

БИОМЕДИЦИНА

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

№ 2 2008

Главный редактор

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

Редакционный совет:

Hans-W. Askermann, профессор (Канада)
Iorgen Backmen, профессор (Германия)
В.А. Быков, академик РАМН и РАСХН (Россия)
Витан Влахов, профессор (Болгария)
Ralf Edwards, профессор (Швеция)
Moineao S.-F. D'Herelle, профессор (Канада)
С.И. Колесников, академик РАМН (Россия)
А.А. Кубатиев, академик РАМН (Россия)
В.Г. Кукес, академик РАМН (Россия)
А.И. Мирошников, академик РАН (Россия)
Michael Orme, 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)
Solemene Umberto, профессор (Италия)
В.П. Фисенко, академик РАМН (Россия)
Д.Ф. Хритинин, член-корреспондент РАМН (Россия)
Б.Д. Цыганков, профессор (Россия)
В.Н. Ярыгин, академик РАМН (Россия)

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

- га при действии некоторых психотропных средств // *Фармакол.и токсикол.*, т. 52, № 3, с. 18-22, 1989.
4. Черкес В.А., Олешко Н.Н., Ваколюк Н.И., Луханина Е.П. Физиология головного мозга. — Киев, 1976.
 5. Centorrino F., Bruce H., Price M.D. et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics // *Am. J. Psychiatry* 159:109-115, January 2002.
 6. Itil T.M. The discovery of psychotropic drugs by computer-analyzed cerebral bioelectrical potentials (CEEG) // *Drug Development Research*, vol. 1, iss. 4, pp. 373-407 / Published Online: 5 Oct 2004.
 7. Jasper H.H., Ajmont-Marsan C. A stereotaxic atlas of diencephalon of the cat. — Ottawa. 1954.

EVALUATION THE QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF PHARM-EEG UNDER EXPOSURE TO NOVERIL AND PIRAZIDOL IN EXPERIMENT

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

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

Similarities and differences of psychotropic drug activity were estimated. It has been proved that all antidepressants stimulated important changes of spectral characteristics of brain biopotentials. Each antidepressant has it's own profile of changes.

Key words: brain electrograms, brain bioelectrical activity, psychotropic drugs.

Поиск информативных показателей биоэлектрической активности функционального состояния головного мозга при действии некоторых антидепрессантов

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

*Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону*

Проанализировано действие мелипрамина и амитриптилина на электрограммы (ЭГ) мозга. Выявлены дозозависимые изменения ЭГ мозга при введении мелипрамина.

Ключевые слова: электрограммы мозга, биоэлектрическая активность мозга, антидепрессанты.

Широкое внедрение в клиническую практику электроэнцефалографических методов исследования обуславливает растущий спрос на поиск таких показателей, которые объективно оценивают функциональное состояние ЦНС. Весьма актуальным становится вопрос об использовании

интегральных показателей, включающих наиболее информативные параметры [1, 2, 4, 5, 10].

Важное место среди методов количественной оценки психотропных эффектов как в клинике, так и в эксперименте занимает фармако-ЭЭГ, которая включает в

себя комплекс компьютеризированных ЭЭГ-профилей, отражающих спектральные характеристики биоэлектрической активности мозга в зависимости от его функционального состояния, а также в условиях действия психотропных веществ [7, 8].

Анализ влияния психотропных средств на биопотенциалы мозга человека строго определены рамками курса лечения больного, поэтому для выяснения особенностей действия различных лекарственных препаратов на церебральные структуры предпочтительны предварительные исследования на экспериментальных животных, а затем — на здоровых испытуемых и больных. Важной стороной таких исследований является экстраполяция данных, полученных в экспериментальных исследованиях, с помощью методов межвидовой аллометрии — с животных на человека [3].

В данной работе нами ставились следующие цели:

- провести анализ особенностей действия мелипрамина и амитриптилина на электрограммы (ЭГ) мозга различных отделов мозга животных;
- оценить возможности дозозависимых эффектов антидепрессантов по степени их влияния на ЭГ мозга животных.

Материал и методы

На взрослых кошках обоего пола массой 3-4 кг было проведено 78 хронических опытов. Подготовка животных к эксперименту проводилась поэтапно. После взвешивания их наркотизировали внутрибрюшинно 2%-ным раствором нембутала (этамилал-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. Ориентация электродов в исследуемые области мозга производилась в соответствии с координатами стереотаксических атласов для кошек [9] с поправками по методике В.А. Черкеса и др. [6], 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.

После операции животных брали в эксперимент через 7-10 дней, уже адаптированных к экспериментальным условиям. Во время опытов они находились в оборудованной камере, специально животных не фиксировали. Интервалы между экспериментами на одном и том же животном составляли 5-7 суток.

В каждом опыте производилась одновременная регистрация и анализ электрограмм следующих 9 центральных структур: дорзального гиппокампа, заднего гипоталамуса, медиодорзального ядра таламуса, ретикулярного ядра покрышки, среднего мозга, хвостатого ядра, правой и левой соматосенсорных и зрительной областей коры.

ЭГ 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 с учетом стационарности.

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

Доза, в которой вводился мелипрамин, составляла 6 и 12 мг/кг; амитриптилин вводился в дозе 6 мг/кг.

В качестве контроля была проведена серия с плацебо на всех исследованных животных.

Результаты и обсуждение

Действие мелипрамина и amitриптилина на ЭГ мозга животных имело определенные отличия. Для выявления эффектов психотропных средств были рассмотрены усредненные характеристики изменения спектров мощности ЭГ относительно фоновых записей, которые, как видно из рис.1, имеют существенное различие при действии психотропных средств

Количественные изменения представительства усредненных спектральных составляющих в основных частотных диапазонах после введения мелипрамина и amitриптилина приведены в табл.1.

Трициклический антидепрессант мелипрамин в дозе 6 мг/кг оказывал выраженное действие на ЭГ всех мозговых структур через 1,5 часа, но максимум эффекта приходился на 2 часа после его введения. Особый интерес представляет тот факт, что первоначальное влияние мелипрамина оказывал на ЭГ гиппокампа, медиодорзального и ретикулотегментарного ядер. Причем обнаруженное в гиппокампе уменьшение мощности ЭГ в области 4 Гц, которая включает тета-диапазон, являющийся маркерным для

этой структуры, свидетельствует об угнетении гиппокампальных тормозных эффектов под действием мелипрамина. Снижение мощности высокочастотных составляющих в ЭГ ретикулотегментарного ядра говорит об угнетении восходящего активирующего влияния этой системы мозга. Как следствие этого, на ЭГ мозга всех исследованных образований наблюдался выраженный синхронизирующий эффект.

В спектральных характеристиках ЭГ мозга отмечалось значительное возрастание мощности в диапазоне 1–3 Гц (рис.1). Эти изменения были отражены во всех отведениях, но наиболее ярко выражены в гиппокампе, и достигали максимума через 2 часа после введения препарата. Через 2,5 часа в гиппокампе уже не обнаруживалось достоверного изменения спектральной мощности, а уменьшение ее в остальных подкорковых структурах касалось лишь высокочастотной (25 Гц) области спектра. Через 3 часа мелипрамин в дозе 6 мг/кг не оказывал статистически значимых изменений мощности спектра ни в одной из исследуемых областей мозга, что свидетельствовало о нивелировании электрофизиологических эффектов данного препарата.

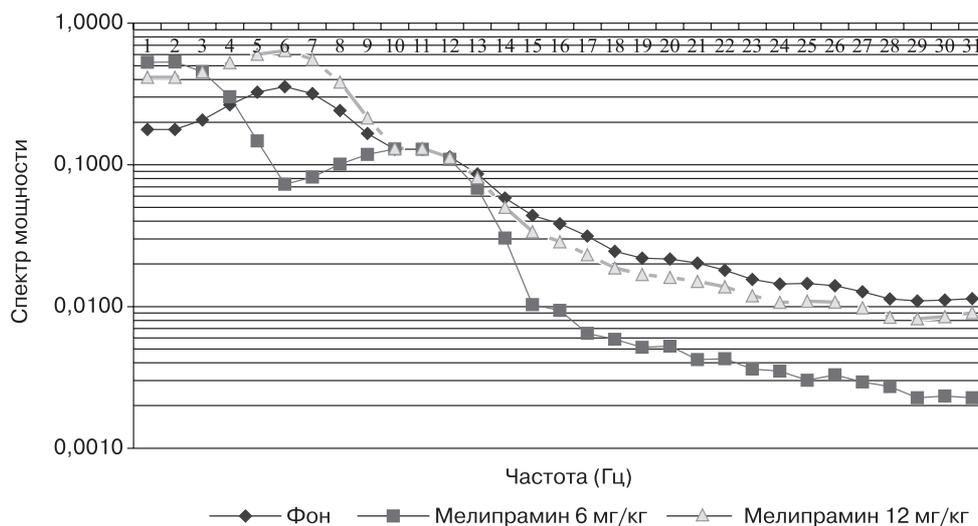


Рис. 1. Спектральные характеристики ЭГ мозга при введении мелипрамина

Таблица 1

Изменения представительства спектральных составляющих в основных частотных диапазонах после введения мелипрамина

Диапазон	Частота (Гц)	Фон		Мелипрамин 6 мг/кг		Мелипрамин 12 мг/кг	
		%	Средн. lgG(f)	%	Средн. lgG(f)	%	Средн. lgG(f)
дельта	0,5-3,5	20,29	0,2170	53,54	0,4284	29,42	0,4645
тета	4,0-7,0	41,82	0,3098	19,27	0,1008	49,45	0,5444
альфа	8,0-12,0	23,46	0,1248	21,82	0,1108	17,82	0,1308
бета	13-30	14,43	0,0219	5,37	0,0060	3,31	0,0065

Введение мелипрамина в дозе 12 мг/кг сопровождалось выраженными и более пролонгированными ЭГ-эффектами (рис. 1 и табл. 1). В отличие от предыдущей серии мелипрамин в этой дозе вызывал снижение спектральной мощности в диапазоне 14–16 Гц, а увеличение – в области 4–6 Гц. Отмеченное на пике (через 2 часа) действия препарата достоверное увеличение мощности в диапазоне 6 Гц на спектрограммах гипоталамуса, ретикулотегментарного и хвостатого ядер на фоне снижения ее в высокочастотных (20–28 Гц) составляющих ЭГ этих структур может свидетельствовать об активации синхронизирующих механизмов мозга влиянием высоких доз мелипрамина. Это предположение подтверждает и тот факт, что на ранних (1–1,5 часа) этапах действия мелипрамина отмечается значимое увеличение медленноволновой (5–8 Гц) ритмики в медиодорзальном ядре таламуса, ответственного за запуск тормозных синхронизирующих механизмов, реализующихся в коре как непосредственно через таламо-кортикальные связи, так и через хвостатое и ретикулотегментарное ядра. Достоверные увеличения мощности в спектрах этих структур на частотах 6–10 Гц регистрировались и на поздних (2,5–3 часа) этапах исследования. Подчеркнем, что мелипрамин в высокой дозе практически не вызывал статистически значимых изменений в диапазоне 1–5 Гц в анализируемых спектрограммах мозга, хотя имелась тенденция к снижению мощности этого частотного диапазона в динамике всего исследования.

Амитриптилин в дозе 6 мг/кг (рис. 2) вызывал выраженный эффект в ЭГ всех исследуемых структур мозга, начиная с 1-го часа действия препарата, однако направленность изменения спектральных характеристик имела явно выраженный фазный характер. На 1-м часу действия препарата во всех подкорковых структурах отмечалось уменьшение мощности в диапазонах 1–4, 11–22 и 27–30 Гц при достоверном ее увеличении в области 6–10 и 18–20 Гц. Наиболее значимое возрастание 6–7-герцовых составляющих отмечалось в ЭГ медиодорзального ядра таламуса и гиппокампе. Аналогичные изменения спектрального профиля отмечались и в активности сенсомоторной коры правого полушария и несколько меньше – левого.

Усредненные изменения представительства спектральных составляющих в основных частотных диапазонах после введения амитриптилина, приведены в табл. 2.

Через 1,5 часа в ЭГ подкорковых структур, за исключением гиппокампа, оставались одночасовые изменения спектральных характеристик. В активности гиппокампа достоверных изменений не отмечалось, а через 2 часа после введения препарата наблюдалось снижение уровня мощности в диапазоне 5–6 Гц и увеличение – в диапазоне 8–9 Гц. В спектрах ЭГ других подкорковых образований к этому времени регистрировалось снижение в области 14–17 Гц. В ЭГ коры также отмечалось достоверное снижение мощности в этих диапазонах. В дальнейшем, то есть через 2,5 часа после введе-

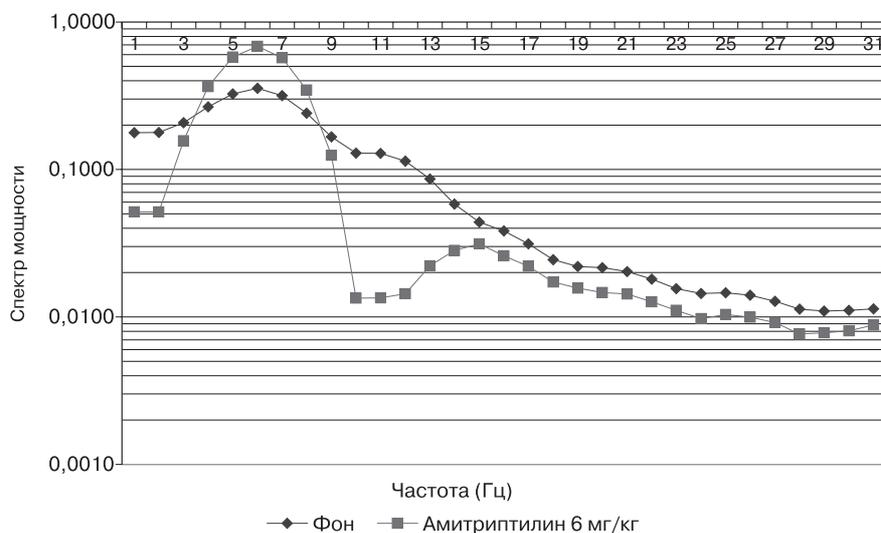


Рис. 2. Спектральные характеристики ЭГ мозга при введении амитриптилина

Таблица 2

Изменения представительства спектральных составляющих в основных частотных диапазонах после введения амитриптилина

Диапазон	Частота (Гц)	Фон		Амитриптилин 6 мг/кг	
		%	Средн. lgG(f)	%	Средн. lgG(f)
дельта	0,5-3,5	20,29	0,2170	12,64	0,1911
тета	4,0-7,0	41,82	0,3098	66,34	0,5440
альфа	8,0-12,0	23,46	0,1248	10,73	0,0387
бета	13-30	14,43	0,0219	10,29	0,0184

ния препарата, спектральные характеристики ЭГ коры приближались к одночасовым.

Необходимо отметить, что вторая фаза действия амитриптилина приходится на 3 часа после его введения. В этот период наблюдалось достоверное уменьшение мощности в диапазоне 15-18 Гц во всех исследуемых структурах мозга, в ЭГ ретикулотегментарного ядра – еще и в области 11–12 и 21–22 Гц. В ЭГ правой сенсомоторной зоны в этот период регистрировалось увеличение мощности и в диапазоне 4–5 Гц (рис. 2).

Таким образом, амитриптилин вызывал пролонгированные и фазные изменения в ЭГ церебральных структур с максимумом эффекта в 1–1,5 часа и 3 часа после его введения в организм.

Выводы

Резюмируя полученные изменения спектральных характеристик ЭГ мозга животных при действии антидепрессантов, следует отметить следующее:

- выявлено значимое изменение спектральных характеристик биопотенциалов мозга при введении антидепрессантов по сравнению с изменениями при приеме плацебо;
- выявлено пролонгированное действие амитриптилина, а также обнаружены фазные изменения в ЭГ мозга при его введении;
- выявлены дозозависимые изменения ЭГ мозговых структур при исследовании мелипрамина.

Литература

1. Думенко В.Н., Козлов М.К. Электрографические корреляты «внутренних состояний», вызываемых условными раздражителями при инструментальном обучении у собак // *Материалы Международных чтений, посвящ. 100-летию со дня рожд.чл.-корр. АН СССР, академика АН АрмССР Э.А.Асратяна. 30 мая 2003* / mosmedclinic.ru/conf_library/2003/5/481
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 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. — М: Изд-во ВПК, 2007.
4. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Том 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. — М: Изд-во ВПК, 2007.
5. 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.*
6. Черкес В.А., Олешко Н.Н., Ваколюк Н.И., Луханина Е.П. Физиология головного мозга. — Киев, 1976.
7. 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 pharmaco-EEG study) // *Drug Development Research, vol. 4, iss. 2, pp. 155-165. / Published Online: 5 Oct 2004.*
8. Itil T.M., Soldatos C. Epileptogenic side effects of psychotic drugs: practical recommendation // *JAMA 147:1069-1071, 1990.*
9. Jasper H.H., Ajmouti-Marsan C. A stereotaxic atlas of diencephalon of the cat. — Ottawa. 1954.
10. Narushima K., Kosier J.T., Robinson R.G. A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis // *J. Neuropsychiatry and Clinical Neurosci., 15, 423-430, 2003.*

SEARCHING FOR INFORMATIVE INDICATORS OF BRAIN FUNCTIONAL STATE BIOELECTRICAL ACTIVITY UNDER SOME ANTIDEPRESSANT

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 melipramine and amitriptyline action on the brain electrograms (EG) were analyzed. Dose dependent changes of brain EG under melipramine were revealed.

Key words: brain electrograms, brain bioelectrical activity, antidepressants.