

## ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

### ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ НА ЭЭГ КРЫС. МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

С. Н. Кожечкин<sup>1</sup>, Н. Е. Свицерская<sup>2</sup>, О. Х. Коштоянц<sup>2</sup>, С. Б. Середенин<sup>1</sup>

У беспородных крыс отводили ЭЭГ от 24 пунктов всей дорсальной коры головного мозга. Оценивали 840 параметров электрической активности после внутривнутрибрюшинного введения этанола в малой (0,75 г/кг), средней (2,0 г/кг) и высокой, субнаркотической (4,5 г/кг) дозах. Этанол, введенный в малой дозе вызывал увеличение спектральной мощности и когерентности в частотной полосе пика доминирующей  $\theta$ -активности (5,75 – 7,25 Гц), что указывает на активацию септо-гиппокампальной системы. При малой дозе этанола увеличивалась также когерентность в нескольких высокочастотных полосах  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов ЭЭГ. Этанол в средних и больших дозах вызывал перемещение пика доминирующей  $\theta$ -активности в область более низких частот (4,50 – 5,75 Гц), что свидетельствует о снижении уровня активности септо-гиппокампальной системы и связанных с ней функций ЦНС. При этих дозах этанола возникало значительное уменьшение спектральной мощности и когерентности в большинстве высокочастотных полос  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов ЭЭГ, что можно объяснить падением энергетики и синаптической активности коры, приводящем к ослаблению ее высших функций, снотворному и наркотическому эффектам. Используя специфические наборы достоверно измененных параметров и специальный алгоритм, удалось с высокой степенью точности (> 96 %) решить обратную задачу — идентифицировать эксперименты, соответствующие разным дозам алкоголя.

**Ключевые слова:** этанол, острая интоксикация, ЭЭГ, многопараметрический анализ, крыса

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что алкоголь в зависимости от дозы вызывает различные поведенческие эффекты [8]. Для легкой степени опьянения характерны эйфория, психомоторное возбуждение. Умеренное опьянение сопровождается уменьшением психомоторной активности, снижением памяти, заторможенностью мышления, анксиолитическим эффектом. В больших дозах этанол оказывает сильное подавление активности ЦНС, снотворное, наркотическое действие вплоть до комы. Представляется важным попытаться найти специфические профили изменений ЭЭГ после введения этанола в разных дозах. Отдельные работы по этому вопросу существуют [3, 9], однако они проведены на ограниченных областях коры головного мозга, с делением частотной шкалы ЭЭГ на несколько традиционных широкополосных диапазонов ( $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и т.п.). Это снижает информационную значимость результатов, так как каждый из таких диапазонов функционально неоднороден и состоит из многих специфических частотных поддиапазонов, в которых параметры ЭЭГ

в разных ситуациях изменяются неодинаково и даже в противоположном направлении.

Целью работы явился многопараметрический анализ влияния этанола в различных дозах на пространственную организацию электрической активности всей коры головного мозга крыс.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 11 беспородных крысах-самцах, массой 180 – 200 г. Под пентобарбиталовым наркозом (50 мг/кг, внутримышечно) в кости черепа вживляли 24 стальных электрода над всеми областями дорсального неокортекса. Активные электроды с референтным (в затылочной кости) фиксировали пластмассой. Во время экспериментов крысы находились в свето- и звукоизолированной экранированной камере в свободном поведении. ЭЭГ обрабатывали на компьютере по специально разработанной программе “СИНХРО-ЭЭГ”. Частота дискретизации сигналов 128 Гц, длительность эпохи анализа 4 с, количество эпох 50. Оценивали 840 параметров пространственной организации электрической активности мозга (спектры мощности, когерентность, синхронность, степень неупорядоченности потенциалов, различные виды асимметрий и др.) в каждом из 22 частотных поддиапазонов (полос) ЭЭГ от 0,5 до 30,0 Гц (таблица). До-

<sup>1</sup> ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

<sup>2</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, 117865, ул. Бутлерова, 5а.

стоверность различий определяли по  $t$ -критерию Стьюдента.

Этанол (20 % водный раствор) вводили внутривентриально в малой (0,75 г/кг), средней (2,0 г/кг) и большой (4,50 г/кг) дозах, примерно соответствующим дозам этанола, вызывающим легкую, умеренную и сильную степень опьянения у человека [8]. ЭЭГ отводили до введения этанола (фон) и через 10, 40 и 70 мин после введения. В контрольных экспериментах отводили ЭЭГ по такой же схеме после внутривентриальной инъекции 0,9 % NaCl в объеме, равном объему раствора этанола в большой дозе. В каждом опыте использовали только одну дозу этанола или 0,9 % NaCl. В первом эксперименте крысе вводили 0,9 % NaCl, в последующем, с интервалами не менее 7 сут, вводили этанол в различных дозах, начиная с меньшей.

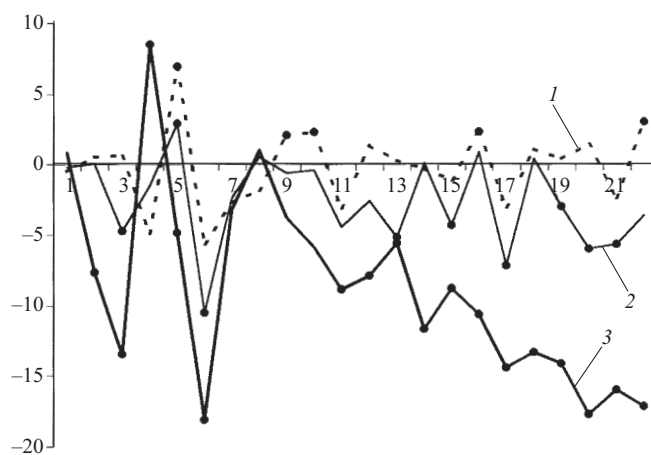
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При увеличении дозы этанола число достоверно ( $p < 0,05$ ) изменившихся параметров ЭЭГ возрастало. При малой дозе (0,75 г/кг) оно составляло лишь 0,95 % от общего числа анализируемых признаков (840), при средней (2,0 г/кг) — 8,33 %, при высокой дозе (4,5 г/кг) — 39,16 %. Это представляется вполне закономерной зависящей от дозы реакцией ЦНС на этанол.

После введения этанола в малой дозе наиболее выраженное увеличение когерентности биоэлектрических потенциалов наблюдалось в поддиапазоне N5 (5,75 – 7,25 Гц) — пике доминирующей  $\theta$ -активности (рис. 1). Это сочеталось с недостоверным снижением когерентности в соседних поддиапазонах N4 (4,50 – 5,75 Гц) и N6 (7,25 – 8,25 Гц). В нескольких поддиапазонах  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности также отмечалось достоверное увеличение когерентности биоэлектрических потенциалов: N9 (11,00 – 12,25 Гц), N10 (12,25 – 13,50 Гц), N16 (20,00 – 21,25 Гц) и N22 (28,50 – 30,00 Гц).

При средней дозе этанола, как и при малой увеличивалась когерентность в области пика доминирующей  $\theta$ -активности (N5) и уже достоверно уменьшалась в поддиапазоне N6 на границе  $\theta$ - и  $\alpha$ -ритмов. В высокочастотной области ЭЭГ наблюдалось снижение когерентности в нескольких поддиапазонах: N13, 15, 17, 20, 21.

Выраженные изменения когерентности возникали после введения этанола в высоких дозах. Значительно возрастала когерентность биоэлектрических потенциалов в поддиапазоне N4, так что пик доминирующей  $\theta$ -активности смещался в сторону более низких частот. Достоверное уменьшение когерентности наблюдалось в поддиапазонах N2  $\delta$ -ритма (1,95 – 3,00 Гц) и N3 (3,00 – 4,50 Гц) низкочастотного  $\theta$ -ритма. В области высоких частот во всех поддиапазонах  $\beta$ -ритма, начиная с N11 и до последнего N22 (13,50 – 30,00 Гц), отмечалось значительное уменьшение когерентности.



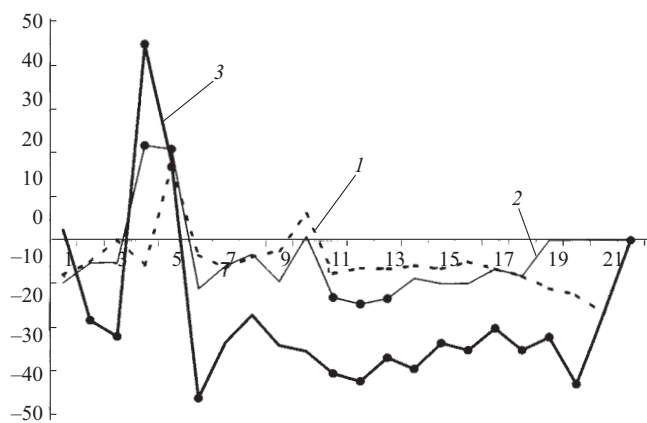
**Рис. 1.** Влияние этанола в различных дозах на когерентность электрических потенциалов коры головного мозга крыс. Средняя величина в течение 70 мин после инъекции, для всей коры (24 точки).

По оси ординат — изменение когерентности в % по отношению к фону (до инъекции). По оси абсцисс — номера частотных поддиапазонов (см. таблицу). Здесь и на рис. 2: 1 — малая доза этанола (0,75 г/кг, внутривентриально); 2 — средняя доза (2,0 г/кг); 3 — высокая доза (4,5 г/кг). ● — эффекты, достоверные по Стьюденту ( $p < 0,05$ ).

Сходные изменения ЭЭГ выявлены по показателю спектральной мощности биоэлектрических потенциалов (рис. 2). После введения малой дозы этанола наблюдалось увеличение мощности спектра в поддиапазоне N5 пика высокочастотного  $\theta$ -ритма. В более низких и высоких частотах достоверные изменения отсутствовали, хотя имелась тенденция к уменьшению показателя.

**Номера частотных поддиапазонов ЭЭГ (абсциссы на графиках) и верхние граничные значения их частот (в Гц)**

N	Гц	
1	1,75	
2	3,00	$\delta$
3	4,50	
4	5,75	
5	7,25	$\theta$
6	8,25	
7	9,75	
8	11,00	
9	12,25	$\alpha$
10	13,50	
11	14,75	
12	16,00	
13	17,25	
14	18,75	
15	20,00	
16	21,25	
17	22,50	
18	24,00	
19	25,50	
20	27,00	
21	28,50	
22	30,00	$\beta$



**Рис. 2.** Влияние этанола в различных дозах на спектры мощности ЭЭГ. Средние значения в течение 70 мин после инъекции, для всей коры (24 точки).

По оси ординат — изменение спектральной мощности в % по отношению к фону (до инъекции). Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

При средней дозе этанола повышение мощности спектра в области пика доминирующей  $\theta$ -активности (N5) сочеталось с значительным повышением ее в соседнем низкочастотном  $\theta$ -поддиапазоне N4 и уменьшением в более высокочастотном поддиапазоне N6. Достоверное уменьшение спектральной мощности наблюдалось в высокочастотных полосах  $\beta$ -ритма — N11, 12, 13.

После введения этанола в высокой дозе сильно увеличивалась мощность спектра в поддиапазоне N4, и так же, как при исследовании когерентности, наблюдалось перемещение пика доминирующей  $\theta$ -активности в область более низких частот. Мощность спектра в поддиапазонах N2, 3  $\delta$ - и  $\theta$ -активности так же, как и когерентность, достоверно снижалась. Спектральная мощность значительно снижалась по широкополосному типу во многих поддиапазонах  $\beta$ -ритма — от N11 до N20 (13,50 – 27,00 Гц).

Следует отметить, что плацебо (0,9 % NaCl) не вызывал вышеописанных изменений ЭЭГ под влиянием этанола.

Таким образом, после введения этанола изменения когерентности и спектральной мощности происходили во многих частотных поддиапазонах ЭЭГ. После введения малой дозы этанола обращает на себя внимание увеличение когерентности в высокочастотных полосах  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности (N9, 10, 16, 22). По-видимому, это является электрографическим отражением увеличения синаптической активности в коре головного мозга, что при легкой алкогольной интоксикации поведенчески проявляется в психомоторном возбуждении животных, а у человека в эйфории, усилении ассоциативных, когнитивных функций мозга, увеличении речевой активности и т.п. Существуют данные, что у человека возбуждение ЦНС под влиянием этанола в малых дозах, вызывающих эйфорию, сопровождается увеличением  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности ЭЭГ [11, 15]. Уменьшение когерент-

ности и спектральной мощности высокочастотной ЭЭГ-активности при средней дозе этанола, по-видимому, связано с угнетением ЦНС и поведенческими эффектами, противоположными вышеупомянутым. Выраженное уменьшение обоих показателей при высоких дозах этанола по широкополосному типу во многих частотных полосах  $\beta$ -диапазона, по-видимому, отражает психомоторную заторможенность, снотворный и наркотический эффекты этанола.

Увеличение когерентности и спектральной мощности в поддиапазоне N5 (5,75 – 7,25 Гц) пика доминирующей высокочастотной  $\theta$ -активности после введения этанола в малой дозе свидетельствует о активации септо-гиппокампальной системы, опосредующей возникновение  $\theta$ -ритма в неокортексе. По общепринятым представлениям [13] эта система связана с такими высшими функциями, как обучение, память, ориентировочно-исследовательская активность. Известно, что алкоголь в малых дозах может стимулировать эти функции мозга и даже улучшать retention — удержание, сохранение следа памяти [7, 14]. В высоких дозах алкоголь снижает эти функции, что, по-видимому, и выражается в уменьшении когерентности и мощности спектра в поддиапазоне N5 и перемещении доминирующего пика  $\theta$ -активности в сторону низких частот — в поддиапазон N4. Это свидетельствует о снижении активности архи- и неокортекса и/или усилении в них тормозных процессов.

Особое внимание следует обратить на поддиапазон N6 (7,25 – 8,25 Гц). Уменьшение мощности спектра в этой полосе частот, по нашим наблюдениям, связано с анксиолитическим, транквилизирующим эффектом агентов. Ранее мы описали это явление для транквилизаторов разных классов: диазепема и афобазола [2]. Хорошо известно, что этанол обладает выраженным анксиолитическим эффектом. Уменьшение тревоги и страха под влиянием алкоголя является одним из основных мотивов для его употребления людьми. На рис. 1 видна тенденция к снижению когерентности биопотенциалов в частотной полосе N6 при малой дозе этанола и уже достоверное, выраженное ее уменьшение при средней и высокой дозе. Аналогично уменьшается и мощность спектра в поддиапазоне N6 (рис. 2). На причастность указанной полосы частот к анксиолитическому эффекту указывает и то, что анксиогенные агенты такие, как пентетразол (коразол) сдвигают пик доминирующей  $\theta$ -активности в сторону более высоких частот [1].

Несколько неожиданным явилось уменьшение обоих показателей ЭЭГ в  $\delta$ - (N2) и низкочастотном  $\theta$ -поддиапазонах (N3) при введении этанола в средней и высокой дозах. При таких дозах этанола возникает торможение ЦНС, седативный и даже снотворный эффекты, для которых по общепринятым представлениям характерно увеличение низкочастотных компонентов ЭЭГ, в частности,  $\delta$ -ритма. Этот вопрос требу-

ет дальнейшего изучения, тем более что такой же эффект описан у крыс при хроническом введении этанола [10]. Возможно, этот феномен связан с анксиолитическим и/или противосудорожным эффектами этанола, так как имеются данные, что вещества с анксиогенными свойствами, являющиеся обычно конвульсантами, такие как пентетразол, бикакуллин, пикротоксин и др. обладают противоположным эффектом — увеличивают ЭЭГ-активность в низкочастотной области спектра ЭЭГ [12].

Интересным и важным представляется также то, что под влиянием этанола спектральная мощность изменяется больше, чем когерентность (сравни % изменений на рис. 1 и 2). Первый показатель связан с энергетическими, второй — с информационными характеристиками мозга [4]. Можно предположить, что этанол, особенно в высоких дозах, больше влияет на энергетическое состояние головного мозга. Такая же закономерность наблюдалась у человека под влиянием снотворного средства гипномидата (этомидата) и общего анестетика кетамина [4, 5].

При многопараметрическом анализе пространственной организации биопотенциалов мозга можно решить обратную задачу — с помощью сформированных по специальному алгоритму [6] наборов признаков определить принадлежность каждого случая (эксперимента, фрагмента записи ЭЭГ) или к фону (до введения этанола), или к каждой из применявшихся доз этанола. Для малой дозы этанола набор состоял из 34 достоверно изменившихся параметров ЭЭГ и позволил распознать принадлежность случаев наблюдения к этой дозе с вероятностью 96,19 %. Для средней дозы с помощью набора из 31 параметра распознаны 96,08 % случаев. Для высокой дозы этанола уровень точности распознавания был наиболее высоким — с помощью набора, состоящего всего лишь из 19 параметров были распознаны 99,06 % случаев.

Такой прием может быть использован при определении степени алкогольной интоксикации человека, а следовательно, для назначения адекватной дезинтоксикационной терапии. В более широком плане специфические наборы измененных ЭЭГ-параметров могут быть использованы при скрининге для идентификации новых нейро- и психотропных лекарственных препаратов путем сравнения их ЭЭГ-профилей с эталонными, присущими разным классам известных эффективных лекарственных средств.

## ВЫВОДЫ

1. Этанол в малой дозе (0,75 г/кг, внутривенно) увеличивал когерентность и спектральную мощность биопотенциалов коры головного мозга беспородных крыс в частотной полосе доминирующего пика  $\theta$ -ритма ЭЭГ (5,75 – 7,25 Гц), что свидетельствует о активации септо-гиппокампальной системы и

улучшении связанных с ней функций мозга: внимания, памяти, ориентировочно-исследовательской активности. Когерентность возрастала также в нескольких высокочастотных полосах  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов, что указывает на возрастание синаптической активности в неокортексе, и, по-видимому, связано с психомоторным возбуждением животных.

2. Для средних (2,0 г/кг) и высоких (4,5 г/кг) доз этанола характерно уменьшение когерентности и спектральной мощности в полосе пика доминирующего  $\theta$ -ритма и перемещение его в область более низких частот (4,50 – 5,75 Гц), что указывает на снижение уровня активности архи- и неокортекса, а в поведении соответствует ухудшению внимания, памяти, ориентировочно-исследовательской активности. Этанол в этих дозах вызывал значительное уменьшение обоих показателей во многих частотных поддиапазонах  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов ЭЭГ. Это, по-видимому, связано с ослаблением высших функций мозга: аналитико-синтетических, ассоциативных, когнитивных и, наконец, со сном и наркозом.

3. С помощью многопараметрического анализа, создав специфические наборы достоверно измененных параметров ЭЭГ, удалось решить обратную задачу: идентифицировать с точностью более 96 % эксперименты и фрагменты ЭЭГ, относящиеся к низкой, средней и высокой дозам этанола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Богданов, *Ж. высш. нервн. деят.*, **44**(3), 403 – 413 (1994).
2. С. Н. Кожечкин, И. В. Виглинская, С. Б. Середенин и др., *Бюл. экспер. биол.*, № 11, 500 – 503 (1999).
3. С. В. Крапивин, Р. Х. Хафизьянова, *Бюл. экспер. биол.*, № 6, 567 – 569 (1992).
4. Н. Е. Свидерская, Т. А. Королькова, *Ж. высш. нервн. деят.*, **47**(3), 792 – 810 (1997).
5. Н. Е. Свидерская, О. И. Горбатов, Т. А. Королькова, *Ж. высш. нервн. деят.*, **48**(2), 195 – 205 (1998).
6. Н. Е. Свидерская, С. Б. Середенин, Т. А. Королькова и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, **50**(3), 447 – 456 (2000).
7. R. L. Alkana and E. S. Parker, *Psychopharmacology*, **66**, 117 – 119 (1979).
8. R. L. Alkana and R. D. Malkolm, *Animal Models in Alcohol Research*, K. Eriksson, J. D. Sinclair, and K. Kiinmaa (eds.), London, (1980), pp. 194 – 269.
9. B. Givens, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **19**(3), 763 – 767 (1995).
10. T. Kubota, A. De, R. A. Brown, et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **26**(8), 1153 – 1161 (2002).
11. S. E. Lucas, J. H. Mendelson, R. A. Benedict, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **25**, 889 – 895 (1986).
12. M. Massotti, *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, **23**, 661 – 667 (1985).
13. B. Milner, *Biology of memory*, New York, (1970), 29 – 50.
14. R. S. Ryback, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **215**, 187 – 194 (1973).
15. E. Schwartz, P. Kielholz, V. Hobi, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **19**, 102 – 111 (1981).

## MULTIPARAMETRIC ANALYSIS OF THE EFFECT OF ETHANOL IN VARIOUS DOSES ON EEG IN RATS

S. N. Kozhechkin<sup>1</sup>, N. E. Sviderskaya<sup>2</sup>, O. Kh. Koshtoyants<sup>2</sup>, and S. B. Seredenin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

<sup>2</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia

Multiparametric EEG analysis (840 parameters) was performed for 24 points over the entire dorsal cerebral cortex in outbred rats intraperitoneally injected with ethanol in low (0.75 g/kg), medium (2.0 g/kg), and high subnarcotic (4.5 g/kg) doses. Acute intoxication with low ethanol doses led to an increase in the spectral power and coherence in the frequency band of the dominating  $\theta$ -rhythm peak (5.75 – 7.25 Hz), which was indicative of activation of the septo-hippocampal system (with improvement of the related functions such as attention, memory, and exploratory activity). The coherence was also increased in several high-frequency bands of the EEG  $\alpha$ - and  $\beta$ -rhythm. Ethanol administered in medium and high doses produced a shift of the dominating  $\theta$ -rhythm peak to lower frequencies (4.50 – 5.75 Hz), which was evidence of reduced activity of the septo-hippocampal system and the related CNS functions. These doses of ethanol significantly decreased the spectral power and coherence in most of the high-frequency bands of the EEG  $\alpha$ - and  $\beta$ -rhythm, which can be explained by reduced energy and synaptic activity of the cortex leading to impaired high brain functions and the development of somnolent and narcotic effects. Using special sets of reliably modified parameters and a special algorithm, it is possible to solve the inverse problem of identifying experiments (EEG fragments) corresponding to low, medium, and high doses of ethanol.