

DOI 10.26724/2079-8334-2019-1-67-126

УДК 615.213.015.2+557.146.1

Р.С. Вастьянов, М.М. Топал, О.М. Стоянов, М.М. Брошков,
 М.І. Галузіньська, В.Ю. Левковська, О.Є. Шпота
 Одеський національний медичний університет, Одеса

НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ХВОСТАТОГО ЯДРА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СУДОМНІЙ АКТИВНОСТІ

E-mail: rvastyanov@gmail.com

Метою роботи було вивчення поведінки протягом плавання в динаміці безсудомного періоду за умов двох моделей хронічного судомного синдрому – пікротоксин (ПКТ)-індукованого кіндлінгу та пілокарпін (ПЛК)-спричинених судом – при модуляції внутрішньостріарної холін-, дофамін- та ГАМК-ергічної нейропередачі. В дослідках на щурах-самцях встановлено, що на момент відтворення хронічної судомної активності за умов ПКТ- та ПЛК-індукованих хронічних судом відзначається функціональне підсилення холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів. В середині безсудомного періоду активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності у кіндлінгових щурів призводила до найбільш виражених змін плавальної поведінки, які характеризувалися зменшенням варіабельності та погіршенням уникнення тварин із басейну. Подібні порушення плавальної поведінки відзначалися у щурів за умов ПЛК-індукованих судом в разі пригнічення холін- та дофамін- та активації ГАМК-ергічної активності стріатуму. Плавальна поведінка щурів в кінці безсудомного інтервалу характеризується знерухомленням тварин та покращенням здатності щодо переключення на формування активно-адаптивного типу моторної поведінки при активації холін- та дофамінергічної нейротрансмісії, а також при пригніченні ГАМК-ергічних механізмів стріатуму за умов індукції судом ПКТ та за діаметрально протилежних умов при ПЛК-спричинених судах. Гіперактивація стріатуму детермінує розвиток ПКТ- та ПЛК-індукованої хронічної судомної активності.

Ключові слова: пілокарпін, пікротоксин, безсудомний період, хвостате ядро, внутрішньостріарна нейротрансмісія, гіперактивація стріатума

Робота є фрагментом НДР «Експериментально-клінічний аналіз механізмів розвитку пароксизмальних станів за умов гіперактивації окремих утворень мозку», номер державної реєстрації 0115U006640.

Протягом розвитку фармакологічного кіндлінгу паралельно прогресивному зростанню збудливості мозку відбувається динамічна зміна активності утворень мозку, які належать епілептичної та антиепілептичної систем мозку [1, 3, 11]. Відбувається поступова активація ендогенних протисудомних механізмів (підвищення активності утворень мозку, які належать до антиепілептичної системи мозку) по мірі все більшого охоплення мозку надмірним епілептогенним збудженням [1], що є варіантом системної компенсаторної відповіді на зростаючу активність нейронів патологічної детермінанти епілептогенної патологічної системи [2]. Часто активність протисудомних механізмів відзначається протягом певного терміну та проявляється порушеннями певного типу поведінки тварин, що компенсує високу збудливість мозку [4]. Іноді до маніфестації такої «компенсаторної відповіді мозку» залучені хвостаті ядра, належність яких до антиепілептичної системи встановлена раніше [6] та які забезпечують детермінацію рухової активності, а саме, формування функціональної системи цілеспрямованих рухів, участь в ініціації та припиненні рухів, контролі позної поведінки та в окремих актах стадії прийняття рішення щодо зміни характеру активної поведінки [7].

Дослідження плавальної поведінки дозволяє визначити мінімально існуючі зміни функціональної активності хвостатих ядер навіть у тих випадках, коли традиційні лабораторні методи нездатні виявлення патологічних змін в стріапалідарній системі [12]. Ми вирішили дослідити зміни детермінованої хвостатими ядрами активно-адаптивної, пасивно-адаптивної плавальної поведінки та здатності щодо переключення на цілеспрямовані поведінкові акти за умов різних відтворення форм хронічної судомної активності, а також в різні термінові інтервали її відтворення. Цікавим було також проведення досліджень за умов зміни функціонального стану стріатуму шляхом внутрішньостріарного (в/стр) введення агоністів та антагоністів провідних нейромедіаторних систем стріапалідарної системи – холінергічної, дофамінергічної та ГАМК-ергічної систем.

Метою роботи було дослідження динаміки змін пасивно- та активно-адаптивної плавальної поведінки щурів протягом безсудомного періоду пікротоксин (ПТК)- та пілокарпін (ПЛК)-індукованого хронічного синдрому при модуляції функціонального стану хвостатих ядер.

Матеріал та методи дослідження. Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах самцях лінії Вістар масою від 180 до 230 г, котрих годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх містили у стандартних умовах з природною 12-год. зміною світла та темряви, вологістю 60% та температурою $22\pm 1^\circ\text{C}$. 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 ($n=6$), яким в/очер вводили фізіологічний розчин натрію хлориду. 2 група – кіндлінгові щури ($n=9$), в яких кіндлінг відтворювали щоденними в/очер введеннями ПТК (“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/стр вводили агоніст ацетилхолінових рецепторів карбахол (КРБ; «Карбахолін», «Хіміко-фармацевтичне об’єднання», Росія, 100 нг). 4 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n=6$), яким в/стр вводили антагоніст ацетилхолінових рецепторів скополамін (СКО; ВАТ “Монфарм”, Україна, 500 нг). 5 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n=6$), яким в/стр вводили агоніст дофамінергічних рецепторів апоморфін (АПО; “Sigma-Aldrich”, Німеччина, 250 нг). 6 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n=6$), яким в/стр вводили антагоніст дофамінергічних рецепторів галоперидол (ГЛП; “Gedeon Richter”, Угорщина, 500 нг). 7 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n=6$), яким в/стр вводили агоніст ГАМК-ергічних рецепторів мусцимол (МСЦ; “Sigma-Aldrich”, Німеччина, 2,0 нг). 8 група – щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом ($n=6$), яким в/стр вводили антагоніст ГАМК-ергічних рецепторів бікукулін (БК; “Sigma-Aldrich”, Німеччина, 20 нг). 9 група – щури ($n=9$) із в/очер введенням ПЛК (“Sigma-Aldrich”, Німеччина; з порошку готували 20 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 280 мг/кг. 10 група – щури ($n=6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/стр вводили КРБ. 11 група – щури ($n=6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/стр вводили СКО. 12 група – щури ($n=6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/стр вводили АПО. 13 група – щури ($n=6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/стр вводили ГЛП. 14 група – щури ($n=6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/стр вводили МСЦ. 15 група – щури ($n=6$) із в/очер введенням ПЛК, яким в/стр вводили БК.

Дози агоністів та антагоністів нейромедіаторних систем обирали за даними [5]. Препарати вводили в умовах вільної поведінки тварин через попередньо стереотаксично імплантовані канюлі у хвостаті ядро [9] за допомогою мікроін’єктора ‘SGE’ (Австралія) об’ємом 2,0 мкл. Для зменшення летальності щурам 9-ї - 15-ї груп через 30-45 хв з моменту введення пілокарпіну в/очер вводили вводили діазепам («Gedeon Richter», Угорщина) дозою 10 мг/кг.

Зміну поведінки щурів 2-ї – 8-ї груп відзначали протягом безсудомного періоду, який становив т. з. період «посткіндлінгу», а саме, протягом 14 діб після останньої 24-ї ін’єкції ПКТ [10]. 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 9-ї - 15-ї груп спостерігали протягом інтеріктального періоду, тривалість якого дорівнювала в середньому 100 ± 10 хв [8] та який розвивався після стадії гострих ПЛК-індукованих судом та епілептичного статусу. 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 конвульсанту.

Протягом безсудомного періоду в щурів досліджували вираженість плавальної поведінки згідно методики, запропонованої [12]. Характер плавальної поведінки щурів реєстрували протягом 6 хв після розміщення їх у басейні з водою, визначаючи при цьому пасивно-адаптивної та активно-адаптивні елементи плавальної поведінки: кількість пасивно-адаптивних плавальних актів, показник варіабельності (ПВ), показник максимальної варіабельності (ПМВ), а також здатність тварин переключатися на активно-адаптивну поведінку [7].

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

Результати дослідження та їх обговорення. 1. Плавальна поведінка після формування хронічної судомної активності. Кіндлінгові щури відразу після його формування демонстрували в середньому $5,37\pm 0,54$ пасивно-адаптивних плавальних акти, що виявилося в 2,4 рази більше порівняно з відповідними показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0,01$; таблиця 1). Всі щури за таких умов демонстрували понад 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, а в 4 із 9 щурів вираженими були всі 6 пасивно-адаптивні плавальні акти, тобто за показниками ПВ та МПВ

кіндлінгові щури суттєво розрізнялися з контрольними ($p < 0,05$ в обох випадках). По закінченні досліду щури вибиралися з басейну достатньо повільно, ступінь контакту з мотузкою, потрібний для цього, дорівнював 3.11 ± 0.29 балів, що в 3,4 рази перевищувало відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,001$).

Досліджувані показники плавальної поведінки кіндлінгових щурів через добу після його відтворення за умов модуляції внутрішньостріарної холін-, дофамін- та ГАМК-ергічної нейротрансмісії наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика плавальної поведінки щурів за умов модуляції нейро-медіаторних систем стріатума безпосередньо після закінчення судомних проявів

Групи тварин	Число пасивно-адаптивних плавальних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з води, $M \pm m$, бали
1. Контроль (інтактні щури), $n=6$	2.28 ± 0.27	50	0	0.92 ± 0.11
2. Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції ПКТ, $n=9$	5.37 ± 0.54 **	100 *	44 *	3.11 ± 0.29 ***
3. Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели карбахол (КРБ; 100 нг), $n=6$	5.86 ± 0.57	100	83 #	0.87 ± 0.09 ###
4. Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели скополамін (СКО; 500 нг), $n=6$	2.41 ± 0.27 ##	33 #	0	2.83 ± 0.23
5. Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели апоморфін (АПО; 250 нг), $n=6$	5.89 ± 0.56	100	83 #	0.17 ± 0.02 ###
6. Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели галоперидол (ГЛП; 500 нг), $n=6$	1.13 ± 0.11 ###	0 ##	0	3.94 ± 0.21 #
7. Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели мусцимол (МСЦ; 2,0 нг), $n=6$	1.21 ± 0.14 ###	0 ##	0	3.91 ± 0.22 #
8. Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели бікукулін (БК; 20 нг), $n=6$	5.82 ± 0.53	100	83 #	1.17 ± 0.16 ##
9. Щури, через 0.5 год після введення ПЛК, $n=9$	4.72 ± 0.41 **	89 *	56 *	2.69 ± 0.32 ***
10. Щури, через 0.5 год після введення ПЛК, яким в/стр ввели КРБ, $n=6$	5.87 ± 0.29 @	100	83 @	1.19 ± 0.12 @@
11. Щури, через 0.5 год після введення ПЛК, яким в/стр ввели СКО, $n=6$	3.39 ± 0.39	33 @	17 @	2.84 ± 0.29
12. Щури, через 0.5 год після введення ПЛК, яким в/стр ввели АПО, $n=6$	5.83 ± 0.27 @	100	83 @	0.41 ± 0.05 @@@
13. Щури, через 0.5 год після введення ПЛК, яким в/стр ввели ГЛП, $n=6$	1.87 ± 0.21 @@	17 @@	0 @	3.81 ± 0.39 @
14. Щури, через 0.5 год після введення ПЛК, яким в/стр ввели МСЦ, $n=6$	1.33 ± 0.19 @@	0 @@	0 @	3.76 ± 0.39 @
15. Щури, через 0.5 год після введення ПЛК, яким в/стр ввели БК, $n=6$	5.73 ± 0.24 @	100	100 @	1.12 ± 0.11 @@

Примітки. Тут і в наступній таблиці: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ та *** - $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ та ### - $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових щурів (група №2); @ - $p < 0,05$, @@ - $p < 0,01$ та @@@ - $p < 0,001$ - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів, яким вводили пілокарпін (група №9).

При внутрішньостріарному введенні скополаміну, галоперидолу та мусцимолу число пасивно-адаптивних плавальних актів та ПВ у кіндлінгових щурів було менше порівняно з таким показником у контрольних спостереженнях ($p < 0,05$). В разі внутрішньостріарного введення карбахолу, апоморфіну та бікукуліну МПВ та ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з води, були значно більше ($p < 0,05$) та менше ($p < 0,001$), відповідно, таких показників у кіндлінгових щурів (таблиця 1).

Щури через 30 хв після введення ПЛК демонстрували в середньому 4.72 ± 0.41 пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 2,1 рази більше відповідно таких показників в контролі ($p < 0,01$). 8 щурів із 9 при цьому демонстрували більше 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, а в 5 із 9 щурів вираженими були всі 6 пасивно-адаптивні плавальні акти: за показниками

варіабельності та максимальної варіабельності щури з ПЛК-індукованими судомами суттєво розрізнялися з контрольними ($p < 0,05$). Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для цього виходу із води у щурів цієї групи, дорівнював 2.69 ± 0.32 бали, що в 2,9 разів перевищувало відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,001$).

За умов внутрішньостріарного введення карбахолу, апоморфіну та бікукуліну число пасивно-адаптивних плавальних актів та МПВ суттєво переважали відповідні показники в щурів із ПЛК-індукованими судомами ($p < 0,05$), а ступінь контакту з мотузкою, потрібний для цього виходу із води у щурів цих груп, був значно менше, ніж відповідні контрольні показники ($p < 0,01$).

Після внутрішньостріарного введення скополаміну, галоперидолу та мусцимолу показники варіабельності та максимальної варіабельності щурів були менше, ніж такі самі показники у щурів із ПЛК-індукованими судомами ($p < 0,05$, таблиця 1).

2. Плавальна поведінка в середині безсудомного періоду

Через тиждень після формування кіндлінгу щури демонстрували в середньому 4.39 ± 0.44 пасивно-адаптивних плавальних акти, що виявилось на 76 % більше порівняно з відповідними показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0,01$). 8 щурів із 9 за таких умов демонстрували понад 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, а в 3 із 9 щурів вираженими були всі 6 пасивно-адаптивні плавальні акти, тобто за показниками ПВ та МПВ кіндлінгові щури суттєво розрізнялися з контрольними ($p < 0,05$ в обох випадках). По закінченні досліду щури вибиралися з басейну достатньо повільно, ступінь контакту з мотузкою, потрібний для цього, дорівнював 2.97 ± 0.26 балів, що в 2,7 рази перевищувало відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,001$).

Після внутрішньостріарного введення карбахолу, апоморфіну число пасивно-адаптивних плавальних актів у щурів та ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу із басейну, були менше, ніж в контрольних спостереженнях ($p < 0,05$). В разі введення в стріатум бікукуліну ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу із басейну, дорівнював 1.84 ± 0.22 балів, що на 61 % було більше при порівнянні з таким контрольним показником ($p < 0,05$).

Щури через годину після введення ПЛК демонстрували в середньому 5.13 ± 0.54 пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 2,1 рази більше відповідно таких показників в контролі ($p < 0,001$). 8 щурів із 9 при цьому демонстрували більше 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, а в 5 із 9 щурів вираженими були всі 6 пасивно-адаптивні плавальні акти: за показниками варіабельності та максимальної варіабельності щури з ПЛК-індукованими судомами суттєво розрізнялися з контрольними ($p < 0,05$). Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для цього виходу із води у щурів цієї групи, дорівнював 2.31 ± 0.23 бали, що в 2,1 рази перевищувало відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,05$).

Виражені зміни досліджуваних показників за таких умов досліду реєструвалися лише після внутрішньостріарної мікроін'єкції карбахолу, апоморфіну та бікукуліну, що виявлялося суттєвим збільшенням числа пасивно-адаптивних плавальних актів, зростанням ПМВ (в обох випадках $p < 0,05$) та зменшенням показника ступеня контакту з мотузкою, необхідною для уникнення з басейну по закінченні плавання ($p < 0,01$).

В разі внутрішньостріарного введення скополаміну, галоперидолу та мусцимолу суттєвим чином зменшувалися ПВ та ПМВ ($p < 0,05$).

3. Плавальна поведінка в кінці безсудомного періоду

Наприкінці безсудомного періоду кіндлінгові щури демонстрували в середньому 5.72 ± 0.61 пасивно-адаптивних плавальних акти, що виявилось в 2,4 рази більше порівняно з відповідними показниками в контрольних спостереженнях ($p < 0,001$; таблиця 2).

Всі щури за таких умов демонстрували більше 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, а в 6 із 9 щурів вираженими були всі 6 пасивно-адаптивні плавальні акти, тобто за показниками ПВ та МПВ кіндлінгові щури мали розбіжності з контрольними ($p < 0,05$ в обох випадках). По закінченні плавання щури вибиралися з басейну достатньо повільно, ступінь контакту з мотузкою, потрібний для цього, дорівнював 3.56 ± 0.42 балів, що в 4 рази перевищувало відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,001$).

При внутрішньостріарному введенні карбахолу, апоморфіну та бікукуліну число пасивно-адаптивних плавальних актів ($p < 0,01$), ПВ та МПВ (в обох випадках $p < 0,05$) у кіндлінгових щурів були менше порівняно з таким показником у кіндлінгових щурів без модуляції активності стріатума.

Практично такі ж самі суттєві зміни були відзначені в разі внутрішньостріарного введення галоперидолу та мусцимолу ($p < 0,05$).

Щури через 100 хв після введення ПЛК демонстрували в середньому 5.34 ± 0.57 пасивно-адаптивних плавальних актів, що було в 2,2 рази більше відповідно таких показників в контролі ($p < 0,001$). Всі щури за таких умов демонстрували більше 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, а в 7 із 9 щурів вираженими були всі 6 пасивно-адаптивні плавальні акти: за показниками варіабельності та максимальної варіабельності щури з ПЛК-індукованими судомами суттєво розрізнялися з контрольними ($p < 0,05$). Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для цього виходу із води у щурів цієї групи, дорівнював 2.52 ± 0.33 бали, що в 2,8 разів перевищувало відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,01$).

За умов модуляції функціонального стану стріатума в усіх дослідних групах число пасивно-адаптивних плавальних актів суттєво зменшилося ($p < 0,05$). Мінімально вираженими порівняно з відповідними контрольними спостереженнями були ПВ та ПМВ ($p < 0,05$; таблиця 2).

Таблиця 2

Характеристика плавальної поведінки щурів за умов модуляції нейромедіаторних систем стріатума в кінці безсудомного інтервалу

Групи тварин	Число пасивно-адаптивних плавальних актів, $M \pm m$	Показник варіабельності, %	Показник максимальної варіабельності, %	Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з води, $M \pm m$, бали
1. Контроль (інтактні щури), $n=6$	2.39 ± 0.34	50	0	0.89 ± 0.09
2. Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, $n=9$	5.72 ± 0.61 ***	100 *	67 *	3.56 ± 0.42 ***
3. Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели КРБ, $n=6$	2.11 ± 0.22 ###	50 #	0 #	3.92 ± 0.41
4. Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели СКО, $n=6$	3.77 ± 0.33 #	67	17	2.03 ± 0.19 #
5. Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели АПО, $n=6$	2.58 ± 0.27 ##	50 #	0 #	3.64 ± 0.34
6. Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели ГЛП, $n=6$	1.28 ± 0.16 ###	0 ##	0 #	3.93 ± 0.34
7. Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели МСЦ, $n=6$	2.83 ± 0.31 ##	50 #	0 #	2.12 ± 0.27 #
8. Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким в/стр ввели БК, $n=6$	3.11 ± 0.29 ##	50 #	0 #	1.94 ± 0.21 #
9. Щури, через 100 хв після введення ПЛК, $n=9$	5.34 ± 0.57 ***	100 *	78 **	2.52 ± 0.33 **
10. Щури через 100 хв після введення ПЛК, яким в/стр ввели КРБ, $n=6$	2.31 ± 0.28 @@	17 @@	0 @	3.14 ± 0.31
11. Щури, через 100 хв після введення ПЛК, яким в/стр ввели СКО, $n=6$	3.24 ± 0.36 @	50 @	17 @	1.49 ± 0.17 @
12. Щури, через 100 хв після введення ПЛК, яким в/стр ввели АПО, $n=6$	2.87 ± 0.33 @	33 @	0 @	2.81 ± 0.26
13. Щури, через 100 хв після введення ПЛК, яким в/стр ввели ГЛП, $n=6$	1.19 ± 0.16 @@@	0 @@	0 @	3.72 ± 0.34 @
14. Щури, через 100 хв після введення ПЛК, яким в/стр ввели МСЦ, $n=6$	1.88 ± 0.17 @@@	0 @@	0 @	3.86 ± 0.37 @
15. Щури, через 100 хв після введення ПЛК, яким в/стр ввели БК, $n=6$	2.58 ± 0.26 @@	17 @@	0 @	2.92 ± 0.29

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів в динаміці безсудомного періоду за умов застосованих моделей хронічного судомного синдрому відбуваються виражені зміни поведінки протягом плавання, які проявлялися збільшенням кількості пасивно-адаптивних плавальних актів, зростанням ПВ та ПМВ, а також збільшенням ступеня контакту з мотузкою, що було потрібно для виходу із басейну. Визначені зміни пасивно- та активно-адаптивних елементів плавальної поведінки протягом безсудомного періоду мали виражену динаміку за умов модуляції функціонального стану стріатуму введенням агоністів та антагоністів холін-, дофамін- та ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем стріатуму.

Аналізуючи отримані дані, відзначимо, що в роботі досліджувалися ефекти модуляції функціонального стану стріатуму протягом трьох термінових інтервалів хронічного судомного синдрому та за умов двох моделей його відтворення. Додавши до цього складність аналізу даних, отриманих в разі активації, з одного боку, та гальмування активності, з іншого, холін-, дофамін-

ГАМК-ергічної нейромедіаторних систем стріатуму, ми відокремимо лише цікаві, на наш погляд, блоки фактичних даних, які потребують уваги.

По-перше, на момент відтворення хронічної судомної активності за умов двох застосованих моделей епілептогенезу відзначається функціональна перевага підсилення холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів. Такі дані можуть, перш за все, пояснювати загальну активність стріатуму, приймаючи до уваги активацію протисудомних механізмів за умов формування сталої епілептичної активності введенням конвульсантів. Іншим моментом, який заслуговує на увагу, є залучення перелічених вище нейромедіаторних систем в реалізацію індукованих хронічної судомною активністю порушень поведінки протягом плавання. Останнє, що є цікавим, на наш погляд, це те, що за умов хронічної судомної активності в разі максимального напруження епілептогенної системи плавальна поведінка щурів характеризується зростанням варіабельності плавання та погіршення уникнення з басейну, що висвітлює активацію низхідної кортико-стріарної нейропередачі та гальмування нігро-стріарної нейротрансмісії. Відзначене загалом характеризує ступінь збудливості мозку за умов безпосереднього припинення епілептогенних стимулів за умов ПКТ- та ПЛК-спричинених моделей хронічної судомної активності.

По-друге, в середині безсудомного періоду, як відомо, максимальної вираженості набуває активність антиепілептичної системи, проявом чого також були виражені зміни плавальної поведінки щурів за умов досліджуваних моделей хронічного епілептогенезу. Відзначимо, що в цей момент у кіндлінгових щурів активація холін- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності призводила до найбільш виражених змін плавальної поведінки, які характеризувалися зменшенням варіабельності та погіршенням уникнення тварин із басейну. Парадоксальним виявився факт односпрямованих змін досліджуваної плавальної поведінки в разі протилежних внутрішньостріарних мікроін'єкцій: пригнічення холін- та дофамінергічної та активація ГАМК-ергічної нейромедіації стріатуму спричиняли лише зменшення варіабельності плавальної поведінки без аніяких впливів на формування активно-адаптивних змін в щурів протягом плавання. Насамкінець, такі ж самі зміни плавальної поведінки – зменшення варіабельності та погіршення уникнення тварин із басейну по закінченню дослідів – були отримані у щурів за умов ПЛК-індукованих судом із діаметрально протилежними впливами на хвостате ядро: в разі пригнічення холін- та дофамін- та активації ГАМК-ергічної активності стріатуму, що можливо пояснити різними механізмами реалізації конвульсивної дії ПКТ та ПЛК.

І третє: кінець безсудомного інтервалу віддзеркалює наближення розвитку спонтанних судом, що є проявом максимальної активності епілептогенної системи. Наші дані, по-перше, виявили, що плавальна поведінка щурів в разі максимальної збудливості мозку характеризується зменшенням варіабельності (тобто, тенденцією щодо знерухомлення) та покращенням здатності щодо переключення на формування активно-адаптивного типу моторної поведінки. По-друге, різними є функціональні стани стріатуму в даний термін хронічного судомного синдрому при індукції судом ПКТ та ПЛК: в першому випадку йдеться про активацію холін- та дофамінергічної нейротрансмісії, а також про пригнічення ГАМК-ергічних механізмів стріатуму. В іншому випадку провідними є зворотні процеси: блокада холін- та дофамінергічних рецепторів, а також активація ГАМК-ергічних рецепторів стріатуму

Резюмуючи всі блоки отриманих даних, зазначимо гіперактивацію стріатуму за умов розвитку пікротоксин- та пілокарпін-індукованої хронічної судомної активності, функціональна активність якого детермінує збудливість мозку та залежить, по-перше, від терміну маніфестації судомного синдрому, а також від механізму реалізації конвульсивної дії епілептогенами, які застосовуються.

Висновки

1. На момент відтворення хронічної судомної активності за умов ПКТ- та ПЛК-індукованих хронічних судом відзначається функціональне підсилення холінергічної та дофамінергічної нейромедіації стріатуму разом із пригніченням його ГАМК-ергічних механізмів. В разі максимального напруження епілептогенної системи плавальна поведінка щурів характеризується зростанням варіабельності плавання та погіршення уникнення з басейну, що висвітлює активацію низхідної кортико-стріарної нейропередачі та гальмування нігро-стріарної нейротрансмісії. Відзначене загалом характеризує ступінь збудливості мозку за умов безпосереднього припинення епілептогенних стимулів за умов ПКТ- та ПЛК-спричинених моделей хронічної судомної активності.

2. В середині безсудомного періоду активація холин- та дофамінергічної нейромедіації стріатуму та пригнічення його ГАМК-ергічної активності у кіндлінгових щурів призводила до найбільш виражених змін плавальної поведінки, які характеризувалися зменшенням варіабельності та погіршенням уникнення тварин із басейну. Подібні порушення плавальної поведінки відзначалися у щурів за умов ПЛК-індукованих судом в разі пригнічення холин- та дофамін- та активації ГАМК-ергічної активності стріатуму.

3. Плавальна поведінка щурів в разі максимальної збудливості мозку (тобто, в кінці безсудомного інтервалу) характеризується знерухомленням тварин та покращенням здатності щодо переключення на формування активно-адаптивного типу моторної поведінки при активації холин- та дофамінергічної нейротрансмісії, а також при пригніченні ГАМК-ергічних механізмів стріатуму за умов індукції судом ПКТ та за діаметрально протилежних умов при ПЛК-спричинених судамах.

4. Отримані дані свідчать про гіперактивацію стріатуму за умов розвитку ПКТ- та ПЛК-індукованої хронічної судомної активності, функціональна активність якого залежить від терміну маніфестації судомного синдрому та від механізму реалізації конвульсивної дії епілептогенами, які застосовуються.

Список літератури

1. Gusev YeI, Kryzhanovsky GN, editors. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy. OOO "Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo". Moskva; 2009. 512 p. [In Russian]
2. Kryzhanovsky GN. Determinantnyye struktury v patologii nervnoy sistemy. Meditsina. Moskva; 1980. 358 p. [In Russian]
3. Kryzhanovsky GN, Shandra AA, Godlevsky LS, Mazarati AM. Antiepilepticheskaya cictema. Uspekhi fiziol. nauk. 1992; 23 (3): 53-77. [In Russian]
4. Shandra AA, Godlevsky LS, Mazarati AM. Kindling kak model' formirovaniya narusheniy povedeniya Uspekhi fiziol. nauk. 1990; 21 (4): 50-68. [In Russian]
5. Shandra AA, Godlevsky LS, Mazarati AM. Formirovaniye dvigatel'nykh programm pri farmakologicheskom kindlinge. Fiziol. zhurn. SSSR im I. M. Sechenova. 1990; 76 (10): 1384-1392. [In Russian]
6. Shandra AA, Godlevsky LS, Brusentsov AI. Kindling i epilepticheskaya aktivnost'. Astroprint. Odessa; 1999. 191 p. [In Russian]
7. Cools AR, Jaspers R, Schwartz M. Basal ganglia and switching motor programs. In: McKenzie JS, Kemm RE, Wilkock LN, editors. Basal ganglia: structure and fuction. Plenum Press. New York; 1984: 513-544.
8. Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. Ital. J. Neurol. Sci. 1995; 16 (1-2): 33-37.
9. Kruger L, Saporta S, Larry W, editors. Photographic Atlas of the Rat Brain The Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. Cambridge University Press. Cambridge; 1995. 299 p.
10. Shandra AA, Mazarati AM, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model. Epilepsia. 1996; 37 (3): 269-274.
11. Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. In: Feng Ru Tang, editor. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. Research Signpost. Singapore; 2009: 99-120.
12. Vrijmoed-de Vries MC. Programming motor and non-motor behaviour: Role of striatum in animals. Krips Repro Meppel. Amsterdam; 1985. 262 p.

Реферати

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОДУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ХВОСТАТОГО ЯДРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ

Вастьянов Р.С., Топал М.М., Стоянов А.Н.,
Брошков М.М., Галузинская М.И., Левковская В.Ю.,
Шпота Е.Е.

Целью работы явилось исследование плавательного поведения в динамике бессудорожного периода в условиях двух моделей хронического судорожного синдрома – пикротоксин (ПКТ) -индуцированного киндлинга и пилокарпин (ПЛК) - вызванных судорог при модуляции внутристриарной холин-, дофамин- и ГАМК-ергической нейротрансмісії. В опытах на крысах-самцах установлено, что при воспроизведения хронической судорожной активности в условиях ПКТ- и ПЛК-индуцированных хронических судорог отмечается функциональное усиление холинергической и дофамінергической нейромедіації стріатума вместе с торможением его ГАМК-ергических механизмов. В середине бессудорожного периода активация холин- и дофамінергической нейромедіації стріатума и угнетение его ГАМК-енгической активности у кіндлінгових крыс способствовало наиболее выраженным изменениям плавательного поведения, которые характеризовались уменьшением варіабельности и ухудшением избегания животных из бассейна. Подобные нарушения плавательного поведения

STRIATAL ACTIVITY NEUROPHARMACOLOGICAL MODULATION IN CONDITIONS OF CHRONIC SEIZURE ACTIVITY

Vastyanov R.S., Topal M.M., Stoyanov A.N.,
Broshkov M.M., Galuzinskaya M.I.,
Levkovskaya V.Yu., Shpota Ye.Ye.

The aim of the work was to investigate the swimming behavior throughout the interseizure period of chronic seizure syndrome two models – picrotoxin (PTX)-induced kindling and pilocarpine (PL)-induced convulsions in conditions of intrastriatal choline-, dopamine- and GABA-ergic neurotransmission modulation. The experimental trials on rats revealed the enhancement of striatal choline- and dopamine-ergic neurotransmission together with GABA-ergic mechanisms failure was established in conditions of PTX- and PL-induced chronic seizure activity. Striatal choline- and dopamine-ergic neurotransmission activation together with GABA-ergic mechanisms inhibition were registered during the middle interseizure period in kindled rats characterized by the expressed changes of swimming behavior in the form of variability reduction and animals' escape from the pool failure. Swimming behavior similar changes were registered in rats with PL-induced seizures in case of

отмечались у крыс в условиях ПЛК-индуцированных судорог в случае торможения холин- и дофамин- и активации ГАМК-ергической активности стриатума. Плавательное поведение крыс в конце бессудорожного интервала характеризуется обездвиженностью животных и улучшением способности переключения на формирование активно-адаптивного поведения при активации холин- и дофаминергической нейротрансмиссии, а также при угнетении ГАМК-ергических механизмов стриатума при индукции судорог ПКТ и в диаметрально противоположных условиях при ПЛК-вызванных судорогах. Гиперактивация стриатума детерминирует развитие ПКТ- и ПЛК-индуцированной хронической судорожной активности.

Ключевые слова: пилокарпин, пикротоксин, бессудорожный период, хвостатое ядро, внутристриарная нейротрансмиссия, гиперактивация стриатума

Стаття надійшла 25.01.19 р.

striatal choline- and dopamine-ergic neurotransmission inhibition and GABA-ergic mechanisms activation. Rats swimming behavior at the end interseizure period characterized by their immobility and improvement of ability of switching on active-adaptive behavior formation in case of striatal choline- and dopamine-ergic neurotransmission activation together with GABA-ergic mechanisms inhibition in PTX-kindled rats. The swimming behaviour opposite mechanisms were evident in case of PL-induced seizures. Thus, striatal hiperactivation determines PTX- and PL-induced chronic seizure activity development.

Key words: pilocarpine, picrotoxin, interseizure period, striatum, intrastriatal neurotransmission, striatal hiperactivation

Рецензент Шепітько В.І.

DOI 10.26724/2079-8334-2019-1-67-133

УДК 611.3:599.323.4

В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Яцинь
Українська медична стоматологічна академія, Полтава

ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БІЛИХ ЩУРІВ

E-mail: vogrin034@gmail.com

Травний тракт людини і білих щурів має більше схожих рис, ніж відмінностей. Дослідження видових особливостей будови шлунку білих щурів необхідне для поповнення сучасних морфологічних відомостей стосовно можливості вивчення перебігу та моделювання деяких патологічних станів. Метою роботи було детальне вивчення анатомічних особливостей шлунку білих щурів. Після вивчення анатомічних особливостей шлунку білих щурів можна виділити дно, тіло і пілоричний відділ. Наявність двох різних за характером травних процесів (бактеріального – в передшлунок і ферментативного – в залозистому відділі), згідно з нашими даними, не є достатньо обґрунтованим, з огляду на те, що в його порожнині відсутнє виражене розмежування між беззалозистим (передшлунок) і залозистим (власне шлунок) відділами. Нами запропоновано замінити назву передшлунок на «фундальний відділ», а залозисту зону називати «гастральним відділом».

Ключові слова: білі щури, шлунок, фундальний відділ, гастральний відділ, травлення.

Робота є фрагментом НДР: «Вікові аспекти структурної організації органів імунної системи, залоз шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи людини в нормі і патології», № державної реєстрації 0116U004192.

Згідно даних літератури, травний тракт людини і білих щурів має більше схожих рис, ніж відмінностей. До останніх належать відсутність мигдаликів і червоподібного відростка (апендикса), зате у них відносно більш розвинений сліпий відділ товстої кишки, який, слід вважати, виконує функцію апендикса. Крім того, у білих щурів шлунок відрізняється деякими видовими особливостями будови [3, 9, 11-14].

Шлунок у всіх гризунів, на відміну від шлунку людини, прийнято вважати двопорожнинним. Згідно з цим, у ньому виділяють стравохідний відділ або передшлунок і частину, яка по суті є власне шлунком. Припускається, що передшлунок призначений в основному для бактеріального травлення, тоді як в іншому відділі здійснюється ферментативна обробка харчових продуктів [12, 14]. Крім того, за характером будови слизової оболонки стравохідний відділ шлунку (передшлунок) називається ще беззалозистим, а інша частина – залозистим [3].

Якщо суто анатомічна сторона цього питання загалом не викликає принципівих заперечень, хоча і потребує деяких уточнень, то виділення в шлунку білих щурів окремої порожнини для бактеріального травлення не може бути достатньо обґрунтованим, бо в шлунково-кишковому тракті цих тварин є для цього спеціальний орган, яким є достатньо велика за розмірами сліпа кишка.

Метою роботи було детальне вивчення анатомічних особливостей шлунку білих щурів.

Матеріал та методи дослідження. Робота виконана на 80 білих щурах-самцях репродуктивного віку, масою 200±20 грам, одна половина з яких до вівісекції перебувала в режимі добового голодування, а евтаназію інших проводили одразу після ранкового годування. До цього всі тварини знаходилися в стандартних умовах експериментально-біологічної клініки (віварій) Української медичної стоматологічної академії, згідно з правилами утримання експериментальних тварин, встановлених Директивою Європейського Парламенту та Ради (2010/63/EU) і наказом