

УДК 616.831.31-092.9:615.838.7

Б.А. Насибуллин, Е.В. Бобро, Л.В. Тихоход

*Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации
и курортологии, г. Одесса*

КОРРЕКЦИЯ ДИФFUЗНОЙ ДИСFУНКЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС И ОБМЕНА НЕКОТОРЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ ПРИРОДНЫМ АДАПТОГЕНОМ ТОРФОТ

При сформированной экспериментальной диффузной дисфункции коры головного мозга (ДДКГМ) крыс выявлена связь данной патологии с обменом катехоламинов и мочевой кислоты. Определена возможность корректировать содержание управляющих молекул и нарушений электрической активности коры головного мозга крыс путём введения стандартизированного препарата Торфот. Выявлено влияние Торфота на ДДКГМ, которое выражается в уменьшении силы и продолжительности патологической нейрональной активности и общего уровня гиперактивности нейронов коры головного мозга крыс, а также влияние препарата на биохимические показатели – активацию метаболизма мочевой кислоты.

Ключевые слова: Торфот, дисфункция коры головного мозга, катехоламины, мочевая кислота.

С момента, когда Рамон-И-Кахаль сформулировал клеточную теорию строения головного мозга, интерес исследователей к деятельности ЦНС в норме и при патологии остаётся неизменным. Многоуровневая организация деятельности ЦНС, реализуемая через её электрофизиологическую активность с участием нейромедиаторов и нейромессенджеров, обеспечивает пластичность, приспособляемость и устойчивость работы мозга. Одними из наиболее изученных медиаторов в нервной системе являются катехоламины, количество которых в организме коррелирует с активностью симпатической нервной системы [1]. Кроме того, выступая в роли гормонов, катехоламины выполняют функцию регуляторных молекул, управляющих многими процессами жизнедеятельности. В работах Б.И. Аксентийчука [2–4] показано, что к числу регуляторных молекул можно отнести и мочевую кислоту. Мочевая кислота характеризует состояние нуклеинового обмена, являясь конечным продуктом обмена нуклеиновых кислот, вместе с тем она участвует в гормональном, липидном и углеводном обменах. В силу этого по изменению её обмена можно судить о состоянии трофической функции

© Б.А. Насибуллин, Е.В. Бобро, Л.В. Тихоход, 2011

организма, в частности её гуморальной составляющей, а также о состоянии нейрогуморальных механизмов компенсации [2]. Можно предположить, что в условиях дисфункции ЦНС содержание мочевой кислоты в средах организма может изменяться.

В обычных условиях жизнедеятельности имеет место десинхронизация функциональной активности различных отделов головного мозга [5], что соответствует существующим представлениям о поведении открытых гетерогенных систем в условиях внешнего воздействия [6]. Нарушение этого принципа является сущностью дизрегуляторных процессов как основы психосоматической патологии. В то же время в литературе мы не встретили данных о возможной взаимосвязи электрофизиологических процессов и интенсивности обмена различных регуляторных молекул, а также о возможности коррекции патологических процессов экзогенным введением природных факторов.

Целью настоящей работы было изучение связи генерализованного дисбаланса функциональной активности мозга и обмена некоторых регуляторных молекул и возможность её коррекции природным фактором – Торфотом.

Материал и методы. Исследования выполнены на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 180–210 г. Все животные были разделены на четыре группы: 1-я – 20 интактных крыс, которые служили контролем; 2-я – 30 крыс, у которых моделировали диффузную электрическую дисфункцию коры головного мозга; 3-я – 30 здоровых крыс, которым внутривентрикулярно вводили Торфот; 4-я – 50 крыс, у которых моделирование диффузной электрической дисфункции коры сочетали с внутривентрикулярным введением Торфота. Опыты на животных осуществляли в соответствии с международными требованиями к проведению экспериментов на животных.

Для воспроизведения диффузной дисфункции коры головного мозга крысам внутривентрикулярно вводили раствор бензилпенициллина натрия на дистиллированной воде в дозе 300000 МЕ/100 г массы тела [7]. Коррекцию диффузной электрической дисфункции коры осуществляли введением стандартизированного Торфота для инъекций в дозе 0,5 мл /100 г массы тела.

Основным методом исследований была оценка электрической активности коры головного мозга, поэтому всем крысам, независимо от принадлежности к той или иной группе, предварительно накладывали эпидуральные никромовые электроды диаметром 15–20 мкм. Для этого животное фиксировали в стереотаксическом станке, под внутривентрикулярным наркозом проводили срединный разрез мягких тканей свода черепа, края раны инъецировали 0,5% -ным раствором новокаина. Отверстия высверливали с помощью бормашины, точки введения электродов определяли по атласу стереотаксических операций [8]. Электроды крепили к костям черепа быстротвердеющей пластмассой «Норакрил» по два в правом и левом полушарии. Опыт начинали через 48 часов после выхода животных из наркоза и восстановления обычного поведения и образа жизни. Регистрацию ЭКоГ крыс 2-й и 4-й групп проводили по схеме: 20 мин – фоновая за-

пись до создания модели или введения Торфота, после введения препарата на протяжении 120 мин – непрерывная запись; затем, в течение 4-х часов, чередовали 20 мин записи – 20 мин покоя. Регистрацию ЭКоГ интактных животных (1-й группы) и крыс 3-й группы проводили в течение 70 мин непрерывной записи после введения препарата. Анализ ЭКоГ проводили частотно-амплитудным интервальным способом [9, 10].

Мочевую кислоту в крови определяли методом Мюллера–Зейферта [11], в моче – методом, основанным на способности мочевой кислоты восстанавливать фосфорновольфрамовую кислоту [11]. Содержание катехоламинов в эритроцитах определяли по методу, описанному М.Ю. Коломойцем [12]. Статистическая обработка данных выполнена общепринятыми в медико-биологических исследованиях непараметрическими и вариационными методами [13].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что ЭКоГ интактных крыс (1-я группа) носит синхронизированно-десинхронизированный характер и соответствует нормальному рисунку ЭКоГ здоровой крысы. ЭКоГ крыс данной группы содержит частотные показатели ритмов шести физиологических диапазонов: гамма (43–64 Гц), бета-2 (21–32 Гц), бета-1 (14,2–18,3 Гц), альфа (8,0–12,8 Гц), тета (4,0–7,5 Гц) и дельта (0,5–3,8 Гц). Представленность гамма-ритма (по временным характеристикам) – наименьшая, тогда как представленность тета- и дельта-ритма – наибольшая. Отмечены нерегулярный ритм альфа-диапазона, а также медленноволновая активность тета- и дельта-диапазона. В норме не наблюдалось пароксизмальной и низкочастотной высокоамплитудной активности более 250 мкВ. Максимальная зарегистрированная амплитуда (в период наблюдения) составляла (224,81±8,08) мкВ и находилась в дельта-диапазоне. Также в норме не наблюдалось гиперсинхронной альфа-активности.

Результаты биохимических исследований (таблица) показали, что содержание

Содержание и обмен управляющих молекул у крыс

Показатель	Группы животных			
	1-я (контрольная)	2-я	3-я	4-я
Катехоламины, усл. ед.	1,47±0,21	2,22±0,12*	2,56±0,18*	2,0±1,11
Урикемия, мкмоль/сут	3,44±0,25	4,30±0,26	4,90±0,29*	4,23±0,27
Урикозурия, мкмоль/сут	11,02±1,03	13,05±1,34	16,19±1,21*	10,12±1,24

Примечание. * $p < 0,05$; достоверно по отношению к контрольной группе

катехоламинов у крыс 1-й группы составляло $(1,47 \pm 0,21)$ усл. ед., то есть находилось в пределах нормы $(1,37 - 1,67)$ усл. ед.). Содержание мочевой кислоты в крови составляло $(3,44 \pm 0,25)$ мкмоль/сут, в моче – $(11,02 \pm 1,03)$ мкмоль/сут. Индекс использования мочевой кислоты (урикемия/урикозурия) – $0,31$. Можно полагать, что у крыс, не испытывающих дизрегуляционных расстройств, образующаяся мочевая кислота интенсивно выводится во избежание негативных последствий её накопления.

У животных с моделью диффузной электрической дисфункции коры (2-я группа) отмечено формирование иктальной активности, которая проявлялась в основном на 1200-й с после введения пенициллина. Длительность иктальных разрядов колебалась от 2 до 69 с. Средняя амплитуда иктального разряда составляла 1200–1600 мкВ. В большинстве наблюдений формированию иктальной активности предшествовало формирование гиперсинхронной альфа-активности, так называемых «альфа-веретён», которые фиксировались по всей коре головного мозга. Отмечены длительные периоды синхронизированной интериктальной активности с частотой до 100 имп/мин в изученных отделах мозга. В среднем через 2400 с после введения бензилпенициллина натрия отмечается учащение и усиление иктальных разрядов, а также укорочение периода покоя между иктальными разрядами и периодами интериктальной активности. Согласно данным биохимических исследований, формирование диффузной генерализованной дисфункции коры головного мозга сопровождалось достоверным повышением содержания катехоламинов в эритроцитах до $(2,22 \pm 0,12)$ усл. ед. Что касается мочевой кислоты, то её содержание в крови достоверно возросло и составляло $(4,30 \pm 0,26)$ мкмоль/сут, а в моче оставалось практически на уровне контроля – $(13,05 \pm 1,34)$ мкмоль/сут (таблица). Индекс использования мочевой кислоты при этом равнялся $0,33$. Можно полагать, что усиленно образующаяся мочевая кислота частично задерживается в организме, где она может компенсаторно использоваться как управляющая молекула. Поскольку диффузная дисфункция коры головного мозга сопровождается усилением обмена и повышением содержания управляющих молекул в организме подопытных крыс, можно также полагать, что существует корреляция этих явлений.

У здоровых крыс, получавших Торфот (3-я группа), в левом полушарии отмечено волнообразное изменение амплитуд основных ритмов, при этом в течение значительного периода времени имеет место стойкое снижение амплитуды в дельта-диапазоне, что свидетельствует об уменьшении синхронизирующей компоненты ЭЖОГ и увеличении уровня десинхронизации и активации коры головного мозга. В правом полушарии также отмечается уменьшение амплитуды дельта-диапазона и, соответственно, повышение уровня десинхронизации. Однако изменения характеристик ЭЖОГ во времени в левом и правом полушариях различны [9].

Биохимические исследования показали существенное повышение содержания катехоламинов в эритроцитах – $(2,56 \pm 0,18)$ усл. ед. Значительно повысилось содержание мочевой кислоты в крови – $(4,90 \pm 0,29)$ мкмоль/сут, и в моче – $(16,19 \pm 1,21)$ мкмоль/сут, что составляет соответственно 25 и 47 % по отношению к контролю. Очевидно, Торфот в силу своих стимулирующих свойств повышает интенсивность обмена мочевой кислоты и синтеза катехоламинов. В то же время усиленное выведение мочевой кислоты из организма позволяет считать, что она не используется в этой ситуации как управляющая молекула, так как индекс использования в этом случае равен $0,30$ и соответствует норме.

У животных, которым проводилась коррекция диффузной электрической дисфункции введением Торфота (4-я группа), формирование синхронизированной иктальной активности начиналось в среднем на 2580-й с после введения пенициллина, то есть диффузная электрическая дисфункция в коре мозга развивалась позже, чем у крыс 2-й группы. Формированию иктальной активности предшествовал длительный период асинхронизированной интериктальной активности во всех отведениях. В дальнейшем, на 9600-й–12000-й с наблюдений, у большинства животных отмечается снижение интенсивности иктальной активности и лишь у незначительного количества животных фиксируется небольшое количество иктальных разрядов за период наблюдения. Частота интериктального разряда составляла 21–24 имп/мин, амплитуда разряда снижалась. Ослаблялась мощность разряда, вплоть до угасания интериктальной активности, без её перехода в иктальную; отмечено также уменьшение силы и длительности иктального разряда, удлине-

ние периода подавления иктальной активности и промежуточных её периодов. Следует отметить, что при общей направленности процессов изменения электрической активности коры выраженность этих процессов в разных отделах коры неодинакова.

Биохимические исследования показали, что в крови крыс 4-й группы содержание катехоламинов повышалось по отношению к данным 1-й группы и составляло $(2,00 \pm 1,11)$ усл. ед., но было достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах (таблица). Поскольку это происходило на фоне запаздывания формирования электрической дисфункции, можно полагать, что Торфот оказывает протекторное влияние на течение процессов в коре мозга. Что касается обмена мочевой кислоты, то достоверных отличий от данных интактных животных мы не обнаружили. Уровень урикемии составлял $(4,23 \pm 0,27)$ мкмоль/сут, урикозурии – $(10,12 \pm 1,24)$ мкмоль/сут. Индекс использования мочевой кислоты – 0,42, то есть можно полагать, что при не очень выраженном усилении обмена мочевой кислоты её использование как управляющей молекулы усиливается. Очевидно, она выступает в роли компенсаторного механизма регуляции.

Таким образом, результаты проведённых исследований показали, что развитие диффузной дисфункции коры мозга проявляется не только в изменении характера её электрической активности, но и в синхронизации этих нарушений в разных отделах коры. При этом резко увеличивается содержание катехоламинов, что, очевидно, обусловлено необходимостью сохранения управляемости процессов жизнедеятельности. Обмен мочевой кислоты несколько возрастает в звене её образования и сильнее возрастает в звене её выделения, поэтому индекс использования мочевой кислоты не меняется по сравнению с нормой. Можно полагать, что

интенсивность использования её в качестве управляющей молекулы при диффузной дисфункции коры головного мозга не меняется по сравнению с таковой интактных животных.

Торфот у здоровых животных не вызывает значительных изменений в электрической активности коры мозга. В то же время достоверно повышаются содержание катехоламинов и интенсивность обмена мочевой кислоты, особенно усиливается выведение её из организма. Можно предполагать, что наблюдаемый феномен обусловлен действием Торфота на интенсивность метаболических процессов.

В тех случаях, когда диффузная дисфункция мозга формировалась на фоне введения Торфота, изменения электрической активности наступали позднее, чем у животных 2-й группы, кроме того, они быстро угасали. При этом содержание катехоламинов практически не отличалось от такового интактных животных и было существенно меньше, чем при введении Торфота здоровым животным. Обмен мочевой кислоты также оставался близким к показателям здоровых животных, однако индекс использования возрастал, очевидно, мочевая кислота активно применялась в качестве управляющей молекулы.

В целом можно утверждать, что между электрической активностью коры и обменом управляющих молекул есть тесная связь. Торфот, оказывая влияние на интенсивность метаболических процессов, в случаях диффузной дисфункции мозга служит корректором состояния, активируя метаболизм мочевой кислоты, выступающей в роли механизма компенсации возможного нарушения процессов управления.

Дальнейшие исследования следует направлять в сторону выявления механизмов этого влияния.

Список литературы

1. Дизрегуляторная патология / под ред. Г. Н. Крыжановского. – М., Медицина, – 2002. – 632 с.
2. Аксентійчук Б. І. Варіанти ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на рівень урикемії та параметри вегетативного гомеостазу / Б. І. Аксентійчук // Вісник наук. досліджень. – 2002. – № 1 (25). – С. 47–49.
3. Аксентійчук Б. І. Зв'язки між урикемією та деякими параметрами психофізіологічного тестування у ліквідаторів аварії на ЧАЕС / Б. І. Аксентійчук // Фізіол. журн. – 2003. – № 1 (49). – С. 94–99.
4. Аксентійчук Б. І. Типи чутливості Na, K-АТФази еритроцитів людини до рівня урикемії та деякі фактори, що їх детермінують / Б. І. Аксентійчук // Мед. хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 56–60.
5. Костандов Э. А. Вызванная синхронизация/десинхронизация корковой электрической активности на лицевые стимулы при формировании установки на эмоционально-отрицательное выражение / Э. А. Костандов, Е. А. Черемушкин, М. К. Козлов // Журн. ВНД им. И. П. Павлова. – 2009. – № 2 (59). – С. 144–154.

6. Чернавский Д. С. Синергетика и информация. Динамическая теория мышления / Д. С. Чернавский. – М., 2004. – 288 с.
7. Лобасюк Б. А. Анализ нейрофизиологических механизмов купирования многоочаговой корковой эпилепсии / Б. А. Лобасюк : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Одесса, 1988. – 24 с.
8. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, Ch. Watson. – N.Y. : Academic Press, 1998. – 474 p.
9. Бобро Е. В. Изучение энцефалотропного действия «Торфота» применением ЭЭГ(ЭКоГ)-метода / Е. В. Бобро // Зб. наук. праць Луганськ. нац. аграрного ун-ту. – 2004. – № 39 (51). – С. 80–83.
10. Жирмунская Е. А. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека / Е. А. Жирмунская, В. С. Лосев. – М. : Наука, 1982. – 84 с.
11. Медицинские лабораторные технологии / под. ред. А. И. Каркищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – Т. 2. – 656 с.
12. Эритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / М. Ю. Коломоєць, М. В. Шаплавський, Г. И. Шардар, Т. Я. Чурсина // Чернівці : Буковинська ДМА, 1997. – 236 с.
13. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высш. шк., 1990. – 352 с.

В.А. Насібуллін, О.В. Бобро, Л.В. Тихохід

КОРЕКЦІЯ ДИФУЗНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ І ОБМІН ДЕЯКИХ РЕГУЛЯТОРНИХ МОЛЕКУЛ ПРИРОДНИМ АДАПТОГЕНОМ ТОРФОТ

При експериментальній дифузній дисфункції кори головного мозку (ДДКГМ) щурів визначено її взаємозв'язок і кореляцію з обміном катехоламінів і сечової кислоти. В подальшому визначено можливість коригування порушень вмісту регулюючих молекул і змін електричної активності кори головного мозку щурів шляхом введення стандартизованого препарату Торфот. Виявлено вплив Торфоту на ДДКГМ, який виражається у зменшенні сили та тривалості патологічної нейрональної активності і загального рівня гіперактивації нейронів кори головного мозку, а також вплив на біохімічні показники – активацію метаболізму сечової кислоти.

Ключові слова: Торфот, дисфункція кори головного мозку, катехоламіни, сечова кислота.

В.А. Nasibullin, E.V. Bobro, L.V. Tihohod

CORRECTION OF DIFFUSIVE DYSFUNCTION OF ELECTRICAL ACTIVITY OF CEREBRAL CORTEX OF RATS BRAIN AND EXCHANGE MOLECULES WHICH REGULATE BY NATURAL ADAPTOGENES TORFOT

In experiment was made diffusive dysfunction of electric of cerebral cortex of rats brain (DDECC) and was interrelation with an exchange of catecholamines and urinary acid. It was taped possibility of correction of regulating molecules and changes of electric activity cerebral cortex of rats. Influence of Torfot on DDECC was reduction of the general level of hyperactivation of neurons, reduction of force and duration by pathological neuronal activity and influence on biochemical index was activation of a metabolism of urinary acid.

Key words: Torfot, dysfunction of cerebral cortex, catecholamines, urinary acid.

Поступила 27.07.10