

БИОМЕДИЦИНА

№ 1 2008

Научный журнал. Основан в 2005 году
Научным центром биомедицинских
технологий РАМН

Главный редактор

Н.Н. Каркищенко,
академик РАН, член-корреспондент РАМН

Редакционный совет:

Dr. Hans-W. Askermann, профессор (Канада)
Dr. Iorgen Backmen, профессор (Германия)
В.А. Быков, академик РАМН и РАСХ (Россия)
Витан Влахов, профессор (Болгария)
Dr. Ralf Edwards, профессор (Швеция)
С.И. Колесников, академик РАМН (Россия)
А.А. Кубатиев, академик РАМН (Россия)
В.Г. Кукес, академик РАМН (Россия)
Michael Ogте, профессор (Великобритания)
М.А. Пальцев, академик РАН и РАМН (Россия)
В.И. Петров, академик РАМН (Россия)
Ю.Л. Перов, член-корреспондент РАМН (Россия)
К.В. Судаков, академик РАМН (Россия)
В.П. Фисенко, академик РАМН (Россия)
Д.Ф. Хритинин, член-корреспондент РАМН (Россия)
В.Н. Ярыгин, академик РАМН (Россия)
Dr. Solemene Umberto, профессор (Италия)

Редакционно-издательская группа:

Б.М. Бороденков, Г.Д. Капанадзе, Н.В. Касинская,
Ю.С. Макляков, Е.Л. Матвеевко, В.А. Михайлов,
А.О. Ревякин, Д.С. Сахаров, Х.Х. Семенов,
О.И. Степанова, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, В.В. Хоронько

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати
Свидетельство о регистрации:
ПИ № ФС77-21324, 09.06.2005 г.

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1
«Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года и
иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение
всего издания, а равно его части (частей) без письменного
разрешения издателя влечет ответственность в порядке,
предусмотренном действующим законодательством.

Адрес редакции:

105064, Москва,
Малый Казенный пер. 5, стр. 1
matveyenkoel@mail.ru
Тел.: 561-52-64, 917-32-17

© 2008, Научный центр биомедицинских технологий РАМН

COMPARISON OF CATALEPTOGENIC EFFECTS OF HALOPERIDOL ON INTACT AND OVARIECTOMIZED FEMALE RATS AT DIFFERENT TIME OF DAY

E.A. Manvelyan, V.A. Baturin

Stavropol State Medical Academy, Stavropol

In experiments, the cataleptogenic effects of haloperidol on white intact and ovariectomized females rats of Wistar line in the morning (8-10 a.m.) and in the evening (6-8 p.m.) were examined and compared. The intensity of cataleptogenic effect was estimated by the time during which an animal held its vertical position («the lecturer's pose»). Experiments have shown that the action of neuroleptic depends on the time of day and retention of an estrus cycle. Cataleptogenic action on intact females was mostly expressed at the evening. After ovariectomy, the cataleptogenic effect of the neuroleptic means was noticeable in the morning, while in the evening it was substantially attenuated.

Key words: haloperidol's catalepsy, ovariectomy, females, morning time, evening time.

Нейрофизиологические индикаторы центрального действия различных психотропных средств

В.Н. Каркищенко, С.П. Матуа, В.П. Омельченко

Научный центр биомедицинских технологий РАМН

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

На взрослых кошках изучалось влияние одномоментного перорального введения мелипрамина, амитриптилина, новерила и пиразидола. Регистрировались и анализировались электроэнцефалограммы (ЭЭГ) 8 церебральных структур. На основе кластерного анализа было выявлено увеличение мощности в области дельта- и тета-активности мозга при ее снижении в других частотных диапазонах. При этом каждый антидепрессант имел свою специфическую структуру спектров.

Ключевые слова: электроэнцефалограммы мозга, психотропные средства, кластерный анализ.

Диагностическая информативность анализа электроэнцефалограмм (ЭЭГ) при различных состояниях у больных, а также при действии психотропных средств (ПС) может быть повышена благодаря использованию мультидисциплинарного подхода. Использование кластерного анализа во время регистрации ЭЭГ позволяет получить ценную информацию о развитии во времени нервных процессов при изменениях психической деятельности [1]. Таким образом, становится возможным выяснить динамику нарушений механизмов интегративной деятельности мозга, лежащих в основе исследуемых состояний. С другой сто-

роны, информативность ЭЭГ-показателей может значительно повышаться за счет применения не только классических статистических методов, но и нового подхода к анализу ЭЭГ-данных, получившего в последнее время самое широкое распространение в различных методах компьютерного анализа [3, 4, 6]. Таким образом, клинко-нейропсихофизиологическое и экспериментальные исследования функционального состояния мозга при действии ПС может быть направлено на решение задач, важных как в теоретическом, так и в практическом отношениях [2].

Материал и методы

Проведено 62 хронических опыта на взрослых кошках обоего пола массой 3-4 кг. Подготовка животных к эксперименту проводилась поэтапно. После взвешивания их наркотизировали внутривенно 2%-м раствором нембутала (этаминал натрий) из расчета 35-40 мг на 1 кг массы. Операции по вживлению электродов осуществлялись в стереотаксическом аппарате типа «МВ-4101» венгерской конструкции в стерильных условиях. Продольным разрезом над срединным швом рассекали кожу головы животного, отслаивали ее от костей черепа над обоими полушариями и обнаженную поверхность тщательно обезжировали 33%-м раствором перекиси водорода.

Ориентация электродов в исследуемые области мозга производилась в соответствии с координатами стереотаксических атласов для кошек Jasper, Ajmont-Marsan [7] с поправками по методике В.А.Черкеса и др. [5], после чего зубным бором высверливали отверстия в костях черепа. Имплантированные электроды подпаивались к панели девятиконтактной лампы и крепились на черепе с помощью пластмассы протакрил. В качестве электродов использовали константановую проволоку в фабричной изоляции с диаметром активного кончика 100 мкм. Отведение электрограмм различных отделов мозга осуществляли монополярно, при этом референтный электрод располагали в носовых костях черепа.

Животных брали в эксперимент через 7-10 дней после операции и перед каждым опытом их адаптировали к экспериментальным условиям. Во время опытов они находились при свободном содержании в специально оборудованной камере. Интервалы между экспериментами на одном и том же животном составляли 5-7 суток.

В каждом опыте производились одновременная регистрация и анализ электрограмм 8 церебральных структур. В сенсомоторную область коры больших полушарий

электроды имплантировались субдурально в симметричные зоны справа и слева от брегмы, латерально — на 3-5 мм. В зрительной зоне коры электрод ориентировали на 2-4 см сзади от проекции нулевого фронтального уровня и латерально — на 4-6 мм. Одновременно регистрировали ЭГ следующих подкорковых структур: дорсальный гиппокамп, задний гипоталамус, медиодорсальное ядро таламуса, ретикулярное ядро покрышки, средний мозг, хвостатое ядро.

Электрограммы мозга животных регистрировались на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» до и через 1, 1,5, 2, 2,5 и 3 часа после одномоментного перорального введения исследуемых препаратов: мелипрамин (12 мг/кг), амитриптилин (6 мг/кг), новерил (20 мг/кг), пиазидол (6 мг/кг).

Спектральные характеристики электрограмм мозга определялись с помощью быстрого преобразования по Фурье в диапазоне 1-30 Гц. Для описания ЭГ на каждом этапе исследования, с учетом стационарности, усреднялись нормированные спектры мощности 5 следующих друг за другом 8-секундных отрезков.

Электрограммы (ЭГ) мозга обрабатывались с помощью программ Statistica 6.0 по методу кластерного анализа (mean clustering). Было выделено 4 «значимых» кластера, т.е. кластера с достоверным ($p < 0,05$) преобладанием паттернов ЭГ с наибольшими вероятностями встречаемости в анализируемой выборке.

В качестве анализируемого параметра выступало усредненное стандартное отклонение от центра кластера в «значимых» кластерах. Критерий оптимума — выход на плато графика зависимости среднего стандартного отклонения от центра кластера.

Результаты и обсуждение

Переходя к рассмотрению структуры спектров ЭГ мозга животных, следует отметить, что кластерный анализ позволяет выделить несколько значительно коррелиру-

ющих между собой переменных в один кластер. Каждая группа переменных, входящих в один кластер, предполагает наличие единого механизма, их объединяющего.

Проведенный анализ классификации спектров ЭГ мозга животных показал, что на первые четыре кластера приходилось до 85 % всей дисперсии спектров мозга. Первый кластер (41,9 %) был связан с диапазоном частот в области 14-20 Гц, второй (23,1%) описывал реципрокные отношения 1-2 и у 10 Гц. Третий кластер (14,1%) характеризовал наличие связи между частотами 1-2 и 4-6 Гц. Частотные составляющие в области 11-14 Гц наиболее тесно коррелировали с четвертым кластером (6,3%).

Анализ структуры спектров ЭГ каждого отведения выявил специфику организации электрической активности исследованных отделов мозга животных. В зрительной коре на первое место выходили частоты в диапазоне 7-10 Гц, а на второе — 11-14 Гц и 18-20 Гц. Для дорсального гиппокампа было характерно наличие кластера, тесно связанного с частотами в области 6-7 Гц, который в других структурах в единичный кластер не выделялся. Почти идентичная структура спектров ЭГ отмечалась в электрической активности заднего гипоталамуса и медиодорсального ядра таламуса. В электрической активности ретикуло-теgmentарного ядра реципрокные отношения между 1-2 и 3-6 Гц выходили на второе место, а частотный диапазон 7-10 Гц коррелировал с третьим кластером, что было характерно также и для дорсального гиппокампа. В спектрах ЭГ хвостатого ядра второй кластер был связан с частотами в области 9-14 Гц, что отмечалось также и в спектрах ЭГ зрительной коры.

Таким образом, кластерный анализ выявил характерные особенности в структуре спектров ЭГ каждого образования, причем некоторые из них, а именно: сходство организации спектров конралатеральных отделов сенсомоторной коры, доминирующая роль 7-10 Гц зрительной коре и 6-7 Гц в гип-

покампе соответствуют известным коррелятам функциональной активности этих отделов мозга, указывает на закономерность установленных отличий.

Общей особенностью спектров ЭГ мозга животных следует признать наличие реципрокной связи δ -диапазона с другими частотными диапазонами, что может свидетельствовать о наличии общих механизмов, изменяющих мощность этих частотных составляющих. Кроме того, во всех исследованных структурах, за исключением зрительной коры, первый кластер коррелировал с диапазоном 15-20 Гц. Отметим, что плацебо не вызывало существенных изменений в организации спектров ЭГ мозга.

Для действия антидепрессантов были характерны перестройка организации ритмической активности мозга и изменение вклада выделенных кластеров в дисперсию спектров ЭГ. Действие мелипрамина в дозе 6 мг/кг, по сравнению с фоном, приводило к возрастанию роли кластера, связанного с увеличением в диапазоне 3-4 Гц. Следующий по значимости кластер отражал реципрокные связи между 1-2 и 7-8 Гц. Отмеченное увеличение мощности 1-2 Гц и снижение в области 6-8 Гц имеет единый механизм, очевидно, связанный с угнетением гиппокампальных тормозных эффектов под действием данной дозы мелипрамина.

Мелипрамин в дозе 12 мг/кг также вносил основные изменения в диапазон 3-5 Гц, однако они были реципрокно связаны с частотами 14-20 Гц. Сравнивая эти данные с результатами спектрального анализа, можно предположить наличие единого механизма в генезе указанных частот, связанного с угнетением активирующих (в частности ретикулярной формации) и одновременным усилением тормозных (синхронизирующих) систем мозга.

При действии amitриптилина в дозе 6 мг/кг первый кластер был связан с частотами в области 8-12 Гц, второй — отражал реципрокную связь между 1-2 и 3-5 Гц. Частоты в области 5-7 Гц были связаны с тре-

тým кластером. Учитывая данные спектрального анализа, следует предположить, что действие amitriptilina приводит к угнетению α -активности и увеличению θ -активности. Это подтверждается тем, что наиболее значимое возрастание 6-7 Гц отмечалось в ЭГ медиодорсального ядра таламуса и гиппокампе.

Новерил в дозе 20 мг/кг, подобно amitriptilinu, наибольшие изменения вызывал в области 8-12 Гц, однако второй кластер был связан с частотами в диапазоне 15-20 Гц, третий - 6-7 Гц и лишь четвертый отражал разнонаправленные изменения в области 1-2 и 3-5 Гц. Можно предположить, что новерил, как и amitriptilin, в большей степени влияет на таламо-кортикальные отношения, вызывая значительное снижение альфа-активности. Увеличение мощности дельта-ритма при этом сопровождается ее снижением в области тета-диапазона.

При действии пиразидола (6 мг/кг) на первое место выходил кластер, описывающий реципрокные взаимоотношения между частотами в области 4-8 и 15-20 Гц. Второй кластер был связан с 7-9 Гц, а третий - с 1-2 Гц. Первый кластер указывал на наличие единого механизма, связывающего увеличение мощности в области 4-6 Гц и ее снижение в диапазоне 15-20 Гц.

Выводы

Кластерный анализ показал, что для действия всех антидепрессантов общим является увеличение мощности в области дельта- и тета-активности за счет ее сни-

жения в других частотных диапазонах. В то же время, каждый антидепрессант имеет специфическую структуру спектров ЭГ мозга, что связано с особенностями их активирующих или угнетающих влияний на различные отделы мозга и на межцентральные взаимоотношения.

Литература

1. *Верхлютов В.М., Щучкин Ю.В., Ушаков В.Л.* Статистическая оценка различий источников альфа- и тета-ритмов ЭЭГ с использованием кластерного анализа в норме и у больных шизофренией // *library.mephi.ru/data/scientific-sessions/2005/t5/0-I-II.doc*
2. *Жирмунская Е.А.* О преодолении традиций, сложившихся в электроэнцефалографии // *Физиология человека, т. 17, вып. 2, с. 147-154, 1991.*
3. *Каркищенко Н.Н.* Альтернативы биомедицины. Том.2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. — М: *Изд-во ВПК, 448 с., 2007.*
4. *Омельченко В.П., Матуа С.П., Гришин А.Д.* Компьютерный анализ электрограмм мозга при действии некоторых психотропных средств // *Фармакол. и токсикол., т. 52, № 3, с. 18-22, 1989.*
5. *Черкес В.А., Олешко КН., Ваколюк Н.И., Луханова Е.П.* Физиология головного мозга. — Киев, 1976.
6. *Itil T.M., Menon G.N., Dreyfus J.-F. et al.* Central effects and effective dose determination of suriclone (double-blind, controlled, phase I safety and quantitative pharmacology-EEG study) // *Drug Development Research. Vol. 4. Issue 2, Pages 155 - 165. Published Online: 5 Oct 2004.*
7. *Jasper H.H., Ajmone-Marsan C.A.* Stereotaxic Atlas of Diencephalon of the Cat. - *Ottawa, 1954.*

NEUROPHYSIOLOGICAL INDICATORS OF CENTRAL ACTION FOR DIFFERENT PSYCHOTROPIC DRUGS

V.N.Karkischenko, S.P.Matua, V.P.Omel'chenko

*The Research Center for Biomedical Technologies of RAMS, Moscow
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don*

The influence of one time administration of melipramine, amitriptilin, noveril and pirasidol *per os.* on cats was studied. EEGs of 8 cerebral structures were fixed and analyzed. Cluster analysis revealed that the power increased in δ - and θ -activity ranges and decreased within other frequency ranges.

Key words: cerebral EEG, psychotropic drugs, cluster analysis.