

УДК 612.592.3.019

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШИННОГО ВВЕДЕНИЯ САХАРОЗЫ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА КРЫС ПРИ ГИПОТЕРМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

¹Рабданова З.Г., ¹Абдурахманов Р.Г., ¹Кличханов Н.К., ^{1,2}Пиняскина Е.В.

¹ГОУ ВПО «Дагестанский государственный университет»,

Махачкала, e-mail: r.zukhra@yandex.ru;

²ФГБУН ПИБР ДНЦ РАН, лаборатория экологической биофизики,

Махачкала, e-mail: elpin1@rambler.ru

Исследована электрическая активность мозга крыс при общей гипотермии и последующем согревании на фоне внутрибрюшинного введения сахарозы в условиях тиопенталового наркоза. Охлаждение крыс привело к подавлению электрической активности мозга. При согревании тела животного после достижения критической температуры электрическая активность мозга постепенно восстанавливалась. Спектральная плотность электроэнцефалограмм также закономерно изменяется в цикле охлаждение-согревание. Поверхностная гипотермия вызывает индукцию тета-ритма, частота которого уменьшается после снижения температуры тела. В спектре мощности ЭЭГ в динамике гипотермии доминируют низкие частоты. Введение сахарозы в дозе 3 мМоль на 100 г веса животного не оказало влияния на температуру, при которой электроэнцефалограмма становится плоской 18–19 °С. Обсуждается возможный механизм температурной зависимости электрической активности мозга крыс и влияние осмотически активных веществ на ЭЭГ.

Ключевые слова: гипотермия, электрическая активность, ЭЭГ, сахароза, спектральная плотность, спектр мощности, крыса

INFLUENCE OF INTRAPERITONEAL INTRODUCTION OF SUCROSE ON ELECTROENCEPHALOGRAM OF RATS AT HYPOTHERMIA

¹Rabadanova Z.G., ¹Abdurahmanov R.G., ¹Klichhanov N.K., ^{1,2}Pinyaskina E.V.

¹Dagestan State University, Makhachkala, e-mail: r.zukhra@yandex.ru;

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

Electrical activity in the brain of rats with a total of hypothermia and subsequent warming to background intraperitoneal injection of sucrose in conditions using thiopental anesthesia was investigated. Cooling rats led to the suppression of the electrical activity of the brain. When warming the animal's body after the critical temperature the electrical activity of the brain is gradually restored. Spectral density electroencephalogram changes regularly cycle cooling-warming. Surface hypothermia causes induction of theta rhythm whose frequency decreases after the temperature of the body. In the spectrum of EEG power in the dynamics of hypothermia dominate low frequencies. Introduction Sucrose at 3 millimoles per 100 g of animal weight does not affect the critical temperature of 18–19 °C at which the EEG becomes flat. The mechanism of the temperature dependence of the electrical activity of the brain of rats and the effect of osmotically active substances in the EEG is discussed.

Keywords: hypothermia, electric activity, EEG, sucrose, spectral density, power spectrum, rats

Нейроны головного мозга сусликов адаптированы к низким температурам и полностью восстанавливают свое состояние при выходе из оцепенения [3]. Потенциальные возможности гомойотермных животных в этом отношении мало изучены. Известно, что при снижении температуры мозга биохимические и биофизические процессы, лежащие в основе биоэлектrogenеза, изменяются, индуцируя изменение частоты генерируемых колебаний электрического потенциала: по мере снижения температуры тела млекопитающих, электрическая активность мозга крыс снижается и при ректальной температуре $\approx 18\text{--}20^\circ\text{C}$ электроэнцефалограмма (ЭЭГ) становится плоской (изоэлектрической) [7, 8]. Основным критерием восстановления функций мозга у млекопитающих при воздействии гипотермии является способность нервных клеток к восстановлению электрической ак-

тивности [3]. Опыты, проведенные в нашей лаборатории, дают основания предполагать, что глубокая гипотермия вызывает отёк мозга, так как температура мозга несколько отстает от ректальной температуры при согревании [1]. До настоящего времени число исследований влияния веществ, способных снимать отёк мозга крайне ограничено. В связи с этим представляется актуальным исследование ЭЭГ у млекопитающего (крысы) при различных гипотермических состояниях с введением вещества, обладающего осмотическим эффектом – сахарозы. В работе представлен спектральный анализ электроэнцефалограмм крыс при общей гипотермии с введением сахарозы.

Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 15 белых беспородных крысах-самцах весом 140–180 г, содержащихся на обычном рационе в условиях вивария. Все опыты

проведены под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг живого веса). Охлаждение животных производили посредством обкладки туловища полиэтиленовыми пакетами с битым льдом. Температуру тела измеряли с помощью ртутного термометра в прямой кишке. По достижении температуры, при которой ЭЭГ становится плоской (критическая температура), охлаждение прекращали и начинали согревание, подложив под тело животного грелку с теплой водой. Общее время охлаждения до ректальной температуры 20 °С составляло около 1,5 часа, время согревания до 36 °С составляло примерно столько же. При этих скоростях изменения температуры тела разность между температурой мозга и ректальной температурой составляет 0,5–1,0 °С. Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью нихромовых ($d = 0,3$ мм) электродов, вживлённых в соматосенсорную область коры головного мозга (2–3 мм латеральной средней линии и 5 мм проксимальной брегмы). Сигнал с регистрирующих электродов через усилитель биопотенциалов УБП1-02 (полоса частот от 0 до 10 кГц) подавался на аналого-цифровой преобразователь L-780 фирмы L-Card (изготовитель Россия). Частота оцифровки 500 Гц. Время сбора данных 33 сек (16500 точек). Данные ЭЭГ обрабатывали в «STATISTICA 6», используя быстрое преобразование Фурье. Поскольку наркоз и низкие температуры подавляют высокочастотные колебания в спектре ЭЭГ, анализировали мощность колебаний в диапазоне частот от 0 до 15 Гц.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку характер изменения энцефалограмм и спектральной плотности в динамике охлаждения и согревания имел идентичный характер на протяжении всей серии опытов (15 крыс), представляется возможным обсудить один из них. На рис. 1. показаны электроэнцефалограммы крысы в цикле гипотермия – согревание. При исходной температуре тела 36 °С регистрируется низкоамплитудная ЭЭГ. Введение сахарозы до начала охлаждения (рис. 1, вторая кривая сверху) привело к увеличению размаха колебаний. Начало гипотермии 34 °С этот процесс несколько усилит. Последующее охлаждение животного привело к закономерному подавлению электрической активности. При глубокой гипотермии ~ 18–19 °С, ЭЭГ становится плоской т.н. электрическое молчание. Поскольку последующее снижение температуры резко увеличивал риск летального исхода, дальнейшее охлаждение животного не проводили.

На рис. 2 показана типичная картина частотного распределения спектральной плотности ЭЭГ крыс при общей гипотермии и последующем согревании. Первые две кривые до начала гипотермии несут общий характер. Подавляющая доля спектральной плотности приходится на диапазон частот от 0 до 9 Гц. Правда, в диапазоне частот, согласно общепринятой

классификации, соответствующих тетра-ритму [9], заметны интенсивные колебания. После введения сахарозы (рис. 1, 2, вторая кривая сверху) существенных изменений на ЭЭГ и ее спектральной плотности не наблюдается. При снижении температуры тела до 33 °С частота колебаний уменьшается, амплитуда увеличивается, и в спектре мощности ЭЭГ доминирует полоса тетра-ритма. В дальнейшем при снижении температуры тела частота тетра-ритма стремится к нулю. Изоэлектрической ЭЭГ стала при 19 °С.

Первые признаки электрической активности мозга возникают не при той же температуре тела, при которой она исчезла, а при более высокой ~ 25. А значит, имеет место гистерезис. На рис. 2. видно, что восстановление электрической активности мозга при согревании сопровождается появлением полосы низких частот, которая при дальнейшем повышении температуры тела смещается в область высоких. И, наконец, при 36 °С спектр мощности имеет характерный вид гиперболического спада в область высоких частот. Эти данные согласуются с результатами нашей предыдущей работы [5]. Введение сахарозы в дозе 3 мМоль/100 г веса тела не привело к снижению критической температуры.

Ранее нами было показано, что при гипотермии ЭЭГ у крыс становится плоской при температуре тела 19–18 °С [7]. Было также показано, что внутривентрикулярное введение мочевины в дозе 3 мМоль на 100 г веса тела снижает эту критическую температуру на несколько градусов [4]. Аналог мочевины ацетамид также снижает критическую температуру для ЭЭГ [6]. Механизм действия мочевины и ее аналогов не известен.

В настоящее время нет достаточно полной теории температурной зависимости электрической активности мозга. Одна из гипотез состоит в том, что ЭЭГ становится плоской из-за того, что в мозге развивается отёк нейронов, сокращение экстраклеточного пространства, и, как следствие, прекращение генерации биопотенциалов. Фактором, вызывающим развитие отека мозга является недостаток поступления кислорода и энергии АТФ, что может вызвать нарушение работы ионных насосов и избыточное поступление в клетку ионов Na^+ , что в свою очередь, вызывает повышение внутриклеточного осмотического давления и соответственно чрезмерное поступление в клетку воды. Добавление в кровь осмотически активных веществ, могло бы снять или предотвратить отёк

нейронов и, тем самым, снизить критическую температуру для ЭЭГ. Отсутствие выраженного эффекта сахарозы на критическую температуру говорит о том, что мочевины и ацетамид действуют неким специфическим образом, а не только как осмотики. В отличие от других осмотиков (мочевины и ацетамида), сахароза не проникает через гематоэнцефалический барьер [2], этот эффект связан со способностью интенсивной сорбции воды из тканей и переводом ее в кровеносное русло

за счет увеличения осмотического давления крови. Уменьшение вязкости крови, в свою очередь, улучшает микроциркуляцию в мозге. Однако обращает на себя внимание тот факт, что восстановление электрической активности мозга при согревании на фоне введения сахарозы происходит при более низких температурах тела 25–26 °С (в контроле при 27–28 °С). Возможно, этот эффект обусловлен осмотическими свойствами сахарозы, проявление которого требовало времени.

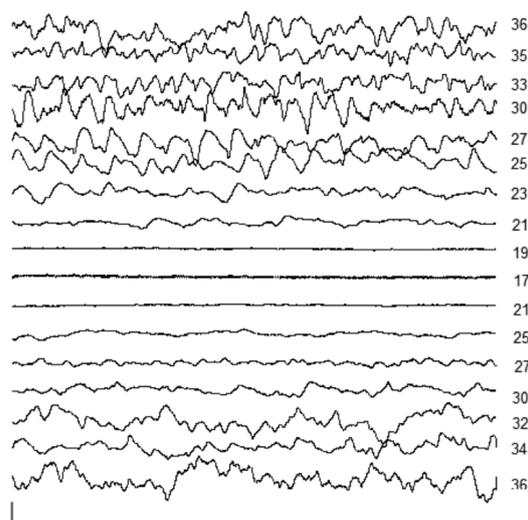


Рис. 1. ЭЭГ крысы для различных температур тела при охлаждении и последующем согревании с введением сахарозы в дозе 3 мМ/100 г веса тела. Масштаб по вертикали 400 мкВ, по горизонтали – 1 с.

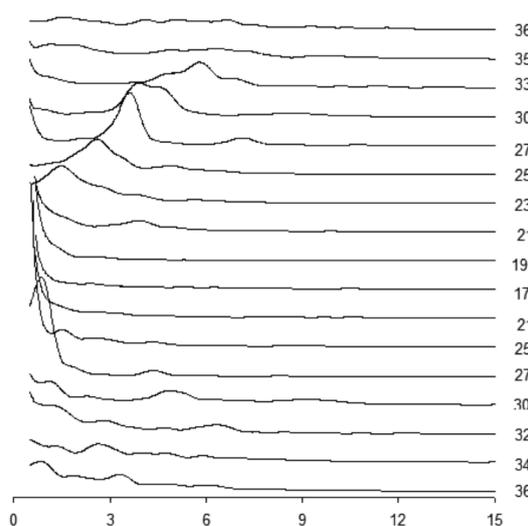


Рис. 2. Спектральные плотности ЭЭГ крысы при охлаждении и последующем согревании с введением сахарозы. По оси абсцисс – частота в Гц, по оси ординат спектральная плотность в процентах от общей плотности в диапазоне от 0 до 15 Гц.

Таким образом, нами экспериментально показано, что гипотермия приводит к подавлению электрической активности мозга крыс, и индукции тета-ритма, частота которого уменьшается при снижении температуры тела, что, возможно, является ключевым фактором защитного действия при неблагоприятных для жизни условиях. Оценка целесообразности и эффективности применения сахарозы как осмолитика освещены недостаточно. У большинства исследователей нет сомнений в необходимости поддержания электролитного гомеостаза между клетками мозга и кровью, однако ответ на вопрос, каков механизм защитного действия осмолитиков, до сих пор не ясен. Поэтому исследования по влиянию моносахаров на температурную зависимость электрической активности мозга будут предметом наших дальнейших исследований.

Список литературы

1. Абдурахманов Р.Г. Влияние мочевины и её аналогов на электрическую активность мозга крыс при гипотермии. Автореф. дисс. канд.биол.наук. – Астрахань, 2002.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. – М: Медицина. – 1983. – 480 с.
3. Игнатъев Д.А., Гордон Р.Я., Воробьев В.В., Рогачевский В.В. Сравнительный анализ процессов восстановления электроэнцефалографической и белоксинтезирующей активности неокортекса и гиппокампа зимнеспящих (суслики) и незимнеспящих (крысы) животных при выходе из гипотермии // Биофизика, – 2005. Т. 50, № 1. – С. 140–151.
4. Мейланов И.С., Абдурахманов Р.Г. Электрическая активность мозга крыс при гипотермии на фоне внутрибрюшинного введения мочевины и ее аналогов. Химия в технологии и медицине. Матер. конф. – Махачкала, – 2001. – С. 113–115.
5. Пашаева З.Г., Абдурахманов Р.Г., Расулов М.К., Мейланов И.С. Спектральный анализ ЭЭГ крыс при гипотермии // Вестник ДГУ, –2007. – Вып.4. – С. 65–67.
6. Рабаданова З.Г., Абдурахманов Р.Г., Мейланов И.С. Влияние ацетамида на электрическую активность мозга крыс при гипотермии // Известия высших учебных

заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2010. – № 5. – С. 65–69.

7. Рабаданова З.Г., Мейланов И.С. Статистический анализ электроэнцефалограмм крыс при гипотермических состояниях. Вестник ДГУ, ИПЦ ДГУ, – 2011. – Вып.1. – С. 113–120.

8. Тимофеев Н.Н., Прокопьева Л.П. Нейрохимия гипобоза и пределы криорезистентности организма. – М.: Медицина, 1997. – 208 с.

9. Buzsaki G. Theta oscillations in the hippocampus // *Neuron*, – 2002. – V. 33. – P. 325–340.

References

1. Abdurahmanov R.G. Vlijanie mocheviny i ejo analogov na jelektricheskuju aktivnost' mozga krysa pri gipotermii. Avtoref. diss. kand.biol.nauk. – Astrahan', 2002.

2. Bredberi M. Konceptija gematojencefalicheskogo bar'era. M: Medicina. 1983. 480 p.

3. Ignat'ev D.A., Gordon R.Ja., Vorob'ev V.V., Rogachevskij V.V. Sravnitel'nyj analiz processov vosstanovlenija jelektrijencefalograficheskoi i beloksintezirujushhej aktivnosti neokorteksa i gippokampa zimnespjashhih (susliki) i nezimnespjashhih (krysy) zhivotnyh pri vyhode iz gipotermii//*Biofizika*, 2005. T. 50. no 1. pp. 140–151.

4. Mejljanov I.S., Abdurahmanov R.G. Jelektricheskaja aktivnost' mozga krysa pri gipotermii na fone vnutribjushinnogo vvedenija mocheviny i ee analogov. Himija v tehnologii i medicine. Mater. konf. – Mahachkala, 2001. pp.113–115.

5. Pashaeva Z.G., Abdurahmanov R.G., Rasulov M.K., Mejljanov I.S. Spektral'nyj analiz JeJeG krysa pri gipotermii// *Vestnik DGU*, 2007. Vyp.4. pp. 65–67.

6. Rabadanova Z.G., Abdurahmanov R.G., Mejljanov I.S. Vlijanie acetamida na jelektricheskuju aktivnost' mozga krysa pri gipotermii//*Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki*, 2010, no 5, pp. 65–69.

7. Rabadanova Z.G., Mejljanov I.S. Statisticheskij analiz jelektrijencefalo-gramm krysa pri gipotermicheskikh sostojanijah. *Vestnik DGU, IPC DGU*, 2011, Vyp.1, pp. 113–120.

8. Timofeev N.N., Prokop'eva L.P. Nejrohimiya gipobioza i predely kriorezistentnosti organizma. M.: Medicina, 1997. 208 p.

9. Buzsaki G. Theta oscillations in the hippocampus//*Neuron*, 2002, V. 33, pp. 325–340.

Рецензенты:

Омаров К.З., д.б.н., заведующий лабораторией зоологии животных, ФГБУН «Прикаспийский институт биологических ресурсов Дагестанского научного центра Российской академии наук», ГОУ ВПО «Дагестанский государственный университет», г. Махачкала;

Габибов М.М., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии, физиологии, гистологии ДГУ, ГОУ ВПО «Дагестанский государственный университет», г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 05.12.2014.