів були мінімальними (часто – на межі чутливості вимірів). Протягом же наступної частини періоду спостереження відмічалось стрімке зростання аналізованих показників, і висока потужність коливань ЕГкГ виявлялась аж до кінця періоду дослідження. Відмінності динаміки потужності хвиль ЕГкГ у щурів, яким на тлі стресу вводили три різних препарати, були кількісними і досить помірними. Протягом третього–шосто-

го тижнів значення потужностей хвиль ЕГкГ щурів “фармакологічних” груп 3–5 були вірогідно нижчими, ніж у стресованій та контрольній групах, а протягом другої фази (починаючи з дев’ятого тижня) – значно вищими за показники тварин вказаних груп.

Протягом дослідження спостерігалися також певна специфіка спектральної композиції ЕГкГ тварин різних експериментальних груп (рис. 3).

У тварин контрольної групи в період з дев’ятого до 12-го тижня відбувалось істотне зростання нормованої потужності хвиль дельта-діапазону, ко-

тра потім поступово зменшувалася. Нормована потужність хвиль тета-діапазону змінювалася майже протилежним чином (з третього до 12-го тижня відмічалось її зменшення, а з 12-го тижня до кінця експерименту – збільшення). Відносна потужність альфа-хвиль у контрольних щурів майже не змінювалася протягом перших дев'яти тижнів дослідження, а на 12-му тижні у контрольних щурів вона різко зменшувалася. Нормована потужність бета-хвиль у цій групі демонструвала два підйоми – на дев'ятому тижні та наприкінці періоду спостереження.

У стресованій групі 2 (С) динаміка нормованої потужності дельта-хвиль у цілому була досить подібною до описаної у щурів контрольної групи. Протягом раннього періоду (третього–дев'ятого тижнів) в умовах стресу цей показник був дещо більшим, ніж у контролі, а з 12-го тижня до кінця експерименту ситуація змінювалася на протилежну.

Динаміка нормованої потужності хвиль тета-діапазону в ЕГКГ щурів другої групи також у цілому була подібною до такої в контрольній групі, а відмінності були протилежними – на пізніх етапах експерименту (з дев'ятого тижня) відносна потужність тета-коливачь ЕГКГ у стресованих тварин перевищувала таку в інтактних щурів.

Нормована потужність хвиль альфа-діапазону щурів до дев'ятого тижня експерименту була значно меншою, ніж у контролі, а починаючи з 12-го тижня – помітно більшою.

Нормована потужність бета-хвиль у щурів стресованої групи 2 (С) не зазнавала таких значних коливань, які спостерігались у контрольних тварин. Можна відмітити, що значення цього показника були дещо більшими, ніж нормована потужність бета-хвиль ЕГКГ у контрольній групі, протягом майже всього періоду спостереження.

Застосування модуляторів синаптичної передачі викликало досить подібні зміни нормованих потужностей хвиль аналізованих частотних діапазонів ЕГКГ. Одночасно динаміка цих змін демонструвала певну специфіку в різних “фармакологічних” групах і відрізнялася від динаміки аналізованого показника в стресованій і контрольній групах (2 (С) та 1 (К) відповідно).

В “амітриптиліновій” групі 3 (АТ) зміни нормованих потужностей дельта- і тета-хвиль відносно початкової величини протягом усього періоду спостереження були досить помірними (рис. 3, А, Б).

Щодо нормованої потужності хвиль альфа-діапазону у тварин групи 3 (АТ) можна відмітити, що

цей показник збільшувався на 12-му тижні періоду спостереження (рис. 3, В). Нормована потужність бета-хвиль ЕГКГ у тварин даної групи помітно знижувалася протягом початкових стадій експерименту та залишалася зниженою в пізніші періоди (Г) – нижче такої у групах 1 (К) та 2 (С).

Зміни динаміки нормованих потужностей хвиль різних частотних діапазонів ЕГКГ щурів “карбамазепінової” та “аміназинової” груп 4 (К) та 5 (А) були подібними. Під впливом аміназину та карбамазепіну в ЕГКГ стресованих щурів на початку періоду спостереження нормована потужність дельта-хвиль зменшувалася, а в тета-діапазоні цей показник збільшувався, тобто динаміка дельта-хвиль у зазначених групах була дзеркальною відносно динаміки тета-хвиль (рис. 3, А, Б). Нормована потужність дельта-хвиль на пізніх етапах експерименту залишалася вірогідно нижчою, ніж у стресованій 2 (С) і, тим більш, у контрольній групах. Значення ж нормованої потужності тета-хвиль перевищували величини аналізованого показника в інших групах.

Значення нормованої потужності альфа-хвиль в ЕГКГ стресованих щурів при застосуванні аміназину (група 5 (А)) протягом майже всього дослідження перевищували відповідні значення в контрольній і стресованій групах 1 (К) та 2 (С). Величини ж нормованої потужності альфа-хвиль у “карбамазепінової” групі 4 (К) та їх зміни відносно показників у контрольній і стресованій групах були подібними до тих, що спостерігалися в “амітриптиліновій” групі 3 (АТ).

Вплив аміназину і карбамазепіну на нормовану потужність бета-хвиль міг характеризуватись як істотне падіння цього показника, що супроводжувалося його пізнім досить значним збільшенням (до 12-го тижня експерименту). Протягом майже всього експерименту нормовані потужності бета-хвиль у групі 4 (К) були меншими, ніж значення в контрольній та стресованій групах тварин 1 (К) та 2 (С).

В “аміназиновій” групі 5 (А) нормована потужність бета-хвиль також зменшувалася до третього тижня, а потім відбувалось її збільшення, яке тривало майже до кінця експерименту.

## ОБГОВОРЕННЯ

У перебігу інтерпретації отриманих експериментальних результатів варто відразу зауважити, що

ми не мали за мету вивчати характеристики ЕГкГ щурів, генерованої в умовах, які були наближені до умов природної життєдіяльності цих тварин. Ми усвідомлюємо, що відведення ЕГкГ проводилося в умовах остаточних впливів кетамін-барбітуратного наркозу (хоча ми й використовували барбітурат з відносно короткою наркотичною дією). Тому цілком очевидно, що потужність коливань ЕГкГ та її компонентний склад могли істотно відрізнятись (і, скоріш за все, дійсно відрізнялися) від відповідних характеристик ЕГкГ у ненаркотизованих тварин в умовах вільної поведінки. Проте реєстрація ЕГкГ в усіх експериментальних групах виконувалася протягом ідентичних відрізків часу відносно моменту введення наркозу, в однакових підгрупах, котрі відбиралися на ідентичних етапах загального періоду спостереження, і характеристики ЕГкГ у стресованій групі 2 (С) та “фармакологічних” групах 3–5 порівнювалися з такими в групі контролю 1(К), тварини якої не зазнавали впливу стресогенних чинників, пов’язаних із зооконфліктною ситуацією. Тому ми вважаємо, що такий “порівняльний” підхід в аспекті цілей нашого дослідження може розглядатися як достатньо адекватний.

Результати наших досліджень показали, що протягом 21-тижневого експерименту у щурів усіх експериментальних груп відбувалися значні зміни як натуральних, так і нормованих значень потужностей хвиль ЕГкГ. У тварин “фармакологічних” груп очевидною важливою причиною таких змін була модуляція стану норадренергічної та ГАМК-ергічної медіаторних систем. Оскільки механізми цих явищ достатньо добре вивчені, очевидно, обговорення результатів дослідження доцільно почати з диференціації можливих проявів ефектів фармакологічної модуляції активності трансмітерних систем щодо характеристик ЕГкГ від тих змін, які відбувались у групах 1 (К) та 2 (С), тобто у тварин, котрі не піддавалися дії фармакологічних препаратів.

Результати наших експериментів свідчать, що у щурів групи 1(К), утримуваних у стандартних умовах віварію, які не давали підстав для виникнення зооконфліктної ситуації, характеристики ЕГкГ протягом періоду спостереження демонстрували досить яскраво виражену трифазну динаміку, з максимумами на шостому–дев’ятому, приблизно 15-му тижнях та наприкінці експериментального періоду. Іншими словами, у щурів, які вважаються молодими зрілими тваринами (від 11–13 до 32–34 тижнів життя, тобто від двох з половиною-трьох до

приблизно восьми місяців), і загальна потужність сумарної електричної активності гіпокампа, і потужності частотних складових такої активності не є сталими, а закономірним чином досить значно варіюють. Отже, результати нашого дослідження, які узгоджуються з раніше отриманими даними щодо електричної активності гіпоталамічних структур [18], примушують з певною обережністю ставитися до фактично загальноприйнятих уявлень про те, що початкова частина дорослого віку у ссавців (у нашому випадку – щурів) є досить “стаціонарною”; в її межах не відбувається якихось істотних змін параметрів функціонування систем організму, включаючи основні структури ЦНС.

Цікавим фактом є те, що у щурів групи 2 (С), які протягом 21 тижня існували в умовах зооконфліктного стресу і не піддавалися дії модуляторів синаптичної передачі, трифазна динаміка характеристик ЕГкГ у цілому зберігалася; відмінності між показниками в групах 1 (К) та 2 (С) носили в основному кількісний характер. Відповідна ж динаміка у “фармакологічних” групах 3–5 була принципово іншою – двофазною.

Дія застосованих модуляторів синаптичної передачі в основному базується на змінах моноамінергічних (в основному норадренергічних) впливів на центральні нейрони, а кінцевим результатом такої модуляції є потужна активація насамперед ГАМК-ергічної передачі [16]. Ми вважаємо, що вказані два етапи модуляції медіаторних впливів на нейрони гіпокампа зумовлювали двофазну динаміку характеристик ЕГкГ щурів “фармакологічних” груп протягом дослідження; вона принципово відрізнялася від загалом трифазної динаміки цих показників у групах 1 (К) та 2 (С). Електрографічні прояви модуляторних процесів при дії різних використаних препаратів могли дещо розрізнятись, особливо на початкових етапах експерименту, але принципова подібність відповідних змін є очевидною; розбіжності ж між ними, вірогідно, зумовлювалися дещо відмінними механізмами дії використаних препаратів.

Зміни моноамінергічної нейропередачі в наших дослідах (первинний етап дії препаратів, з третього до шостого тижня) призводили до зменшення потужностей всіх частотних компонентів ЕГкГ щурів усіх “фармакологічних” груп, причому в групах 4 (К) та 5 (А), тобто під дією карбамазепіну та аміназину, зростала нормована потужність тета-ритму. У пізніші інтервали часу (з дев’ятого тижня до кінця експерименту) істотним ефектом, очевидно,



ставала зростаюча активація ГАМК-ергічної системи. Результатом цього було збільшення потужностей хвиль усіх частот ЕГкГ тварин, що супроводжувалося збільшенням нормованої потужності хвиль тета- та альфа-діапазонів і певним її зменшенням у дельта- й бета-діапазонах. Ми вважаємо, що така ситуація була результатом триваючого посилення збуджуючої норадренергічної передачі, комбінованого з істотною потенціацією дії гальмівної ГАМК-ергічної системи. Саме в умовах такого паралельного посилення може відбуватися синхронізація коливань фонові електричної активності мозкових структур [5].

Через три–шість тижнів експерименту найбільші зміни спостерігалися при застосуванні аміназину, який є блокаторм постсинаптичних альфа-адренорецепторів, менші – під впливом карбамазепіну, дія котрого пов'язана з блокуванням вхідних натрієвих струмів через пре- і постсинаптичні мембрани нейронів і пригніченням активності ГАМК-декарбоксилази. Це гальмує метаболізацію даного медіатору та посилює його дію на нейрони. При застосуванні амітриптиліну, який є блокаторм зворотного захвату норадреналіну пресинаптичними терміналями, відбуваються накопичення вказаного передавача в синаптичних щілинах і зростання збудливості постсинаптичних мембран нейронів [16]. Незважаючи на різні механізми первинної дії застосованих препаратів, зміни ЕГкГ у зазначений період експерименту були аналогічними – значне загальне зменшення потужності хвиль усіх частотних діапазонів. Такий ефект викликався різними процесами в центральних синапсах (у тому числі в гіпокампі), а саме зменшенням збуджуючих норадренергічних впливів (відповідно, і глутаматергічних) на постсинаптичні нейрони (аміназин), зменшенням дії збуджуючих медіаторів внаслідок блокування натрієвого вхідного струму на тлі збільшення кількості ГАМК (карбамазепін) або ж комбінованим посиленням норадренергічних і глутаматергічних впливів на постсинаптичні нейрони, що призводило до десинхронізації активності нейронів (амітриптилін).

Отримані результати свідчать про те, що потужність хвиль ЕГкГ визначалася ступенем збалансованості процесів збудження і гальмування в синапсах нейронних мереж гіпокампа, а основним фактором, зумовлюючим цей ступінь, слугувала кількість збуджуючих медіаторів. Так, при недостатній їх наявності навіть в умовах відносно збільшеної кількості ГАМК (при дії карбамазепіну)

потужність коливань ЕГкГ була меншою. В умовах дії амітриптиліну відповідні зміни були найменшими, оскільки дія збуджуючих медіаторів навіть підсилювалася, проте активація ГАМК-системи, достатня для нівелювання таких явищ, проявлялася тільки з 12-го тижня. Крім того, можливо, що на початку експерименту кількість ГАМК під впливом амітриптиліну могла бути дещо зниженою (внаслідок реципрокних відносин між глутаматергічною і ГАМК-системами в метаболічному аспекті [5]).

Друга фаза динаміки потужностей хвиль ЕГкГ щурів “фармакологічних” груп характеризувалася стрімким зростанням згаданих показників, тобто відбувалася синхронізація коливальної активності нейронів дослідженої структури в усіх частотних діапазонах. Всі застосовані нами лікарські препарати широко використовуються в клініці для збільшення активності ГАМК-ергічної антистресової системи [11, 16]. Результати досліджень механізмів такої активації показали, що вона базується на феномені саморегуляції синаптичної нейротрансмісії, тобто на процесах, спрямованих на нормалізацію трансинаптичної передачі. При зменшенні кількості збуджуючих медіаторів у синаптичних контактах відбуваються такі зміни в синапсах, які сприяють збільшенню цієї кількості або посиленню впливів незмінної кількості медіатору на постсинаптичні мембрани (збільшенню кількості та/або чутливості відповідних рецепторів). І навпаки, при надмірній потенціації збудження постсинаптичних мембран відбуваються активація ГАМК-системи та інші процеси (десенситизація постсинаптичних мембран щодо збуджуючих трансмітерів, зменшення їх продукції в пресинаптичних елементах), спрямовані на зменшення вказаного збудження [23, 24].

При застосуванні аміназину внаслідок зменшення впливу збуджуючих медіаторів на постсинаптичні мембрани поступово розвивається компенсаторне збільшення їх продукції пресинаптичними нейронами до кількості, яка могла б нівелювати зменшення збудження постсинаптичних елементів, викликане блокуванням альфа-адренорецепторів [15]. Крім того, в умовах часткового блокування рецепторів (це залежить від застосованої дози) в активних зонах збільшується квантовий вміст медіатору. Внаслідок такого локального збільшення збудження постсинаптичних мембран і гіперпродукції збуджуючих передавачів компенсаторно відбувається потужна активація ГАМК-системи. Кінцевим ефектом буде синхронізація електрич-

ної активності нейронів гіпокампа, що в наших дослідженнях і спостерігалось починаючи з дев'ятого тижня експерименту. Про це також свідчило певне зростання в зазначений період нормованої потужності тета- й альфа-хвиль, у генерації яких значну роль відіграють гальмівні ГАМК-ергічні процеси [15].

Механізмом активації ГАМК-системи при застосуванні амітриптиліну є збільшення ефектів норадреналіну після його накопичення в синаптичних з'єднаннях, внаслідок чого впливи медіатора на постсинаптичні мембрани нейронів стають потужнішими [16]. Карбамазепін модулює норадренергічну передачу, блокуючи, перш за все, потенціал-залежні натрієві канали в пре- і постсинаптичних мембранах, що гальмує вивільнення медіатора в синаптичну щілину внаслідок порушення необхідних для цього процесів збудження пресинаптичних терміналей, зменшує таким чином імовірність виникнення ЗПСП у постсинаптичних елементах і, відповідно, інтенсивність їх збудження. Крім того, карбамазепін блокує фермент ГАМК-декарбоксілазу, що призводить до прямого (тобто не пов'язаного з кількістю збуджуючих передавачів) зростання концентрації ГАМК у синапсах гіпокампа.

Беручи до уваги викладене вище, можна стверджувати про залежність потужності ЕГкГ у наших дослідах від посилення активності норадренергічної системи (в основному в перебігу першої фази фармакологічних впливів), до якого приєднувалася потенціація дії ГАМК-ергічної системи (головним чином, у другій фазі). Вказані медіаторні системи є компонентами відповідно стрес-активуючої і стрес-лімітуючої систем мозку, а зміни їх активності протягом довготривалого стресу не могли не відображатись у динаміці показників ЕГкГ щурів.

В опису експериментальних результатів вже відмічалось, що протягом третього–дев'ятого тижня дії стресового навантаження в групі 2 (С) не спостерігалось помітних змін потужності хвиль ЕГкГ. У цей період, вірогідно, кількість збуджуючих медіаторів у синапсах гіпокампа могла тимчасово підтримуватись на відносно постійному рівні за рахунок наявних ресурсів пресинаптичних нейронів та існуючих у них запасів медіаторів. Надалі ж відповідно з посиленням дії збуджуючих медіаторів зростала активність стрес-лімітуючої ГАМК-ергічної системи, що призводило до певного збільшення потужності хвиль ЕГкГ у пізніші терміни (через дев'ять тижнів експерименту) у стресованій групі 2 (С) відносно контролю, тобто до синхронізації

електричних процесів у гіпокампі.

Протягом наступної фази, яка тривала з дев'ятого до 18-го тижня експерименту, під впливом стресу відбувалося поступове зменшення потужностей хвиль ЕГкГ щурів групи 2 (С) порівняно з аналогічним показником у контрольній групі, що могло вказувати на розвиток декомпенсації в моноамінергічних синапсах гіпокампа. Причиною такого процесу могло бути виснаження запасів збуджуючих медіаторів стрес-системи, що супроводжувалося зменшенням продукції ГАМК. Результатом цього також могло бути збільшення ролі глутамату у формуванні електричних процесів у гіпокампі, яке призводило до зменшення потужностей хвиль ЕГкГ (генералізованої десинхронізації). Необхідно зазначити, що в даній фазі стрес-відповіді, незважаючи на зменшення інтенсивності норадренергічних впливів, посилення збуджуючого впливу глутамату на нейрони гіпокампа могло відбуватися за рахунок потенціюючих впливів, пов'язаних з підвищенням продукції кортикостерону [17]. Концентрація цього гормону, згідно з результатами проведеного нами дослідження гормонального фону протягом тривалого стресу, у вказаний період була максимальною [18, 19].

Третя фаза динаміки ЕГкГ у стресованих щурів, яка тривала з 18-го до 21-го тижня експерименту, характеризувалася відновленням потужностей усіх частотних компонентів ЕГкГ. Однією з причин таких змін могли бути процеси саморегуляції в синапсах гіпокампа, прояви яких ми спостерігали в електричній активності у тварин “фармакологічних” груп. Як вже вказувалося вище, протягом попереднього періоду дослідження (з дев'ятого до 18-го тижня) у стресованій групі 2 (С) щурів відмічалось зменшення потужностей хвиль ЕГкГ. Невідомо, проте, чи було воно достатнім для розвитку “пресинаптичної” компенсації в моноамінергічних синапсах гіпокампа (збільшення продукції та квантового виходу медіаторів) і чи могла посилюватися трансмітерсинтетична активність нейронів після 18-тижневого стресового впливу (в аспекті спроможностей їх енергетичного потенціалу).

Тому необхідно зазначити, що превалювання ефектів ГАМК-ергічних процесів у гіпокампі в пізні терміни періоду спостереження могло бути викликано не відновленням активності стрес-активуючої системи мозку, а виснаженням глутаматергічної і стрес-потенціюючої систем [17]. Результати наших дослідів гормонального фону щурів у цей період показали, що в дані терміни відбувається значне

падіння рівня кортикостерону в крові стресованих шурів. Така ситуація може бути одним з істотних чинників несприятливої дії довготривалого стресу на організм, посилюючи незбалансованість впливів збуджуючих медіаторних систем гіпокампа та ГАМК-ергічного гальмування в ньому [4, 7, 10].

Порівняння результатів цієї роботи з даними, отриманими раніше при вивченні впливу довготривалого стресу аналогічного генезу на фонову сумарну електричну активність гіпоталамуса [18], показали, що зміни динаміки хвиль електричної активності в обох структурах були до певної міри подібними. Очевидно, що такі зміни мають однакові медіаторні механізми і пов'язані з активною участю структур гіпокампа і гіпоталамуса в організації цілісної стрес-відповіді організму.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ф. П. Ведяев, Т. М. Воробьёва, *Модели и механизмы эмоциональных стрессов*, Здоров'я, Киев (1983).
2. М. Г. Пшенникова, “Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии”, *Пат. физиология и эксперим. терапия*, № 2, 24-31 (2000).
3. В. М. Шеверева, “Особенности формирования и обратимости эмоциональных нарушений у крыс при нейрогенном стрессе”, *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **35**, № 2, 147-158 (2003).
4. О. В. Воробьева, “Стресс и депрессия”, *Психиатрия и психофармакотерапия*, **9**, № 4, 21-24 (2007).
5. А. Ю. Александров, К. В. Анохин, Б. Н. Безденежных и др., *Нейрон. Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование*, ТГУ, Тюмень (2008).
6. А. Artola, “Diabetes-, stress- and aging-related changes in synaptic plasticity in hippocampus and neocortex – the same metaplastic process?” *Eur. J. Pharmacol.*, **585**, No. 1, 153-162 (2008).
7. Дж. Теппермен, Х. Теппермен, *Физиология обмена веществ и эндокринной системы*, Мир, Москва (1989).
8. А. В. Семьянов, “ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного действия”, *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **34**, № 1, 82-92 (2002).
9. T. F. Freund and A. I. Gulyas, “Inhibitory control of GABA-ergic interneurons in the hippocampus,” *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **75**, No. 5, 479-487 (1997).
10. А. В. Калувев, Д. Дж. Натт, “О роли ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии”, *Эксперим. и клин. фармакология*, **67**, № 4, 71-76 (2004).
11. М. Г. Пшенникова, “Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям”, *Успехи физиол. наук*, **34**, № 3, 55-67 (2003).
12. С. В. Черный, В. Б. Павленко, “Тревожность, её ЭЭГ-корреляты и возможные механизмы”, *Уч. зап. Тавр. нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. Биология, химия*, **17** (56), № 1, 89-98 (2004).
13. С. В. Черный, А. А. Коваленко, “Отражение внутренних переживаний в характеристиках текущей ЭЭГ”, *Уч. зап. Тавр. нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. Биология, химия*, **18** (57), № 3, 191-197 (2005).
14. О. И. Колотилова, В. Б. Павленко, И. И. Коренюк и др., “Взаимосвязь активности нейронов моноаминергических систем головного мозга и ритмов электроэнцефалограммы у кошки”, *Уч. зап. Тавр. нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. Биология, химия*, **18** (57), № 1, 131-137 (2005).
15. Т. М. Воробьева, С. П. Колядко, “Электрическая активность мозга (природа, механизмы, функциональное значение)”, *Эксперим. и клин. медицина*, № 2, 4-10 (2007).
16. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2004).
17. С. Б. Парин, С. А. Полевая, “Особенности преобразования информации при стрессе и шоке”, в кн.: *Нейроинформатика*, Ч. 1, МИФИ, Москва (2006), с. 165-171.
18. В. П. Ляшенко, О. З. Мельникова, А. В. Горковенко та ін., “Динаміка характеристик електричної активності трофо- та ерготропної зон гіпоталамуса шурів у перебігу довготривалого емоційного стресу”, *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **39**, № 1, 69-80 (2007).
19. А. С. № 43978А, UA-7-G09B23/28, *Спосіб моделювання атеросклерозу*, В. П. Ляшенко, С. М. Лукашов, Ж. В. Зорова, В. І. Політаєва, опубл. 15.01.02, Бюл. “Промислова власність” № 1, 2002, с. 4.81.
20. А. Ю. Буданцева, *Стереотаксический атлас мозга крыс (фронтальные сечения)*, Аналит. микроскопия, Пушино (2002).
21. К. В. Титов, З. В. Титова, “Стадии наркоза и возможность управления ими при клиническом применении”, *Зооиндустрия*, № 5, 83-89 (2002).
22. Е. О. Борисова, А. А. Бунятян, В. М. Мизиков, Г. В. Бабалян, *Рациональная фармакоанестезиология*, Литтерра, Москва (2006).
23. G. Frugge, “Regulation of monoamine receptors in the brain: dynamic changes during stress,” *Int. Rev. Cytol.*, **195**, 145-213 (2000).
24. С. М. Мамонтов, Б. І. Бусель, “Вплив модуляції ГАМК- та норадренергічної передачі на імпульсну активність нейронів моторної кори kota, пов'язану з виконанням оперантного рефлексу на дії двох подразників”, *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **39**, № 1, 62-68 (2007).