

BIOLOGICAL RESEARCH

УДК: 612.8:615.214

DOI: 10.15587/2519-8025.2025.325272

ВПЛИВ КОФЕЇНУ НА АЛЬФА-АКТИВНІСТЬ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ У РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ДЕПРЕСІЇ

В. В. Мізін, О. В. Севериновська

The aim of the study is to determine changes in the power spectral density of the alpha-like rhythm of the cerebral cortex in models of contagious depression and chronic unpredictable stress, as well as to study the effect of caffeine on these indicators.

Materials and methods. The study was conducted on white sexually mature male rats weighing 230–300 grams. Six groups were formed according to the type of depression and caffeine consumption. The electroencephalographic method was used, and the power spectral density analysis in the alpha range was performed to assess the depressive-like state and the effect of caffeine. The power spectral density of alpha activity (8–12 Hz) was assessed in the cortical zones of male rats: Fp1, Fp2, F3, F4, P3, P4, O1, O2.

Results. The assessment of the power spectral density of activity in the 8–12 Hz range in the Fp1 and Fp2 points showed a statistically significant interaction between the type of depression and the effect of caffeine. In the Fp2 area, the effect of depression was more noticeable. In both types of depression, a significant increase in the power spectral density in the 8–12 Hz range was observed in the F3 and F4 areas. The administration of caffeine reduced these indicators, but did not ultimately reduce the effects of depression. In the P3 and P4 points, depression has no significant impact on the power spectral density, while caffeine reduces the power of the alpha range in both hemispheres. Caffeine reduced the power spectral density in all groups in the occipital areas (points O1 and O2). In contrast, in animals with depressive states, the effect of caffeine was only partial.

Conclusions. Depression of different genesis affects different parts of the brain differently. Alpha spectral power density increases in frontal and occipital regions and decreases in the prefrontal cortex. Caffeine significantly reduces power spectral density in occipital, frontal, and parietal areas

Keywords: rats; chronic unpredictable stress; contagious depression; power spectral density; psychostimulants

How to cite:

Mizin, V., Severynovska, O. (2025). The effect of caffeine on alpha activity in the cerebral cortex of rats in different models of depression. ScienceRise: Biological Science, 1 (42), 4-11. <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2025.325272>

© The Author(s) 2025

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

1. Вступ

Мільйони людей по всьому світу страждають від депресивних розладів, які є одним із найпоширеніших психоневрологічних захворювань. Вони супроводжуються змінами емоційного стану, когнітивних функцій і моторної активності, а також дисфункцією нейронних мереж, відповідальних за регулювання емоційних і когнітивних процесів. Нейрофізіологічні маркери депресії, зокрема альфа-активність кори головного мозку (8–12 Гц), є важливим для сенсорної обробки, когнітивного контролю та підтримки балансу між збуджуючими та гальмівними процесами в корі [1, 2].

Виражені зміни спектральної щільності потужності альфа-активності відзначаються у пацієнтів з

депресією, що може відбивати порушення регуляції кіркової активності. Роботи вчених показують, що при депресивних розладах спектральна щільність потужності альфа-активності може знижуватися, особливо в лобових та центральних областях кори. Такі зміни пов'язують з ослабленням гальмівних процесів та підвищеною кірковою збудливістю [3–5]. Натомість при атиповій депресії спостерігається збільшення альфа-активності в задніх відділах кори, що може бути пов'язане з компенсаторними механізмами або гіперактивацією ретикулярної формації [6, 7]. Виходячи з цього зміни альфа-активності є важливим індикатором функціонального стану мозку при депресії, проте залишаються недостатньо вивченими їх характер та механізми дії.

Одним з факторів, здатних модулювати нейронну активність, у тому числі альфа-активність являється кофеїн. Він є психостимулятором, що найбільш широко використовується в світі. Кофеїн блокує аденосинові рецептори A1 і A2A, внаслідок чого збільшується рівень дофаміну, норадреналіну та глутамату, посилюється нейронна активність в різних відділах головного мозку [8, 9]. Ряд досліджень вказує на здатність кофеїну модулювати альфа-активність, та посилювати її в тім'яно-потиличних областях, що пов'язано з поліпшенням когнітивних функцій, уваги та неспання [10]. Проте існують дані, які вказують на можливість зниження альфа-активності після прийому кофеїну, за рахунок пригнічення станів пов'язаних із розслабленим неспанням [11].

Вплив кофеїну на альфа-активність вивчений у здорових людей, але мало досліджень стосовно його впливу на людей які знаходяться у депресії. Зокрема, систематичні дані про вплив кофеїну на альфа-ритми різних типів депресії відсутні. Останнім часом, інтерес до використання кофеїну як засобу лікування депресії, особливо у пацієнтів з когнітивними порушеннями, що робить це дослідження особливо важливим [9].

Хронічний непередбачуваний стрес (Chronic Unpredictable Stress, CUS – ХНС) і контагенозна депресія є двома експериментальними моделями, які широко використовуються для вивчення впливу кофеїну на нейрофізіологічні процеси, пов'язані з депресією, зокрема на регуляцію гальмівних і збуджуючих нейромедіаторів, а також пластичність нейронних мереж. Ці моделі дозволяють відтворити основні патофізіологічні процеси, що лежать в основі депресивних розладів, але вони мають різну етіологію, що може дозволити виявити різні ефекти кофеїну залежно від того, як розвивається депресія. Однією з найбільш валідних моделей стрес-індукованої депресії є модель хронічного непередбачуваного стресу, яка імітує вплив тривалих непередбачуваних стресорів, які призводять до порушення нейромедіаторного балансу, зниження нейропластичності та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі. Раніше було показано, що тривалий непередбачуваний стрес зменшує альфа-активність кори. Це може бути пов'язане зі зменшенням активності гальмівних ГАМКергічних інтернейронів і збільшенням тривоги [12]. Використовуючи цю модель для дослідження впливу кофеїну, ми можемо дізнатися, чи здатний він компенсувати зміни альфа-активності, викликані стресом, і, дати відповідь на запитання чи може кофеїн протидіяти розвитку депресії.

Модель контагенозної депресії основана на передачі депресивного стану від тварин з вираженими депресивними розладами до здорових осіб через соціальні взаємодії [13]. Вона демонструє соціально зумовлені афективні розлади, один із основних механізмів розвитку депресії у людини. Дослідження показують, що тварини, які зазнали впливу депресивних особин, демонструють зміни в нейрохімічних процесах, таких як зниження дофамінергічної активності, пригнічення нейропластичності та розвиток тривожно-депресивної поведінки [14]. Контагенозна депресія, з іншого боку, не пов'язана з постійним

впливом фізичного стресу, що робить її цінною моделлю для вивчення депресії з соціальним компонентом. Ця модель не має достатньо даних про спектральні характеристики активності мозку, тому дослідження альфа-активності в цьому контексті допоможе краще зрозуміти нейрофізіологічні основи передачі депресивного стану.

Метою дослідження є визначення змін спектральної щільності потужності альфаподібного-ритму кори головного мозку в моделях контагенозної депресії та хронічного непередбачуваного стресу, а також вивчення впливу кофеїну на ці показники. Результати дозволять уточнити нейрофізіологічні характеристики різних типів депресії та визначити здатність кофеїну регулювати порушену нейронну активність під час депресивних розладів.

2. Матеріали і методи

Дослідження проводилось з листопада 2020 року по січень 2024 року на базі лабораторії кафедри біохімії та фізіології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара.

Дослідження проводили на білих статевозрілих щурах самцях вагою 230–300 г, (N=72). Дії з тваринами проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закон України «Про охорону тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Експериментальні процедури були затверджені Комісією з біоетики Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара (протокол № 3 від 06.11.2020 р., Дніпро).

Щурів розподіляли на шість груп: I – інтактні, (n=12); II – самці з депресією (методика непередбачуваного стресу), (n=12); III – самці, яким через зонд вводили кофеїн у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів (кофеїн-бензоат натрію ЗАТ «Дарниця»), (n=12); IV – самці з депресією, яким через зонд вводили кофеїн у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів, (n=12); V –самці з контагіозною депресією, (n=12); VI – самці з контагіозною депресією, яким через зонд вводили кофеїн у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів, (n=12). Депресію моделювали за двома методиками. В моделі хронічного непередбачуваного стресу на тварин впливали 2 випадковими стресовими факторами протягом 5 тижнів. Для моделювання контагіозної депресії до клітки інтактних тварин додавали щурів із встановленою депресією у співвідношенні 1:2 відповідно, протягом 5 тижнів. Після спільного проживання тварин піддавали тесту на перевагу цукрози для оцінки розвитку у них контагіозної депресії [13, 15].

В дослідженні використовували електроенцефалографію і проводили аналіз спектральної щільності потужності в альфа-діапазоні для оцінки депресивноподібного стану і впливу кофеїну.

Для мінімізації стресу та усунення рухових артефактів під час реєстрації електроенцефалограми тварини утримували в стані загальної анестезії, інду-

кованої телазоловим наркозом (Tiletamine-Zolazepam, Zoetis Inc., USA, 40 мг/кг, внутрішньом'язово). Час індукції становив 3–5 хв, а стабільний наркоз тривав 40–60 хв.

Для точної локалізації координат тварини після введення анестезії фіксувалися у стереотаксичній установці за допомогою вушних та носового затискачів. ЕЕГ реєструвалася за міжнародною системою 10-20, адаптованою для щурів, без трепанації черепа з використанням голчастих електродів. Електроди були виконані з нержавіючої сталі, довжиною 12 мм, діаметром 0,25 мм, опором < 5 кОм. Фіксувались проколом шкіри до окістя черепа.

Реєстрацію ЕЕГ проводили за допомогою комплексу «Нейроком» (ХАІ Медика, Україна). Частота дискретизації складала 500 Гц. Роздільна здатність сигналу: 24 біта. Фільтрування сигналу: високочастотний фільтр – 35 Гц; низькочастотний фільтр – 0,3 Гц. Імпеданс електродів: < 5 кОм. Аналіз спектральної щільності потужності альфаподібного ритму (8–12 Гц) проводили з використанням швидкого перетворення Фур'є (FFT) та вейвлет-аналізу.

Координати точок установки електродів визначалися від брегми (AP, антеро-постеріально) та середньої лінії (ML, медіо-латерально) за стереотаксичним атласом мозку щура (Paxinos & Watson, 2007). Використовували наступні координати: Fp1 (AP+3.2 мм; ML –2.0 мм); Fp2 (AP+3.2; ML+2.0); F3 (AP+2.5 мм; ML –2.5 мм); F4 (AP+2.5 мм; ML+2.5 мм); P3 (AP –3.5 мм; ML –2.5 мм); P4 (AP –3.5 мм; ML+2.5 мм); O1 (AP –7.0 мм; ML –2.0 мм); O2 (AP –7.0 мм; ML+2.0 мм).

Статистичний аналіз здійснювався в SPSS 27.0. Нормальність розподілу перевіряли за тестом Шапіро-Уїлка, гомогенність дисперсій – тестом Ле-

вена. Використовували двофакторний дисперсійний аналіз (Two-way ANOVA). При виявленні значних ефектів ($p < 0.05$) проводився пост-хок тест Тьюкі (Tukey HSD). Для оцінки відмінностей між групами було проведено попарні t-тести Уелча (Welch's t-test). Результати представлені у вигляді $M \pm m$, статистична значимість встановлювалася при $p < 0.05$.

3. Результати дослідження та їх обговорення

Оцінку впливу обох моделей депресії та кофеїну на показники спектральної потужності альфаритму кори головного мозку щурів самців проводили за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з пост-хок тестом Тьюкі.

Оцінку спектральної щільності потужності альфа-активності (8–12 Гц) проводили в кортикальних зонах у щурів самців: Fp1, Fp2, F3, F4, P3, P4, O1, O2. Це дозволило охарактеризувати регіональні особливості альфа-активності для розуміння нейрофізіологічних змін, пов'язаних із стрес-індукованою та контагенозною депресією та впливом кофеїну.

У контрольній групі спектральна щільність потужності (СЩП) в альфа-діапазоні у точці Fp1 була 9.54 ± 0.33 мкВ²/Гц, що є базовим рівнем активності для щурів. У тварин зі стрес-індукованою депресією спостерігалось значне зниження потужності альфа-складової ЕЕГ (5.65 ± 0.33 , $p < 0.001$) порівняно з контрольною групою. Значення у самців з контагенозною депресією було вищим (648 ± 0.31 , $p < 0.05$) відносно щурів із стрес-індукованою депресією, та статистично нижчим від контрольної групи ($p < 0.0001$) (рис. 1).

У щурів, що вживали кофеїн упродовж 5 тижнів СЩП в альфа-діапазоні складала 9.13 ± 0.31 мкВ²/Гц; $p = 0.681$.

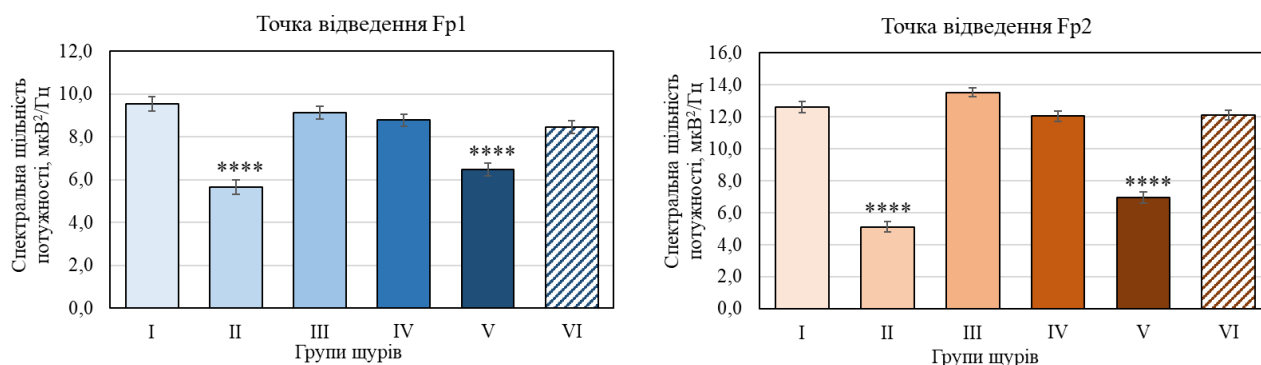


Рис. 1. Спектральна щільність потужності альфа-активності кори головного мозку щурів у точках відведення Fp1 та Fp2, ($M \pm m$): за віссю абсцис позначені групи щурів: I – інтактні; II – тварини з депресією (методика хронічного непередбачуваного стресу); III – тварини, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів (кофеїн-бензоат натрію ЗАТ «Дарниця»); IV – тварини з депресією (ХНС), яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів; V – тварини з контагенозною депресією; VI – тварини з контагенозною депресією, яким вводили кофеїн через зонд у концентрації 25 мг/кг протягом 5 тижнів. За віссю ординат – спектральна щільність потужності кори. * – вірогідність відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$; ** – вірогідність відносно показників контрольної групи, $p < 0,01$; *** – вірогідність відносно показників контрольної групи, $p < 0,001$; **** – вірогідність відносно показників контрольної групи, $p < 0,0001$

В групі щурів зі стрес-індукованою депресією, які отримували кофеїн, потужність альфа-ритму підвищувалась відносно депресивних тварин 8.78 ± 0.27 , $p < 0.05$ і наближалась до контролю ($p = 0.252$). Самці з контагенозною депресією які також вживали кофеїн

показали підвищену спектральну щільність потужності порівняно з тваринами з групи контагенозної депресії (8.46 ± 0.31 ; $p < 0.05$), що свідчить про вплив кофеїну. Тим часом цей показник не відрізнявся від контрольного ($p = 0.200$), що може вказувати на те, що

нейрофізіологічні параметри були частково нормалізовані кофеїном.

Нааявність депресії (як хронічного непередбачуваного стресу, так і контагенозної) істотно впливає на спектральну потужність альфа-діапазону $F(2,67)=27.68$, $p=1.73 \times 10^{-9}$. Вплив кофеїну на контрольних щурів був статично значущим $F(1,67)=67.69$, $p=9.37 \times 10^{-12}$. Одночасна дія факторів, що викликають обидва види депресії та вживання кофеїну наближає показники СЦП до контрольних рівнів $F(2,67)=2.36$, $p=0.101$. Це означає, що ефект кофеїну залишається стабільним, незалежно від виду депресії.

В точці відведення Fp2 у щурів контрольної групи середня спектральна щільність потужності складала 12.60 ± 0.36 мкВ²/Гц. Під впливом хронічного непередбачуваного стресу показник значимо знижувався до 5.11 ± 0.33 мкВ²/Гц, $p=2.21 \times 10^{-17}$. Контагенозна депресія також викликала вірогідне зниження спектральної потужності до 6.94 ± 0.35 , $p=8.62 \times 10^{-11}$ порівняно з контрольною групою (рис. 1).

П'ятитижневий вплив кофеїну викликав незначне підвищення показника спектральної щільності потужності (13.54 ± 0.30 , $p=0.97$) порівняно з контролем. Проте, кофеїн підвищив показник спектральної потужності при депресії викликаний хронічним непередбачуваним стресом до 12.04 ± 0.33 мкВ²/Гц, $p<0.05$, а при контагенозній – до 12.13 ± 0.3 , $p<0.05$, наближаючи його до контрольних значень.

Отже, тип депресії впливає на спектральну щільність потужності активності у діапазоні 8–12 Гц: $F(2,67)=97.90$, $p=2.88 \times 10^{-27}$. Між типом депресії та споживанням кофеїну існує статистично значуща взаємодія ($F(2,67)=3.32$, $p=0.042$), це свідчить про те, що механізми впливу кофеїну, скоріш за все, відрізняються у експериментальних моделях депресії у тварин. Проте, на поведінковому рівні в обох моделях депресії зафіксоване вірогідне зниження спектральної потужності альфа-компонента спектра ЕЕГ у префронтальній корі (Fp1 та Fp2), що може свідчити

про порушення когнітивного контролю та емоційної регуляції.

У ділянці Fp2 (права півкуля), ефект депресії більш помітний. У групі депресії альфа-спектральна складова знижена найбільш значно, що може свідчити про перевагу негативної емоційної обробки над регуляторними функціями. Кофеїн значно підвищує альфа-спектральну складову як у контрольній групі, так і в групах тварин з депресією, наближаючи показники останньої до контрольних рівнів.

У точці відведення F3 у щурів контрольної групи спектральна щільність потужності в низькочастотному діапазоні (8–12 Гц) становила 8.02 ± 0.34 мкВ²/Гц.

Під впливом депресії, викликаній хронічним непередбачуваним стресом, достовірно збільшилась спектральна щільність потужності порівняно з контрольною групою та склала 20.17 ± 0.32 мкВ²/Гц, $p=2.85 \times 10^{-23}$. В групі контагенозної депресії також спостерігалось вірогідне підвищення альфа-компонента спектру ЕЕГ відносно контролю 18.70 ± 0.36 , $p=7.13 \times 10^{-23}$ (рис. 2). Введення кофеїну не призвело до статистично значущих змін спектральної щільності потужності в альфа-діапазоні; вона знизилася до 7.88 ± 0.30 мкВ²/Гц; $p=0.694$. Пероральне введення кофеїну щурам із стрес-індукованою депресією призвело до вірогідного підвищення СЦП в альфа-діапазоні відносно контрольної групи (10.27 ± 0.37 ; $p=6.22 \times 10^{-6}$), а також до достовірного зниження цього показника у порівнянні з групою щурів із депресією ($p<0.0001$).

Подібний ефект спостерігався у групі щурів із контагенозною депресією, де введення кофеїну викликало значуще достовірне підвищення показника відносно контролю (10.27 ± 0.37 ; $p=7.80 \times 10^{-7}$), також цей рівень був достовірно нижчим, ніж у тварин із контагенозною депресією без введення кофеїну ($p<0.0001$), що наближає даний показник до контролю (рис. 2).

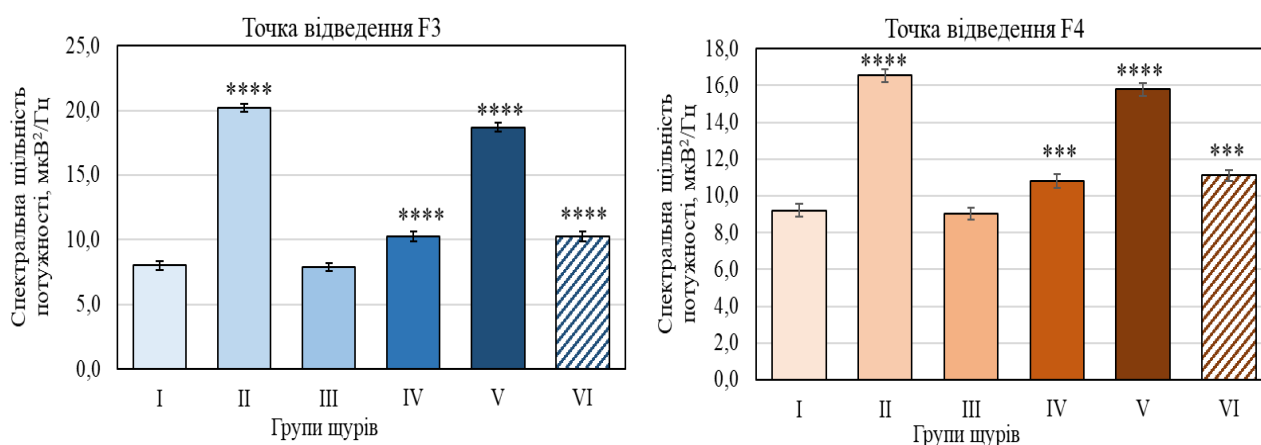


Рис. 2. Спектральна щільність потужності альфа-активності кори головного мозку щурів у точках відведення F3 та F4, ($M \pm m$): позначення ті ж самі, що на рис. 1

Вплив обох моделей депресії на альфаподібну спектральну щільність потужності у точці F3 є статистично значущим: $F(2,67)=212.65$, $p<0.0001$. Крім того, вплив введення кофеїну є статистично значущим: $F(1,67)=511.88$, $p=0.0001$. Незважаючи

на те, що взаємодія між факторами (депресія $\times$ кофеїн) не досягла рівня статистичної значущості, спостерігається тенденція: $F(2,67)=2.63$, $p=0.07$, що свідчить про те, що ефект депресії більший, ніж ефект кофеїну.

Контрольна група в точці відведення F4 має середнє значення СЦП у діапазоні альфа на рівні 9.20 ± 0.34 мкВ²/Гц, що є базовим рівнем. Обидві моделі депресії викликають виражене підвищення СЦП в альфа-діапазоні у F4: 16.53 ± 0.35 , $p=4.49 \times 10^{-13}$ – ХНС, 15.78 ± 0.33 , $p=2.11 \times 10^{-12}$ – контагенозна депресія, що може свідчити про порушення регуляції фронтальних ділянок мозку (рис. 2).

Хоча кофеїн не впливає на СЦП у контролі, однак разом із хронічним непередбачуваним стресом він зменшує альфа-спектральну щільність потужності до рівня, близького до контрольного: 9.05 ± 0.32 , $p=0.754$ – окрема дія кофеїну, 10.78 ± 0.38 , $p=0.0049$ – кофеїн разом із ХНС. У групі зі стрес індукованою депресією кофеїн чинив гальмуючий вплив на СЦП порівняно з депресивною групою ($p<0.001$), це значення було більшим за контроль відносно контролю 11.11 ± 0.31 , $p=0.0004$.

Депресія значно підвищує спектральну щільність потужності альфа компоненти ЕЕГ – $F(2,67)=198.46$, $p<0.0001$. Кофеїн значно впливає на щільність спектру в альфа-діапазоні, але він не компенсує всі нейрофізіологічні зміни, викликані депресією. $F(1,67)=483.22$, $p<0.0001$. Вплив обох факторів статистично значимий $F(2,67)=2.91$, $p=0.065$. Ефект депресії виражений сильніше у точці F4, ніж у точці F3, що може свідчити про більш виражені порушення емоційної регуляції.

При обох видах депресії (в результаті хронічного непередбачуваного стресу і контагенозної депресії) спостерігалось значне підвищення спектральної щільності потужності в діапазоні 8–12 Гц у зонах F3 та F4. Введення кофеїну зменшувало ці показники, але не зменшувало ефекти депресії повністю. При депресії більш виражене підвищення спектральної потужності в зоні F4, що свідчить про більш значні зміни в правій префронтальній корі, які можуть бути пов'язані з регуляцією емоційних і когнітивних процесів.

У контрольній групі в ділянці P3 (ліва тім'яна кора) встановили альфа складову СЦП ЕЕГ на рівні

19.36 ± 0.27 мкВ²/Гц, що є референтним показником. Рівень СЦП в даному діапазоні у групах з хронічним непередбачуваним стресом не відрізнявся від контролю, а у тварин з контагенозною депресією мав тенденцію до підвищення до 20.08 ± 0.33 , $p=0.104$. Це свідчить про те, що в цих моделях депресія не зменшує тім'яну активність у досліджуваному діапазоні частот (рис. 3).

Натомість кофеїн викликав значне зниження СЦП до 4.67 ± 0.31 мкВ²/Гц, $p=2.00 \times 10^{-22}$, що може свідчити про його потужний модулюючий вплив на нейронну активність у тім'яній корі. У групах із депресією, які отримували кофеїн, рівень СЦП також суттєво ($p<0.0001$) знижувався: до 8.86 ± 0.34 мкВ²/Гц, $p=2.27 \times 10^{-18}$ – у групі з ХНП та до 8.40 ± 0.3 мкВ²/Гц, $p=3.73 \times 10^{-19}$.

Депресія (хронічний непередбачуваний стрес і контагенозна) не має значного впливу на альфа-ритми в точці P3, $F(2,151)=3.84$, $p=0.0236$. У цій області кофеїн значно знижує СЦП, $F(2,151)=3.84$, $p<0.05$. Введення кофеїну незалежно від типу депресії також спричиняє зниження СЦП; однак ефект депресії лише частково компенсується кофеїном, $F(2,151)=0.92$, $p=0.399$.

В точці P4 спектральна щільність потужності альфа-ритму кори головного мозку інтактних щурів самців становила 20.36 ± 0.29 . Під впливом хронічного непередбачуваного стресу значення спектральної щільності потужності альфа-ритму (20.96 ± 0.35 , $p=0.203$) не мало достовірних відмінностей від контрольних. В групі щурів з контагенозною депресією спектральна щільність дорівнювала 20.61 ± 0.32 , $p=0.570$ (рис. 3).

Порівняно з контрольною групою, у точці P4 спектральна щільність потужності (СЦП) в альфа-діапазоні незначно підвищилася (20.96 ± 0.35 , $p=0.203$ та 20.61 ± 0.32 , $p=0.570$ відповідно проти 20.36 ± 0.29 мкВ²/Гц у контролі), що свідчить про те, що в цій точці при розвитку депресії не відбувається значних змін (рис. 3).

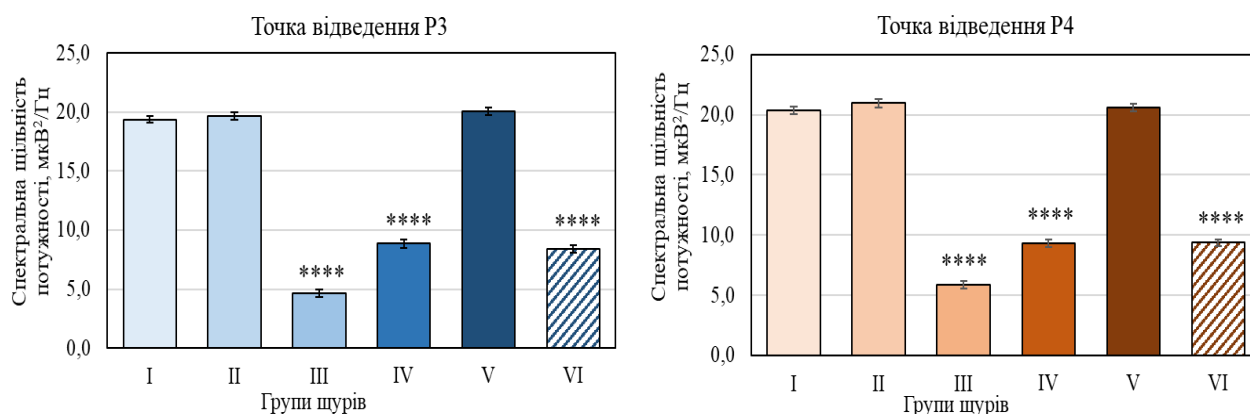


Рис. 3. Спектральна щільність потужності альфа-активності кори головного мозку щурів у точках відведення P3 та P4, ($M \pm m$): позначення ті ж самі, що на рис. 1

Дані показують, що зона P4 реагує на вплив кофеїну (5.84 ± 0.32 мкВ²/Гц, $p=1.18 \times 10^{-21}$) – зниження альфа спектральної щільності потужності відносно контролю, але він не ефективний у компенсації де-

пресивних змін: в групі зі стрес-індукованою депресією кофеїн знизив спектральну щільність (9.32 ± 0.30 , $p=3.31 \times 10^{-19}$) відносно щурів з непередбачуваним стресом ($p<0.001$) та відносно щурів з контагенозною

депресією (20.61 ± 0.31 , $p = 4.87 \times 10^{-19}$ але значення залишалися вірогідно нижчими за контроль ($p < 0.0001$).

Депресія обох типів (хронічний непередбачуваний стрес і контагенозна) має статистично значущий вплив на спектральну щільність потужності (СЩП) в альфа-діапазоні: $F(2,151) = 3.84$, $p = 0.0236$. СЩП альфа-діапазону значно знижується під дією кофеїну: $F(1,151) = 168.61$, $p = 0.0001$. Не було виявлено статистичної значущості між взаємодією кофеїну та депресії: $F(2,151) = 0.92$, $p = 0.399$, що вказує на те, що ефект кофеїну зберігається незалежно від типу депресії.

У точках P3 і P4 депресія не має значного впливу на СЩП, тоді як кофеїн зменшує потужність альфа-діапазону в обох півкулях. У депресивних групах кофеїн частково компенсує ефект депресії; однак рівень СЩП нижчий за контроль.

Обидві форми депресії призводять до підвищення спектральної щільності потужності (СЩП) у точці

O1 порівняно з контрольною групою (26.06 ± 0.32 мкВ²/Гц): 32.39 ± 0.30 , $p = 1.07 \times 10^{-12}$ – ХНС, 31.81 ± 0.53 , $p = 4.87 \times 10^{-9}$ – контагенозна депресія (рис. 4).

У групі, що отримувала лише кофеїн, СЩП значно нижча (4.62 ± 0.30 , $p = 7.25 \times 10^{-24}$). У групах із депресією, що отримували кофеїн, показники зменшуються, але залишаються вірогідно вищими ($p < 0.0001$), ніж у контрольній групі: 27.68 ± 0.39 , $p = 0.0042$ – ХНС, 28.65 ± 0.36 $p = 2.41 \times 10^{-5}$ – контагенозна депресія.

Депресія різного генезу значно підвищує спектральну щільність потужності альфа-складової у точці O1, $F(2,139) = 81.11$, $p < 0.0001$. Вживання кофеїну значно знижує цей показник, $F(1,139) = 7.73$, $p = 0.0062$. Кофеїн на фоні депресії дещо компенсує ефект депресії, але не повністю $F(2,139) = 1.55$, $p = 0.216$. Тип депресії має виражений вплив, але його взаємодія з кофеїном незначна.

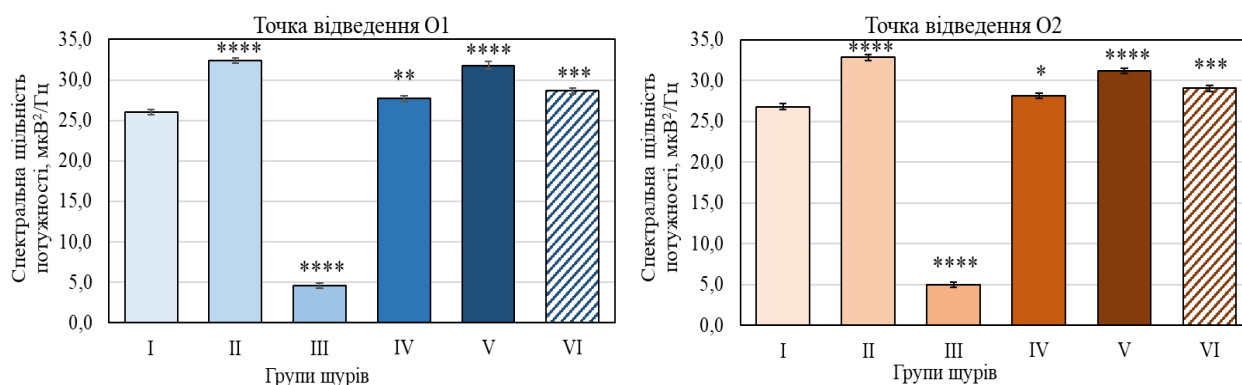


Рис. 4. Спектральна щільність потужності альфа-активності кори головного мозку щурів у точках відведення O1 та O2, ($M \pm m$): позначення ті ж самі, що на рис. 1

У точці відведення O2 альфа-складова спектра ЕЕГ інтактних щурів становила 26.79 ± 0.36 мкВ²/Гц. В групі зі стрес-індукованою депресією вона вірогідно збільшилась – 32.81 ± 0.40 , $p = 5.08 \times 10^{-23}$ відносно контролю. У групі з контагенозною депресією спектральна потужність становила 31.16 ± 0.34 , $p = 1.37 \times 10^{-8}$ мкВ²/Гц.

Кофеїн викликав значне зниження спектральної щільності потужності альфа-діапазону (4.93 ± 0.33 мкВ²/Гц, $p = 5.08 \times 10^{-23}$) у порівнянні з контрольними щурами. В групі з депресією хронічного непередбачуваного стресу спектральна потужність становила 28.10 ± 0.34 , $p = 0.0159$, що вірогідно нижче за депресивну групу, але вище за контроль. У самців моделі контагенозної депресії спектральна потужність у низькочастотному діапазоні фіксувалась на рівні 29.02 ± 0.36 мкВ²/Гц, $p = 0.00025$, що є вірогідно нижче, ніж у тварин з групи контагенозної депресії, але вище контролю.

Депресія значно збільшує альфа спектральну потужність ($F(2,139) = 81.11$, $p < 0.0001$), а кофеїн, навпаки, значно її знизив ($F(1,139) = 7.73$, $p = 0.0062$). Отже, кофеїн знижує потужність у контролі ($p < 0.0001$), але частково компенсує ефект депресії $F(2,139) = 1.55$, $p = 0.216$.

Таким чином, кофеїн має значний вплив на низькочастотну складову СЩП у потиличних зонах, знижуючи її як у контрольній групі, так і у групах з

депресією. Проте, у тварин із депресивними станами ефект кофеїну є лише частковим, що свідчить про можливий обмежений вплив на нейрофізіологічні механізми пов'язані з депресією.

Усі досліджувані кортикальні зони демонстрували статистично значущі зміни в спектральній щільності потужності у діапазоні 8–12 Гц через вплив хронічного непередбачуваного стресу та контагенозної депресії. У порівнянні з контрольною групою у більшості досліджених точок (за виключенням префронтальних) фіксували значне підвищення СЩП при розвитку депресії. Це свідчить про чутливість даних зон до стрес-індукованих змін і узгоджується з раніше опублікованими даними про підвищену альфа-активність у пацієнтів з депресією [3, 6]. Стресори можуть впливати на різні частини мозку, а зв'язки між різними частинами мозку можуть змінюватися залежно від виду стресу [5].

У контрольній групі п'ятиденний вплив кофеїну у більшості точок призводив до зниження СЩП в альфа-діапазоні. Це узгоджується із загально відомими даними, що кофеїн є антидепресантом та когнітивним стимулятором, який модулює активність головного мозку за рахунок блокування A1- та A2A-аденозинових рецепторів [16]. Це блокування призводить до підвищення рівня нейромедiatorів, таких як дофамін та норадреналін, що сприяє покращенню настрою та когнітивних функцій [17].

При депресії спостерігалось статистично значуще зниження СЦП у префронтальних ділянках (Fp1, Fp2). Це може свідчити про порушення когнітивного контролю та регуляції емоційної обробки. У тварин із депресією введення кофеїну підвищувало СЦП у цих областях, наближаючи показники до контрольних значень. У той же час кофеїн майже не вплинув на електричну активність префронтальної кори, що потребує додаткового дослідження. Зараз ми можемо висунути тільки декілька гіпотез: можливо в лобовій корі щурів рецептори A1 та A2A (які пов'язані із дією кофеїну) відіграють меншу роль у регуляції електричної активності; також існує ймовірність, що лобова кора має компенсаторні механізми, які можуть допомогти зменшити ефект кофеїну. Останнє може бути результатом внутрішньої регуляції рівня нейромедiatorів, таких як дофамін і серотонін [19], яка відрізняється від інших кортикальних областей. У будь-якому випадку це питання потребує додаткового вивчення.

У ділянках F3, F4 депресія призвела до значного підвищення СЦП ($p < 0.001$). Це може бути результатом гіперактивності певних нейрональних мереж, пов'язаних з афективною регуляцією. Кофеїн знижував цей показник, але не повертав його до контрольних рівнів; це вказує на часткову нормалізацію нейронної активності, але не повне усунення депресивних змін.

У потиличних зонах (O1, O2) зафіксовано максимальне зростання СЦП в альфа діапазоні при депресії, що, ймовірно, пов'язано з порушенням зорової уваги та перцептивної обробки. Кофеїн суттєво знижував СЦП у цих ділянках ($p < 0.001$), причому цей ефект спостерігався як у контрольній групі, так і в групах із депресією. Проте у тварин із депресивними станами рівень СЦП після введення кофеїну залишався вищим за контрольний, що вказує на неповну компенсацію депресивних змін.

Отже, наші дані показали вірогідне підвищення СЦП у діапазоні 8–12 Гц у фронтальних (F3, F4) і потиличних (O1, O2) ділянках у тварин з депресією. Це відповідає гіпотезі [18] про дисфункцію серотонінергічних та дофамінергічних системи при депресивних станах.

Це може свідчити про підвищене гальмування кіркових нейронів і порушену взаємодію між таламусом і корою, що призводить до зниження когнітивної гнучкості та сенсорної обробки.

Наявність двох моделей депресії дозволяє оцінити їхній вплив на кіркову активність різними способами. Підвищення високочастотної спектральної складової ЕЕГ у фронтальних і потиличних областях може бути результатом порушення регуляції ГГН-осі та гіперактивації гальмівних механізмів під час хронічного непередбачуваного стресу (ХНС). Контагенозна депресія також підвищує СЦП в альфа діапазоні, але це дещо менш виражено у фронтальній корі, що може свідчити про більший вплив на лімбічну систему та емоційні мережі.

Зниження СЦП в альфа-діапазоні, пов'язане з кофеїном, підтверджує його антидепресивний ефект. Це корелює з тим, що кофеїн блокує A1- і A2A-аденозинові рецептори. Це сприяє запуску дофамінергічних і норадренергічних шляхів, зниженню галь-

мівної активності в корі та підвищенню рівня нейронної активності [16].

Однак кофеїн працює в різних точках реєстрації: по-різному. У префронтальних точках (Fp1, Fp2) кофеїн майже не впливав на СЦП. Це може бути пов'язано з меншим впливом аденозинових рецепторів у цих ділянках або компенсаторними механізмами, які можливо існують в цих зонах.

Вплив кофеїну був більш помітним у фронтальних (F3, F4) та потиличних (O1, O2) зонах, особливо в групах депресії. Це може свідчити про його регуляторний вплив на взаємодію кіркових і підкіркових структур.

У точках P3 і P4 депресія не мала значного впливу на СЦП у вивченому діапазоні. Крім того, спектральна щільність потужності була знижена кофеїном, що може бути пов'язано з відмінностями у локальному балансі збудження-гальмування.

Обмеження дослідження. В умовах воєнного стану в Україні одним з факторів, що вплинув на реалізацію дослідження стали регулярні відключення світла. Блекаути обмежували доступ до обчислювальних ресурсів, інтернету та лабораторного обладнання, що призвело до затримки обробки даних та аналізу результатів.

Перспективи подальших досліджень. Використання спектральної щільності потужності альфа-активності для більш глибокого розуміння нейрофізіологічних механізмів депресії та оптимізації її лікування. Також, дослідження різних доз кофеїну для визначення кореляції з нормалізацією альфа-активності кори головного мозку.

4. Висновки

Депресія впливає на різні частини мозку по-різному: СЦП в альфа діапазоні збільшуються у фронтальних і потиличних областях і знижуються у префронтальній корі.

При ХНС виявляється значне підвищення спектральної щільності потужності (СЦП) в альфа-діапазоні у фронтальних і потиличних ділянках. При контагенозній депресії підвищення СЦП менш виражено, порівняно з ХНС. Підвищення СЦП в альфа-діапазоні при депресії підтверджує гіпотезу про порушену регуляцію активності кори головного мозку, що є наслідком дисфункції нейромедіаторних систем.

Кофеїн значно зменшує СЦП у потиличній, фронтальній і тім'яній областях; що узгоджується з його роллю як стимулятора ЦНС. Однак його вплив на префронтальну кору менш помітний, що потребує додаткових досліджень.

Взаємодія кофеїну та депресії є статистично значущою, що свідчить про те, що кофеїн модулює нейронну активність в даних умовах. Причому кофеїн частково компенсує ефекти депресії яка виникла у результаті хронічного непередбачуваного стресу. У моделі контагенозної депресії кофеїн демонструє схожий ефект, проте відновлення показників ближче до контрольного рівня.

Конфлікт інтересів

Автори декларують, що у них немає конфлікту інтересів у зв'язку з цим дослідженням, фінансового,

особистого, авторського чи іншого, який міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в цій статті.

Фінансування

Дослідження проводилось без фінансової підтримки.

Доступність даних

Дані будуть надані за обґрунтованим запитом.

Використання засобів штучного інтелекту

Автори підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

Література

1. Depression.(2023). WHO Reports.
2. Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16 (12), 606–617. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>
3. Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53 (1), 545–574. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135148>
4. Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Rytälä, H., Suominen, K., Isometsä, E., Kähkönen, S. (2006). Composition of brain oscillations in ongoing EEG during major depression disorder. *Neuroscience Research*, 56 (2), 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.06.006>
5. Lechner, S., Northoff, G. (2024). Abnormal resting-state EEG phase dynamics distinguishes major depressive disorder and bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 359, 269–276. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.05.095>
6. Jaworska, N., Blier, P., Fusee, W., Knott, V. (2012). Alpha power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. *Journal of Psychiatric Research*, 46 (11), 1483–1491. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.003>
7. van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., van Putten, M. J. A. M., Arns, M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 16, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.006>
8. Nehlig, A. (2010). Is Caffeine a Cognitive Enhancer? *Journal of Alzheimer's Disease*, 20 (s1), S85–S94. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-091315>
9. Nehlig, A., Armspach, J.-P., Namer, I. J. (2010). SPECT assessment of brain activation induced by caffeine: no effect on areas involved in dependence. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12 (2), 255–263. <https://doi.org/10.31887/dcns.2010.12.2/anehlig>
10. Voiculescu, M., Segarceanu, A., Negutu, M., Ghita, I., Fulga, I., Coman, O. A. (2015). The effect of caffeine on cerebral asymmetry in rats. *Journal of Medicine and Life*, 8 (4), 476–482.
11. Quiquempoix, M., Drogou, C., Erblang, M., Van Beers, P., Guillard, M., Tardo-Dino, P.-E. et al. (2023). Relationship between Habitual Caffeine Consumption, Attentional Performance, and Individual Alpha Frequency during Total Sleep Deprivation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20 (6), 4971. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064971>
12. Monteiro, S., Roque, S., de SÃj-CalÃşada, D., Sousa, N., Correia-Neves, M., Cerqueira, J. J. (2015). An Efficient Chronic Unpredictable Stress Protocol to Induce Stress-Related Responses in C57BL/6 Mice. *Frontiers in Psychiatry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00006>
13. Zeldetz, V., Natanel, D., Boyko, M., Zlotnik, A., Shiyntum, H. N., Grinshpun, J. et al. (2018). A New Method for Inducing a Depression-Like Behavior in Rats. *Journal of Visualized Experiments*, 132. <https://doi.org/10.3791/57137>
14. Zhao, P., Wang, X., Wang, Q., Yan, R., Chattun, M. R., Yao, Z., Lu, Q. (2023). Altered fractional amplitude of low-frequency fluctuations in the superior temporal gyrus: a resting-state fMRI study in anxious depression. *BMC Psychiatry*, 23 (1). <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05364-w>
15. Harro, J. (2018). Animal models of depression: pros and cons. *Cell and Tissue Research*, 37 7(1), 5–20. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2973-0>
16. Ferre, S., Ciruela, F., Borycz, J., Solinas, M., Quarta, D., Antoniou, K. et al. (2008). Adenosine A1-A2A receptor heteromers: New targets for caffeine in the brain. *Frontiers in Bioscience*, 13, 2391–2399. <https://doi.org/10.2741/2852>
17. Rantamäki, T., & Yalcin, I. (2019). Depression and antidepressant action – from molecules to networks. *Cell and Tissue Research*, 377 (1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03042-6>
18. Ajjimaporn, A., Noppongsakit, P., Ramyarangsi, P., Siripornpanich, V., Chaunchaiyakul, R. (2022). A low- dose of caffeine suppresses EEG alpha power and improves working memory in healthy University males. *Physiology & Behavior*, 256, 113955. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113955>
19. Anas Sohail, A., Ortiz, F., Varghese, T., Fabara, S. P., Bath, A. S., Sandesara, D. P. et al. (2021). The Cognitive-Enhancing Outcomes of Caffeine and L-theanine: A Systematic Review. *Cureus*, 13 (12), e20828. <https://doi.org/10.7759/cureus.20828>

Received 04.02.2025

Received in revised form 27.02.2025

Accepted 11.03.2025

Published 10.04.2025

Валерія Вікторівна Мізін, аспірант, кафедри біохімії та фізіології, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Науки, 72, м. Дніпро, Україна, 49045

Олена Вікторівна Севериновська, доктор біологічних наук, професор, кафедра біохімії та фізіології, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Науки, 72, м. Дніпро, Україна, 49045

*Corresponding author: Valeriia Mizin, e-mail: valeriyamv@gmail.com