УДК 612.82-83:575.1. 001.6: 615.015.6

О. Г. БЕРЧЕНКО[1], А. М. ТІТКОВА[1], О. В. ВЕСЕЛОВСЬКА[1], А. В. ШЛЯХОВА[1], Н. О. ЛЕВІЧЕВА[1], О. О. ПРІХОДЬКО[1]

ЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ СТРУКТУР МОЗКУ ТА РЕГУЛЯТОРНІ ВПЛИВИ ОКСИДУ АЗОТУ, СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ ТА BDNF У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ ВІД АЛКОГОЛЮ

Надійшла 01.06.17

У хронічному експерименті на щурах з виробленою залежністю від алкоголю показано, що хронічна алкоголізація призводить до зниження рівнів кортизолу і тестостерону в гіпоталамусі, мигдалеподібному комплексі та сироватці крові. Виявлена провідна роль функціональних змін у гіпокампі та *nucl. accumbens* у формуванні синдрому, пов'язаного з відміною алкоголю. В даних умовах рівень метаболітів NO в цих структурах знижувався на тлі підвищення концентрації BDNF у сироватці крові.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: електрична активність структур мозку, оксид азоту, кортизол, тестостерон, BDNF, алкогольна залежність, синдром відміни алкоголю.

ВСТУП

Є підстави вважати, що зміни метаболічного стану емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи мозку та її нейрохімічного забезпечення, викликані психоемоційним стресом, соціальними конфліктами і т. п., є найважливішим фактором, котрий зумовлює формування потягу до систематичного прийому алкоголю. Зловживання алкоголем, у свою чергу, призводить до істотних тривалих структурно-функціональних перебудов у церебральній системі емоційного підкріплення, пов'язаних із порушенням нейрохімічних (зокрема, модуляторно-гормональних) механізмів регуляції [1-3].

Враховуючи це, ми досліджували регуляторні ефекти оксиду азоту (NO), кортизолу, тестостерону і мозкового нейротрофічного чинника (BDNF), котрі реалізуються на рівні емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи мозку у щурів з експериментально сформованою алкогольною залежністю. Ці ефекти поки що є обмежено вивченими.

МЕТОДИКА

Нейрофізіологічні та біохімічні дослідження були проведені на 70 лабораторних щурах, котрі протягом 40 діб отримували як рідину для пиття водний розчин етанолу (1.25 г/кг маси тіла). Після формування алкогольної залежності щурам згідно зі стереотаксичними координатами вживлювали відвідні електроди в лобово-тім'яні відділи нової кори, гіпокамп, гіпоталамус та *nucl. accumbens* [3]. Електричну активність цих структур мозку відводили біполярно, використовуючи комп'ютерно-діагностичний комплекс «НЕЙРОН СПЕКТР +»; відведення виконували в стані залежності від етанолу (зразу після примусової алкоголізації) та на першу і третю доби після відміни алкоголю, тобто при розвитку синдрому відміни. Характеристики електричної активності аналізували візуально та визначали абсолютну спектральну потужність (СП) коливань у межах загальноприйнятих ритмів ЕЕГ з використанням відповідних комп'ютерних програм. У згаданих структурах головного мозку та сироватці крові вимірювали концентрації метаболітів NO (за допомогою спектрофотометричного методу [4]), кортизолу, тестостерону (імуноферментний аналіз – ІФА; набори фірми «Гранум»

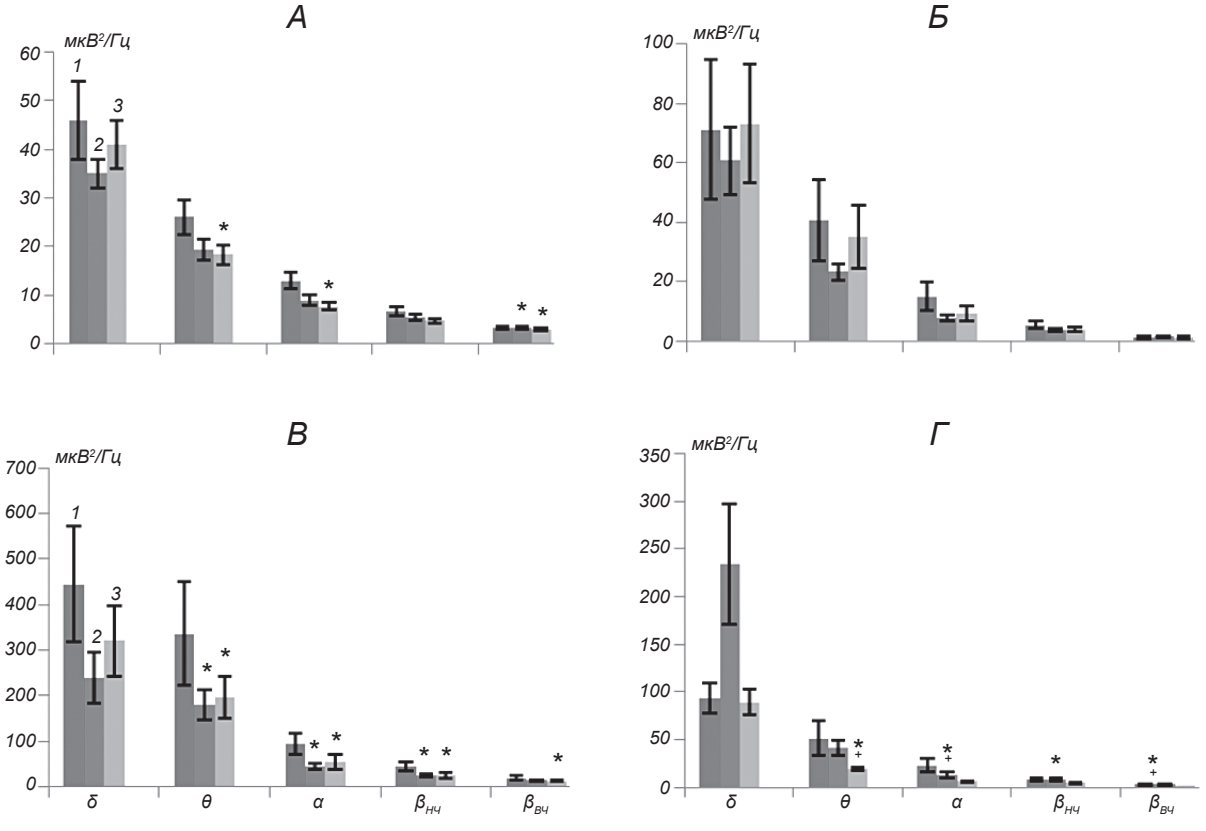
[1] ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків (Україна).
Ел. пошта: berchenko.olga@ukr.net (О. Г. Берченко).

(Україна)) та BDNF (також ІФА, набори IBL International (ФРН)). Числові результати обробляли статистично за допомогою програм «Excel» та пакета програм «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У щурів з експериментально сформованою залежністю від алкоголю від структур лімбіко-неокортикальної системи мозку відводилася синхронізована електрична активність з елементами судомної активності та генералізованими пароксизмами. Активність такого типу ініціювалася в гіпокампі: у спектрах гіпокампограм виявлялася найвища СП осциляцій δ- та θ-діапазонів, що характерно для осіб, зловживаючих алкоголем [6]. На першу добу після відміни етанолу на тлі зниженої інтенсивності електрогенезу в структурах лімбіко-неокортикальної системи (що підтверджувалося вірогідно нижчими значеннями СП коливань θ-, α- та $\beta_{нч}$-ритмів у гіпокампі та $\beta_{вч}$-коливань у неокортексі; рис. 1) підсилювалися прояви пароксизмальної активності. На третю добу після відміни етанолу зниження СП θ-, α- та β-ритмів відзначалося також у *nucl. accumbens* (рис. 1). При цьому пароксизмальна активність зберігалася. В гіпокампі вона набувала «вибухового» характеру, що оцінюється як ЕЕГ-корелят розвитку абстинентного синдрому та депресивного стану [2, 7]. Таким чином, у динаміці формування структурно-функціональної матриці після відміни етанолу провідну роль відіграють структури гіпокампа та *nucl. accumbens*.

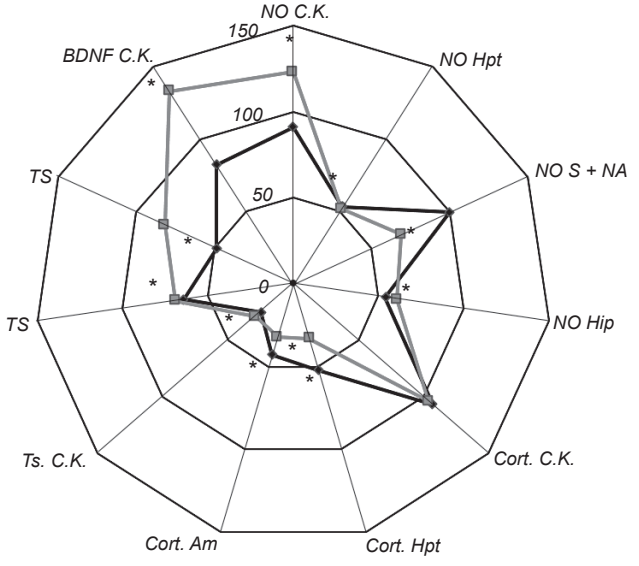
У згаданих структурах виявлявся вірогідно знижений рівень метаболітів NO на тлі підвищення концентрацій цих речовин і BDNF у сироватці крові щурів (рис. 2). У гіпоталамусі та мигдалеподібному комплексі – ключових структурах мотива-



Р и с. 1. Спектральна потужність коливань (мкВ²/Гц) масової електричної активності в структурах мозку у щурів з алкогольною залежністю та в динаміці після відміни етанолу.
А – в неокортексі, *Б* – гіпоталамусі, *В* – гіпокампі, *Г* – *nucl. accumbens*. *1* – через 40 діб після початку алкоголізації, *2* і *3* – на першу та третю добу після відміни етанолу відповідно. Зірочками позначені випадки вірогідної (за критерієм Вілкоксона) різниці при порівнянні показників з такими у стані алкогольної залежності, хрестиками – у порівнянні з показниками на першу добу після відміни етанолу.

ційного збудження – в умовах хронічної алкоголізації спостерігалися різко знижені рівні кортизолу та тестостерону. Такі зрушення не нормалізувалися після відміни етанолу, тоді як рівень тестостерону в сироватці крові дещо підвищувався (рис. 2).

Отримані дані свідчать про глибокі порушення функціональних та гормонально-метаболічних взаємодій в емоціогенній системі мозку при формуванні залежності від алкоголю.



Р и с. 2. Рівні метаболітів оксиду азоту (*NO*), кортизолу (*Cort*), тестостерону (*TS*) та мозкового нейротрофічного чинника (*BDNF*) у сироватці крові (*с.к.*) та структурах головного мозку – гіпоталамусі (*Hpt*), гіпокампі (*Hip*), септум та *nucl. accumbens* (*S+NA*) і мигдалеподібному комплексі (*Am*) у щурів з алкогольною залежністю.
Ромбами вказані значення після останнього прийому чергової дози етанолу, квадратами – після відміни етанолу. Результати нормовані щодо відповідних вихідних показників (прийняті за 100 %) у інтактних тварин.

Усі стадії дослідження відповідали положенням Європейської Конвенції про захист тварин, яких використовують у наукових цілях (86/609/ЄЄС, 1986, Страсбург), та нормативам Комітету з біоетики ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Автори даної роботи – О. Г. Берченко, А. М. Тіткова, О. В. Веселовська, А. В. Шляхова, Н. О. Левічева та О. О. Піходько – підтверджують відсутність будь-яких конфліктів щодо комерційних або фінансових відносин, відносин з організаціями або особами, котрі будь-яким чином могли бути пов'язані з дослідженням, а також взаємовідносин співавторів статті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. И. П. Анохина, Н. Л. Векшина, А. Г. Веретинская, "Центральные механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ", *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова,* **12**, 83-86 (1997).
2. Т. М. Воробьева, "Нейробиология вторично приобретенных мотиваций", *Междунар. мед. журн.*, **8,** № 1/2, 211-217 (2002).
3. Я. Буреш, М. Петрань, И. Захар, *Электрофизиологические методы исследования*, Изд-во иностр. лит., Москва (1962).
4. П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева, "Методика определения оксида азота (NO*x*) в спинно-мозговой жидкости у нейрохирургических больных", *Нейрохирургия*, № 3, 35-37 (2003).
5. R. Ward, "Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse," *Alcohol Alcohol*, **44**, No. 2, 128-135 (2009).
6. E. P. Hayden, R. E. Wiegand, E. T. Meyer, et al., "Patterns of regional brain activity in alcohol-dependent subjects," *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, **30**, No. 12, 1986-1991 (2006).
7. P. Coutin-Churchman and R. Moreno, "Intracranial current density (LORETA) differences in QEEG frequency bands between depressed and non-depressed alcoholic patients," *Clin. Neurophysiol.*, **119**, No. 4, 948-958 (2008).