

MEDICINE AND PHARMACY

Зміни емоційної поведінки щурів в динаміці відтворення кіндлінг- індукованої моделі хронічного судомного синдрому

Остапенко Ігор Олегович¹

¹ доктор філософії, асистент кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація. Епілепсія - хронічне неврологічне захворювання, що супроводжується повторними поведінковими нападами. Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недіагностованими та нелакованими. Прояви депресивного типу поведінки при епілепсії останні можна вважати в якості проявів несудомної поведінки протягом інтеріктальних інтервалів часу. Тому їх ретельне дослідження в поведінковому та часовому аспектах, з'ясування їх нейропатологічних та нейромедіаторних механізмів є вкрай важливим в діагностичному плані. Мета роботи - дослідження вираженості емоційної поведінки та інтегрального показника мнестичних функцій у щурів в динаміці відтворення кіндлінг-індукованої моделі хронічного судомного синдрому при зміні функціональної активності нейротрансмітерних систем стріатуму. На 18-й і на 24-й добах досліду, а також на стадії посткіндлінгу протягом інтеріктальних періодів у щурів визначали вираженість емоційних реакцій в тесті агресивно-захисної поведінки, а також інтегрального показника «збереження». В щурів в динаміці кіндлінг-спричиненого хронічного судомного синдрому виявляються мнестичні порушення разом із інтегральним показником «збереження» ентрами пам'яті, а також емоційні дисфункції. Виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними при сформованому кіндлінзі та в стадії посткіндлінгу. Формування кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому характеризується гіперактивацією стріатуму, модуляція нейромедіаторних систем якого здатна змінити вираженість процесів навчання та пам'яті, а також вираженість емоційної поведінки. Вважаємо доцільним тестування клінічних діагностичних ефектів в аспекті динамічного спостереження за поведінкою хворих з епілепсією протягом інтеріктальних періодів, а також можливих корегуючих фармакологічних ефектів внаслідок внутрішньостриарної модуляції активності окремих нейромедіаторних систем.

Ключові слова: кіндлінг, посткіндлінг, інтеріктальний період, несудомна поведінка навчання, «збереження», емоційна поведінка, стріатум.

Епілепсія - хронічне неврологічне захворювання, що супроводжується повторними поведінковими нападами, і вражає приблизно 1% світової популяції людей [1]. Захворювання

MEDICINE AND PHARMACY

викликає повторні поведінкові напади, які є тимчасовими поведінковими змінами, спричиненими невпорядкованими, синхронізованими та ритмічними активаціями окремих популяцій нейронів у мозку, які поширюються на ділянки, пов'язані з первинним ураженням нейронних ланцюгів, індукованих аномальною нервовою пластичністю [2].

Для поліпшення якості життя пацієнтів корисно з'ясувати коморбідність між судомою та іншими нервово-психічними розладами. Депресивні розлади є одними з найчастіших супутніх порушень поведінки в пацієнтів з епілепсією, залишаючись при цьому недіагностованими та нелікованими [3–5]. В клінічних спостереженнях доведено, що депресивні розлади переважають у хворих на вперше виявлену епілепсію протягом першого року захворювання [6].

Відомо, що ґрунт епілепсії є певними часовими та функціональними взаємозв'язками між іктальними (судомними) та інтеріктальними (несудомними) процесами, які детермінуються змінами активності епілептичної та антиепілептичної систем [7–10]. При дослідженні електроенцефалографічних феноменів у обораного контингенту хворих слід пам'ятати про поведінкові судомні кореляти епілепсії [10–12]. Саме тому розрізняють та в порівняльному аспекті досліджують судомні поведінкові прояви та несудомні поведінкові реакції пацієнтів, які розглядають в якості провісників якнайшвидшого судомного нападу [9, 10, 13].

Доведено погіршення когнітивних функцій щурів в динаміці відтворення кіндлінгової моделі хронічного епілептогенезу [4, 14]. Ці зміни торкалися процесів навчання, а також вираженості коротко- та довгочасної пам'яті і мали прогресивну динаміку по мірі формування хронічного судомного синдрому [4]. Обрані для дослідження форми поведінки є корелятами несудомної поведінки, порушення якої є характерними для різних моделей хронічної судомної активності, в тому числі й для кіндлінгової моделі епілептогенезу [10, 13, 14]. Ми вважали логічним перевірити ще й вираженість емоційної поведінки, фізіологічні механізми якої є тотожними з мнестичними процесами [15].

Мета роботи – дослідження вираженості емоційної поведінки та інтегрального показника мнестичних функцій у щурів в динаміці відтворення кіндлінг-індукованої моделі хронічного судомного синдрому при зміні функціональної активності нейротрансмітерних систем стріатуму.

Матеріал і методи дослідження. Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах лінії Вістар. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились

MEDICINE AND PHARMACY

відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Досліди проводились з урахуванням правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP), закону України № 3447 – IV Про захист тварин від жорстокого поводження від 21 лютого 2006 року.

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель хімічного кіндлінгу, який відтворювали шляхом 24-добового в/очер введення пікротоксину (ПКТ) підпороговою дозою в діапазоні від 0.9 до 1.1 мг/кг [8].

Виділяли наступні групи щурів залежно від активації та пригнічення активності холінергічної [(внутрішньостріарним (в/стр) введенням карбахолу (КРВ) та скополаміну (СКО)], дофамінергічної (в/стр введенням апоморфіну (АПО та галоперидолу (ГЛП) та ГАМК-ергічної (в/стр введенням мусцимолу (МСЦ та бікукуліну (БК) нейромедіації хвостатого ядра [16].

Дослідження несудомної поведінки щурів здійснювали протягом 3 інтервалів часу – після 18 введення ПКТ (стадія розвиненого хронічного судомного синдрому), після 24 введення ПКТ (завершений фармакологічний кіндлінг), після 14-денного інтервалу після закінчення формування кіндлінга (38 доба досліджу, стадія посткіндлінгу) [9]. В означені інтервали часу в щурів визначали вираженість емоційних реакцій в тесті агресивно-захисної поведінки [12], а також спряженого з емоційною реакцією інтегрального показника «збереження», який висвітлює особливості збереження неграми пам'яті в мозку. Показник «збереження» розраховували як різницю між кількістю суміщень умовного і безумовного стимулів, необхідних для виникнення навику, і кількістю суміщень, необхідних для відтворення навику через добу, розділене на кількість суміщень, потрібне для виникнення навику [17].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням критеріїв АНОВА та Ньюман-Куллз.

Отримані результати та їх обговорення.

Обчислення інтегрального показника «збереження» висвітлює погіршення всіх досліджуваних показників когнітивної сфери у щурів в динаміці формування кіндлінгу (Рис. 1).

При цьому, після 18 введення конвульсанту (стадія розвиненого кіндлінгу) найменший показник (на 12% менше, ніж в контролі, $p < 0.05$) було відзначено у щурів після в/стр введення ГЛА. Значно менші показники «збереження» були відзначені у кіндлінгових щурів після в/стр введення КРВ та БК

MEDICINE AND PHARMACY

($p < 0.05$). Показник «збереження» на 24% менший відповідно такого показника в контролі було зареєстровано у щурів з посткіндлінгом після введення в стріатум АПО ($p < 0.05$).

Виразеність емоційної поведінки у щурів по мірі формування кіндлінгу та в стадії посткіндлінгу постійно зростала, проте, досліджуваний показник не набував статистичної вірогідності (Рис. 2).

Щури намагалися уникнути долоні дослідника, при першому баченні руки дослідника намагалися вкусити, агресивно кидалися вперед.

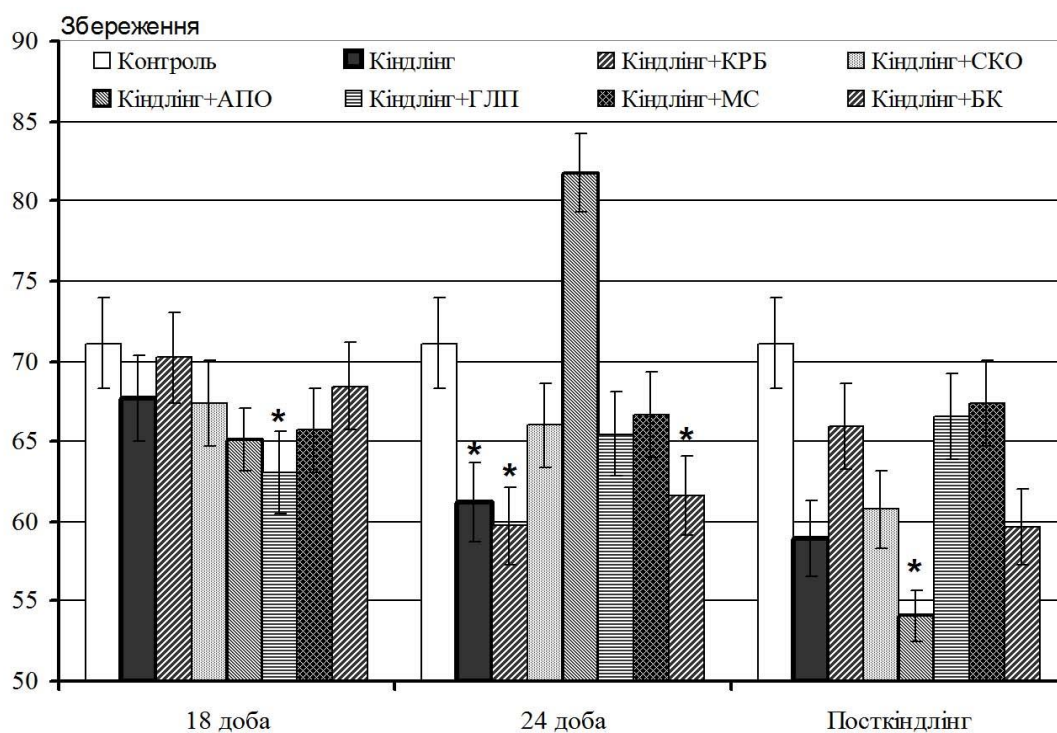


Рисунок 1

Зміни показника «збереження» у кіндлінгових щурів за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем стріатуму

Примітка. * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в контрольній групі тварин

На 18-й добі досліду максимальні показники емоційної поведінки реєстрували у щурів після в/стр введенень КРБ, ГЛП та МС, але статистичної вірогідності вони не набували. Мінімальні досліджувані показники були відзначені в групах щурів після введення в стріатум СКО, АПО та БК ($p > 0,05$).

У кіндлінгових щурів максимально виражена агресивна емоційна поведінка була відзначена внаслідок в/стр введенень

MEDICINE AND PHARMACY

КРБ, АПО та БК. Мінімальні показники емоційної поведінки біли зареєстровані після в/стр введення СКО та ГЛП ($p > 0,05$). Досліджуваний показник у кіндлінгових щурів після внутрішньостріарного введення МС дорівнював $3,1 \pm 0,3$, що виявилось на 34 % менше, ніж у кіндлінгових щурів ($p < 0,05$).

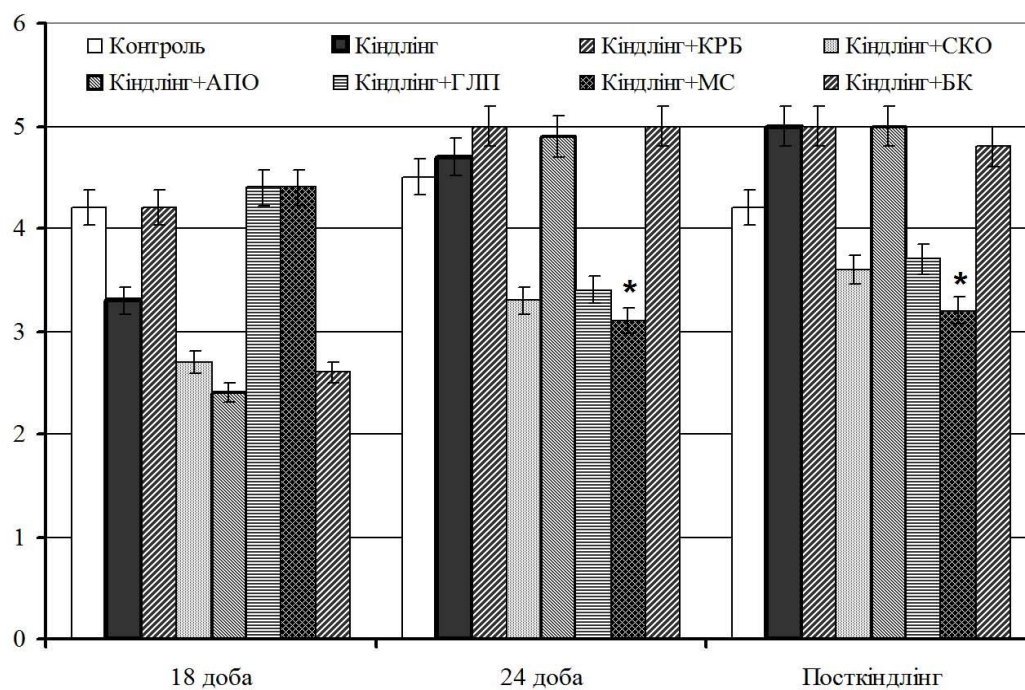


Рисунок 2

Зміни емоційної поведінки кіндлінгових щурів за умов модуляції активності нейротрансмітерних систем стріатуму

Примітка. * - $p < 0,05$ - вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними в контрольній групі тварин

Аналогічна динаміка показника вираженості емоційної поведінки нами була зареєстрована у щурів в стадії посткіндлінгу.

Таким чином, отримані дані свідчать про формування в щурів в динаміці кіндлінг-спричиненого хронічного судомного синдрому мнестичних порушень разом із інтегральним показником «збереження» енграми пам'яті, а також емоційних дисфункцій. Виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними при сформованому кіндлінзі та в стадії посткіндлінгу.

Аналіз отриманих результатів висвітлює принципову можливість зміни вираженості поведінкових дисфункцій

MEDICINE AND PHARMACY

несудомного характеру внаслідок модуляції активності в/стр нейромедіаторних систем, що доводить також ймовірність патогенетичної значущості інших нейромедіаторних систем при кіндлінзі [8, 9, 15, 18, 19]. На етапі формування кіндлінга когнітивні процеси детермінуються активацією в/стр холін- та ГАМК-ергічної передачі та пригніченням дофамінергічної активності. На етапі завершеного кіндлінга та на стадії підвищеної судомної готовності – посткіндлінгу – мнестичні розлади зберігаються після активації холін- та дофамінергічної нейротрансмісії та відповідного пригнічення активності ГАМК-ергічної системи стріатуму. Протилежно спрямована нейромедіаторна активність стріатуму та її модуляція є шляхом до корекції когнітивних розладів при сформованій та резистентній до впливу протисудомних препаратів епілептичній активності [20], а також інших варіантах внутіршньомозкового ураження нейронів, скажімо, при травматичному ушкодженні паренхіми мозку [8, 21, 22].

Дослідження інтегрального показника «збереження» в динаміці кіндлінг-спричиненої судомної активності довело, що найбільш вираженим механізмом мнестичних дисфункцій на етапі формування кіндлінгу є блокування дофамінової передачі стріатуму, на етапі кіндлінгу – активація холінергічної та блокування ГАМК-ергічної передачі, на стадії посткіндлінгу – активація дофамінергічної в/стр нейротрансмісії.

Доведено, що мнестичні процеси та формування енграми пам'яті має прямий кореляційний зв'язок з емоційним фоном, який часто виступає в якості підкріплення умовно-рефлекторного механізму пам'яті [15].

Важливо, що отримані дані демонструють гіперактивацію стріатуму в динаміці кіндлінг-індукованого хронічного епілептогенезу та узгоджуються з наведеними даними при дослідженні інших типів несудомної поведінки при кіндлінзі та інших хронічних формах судомної активності [14, 16].

Резюмуючи, доведені факти свідчать про доцільність тестування клінічних діагностичних ефектів в аспекті динамічного спостереження за поведінкою хворих з епілепсією протягом інтеріктальних періодів, а також можливих корегуючих фармакологічних ефектів в разі модуляції активності окремих нейромедіаторних систем та в/стр нейротрансмісії.

Висновки.

В щурів в динаміці кіндлінг-спричиненого хронічного судомного синдрому виявляються мнестичні порушення разом із інтегральним показником «збереження» енграми пам'яті, а також емоційні дисфункції.

MEDICINE AND PHARMACY

Виявлені порушення несудомних типів поведінки прогресували в динаміці формування кіндлінгової моделі епілепсії та були максимальними при сформованому кіндлінзі та в стадії посткіндлінгу.

Формування кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому характеризується гіперактивністю стріатуму, модуляція нейромедіаторних систем якого здатна змінити вираженість процесів навчання та пам'яті, а також вираженість емоційної поведінки. Вважаємо доцільним тестування клінічних діагностичних ефектів в аспекті динамічного спостереження за поведінкою хворих з епілепсією протягом інтеріктальних періодів, а також можливих корегуючих фармакологічних ефектів внаслідок внутрішньостріарної модуляції активності окремих нейромедіаторних систем.

References:

- [1] Bertran F. Epilepsy today. Rev Infirm. 2018; 67(243): 14-16.
- [2] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. Lancet. 2019; 393(10172): 689-701.
- [3] Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 4(4): CD010682.
- [4] Ostapenko IO. The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. Journal of Education, Health and Sport. 2022; 12(2): 360-369.
- [5] Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV, Zayats LM. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. World of medicine and biology. 2021; 2(76): 183-188.
- [6] Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach MM, Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Mood disorders in patients with epilepsy. Pharmacol. Rep. 2007; 59: 369-378.
- [7] Вастьянов РС. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191-197.
- [8] Вастьянов РС. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [9] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [10] Шандра АА, Годлевский ЛС, Брусенцов АИ. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: Астропринт. 1999: 191.
- [11] Вастьянов РС, Олійник АА, Кашченко ОА. Зміни поведінки щурів протягом

MEDICINE AND PHARMACY

- плавання при пілокарпінових судомах. Одеський медичний журнал. 2002; 6: 11–15.
- [12] Вастьянов РС, Копйова НВ. Особливості емоційної поведінки шурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом. Український медичний альманах. 2009; 12(1): 28–33.
- [13] Шандра АА, Годлевский ЛС, Маразати АМ. Киндлинг как модель формирования нарушений поведения. Успехи физиологических наук. 1990; 21 (4): 50–68.
- [14] Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, Bibikova VM. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. World of Medicine and Biology. 2021; 1(75): 181–186.
- [15] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
- [16] Вастьянов РС, Топал ММ, Стоянов ОМ, Брошков ММ, Галузінська МІ, Левковська ВЮ, Шпота ОЄ. Нейрофармакологічний аналіз модуляції активності хвостатого ядра при хронічній судомній активності. Світ медицини та біології. 2019; 1(67): 126–133.
- [17] Годован ВВ, Матюшкіна МВ, Вастьянов РС. Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) бісцитратогерманатів (станатів). Запорозький медичний журнал. 2014; 5(86): 41–46
- [18] Shandra AA, Godlevskii LS, Vastyanov RS, Brusentsov AI, Mikhaleva II, Prudchenko IA, Zaporozhan VN. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. Neurosci. Behav. Physiol. 1996; 26(6): 567–571
- [19] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Petrashevich VP, Vastyanov RS, Nikel B, Mikhaleva II. Delta-sleep-inducing peptide and its analogs and the serotonergic system in the development of anticonvulsive influences. Neurosci. Behav. Physiol. 1998; 28(5): 521–526.
- [20] Ostapenko IO. Dynamic changes of striatal neurotransmitter systems activity cause changes in behavioral non-convulsive disorders of depressive nature in the course of chronic seizure activity formation in kindling model of epileptogenesis. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13 (4): 386–403.
- [21] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Більський ДВ, Антоненко СА, Нескоромная НВ. и др. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (9) :285–304.
- [22] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. Межд. неврол. журн. 2008: 56–68.