

УДК 612.014.42

## ВЛИЯНИЕ ТИОМОЧЕВИНЫ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА КРЫС ПРИ ГИПОТЕРМИИ

<sup>1</sup>Гитинмагомедова М.М., <sup>2</sup>Пиняскина Е.В., <sup>1</sup>Абдурахманов Р.Г.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Дагестанский государственный университет», Махачкала, e-mail: radik72@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБУН «Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского научного центра Российской академии наук», Махачкала, e-mail: elpin1@rambler.ru

Исследовано влияние внутрибрюшинного введения тиомочевина, аналога мочевины. Показано, что снижение температуры тела угнетает электрическую активность мозга, уменьшая средние частоты и амплитуды колебаний ЭЭГ, а также снижение ЧСС. В цикле охлаждение-согревание имеет место значительный гистерезис, первые признаки электрической активности появляются при температуре, на несколько градусов более высокой по сравнению с температурой исчезновения. При согревании животных после охлаждения изоэлектрическая активность мозга восстанавливается. Тиомочевина снижает температуру исчезновения электрической активности и оказывает защитный эффект при дозе, в 6 раз меньшей, чем ее аналог мочевины. Можно предположить, что механизмы действия обоих веществ одинаковы, но сродство тиомочевина к мишени, через которую оказывается влияние на электрогенез нейронов мозга, выше, чем у мочевины.

**Ключевые слова:** тиомочевина, мочевина, крыса, ЭЭГ, электрическая активность

## THE INFLUENCE OF THE THIOUREA ON THE ELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN OF RATS AT THE HYPOTHERMIA

<sup>1</sup>Gitinmagomedova M.M., <sup>2</sup>Pinyaskina E.V., <sup>1</sup>Abdurahmanov R.G.

<sup>1</sup>Dagestan State University, Makhachkala, e-mail: radik72@mail.ru;

<sup>2</sup>Federal State Institution of Science Pricaspian Institute of Biological Resources of the Dagestan Centre of Science of the RAS, Makhachkala, e-mail: elpin1@rambler.ru

The influence of abdominal introduction thiourea, analog of urea is investigated. Shown to reduce body temperature inhibits the electrical activity of the brain, reducing the average frequency and amplitude of oscillation EEG and heart rate reduction. Shown to reduce body temperature inhibits the electrical activity of the brain, reducing the average frequency and amplitude of oscillation EEG and heart rate reduction. In a series of cooling – warming is a significant hysteresis, the first signs of electrical activity appear at a temperature a few degrees higher than the temperature of extinction. It warms animals after cooling isoelectric brain activity recovers. Thiourea reduces the temperature of the disappearance of electrical activity has a protective effect at a dose of 6 times less than its counterpart urea. It is possible that the mechanisms of action of both substances are the same, but the affinity of thiourea to the target through which to influence the electrogenesis of neurons in the brain, is higher than that of urea. The obtained results of the study suggest the specificity of interactions of said substances with cellular structure.

**Keywords:** thiourea, urea, rat, EEG, electrical activity

Основной проблемой гипотермических состояний является адекватность энергопроизводящих процессов потребностям физиологии. Одним из признаков, характеризующих гипотермические состояния, является уровень физиологической активности клеток различных тканей. Чем ниже температура, при которой сохраняется физиологическая активность, тем меньше риск летального исхода при прочих равных условиях. Поэтому поиск режимов, при которых критическая температура полного подавления физиологической активности снижена по сравнению с нормой, является одним из путей решения проблемы создания безопасных гипотермических состояний.

Однако снижение температуры тела подавляет энергетические процессы в клетках тканей различных органов млекопитающего, что ведет к снижению физиологической активности. При глубокой гипотермии степень подавления энергетического обмена и, соответственно, физиологической активно-

сти не совместимы с жизнью. Таким образом, глубокая гипотермия является серьезным фактором риска, и разработка таких методов снижения температуры тела млекопитающего, при которых величина риска существенно снижена, представляет значительный практический интерес. Решение этой проблемы требует выяснения механизмов влияния температуры на взаимосвязь биохимических и физиологических процессов на различных уровнях организации.

Исходным пунктом нашей работы были результаты исследования З.С. Гершеновича с сотрудниками [4], в которой было показано, что введение мочевины крысам перед охлаждением существенно увеличивает выживаемость животных при глубокой гипотермии. Мочевина, с одной стороны, является одним из конечных продуктов обмена млекопитающих, а, с другой стороны – синтезируется в различных органах, в том числе и в мозге. Функциональная роль мочевины в мозге не известна. Вряд ли она

является формой детоксикации аммиака. Однако, связываясь с белками, может оказывать влияние на их функциональную активность и создавать осмотическое давление, влияя на водно-солевой баланс в клетках мозга. Представляло интерес выяснить, как повлияет малое изменение структуры вещества (тиомочевина отличается от мочевины заменой атома кислорода на атом серы) на его биологический эффект.

Ранее нами было показано, что мочевины и некоторые ее аналоги снижают критическую температуру при внутрибрюшном введении [2, 3] крысам. Механизм этого эффекта до сих пор не выяснен. В настоящее время предпринято исследование влияния внутрибрюшного введения тиомочевины крысам на электрическую активность мозга и сердца при гипотермии.

Исследование электрической активности мозга крыс в динамике гипотермии показало, что форма электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у крыс изменяется и становится плоской при ректальной температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в условиях общего охлаждения [5]. Это означает, что спонтанная биоэлектрическая активность нейронов коры мозга прекращается при этой температуре тела. Дыхание и кровообращение сохраняются при более низких температурах тела ( $17^{\circ}\text{C}$  и  $15-16^{\circ}\text{C}$  соответственно). В отсутствие функциональной активности мозга физиологическая активность животного тоже снижена, что становится фактором риска. Поэтому снижение критической температуры, при которой биоэлектрическая активность мозга прекращается, может повысить выживаемость организма млекопитающего в условиях низких температур тела.

#### Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 13 белых беспородных крысах-самцах весом 150–200 г. Животные были разбиты на 2 группы: интактный контроль и животные, которым перед охлаждением внутрибрюшинно вводили раствор тиомочевины в диметилсульфоксиде в дозе  $0,5\text{ мМ}$  ( $38\text{ мг}$ )/100 грамм веса тела. Все опыты проведены под тиопентановым наркозом ( $40\text{ мг/кг}$  веса тела). Для регистрации ЭЭГ в соматосенсорную кору головного мозга вживляли нихромовые электроды диаметром  $0,3\text{ мм}$ . Запись ЭЭГ осуществляли с помощью электроэнцефалографа ЧЭЭГ-3. Электрокардиограмму регистрировали с помощью накладных электродов в отведении правая передняя лапка – правая задняя лапка. Температуру тела измеряли ректально ртутным термометром. Температура мозга оценивалась по температуре в наружном слуховом проходе, измеряемой с помощью калибровочной термодиски. Через три дня после операции животных брали в опыт.

Охлаждение животных осуществляли, обкладывая тело животного мешками с колотым льдом. Все измерения производили при измерении температу-

ры тела на  $1-2^{\circ}\text{C}$ . По достижении критической температуры, когда ЭЭГ становится изоэлектрической, охлаждение прекращали и начинали согревание. Согревали животное с помощью грелки с теплой водой. Охлаждение до ректальной температуры  $18-20^{\circ}\text{C}$  занимает примерно 1,5 часа, согревание от ректальной температуры  $18-20^{\circ}\text{C}$  занимает около 1 часа. По записям ЭЭГ и ЭКГ определяли среднюю частоту и амплитуду колебаний ЭЭГ в кол/с и мкВ соответственно и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в ударах в секунду (уд./с). Затем строили температурные зависимости ЧЭЭГ и ЧСС при охлаждении и согревании животных. Обработку экспериментальных данных проводили с помощью пакета «Statistika 6.0»

#### Результаты исследования и их обсуждения

Результаты приведены на рис. 1–3. Видно, что снижение температуры тела угнетает электрическую активность мозга. Это проявляется в уменьшении средней частоты и амплитуды колебаний ЭЭГ, а также в снижении ЧСС (рис. 1, 2). При согревании животных после охлаждения до ректальной температуры, при которой ЭЭГ становится изоэлектрической, биоэлектрическая активность мозга восстанавливается. Однако имеет место значительный гистерезис: первые признаки электрической активности появляются при температуре на несколько градусов более высокой по сравнению с температурой исчезновения.

Критическая температура исчезновения электрической активности мозга в контроле составила  $19 \pm 0^{\circ}\text{C}$ , а восстановление активности происходит при  $24 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Причины гистерезиса, возможно, обусловлены тем, что при согревании животных кровообращение в мозге восстанавливается не сразу вследствие спазма кровеносных сосудов при низкой температуре тела.

Для ЧСС величина гистерезиса в цикле охлаждение/согревание незначительна (рис. 3). Другими словами, физиологическая активность сердца более обратима при охлаждении/согревании организма. Этот факт указывает на то, что гистерезис для ЧЭЭГ не обусловлен снижением частоты сердечных сокращений, а является следствием процессов, происходящих в самом мозге.

Введение тиомочевины в дозе  $0,5\text{ мМ/100 г}$  веса тела уже при температуре тела  $34^{\circ}\text{C}$  (начальная температура) до начала охлаждения несколько повышает среднюю частоту ЭЭГ от  $9,80 \pm 1,51\text{ кол/с}$  в контроле до  $11,93 \pm 1,09\text{ кол/с}$  в опыте ( $p = 0,013$ ). В целом снижение электрической активности мозга при снижении температуры тела на фоне введения тиомочевины аналогично таковому в контроле, но ЭЭГ становится изоэлектрической при

заметно более низкой температуре тела (около 16°C). При этой температуре тела начинаются проблемы с дыханием. Поэтому охлаждение прекращали, как только дыхание становилось очень редким (менее одного вдоха за 0,5 мин), но какие-то следы электрической активности в мозге еще со-

хранялись. В результате величина гистерезиса при введении тиомочевины в цикле охлаждения/согревания существенно меньше, чем в контроле. Это говорит о том, что при введении тиомочевины кровоснабжение мозга при глубоком охлаждении поддерживается на более высоком уровне.

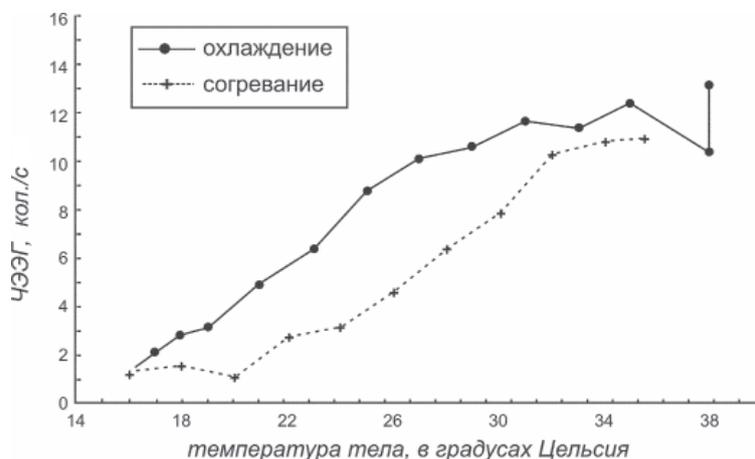


Рис. 1. Зависимость ЧЭЭГ от температуры тела при гипотермии

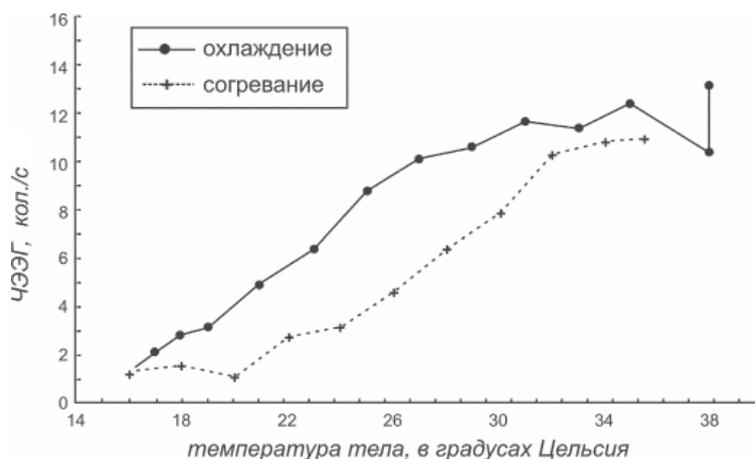


Рис. 2. Зависимость АЭЭГ от температуры тела при гипотермии

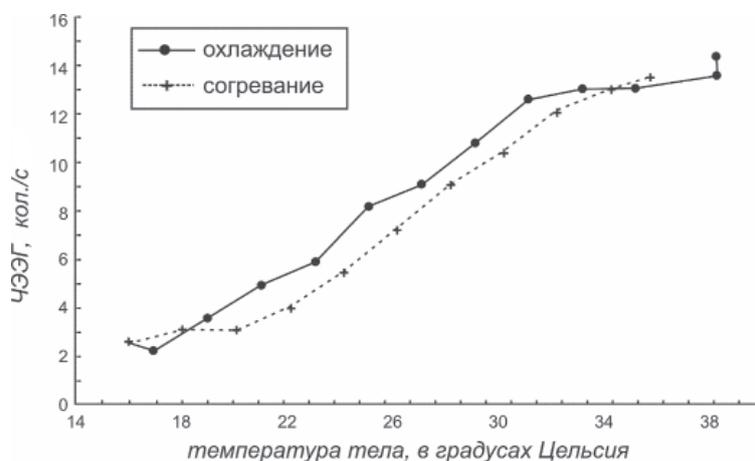


Рис. 3. Зависимость ЧСС от температуры тела при гипотермии

Как уже отмечалось, тиомочевина отличается от мочевины наличием атома серы. По этой причине тиомочевина *in vivo* подвергается химическим превращениям с образованием цианамиды, мочевины и формамидинсульфоновой кислоты [6]. Поэтому тиомочевина в больших дозах и длительных экспозициях оказывает токсические эффекты. В настоящей работе доза тиомочевины была определена на основе предварительных экспериментов. Доза в 0,5 мМ/100 г веса тела оказалось критической. При более высоких дозах животные погибали через несколько часов. Интересно отметить, мочевины в дозе 3 мМ/100 г веса тела снижена также снижала критическую температуру примерно до 15 °С [1]. Тиомочевина оказала примерно тот же эффект при дозе, в 6 раз меньшей. Можно предположить, что механизмы действия обоих веществ одинаковы, но сродство тиомочевины к мишени, через которую оказывается влияние на электрогенез нейронов мозга, выше, чем у мочевины.

Таким образом, нами показано, что введение мочевины и некоторых родственных ей соединений перед охлаждением заметно снижало критическую температуру спонтанной и вызванной активности мозга. При этом сохранялся гистерезис в цикле «охлаждение-согревание». Сравнительно незначительные изменения в структуре мочевины приводят к заметному изменению влияния вещества на электрическую активность мозга при гипотермии. Так, введение диметилмочевины не оказало существенного влияния на электрическую активность мозга, а введение ацетамида значительно снизило критическую температуру спонтанной и вызванной активности мозга. Полученные результаты исследования указывают на специфичность взаимодействий указанных веществ с клеточными структурами.

#### Список литературы

1. Абдурахманов Р.Г. Влияние мочевины и ее аналогов на электрическую активность мозга крыс при гипотермии: дис. ... биол. наук. – Махачкала, 2002. – 136 с.

2. Абдурахманов Р.Г., Мейланов И.С. Вызванные потенциалы в мозгу крыс при гипотермии на фоне введения мочевины и ее аналогов // Научная мысль Кавказа. Приложение. Спецвыпуск. – 2001. – С. 119–126.

3. Абдурахманов Р.Г., Мейланов И.С. Электрическая активность мозга крыс при гипотермии на фоне введения мочевины и ее аналогов // Химия в технологии и медицине: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Махачкала, 2001. – С. 113–115.

4. Гершеневич З.С., Кричевская А.А. и др. Мочевина и амиды в метаболизме мозга в нормальных и экстремальных условиях существования // Биохимия и функция нервной системы. – Л.: Наука. 1967. – С. 90–96.

5. Петров И.Р., Гублер Е.В. Искусственная гипотермия. – М.: Медгиз, 1961. – 228 с.

6. Ziegler D.M. Intermediate metabolites of thiocarbamides, thiourelenes and thioamides: mechanism of formation and reactivity//Biochemical Society Transaction. – 1978. – Vol. 6. – P. 94–96.

#### References

1. Abdurahmanov R.G. Vlijanie mocheviny i ee analogov na jelektricheskuju aktivnost' mozga krysv pri gipotermii: dis... kand. biol. nauk. Mahachkala. 2002. 136 p.

2. Abdurahmanov R.G., Mejlanov I.S. Vyzvannye potencialy v mozgu krysv pri gipotermii na fone vvedenija mocheviny i ee analogov// Nauchnaja mysl' Kavkaza. Prilozhenie. Specvy-pusk, 2001. pp. 119–126.

3. Abdurahmanov R.G., Meylanov I.S. Elektricheskaya aktivnost mozga krysv pri pri gipotermii na fone vvedeniya mocheviny i ee analogov // Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Himija v tehnologii i medicine». Mahachkala, 2001. pp. 113–115.

4. Gershenovich Z.S., Krichevskaja A.A. i dr. Mochevina i amidy v metabolizme mozga v normal'nyh i jekstremal'nyh uslovijah sushhestvovaniya // Biohimija i funkciya nervnoj sistemy. L.: Nauka. 1967. pp. 90–96.

5. Petrov I.R., Gubler E.V. Iskusstvennaya gipotemiya. M.: Medgiz, 1961. 228 p. Ziegler D.M. Intermediate metabolites of thiocarbamides, thiourelenes and thioamides: mechanism of formation and reactivity//Biochemical Society Transaction. 1978. Vol. 6. pp. 94–96.

6. Ziegler D.M. Intermediate metabolites of thiocarbamides, thiourelenes and thioamides: mechanism of formation and reactivity//Biochemical Society Transaction. 1978. Vol. 6. pp. 94–96.

#### Рецензенты:

Омаров К.З., д.б.н., профессор, заведующий лабораторией экологии животных, ПИБР ДНЦ РАН, г. Махачкала;

Габитов М.М., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии, физиологии, гистологии, ДГУ, г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 30.12.2013.