



О.С. Кошелєв

Зміни нейрофізіологічних показників функціонального стану фронтального неокортексту та гіпокампа на фоні дії похідних аргінін-вазопресину

Дніпропетровська державна медична академія,
Центральна науково-дослідна лабораторія, м. Дніпропетровськ

Ключові слова: функціональний стан, мозкові утворення, ноотропний ефект, аналоги аргінін-вазопресину.

Ключевые слова: функциональное состояние, мозговые образования, ноотропный эффект, аналоги аргинин-вазопрессина.

Key words: functional state, brain formations, memory, analogues arginin-vazopressina.

Досліджено кількісні параметри функціональної активності на тлі дії аналогів аргінін-вазопресину таких мозкових утворень, як фронтальна зона кори й гіпокампа. У результаті виявлено зміни функціонального навантаження досліджуваних структур мозку домінуючої частоти й амплітуди.

Исследованы количественные параметры функциональной активности на фоне действия аналогов аргинин-вазопрессина таких мозговых образований, как фронтальная зона коры и гиппокамп. В результате обнаружены изменения функциональной нагрузки изучаемых структур мозга доминирующей частоты и амплитуды.

Quantitative parameters of functional activity against action of analogues arginin-vazopressina such brain formations, as a neocortex and hippocampus have been investigated. As a result of the spent researches changes of functional loading of studied structures of a brain of dominating frequency and amplitude have been found out.

Проблема розробки принципів медикаментозної корекції розладів процесів пам'яті з застосуванням похідних аргінін-вазопресину (АВП) є актуальною для покращення лікування таких захворювань, як хвороба Альцгеймера, сенільні деменції, шизофренія, хронічний алкоголізм, хорея Гентінгтона та ін. [4,10]. В умовах фармакологічної стимуляції відтворення енграм пам'яті (ВЕП) відбуваються різні зміни нейрохімічних та нейрофізіологічних показників функціонування структур головного мозку [1], серед яких фронтальна зона неокортексту та гіпокампа (Гп) відіграють значну роль у перебігу мнестичних реакцій [8,15]. Нейрофізіологічні дослідження дають змогу визначити зміни функціонального стану та механізми взаємодії різних структур мозку, які беруть участь у процесах пам'яті [11]. Формування тета-ритму в гіпокампі являє собою нейрофізіологічне явище, що супроводжує навчання і процеси консолідації пам'ятного сліду [12], наприклад у тварин, що призвичаювалися до нових експериментальних обставин. Попереднє введення аналогів АВП (дезглїцин-АВП та гексапептида, послідовності 52–57 – НРФ) кролям суттєво впливало на біоелектричну активність ЦНС. Цей вплив виявлявся в активізації Гп, зменшенні дельта- та підвищенні бета-ритмів кори великих півкуль головного мозку [6]. При локальній аплікації на фронтальну зону неокортексту АВП встановлено стійке посилення прямої коркової відповіді та дендритного потенціалу [3]. Одночасно було встановлено виникнення негативного потенціала, яке автори пов'язують із нейромодуляторною дією пептида на синаптичну передачу.

Мета роботи

Встановлення впливу аналогів аргінін-вазопресина на частоту та амплітуду домінуючих коливань біоелектричної активності фронтального неокортексту та гіпокампа.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на 56 щурах лінії Вістар масою 180–210 г. Оцінка функціонального стану структур головного мозку включала вимір параметрів стану та сполучену з ним оцінку біоелектричної активності мозкових утворень по домінуючій частоті реєстрованих потенціалів та їх амплітуді. Після реєстрації у вихідному стані та введення досліджуваних сполук вимірювали параметри активності аналізованих структур через 5, 10, 15, 30, 45 та 60 хвилин шляхом відведення біоелектричних потенціалів фронтальної кори (ЕКоГ) та гіпокампа. Сумарна біоелектрична активність у цифровій формі надходила в комп'ютер IBM 586, де за допомогою програми швидкого перетворення Фур'є встановлювали спектри потужності, за якими визначалась домінуюча частота та амплітуда коливань [5].

Введення електродів у досліджувані структури мозку щурів проводили поміщаючи тварину в стереотаксичний апарат після попереднього внутрішньочеревного ведення тіопенталу натрію в дозі 50 мг/кг та розвитку стану глибокого наркозу [13]. Після проведення трепанації черепа в дорзальний гіпокампа вводили сталевий коаксіальний електрод зовнішнім діаметром 0,3 мм за наступними координатами: АР – 3,6 мм від лінії Бреґма, на + 2,5 мм від середньої лінії, DV – 3,0 мм нижче поверхні черепа, на глибину 2,4 мм. Активний електрод накладали безпосередньо на поверхню фронтальної зони кори великих півкуль [13,14], їх локалізація після досліду підтверджувалася гістологічно.

У ході дослідів були використані наступні пептиди: 8-аргінін-вазопресин (АВП) у дозі 1 мкг/кг, діглїцил – дез-9-гліцинамід (8-аргінін-вазопресин) (2Г-ДГА-АВП) – 20 мкг/кг, тетрапептид – частково захищений фрагмент вазопресина послідовності 4-9 (ІОС-2703) – 40 мкг/кг, тетрапептидний фрагмент вазопресина послідовності 2-5 (ІОС-3124) та аналог фрагменту нейроростового

фактору послідовності 52–57 (НРФ) по 5 мкг/кг. У якості еталонного ноотропного препарату використовували пірацетам у дозі 500 мг/кг. Тваринам контрольної групи в рівному обсязі вводили ізотонічний розчин натрія хлориду. Нейропептиди та пірацетам вводилися внутрішньочеревно, у дозах, що виявляють антиамнестичну та нейротропну дію [2].

Статистичну обробку результатів, проводили з використанням t-критерію Ст'юдента [5].

Результати та їх обговорення

Спостереження показали, що використання пірацетама, АВП та його аналогів у дозах, що стимулюють ВЕП, по-різному впливає на досліджувані параметри. В умовах наших дослідів у вихідному стані домінуюча частота біоелектричної активності фронтальної зони кори великих півкуль складала $2,20 + 0,09$ Гц, що відповідає дельта-піддіапазону ЕЕГ, амплітуда $90,68 + 4,37$ мкВ. У Гп частота коливань була $5,58 + 0,28$ Гц, тобто знаходилася в тета-піддіапазоні, амплітуда $60,65 + 2,48$ мкВ. У фронтальній зоні неокортексу застосування пірацетама приводило до збільшення домінуючої частоти (у межах дельта-піддіапазону) через 10, 30 і 45 хвилин після введення препаратів. У перші 10 хвилин спостереження одночасно, статистично значуще зменшувалася амплітуда коливань біоелектричних потенціалів. Використання АВП мало впливало на домінуючу частоту на електрокортикограмі, істотно знижуючи її амплітуду на 10, 15, 30 і 45 хвилинах експериментів. Близький аналог антидіуретичного гормону 2Г-ДГА-АВП, викликав (через 15 хвилин після введення) суттєве підвищення (на 19–21%) як домінуючої частоти, так і амплітуди коливань потенціалу у фронтальному відділі великих півкуль.

Особливістю впливу інших похідних АВП (НРФ, ІОС-3124, ІОС-2703) було підвищення частоти коливань ЕКоГ без істотного впливу на їх амплітуду. Найбільші зміни біоелектричної активності фронтальної кори у щурів викликало використання аналогу АВП нейроростового фактору. Введення НРФ приводило до збільшення показника із зміщенням домінуючої частоти в тета-піддіапазон через 5, 10 і 30 хвилин, а також до істотного його зростання в межах дельта-піддіапазону через 45 і 60 хвилин.

Пірацетам, аргінін-вазопресин та його аналоги суттєво впливали на нейрофізіологічні показники функціонального стану гіпокампу. Так, еталонний ноотропний засіб – пірацетам – у перші 10 хвилин досліді приводив до зменшення частоти коливань, з переходом домінуючої компоненти до дельта-піддіапазону. На подальших етапах експериментів частота й амплітуда біопотенціалів мали тенденцію до повернення до вихідних параметрів. Більш істотні зміни характеру біоелектричної активності гіпокампа викликало попереднє введення щурам АВП. Вазопресин у дозі 1 мкг/кг викликав істотне зменшення домінуючої частоти в тета-піддіапазоні на

35–37% через 5, 20 і 45 хвилин після використання, а через 15 хвилин – зниження параметра досягло 46,3%. Амплітуда коливань мала тенденцію до зменшення, перевищуючи межу статистичного значення на 45-й хвилині досліджень. Аналогічний, але менш виразний вплив на реєстровані показники електрогіпокампोगрама спостерігався після застосування 2Г-ДГА-АВП, який викликав суттєве зменшення домінуючої частоти на 10 і 30 хвилинах досліді.

Зіставляючи визначені зміни біоелектричної активності Гп на фоні дії аналогів АВП із вище наведеними зсувами електрокортикограми, можна прийти до висновку про їх менший ступінь.

Найбільше впливає на показник домінуючої частоти коливань потенціалу в гіпокампі НРФ, який через 15 і 30–45 хвилин після введення переводить його з тета- до альфа-частотного піддіапазону. ІОС – 3124 і ІОС – 2703 близько 60-ї хвилини спостереження збільшували домінуючу частоту в межах тета-діапазону. Крім цього, ІОС-2703, як і НРФ, через 20 хвилин після введення викликав переміщення домінуючої частоти коливань біопотенціалу в гіпокампі до альфа-піддіапазона. У наших дослідіх аналізовані аналоги АВП істотно не впливали на амплітуду біоелектричної активності гіпокампа.

Отже, визначені в наших спостереженнях зміни домінуючої частоти біоелектричних потенціалів фронтальної кори і гіпокампу в умовах застосування АВП і його аналогів мали істотний та неоднаковий характер. Виявилось, що досліджувані сполуки більшою мірою впливають на частоту, ніж на амплітуду превалюючої компоненти коливань. Крім цього, мала місце істотна різниця у характері змін біоелектричної активності досліджуваних утворень мозку при застосуванні пірацетама, вазопресина та його аналогів. Досліджені з'єднання, за винятком АВП, однаково впливали на частоту домінуючої складової електрокортикограми, підвищуючи її. Ці результати збігаються з даними літератури про підвищення енергії альфа-ритму при виконанні волонтерами тестів на пригадування зображень або при визначенні стану короткочасної пам'яті в тесті Векслера. В умовах наших спостережень вазопресин викликав зменшення частоти (через 30 хв) та амплітуди (на 10–45 хв) домінуючого піку коливань у фронтальній зоні неокортексу. Визначені в дослідіх зміни реєстрованих показників в умовах використання пірацетама збігаються з раніше встановленими стабілізацією та підвищенням домінуючого піку потужності дельта-діапазону на фоні попереднього введення ноотропних засобів.

Висновки

1. Пірацетам, АВП і його аналоги істотно впливають на параметри домінуючої частоти біоелектричних потенціалів фронтальної зони неокортексу та гіпокампу;
2. Пірацетам і 2Г-ДГА-АВП – АВП збільшували частоту коливань у фронтальній корі та зменшували цей по-

казник у поодинокі періоди спостережень в гіпокампі;

3. АВП дозою 1 мкг/кг зменшував аналізовані параметри в обох досліджуваних мозкових утвореннях, але більш виразно цей вплив виявлявся в гіпокампі шурів.

4. Аналоги АВП (НРФ, ІОС-3124 та ІОС 2703) в обох

досліджуваних структурах ЦНС збільшували частоту домінуючої хвилі біопотенціалів, не впливаючи на її амплітуду. Подібний характер змін реєстрованих показників не схожий з вивченими змінами на фоні дії як пірацетаму, так і аргінін-вазопресину.

Література

1. *Бородкин Ю.С.* Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти / *Ю.С. Бородкин, Ю.В. Зайцев.* – Л.: Медицина, 1982. – 216 с.
2. *Дроздов А.Л.* Фармакологическая характеристика пептидов вазопрессинового ряда: автореф. дис. на соискание учен. степени докт. мед. наук : спец. 14.00.25 «Фармакология». – К., 1992. – 34 с.
3. *Кашикашвили Р.П.* Влияние вазопрессина на прямой ответ коры / *Р.П. Кашикашвили, Д.А. Мушкудiani* // Изв. АН ГССР. Сер. биол. – 1988. – Т.14 – № 2. – С. 77–81.
4. *Кругликов Р.И.* Нейрохимические механизмы обучения и памяти / *Р.И. Кругликов* – М.: Наука, 1981. – 210 с.
5. *Плохинский Н.А.* Биометрия / *Плохинский Н.А.* – М.: Изд-во Московского ун-та., 1978. – 368 с.
6. *Пансуевич О.С.* Влияние некоторых нейропептидов на электрическую активность структур мозга кролика / *О.С. Пансуевич, В.Д. Бахарев* // Физиол. журн. – 1988. – Т.34, № 5. – С.38–44.
7. *Arkhipov V.I.* The retrieval of attention-dependent long-term memory traces / *V.I. Arkhipov* // *Nerv. Deiat. Im.* I. P. Pavlova. – 1998. – Vol. 48, № 5. – P. 836–845.
8. *McClelland J.L.* Considerations arising from a complementary learning systems perspective on hippocampus and neocortex / *J.L. McClelland, N.H. Goddard* // *Hippocampus.* – 1996. – Vol. 6, № 6. – P. 654–665.
9. *Pol. J.* How do neuropeptides alter cognitive performance? / *J. Pol* // *Pharmacol. and Pharm.* – 1990. – V. 42, № 6. – С.527–535.
10. Substances resembling C-terminal vasopressin fragments are present in the brain but not in the pituitary gland / *J.P. Burbach, X.C. Wang, J.A. [et al.]* // *Brain. Res.* – 1984. – № 1. – P. 384–387.
11. *Murre J.M.* Trace Link: a model of amnesia and consolidation of memory / *J.M. Murre* // *Hippocampus.* – 1996. – № 6. – P. 675–684.
12. *Wood E.R.* The global record of memory in hippocampal neuronal activity / *E.R. Wood, P.A. Dudchenko, H.L. Eichenbaum* // *Nature.* – 1999. – № 18. – P. 613–616.
13. *Lee E.H.* Amphetamine enhances memory retention and facilitates norepinephrine release from the hippocampus in rats / *E.H. Lee, Y.L. Ma* // *Brain Res. Bul.* – 1995. – V. 37, №4. – P.411–416.
14. *Electrophysiological methods in biological research* / [*E. Fifkova, J. Marsall, J. Bures et al.*]. – London, 1967. – 340 p.
15. *Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles* / *Y.L. Qin, B.L. McNaughton, W.E. Skaggs [et al.]* // *Philos. Trans. R. Soc. Biol. Sci.* – 1997. – №1360. – P. 1525–1533.

Відомості про автора:

Кошелєв О.С., к. мед. н., науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії Дніпропетровської державної медичної академії.

Адреса для листування:

Кошелєв Олег Станіславович. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 4. ДДМА, центральна науково-дослідна лабораторія. Тел.: (056) 7135351, e-mail: cndl_ddma@mail.ru