

ВПЛИВ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ МОЗОЧКА ТА ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ НА АГРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ ЩУРІВ, ПІДДАНИХ КІНДЛІНГУ

Надійшла 27.05.14

У щурів із коразоліндукованим кіндлінг-синдромом у тесті з визначенням умов виникнення бійок на електрифікованій підлозі поріг ініціації агресивних реакцій був нижчим у середньому на 41.5 % порівняно з відповідним показником в інтактних тварин. Комбінація електричного подразнення (ЕП) палеоцеребелярної кори (V–VII частки; 100 с⁻¹, усього 10 сеансів ЕП) та введення леветирацетаму (40.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно), які самі по собі істотно не впливали на агресивну поведінку „кіндлінгових” щурів, призводила до підвищення порога виникнення бійок у середньому на 28.8 % ($P < 0.05$) порівняно з вихідним значенням у тестованих щурів, тобто до зниження рівня агресивності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хімічний кіндлінг, агресивна поведінка, електричне подразнення (ЕП) мозочка, леветирацетам.

ВСТУП

Агресивна поведінка тварин посилюється в умовах формування кіндлінгу – моделі епілептичного синдрому [1, 2]. Це, зокрема, виявляється в зниженні порога виникнення бійок між тваринами в умовах тестування їх пари в камері, обладнаній електрифікованою підлогою [2]. Транскраніальна магнітна стимуляція мозку здатна зменшувати агресивність у поведінці, що може бути пов'язано з активацією структур антиепілептичної системи [2, 3].

У нашій роботі ми вивчали вплив електричного подразнення (ЕП) старої кори мозочка на прояви агресивної поведінки інтактних щурів та щурів із фармакологічним кіндлінгом. Крім того, досліджували показники агресивної поведінки в умовах сумісного застосування ЕП та введення леветирацетаму. Дія останнього відрізняється від такої інших антиепілептичних препаратів (зокрема, відсутністю пригнічення когнітивних функцій); спектр застосування даного агента при різних формах захворювання є досить широким [4].

МЕТОДИКА

Під нембуталовим наркозом (40.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) шурам-самцям лінії Вістар (маса

тіла 170–240 г) імплантували біполярні ніхромові електроди (міжелектродна відстань 0.25–0.3 мм) у частки V–VII палеоцеребелярної кори, фіксуючи їх до поверхні черепа за допомогою пластмаси типу «Норакрил». Поведінку щурів спостерігали починаючи із сьомої–10-ї доби з моменту імплантації.

Кіндлінг у щурів формували згідно з описаною методикою [2], щоденно вводили коразол у підпороговій щодо виникнення судом дозі (25.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно). У дослідженнях використовували тих щурів, які протягом останніх трьох діб з уведеннями епілептогена демонстрували генералізовані судомні реакції. Щурам групи контролю за аналогічною схемою вводили фізіологічний розчин NaCl.

Агресивність тварин досліджували у щурів, яких уміщували парами в камеру 25 × 45 × 30 см із струмопровідною підлогою [2]. Через 10–15 с кінцівки тварин піддавали подразненням електричним струмом із початковою інтенсивністю 0.2 мА. Силу струму повільно збільшували до виникнення чітких ознак агресивної поведінки (початку бійок).

Для ЕП кори мозочка використовували прямокутні поштовхи струму 50–100 мкА з частотою 100 с⁻¹. Тривалість епізоду ЕП складала 2.5 с, перерва між епізодами – 2.5–3.5 хв. Леветирацетам («UCB Pharma», Бельгія) застосовували в дозах 40.0 або 80.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно, за 10 хв до початку ЕП. У групі контролю тваринам замість леветирацетаму вводили фізіологічний розчин та здій-

¹Одеський національний медичний університет МОЗ України (Україна).
Ел. пошта: godlevsky@odmu.edu.ua (Л. С. Годлевський).

снювали всі маніпуляції, пов'язані з ЕП, але без подразнення як такого.

По закінченні спостереження тварин піддавали етаназії та декапітували; локалізацію електродів у корі мозочка контролювали на фронтальних зрізах.

При статистичній обробці чисельних даних застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) та тест Ньюмена–Кеулса.

РЕЗУЛЬТАТИ

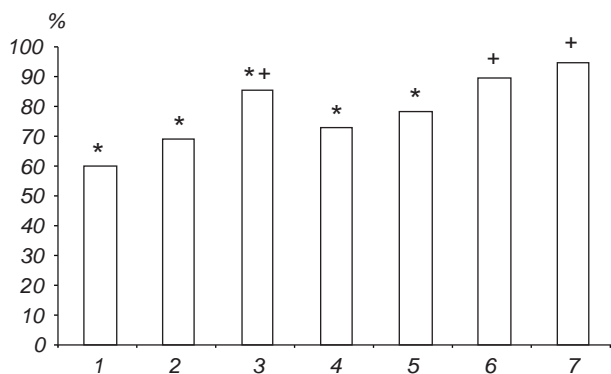
Поріг виникнення бійок при ноцицептивному подразненні кінцівок у контрольних хибнооперованих щурів складав у середньому 1.7 ± 0.2 мА. У разі проведення 20 сеансів ЕП палеоцеребелярної кори у щурів групи контролю поріг виникнення бійок ставав вищим на 5.7 % ($P > 0.05$). Значніше, але теж невірогідне зростання (на 11.4 %, $P > 0.05$) спостерігалось в умовах проведення 10 сеансів ЕП паралельно з використанням леветирацетаму (40.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно).

У щурів зі сформованим кіндлінгом поріг виникнення бійок на електрифікованій підлозі складав у середньому 1.0 ± 0.1 мА, тобто був істотно меншим порівняно з показником в інтактних щурів (на 41.5 %, $P < 0.05$) (див. рисунок, 1). Після 10 сеансів ЕП палеоцеребелярної кори досліджуваний показник збільшувався, але все ж залишався нижчим

порівняно з таким у групі інтактних (хибнооперованих) щурів на 32.8 % ($P < 0.05$) (2). Поріг виникнення бійок у „кіндлінгових” щурів після 20 ЕП палеоцеребелярної кори був меншим, ніж даний показник в інтактних щурів, на 16.4 % ($P < 0.05$), але перевищував поріг бійок у „кіндлінгових” щурів на 25.1 % ($P < 0.05$) (3).

У разі застосування леветирацетаму (40.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) досліджуваний показник залишався нижчим, ніж у групі контролю (інтактних щурів), на 28.9 % ($P < 0.05$), а при використанні вдвічі більшої дози – на 23.7 % ($P < 0.05$) (див. рисунок, 4, 5). У той же час певне зниження агресивності порівняно з таким у «кіндлінгових» щурів без використання даного агенту було очевидним.

На тлі комбінованого застосування 40.0 мг/кг леветирацетаму та ЕП палеоцеребелярної кори (10 сеансів) поріг виникнення бійок залишався меншим, ніж у групі контролю, на 12.7 % ($P > 0.05$), але при цьому він вірогідно (на 28.8 %, $P < 0.05$) перевищував відповідний показник у „кіндлінгових” щурів (визначення на максимумі формування кіндлінгового синдрому) (див. рисунок, 6). При застосуванні леветирацетаму в більшій дозі (80.0 мг/кг) та проведенні 10 сеансів ЕП кори мозочка поріг виникнення агресивних реакцій майже досягав контрольних значень у інтактних щурів (був меншим від такого у тварин згаданої групи лише на 7.6 %, $P > 0.05$), перевищуючи вихідне значення у „кіндлінгових” щурів на 33.9 % ($P < 0.05$) (7).



Поріг виникнення агресивної поведінки на електрифікованій підлозі в парах щурів; впливи електричного подразнення (ЕП) мозочка та застосування леветирацетаму.

По горизонталі: 1 – контроль (кіндлінгові хибнооперовані щури); 2 – 10, 3 – 20 сеансів ЕП кори мозочка; 4, 5 – застосування леветирацетаму (40 і 80.0 мг/кг відповідно); 6, 7 – 10 сеансів + застосування леветирацетаму (40.0 і 80.0 мг/кг відповідно); по вертикалі – відносна величина порога реакцій, % (за 100 % прийнята величина порога в інтактних щурів). * $P < 0.05$ щодо показника в групі інтактних щурів; + $P < 0.05$ щодо „кіндлінгових” щурів.

ОБГОВОРЕННЯ

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що застосування ЕП палеоцеребелярної кори у щурів, підданих процедурі кіндлінгу, призводить до певного пригнічення агресивної поведінки тварин, яка визначалась за величиною порога розвитку бійок у парах тварин на електрифікованій підлозі. Вказаний вплив ЕП палеоцеребелума посилюється під впливом леветирацетаму. Механізм реалізації подібного впливу палеоцеребелума може пояснюватися залученням структур мозочка у формування афективних розладів, порушень когнітивної функції та виникнення депресії [1, 5]. Атрофія старої кори мозочка людей сприяє посиленню агресивності пацієнтів, а також виникненню депресії [5]. У цьому контексті важливо зазначити, що підвищення щільності альфа-2-адренорецепторів у корі мозочка пацієнтів із хворобою Альцгеймера корелює з їх

підвищеною агресивністю [6].

У той же час посилення агресивної поведінки є одним із ускладнень, котрі спостерігаються в умовах використання леветирацетаму [4]. Необхідно підкреслити, що формування агресивної поведінки у „кіндлінгових” щурів пов’язане з активацією дофамінергічних механізмів мозку [7]. Можливо, саме завдяки тому, що ЕП мозочка, а також введення леветирацетаму активують катехоламінергічні механізми [1, 4], при сумісній дії цих факторів спостерігається посилення коригуючих ефектів щодо проявів агресивної поведінки.

Слід також зазначити, що в інтактних щурів як ЕП мозочка, так і застосування леветирацетаму не супроводжувалися драматичними змінами досліджуваних показників, у той час як у „кіндлінгових” щурів ефекти були значно більш виразними. Подібна підвищена чутливість до дії певних препаратів, а також ендогенних метаболітів є характерною для стану кіндлінгу і може бути пов’язана з ефектами функціональної деаферентації відповідних пулів нейронів на тлі підвищення тону гальмівних систем мозку в інтеріктальний період [1, 2].

Дослідження здійснювали відповідно до вимог GLP та комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

Автори даної роботи – Т. М. Муратова, В. В. Годован, Л. С. Годлевський та Є. В. Коболєв – підтверджують, що в них немає конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Л. С. Годлевский, Е. В. Коболєв, В. Ф. Мустьяца, Г. А. Дроздова, *Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома*, КГТ, Одесса (2010).
2. А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Бруснецов, *Киндлинг и эпилептическая активность*, Астропринт, Одесса (1999).
3. L. S. Godlevsky, E. V. Kobolev, E. L. J. M. van Luijtelaa, et al., “Influence of transcranial magnetic stimulation on spike-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy,” *Ind. J. Exp. Biol.*, **44**, No. 12, 949-954 (2006).
4. C. Helmstaedter, Y. Mihov, M. R. Toliat, et al., “Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam,” *Epilepsia*, **54**, No. 1, 36-44 (2013).
5. J. H. Kim, T. H. Kim, Y. C. Choi, et al., “Impulsive behavior and recurrent major depression associated with Dandy-Walker variant,” *Psychiat. Investig.*, **10**, 303-305 (2013).
6. A. Russo-Neustadt and C. W. Cotman, “Adrenergic receptors in Alzheimer’s disease brain: selective increases in the cerebella of aggressive patients,” *J. Neurosci.*, **17**, No. 14, 5573-5580 (1997).
7. A. Siegel and K. Schubert, “Neurotransmitters regulating feline aggressive behavior,” *Rev. Neurosci.*, **6**, No. 1, 47-61 (1995).