

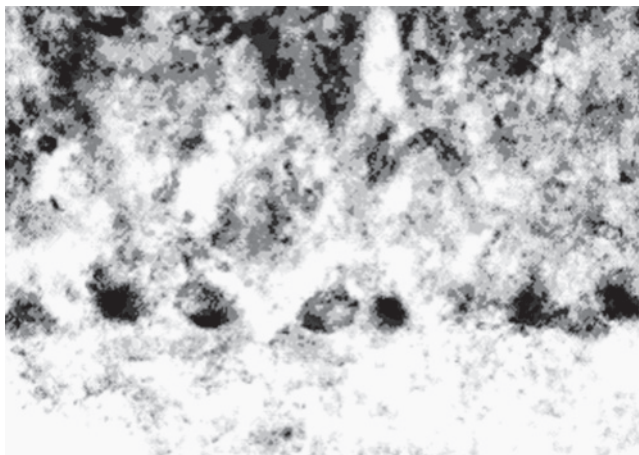


Рис. 3. Кора мозжечка. Активность фермента в клетках Пуркинье. Реакция на ГСДГ. Увеличение 40×10

3. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. - М.: Мир, 272 с.

4. Ордян Н.Э., Пивина С.Г. Влияние пренатального стресса на активность фермента, участвующего в синтезе нейростероидов в «критический период» половой дифференциации мозга самцов крыс // Рос. физиол. журнал. - 2004. - Т. 90, №10. - С. 1255-1261.

5. Розен В.Б. Основы эндокринологии. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1994. - 383 с.

6. Светухина В.М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1962. - Т. 42, №3. - С. 66-71.

7. Mellon S.H., Griffin L.D., Compagnone N.A. Biosynthesis and action of neurosteroids. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons // Brain Res Rev. - 2001. - Vol. 37, №1-3. - P. 3-12.

8. Sakamoto H., Ukena K., Kawata M. et al. Expression, localization and possible actions of 25-Dx, a membrane-associated putative progesterone-binding protein, in the developing Purkinje cell of the cerebellum: a new insight into the biosynthesis, metabolism and multiple actions of progesterone as a neurosteroid // Cerebellum. - 2008. - Vol. 7, №1. - P. 18-25.

9. Tsutsui K., Sakamoto H., Ukena K. A novel aspect of the cerebellum: biosynthesis of neurosteroids in the Purkinje cell. Cerebellum. - 2003. - Vol. 2, №3. - P. 215-222.

10. Tsutsui K., Sakamoto H., Shikimi H. et al. Organizing actions of neurosteroids in the Purkinje neuron // Neurosci Res. - 2004. - Vol. 49, №3. - P. 273-279.

Координаты для связи с авторами: Рыжавский Борис Яковлевич — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии ДВГМУ; Задворная Ольга Викторовна — аспирант кафедры гистологии, цитологии, клеточной биологии ДВГМУ, e-mail: zadvornaya.87@mail.ru, тел.: 8(4212)-52-05-48; Литвинцева Екатерина Марковна — ст. преподаватель кафедры биоорганической химии ДВГМУ.



УДК 671 - 001.4 - 022.7 : 611.018

Л.С. Годлевский¹, Е.В. Коболев¹, В.Ф. Мустяца², Г.А. Дроздова²

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ АНТИАГРЕССИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ИМПУЛЬСНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ У КИНДЛИНГОВЫХ КРЫС

Одесский государственный медицинский университет¹,
Украина, 65082, Валиховский пер., 2, г. Одесса; Российский университет Дружбы народов²,
117198, ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва

Показано, что агрессивное поведение животных усиливается в условиях формирования киндлинга [3, 5]. Данный эффект проявлялся в виде снижения порога формирования драк в парах животных и уменьшался под влиянием внутринигрального применения диазепама [3, 5]. Усиление агрессивного поведения крыс может быть связано с повышением функционального состояния дофаминергической системы мозга [3, 5, 9]. Однако при киндлинге дофаминергическая система имеет сниженную функциональную активность [5], в связи с чем необходимо исследовать ее роль в формировании агрессивно-оборонительных форм поведения [4].

Учитывая тот момент, что воздействие импульсным магнитным полем оказывает тормозное действие в отно-

шении эпилептиформных проявлений у киндлинговых животных [1, 2], представляло существенный интерес исследовать особенности агрессивного поведения при воздействии импульсов магнитного поля в условиях сформированного киндлинга, что составило задачу данного исследования. Другой задачей работы было изучение роли дофаминергической системы мозга в реализации эффектов импульсного магнитного поля на агрессивное поведение крыс.

Материалы и методы

Киндлинг у крыс формировали с помощью методики [3], путем ежедневных повторных введений пикротокси-

на в подпороговой дозе (1,0-1,2 мг/кг, внутривбрюшинно). В исследовании использовали тех крыс, которые в течение последних трех инъекций эпилептогена демонстрировали генерализованные судорожные реакции (всего 87 животных). Крысам группы контроля осуществляли внутривбрюшинное введение аналогичного объема физиологического раствора NaCl. Агрессивность животных изучали у крыс, находящихся в цилиндрической коробке (25×45×30 см) с токопроводящим полом [3]. Пары животных помещали в такую коробку, через 10-15 с пропускали электрический ток, начальная сила которого составляла 0,2 мА. Силу тока плавно увеличивали до появления четкого агрессивного поведения (драки). Отбирали пары животных, у которых драки возникали при значении тока не более 3,0 мА. Повторное тестирование проводили не менее чем через 2 ч с момента первого удара током. Животным контрольной группы осуществляли введение физиологического раствора NaCl и ложное воздействие источником магнитных импульсов.

Введение L-DOPA (50,0 и 100,0 мг/кг) и галоперидола (0,5 мг/кг) проводили внутривбрюшинно, за 30,0 мин до стимуляции импульсами магнитного поля, с помощью аппарата «Авимп» (Белоруссия), который генерировал импульсы величиной индукции на высоте импульса 1,5 Тл. Всего осуществляли 10 и 20 импульсных транскраниальных магнитных стимуляций (ТМС) на теменную область черепа животных, фиксированных в пластмассовых футлярах, с расстояния 2,0-3,5 см. Животных контрольной группы удерживали в течение аналогичного периода времени в футлярах без воздействий магнитными стимулами. В экспериментальном наблюдении животных использовали через 1,0 ч с момента прекращения стимуляции.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением метода ANOVA и теста Newmann-Keuls, принятых в медико-биологических исследованиях.

Результаты и обсуждение

Формирование киндлинга сопровождалось снижением порога агрессивных реакций животных на 38,9% в сравнении с показателями у интактных животных с введениями физиологического раствора NaCl ($1,8 \pm 0,2$ и $1,1 \pm 0,3$ мА соответственно) (рис. 1). Применение L-DOPA в дозе 50,0 мг/кг сопровождалось незначительным возрастанием исследуемого показателя в группе интактных крыс (на 3,3%; $p > 0,05$). При этом у киндлинговых крыс порог агрессивных реакций оставался на 29,4% меньше такового в группе интактных животных ($p < 0,05$). На фоне применения L-DOPA в большей дозе (100,0 мг/кг) этот показатель у интактных крыс достоверно повышался (на 12,0%) в сравнении с животными контрольной группы ($p > 0,05$). Введение L-DOPA (100,0 мг/кг) киндлинговым крысам сопровождалось повышением порога драк крыс, который в этих условиях превышал таковой в группе киндлинговых крыс в 1,9 раза ($p < 0,05$) (рис. 1, III).

Воздействие магнитным полем числом импульсов в серии 10 несущественно (на 8,7%) увеличивало порог агрессивности интактных крыс ($p > 0,05$), в то время как у киндлинговых животных этот показатель составлял $1,0 \pm 0,3$ мА и оставался достоверно меньше, чем у интактных крыс ($p < 0,05$) (рис. 1, IV). В то же время, воздействие числом импульсов в серии 20 как у интактных, так

Резюме

В опытах на крысах линии Вистар, у которых воспроизвели модель фармакологического киндлинга с помощью повторного применения пикротоксина в подпороговой дозе (1,0-1,2 мг/кг, внутривбрюшинно), отмечено снижение порога развития агрессивного поведения в тестах драк пар животных на электродном полу. Под влиянием L-DOPA (100 мг/кг, внутривбрюшинно) отмечалось повышение порога агрессивного поведения крыс, в то время как галоперидол (0,5 мг/кг, внутривбрюшинно) оказывал усиливающее агрессивность действие. Также повышение порога агрессивности отмечалось в условиях воздействия импульсным магнитным полем (20 импульсов). Сочетание 10 импульсов магнитного поля и L-DOPA (50,0 мг/кг, в/бр), которые самостоятельно не оказывали эффекта, сопровождалось снижением выраженности агрессивного поведения киндлинговых крыс.

Ключевые слова: импульсное магнитное поле, пикротоксин, киндлинг, дофамин, галоперидол, агрессивное поведение.

L.S. Godlevsky, E.V. Kobolev, V.F. Mustyatsa,
G.A. Drozdova

DOPAMINENERGIC MECHANISMS OF ANTI-AGGRESSIVE EFFECTS OF IMPULSIVE MAGNETIC FIELD IN KINDLED RATS

Odessa State medical University, Ukraine,
65082, Department of Pathological Physiology;
117198, Peoples Friendship University of Russia, Moscow

Summary

In Wistar rats kindled via repeated intraperitoneal picrotoxin administration (1,0-1,2 mg/kg) the reduction of the threshold of aggressive reactions precipitation was seen in test of pairs of animals fighting on electrode floor. L-DOPA (100 mg/kg, i.p.) caused the heightening of the threshold of aggressive reactions of rats while haloperidol (0,5 mg/kg, i.p.) induced increased aggressiveness of animals. 20 magnetic fields applied to animal brain impulses were followed by heightening of the threshold of aggressive behavior. Combined application of 10 impulses of magnetic field and L-DOPA (50,0 mg/kg, i.p), which were not effective when applied alone, caused the decreasing of aggressive behavior of pharmacologically kindled rats.

Key words: impulsive magnetic field, picrotoxin, kindling, dopamine, haloperidol, aggressive behavior.

и у киндлинговых крыс сопровождалось тенденцией к возрастанию исследуемого показателя соответственно до $2,1 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,3$ мА ($p > 0,05$) (рис. 1, V).

В условиях сочетанного применения L-DOPA (50,0 мг/кг) и 10 импульсов магнитного поля, которые не оказывали эффекта на исследуемый показатель при самостоятельном применении, наблюдалось незначительное увеличение порога агрессивности у интактных крыс (на 9,7%, $p > 0,05$) и более выраженный эффект. У киндлинговых крыс исследуемый показатель при этом не отличался от такового, отмечавшегося у интактных крыс в отсутствие воздействий ($p > 0,05$) и был на 72,7% более высоким,

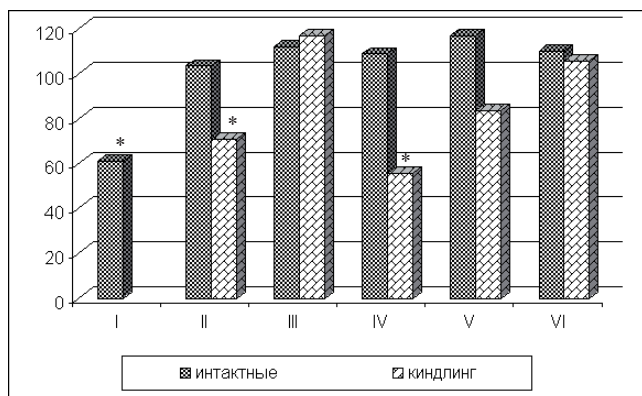


Рис. 1. Показатели агрессивного поведения у intactных и киндлинговых крыс в условиях раздельного и сочетанного применения L-DOPA и ТМС. По оси абсцисс: I — киндлинговые крысы; II и III — применение L-DOPA соответственно в дозах 50,0 и 100,0 мг/кг; IV и V — воздействие ТМС числом импульсов 10 и 20 соответственно; VI — сочетанное применение ТМС (10 импульсов) и L-DOPA (50,0 мг/кг, в/бр). По оси ординат — порог развития драк в парах животных (%) к соответствующему показателю в группе intactных крыс (контроль), принятому за 100%; * — $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля

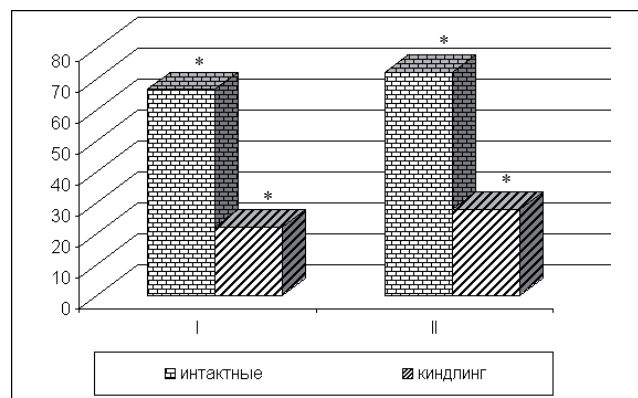


Рис. 2. Показатели агрессивного поведения intactных и киндлинговых животных в условиях раздельного и сочетанного применения галоперидола и ТМС. По оси абсцисс: I — введение галоперидола (0,5 мг/кг, в/бр); II — применение ТМС (20 импульсов) на фоне введения галоперидола (0,5 мг/кг, в/бр); по оси ординат — порог развития драк в парах животных (%) к соответствующему показателю в группе intactных крыс (контроль), принятому за 100%; * — $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля

чем у киндлинговых крыс до применения лечебных воздействий ($p < 0,05$) (рис. 1, VI).

Поскольку полученные результаты показали, что воздействие импульсным магнитным полем оказывает эффект в отношении порога агрессивного поведения животных путем модуляции функциональной активности дофаминергической системы мозга, в отдельной серии экспериментальных наблюдений изучали эффекты импульсного магнитного поля в условиях применения галоперидола, блокирующего дофаминовые рецепторы (рис. 2).

Под влиянием галоперидола (0,5 мг/кг, внутривentricularно) как у intactных, так и у киндлинговых крыс отмечалось снижение порога возникновения агрессивных реакций соответственно до $1,2 \pm 0,3$ и $0,4 \pm 0,1$ мА ($p < 0,05$) (рис. 2, I). Аналогичные показатели в условиях воздействия 20 импульсов магнитного поля на фоне применения галоперидола (0,5 мг/кг, внутривentricularно) оставались достаточно низкими (соответственно $1,3 \pm 0,3$ и $0,5 \pm 0,2$ мА; $p < 0,05$) (рис. 2, II).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что блокирование дофаминовых рецепторов галоперидолом сопровождается снижением порога агрессивных реакций животных. В условиях применения галоперидола импульсное магнитное поле не оказывает влияния на порог драк животных на электродном полу.

Приведенные в данной работе результаты показали, что у киндлинговых крыс имеет место повышение агрессивности, отмечаемой в тесте драк пар животных на электродном полу. При этом применение L-DOPA оказывает дозозависимое антиагрессивное действие. Учитывая тот момент, что активность дофаминергической системы мозга обеспечивает агрессивное поведение животных [4, 9], подобное противоречие возможно объяснить тем, что отмечаемое у киндлинговых крыс длительное снижение активности мезолимбической и мезостриарной дофаминергических систем [5], по-видимому, сопровождается развитием гиперчувствительности дофаминергических рецепторов мозга. В этих условиях стимуляция рецеп-

торов даже небольшими количествами эндогенного дофамина обеспечивает выраженные агрессивные реакции крыс.

Следует обратить внимание на тот факт, что в наших исследованиях в указанной дозе L-DOPA приводил к незначительной тенденции к возрастанию порога драк и у intactных крыс, что ставит под сомнение механизм первичной гиперчувствительности рецепторов как ведущий в формировании рассматриваемых эффектов. Поэтому можно полагать, что антиагрессивная эффективность L-DOPA у киндлинговых животных, возможно, связана с преимущественным активированием дофаминовых рецепторов первого типа, расположенных пресинаптически и ограничивающих выброс дофамина в синаптическую щель [8].

Следует подчеркнуть сложный характер взаимоотношений между дофаминергической, опиатергической системами и системой возбуждающих аминокислот, имеющей место в условиях киндлинга [3]. Первичным при киндлинге может быть активирование эндогенной опиатной системы [3], что сопровождается угнетением дофаминергической системы и дисингибицией глутаматергических терминалов [2, 4, 6]. При этом активация NMDA-рецепторов сопровождается возрастанием агрессивных форм поведения животных: повышенная агрессивность, индуцированная применением апоморфина, может быть блокирована применением МК-801, угнетающего активность глутаматергической системы мозга [7]. Исходя из подобных взаимоотношений, возможно полагать, что дополнительное активирование дофаминергической системы введением L-DOPA может сопровождаться реципрокным снижением активности опиатергической системы, снижением тонуса системы возбуждающих аминокислот и связанной с этим редукцией проявлений агрессивного поведения животных.

Ранее нами было показано, что под влиянием импульсного магнитного поля происходит активирование опиатергической системы мозга [2]. Между тем известно, что

активация связей, идущих от центральных ядер миндалины к околотовароводному серому веществу, вызывает выраженное торможение агрессивного поведения, индуцированного электростимуляцией данного вещества, что реализуется посредством активирования мю-опиатных рецепторов [9].

Вывод

Полученные результаты показали, что агрессивное поведение, развивающееся при киндлинговом эпилептическом синдроме, корректируется применением импульсного магнитного поля, и данный эффект реализуется посредством активации дофаминергических механизмов мозга.

Л и т е р а т у р а

1. Годлевский Л.С., Барняк Е.М., Мацко А.М. и др. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на эпилептиформную активность у крыс с электростимуляционным киндлингом // *Нейрофизиология*. - Киев, 2001. - Т. 33, №2. - С. 129-133.
2. Годлевский Л.С., Коболев Е.В., Мустяца В.Ф. и др. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома. - Одесса: КП ОГТ, 2010. - 350 с.
3. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. - Одесса: Астропринт, 1999. - 270 с.
4. Ando N., Morimoto K., Watanabe T. et al. Enhancement of central dopaminergic activity in the kainate model of temporal lobe epilepsy: implication for the mechanism of epileptic psychosis // *Neuropsychopharmacology*. - 2004. - Vol. 29. - P. 1251-1258.
5. Becker A., Grecksch G., Thiemann W. et al. Pentylentetrazol-kindling modulates stimulated dopamine

release in the nucleus accumbens of rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 2000. - Vol. 66, №2. - P. 425-428.

6. Kaminski R.M., Witkin J.M., Shippenberg T.S. Pharmacological and genetic manipulation of kappa opioid receptors: effects on cocaine and pentylentetrazol-induced convulsions and seizure kindling // *Neuropharmacology*. - 2007. - Vol. 52, №3. - P. 895-903.
7. Lang A., Harro J., Soosaar A. et al. Role of N-methyl- D-aspartic acid and cholecystokinin receptors in apomorphine- induced aggressive behaviour in rats // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 351, №4. - P. 363-370.
8. Loscher W., Czuczwar S.J. Studies on the involvement of dopamine D-1 and D-2 receptors in the anticonvulsant effect of dopamine agonists in various rodent models of epilepsy // *Eur. J. Pharmacol.* - 1986. - Vol. 128, №1. - P. 55-65.
9. Van Erp A.M.M., Miczek K.A. Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decreased cortical serotonin in rats // *J. of Neuroscience*. - 2000. - Vol. 20, №24. - P. 9320-9325.

Координаты для связи с авторами: Годлевский Леонид Семенович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой биофизики, информатики и мед. аппаратуры ОГМУ, тел.: +380-48-717-89-16 e-mail: godlevsky@odmu.edu.ua; Коболев Евгений Владимирович — канд. мед. наук, ассистент кафедры гигиены и медицинской экологии ОГМУ, тел.: +38048-723-42-48, e-mail: lecturer@ukr.net; Мустяца Вадим Федорович — доктор мед. наук, доцент кафедры общей патологии и патофизиологии Российского университета Дружбы народов, тел.: 8(495)-434-95-24; Дроздова Галина Александровна — доктор мед. наук, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Российского университета Дружбы народов, тел.: 8(495)-434-95-24, e-mail: Drozdova Galina g-drozdova@yandex.ru.



УДК 612.11/.12(571.61/.62)(=1 - 81)

Т.Н. Рябова¹, Т.В. Попова¹, Б.З. Сиротин²

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОМОЦИСТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАМУРЬЯ (ЭВЕНЫ, УЛЬЧИ, НАНАЙЦЫ)

*Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева¹,
ул. Краснодарская, 9, тел.: 8(4212)-39-04-05;*

*Дальневосточный государственный медицинский университет²,
ул. Муравьева-Амурского 35, тел.: 8(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Гомоцистеин (tHcy) — серосодержащая аминокислота, деметилированное производное метионина — незаменимой аминокислоты [2, 6].

Среди «нелипидных» факторов риска атеросклероза tHcy занимает особое место. В настоящее время доказана

роль гипергомоцистеинемии в патогенезе тромбоокклюзивных поражений сосудов, акушерской патологии, заболеваний почек, болезни Альцгеймера и др. [1]. Наибольший интерес для исследователей представляет роль гипергомоцистеинемии в патогенезе атеросклероза, тромбозов арте-