

УДК 615.213.015.2+557.146.1

ДИНАМІКА АГРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ ПРОТЯГОМ БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ ЯК МОЖЛИВЕ ВІДДЗЕРКАЛЕННЯ РЕАКТИВНОСТІ МОЗКУ

Топал М.М.

Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова; vastyanov@mail.ru

У статті описуються результати дослідження агресивно-оборонної поведінки (АОП) щурів протягом безсудомного періоду пікротоксін- і пілокарпін-індукованого хронічного судомного синдрому. Показано хвилеподібний характер зміни АОП у кіндлінгових щурів в динаміці інтеріктальному періоду в переважним опиоїд-залежним механізмом реалізації ефектів. Виразність АОП у щурів з пілокарпиновими судомами наростала протягом усього безсудомного періоду і була опосередкована збудливим механізмом мозку. Автори роблять висновок про активацію мигдалини протягом безсудомного періоду при хронічному судомному синдромі допомогою його опіат- і глутаматергічних «входів».

Ключові слова: хронічний судомний синдром, безсудомні періоди, реактивність мозку, опіатні механізми, система збуджуючих амінокислот

Вступ

Розвиток хронічного судомного синдрому супроводжується зміною реактивності (збудливості) мозку, що загалом детермінує не лише судомні прояви та розвиток та поступову прогресію судомних реакцій до судомного нападу, а також зміну чутливості мозку щодо впливу конвульсантів, результатом чого є зміна поведінки [1-3]. За умов хронічного судомного синдрому важливо з'ясувати механізми розвитку надмірної судомної активності, що є проявом активації епілептичної системи мозку [4]. З іншого боку, активація антиепілептичної системи мозку спричиняє розвиток окремих поведінкових зрушень, маніфестація яких часто є єдиним проявом судомного синдрому [5, 6].

Показано, що збудливість мозку та, відповідно, вираженість поведінкових зрушень є різною протягом іктального (судомного) та інтеріктального (безсудомного) періодів за умов хронічного судомного синдрому [3, 4, 6]. Дослідження окремих типів поведінки при цьому дозволяє з'ясувати функціональний стан окремих утворень мозку, які відповідальні за певний тип поведінки, та ймовірну

динаміку цієї поведінки протягом усього безсудомного періоду.

Мета роботи — вивчення динаміки агресивної поведінки щурів протягом безсудомного періоду хронічного судомного синдрому, індукованого введенням пікротоксину та пілокарпину.

Матеріал та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах самцях лінії Вістар масою від 180 до 230 г. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням загальноприйнятих вимог по проведенню лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Виділяли наступні групи щурів. 1 група – контрольні тварини ($n = 10$), яким в/очер вводили фізіологічний розчин натрію хлориду. 2 група – кіндлінгові щури ($n = 12$), в яких кіндлінг відтворювали щоденними із в/очер введеннями пікротоксину (ПКТ; "Sigma-Aldrich", Німеччина; з порошку готували 0,5 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 0,9-1,1 мг/кг. 3 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n = 6$), яким в/очер вводили блокатор опіоїдних рецепторів налоксон ("Dupont", США) до-

зою 1,0 мг/кг. 4 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n = 6$), яким в/очер вводили блокатор М-холінергічних рецепторів атропін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина) дозою 1,0 мг/кг. 5 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n = 6$), яким в/очер вводили блокатор бета₂-адренергічних рецепторів йохимбін (“Primaforce”, США) дозою 1,0 мг/кг. 6 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n = 6$), яким в/очер вводили блокатор D₂-дофамінергічних рецепторів галоперидол (“Gedeon Richter”, Угорщина) дозою 1,0 мг/кг. 7 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n = 6$), яким в/очер вводили блокатор збуджуючих амінокислот МК-801 (“Sigma-Aldrich”, Німеччина) дозою 0,2 мг/кг. 8 група – щури ($n = 12$) із в/очер введенням пілокарпіну гідрохлориду (ПЛК; “Sigma-Aldrich”, Німеччина; з порошку готували 20 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 280 мг/кг. 9 група – щури ($n = 6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/очер вводили налоксон дозою 1,0 мг/кг. 10 група – щури ($n = 6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/очер вводили атропін дозою 1,0 мг/кг. 11 група – щури ($n = 6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/очер вводили йохимбін дозою 1,0 мг/кг. 12 група – щури ($n = 6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/очер вводили галоперидол дозою 1,0 мг/кг. 13 група – щури ($n = 6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/очер вводили МК-801 дозою 0,2 мг/кг.

Для зменшення летальності щурам 8-13-ї груп через 30-45 хв з моменту введення пілокарпіну в/очер вводили діазепам («Gedeon Richter», Угорщина) дозою 10 мг/кг.

За зміною поведінки щурів 2-7-ї груп спостерігали протягом безсудомного періоду, який становив т.з. період «посткіндлінгу», а саме, протягом 14 діб після останньої 24-ї ін'єкції ПКТ [7]. Тестування поведінки проводили 3 рази: безпосередньо по закінченні відтворення кіндлінгу – через добу після останнього введення ПКТ, в середині та наприкінці безсудомного періоду – відповідно,

через 7 та 12 діб після останнього введення ПКТ. Щурів 8-13-ї груп спостерігали протягом інтеріктального періоду, тривалість якого дорівнювала в середньому 100 ± 10 хв. та який розвивався після стадії гострих ПЛК судом та епілептичного статусу. В них виділяли період безпосередньо після припинення гострих судом – через 30 хв. після введення ПЛК, в середині та наприкінці безсудомного періоду – відповідно, через 60 та 100 хв. після введення ПЛК.

Протягом безсудомного періоду в щурів досліджували вираженість агресивно-захисної поведінки (АЗП) згідно методики, запропонованої [8]: 0 балів — при спробі взяття в руку, а також при захопленні рукою тварина не робить опору; 1 бал — при спробі взяття в руку щур ухиляється, тікає, однак, при захопленні рукою не пручається; 2 бали — при спробі взяття в руку тварина тікає, при захопленні пручається, намагається вирватися; 3 бали — побачивши руки експериментатора тварина приймає оборонну позу — піднімається на задні лапи і відбивається передніми; 4 бали — при спробі взяття в руку щур приймає захисну позу, при взятті в руку виривається і кусається. Враховували середню виразність агресивно-захисних реакцій, а також число щурів з активно-захисними реакціями.

Отримані результати обробляли статистично з використанням параметричного критерію одноваріантної АНОВИ, який у разі підтвердження вірогідності супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Кулза. В якості мінімального критерію вірогідності обирали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При спробі узяття в руку щурів контрольної групи у 7 тварин не відзначалося вираженого опору. У 3 тварин у відповідь на спробу узяття в руку розвивалися захисні реакції у вигляді відхилення від руки. Показник вираженості АЗП у щурів контрольної групи склав $0,7 \pm 0,1$ балів. Кіндлінгові щури відразу після його

формування поводитися агресивно, намагаючись вирватися та вкусити долоню експериментатора. Середня вираженість АЗП за таких умов дорівнювала $3,6 \pm 0,4$ бали, що суттєво (в 5,1 рази; $p < 0,001$) перевищувало відповідні контрольні показники. Величина досліджуваного показника була значно менше в кіндлінгових щурів, яким ввели налоксон ($1,4 \pm 0,2$ бали; $p < 0,01$) та галоперидол ($2,1 \pm 0,3$ бали; $p < 0,05$), та не змінювалася в щурів інших дослідних груп ($p > 0,05$).

Середня вираженість АЗП в щурів по закінченню ПЛК-індукованих судом дорівнювала $0,22 \pm 0,02$ бали, що мало суттєві розбіжності з таким показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0,01$). За таких умов величина досліджуваного показника була співставимою в усіх дослідних групах.

Посередині безсудомного періоду кіндлінгові щури демонстрували переважно намагання утекти від долоні дослідника, яка наближалася до них: показники АЗП дорівнювали в середньому $1,8 \pm 0,2$ бали, що залишалось більше, ніж у щурів в контролі (в 2,3 рази; $p < 0,01$), проте, виявилось суттєво менше, ніж у кіндлінгових щурів по закінченні формування ПКТ кіндлінга (в 2 рази; $p < 0,05$). Величина досліджуваного показника за таких умов була менше лише в разі введення галоперидолу та МК-801 (в обох випадках $p < 0,05$) порівняно з відповідними даними в кіндлінгових щурів без введення препаратів.

Середня вираженість АЗП посередині безсудомного інтервалу у щурів із ПЛК-спричиненими судомами за умов введення окремих блокаторів нейромедіаторних систем не розрізнялася суттєво з такою поведінкою щурів через 30 хв після закінчення ПЛК-індукованих судом.

Наприкінці безсудомного періоду всі кіндлінгові щури намагалися вкусити долоню експериментатора та вирватися при захопленні, тобто вираженість АЗП дорівнювала 4 бали, що в 5 разів перевищувало аналогічний показник в конт-

рольних спостереженнях ($p < 0,001$). Середня вираженість АЗП була меншою (на 31 %) лише в разі введення налоксону ($p < 0,05$), в решті груп цей показник не змінювався ($p > 0,05$).

Через 100 хв. після введення ПЛК щури при захопленні виривалися, намагалися втекти та стали відбиватися передніми лапами, середній показник АЗП становив $3,2 \pm 0,3$ бали, що виявилось більше, ніж у щурів в контролі (3,5 разів; $p < 0,001$). Величина досліджуваного показника була менше лише в разі введення МК-801 ($1,9 \pm 0,2$ бали; $p < 0,05$), а в решті груп цей показник не змінювався.

Отже, у щурів в динаміці безсудомного періоду за умов застосованих моделей хронічного судомного синдрому відбуваються виражені зміни АЗП, які проявлялися зміною вираженості агресивних та захисних реакцій у тварин. Визначений характер АЗП у кіндлінгових щурів в динаміці безсудомного періоду спочатку виявив її значну вираженість. Потім вираженість АЗП зменшувалася, потім знову наростала. Аналогічні зміни поведінки у щурів із ПЛК-провокованими судомами мали прогресивну динаміку протягом усього безсудомного періоду, набуваючи максимальної вираженості в його кінці, перед розвитком спонтанних судомних проявів.

Аналізуючи отримані нейропатохімічні дані, слід визначити, що АЗП у кіндлінгових щурів на момент формування кіндлінгу та в кінці посткіндлінгового періоду детермінується переважно опіоїдними механізмами, а посередині його – системою збуджуючих амінокислот. Це узгоджується з нашими даними про опіоїдні механізми позно-тонічної поведінки кіндлінгових щурів протягом інтеріктального періоду [9].

У щурів із ПЛК-спричиненим хронічним судомним синдромом лише наприкінці безсудомного періоду провідною в аспекті нормалізації АЗП виявилася блокада NMDA-рецепторів введен-

ням МК-801.

Таким чином, наприкінці безсудомного періоду, який передує розвиткові спонтанних судом, агресивно-захисна поведінка, яка детермінується активністю мигдалика – утворенням мозку з вираженими про судомними властивостями, — характеризується активацією опіоїдної системи у кіндлінгових щурів, а у щурів із ПЛК-спричиненими судомами максимальної активності набуває система збуджуючих амінокислот. Інакше кажучи, протягом безсудомного інтервалу при хронічному судомному синдромі реактивність мозку проявляється активацією мигдалика шляхом його опіатергічних та глутаматергічних «входів», що висвітлює резерв компенсаторних механізмів, активація яких може спричинити протисудомний вплив.

Висновки

1. Характер АЗП у кіндлінгових щурів мав хвилеподібний характер (активація '1 пригнічення '1 активація АЗП) з переважним опіоїд-залежним механізмом реалізації ефектів.
2. Вираженість АЗП у щурів із ПЛК-спричиненим хронічним судомним синдромом наростала в динаміці безсудомного періоду та була опосередкована системою збуджуючих амінокислот.
3. Протягом безсудомного інтервалу при хронічному судомному синдромі реактивність мозку проявляється активацією мигдалика шляхом його опіатергічних та глутаматергічних «входів», що висвітлює резерв компенсаторних механізмів, активація яких може спричинити протисудомний вплив.

Литература

1. Дизрегуляционная патология нервной системы ; под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство, 2009. — 512 с.
2. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. — М. : ООО Медицинское ин-

формационное агентство, 2002. — 415 с.

3. Шандра А. А. Киндлинг как модель формирования нарушений поведения / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиол. наук. — 1990. — Т. 21, № 4. — С. 50-68.
4. Shandra A. A. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / Ed. by Feng Ru Tang/. – Singapore : Research Signpost, 2009. – P. 99-120.
5. Антиэпилептическая система / Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Годлевский Л. С., Мазарати А. М. / Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 53-77.
6. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность/ Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.
7. Shandra A. A. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model / Shandra A. A., Mazarati A. M., Godlevsky L. S., Vastyanov R. S. // Epilepsia. — 1996. — Vol. 37, N 3. — P. 269 — 274.
8. The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lidocaine seizures / Post R.M., Squillace K.M., Pert A., Sass W. // Psychopharmacology (Berl). -1981. - Vol.72, N 2. -P.189-196.
9. Карпов Л. М. Дослідження механізмів реактивності мозку щурів протягом безсудомного періоду пікротоксин- та пілокарпін-індукованих судом / Л. М. Карпов, М. М. Топал // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 2 (24). – С. 18-23.

References

1. Dysregulative pathology of nervous system / Ye. I. Gusev, G. N. Kryzhanovsky Eds./. — М. : ООО «Medical Informative Agency, 2009. — 512 p.
2. Zenkov L.R. Clinical epileptology (with elements of neurophysiology). — М. : ООО «Medical Informative Agency, 2002. — 415 p.
3. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Mazarati A.M. 1990, "Kindling as model of behaviour disturbances formation", Adv. Physiol. Sci., Vol. 21, No 4, pp. 50-68 (In Russian).

4. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / Ed. by Feng Ru Tang/. – Singapore : Research Signpost, 2009. – pp. 99-120.
5. Kryzhanovsky G.N, Shandra A.A., Godlevsky L.S., Mazarati A.M. 1992, "Antiepileptic system", Adv. Physiol. Sci., Vol. 23, No 3, pp. 53-77 (In Russian).
6. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I. Kindling and epileptic system. – Odessa : Astroprint, 1999. – 191 p (In Russian).
7. Shandra A.A., Mazarati A.M., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. 1996, "Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model", Epilepsia, Vol. 37, No 3, pp. 269 – 274.
8. Post R.M., Squillace K.M., Pert A., Sass W. 1981, "The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lidocaine seizures", Psychopharmacology (Berl), Vol.72, No 2, pp. 189-196.
9. Karpov L.M., Topal M.M. 2014, "Brain reactivity investigation throughout the interseizure period of picrotoxin- and pilocarpine-induced convulsions", Adv. Biol. Med., No 2 (24), pp. 18-23.

Резюме

ДИНАМИКА АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕССУДОРОЖНОГО ПЕРИОДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ КАК ВОЗМОЖНОЕ ОТОБРАЖЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ МОЗГА

Топал М.М.

Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова

В статье описываются результаты исследования агрессивно-оборонительного поведения (АОП) крыс в течение бессудорожного периода пикротоксин- и пилокарпин-индуцированного хронического судорожного синдрома. Показано волнообразный характер изменения АОП у киндлинговых крыс в динамике интериктального периода в преимущественным опиоид-зависимым механизмом реализации эффектов. Выраженность

АОП у крыс с пилокарпиновыми судорогами нарастали в течение всего бессудорожного периода и была опосредована возбуждающим механизмами мозга. Авторы делают вывод об активации миндалины в течение бессудорожного периода при хроническом судорожном синдроме посредством его опиат- и глутаматергических «входов».

Ключевые слова: *хронический судорожный синдром, бессудорожный период, реактивность мозга, опиатные механизмы, система возбуждающих аминокислот*

Summary

AGGRESSIVE BEHAVIOUR DYNAMIC THROUGHOUT THE CHRONIC CONVULSIVE SYNDROME INTERICTAL PERIOD REFLECTS BRAIN REACTIVITY

Topal M.M.

Odessa I.I. Mechnikov National University

Article deals with the results of the aggressive-defensive behaviour (ADB) investigation in rats during the picrotoxin- and pilocarpine-induced chronic convulsive syndrome. The wave-like character of ADB changes in kindled rats was shown throughout the interictal period with the prevalence of opiate mechanism. ADB expression in rats with pilocarpine-induced seizures increased throughout the whole interictal period and it was mediated by excitatory neurotransmission. Authors concluded about amygdala activation throughout the interictal period in conditions of chronic convulsive syndrome by means of its opiate- and glutamatergic "inputs".

Key words: *chronic convulsive syndrome, interictal period, brain reactivity, opiate mechanisms, the system of excitatory aminoacids*

Впервые поступила в редакцию 20.05.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования