

© Прищеп О.О.

УДК: 616.853-08:615.213:616-092.9

Прищеп О.О.

Одеський національний медичний університет, кафедра фізіології (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65026)

## ВПЛИВ КОРТИКОСТЕРОНУ НА РОЗВИТОК ДОВГОТРИВАЛОГО ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГА

**Резюме.** Наведені дані власних досліджень, присвячених з'ясуванню патогенетичних механізмів хімічного кіндлінгу, індукованого 90 - 120 введеннями пентилентетразолу (ПТЗ). Розвиток довготривалого ПТЗ кіндлінгу характеризується формуванням у тварин генералізованих клоніко-тонічних судом з подальшою тонічною екстензією задніх кінцівок, збільшенням тривалості судомного нападу і скороченням латентного періоду перших судомних реакцій. Внаслідок екзогенного введення кортикостерону прискорюється формування кіндлінга, який індукується введенням конвульсанту щоденно або через добу, а також суттєво зростає маса лівої та правої надниркової залози. Показані просудомні ефекти кортикостерону, за думкою авторів, співпадають з даними стосовно прискорення формування електричного кіндлінга мигдалика під впливом кортикостерону і свідчать про те, що зростання концентрації глюкокортикоїдних гормонів, що відбувається при стресових та депресивних станах, може стати чинником, проваючим ініціацію судом.

**Ключові слова:** пентилентетразол, кіндлінг, кортикостерон, наднирникові залози, патогенетичні механізми, стрес, депресія.

### Вступ

Модель кіндлінга є адекватною експериментальною моделлю скроневої епілепсії в клініці, яка відображає основні клінічні симптоми та прояви захворювання [Крыжановский и др., 1988; Шандра и др., 1999; Shandra, Godlevsky, 2005]. За умов цієї моделі відбувається підвищення судомної готовності і активності, зниження судомного порога до дії конвульсантів, а також прогресивний розвиток генералізованих судом [Крыжановский и др., 1989; Шандра и др., 1999]. Показано, що в умовах моделі, окрім судомних змін, розвиваються стійкі порушення поведінки, які проявляються епізодами післясудомної депресії [Hesdorffer et al., 2000], післясудомної люті/агресії [Barry et al., 2001], порушенням моторної активності, когнітивних функцій, емоційного, стереотипного та інших типів поведінки [Jobe, 2003; Oxburry, 2004]. Аналогічні зміни поведінки показані за умов довготривалих електричних стимуляцій мигдалика [Kalynchuk, 2000], що ми використали для пояснення тотожності моделей довготривалого електричного кіндлінгу та довготривалого кіндлінгу, індукованого введеннями пентилентетразола (ПТЗ) [Прищеп, 2013].

Відомі випадки розладів поведінки у хворих на епілепсію з формуванням афективних станів [Barry et al., 2001; Jobe, 2003; Oxburry, 2004] та депресій, які корелюють з епізодами спонтанних судом [Miller et al., 2008]. Експериментальні кіндлінгові судоми також характеризуються розвитком післясудомної депресії, патофізіологічні механізми якої є досить складними та недостатньо дослідженими [Шандра и др., 1999]. Клініцисти вважають стрес та депресивні стани пацієнтів такими, що провокують розвиток судом та можуть бути взагалі чинниками ризику виникнення захворювання [Hesdorffer et al., 2000; Jobe, 2003]. Якщо погодитися з точкою зору про можливу ініціацію або прискорення епілептогенезу під впливом стресових та/або депресивних станів, слід звернути увагу на функціональну взаємодію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з основни-

ми утвореннями мозку, які мають низький поріг виникнення судом - мигдалик та гіпокамп. Іншим напрямком можуть бути дослідження впливу стрес-індукуючих кортикостероїдних гормонів на розвиток судом різного генезу. Мета роботи - дослідження впливу кортикостерону на розвиток довготривалого ПТЗ-індукованого кіндлінгу та морфологічні зміни основних стрес-реалізуючих органів - надниркових залоз.

### Матеріали та методи

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту. Щурів містили у стаціонарних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60% і температурою  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ . Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням основних нормативних і етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин.

Кіндлінг відтворювали за загальноприйнятою методикою [Шандра и др., 1999] шляхом щоденних в/очер введень ПТЗ (30 - 35 мг/кг). Здійснювали не більше 120 введень конвульсанту. Тваринам 1 групи ПТЗ вводили щоденно, щурам 2 групи за 30 хв. до щоденної ін'єкції ПТЗ підшкірно вводили кортикостерон (40 мг/кг). Тваринами контрольної групи за аналогічних умов вводили фізіологічний розчин. Додатково до цього виділяли групу щурів, яким кортикостерон вводили на тлі застосування фізіологічного розчину. Після введення ПТЗ протягом 10 хв. спостерігали за характером судомних реакцій, вираженість яких оцінювали візуально за шестибальною шкалою [Шандра и др., 1999].

Кожні 4 доби впродовж перших 24 діб досліду, а потім один раз на 10 діб з кожної групи видаляли по 4 щури, застосовуючи евтаназію передозуванням пентобарбіталу натрія, в яких видаляли та зважували надниркові залози.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0,05$ .

## Результати. Обговорення

Починаючи з 9-ї ін'єкції ПТЗ, всі щури демонстрували міоклонічні здригання м'язів тулубу та передніх кінцівок. Середня інтенсивність судомних реакцій за цих умов становила 1,50  $\pm$  0,18 балів. Після 15-го введення конвульсанта 55% щурів демонстрували клонічні скорочення м'язів тулубу, передніх і задніх кінцівок, що було еквівалентно середній інтенсивності судом 2,7  $\pm$  0,3 бали. Після 24-ї ін'єкції ПТЗ генералізовані припадки реєструвалися у всіх щурів. Середня інтенсивність судом на закінченні формування кіндлінгу становила 4,2  $\pm$  0,4 бали (табл. 1). У подальшому ПТЗ вводили з корекцією дози, намагаючись досягти розвитку максимально виражених судомних нападів та запобігаючи одночасно гибелі тварин. При цьому щури демонстрували генералізовані клоніко-тонічні напади, в тому числі й повторні, з падінням на бік, вегетативними розладами та тривалою післясудомною депресією. Інтенсивність судом в більшості щурів перевищувала 4 бали, при цьому тривале застосування конвульсанта змінювало характер судом - в щурів переважав тонічний компонент з тонічною екстензією задніх кінцівок, а також збільшувалася тривалість судомного нападу і скорочувався латентний період перших судомних реакцій (табл. 1).

Кіндлінг в щурів, яким завчасно вводили кортикостерон, розвивався скоріше, що проявлялося тим, що у відповідь на 15-е введення ПТЗ інтенсивність судом у 1,6 рази перевищувала відповідний показник в кіндлінгових щурів без введення кортикостерону ( $p < 0,01$ ). За таких умов латентний період перших судом (в 1,6 рази,  $p < 0,05$ ), а також їх тривалість (в 2,6 рази,  $p < 0,001$ ) суттєво відрізнялися від таких показників у кіндлінгових щурів без введення кортикостерону. Виявлені показники судомного синдрому залишалися вірогідними в щурів обох груп протягом 120 діб досліджу (табл. 1).

Маса лівої та правої наднирничкової залози в щурів до початку формування кіндлінгу дорівнювала, відповідно, 14,7 мг та 14,2 мг (рис. 1). В процесі формування кіндлінгу відбувалося поступове збільшення маси наднирничкових залоз, яке набуло вірогідності вже у відповідь на 12 введення епілептогену, коли маса лівої та правої наднирничкової залози кіндлінгових щурів була, відповідно, на 32% та на 31% більше таких показників до початку введення ПТЗ ( $p < 0,05$ ). На 18-й добі досліджу маса обох надниркових залоз була більше порівняно з відповідними висхідними даними в щурів (на 67% та на 71%,  $p < 0,01$ ), а також значно перевищувала відповідні показники у тварин, яким кортикостерон не вводили (на 48% та на 51%,  $p < 0,05$ ). Протягом досліджу маса надниркових залоз кіндлінгових тварин продовжувала зростати, сягаючи максимуму на 60-у добу (31,2  $\pm$  3,3 та 30,4  $\pm$  3,3 мг), що суттєво перевищувало відповідні висхідні показники та аналогічні в щурів без введення кортикостерону (в обох випадках  $p < 0,01$ ). Подібна тенденція зберігалася до

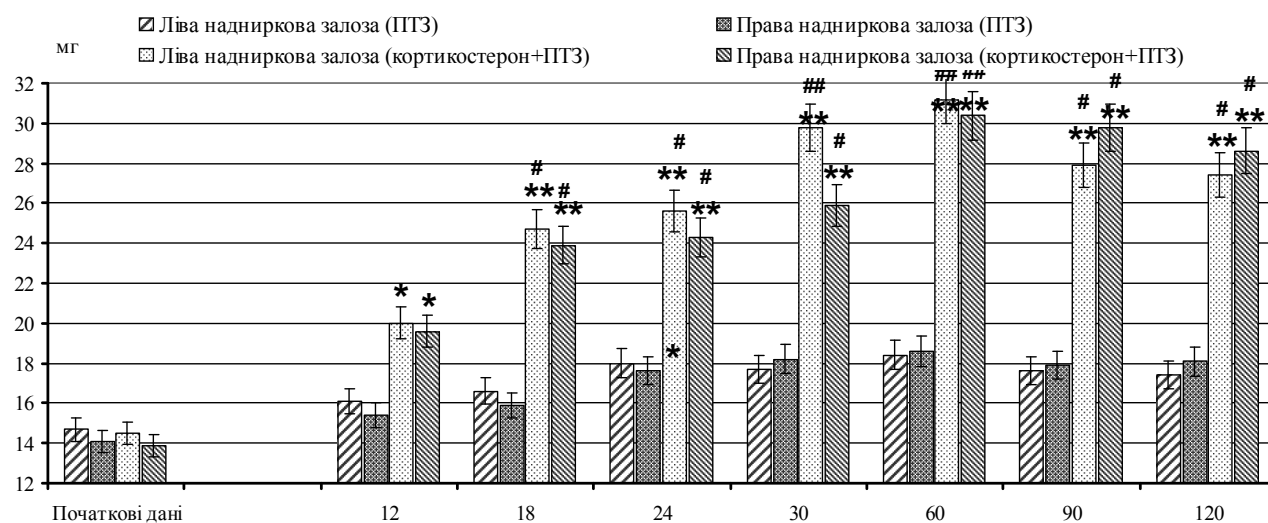
кінця досліджу (рис. 1).

Отримані дані показали, що введення кортикостерону спричиняє просудомний ефект та суттєво прискорює формування генералізованих судом у відповідь на 15 введення епілептогену. Додатково до цього, введення кортикостерону сприяло значному збільшенню маси надниркових залоз порівняно з висхідними значеннями в тих же самих тварин, а також при порівнянні з такими показниками у кіндлінгових щурів. Інтересно, що аналогічні зміни збудливості мозку та зміни маси стрес-регулюючих органів виявляються у стресованих тварин [McEven, Magarinos, 2001], що підтверджує припущення стосовно загальних механізмів прискорення епілептогенезу під впливом стресорних та депресивних чинників. Наші дані певним чином співвідносяться з результатами досліджень, в яких показано прискорення формування електрично-

**Таблиця 1.** Вплив кортикостерону на показники ПТЗ-індукованого довготривалого кіндлінгу.

Групи тварин	Досліджувані показники (M $\pm$ m)		
	Латентний період перших судом, хв.	Тривалість судом. сек.	Інтенсивність судом, бали
15-а доба досліджу			
1. Кіндлінгові щури	4,7 $\pm$ 0,7	2,3 $\pm$ 0,3	2,7 $\pm$ 0,3
2. Кіндлінг + кортикостерон	2,9 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>	5,9 $\pm$ 0,6 <sup>###</sup>	4,2 $\pm$ 0,4 <sup>##</sup>
24-а доба досліджу			
1. Кіндлінгові щури	3,6 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,4
2. Кіндлінг + кортикостерон	2,1 $\pm$ 0,2 <sup>###</sup>	5,6 $\pm$ 0,6 <sup>###</sup>	4,5 $\pm$ 0,4
30-а доба досліджу			
1. Кіндлінгові щури	3,2 $\pm$ 0,4	5,1 $\pm$ 0,5 *	4,3 $\pm$ 0,4
2. Кіндлінг + кортикостерон	1,9 $\pm$ 0,2 <sup>##</sup>	6,7 $\pm$ 0,6 <sup>#</sup>	4,6 $\pm$ 0,4
60-а доба досліджу			
1. Кіндлінгові щури	2,1 $\pm$ 0,2 *	23,6 $\pm$ 2,4 <sup>###</sup>	3,9 $\pm$ 0,3
2. Кіндлінг + кортикостерон	1,7 $\pm$ 0,2	41,3 $\pm$ 3,9 <sup>###</sup>	4,5 $\pm$ 0,4
90-а доба досліджу			
1. Кіндлінгові щури	1,9 $\pm$ 0,2 *	25,1 $\pm$ 2,7 <sup>###</sup>	4,4 $\pm$ 0,4
2. Кіндлінг + кортикостерон	1,9 $\pm$ 0,2	36,2 $\pm$ 3,5 <sup>#</sup>	4,5 $\pm$ 0,4
120-а доба досліджу			
1. Кіндлінгові щури	2,0 $\pm$ 0,2*	24,3 $\pm$ 2,8 <sup>###</sup>	4,3 $\pm$ 0,4
2. Кіндлінг + кортикостерон	1,9 $\pm$ 0,2	34,7 $\pm$ 3,6 <sup>#</sup>	4,5 $\pm$ 0,4

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  та <sup>###</sup> -  $p < 0,001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів після 24-го введення ПТЗ (статистичний критерій ANOVA та Ньюман-Кулліз); # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$  та <sup>###</sup> -  $p < 0,001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів без введення кортикостерону (статистичний критерій ANOVA та Ньюман-Кулліз).



**Рис. 1.** Вплив кортикостерону на динаміку зміни маси лівої та правої надниркової залози в кіндлінгових щурів  
**Примітки:** за віссю абсцис - 0 - 24 доби введення ПТЗ; за віссю ординат - маса надниркових залоз, мг; \* -  $p < 0,05$  та \*\* -  $p < 0,01$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними, зареєстрованими до початку введення ПТЗ; # -  $p < 0,05$  та ## -  $p < 0,01$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів без введення кортикостерону (статистичний критерій ANOVA та Ньюман-Куллз).

го кіндлінга мигдалика під впливом кортикостерону [Karst et al., 1999].

Обговорюючи механізми прискорення епілептогенезу під впливом глюкокортикоїдних гормонів, можливо припустити їх безпосередній вплив на мигдалик та гіпокамп - утворення з найнижчим судомним порогом [Крыжановский и др., 1988]. З цим припущенням узгоджуються результати досліджень щодо порушення ультраструктури гіпокампу та його об'єму в пацієнтів зі стресом, травмою або іншими патологічними станами, що супроводжуються тривалим зростанням вмісту глюкокортикоїдів в крові [McEwen, Magarinos, 2001]. Відомо, що глюкокортикоїди залучені до регулювання процесів нейрогенезу в гіпокампі [McEwen, Magarinos, 2001]. З іншого боку, в гіпокампі та мигдалику містяться велика кількість глюкокортикоїдних рецепторів першого ("мінералокортикоїдні") та другого ("глюкокортикоїдні") типів [Oxburry, 2004].

### Список літератури

- Киндлинг как модель формирования эпилептической активности / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский [и др.] // Успехи физиол. наук. - 1988. - Т. 19, № 4. - С. 12 - 32.
- Прищеп Е. А. Изменения двигательной, исследовательской активности и эмоционального поведения животных в условиях одновременного химического киндлинга / Е. А. Прищеп // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. - 2012. - № 2. - С. 30 - 38.
- Формирование двигательных и эмоциональных расстройств у крыс при ежедневном введении пикротоксина в подпороговой дозе / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский [и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1989. - Т. 108, № 7. - С. 16 - 21.
- Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. - Одесса : Астропринт, 1999. - 191 с.
- Barry J.J. Affective disorders in epilepsy / J. J. Barry, A. Lembke, N. Huynh // Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment; Ettinger A., Kanner A. (Eds). - Philadelphia : Lippincott/Williams and Wilkins, 2001. - P. 45 - 71.
- Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, etiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs / J. M. Miller, R. P. Kustra, A. Vuong [et al.] // Drugs. - 2008. - № 68 (11). - P. 1493 - 509.
- Jobe P. C. Common pathogenetic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective / Epilepsy Behav. - 2003. - Vol. 4, Suppl. 3. - S. 14 - 24.
- Kalynchuk L.E. Long-term amygdala kindling in rats as a model for the study of interictal emotionality in temporal lobe epilepsy / L. E. Kalynchuk // Neurosci. Biobehav. Rev. - 2000. - Vol. 24, № 7. - P. 691 - 704.
- Karst H. Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У тварин у процесі формування ПТЗ кіндлінгу розвиваються ознаки формування депресивного стану.

2. Розвиток депресивних змін при ПТЗ кіндлінзі проявляється збільшенням маси надниркових залоз.

3. Ступінь вираженості депресивних змін внутрішніх органів та відповідної поведінки, які висвітлюють емоційне пригнічення в кіндлінгових тварин, наростає при відтворенні довготривалого хімічного кіндлінгу.

Перспективи подальших досліджень в цьому аспекті експериментального епілептогенезу полягають у з'ясуванні взаємозв'язків між розвитком хронічного судомного синдрому та депресивного стану, а також вивченні поведінкових корелятивів, які висвітлюють розвиток депресивного стану. Додатково, важливим є подальше вивчення глюкокортикоїд - обумовлених механізмів модуляції епілептогенезу.

- triggers long-term changes in hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state / H. Karst, E. R. de Kloet, M. Joels // Eur. J. Neurosci. - 1999. - Vol. 11. - P. 887 - 898.
- Major depression is a risk factor for seizures in older adults / D. Hesdorffer, W. Hauser, J. Annegers [et al.] // Ann. Neurol. - 2000. - Vol. 47. - P. 246 - 249.
- McEwen B. S. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders / B. S. McEwen, A. M. Magarinos // Hum. Psychopharmacol. - 2001. - Vol. 16. - S. 7 - 19.
- Oxbury S. M. Neuropsychological deficit in temporal lobe epilepsy // Intractable Focal Epilepsy; J. Oxbury, C. E. Polkey, M. Duchowny (Eds.). - London: WB Saunders, 2004. - P. 377 - 391.
- Shandra A. A. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // Kindling 6; Ed. by M. E. Corcoran, S. L. Moshe. - N.Y.: Springer, 2005. - P. 49 - 59.

**Прищепя Е.А.**

#### ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОНА НА РАЗВИТИЕ ДОЛГОВРЕМЕННОГО ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КИНДЛИНГА

**Резюме.** Представлены данные собственных исследований, посвященные выяснению патогенетических механизмов химического киндлинга, вызванного 90-120 введениями пентилентетразола (ПТЗ). Развитие продолжительного ПТЗ киндлинга характеризуется формированием у животных генерализованных клонико-тонических судорог с последующей тонической экстензией задних конечностей, увеличением продолжительности судорожного припадка и сокращением латентного периода первых судорожных реакций. Вследствие экзогенного введения кортикоостерона ускоряется формирование киндлинга, который индуцируется введением конвульсанта каждый день или через день, а также возрастает масса левой и правой надпочечных желез. Показанные просудорожные эффекты кортикоостерона, по мнению авторов, совпадают с данными об ускорении развития электрического киндлинга миндалины под влиянием кортикоостерона и свидетельствуют о том, что повышение концентрации глюкокортикоидных гормонов, отмечающееся при стрессе и при депрессии, может явиться фактором, провоцирующим инициацию судорог.

**Ключевые слова:** пентилентетразол, киндлинг, кортикоостерон, надпочечные железы, патогенетические механизмы, стресс, депрессия.

**Prishchepa Y.A.**

#### THE INFLUENCE OF CORTICOSTERONE ON PROLONGED PENTYLENETETRAZOL KINDLING DEVELOPMENT

**Summary.** The experimental own data are given devoted to investigation of pathogenetic mechanisms of chemical kindling induced by 90-120 pentylentetrazol (PTZ) injections. PTZ prolonged kindling development characterized by generalized clonic-tonic seizures forming in animals with their subsequent hindlimbs tonic extension, seizure attack prolongation and first seizure reactions latency reduction. Corticosterone exogenous administration accelerates kindling formation as well as suprarenal glands mass increases. Cortisol proconvulsive effects according to the authors coincide with the data concerning corticosterone acceleration of electrical amygdala kindling. It is supposed that stress- and depression-induced glucocorticoids level increasing could provoke seizure initiation.

**Key words:** pentylentetrazol, kindling, corticosterone, suprarenal glands, pathogenetic mechanisms, stress, depression.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2014 р.

Прищепя Олена Олександрівна - аспірант кафедри фізіології Одеського національного медичного університету; +38 094 996-30-33; doktor.odessa2013@gmail.com

© Сілкина Ю.В.

УДК: 616.12:611.018.835:611.89

**Сілкина Ю.В.**

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", кафедра патологічної фізіології (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044)

## ДОДАТКОВІ ПРОВІДНІ ШЛЯХИ У СЕРЦІ ЯК РЕЗУЛЬТАТ НЕЗАВЕРШЕНОГО НОРМАЛЬНОГО КАРДІОГЕНЕЗУ

**Резюме.** Дослідження присвячено вивченню процесів ембріонального розвитку провідної системи серця людини в нормі та пошуку морфологічних передумов формування додаткових провідних шляхів. Встановлено, що утворення додаткових провідних шляхів у серці є результатом недостатньої репресії кондуктивних властивостей типових кардіоміоцитів, які вони мають на ранніх етапах кардіогенезу, а також залишаються у вигляді рудиментарних м'язових містків внаслідок недостатньої сепарації передсердного та шлуночкового міюкарда.

**Ключові слова:** провідна система, кардіогенез, аритмії, вади серця.

### Вступ

Електрична нестабільність серця має багато етіологічних складових, у тому числі й морфологічних. До останніх відносяться: пухлиноподібні розростання клітин Пуркінє, переродження клітин волокон Пуркінє у так звані "піністі клітини", вроджений полікістоз перед-

сердно - шлуночкового вузла (ПШВ), некомпактизований лівий шлуночок, вади перегородок серця та інші [Динів, Белозеров, 2006]. Як правило, вищевказані патології є клінічно віддзеркаленими, вони маніфестують одразу після народження (і, навіть, до народжен-