

УДК 616.853:612.275

© 2014 г. Копаладзе Р.А., Дудченко А.М., Кубатиев А.А.

Эпилептиформная реакция у крыс, индуцируемая резким снижением давления атмосферного воздуха в барокамере

Копаладзе Р.А., Дудченко А.М., Кубатиев А.А.

ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, 125315, Москва, ул. Балтийская, д.8; e-mail: revazkop@mail.ru

Показано, что «подъем» крыс со скоростью 50 м/с в диапазоне от 50 до 5000 м в барокамере (гипобарическая декомпрессия) у 5% крыс, из общего числа испытуемых, вызывает резкое двигательное возбуждение, завершающееся ярко выраженными клонико-тоническими эпилептиформными судорогами. Разработан метод отбора крыс, чувствительных к декомпрессии, охарактеризованы все параметры эпилептиформной реакции и формы припадка, разработана система оценки тяжести гипобарической эпилептиформной реакции и противосудорожной активности лекарств.

Ключевые слова: крысы, гипобарическая эпилептиформная реакция, система оценки, мексидол, карбамазепин, гипоксическое прекондиционирование

Введение

К числу экспериментальных моделей эпилепсии относится так называемая рефлекторная эпилепсия. Под рефлекторной эпилепсией понимаются варианты эпилепсии, при которых генерализованные судорожные припадки возникают под влиянием сенсорных стимулов — зрительных (фотогенная эпилепсия), или резких звуковых раздражителей (аудиогенная эпилепсия). Рефлекторная эпилепсия у крыс Wistar, при которой генерализованные припадки возникают под влиянием звукового раздражителя, впервые была описана американским ученым Г. Дональдсоном в 20-е годы XX века. В 40-е годы в России на основе крыс Wistar Л.В. Крушинским и Л.Н. Молодкиной была выведена первая в мире линия крыс КМ, генетически предрасположенных к звуковой эпилепсии, описаны физиологические механизмы аудиогенной эпилепсии и различные типы торможения — активное и запредельное. Описаны формы судорожного приступа. Наличие временного торможения, предшествующего судорожному припадку, по мнению Л.В. Крушинского, указывает на активную работу тормозного механизма мозга против патогенного действия звукового раздражителя [4]. Исследование физико-химических и нейрофизиологических механизмов аудиогенной эпилепсии в 1970-е годы подтвердило эту точку зрения [1]. В 1958 г. в США на основе крыс Sprague—Dowley была выведена аутбредная линия крыс GEPR (Genetically Epilepsy-prone Rat), генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии [7, 10]. В настоящее время в мире создано множество линий крыс с аудиогенной эпилепсией.

В данной работе впервые показано, что генерализованные судорожные припадки, весьма сходные по внешним проявлениям с аудиогенной эпилепсией, возникают у 5% из общего числа нелинейных крыс под влиянием резкого снижения давления атмосферного воздуха в барокамере (гипобарическая декомпрессия). Этот тип клонико-тонических судорог именуется нами гипобарической эпилептиформной реакцией (ГЭР). Эта реакция может проявиться у крыс в процессе «подъема» их в барокамере на высоту от 50 до 5000 м.

В задачу работы входило разработать метод отбора крыс, чувствительных к ГЭР, описать физиологические параметры ГЭР, разработать систему оценки тяжести ГЭР и противосудорожной активности лекарств.

Материал и методы

Опыты проводились на нелинейных белых крысах-самцах, массой 250–350 г, полученных из питомника «Столбовая». Крысы содержались в стандартных условиях вивария. Брикетированный корм и воду животные получали ad libitum. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики» — Приказ Минздравсоцразвития РФ №708н от 23.08.2010 г.

Метод отбора крыс по их чувствительности к декомпрессии

На чувствительность к ГЭР были протестированы 1200 нелинейных крыс. Из общего числа крыс отобрано всего 60 особей (5%). Однако более чем у половины отобранных крыс (31 крыса) ГЭР была нерегулярной, она возникала лишь один или два раза и не проявлялась при третьем тестировании. Эти животные с нерегулярной реакцией (31 крыса) отбраковывались. Для эксперимента были отобраны лишь 29 крыс, дающих судорожные припадки при «подъеме» их до 5000 метров трижды подряд с интервалами подъема не менее 24 часа. Всех оставшихся крыс (1140 крыс), перенесших декомпрессию без судорожных проявлений использовали для решения других научных задач.

Отбор крыс производили следующим образом. Каждую крысу помещали в индивидуальную вентилируемую барокамеру (стеклянная банка объемом 3 литра), снабженную высотометром и вакуум-насосом. Включали насос и со скоростью 50 м/с «поднимали» крыс до уровня 5000 м. Скорость «подъема» регулировали специальным игольчатым клапаном. Время подъема — 100 с. Давление воздуха при этом падает с 760 до 405 мм рт. ст., а содержание кислорода в воздухе с 21% до 10%. Часть крыс спокойно переносила декомпрессию, у другой части наблю-

далось двигательное беспокойство, круговые движения, вставание на задние лапы с опорой передними на стенки барокамеры, изредка проявлялся груминг. У некоторых крыс наблюдалось резкое двигательное возбуждение, но без припадка. И только у 5% крыс возникало резкое двигательное возбуждение (ДВ), сопровождающееся клонико-тоническими судорожными припадками. Таких крыс отбирали и содержали отдельно.

Метод отбора крыс помимо декомпрессии включает в себя и рекомпрессию, заключающуюся в увеличении давления разреженного воздуха до уровня атмосферного (от 405 до 760 мм рт. ст.). Рекомпрессия сразу после завершения судорожного припадка сопровождалась возникновением у крыс агрессии с резко выраженной вокализацией. Крыса подпрыгивает и непроизвольно бьется головой об потолок камеры, словно она получает непроизвольные толчки изнутри. Это состояние после рекомпрессии в условиях нормального давления атмосферного воздуха длится около 3 мин. Если крысу в таком состоянии выпускали из барокамеры в клетку с другими крысами, то она набрасывалась на своих сородичей и кусала их. Продолжали отбор таким образом, чтобы исключить период агрессии. Для этого в момент наступления припадка, вместо того чтобы осуществить рекомпрессию, продолжали декомпрессию до уровня 5000 м. Крыс, перенесших припадок, выдерживали на этом уровне в течение 5 мин, включая время подъема (100 с). После такой 5-минутной «гипокситерапии» осуществляли рекомпрессию. В барокамере в течение 6 секунд нормализовалось атмосферное давление. У крыс в этом случае состояние агрессии не возникало [2, 3]. Однако у некоторых крыс при выдерживании их в условиях на уровне 5000 м все же наблюдалось повышение двигательной активности и даже изредка возникновение эпилептических судорог. Тем не менее, можно утверждать, что выдерживание крыс после припадка на уровне 5000 м защищает крыс от возникновения агрессии на 100%.

Можно сказать и так, что 5-минутное постприпадочное гипоксическое прекодиционирование (ГП) защищает крыс от возникновения агрессии. Здесь уместно отметить, что ГП, а именно пребывание крыс в вентилируемой барокамере в течение 1 часа, соответствующее высоте 5000 м, оказывает противосудорожный эффект на крыс линии Крушинского—Молодкиной (КМ). [5]. Аналогичный эффект ГП был описан еще в 1985 г. Выдерживание крыс КМ в барокамере в течение 15 минут увеличивал латентный период ДВ в секундах. Этот эффект носил воспроизводимый характер, и был использован в качестве теста для испытания лекарств (Копаладзе Р.А. «Способ оценки антигипоксического действия фармакологических препаратов», Авторское свидетельство, опуб. 23.07.1985 Бюлл. №27).

Таким образом полученные нами данные о том, что ГП подавляет в последующем эпилептическую агрессию, находятся в соответствии с данными о том, что гипоксическое прекодиционирование оказывает противосудорожный эффект у крыс КМ.

Опыты по исключению влияния шума и гипоксии на крыс-ГЭР

С целью исключения влияния шума от вакуум-насоса как эпилептогенного раздражителя крысы в количестве 10 особей подвергались ложной экспозиции в барокамере

с нормальным давлением атмосферного воздуха 760 мм рт. ст. и содержанием кислорода 21%, но при включенном вакуум-насосе. Воздействию шума от мотора вакуум-насоса крысы подвергались в течение 100 секунд. У этих крыс, чувствительных к ГЭР, эпилептические припадки на шум мотора не возникали. Кроме того, с целью исключения влияния гипоксического фактора как возможного эпилептогенного раздражителя 20 крыс помещались в специальную установку фирмы Nuroxia Medical и подвергались воздействию нормобарической гипоксии. Содержание кислорода в специальной клетке с животными падало с 21% до 10% кислорода в течение 100 с в условиях нормального давления атмосферного воздуха (760 мм рт. ст.). В этих условиях крыс выдерживали в течение 5 мин. Крысы спокойно переносили эти процедуры, припадки не возникали.

Матрицы для преобразования результатов экспериментов в удобную для оценки тяжести ГЭР форму

Для преобразования результатов экспериментов в удобную для оценки тяжести ГЭР форму были разработаны две матрицы. Первую матрицу использовали для преобразования высоты начала ДВ из метров в условные единицы — баллы. Вторую матрицу использовали для преобразования длины тормозной паузы (ТП) между двумя волнами возбуждения из метров в условные единицы (баллы). Эти матрицы были использованы для определения тяжести начальной и основной фаз ГЭР в баллах. Суть и структуры этих матриц, а также правила преобразования данных в удобную для оценки тяжести ГЭР форму представлены в разделе «результаты исследований».

Метод введения мексидола и карбамазепина

Отобранные крысы, давшие ГЭР (29 голов), были разделены на три группы (11, 9 и 9 крыс). Крысам первой и второй групп в объеме 2 мл/кг вводили 200 мг/кг внутривенно мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат) и 20 мг/кг карбамазепин ($C_{15}H_{12}N_2O$, 5Н-Дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид) соответственно, третьей, контрольной группе — физиологический раствор. Для подготовки суспензии карбамазепина использовали твин-80. Показатели ГЭР опытной и контрольной групп определяли трижды: предварительно (не менее, чем за два дня) до введения исследуемых лекарств (фон), после введения лекарств — через 1 час и через 24 часа. Цель испытания этих известных препаратов заключается в том, чтобы проверить пригодность ГЭР для испытания лекарств. Результаты обрабатывались статистически по Стьюденту.

Результаты исследований

Было установлено, что картина ГЭР у крыс имеет сходство с картиной сенсорной эпилепсии у крыс линии КМ, индуцируемой звуковым раздражителем [4]. В данном случае речь идет о сенсорной эпилепсии нового типа (в отличие от фотогенной и звуковой) у крыс, индуцируемой резким снижением давления атмосферного воздуха в барокамере. Были разработаны две матрицы для оценки тяжести ГЭР в баллах, дана сравнительная оценка противосудорожного эффекта мексидола и карбамазепина.

Характеристика гипобарической эпилептиформной реакции

В процессе подъема в барокамере со скоростью 50 м/с у крыс возникает ДВ, завершающееся судорожным припадком. ГЭР возникает у крыс на любой высоте, начиная от 50 м и кончая 5000 м. Здесь уместно напомнить, что речь идет не о всех крысах, а именно, о предварительно отобранных, давших ГЭР трижды, с интервалами не менее 24 ч, при подъеме их на высоту 5000 м. В целом картина ГЭР состоит из двух фаз: *первая — начальная фаза* — определяется как высота начала ДВ в метрах, *вторая — основная фаза* — включает в свою структуру длину тормозной паузы (ТП) в метрах, высоту возникновения и форму судорожного припадка. По картине основной фазы ГЭР крысы делятся на два типа. У крыс I-го типа ДВ имеет 1-волновый характер, а у крыс II-го типа — 2-волновый характер. У крыс с 1-волновым типом ДВ полная картина ГЭР состоит из трех параметров: высота начала ДВ, высота начала судорог и форма судорог. У крыс с 2-волновым типом ДВ полная картина ГЭР включает пять параметров: высота начала ДВ₁, высота начала ТП, высота начала ДВ₂, высота начала судорог и форма судорог.

Внешнее сходство ГЭР с аудиогенной эпилепсией дает нам основание отнести ГЭР к рефлекторной эпилепсии, где в качестве сенсорного стимула выступает не звуковой раздражитель, а декомпрессия. Можно полагать, что резкое снижение давления атмосферного воздуха оказывает патогенное влияние через вестибулярный аппарат на подкорковые структуры мозга. Некоторые авторы ДВ на модели аудиогенной эпилепсии называют «клоническим бегом» (wild running clonus) и считают, что феномен ДВ отражает распространение судорожного разряда на отделы мозга, ответственные за локомоторные реакции [8]. А так как картина ГЭР соответствует картине аудиогенной эпилепсии, то эту точку зрения можно распространить и на начальную фазу ГЭР. Наличие ТП между двумя волнами возбуждения (ДВ₁ и ДВ₂) указывает на эффективную работу тормозного механизма мозга против эпилептогенного действия декомпрес-

сии. Однако после истощения активного торможения в результате непрерывного действия декомпрессии ДВ возникает вновь (ДВ₂). При одной и той же форме припадка крысы с 1-волновым типом ДВ проявляют более тяжелую форму ГЭР по сравнению с крысами с 2-волновым типом ДВ — чем больше длина ТП в метрах, тем меньше тяжесть *основной фазы* ГЭР в баллах и наоборот.

Судорожные припадки составляют *основную фазу* ГЭР и проявляются в виде 4 форм. Каждой форме припадка соответствует нечетное число баллов: первой форме — 3 балла, второй, третьей и четвертой — 5, 7 и 9 баллов соответственно (см. матрицу №2, столбцы II и IV). Тяжесть припадков в 3 балла характеризуется падением животного на брюшко с клонусом всех конечностей. Все остальные формы — вторая, третья и четвертая — отмеченные по тяжести в 5, 7 и 9 баллов, характеризуются падением животного на бок с тоническим сгибанием шеи, туловища и передних конечностей. Начиная с 5-балльного уровня тяжести, судорожные припадки отличаются состоянием задних конечностей, а именно: при 5 баллах — характеризуется клонусом задних конечностей, при 7 баллах — неполным тоническим напряжением задних конечностей, при 9 баллах — тоническим напряжением всех конечностей. Форма судорожного припадков, отражающая тяжесть ГЭР, не зависит от количества волн ДВ, т.е. одной и той же форме припадков может предшествовать как 1-волновой, так и 2-волновой тип ДВ. В случае 1-волнового типа ДВ форма судорожного припадков точно отражает тяжесть ГЭР. В случае 2-волнового ДВ числовое значение тяжести ГЭР (при этой же форме судорожного припадков) ниже в зависимости от длины ТП и выражается четными числами с дробными частями (см. столбец IV матрицы №2).

С целью представления данных в удобной для статистической обработки форме при оценке тяжести *начальной фазы* ГЭР высоту начала ДВ из метров преобразовывали с помощью матрицы №1 в условные единицы — баллы, а при оценке тяжести *основной фазы* ГЭР для крыс с 2-волновым типом ДВ продолжительность ТП из метров также преобразовывали с помощью матрицы №2 в условные единицы — баллы.

Матрица №1

Девятибалльная шкала оценки тяжести начальной фазы ГЭР у крыс

Сектор А Базовые числа			Сектор Б Дополнительные числа "высоты" в метрах и в условных единицах		
I	II	III	IV	V	VI
100	5000	0	Секунды	Метры	у.е
90	4500	1			
80	4000	2	1	+50	-0,1
70	3500	3	2	+100	-0,2
60	3000	4	3	+150	-0,3
50	2500	5	4	+200	-0,4
40	2000	6	5	+250	-0,5
30	1500	7	6	+300	-0,6
20	1000	8	7	+350	-0,7
10	500	9	8	+400	-0,8
0	0	10	9	+450	-0,9
Секунды	Высота начала ДВ в метрах	Тяжесть начальной части ГЭР в баллах			

Определение тяжести начальной фазы ГЭР у крыс в баллах

Существует обратная зависимость между тяжестью начальной фазы ГЭР и высотой начала ДВ в метрах: чем выше начало ДВ в метрах, тем меньше тяжесть начальной фазы ГЭР и наоборот. Это создает неудобство при обработке данных, так как невозможно использовать число «0» в случае полного отсутствия ДВ после введения противосудорожного агента и «подъема» крыс до 5000 метров. Это диктует необходимость преобразования параметров высоты начала ДВ из метров в условные единицы (баллы), и тем самым обеспечить регистрацию обратной зависимости между высотой начала ДВ в метрах и условными единицами в баллах. Такое преобразование позволяет использовать число «0» при полном отсутствии ДВ. Таким образом, если у крысы после введения противосудорожного препарата в процессе ее «подъема» на высоту 5000 метров ДВ не возникает, то в таком случае тяжесть начальной фазы ГЭР в условных единицах можно оценивать как «0» баллов. Разумеется, при полном отсутствии ДВ вообще отсутствует ГЭР, и в этом случае тяжесть основной фазы ГЭР также оценивается в «0» баллов. Указанное преобразование высоты начала ДВ из метров в условные единицы осуществляли с помощью матрицы №1.

Матрица №1 состоит из двух секторов «А» и «Б». В секторе А в столбце II представлены базовые числа, отражающие высоту начала ДВ в метрах от 0 до 5000 м, отсчет при этом ведется *снизу вверх* с интервалами 500 м. Каждому базовому числу соответствует *условная единица* — целое число. Эти условные единицы (баллы) расположены в столбце III от 0 до 10 баллов, отсчет баллов при этом ведется *сверху вниз*. Это различное расположение *метров снизу вверх* и *условных единиц сверху вниз* наглядно отражает существование обратной зависимости между высотой начала ДВ в метрах и баллами.

В секторе Б представлены дополнительные числа в метрах и соответствующие им условные единицы, ко-

торые даны в дробных числах. Знаки «+» и «-» отражают обратную зависимость между дополнительными числами в метрах и нечетными числами (баллы). Чем больше высота ДВ в метрах, тем меньше величина балла, и наоборот.

Пример 1. Если высота, при которой начинается ДВ у крысы, соответствует 2000 м, то находят соответствующее целое число «6» баллов. В этом случае использование сектора Б не требуется.

Пример 2. Если ДВ у крысы начинается на высоте 2400 м, то сначала в секторе А находят базовое число 2000 м и соответствующее целое число «6» баллов. Затем в секторе Б в графе «метры» находят дополнительное число «+400» и соответствующее дробное число «-0,8». Конечное число, отражающее тяжесть начальной фазы ГЭР в баллах, получается путем вычитания от базового целого числа баллов дробного числа, т.е. $6 - 0,8 = 5,2$ балла. Если в процессе подъема крысы на высоту 5000 м ДВ вообще не возникает, то в этом случае начальная фаза тяжести ГЭР равна «0». Условные единицы (баллы) позволяют использовать число «0» при обработке данных, когда у крысы при подъеме до 5000 м ДВ не возникает.

Определение тяжести основной фазы ГЭР у крыс в баллах

В системе оценки тяжести основной фазы аудиогенной эпилепсии по 9-балльной шкале каждая форма припадка (их четыре) представляется двумя цифрами 2—3; 4—5; 6—7; 8—9, где четными числами обозначается 2-волновое ДВ, а нечетными числами 1-волновое ДВ [9, 10]. В отличие от этого, нами в систему оценки тяжести основной фазы ГЭР вводится и оценка тяжести ГЭР по длине ТП, что позволяет представить длину ТП и тяжесть основной фазы ГЭР в единстве. Для определения тяжести основной фазы ГЭР по 9-балльной шкале с учетом продолжительности ТП использовали матрицу №2.

Матрица №2 состоит из двух секторов А и Б. Сектор А включает в свою структуру: ДВ без припадка — 1 балл, ри-

Матрица №2

Девятибалльная шкала оценки тяжести основной фазы ГЭР у крыс

№	Тяжесть ГЭР, описание	Сектор А			Сектор Б	
		Формы припадка у крыс, рисунки	Число волн ДВ	Тяжесть ГЭР, баллы	ТП, метры	ТП, у.е
	I	II	III	IV	V	VI
1	Нет реакции	—	0	0		
2	ДВ без припадка.	—	1; 2	1		
3	ДВ с последующим падением животного на брюшко с генерализованным клонусом всех конечностей.		2 1	2,1—2,9 3	+100 +200 +300 +400	-0,1 -0,2 -0,3 -0,4
4	ДВ с последующим падением животного на бок, тоническим сгибанием шеи, туловища и передних конечностей, клонусом задних конечностей.		2 1	4,1—4,9 5	+500 +600 +700	-0,5 -0,6 -0,7
5	ГЭР похожа на предыдущую форму №4, но отличается неполным тоническим напряжением задних конечностей.		2 1	6,1—6,9 7	+800 +900	-0,8 -0,9
6	ГЭР похожа на предыдущие формы №4 и №5, но отличается полным тоническим напряжением всех конечностей		2 1	8,1—8,9 9		

сунки, отражающие 4 формы припадка (столбец II) и соответствующие им числа баллов 3, 5, 7, 9 (столбец IV), а также количество волн ДВ (1 или 2, в столбце III), предшествующих судорожному припадку. Сектор Б включает в свою структуру длину ТП в метрах со знаком «+» и в дробных условных единицах со знаком «-» (столбцы V и VI). Знаки «+» и «-» отражают обратную зависимость между длиной ТП в метрах и нечетными числами (баллы). В случае 1-волновой ГЭР форма припадка точно соответствует числу баллов 3, 5, 7, 9.

Пример 1. Допустим, что форма судорожного припадка соответствует описанию или форме, представленной в строке №5. В этом случае в столбце III находят число волн — «1», а в столбце IV находят число «7», отражающее тяжесть припадка в баллах. В этом случае тяжесть припадка в 7 баллов точно соответствует форме припадка, и использование сектора Б не требуется. Однако в случае 2-волновой реакции тяжесть ГЭР зависит не только от формы припадка, но и от длины ТП, предшествующей припадку. В этом случае каждому нечетному числу баллов 3, 5, 7, 9 соответствуют интервалы 2,1—2,9; 4,1—4,9; 6,1—6,9; 8,1—8,9.

Пример 2. Допустим, что форма припадка соответствует 7 баллам, но ГЭР при этом носит 2-волновой характер с длиной ТП = 900 м. Для определения конкретного числа баллов в секторе Б находят число +900 и соответствующую дробную условную единицу — 0,9. Тяжесть основной фазы ГЭР в этом случае определяют путем вычитания от базового числа дробного числа, т.е. по формуле $7 - 0,9 = 6,1$ балла.

После введения противосудорожного препарата у крыс в ответ на декомпрессию ДВ может вообще не возникнуть, в таком случае тяжесть как *начальной*, так и *основной фазы* ГЭР равна «0» баллов. В другом случае после действия противосудорожного агента у крыс может возникнуть ДВ и протекать без судорожного припадка. В таком случае тяжесть *основной фазы* ГЭР соответствует одному баллу, тогда как тяжесть *начальной фазы* ГЭР в зависимости от высоты начала ДВ может лежать в пределах 0,1—9,9 баллов.

Оценка влияния мексидола и карбамазепина на параметры ГЭР

Результаты исследования по влиянию мексидола и карбамазепина на тяжесть ГЭР представлены в таблице.

Следует отметить, что *мексидол* — 6-метил- 2-этил- 3-гидроксипиридина сукцинат был синтезирован в начале 1980-х годов Л.Д. Смирновым и В.И. Кузьминым. Мексидол относится к классу 3-оксипиридинов и находит применение в клинической практике. Наиболее важными компонентами механизма действия мексидола являются его антиоксидантные и мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, улучшать структуру и функцию мембран клеток. Карбамазепин был открыт в 1954 г. швейцарским химиком Вальтером Шиндлером, и в 1960 г. им же был разработан метод синтеза этого препарата. Механизм действия карбамазепина до конца не изучен, но в целом он имеет сходство с противосудорожными препаратами группы производных гидантоина (дифенил-гидантоинфенитоин). Карбамазепин с 1965 г. стал использоваться в качестве противосудорожного средства в Великобритании, а в США был одобрен в 1974 г. В России карбамазепин как лекарственное средство зарегистрирован в мае 1997 г. и находит широкое применение в клинике при лечении больших судорожных припадков (тонико-клонических эпилептических приступов) и фокальной психомоторной эпилепсии (за исключением «petit mal») и входит в перечень жизненно необходимых препаратов [6]. Действие лекарств на тяжесть ГЭР у крыс, отобранных на чувствительность к ГЭР, определяли по двум параметрам: по тяжести *начальной* и *основной фазы ГЭР в баллах*. Снижение тяжести *начальной* и *основной фазы ГЭР* в баллах у крыс под влиянием лекарств определяли по сравнению с фоновыми значениями ГЭР у этих же крыс.

Из представленных в таблице данных видно, что мексидол через час после его введения оказывал умеренное противосудорожное действие, наблюдалось снижение тяжести *начальной фазы ГЭР* ($P < 0,05$) и снижение тяжести *основной фазы ГЭР* в баллах ($P < 0,001$). Карбамазепин оказывал более выраженное противосудорожное действие, через 1 ч после его введения наблюдалось резкое снижение тяжести *начальной фазы ГЭР* ($P < 0,001$) и *основной фазы ГЭР* в баллах ($P < 0,001$). После введения карбамазепина у четырех крыс ГЭР вообще не возникла, у 3 крыс наблюдалось ДВ, но без припадка и только у 2 крыс была зафиксирована ГЭР с падением животного на брюшко с клоническим подергиванием всех конечностей. Однако через

Таблица

Влияние мексидола и карбамазепина на тяжесть ГЭР у крыс

Лекарственные средства и параметры ГЭР	Число крыс	Тяжесть ГЭР в баллах до введения лекарств (фон)	Тяжесть ГЭР в баллах через 1 ч после введения лекарств	Тяжесть ГЭР в баллах через 24 ч после введения лекарств
Мексидол	11			
Начальная фаза ГЭР		5,7 ± 0,3	3,7 ± 0,5*	5,5 ± 0,4
Основная фаза ГЭР		7,9 ± 0,6	3,5 ± 0,6**	5,3 ± 0,5*
Карбамазепин	9			
Начальная фаза ГЭР		5,7 ± 0,5	1,1 ± 0,5**	4,6 ± 0,6
Основная фаза ГЭР		7,2 ± 0,4	0,9 ± 0,4**	6,0 ± 0,6*
Физ. раствор	9			
Начальная фаза ГЭР		3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,26
Основная фаза ГЭР		6,5 ± 0,6	5,6 ± 0,6	6,5 ± 0,6

Примечание. * Достоверность различия по сравнению с фоном; * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$

24 ч мощный противосудорожный эффект карбамаезпина исчезал, тогда как противосудорожный эффект мексидола через 24 ч сохранялся в отношении тяжести основной фазы ГЭР в баллах ($P < 0,05$). Введение физиологического раствора влияния на параметры ГЭР не оказывало.

Таким образом, ГЭР может быть использована для оценки противосудорожной активности фармакологических препаратов.

Заключение

У 5% крыс из общего числа нелинейных животных в ответ на резкое снижение давления атмосферного воздуха в диапазоне, соответствующем подъему до 5000 м, возникают гипобарические эпилептиформные судорожные припадки (ГЭР), сходные по внешним проявлениям с аудиогенной эпилепсией у крыс линии КМ. Это позволяет классифицировать ГЭР как модель сенсорной эпилепсии. Разработанная система оценки тяжести ГЭР позволяет оценивать начальную и основную фазы ГЭР в системе баллов. Кроме того становится возможным представить параметры основной фазы ГЭР, а именно ТП и тяжесть припадка в единстве. Показана возможность использования этих крыс для испытания лекарств. Использование крыс, чувствительных к ГЭР, в научных исследованиях в настоящее время затруднительно из-за слишком низкого процента (5%) животных, проявляющих ГЭР в ответ на декомпрессию. Это диктует необходимость выведения специальной линии крыс, которые в 100% случаев давали бы ГЭР, и у которых этот признак генетически закреплялся. С этой целью начата работа по выведению такой линии крыс с генетически обусловленной ГЭР (100% реакции). Создание новой генетической модели эпилепсии у крыс представляется перспективным для расширения и углубления исследований в области патофизиологии, генетики, фармакологии, авиакосмической физиологии и медицины.

Список литературы

1. Копаладзе Р.А., Кольс О.Р., Семюхина А.Ф., Козлов Ю.П. Некоторые физико-химические и нейрофизиологические механизмы аудиогенной эпилепсии // Сообщение АН Грузинской ССР. — 1973. — 70 (3). — С. 709—713.
2. Копаладзе Р.А., Кубатиев А.А. Метод отбора крыс, генетически предрасположенных к гипобарической эпилептиформной реакции // Материалы II съезда физиологов СНГ, г. Кишинев, 2008. — 117.
3. Копаладзе Р.А., Дудченко А.М., Кубатиев А.А. Моделирование эпилепсии и взрывной наступательной агрессии у крыс // Материалы X международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». — г. Судак, Крым. Россия, 2014. — С. 189—190.
4. Крушинский Л. В. Новое в изучении экспериментальной эпилепсии физиологических механизмов, лежащих в ее основе // Успехи современной биологии. — 1949. — 28 (1). — С. 108—133.
5. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Кошелев В.Б., Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Ингибиторы нейрональной и индукционной NO-синтазы усиливают протекторный эффект кратковременной адаптации к гипоксии у крыс линии КМ в условиях акустической экспозиции // Патогенез. — 2008. — 6 (3). — С. 68—69.
6. Распоряжение Правительства РФ от 7 декабря 2011 г. №2199 п. г. Москва // Российская газета. — Федеральный выпуск. — 2011. — №5660.
7. Consroe P., Piccioni A., Chin L. Audiogenic seizure susceptible rats // Fed. Proc. — 1979. — 38 (10). — P. 2411—2416.
8. Fehr C., Shirley R.L., Metten P., Kosobud A.E.K., Belknap J.K., Crabbe J.C., Buck K.J. Potential pleiotropic effect of Mpdz on vulnerability to seizures // Genes, Brain, Behavior. — 2004. — 3 (1). — P. 8—19.
9. Jobe P.C., Piccioi A.L., Chin L. Role of brain 5-hydroxytryptamine in audiogenic seizure in the rat // Life Sci. — 1973. — 13 (1). — P. 1—13.
10. Tacke U. Audiogenic seizures in rats — an experimental study of a genetic model of epilepsy. Department of Pharmacology and Toxicology University of Kuopio. — Kuopio, 1984. — 134 p.

Поступила 14.01.2014

Epileptic reaction in rats induced by sharp reduction of atmospheric air pressure

Kopaladze R.A., Dudchenko A.M., Kubatiev A.A.

FSBSI «Institute of general pathology and pathophysiology». Russia, 125315, Moscow, Baltiyskaya St, 8. e-mail: revazkop@mail.ru

It is shown that the «rise» of rats at a speed of 50 m/s at the «height» of 5000 meters in the chamber (decompression) in 5% of rats causes a sharp motor agitation, culminating in pronounced clonic-tonic epileptic seizure. The developed method of selection of rats susceptible to decompression, characterized are all parameters of epileptic reaction and forms of seizure, the system for assessing the severity of hypobaric epileptic reaction and anticonvulsant activity of drugs is worked out.

Key words: rats, hypobaric epileptic reaction, system of evaluation, mexidol, carbamazepine