

Liver Disease : Abstract volum, Rome, April 21-25. — 1996. — P. 31-34.

3. *Giulian D.* The new approach in the pathogenesis of the pathology induced HBV / D. Giulian, B. Vaca, C. A. Noonan // *Science*. — 1990. — Vol. 250. — P. 1593-1596.

4. *Karpen J. W.* Why do cyclic nucleotide-gated channels have the jitters? : (Review) / J. W. Karpen // *Biophysical J.* — 1997. — N 72. — P. 986-988.

5. *Pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide expression in the immune system* / Abad C., Martinez C., Leceta J. et al. // *Neuroimmunomodulation*. — 2002. — Vol. 10, N 3. — P. 177-186.

6. *Ontogeny of catecholamine and adenosine receptor — mediated cAMP signaling of embryonic red blood cells: role of cGMP-inhibited phosphodiesterase 3 and hemoglobin*

/ R. Baumann, C. Blass, R. Gotz, S. Dragon // *Blood*. — 1999. — N 94. — P. 4314-4432.

7. *Антонова Т. В.* Интенсивность перекисного окисления липидов мембран и метаболизм лимфоцитов у больных вирусными гепатитами / Т. В. Антонова, С. Л. Николаенко // *Журн. микробиологии, эпидемиол. и иммунобиологии*. — 1998. — № 5. — С. 64-67.

8. *Журкин А. С.* Продукция цитокинов и интерферонотерапия у больных хроническими вирусными гепатитами / А. С. Журкин, С. В. Соловьев // *Эпидемиология и инфек. болезни*. — 1999. — № 5. — С. 27-29.

9. *Значение аденилатциклазной системы печени в развитии ее хронических поражений* / Р. А. Высоцкая, А. С. Логинов, Г. Г. Варванина, А. Ю. Пиленицын // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1998. — Т. 125, № 4. — С. 450-453.

УДК 615.213.015.2

Є. В. Кобольв, канд. мед. наук

## СТАТЕВА ПОВЕДІНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ВПЛИВУ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 615.213.015.2

Е. В. Кобольв

### ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ВЛИЯНИЯ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Полученные результаты свидетельствуют о подавлении полового поведения в условиях воспроизведения у крыс-самок хронической эпилептической активности путем повторного применения подпороговой дозы пикротоксина (фармакологический киндлинг). Применение антиоксиданта — тиоктовой кислоты (альфа-липоевая кислота, 30,0 мг/кг, в/бр) устраняет нарушения поведения животных, что свидетельствует о важной роли оксидантных механизмов в их развитии.

**Ключевые слова:** киндлинг, хроническая эпилептизация мозга, тиоктовая кислота, перекисное окисление липидов, половое поведение.

UDC 615.213.015.2

Ye. V. Kobolyev

### SEX BEHAVIOR OF RATS UNDER CONDITIONS OF PHARMACOLOGICALLY RESISTANT CHRONIC EPILEPTIC ACTIVITY DEVELOPMENT AND EFFECTS OF THIOCTIC ACID

*The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine*

The obtained data suggest the suppression of sex behavior under condition of chronic epileptic activity modeling in female rats via subthreshold doze repeated picrotoxin administration (pharmacological kindling). Administration of antioxidants — thioctic acid (alpha-lipoic acid — 30.0 vg/kg, i. p.) diminished manifestations of disturbances of sex behavior. That fact is in favor for the role played by peroxidative mechanisms in the mentioned disturbances of sex behavior.

**Key words:** kindling, pharmacological resistance, chronic epileptisation of the brain, thioctic acid, oxidative stress, sex behavior.

У механізмах контролю функціонального стану центральних ланок регуляції репродуктивної функції важливе значення має стан окиснювально-відновлювальної системи — інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ)

[4]. Їх активація спостерігається за умов виникнення проявів епілептичного синдрому, для якого характерним є нагромадження продуктів ПОЛ і зниження рівня компонентів антиоксидантного захисту: аскорбінової кислоти, альфа-токоферолу

[2]. Тому в контексті патофізіології епілептичного синдрому важливим є вивчення механізмів порушень репродуктивної функції, зокрема, статевої поведінки тварин за умов відтворення хронічної епілептичної активності, у тому числі, при резистентній формі епілептичного синдрому, у патогенезі якого механізми контролю ПОЛ відіграють провідну роль [2]. Слід зазначити, що до останнього часу ці питання не досліджувалися на моделях резистентних до терапії форм експериментальної епілепсії.

**Метою** роботи стало вивчення стану репродуктивної системи тварин — статевої поведінки щурів за умов відтворення у щурів-самиць моделі хронічної епілептичної активності, яку створювали за допомогою пікротоксин-індукованого кіндлінгу.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконано на щурах лінії Вістар масою 190–270 г, яких утримували за звичайних умов доступу до їжі та води. У кожній експериментальній серії було не менше ніж вісім тварин.

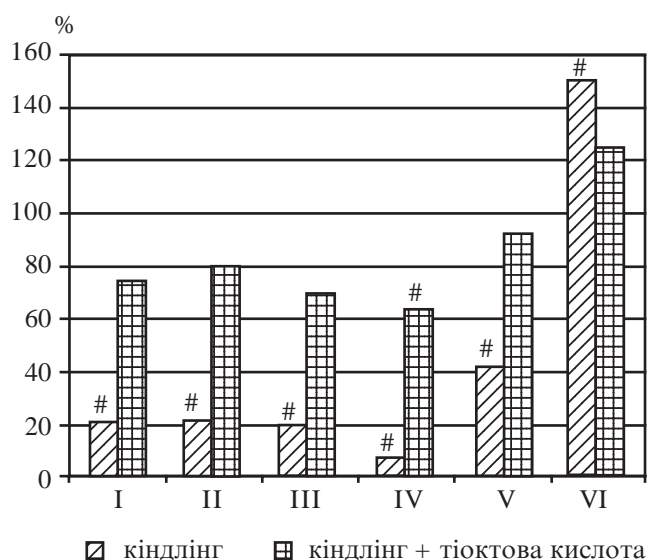
Фармакологічний кіндлінг відтворювали у щурів-самиць шляхом щоденного внутрішньоочеревинного застосування розчину пікротоксину (“Sigma”, США) у дозі 1,0–1,2 мг/кг протягом трьох тижнів [2]. У роботі використовували тільки тих тварин, у яких спостерігали виникнення генералізованих клоніко-тонічних судомних реакцій з падінням щурів на бік і виразними вегетативними порушеннями. Через два тижні з моменту останнього застосування пікротоксину, що відповідає терміну виникнення фармакологічної резистентності [2], протягом трьох діб щодня щурам внутрішньоочеревинно вводили тіоктову кислоту — офіційну форму альфа-ліпоєвої кислоти (“Asta Medica AG”, Німеччина) із розрахунку 30,0 мг/кг і через 60 хв після останньої ін’єкції спостерігали статево поведінку тварин. Контрольній групі тварин (пікротоксин-викликаний кіндлінг) за аналогічних умов внутрішньоочеревинно застосовували 0,9%-й фізіологічний розчин NaCl. Крім того, в окремій групі інтактних тварин, яким протягом трьох тижнів внутрішньоочеревинно застосовували 0,9%-й фізіологічний розчин NaCl, також визначали показники статевої поведінки (інтактні щури).

Статево поведінку щурів досліджували за методом [1]. Після розміщення самки і самця в камері для спостереження вимірювали латентний період сидання самця на самицю, латентний період інтромісії, частоту сидань самця у двох еякуляційних серіях, а також латентний період еякуляції [1].

Результати досліджень обробляли статистично з використанням тесту ANOVA та критерію Newmann — Keuls.

### Результати дослідження та їх обговорення

У щурів у відстроченому в часі фармакологічному кіндлінзі (фармакорезистентна модель епілептичного синдрому) спостерігалися виразні зміни показників статевої поведінки. Зокрема, реєструвалося збільшення латентного періоду сидання самця на самицю порівняно з контролем (група інтактних тварин) — у 4,1 разу, латентного періоду інтромісії — у 4,0 рази ( $P < 0,05$ ) (рисунок). Ці показники у групі контролю становили відповідно ( $56,3 \pm 12,5$ ) і ( $135,6 \pm 27,9$ ) с. Також значно знижувалася частота сидань самців — у 5,2 разу (у контролі —  $4,3 \pm 1,2$ ) протягом першої експериментальної серії та в 10,5 рази ( $3,9 \pm 0,9$  — у контролі) протягом другої експериментальної серії спостережень ( $P < 0,05$ ). За умов фармакологічного кіндлінгу також істотними були зміни показника частоти інтромісій, який знижувався в 2,2 разу (у контролі —  $16,3 \pm 5,2$ ) ( $P < 0,05$ ) і показника латентного періоду еякуляції, який зростав із ( $575,8 \pm 96,4$ ) с у контролі до ( $875,9 \pm 107,2$ ) с у групі спостереження ( $P > 0,05$ ) (див. рисунок).



*Рисунок.* Вплив тіоктової кислоти на характеристики статевої поведінки кіндлінгових щурів: I — латентний період сидання самця; II — латентний період інтромісії; III — частота сидань у першій і другій серії спостережень; IV — частота сидань у другій серії спостережень; V — частота інтромісій; VI — латентний період еякуляції. Вимірювані показники виражені у відсотках щодо значень у групі контролю, прийнятих за 100 % (інтактні щури); # —  $P < 0,05$  порівняно з відповідним показником у групі контролю.

Під впливом тіоктової кислоти латентний період сидання самця становив ( $94,4 \pm 18,7$ ) с, а латентний період інтромісії — ( $188,1 \pm 32,9$ ) с, що не відрізнялося від відповідних показників у тварин контрольної групи спостереження ( $P > 0,05$ ). Частота інтромісії дорівнювала ( $18,6 \pm 4,3$ ), латентний період еякуляції — ( $730,94 \pm 90,80$ ) с ( $P > 0,05$ ). Лише показник частоти сидань самця у другій експериментальній серії залишався вірогідно меншим, ніж у групі контролю (інтактні тварини), на 33,0 % ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, проведені дослідження показали, що статеві поведінки шурів-самиць значною мірою порушуються при формуванні у тварин хронічної форми епілептичної активності за допомогою методу фармакологічного кіндлінгу. Причому йдеться про резистентну до фармакологічного лікування форми епілептичного синдрому, який спостерігається у відстроченому у часі кіндлінзі [2].

Характер загалом можна охарактеризувати як пригнічення статевої поведінки шурів. Під впливом тіоктової кислоти, яка викликає виразні антиоксидантні ефекти внаслідок тіолування білків, відновлення внутрішньоклітинного глутатіону, а також зменшення активності редуктази альфатокоферолу на рівні мікосомальної системи печінки [5], спостерігалася нормалізація статевої поведінки шурів до рівня такої у групі контролю.

Отже, можна вважати, що наведені результати свідчать про важливе значення стану оксидантної системи організму шурів-самиць у формуванні порушень статевої поведінки за умов моделювання хронічної резистентної до фармакотерапії форми епілептичного синдрому. Причому саме резистентність є важливим фактором, оскільки ранній період кіндлінгу не визначається депресивними зрушеннями системи контролю статевої поведінки [3].

Можливо також припустити, що оскільки для хронічної епілептичної активності та фармакологічного кіндлінгу зокрема характерною є активація опіатергічної системи мозку [2; 4], її вплив на механізми центральної регуляції активності статевих залоз — це важливий елемент патогенезу порушень, які реєструються при кіндлінг-викликаних розладах діяльності репродуктивної системи тварин. Тому досить вірогідним є коригувальний вплив тіоктової кислоти саме завдяки дії на функціональний стан опіатергічної системи мозку.

Отримані результати перспективні щодо патогенетичного обґрунтування методів лікування розладів статевої поведінки, а також відповідних порушень у хворих на епілепсію. Також важли-

вим напрямком подальших досліджень є розширення уявлень про патогенетичні механізми формування фармакологічної резистентності при розвитку епілептичного синдрому.

## Висновки

1. Хронічна епілептизація мозку за умови розвитку резистентної до фармаколікування стадії фармакологічного кіндлінгу, яку було індуковано у шурів-самиць за допомогою пікротоксину, супроводжується пригніченням статевої поведінки тварин.

2. Застосування альфа-ліпоєвої кислоти ( $30,0$  мг/кг, внутрішньоочередово) протягом трьох діб відстроченого в часі пікротоксин-індукованого кіндлінгу усуває кіндлінг-викликані порушення статевої поведінки шурів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон. — М. : Высш. шк., 1991. — 410 с.
2. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — О. : Астропринт, 1999. — 270 с.
3. Borowicz K. K. Influence of sex hormone antagonists on the anticonvulsant action of conventional antiepileptic drugs against amygdala-kindled seizures in male and female rats / K. K. Borowicz, Z. Kleinrok, S. J. Czuczwar // Eur. Neuropharmacol. — 2003. — Vol. 13. — P. 257-265.
4. Herzog A. G. Psychoneuroendocrine Aspects of Temporolimbic Epilepsy : Part I. Brain, Reproductive Steroids, and Emotions / A. G. Herzog // Psychosomatics. — 1999. — Vol. 40. — P. 95-101.
5. Antioxidant properties and clinical implications of alpha lipoic acid / Packer L., Witt E. H., Trischler H. J. et al. // Biothiols in Health and Disease ; ed. by L. Packer, E. Cadenas. — USA : Marcel Dekker, 1995. — P. 479-516.
6. Kindling-induced emotional behavior in male and female rats / Wintink A., Young N. A., Davis A. C. et al. // Behavioral Neuroscience. — 2003. — Vol. 117. — P. 632-640.