

## ПОРУШЕННЯ ЇЖОДОБУВНОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ В УМОВАХ ТРИВАЛОГО ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ

Надійшла 27.05.14

Досліджували порушення умовнорефлекторної їждобувної активності щурів у стані довготривалого кіндлінгу, індукованого 120 введеннями пентилентетразолу (ПТЗ); при цьому фармакологічно модулювали активність норадрен(НА)- та серотонін(СТ)-ергічної нейромедіаторних систем введеннями людіомілу,  $\alpha$ -метилпаратирозину, L-триптофану або парахлорфенілаланіну. Реалізацію харчодобувного умовного рефлексу визначали в тесті з використанням радіального лабіринту (РЛ) на 30-й, 60-й та 90-й добі ПТЗ-кіндлінгу в умовах попередніх активації або пригнічення активності моноамінергічних систем у відповідних групах. У динаміці ПТЗ-кіндлінгу спостерігалось прогресування когнітивних дисфункцій: кількість спроб знайти їжу в РЛ на порядок і більше перевищувала аналогічний показник у контролі. Подібні ефекти, але значно меншої (приблизно вдвічі) інтенсивності були відзначені у „кіндлінгових” щурів із активацією НА- та СТ-ергічної систем. Таким чином, стан згаданих церебральних систем має важливе значення для розвитку когнітивних дисфункцій в умовах довготривалого ПТЗ-кіндлінгу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** кіндлінг, пентилентетразол (ПТЗ), умовний рефлекс, когнітивні дисфункції, норадрен- та серотонінергічна нейромедіаторні системи.

### ВСТУП

Кіндлінгові судоми у тварин супроводжуються розвитком помітних порушень емоційної поведінки [1, 2], моторної активності та когнітивних функцій. Протягом інтеріктального періоду поведінкові феномени стереотипного, захисного та інших типів зазнають модифікацій [3, 4]. Механізми розвитку таких розладів досліджені недостатньо.

Розвиток тривалого пентилентетразолового (ПТЗ) кіндлінгу, окрім виражених проявів судомної активності [5], супроводжується порушеннями поведінки з переважанням депресивної складової [5, 6]. В умовах тривалого електростимуляційного кіндлінгу, індукованого з використанням 90–100 сеансів електричних стимуляцій мигдалеподібного комплексу, у щурів також відмічалися зміни емоційної поведінки з формуванням депресивного стану [7]. Зважаючи на це, ми провели дослідження, спрямоване на з'ясування особ-

ливостей умовнорефлекторної активності (УРА) при довготривалому ПТЗ-кіндлінгу, а також нейропатологічних механізмів таких когнітивних дисфункцій.

Провідною теорією патогенезу депресії – основного емоційного феномену у моделі тривалого ПТЗ-кіндлінгу – є моноамінергічна [8]. Ми вивчали порушення УРА на моделі довготривалого ПТЗ-кіндлінгу в умовах модуляції активності норадрен(НА)- та серотонін(СТ)-ергічної нейромедіаторних систем.

### МЕТОДИКА

Досліди були проведені на щурах-самцях ліній Вістар в умовах хронічного експерименту.

Для інтенсифікації активності НА-ергічної центральної системи використовували введення людіомілу (ЛД; „Novartis Pharma AG”, Швейцарія) в дозі 20 мг/кг протягом 14 діб, для пригнічення даної системи – ін'єкції  $\alpha$ -метилпаратирозину (МПТ; „Sigma”, США) в дозі 80 мг/кг протягом трьох діб [9]. Активацію та пригнічення активності

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет МОЗ України (Україна).  
Ел. пошта: doktor.odessa2013@gmail.com (О. О. Прищепка).

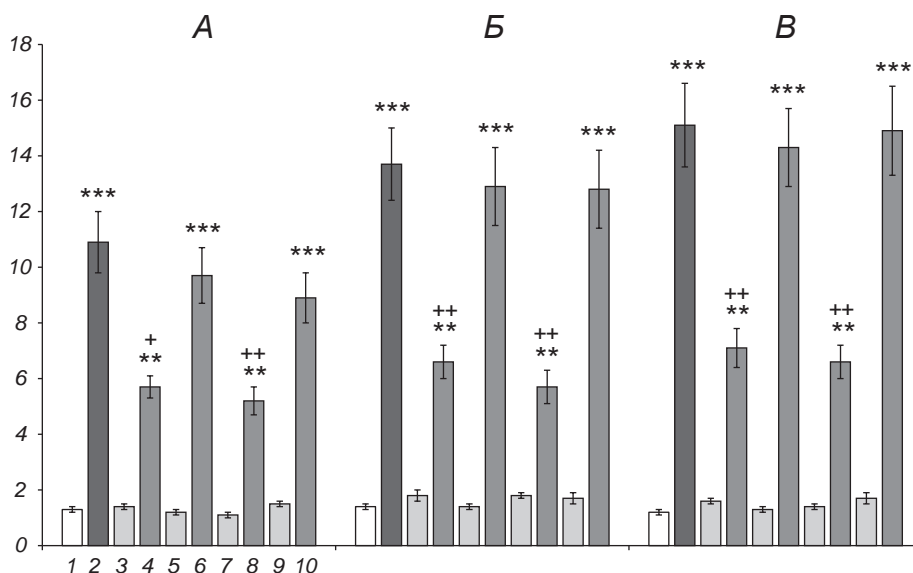
СТ-ергічної системи забезпечували відповідно ін'єкціями L-триптофану (L-T; Гродненський завод мед. препаратів, Беларусь) у дозі 100 мг/кг протягом 14 діб [10] та парахлорфенілананіну (ПХФА; „Sigma”, США) в дозі 300 мг/кг протягом трьох діб [11]. Усі вказані агенти вводили внутрішньоочеревино. Після модуляції функціонального стану НА- та СТ-ергічної систем відтворювали стан ПТЗ-індукованого кіндлінгу [5]. Кількість уведень ПТЗ (30–35 мг/кг) не перевищувала 120.

Експериментальні групи були наступними: 1 – контроль (інтактні щури); 2 – „кіндлінгові” щури; 3 – ЛД + контроль; 4 – ЛД + кіндлінг; 5 – МПТ + контроль; 6 – МПТ + кіндлінг; 7 – L-T + контроль; 8 – L-T + кіндлінг; 9 – ПХФА + контроль; 10 – ПХФА + кіндлінг. В експериментальних групах було по 12 щурів, за виключенням контрольної (дев'ять тварин).

Особливості формування харчодобувного умовного рефлексу (УР) вивчали у щурів, застосовуючи восьмипроменевиї радіальний лабіринт (РЛ) згідно з відомою методикою [12]. Для створення високої харчової мотивації щурів піддавали харчовій депривації, доводячи масу тіла тварин до 85 % ви-

хідної за допомогою обмеження отримання їжі з вільним доступом до води. Упродовж тренування щури, використовуючи зовнішні візуальні орієнтири, привчалися знаходити їжу в харчовій годівниці, розташованій у кінці одного з «рукавів». Реєстрували послідовність відвіданих променів лабіринту, кількість заходжень до променів до моменту входження щура до „вірного” рукава-відгалуження, в годівниці якого знаходилися харчові кульки, а також термін його знаходження в цьому відгалуженні. Упродовж одного дослідного дня тварині давали можливість здійснити 12 намагань знайти їжу в «рукаві» РЛ, після чого її вилучали з приладу. Дослідження припиняли в разі, якщо щур робив шість послідовних вдалих спроб та знаходив їжу або якщо щур упродовж 10 хв їжу не знаходив. Досліди проводили через 24 год після введення ПТЗ (у дослідних групах) або фізіологічного розчину (в групі контролю).

Отримані дані обробляли статистично із застосуванням одноваріантного тесту ANOVA, який у разі відповідності супроводжувався пост-хок-тестом Ньюмана – Кеулса. Як критерій вірогідності міжгрупових різниць брали до уваги  $P < 0.05$ .



Діаграми середньої кількості спроб щурів знайти харчову винагороду в радіальному лабіринті на 30-й, 60-й і 90-й день експерименту (A–B відповідно).

1–10 – групи тварин: 1 – контроль; 2 – щури в стані кіндлінгу; 3–10 – те ж саме, але в умовах модуляції активності амінергічних систем (3 і 4 – контроль і кіндлінг + людіоміл, 5 і 6 – те ж саме +  $\alpha$ -метилпаратирозин, 7 і 8 – те ж саме + L-триптофан, 9 і 10 – те ж саме + парахлорфенілананін). Показані середні значення  $\pm$  похибка середнього. Двома і трьома зірочками позначені випадки вірогідних відмінностей від контролю (групи 1) із  $P < 0.01$  і  $0.001$  відповідно, одним і двома хрестиками – те ж саме при порівнянні груп кіндлінгу і контролю в умовах модуляції активності амінергічних систем.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Щури контрольних груп звичайно знаходили їжу в РЛ із першої або (максимум) другої спроби. Сформований УР зберігався протягом усього терміну досліджу. У „кіндлінгових” щурів (група 2) через 30 діб із початку введення ПТЗ кількість спроб знайти їжу складала  $10.9 \pm 1.1$ , тобто в середньому у 8.4 рази перевищувала аналогічний показник у щурів контрольної групи ( $P < 0.001$ ). У межах того ж самого інтервалу часу досліджувані показники в щурів з активацією НА- та СТ-ергічної центральної систем (групи 4 та 8 відповідно) дорівнювали  $5.7 \pm 0.4$  та  $5.2 \pm 0.5$ , тобто перевищення складало 4.4 та 4.0 рази відповідно. Це вірогідно відрізнялося від аналогічних індексів у інтактних ( $P < 0.01$ ) та „кіндлінгових” щурів групи 2 ( $P < 0.05$ ). Кількість спроб знайти їжу в годівницях РЛ у щурів решти груп звичайно не виявляла істотних відмінностей від показників у інтактних тварин та „кіндлінгових” щурів групи 2 ( $P > 0.05$ ).

На 60-й добі досліджу „кіндлінговим” щурам групи 2 для пошуків їжі були потрібні в середньому  $13.7 \pm 1.3$ , а на 90-й добі –  $15.1 \pm 1.5$  намагання, тобто ці показники на порядок і більше перевищували відповідні показники в контролі ( $P < 0.001$ ; див. рисунок). У межах даного часового відрізка досліджувані показники у щурів з активацією НА- та СТ-ергічної систем становили  $6.6 \pm 0.6$  та  $5.7 \pm 0.6$  відповідно. Ці значення істотно перевищували показники в інтактних щурів ( $P < 0.01$ ), проте складало всього 48 та 42 % відповідних показників у „кіндлінгових” щурів групи 2 ( $P < 0.01$ ).

Практично паралельні міжгрупові відмінності спостерігалися на 90-ту добу досліджу.

Отримані дані свідчать про виражені порушення УРА у щурів, що перебували в стані тривалого ПТЗ-індукованого кіндлінгу. При цьому в динаміці ПТЗ-кіндлінгу спостерігалося прогресуюче погіршення когнітивних функцій. Очевидні порушення харчодобувної УРА, але значно меншої інтенсивності були зареєстровані в групах щурів з активацією НА- та СТ-ергічної систем. Ці факти певною мірою узгоджуються з існуючими уявленнями щодо істотної ролі моноамінергічних центральної систем у механізмах формування пам'яті та навчання. Заслужує на увагу той факт, що фармакологічне пригнічення НА- та СТ-ергічних систем не призводило до драматичних змін у характеристиках УРА в

умовах наших експериментів. Інтерпретація таких спостережень, мабуть, потребує спеціальних досліджень.

Таким чином, розвиток тривалого ПТЗ-індукованого кіндлінгу пов'язаний з різким погіршенням формування та реалізації харчодобувної УР. Важливу роль у механізмах розвитку таких когнітивних та моторних порушень відіграє стан НА- та СТ-ергічної центральної систем, причому стан останньої – в дещо більшій мірі.

Досліди були проведені відповідно до вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій стосовно використання лабораторних тварин в експериментах, а також вимог Комісії з біоетики Одеського національного медичного університету.

Автори даної роботи – О. О. Прищеп, О. А. Шандра та Р. С. Вастьянов – підтверджують, що в них немає конфлікту інтересів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов, *Киндлинг и эпилептическая активность*, АстроПринт, Одесса (1999).
2. R. Sankar and A. Mazarati, "Neurobiology of depression as a comorbidity of epilepsy," in: *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, et al. (eds.), Natl. Center Biotechnol. Inform., Bethesda (2012), pp. 207-233.
3. R. Adamec, "Introduction to the special issue on kindling and behavior," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **24**, No. 7, 687-689 (2000).
4. B. Vazquez and O. Devinsky, "Epilepsy and anxiety," *Epilepsy Behav.*, **4**, Suppl., 20-25 (2003).
5. О. О. Прищеп, "Характеристика судом у щурів при відтворенні довготривалого пентилентетразолового кіндлінгу", в кн.: *Тези доповідей VII Південноукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів" (Одеса, 11 квітня 2012 р.)*, Вид-во ОНМедУ, Одеса (2012), с. 132-133.
6. О. О. Прищеп, "Зміна емоціональної поведінки в щурів за умов довготривалого пентилентетразол-індукованого кіндлінгу", в кн.: *Тези доповідей науково-практичної конференції "Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини" (Одеса, 14-15 березня 2013 р.)*, Вид-во ОНМедУ, Одеса (2013), с. 56-57.
7. L. E. Kalynchuk, "Long-term amygdala kindling in rats as a model for the study of interictal emotionality in temporal lobe epilepsy," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **24**, No. 7, 691-704 (2000).
8. М. Г. Узбеков, "Нейрохимические аспекты взаимодействия моноаминергических и гормональной систем в патогенезе тревожной депрессии", *Социал. клин. психиатрия*, **15**, вып. 2, 108-110 (2005).
9. P. U. Braas, D. M. Jackson, and P. Gregory, "Alpha-methyl-p-tyrosine inhibition of a conditioned avoidance response: reversal by dopamine applied to the nucleus accumbens,"

- Psychopharmacology*, 77, No. 2, 159-162 (1982).
10. И. А. Лапин, “Серотониновый механизм действия антидепрессантов: позитивный или/и негативный?”, в кн.: *Антидепрессанты и ноотропы*, Наука, Ленинград (1982), с. 88-101.
11. А. В. Вальдман, Ю. А. Александровский, *Психотерапия невротических расстройств (экспериментально-теоретический и клинико-фармакологический анализ)*, Медицина, Москва (1987).
12. Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высш. шк., Москва (1991).