

Artyomenko V. V., Desyatsky V. V. Вплив транскраніальної магнітної стимуляції на агресивну поведінку кіндлінгових щурів за умов модуляції стану дофамінергічної системи = Effects of transcranial magnetic stimulation on kindled rats aggressive behavior under conditions of dopaminergic system functional state modulation. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(12):64-72. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.34949>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2812%29%3A64-72>
<http://pbn.nauka.gov.pl/works/676307>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNIŚW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.09.2015. Revised 25.10.2015. Accepted: 30.11.2015.

УДК 616.853-092.9

**ВПЛИВ ТРАНСКРАНАІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ
НА АГРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ КІНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ
ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ СТАНУ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ
EFFECTS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION
ON KINDLED RATS AGGRESSIVE BEHAVIOR UNDER CONDITIONS
OF DOPAMINERGIC SYSTEM FUNCTIONAL STATE MODULATION**

В. В. Артьоменко, В. В. Десятський

V. V. Artyomenko, V. V. Desyatsky

Одеський національний медичний університет, Одеса

Odessa National Medical University, Odessa

Summary

Kindling rats were observed to decrease the aggressive behavior threshold in the test of animals' fights on the electrode floor. L-DOPA (100 mg/kg, i.p.) resulted in the rats' aggressive behavior enhancement whereas haloperidol (0.5 mg/kg, i.p.) caused an aggressiveness increase. The increase of the aggressiveness threshold was also observed under the influence of a pulsed magnetic field (20 pulses). The combined influence of 10 of magnetic field pulses and L-DOPA (50,0 mg/kg, i.p.) which in case of their single administration failed to reveal any effect accompanied by a kindled rats aggressive behavior significant reduction.

Aggressive behavior that occurs in conditions of chronic epilepsy syndrome

suppressed under the influence of transcranial magnetic stimulation. This effect is realized due to the brain dopaminergic mechanisms activation.

Ключові слова: transcranial magnetic stimulation, corazol, kindling, dopamine, haloperidol, aggressive behavior.

Резюме

У кіндлінгових щурів спостерігалось зниження порога розвитку агресивної поведінки в тестах бійок пар тварин на електродній підлозі. Під впливом L-DOPA (100 мг/кг, в/очер) спостерігалось підвищення порога агресивної поведінки щурів, в той час як галоперидол (0,5 мг/кг, в/очер) викликав підвищення агресивності. Також підвищення порога агресивності спостерігалось під впливом імпульсного магнітного поля (20 імпульсів). Поєднаний вплив 10 імпульсами магнітного поля і L- DOPA (50,0 мг/кг, в/очер), які при самостійному використанні не викликали ефекту, супроводжувалось зниженням виразності агресивної поведінки кіндлінгових щурів.

Агресивна поведінка, яка виникає за умов виникнення хронічного епілептичного синдрому, гальмується під впливом транскраніальної магнітної стимуляції. Зареєстрований цей ефект реалізується завдяки активації дофамінергічних механізмів мозку.

Ключові слова: транскраніальна магнітна стимуляція, коразол, кіндлінг, дофамін, галоперидол, агресивна поведінка.

Резюме

ВЛИЯНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КИНДЛИНГОВЫХ КРЫС ПРИ ИМЕНЕНИИ СОСТОЯНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ. У киндлинговых крыс наблюдалось снижение порога развития агрессивного поведения в тестах драк пар животных электродном полу. Под влиянием L-DOPA (100 мг/кг, в/бр) наблюдалось повышение порога агрессивного поведения крыс, в то время как галоперидол (0,5 мг/кг, в/бр) вызывал повышение агрессивности. Повышение порога агрессивности наблюдалось также под влиянием импульсного магнитного поля (20 импульсов). Совместное воздействие 10 импульсами магнитного поля и L-DOPA (50,0 мг/кг, в/бр), которые при самостоятельном использовании не вызвали эффекта, сопровождалось снижением выраженности агрессивного поведения киндлинговых крыс.

Агрессивное поведение, возникающее в условиях возникновения хронического эпилептического синдрома, угнетается под влиянием транскраниальной магнитной стимуляции. Отмеченный эффект реализуется благодаря активации дофаминергических механизмов мозга.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, коразол, киндлинг, дофамин, галоперидол.

Встановлено, що агресивна поведінка тварин посилюється за умов формування кіндлінг-моделі епілептичного синдрому [1, 3]. Цей ефект виявлявся у вигляді зниження порогу формування бійок в парах тварин і зменшувався під впливом внутрішньонігрального застосування діазепаму [1]. Посилення агресивної поведінки щурів може бути пов'язане з підвищенням функціонального стану дофамінергічної системи мозку [2, 5]. Однак при кіндлінзі дофамінергічна система має знижену функціональну активність [3], у зв'язку з чим необхідно дослідити її роль у формуванні агресивно-захисних форм поведінки [2].

Зважаючи на те, що вплив імпульсним магнітним полем викликає гальмівний вплив у відношенні до епілептиформних проявів у кіндлінгових тварин [1], суттєвий інтерес викликало дослідження особливостей агресивної поведінки при впливі імпульсів магнітного поля за умов сформованого кіндлінгу, що й склало **мету дійсної роботи**. Додатковим завданням було вивчення ролі дофамінергічної системи мозку в реалізації ефектів магнітного поля на агресивну поведінку щурів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконані за умов гострого експерименту на щурах лінії Вістар масою від 180 до 270 г, у відповідності до вимог GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Результати досліджень було схвалено комісією ОНМедУ з біоетики проведення експериментальних досліджень.

Кіндлінг у щурів формували згідно методики [1] шляхом щоденних повторних введень коразолу в підпороговій дозі (25,0 мг/кг, в/очер). В дослідженнях використовували тих щурів, які на протязі останніх трьох введень епілептогену демонстрували генералізовані судомні реакції. Щурам групи контролю здійснювали внутрішньоочеревинне введення аналогічного за своїм об'ємом фізіологічного розчину NaCl.

Агресивність тварин досліджували у щурів, які знаходились в циліндричній коробці (25 x 45 x 30 см) з токопровідною підлогою [1]. Тварин розміщували в такій

коробці парами і через 10- 15 с починали вплив електричним струмом, початкова інтенсивність якого складала 0,2 мА. Силу струму повільно збільшували до появи чітких ознак агресивної поведінки тварин (бійки). Відбирали ті пари тварин, у яких бійки виникали при значенні струму, який не перевищував 0,3 мА. Повторне тестування проводили не раніше, ніж через 2 години з моменту першого удару струму. Тваринам контрольної групи здійснювали введення фізіологічного розчину NaCl і хибний вплив джерелом магнітних імпульсів.

Введення L-DOPA (50,0 та 100,0 мг/кг) та галоперидолу (0,5 мг/кг) здійснювали внутрішньоочеревинно за 30,0 хв до проведення подразнення імпульсами магнітного поля, що проводили за допомогою апарату „Авімп”, який генерував імпульси величиною індукції на висоті імпульсу в 1,5 Тл. Всього виконували вплив 10 та 20 імпульсами з відстані 2,0-3,5 см на потиличну зону тварин, яких було тимчасово фіксовано в пластмасових футлярах. Тваринам групи контролю проводили аналогічну іммобілізацію без впливу магнітними імпульсами. В експериментальних спостереженнях тварин використовували через 1,0 годину з моменту припинення стимуляції.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням метода ANOVA та тесту Newman-Keuls, які є прийнятними для проведення медико-біологічних досліджень. В якості критерію вірогідності обирали $p < 0,05$.

Результати дослідження і їх обговорення. Формування кіндлінгу супроводжувалось зниженням порогу агресивних реакцій тварин - на 40,2% у порівнянні з показниками у інтактних тварин ($1,8 \pm 0,2$ і $1,1 \pm 0,3$ мА відповідно) (Рис. 1). На фоні застосування L-DOPA (100,0 мг/кг) цей показник у інтактних щурів недостовірно підвищувався (на 12,0%) у порівнянні до тварин контрольної групи ($p > 0,05$). Введення L-DOPA (100,0 мг/кг) кіндлінгових щурів супроводжувалось підвищенням порогу бійок щурів, який за цих умов перевищував показник в групі кіндлінгових щурів в 1,91 разу ($P < 0,05$) (Рис. 1).

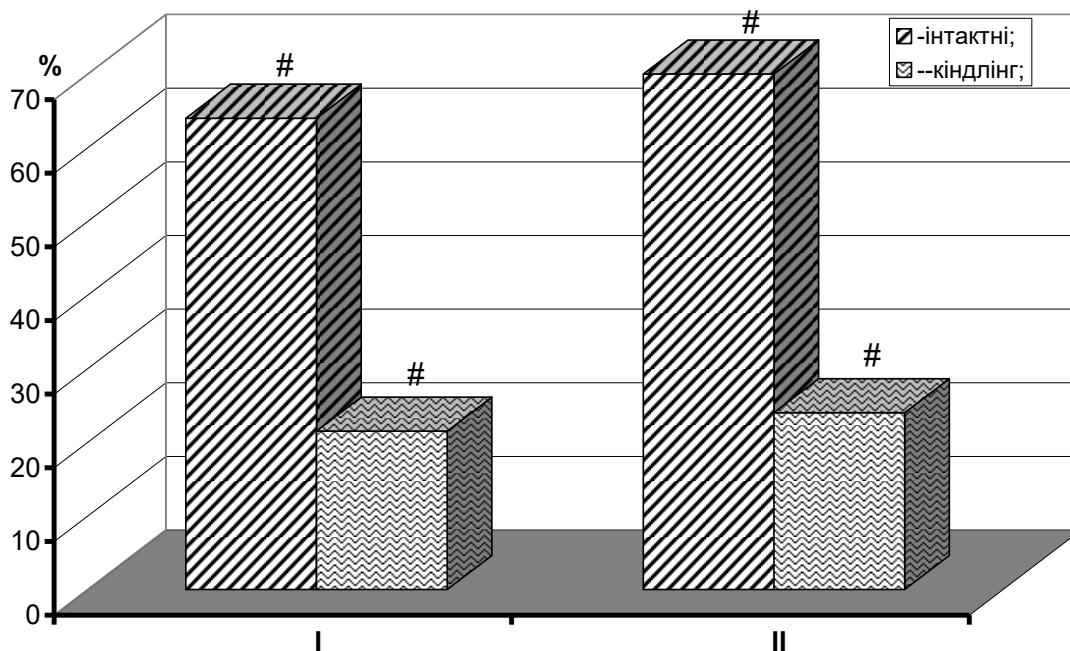


Рис. 1. Показники агресивної поведінки у інтактних та кіндлінгових щурів за умов окремого та поєднаного використання L-DOPA і ТМС.

Позначення: по вісі абсцис: 1- кіндлінгові щури; 2- і 3- використання L-DOPA відповідно в дозах 100,0 і 50,0 мг/кг; 4- і 5- вплив магнітного поля числом імпульсів 20 і 10 відповідно; 6- поєднане використання імпульсного магнітного поля (10 імпульсов) і L-DOPA (50,0 мг/кг, в/очер).

По вісі ординат- порог бійок в парах тварин в % до відповідного показника в групі інтактних щурів, який прийнято за 100%.

#- $P < 0,05$ у порівнянні до відповідних показників в групі контролю.

Застосування L-DOPA меншою дозою (50,0 мг/кг) супроводжувалось незначним зростанням досліджуваного показника в групі інтактних щурів (на 3,3%, $p > 0,05$). При цьому у кіндлінгових щурів поріг агресивних реакцій залишався на 29,4% меншим від такого в групі інтактних тварин ($p < 0,05$).

Вплив магнітним полем числом імпульсів в серії 10 як у інтактних, так і у кіндлінгових щурів супроводжувався тенденцією до зростання досліджуваного показника відповідно до $2,1 \pm 0,3$ і $1,5 \pm 0,3$ мА ($p > 0,05$). В той же час вплив числом імпульсів в серії 20 несуттєво (на 8,7%) збільшувало поріг агресивності інтактних щурів ($p > 0,05$), в той час як у кіндлінгових тварин цей показник складав $1,0 \pm 0,3$ мА і був достовірно менше, ніж у інтактних щурів ($p < 0,05$).

За умов поєднаного використання L-DOPA (50,0 мг/кг) і 10 імпульсів магнітного поля, які не викликали впливу на досліджуваний показник при самостійному

застосуванні, спостерігалось незначне збільшення порогу агресивності у інтактних щурів (на 9,7%, $p>0,05$), і більш виразним ефект був у кіндлінгових щурів - досліджуваний показник при цьому не відрізнявся від такого, який реєструвався у інтактних щурів за відсутності впливів ($P>0,05$). Одночасно він був на 72,7% більш високим, ніж у кіндлінгових щурів до використання лікувальних впливів ($p<0,05$).

Оскільки отримані результати показали, що вплив імпульсним магнітним полем викликає ефект у відношенні порогу агресивної поведінки тварин шляхом модуляції функціональної активності дофамінергічної системи мозку, в окремій серії експериментальних спостережень вивчали вплив імпульсного магнітного поля за умов використання галоперидолу, який блокує дофамінові рецептори (Рис. 2).

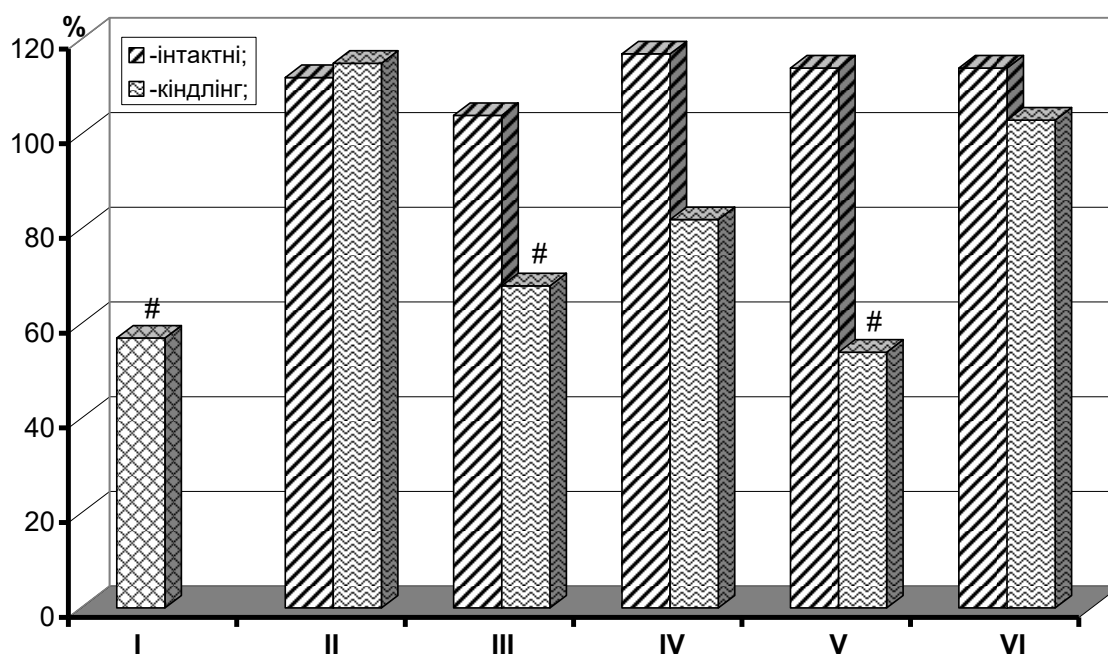


Рис. 2. Показники агресивної поведінки інтактних і кіндлінгових тварин за умов окремого використання галоперидолу і ТМС.

Позначення: по вісі абсцис- 1 – введення галоперидолу (0,5 мг/кг, в/очер); 2- застосування мігнітного поля (20 імпульсів).

По вісі ординат: те ж, що на Рис. 1.

#- $P<0,05$ у порівнянні до відповідних показників в групі контролю.

Під впливом галоперидолу (0,5 мг/кг, в/очер) як у інтактних, так і у кіндлінгових щурів спостерігалось зниження порогу виникнення агресивних реакцій, відповідно, до $1,2\pm 0,3$ і $0,4\pm 0,1$ мА ($p<0,05$). Аналогічні показники за умов впливу 20 імпульсами

магнітного поля на фоні використання галоперидолу (0,5 мг/кг, в/очер) залишались досить низькими (відповідно $1,3 \pm 0,3$ і $0,5 \pm 0,2$ мА, $p < 0,05$).

Таким чином, представлені дані свідчать про те, що блокування дофамінових рецепторів галоперидолом супроводжується зниженням порогу агресивних реакцій тварин. За умов застосування галоперидолу імпульсне магнітне поле не впливає на поріг бійок тварин на електродній підлозі.

Наведені в роботі результати показали, що у кіндлінгових щурів має місце підвищення агресивності, яка відтворювалась в тесті бійок тварин на електродній підлозі. При цьому використання L-DOPA супроводжується доза- залежним антиагресивним ефектом. Зважаючи на відомий факт забезпечення агресивної поведінки тварин активністю дофамінергічної системи [2, 5] подібне протиріччя можливо пояснити тим, що за умов відтворення кіндлінгу виникає тривале зниження активності мезолімбічної та мезостріарної дофамінергічних систем мозку [3]. Завдяки такому стану відбувається розвиток гіперчутливості дофамінергічних рецепторів і їх наступне подразнення навіть незначними кількостями ендogenous дофаміну забезпечує виразні агресивні реакції.

Слід зауважити, що в наших дослідженнях L-DOPA викликав несуттєво виразну тенденцію до зростання порогів бійок і у інтактних щурів, що ставить під сумнів механізм первинної гіперчутливості рецепторів, як провідний щодо формування ефектів, які спостерігались. Тому можливо припустити, що антиагресивна ефективність L-DOPA у кіндлінгових тварин, можливо, пов'язана з переважаючою активацією дофамінергічних рецепторів першого типу, які розташовані пресинаптично і які обмежують викид дофаміна в синаптичну щілину [8].

Слід підкреслити складний характер взаємовідносин між дофамінергічною, опіатергічною системами і системою збуджуючих амінокислот, що має місце за умов виникнення кіндлінгу [4]. Первинною при кіндлінзі може бути активація ендogenous опіатної системи, що супроводжується пригніченням дофамінергічної системи та розгальмовуванням глутаматергічних терміналей [4, 6]. При цьому активація NMDA рецепторів має своїм наслідком зростання агресивних форм поведінки тварин: підвищена агресивність, яка індукована використанням апоморфіну, може бути блокована шляхом застосування МК-801, який пригнічує активність глутаматергічної системи мозку [7]. Виходячи з подібних взаємовідносин, можливо припустити, що додаткова активація дофамінергічної системи введенням L-DOPA може супроводжуватись реципрокним зниженням активності опіатергічної системи,

зниженням тонусу системи збуджуючих амінокислот та пов'язаною з цим редукцією агресивної поведінки тварин.

Висновки. Таким чином, отримані результати показали, що агресивна поведінка, яка виникає за умов виникнення хронічного епілептичного синдрому, гальмується під впливом транскраніальної магнітної стимуляції, і цей ефект реалізується завдяки активації дофамінергічних механізмів мозку.

Отримані результати мають перспективне значення для розробки методів корекції агресивної поведінки.

Перелік літератури

1. Годлевский Л. С. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. – Одесса : Нептун-Технология, 2006. - 184 с.
2. de Almeida R. M. Behavioral, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behavior in human and nonhuman primates / R. M. de Almeida, J. C. Cabral, R. Narvaes // *Physiol Behav.* – 2015. – Vol. 143. – P. 121-135.
3. Gee K. W. The effect of seizure kindled by subconvulsant doses of pentylenetetrazol on dopamine receptor binding and dopamine-sensitive adenylate cyclase in the rat / K. W. Gee, M. A. Hollinger, E. K. Lillam // *Exp.Neurol.* – 1981. – Vol. 74, N 1. – P. 265-275.
4. Kalivas P. W. Modulation of dopamine neurons by neuropeptides / P. W. Kalivas // *Neuroendocrinol. Lett.* – 1987. – Vol. 9 , N 3. – P. 131-137.
5. Kirouac G. J. Placing paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior / G. J. Kirouac // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2015. – Vol. 56. – P. 315-329.
6. Kornhuber J. Presynaptic dopaminergic modulation of cortical input to the striatum / J. Kornhuber, M. E. Kornhuber // *Life Sci.* – 1986. – Vol. 39, N 8. – P. 669-674.
7. Role of N- methyl- D-aspartic acid and cholecystokinin receptors in apomorphine-induced aggressive behaviour in rats/ Lang A., Harro J., Soosaar A. et al. // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 351, N 4. – P. 363-370.
8. The effect of acute aripiprazole treatment on chemically and electrically induced seizures in mice: The role of nitric oxide / Shafaroodi H., Oveisi S., Hosselini M. et al. // *Epilepsy Behav.* – 2015. – Vol. 48. – P. 35-40.

References

1. Godlevsky L. S. Brain Stimulation: The mechanisms of seizure activity suppression / L. S. Godlevsky, Ye. V. Kobolev, I. V. Smirnov. – Odessa : Neptun-Technology, 2006. - 184 p (In Russian).
2. de Almeida R. M. Behavioral, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behavior in human and nonhuman primates / R. M. de Almeida, J. C. Cabral, R. Narvaes // *Physiol Behav.* – 2015. – Vol. 143. – P. 121-135.
3. Gee K. W. The effect of seizure kindled by subconvulsant doses of pentylentetrazol on dopamine receptor binding and dopamine-sensitive adenylate cyclase in the rat / K. W. Gee, M. A. Hollinger, E. K. Lillam // *Exp.Neurol.* – 1981. – Vol. 74, N 1. – P. 265-275.
4. Kalivas P. W. Modulation of dopamine neurons by neuropeptides / P. W. Kalivas // *Neuroendocrinol. Lett.* – 1987. – Vol. 9, N 3. – P. 131-137.
5. Kirouac G. J. Placing paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior / G. J. Kirouac // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 2015. – Vol. 56. – P. 315-329.
6. Kornhuber J. Presynaptic dopaminergic modulation of cortical input to the striatum / J. Kornhuber, M. E. Kornhuber // *Life Sci.* – 1986. – Vol. 39, N 8. – P. 669-674.
7. Role of N- methyl- D-aspartic acid and cholecystokinin receptors in apomorphine- induced aggressive behaviour in rats/ Lang A., Harro J., Soosaar A. et al. // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 351, N 4. – P. 363-370.
8. The effect of acute aripiprazole treatment on chemically and electrically induced seizures in mice: The role of nitric oxide / Shafaroodi H., Oveisi S., Hosselini M. et al. // *Epilepsy Behav.* – 2015. – Vol. 48. – P. 35-40.