

**ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА
НА АУДИОГЕННЫЕ СУДОРОГИ И КАТАЛЕПСИЮ КРЫС ЛИНИЙ
КРУШИНСКОГО–МОЛОДКИНОЙ И “0”**

© 2022 г. Н. М. Сурина¹, *, И. Б. Федотова¹, И. И. Полегаева¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

*E-mail: Opera_ghost@inbox.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.

После доработки 06.05.2022 г.

Принята к публикации 11.05.2022 г.

Дексаметазон – синтетический глюкокортикостероид, обладающий противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. С целью выявления новых мишеней для фармакотерапии, а также для исследования иммунных механизмов в патогенезе эпилепсии проводили изучение влияния дексаметазона на аудиогенную эпилепсию и каталепсию крыс линии Крушинского–Молодкиной (КМ). Хроническое (но не однократное) введение дексаметазона вызвало снижение интенсивности судорожных эпилептиформных припадков в ответ на звук у крыс линии КМ с высокой предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии, однако сопровождалось гибелью части животных. Через 1 мес. после прекращения введения дексаметазона интенсивность аудиогенных судорожных припадков у выживших крыс КМ восстановилась до уровня контроля. У крыс линии “0”, селективной из гибридов F2 КМ × Вистар на отсутствие аудиогенной эпилепсии, гибели после хронического введения дексаметазона не зарегистрировано. При остром и хроническом введении дексаметазона у крыс линии “0” при отсутствии припадков после действия сильного звука появилась каталепсия, тогда как аудиогенный судорожный припадок обнаружился только у одного животного. У крыс КМ после хронического введения дексаметазона проявление постиктальной каталепсии было ослаблено по сравнению с контролем. Таким образом, в патогенезе аудиогенной эпилепсии задействованы провоспалительные механизмы. Дексаметазон оказал отчетливый противосудорожный эффект при хроническом введении.

Ключевые слова: аудиогенная эпилепсия, каталепсия, крысы, линия Крушинского–Молодкиной, линия “0”, дексаметазон

DOI: 10.31857/S0869813922060097

Эффекты большинства современных противоэпилептических препаратов связаны с модуляцией нейротрансмиттерных систем мозга (моноаминергической, ГАМК- и глутаматергической и др.) [1]. В то же время накапливаются как клинические, так и экспериментальные свидетельства участия в эпилептогенезе про- и противовоспалительных систем мозга [2–4]. Это в определенной степени отражает также и множественность форм эпилепсии как заболевания с судорогами разных типов и разными синдромами [1].

В ряде экспериментальных исследований и обзоров отмечено, что стресс-реакция, которая в своем формировании связана с активацией и симпато-адреналовой,

и гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой (ГГН) систем, сопровождается развитием судорог разной этиологии, в которые вовлечены и про- и противовоспалительные системы мозга [5–10]. Следует отметить, что и у больных эпилепсией, и в экспериментах с эпилептиформными судорогами на лабораторных моделях отмечен целый ряд особенностей экспрессии цитокинов, в частности IL-1, IL-6, TNF α [10, 12]. Это указывает на их возможную роль в эпилептогенезе [8, 13–16]. Один из путей анализа этой сложной системы и стресс-реактивности, в частности, является использование фармакологических агентов. Дексаметазон (далее – ДМ) – синтетический глюкокортикостероид, эффекты которого сходны с таковыми гормонов коры надпочечников [17]. ДМ обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием – подавляет синтез IL-2 в лимфоцитах [18] и ингибирует секрецию CRF и АКТГ [19, 20]. В то же время в клинике уже через 5–7 дней введения больным терапевтических доз ДМ возможно наблюдать побочное его действие – отмечают развитие вторичной недостаточности надпочечников с угнетением ГГН системы [21]. Показано влияние ДМ на иммунную систему человека – снижение количества Т-хелперов 1-го и 2-го типа и уменьшение образования TNF, IL-1, IL-2 и других цитокинов [22–24]. Было также отмечено и положительное терапевтическое влияние ДМ – у больных рефрактерной формой эпилепсии добавление ДМ к стандартным противосудорожным препаратам вызывало прекращение судорог [24].

Эксперименты с хроническими моделями эпилепсии выявили повышение экспрессии IL-1 β в некоторых отделах мозга при развитии судорог [25], тогда как ДМ ингибировал экспрессию как IL-1 β , так и многих других цитокинов через рецепторы глюкокортикостероидов [26, 27]. Интенсивность судорог (в модели литий-пилокарпиновой эпилепсии) снизилась при действии 10 мг/кг ДМ с ослаблением процесса гибели клеток в поле СА1 (характерную для эпилептогенеза в этой модели) [28]. При этом была отмечена активация антиоксидантной системы и усиление продукции IL-10 с подавлением маркеров воспаления. Острое введение ДМ (в дозах 0,5, 1, 3 и 5 мг/кг) приводило к достоверному ослаблению судорог, вызванных 4-аминопиридином, а также к дозозависимому достоверному уменьшению опосредованной судорогами иммунореактивности (по данным экспрессии гена *c-fos*) в новой коре, хилусе зубчатой фасции и гиппокампе [29]. Было также показано, что ДМ блокирует судороги, генез которых связан с мю- и дельта-опиоидными системами [30].

Таким образом, глюкокортикоиды (и ДМ) по-разному модулировали судорожную готовность, вероятно, в зависимости от индивидуальных особенностей больных эпилепсией и/или от специфических свойств разных экспериментальных моделей [5, 31–33]. В то же время оценка влияния гормонов стресса, как правило, не учитывает возможные генотипические различия как в стресс-реактивности, так и в реакции на введение физиологически активных соединений. В то же время проявление “абсанс-эпилепсии” у крыс WAG/Rij (с несудорожной формой эпилепсии) зависело и от введения кортикостерона [34], и от подъема его уровня при стрессе [14]. У линий мышей с разным уровнем судорожной готовности реакции на введение аллопрегнанола также различались [35]. У крыс линии WAR (Wistar Audiogenic rats) в сравнении с контрольными крысами Вистар [36, 37] отмечены различия в стресс-реактивности. В то же время влияние глюкокортикоидов на развитие судорожных эпилептиформных припадков у животных разных генотипов исследовано недостаточно.

В настоящей работе оценивали влияние ДМ на показатели аудиогенной эпилепсии (АЭ) и на постиктальную каталепсию у крыс с высокой предрасположенностью к АЭ (линия Крушинского–Молодкиной, далее КМ) и крыс, устойчивых к ней (линия “0”).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные животные. В работе были использованы 5–6-месячные крысы-самцы линии КМ ($n = 61$) с максимальной интенсивностью аудиогенного эпилептиформного припадка (АП) и крысы-самцы линии “0” ($n = 13$). Линия селектирована из популяции гибридов F2 КМ × Вистар на отсутствие судорожной реакции на сильный звук [38]. В экспериментах были использованы только те особи линии “0”, у которых в возрасте 3 мес. не было АП (балл “0”) при трех звуковых экспозициях, проведенных с интервалом в 4–7 дней. Интенсивность АП у крыс КМ тестировали однократно в возрасте 3 месяцев. Эти линии поддерживаются в лаборатории физиологии и генетики поведения (кафедра высшей нервной деятельности) Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Животные содержались в пластиковых клетках (размер 35 × 56 × 20 см) по 4–6 особей в каждой со свободным доступом к корму (ООО фирма Лабораторкорм) и воде с естественной сменой освещенности.

Тестирование реакции крыс на звук проводили в прозрачной звукоизолирующей камере (размер 40 × 30 × 50 см). Звук (аудиторный звонок, 120 дБ) подавали через 20–30 с после помещения животного в камеру, и он действовал 90 с (в случае отсутствия реакции), при развитии тонических судорог звук выключали. Интенсивность судорог оценивали по принятой в лаборатории шкале [39]. В соответствии с этой шкалой – “0” – это отсутствие реакции на звук, “1” – фаза “клонического бега” (или двигательного возбуждения) – беспорядочный бег и прыжки, “2” – клонические судороги в положении крысы на животе, “3” – тонические судороги всего тела с падением животного на бок, “4” – тонические судороги мускулатуры всего тела с экстензией конечностей и временной остановкой дыхания. Вручную регистрировали латентные периоды (ЛП) начала фаз припадка.

После выключения звука и выхода крысы из АП регистрировали наличие или отсутствие у животного так называемой постиктальной катаlepsии – катаlepsидного нарушения мышечного тонуса (“восковая гибкость”), когда животному можно придать произвольную позу (например, поставив на задние лапы), которую оно поддерживает достаточно долго. Наличие этой катаlepsии (“постиктальной”) в случае развития АП, и после действия звука – у крыс линии “0”) проверяли в течение трех 5-минутных интервалов после окончания действия звука [40].

Кроме того, в эксперименте с серийным (6 дней) введением ДМ сразу после окончания его инъекций у крыс линии КМ тестировали наличие “фоновой” катаlepsии. Для этого крысе, находящейся в домашней клетке в спокойном состоянии, осторожно приподнимали передние лапы с помощью тонкого деревянного стержня. Сохранение животным приданной ему искусственной позы в течение 10–15 с принимали за проявление “фоновой катаlepsии” [41].

Введение ДМ. Внутривнутрибрюшинное введение ДМ (фирма “КРКА, Ново место”, дозы 4 и 10 мг/кг) или физиологического раствора (ФР) проводили с использованием стерильных одноразовых шприцов. В серии с однократным введением ДМ тестирование АЭ начинали через 3 ч после инъекции. В серии с 6-дневным введением ДМ (и ФР) животных тестировали в день последней инъекции через 3 ч после нее. Поскольку использованные в работе крысы КМ и “0” были охарактеризованы по выраженности АЭ в возрасте 3 мес, их исходные показатели также использовались как контрольные величины.

Биоэтические требования. Во всех экспериментах содержание животных и использованные процедуры соответствовали биоэтическим требованиям Декларации ЕС (Declaration ES 2010).

Статистические методы. Обработка результатов проводилась с помощью стандартного пакета программ Statistica 6.0. Использовали непараметрический крите-

Таблица 1. Латентный период АП и наличие постиктальной катаlepsии у самцов крыс линии КМ через 3 ч после однократного введения ДМ

Группа, доза ДМ	ЛП начала АП, с	ЛП фазы тонических судорог, с	Доли (в %) животных, обнаруживших катаlepsию в разные интервалы времени после АП		
			1–5 мин	5–10 мин	>10 мин
Контроль, $n = 9$	3.3 ± 0.4	14.1 ± 0.9	100	100	88.9
ДМ, 4 мг/кг, $n = 7$	1.7 ± 0.3	10.4 ± 0.4	100	57.1*	57.1
ДМ, 10 мг/кг, $n = 11$	3.0 ± 0.4	11.4 ± 0.7	81.8	81.8	72.7

n – число животных. * – достоверно ($p < 0.05$) отличается от показателя контрольной группы (критерий ϕ Фишера для оценки достоверности разности альтернативных долей).

Таблица 2. Интенсивность аудиогенного эпилептиформного припадка у самцов крыс линий КМ и “0” в контроле (интактные и ФР) и после введения 10 мг/кг ДМ в течение 6 дней

Группа – ДМ, ФР, интактные n – число животных	ЛП начала АП, с	Ср. балл АП	ЛП конечной фазы АП, с	Две “волны” фазы клон. бега, %
КМ интактные (до ДМ), $n = 16$	2.9 ± 0.3	3.9 ± 0.05	13.0 ± 0.6	0
КМ интактные (до ФР) $n = 6$	5.5 ± 2.5	3.7 ± 0.1	15.0 ± 0.5	0
КМ, ФР, $n = 6$	4.0 ± 1.36	4.00	14.2 ± 2.1	0
КМ, ДМ, $n = 15^{\$}$	$6.1 \pm 0.6^*$	$2.40 \pm 0.2^*$	$29.6 \pm 4.2^*$	46.7 $\&$
Линия “0”, ФР, $n = 6$	–	0 #	–	–
Линия “0”, ДМ, $n = 6$	–	0	–	–

* – достоверно отличается от показателя группы с введением ФР, $p < 0.001$, # – достоверно отличается от показателя обеих контрольных групп КМ, $p < 0.001$, & – достоверно отличается от показателя интактного контроля, $p < 0.001$ (критерий ϕ Фишера для оценки достоверности разности альтернативных долей). \$ – в группе КМ, ДМ, одно животное погибло сразу после инъекции, до тестирования.

рий Манна–Уитни. Доли животных группы, обнаруживших АП, считали по методу ϕ (достоверность разности альтернативных долей). Для определения достоверности разности между выборочными долями использовали t -критерий Стьюдента с применением вспомогательной переменной Фишера “ ϕ ”.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крысы линии КМ. Однократное введение ДМ в дозах 4 и 10 мг/кг (в 1 мл, $n = 7$ и 11 соответственно) не привело к изменению интенсивности АП по сравнению с ее исходной величиной. В то же время произошли изменения в проявлении постиктальной катаlepsии. У крыс группы ДМ 4 мг/кг она была менее длительной – в интервале 5–10 мин (после выхода животного из припадка) катаlepsия была выявлена у достоверно ($p < 0.05$) меньшего числа особей. В то же время в группе с дозой ДМ 10 мг/кг такого эффекта не наблюдалось (табл. 1).

В табл. 2 приведены показатели АП “опытной” группы крыс линии КМ как до введения (тестирование в возрасте 3 месяцев), так и после введения ДМ. Аналогично представлены данные по введению ФР контрольной группы – до серии инъекций ФР (в возрасте 3 месяцев) и после 6 дней контрольных инъекций ФР. Введение ДМ крысам КМ в течение 6 дней достоверно увеличило ЛП начала припадка (6.1 ± 0.6 против 2.9 ± 0.3 , $p < 0.001$) и, что еще более показательнее, снизило интен-

Таблица 3. Катаlepsия (доля животных в %) у самцов крыс линий КМ и “0” после 6 дней введения ДМ (10 мг/кг, внутривенно) и в контроле

Группа, <i>n</i> – число животных	Наличие катаlepsии после АП		
	1–5 мин	5–10 мин	10 мин и более
КМ интактные (до ДМ), <i>n</i> = 16	100	100	87.5
КМ интактные (до ФР), <i>n</i> = 6	83.3	66.7	66.7
КМ, ФР, <i>n</i> = 6	100	100	100
КМ, ДМ, <i>n</i> = 15	93.3	80.0	46.7*
Линия “0”, <i>n</i> = 6	0#	0#	0#
Линия “0”, ДМ, <i>n</i> = 6	50.0	16.7	0

* Достоверно отличается от показателя интактного контроля, $p < 0.05$, # – достоверно отличается от показателя КМ, $p < 0.001$.

сивность судорог (2.40 ± 0.16 балла против 3.91 ± 0.05 , $p < 0.001$). У 46.7% крыс (7 из 15) в фазе клонического бега обнаружили две “волны” двигательной активности животных, разделенные тормозной паузой, что свидетельствует о снижении уровня предрасположенности к АП [43]. ЛП начала фазы тонических судорог АП также увеличился – 29.6 ± 4.2 против 13.0 ± 0.6 ($p < 0.001$). Однако клонические судороги у животных сохранялись (чаще всего без перехода в тонические судороги, если же они все же наблюдались, то речь шла о неполных тонических судорогах передней пары конечностей).

Таким образом, можно говорить о противосудорожном эффекте 6-дневного введения ДМ. Доля животных с постиктальной катаlepsией у крыс КМ после ДМ снизилась для интервала времени от 5 до 10 мин ($p < 0.05$) (табл. 3).

По окончании хронического введения ДМ у 13.3% крыс КМ (у 2 животных из 15) была выявлена “фоновая” катаlepsия, которая проявлялась без действия звука.

Из 16 крыс линии КМ группы с серийным введением ДМ одна погибла сразу после шестой инъекции ДМ, а 5 крыс погибли в течение недели после прекращения его введения. Через 1 месяц после серийного введения ДМ интенсивность АП выживших крыс линии КМ этой группы полностью восстановилась, т.е. вернулась к уровню, который у них был в возрасте 3 месяцев (4.0 балла). Таким образом, была показана достаточно высокая токсичность ДМ. Курсовое введение аналогичного объема ФР (1 мл) не вызвало достоверных изменений в характеристиках АП и катаlepsии.

Крысы линии “0”. У крыс линии “0” после однократного введения 4 мг/кг ДМ была обнаружена “аудиогенная”, “послезвуковая” катаlepsия – т.е. нарушения мышечного тонуса после прекращения действия звука, который у них не вызывал АП. До введения ДМ (т.е. в отсутствие АП у крыс этой линии) ее не наблюдали ни у одного животного, тогда как после введения ДМ (в отсутствие АП) она выявилась у 4 из 5 крыс линии “0”. Отметим, что у одной крысы линии “0” обнаружился АП. В течение первых 5 мин наблюдения катаlepsия после прекращения действия звука выявилась у 5 крыс из 6 (83.3%, $p < 0.01$) “Послезвуковая” катаlepsия присутствовала у крыс линии “0” и в более поздние интервалы времени после выключения звука. В интервале 5–10 мин (по окончании звука) она была у 2 крыс из 6 (33.3%), в интервале более 10 мин – у 1 крысы из 6 (16.7%).

Введение ДМ в течение 6 дней крысам линии “0” не вызвало изменений в их реакции на звук, АП у них не было. В то же время у 3 крыс линии “0” из 6 обнаружилась “послезвуковая” катаlepsия (которой не было в контроле). Как и после одно-

кратного введения ДМ она была наиболее четко выражена в интервале 0–5 мин после выключения звука, а у некоторых животных она длилась и дольше (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Влияние ДМ на аудиогенную эпилепсию крыс линии КМ обнаружилось только после его хронического (6-дневного) введения. После окончания введения ДМ ЛП начальных фаз АП (“клонического бега” и клонических судорог) значительно увеличился, тонические же судороги либо отсутствовали, либо развивались с достоверно более длинным ЛП. Интенсивность судорожного припадка снизилась у всех тестированных животных. Иными словами, 6-дневное введение ДМ вызвало четкий противосудорожный эффект. В то же время оно не повлияло на выраженность постиктальной катаlepsии у крыс КМ. У крыс линии “0” (с отсутствием судорог в ответ на звук) изменений в реакции на предъявление звука *per se* не было (АП обнаружился только у одного животного). Однако после введения ДМ у крыс этой линии обнаружилась катаlepsия, которую вызывало *только действие звука* и которой не было у контрольных животных. Таким образом, эти результаты свидетельствуют о генотип-зависимых эффектах хронического введения ДМ у крыс двух линий.

На небольших выборках крыс линий КМ, “0” и Вистар (с отсутствием АП) были обнаружены некоторые различия в уровне кортикостерона плазмы крови [42]. В “фоне”, т.е. без резких внешних воздействий, уровень кортикостерона у крыс линии “0” был выше, чем у линии КМ и достоверно ($p < 0.05$) выше, чем у Вистар (которые, как и крысы “0”, не проявляли АП). У крыс КМ и “0” в фоне, через 2–3 мин и через 30 мин после действия звука изменений этого показателя не выявилось, тогда как у крыс Вистар данный показатель через 30 мин после действия звука был достоверно ($p < 0.05$) выше, чем в фоне. Эти данные могут быть предварительным свидетельством отсутствия прямой связи АП с функцией оси НРА, а также сложной картины фенотипа АП, изменяющегося под влиянием кортико-стероида ДМ.

Следует отметить, что введение ДМ может изменить не только показатели АП крыс КМ (т.е., в частности, возбудимость ЦНС), но и вызвать изменения иммунных процессов. Противосудорожный эффект ДМ при его курсовом введении можно объяснить его влиянием на систему контроля воспаления. Он снижает синтез провоспалительных цитокинов [43], а также уровни TNF- α и интерлейкина 1- β в гиппокампе и TNF- α в сыворотке крови [44]. Введение ДМ снизило частоту разрядов нейронов гиппокампа при эпилептическом статусе, а также, как было показано и в работе [43], продукцию провоспалительных цитокинов [44]. ДМ предотвращал астроглиоз (литий-пилокарпиновая модель эпилепсии) одновременно с модуляцией уровней интерлейкина 1- β и TNF- α в гиппокампе [46]. Можно предположить, что такие же изменения после введения ДМ могут развиваться и в структурах, критичных для АП – в нижнем двухолмии и стволе мозга.

В целом можно предположить, что эффекты хронического введения ДМ могут быть связаны не с развитием стресс-реакции как таковой, а с влиянием этого кортико-стероида на функции системы про- и противовоспалительной системы мозга.

Однако есть и другое, частично альтернативное объяснение выявленного эффекта ДМ на крыс линий КМ и “0”. Если состояние катаlepsии (в частности, как в нашем случае, “звук-индуцированной”) у крыс без АП рассматривать как “гиподинамический полюс” реакции организма на действие сильного звука (потенциального стрессора), то усиление катаlepsии у крыс линии “0” можно предположительно объяснить подавляющим действием ДМ на секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора и адренкортикотропного гормона.

В то же время такой признак, как снижение интенсивности АП у крыс линии КМ проявился при использовании режима 6-дневного введения ДМ, вызвавшего токсические эффекты – гибель части животных. Причиной этого может быть описанная в клинике вторичная надпочечниковая недостаточность (вплоть до необратимой атрофии коры надпочечников) [47]. Отметим, что смертности крыс линии “0” (то есть животных без АП) обнаружено не было.

Система регуляции мышечного тонуса (и развитие каталепсии в частности) достаточно сложна, как сложны и влияния на нее уровня глюкокортикоидов [48–50]. Ранее было показано, что в фоне, без фармакологических воздействий, линии КМ и “0” различались по плотности D2- и NMDA-рецепторов в стриатуме [51], что не исключает участия в генезе каталепсии и структур ствола, связанных с развитием АП [52]. Эта форма каталепсии отличается от известной типичной “галоперидоловой” [53]. Возможная связь между состоянием ГАМК-ергической системы мозга и эффектами ДМ (хотя и “обратная” по знаку с данными, полученными в настоящей работе) была также описана для ряда поведенческих реакций, в том числе и для фармакологической каталепсии [48, 49].

Полученные данные впервые показали возможность модуляции показателей судорожного эпилептиформного припадка в ответ на сильный звук путем хронического введения ДМ, однако выявили и негативные последствия его действия.

ВЫВОДЫ

1. Хроническое (но не однократное) введение дексаметазона вызвало снижение интенсивности судорожных эпилептиформных припадков в ответ на звук у крыс линии КМ с высокой предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии.

2. Противосудорожный эффект хронического введения дексаметазона сопровождался гибелью части крыс КМ опытной группы, у крыс линии “0” гибели не зарегистрировано.

3. При остром и хроническом введении у крыс линии “0”, не предрасположенных к аудиогенной эпилепсии, дексаметазон вызвал появление каталепсии после действия сильного звука, но не аудиогенных судорожных припадков.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана Госпрограммой Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова No.121032500080-8 и Междисциплинарной научной и образовательной Школой Московского государственного университета “Мозг, Когнитивные системы, Искусственный интеллект”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.М.С. – проведение экспериментов, первичная обработка, подготовка рукописи, И.Б.Ф. – обеспечение экспериментальной базы, обработка данных, редактирование рукописи, И.И.П. – подготовка рукописи

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Svob Strac D, Pivac N, Smolders IJ, Fogel WA, De Deurwaerdere P, Di Giovanni G (2016). Monoaminergic Mechanisms in Epilepsy May Offer Innovative Therapeutic Opportunity for Monoaminergic Multi-Target Drugs. *Front Neurosci* 10: 492. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00492>

2. *Fazilet D, Karadenizli S, Özsoy OD, Eraldemir FC, Şahin D, Ateş N* (2017) The Effects of Adenosinergic Modulation on Cytokine Levels in a Pentylentetrazole-Induced Generalized Tonic-Clonic Seizure Model. *Neuroimmunomodulation* 24(1): 54–59.
3. *Aydin L, Erkan Y, Yeşim K, Taner S, Ersin O* (2017) Effect of melatonin on cytokine levels in a hyperthermia-induced febrile seizure model. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 63(11): 11–16.
4. *Rincón-López C, Tlapa-Pale A, Medel-Matus JS, Martínez-Quiroz J, Rodríguez-Landa JF, López-Meraz ML* (2017) Interleukin-1 β increases neuronal death in the hippocampal dentate gyrus associated with status epilepticus in the developing rat. *Neurologia* 32(9): 587–594.
5. *Sawyer NT, Escayg A* (2010) Stress and epilepsy: multiple models, multiple outcomes. *J Clin Neurophysiol* 27(6): 445–452.
<https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181fe0573>
6. *Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, Umeoka EHL* (2018) A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci* 12, 127.
7. *de Deus JL, Amorim MR, de Barcellos Filho PCG, de Oliveira JAC, Batalhão ME, Garcia-Cairasco N, Cárnio EC, Leão RM, Branco LGS, Cunha AOS* (2020) Inflammatory markers in the hippocampus after audiogenic kindling. *Neurosci Lett* 721: 134830. NT
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134830>
8. *Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Aliprandi M, Burrows SJ, Ravizza T, Perego C, De Simoni MG* (2002) Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 43. Suppl 5: 30–35.
9. *Espinosa-García C, Zeleke H, Ashebo RA* (2021) Impact of Stress on Epilepsy: Focus on Neuroinflammation – A Mini Review Neuroinflammation – A Mini Review. *Int J Mol Sci* 22: 4061.
10. *Horvath RA, Sütő Z, Cseke B, Schranz D, Darnai G, Kovacs N, Janszky I, Janszky J* (2022) Epilepsy is overrepresented among young people who died from COVID-19: Analysis of nationwide mortality data in Hungary. *Seizure: Eur J Epilepsy* 94: 136–141.
11. *Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, Mäkinen R, Hurme M, Honkaniemi J, Peltola J* (2011) Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand* 116(4): 226–230.
12. *Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, Knake S, Oertel WH, Hamer HM* (2011) Cytokines and epilepsy. *Seizure* 20(3): 249–256.
13. *Plata-Salaman CR, Ilyin SE, Turrin NP, Gayle D, Flynn MC, Romanovitch AE, Kelly ME, Bureau Y, Anisman H, McIntyre DC* (2000) Kindling modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta1 and neuropeptide mRNAs in specific brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 75(2): 248–258.
14. *Tolmacheva EA, Oitzl MS, van Luijckelaar G* (2012) Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model. *Horm Behav* 61(5): 706–710.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.03.004>
15. *Kalueff AV, Lehtimäki KA, Ylinen A, Honkaniemi J, Peltola J* (2004) Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats. *Neurosci Lett* 365(2): 106–110.
16. *Balosso S, Ravizza T, Perego C, Peschon, Campbell IL, De Simoni MG, Vezzani A* (2005) Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Ann Neurol* 57: 804–812.
17. *Benedek TG* (2011) History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol* 29(5 Suppl 68): S5–S12.
18. *Giles AJ, Hutchinson MND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratnam NM, Zhang W, Song H, Bailey R, Davis D, Reid CM, Park DM, Gilbert MR* (2018) Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer* 6(1): 51.
<https://doi.org/10.1186/s40425-018-0371-5>
19. *Ghanshyam N, Pandey HS, Rizavi RB, Xinguo R* (2019) Increased protein and mRNA expression of corticotropin-releasing factor (CRF), decreased CRF receptors and CRF binding protein in specific postmortem brain areas of teenage suicide subjects. *Psychoneuroendocrinology* 106: 233–243.
20. *Smits HHK, Grünberg K, Derijk RH, Sterk PJ, Hiemstra PS* (1998). Cytokine release and its modulation by dexamethasone in whole blood following exercise. *Clin Exp Immunol* 111(2): 463–468.
21. *Rensen N, Gemke RBJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJL* (2017) Hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 11(11): CD008727.
22. *Mariann F, Petrovski G, Pásztor D, Gogolák P, Rajnavölgyi E, Berta A* (2014) Effects of Awakening and the Use of Topical Dexamethasone and Levofloxacin on the Cytokine Levels in Tears Following Corneal Transplantation. *J Immunol Res* 2014: 570685.
23. *Geeta R, Olivia C, Meisner OC, Philipp MT* (2015) Anti-inflammatory effects of dexamethasone and meloxicam on *Borrelia burgdorferi*-induced inflammation in neuronal cultures of dorsal root ganglia and myelinating cells of the peripheral nervous system. *J Neuroinflammation* 12: 240.

24. Ramos AB, Cruz RA, Villemarette-Pittman NR, Olejniczak PW, Mader Jr EC (2019) Dexamethasone as Abortive Treatment for Refractory Seizures or Status Epilepticus in the Inpatient Setting. *J Investig Med High Impact Case Rep* 7: 2324709619848816. <https://doi.org/10.1177/2324709619848816>
25. Webster KM, Sun M, Crack P, O'Brien TJ, Shultz SR, Semple BD (2017) Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 14(1): 10. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0786-1>
26. Jeon YJ, Han SH, Lee YW, Lee M, Yang KH, Kim HM (2000) Dexamethasone inhibits IL-1 beta gene expression in LPS-stimulated RAW 264.7 cells by blocking NF-kappa B/Rel and AP-1 activation. *Immunopharmacology*. 48(2): 173–183. [https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(00\)00199-5](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00199-5)
27. Jang BC, Lim KJ, Suh MH, Park JG, Suh SI (2007) Dexamethasone suppresses interleukin-1beta-induced human beta-defensin 2 mRNA expression: involvement of p38 MAPK, JNK, MKP-1, and NF-kappaB transcriptional factor in A549 cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 51(1): 171–184. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00293.x>
28. Al-Shorbagy MY, Bahia M, El Sayeh BM, Abdallah DM (2012) Diverse effects of variant doses of dexamethasone in lithium-pilocarpine induced seizures in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 90(1): 13–21.
29. Fazekas I, Szakacs R, Mihaly A, Zador Z, Krisztin-Peva B, Juhasz A, Janka Z (2006) Alterations of seizure-induced c-fos immunolabelling and gene expression in the rat cerebral cortex following dexamethasone treatment. *Acta Histochem* 108: 463–473.
30. Di Giannuario A, Pieretti S, Sagratella S, Loizzo A (2001) Dexamethasone blocking effects on mu- and delta-opioid-induced seizures involves kappa-opioid activity in the rabbit. *Neuropsychobiology* 43(3): 213–220. <https://doi.org/10.1159/000054892>
31. Roberts AJ, Keith LD (1995) Corticosteroids enhance convulsion susceptibility via central mineralocorticoid receptors. *Psychoneuroendocrinology* 20(8): 891–902. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00016-x](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00016-x)
32. Reddy DS (2013) Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 31(7): 115. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00115>
33. Sawyer NT, Papale LA, Eliason J, Neigh GN, Escayg A (2014) Scn8a voltage-gated sodium channel mutation alters seizure and anxiety responses to acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 39: 225–236. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.09.018>
34. Schridde U, van Luijckelaar G (2004) Corticosterone increases spike-wave discharges in a dose- and time-dependent manner in WAG/Rij rats. *Pharmacol Biochem Behav* 78(2): 369–375. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.04.012>
35. Beckley EH, Fretwell AM, Tanchuck MA, Gililand KR, Crabbe JC, Finn DA (2008) Decreased anticonvulsant efficacy of allopregnanolone during ethanol withdrawal in female Withdrawal Seizure-Prone vs. Withdrawal Seizure-Resistant mice. *Neuropharmacology* 54(2): 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm>
36. Umeoka EH, Garcia SB, Antunes-Rodrigues J, Elias LL, Garcia-Cairasco N (2011) Functional characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain. *Brain Res* 4; 1381: 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.042>
37. Valentim-Lima E, de Oliveira JAC, Antunes-Rodrigues J, Reis LC, Garcia-Cairasco N, Mecawi AS (2021) Neuroendocrine changes in the hypothalamic-neurohypophysial system in the Wistar audiogenic rat (WAR) strain submitted to audiogenic kindling. *J Neuroendocrinol* 33(7): e12975. <https://doi.org/10.1111/jne.12975>
38. Семиохина АФ, Федотова ИБ, Поletaева ИИ (2006) Крысы линии Крушинского–Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. *Журн высш нервн деят* 56(2): 249–267. [*Semiokhina AF, Fedotova IB, Poletaeva II* (2006) Rats of Krushinsky–Molodkina strain: studies of audiogenic epilepsy, vascular pathology, and behavior. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 56(3): 298–316. (In Russ)].
39. Федотова ИБ, Костына ЗА, Сурина НМ (2012). Селекция лабораторных крыс на признак “отсутствие предрасположенности к аудиогенным судорогам”. *Генетика* 48(6): 685–691. [*Fedotova IB, Kostyna ZA, Surina NM* (2012) Laboratory rat selection for the trait “the absence of audiogenic seizure proneness”. *Genetika* 48(6): 685–691. (In Russ)].
40. Федотова ИБ, Сурина НМ, Маликова ЛА, Раевский КС, Поletaева ИИ (2008) Исследование изменений мышечного тонуса (каталепсии), наступающих у крыс после аудиогенного судорожного припадка. *Журн высш нервн деят* 58(5): 620–627. [*Fedotova IB, Surina NM, Malikova LA, Raevski? KS, Poletaeva II* (2008) The investigation of cataleptic muscle tonus changes in rats after audiogenic seizures. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 58(5): 620–627. (In Russ)].

41. Kulikov AV, Bazovkina DV, Kondaurova EM, Popova NK (2008) Genetic structure of hereditary catalepsy in mice. *Genes Brain Behav* 7(4): 506–512. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00387.x>
42. Федотова ИБ, Поликарпова АВ, Перепелкина ОВ, Николаев ГМ, Смирнова ОВ (2018) Уровень кортикостерона в крови у крыс с разным уровнем предрасположенности к аудиогенной эпилепсии. *Патогенез* 16(3): 64–67. [Fedotova IB, Polikarpova AV, Perepelkina OV, Nikolaev GM, Smirnova OV, Poletaeva II (2018) The plasma corticosterone levels in rats with different audiogenic epilepsy proneness. *Pathogenesis* 16(3): 64–67. (In Russ)].
43. Uddin MN, Siddiq A, Oettinger CW, D'Souza MJ (2011) Potentiation of pro-inflammatory cytokine suppression and survival by microencapsulated dexamethasone in the treatment of experimental sepsis. *J Drug Target* 19(9): 752–760. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2011.561856>
44. Müller-Guzzo GEF, Rodrigues LK, Regla VR, Simon CA (2018) Effect of dexamethasone on seizures and inflammatory profile induced by Kindling Seizure Model. *J Neuroimmunol* 325: 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.10.005>
45. Garcia-Curran MM, Hall AM, Patterson KP, Shao M, Eltom N, Chen K, Dubé CM, Baram TZ (2019) Dexamethasone attenuates hyperexcitability provoked by experimental febrile status epilepticus. *ENEURO* 15; 6(6): 0430-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0430-19.2019>
46. Vizuete AFK, Hansen F, Negri E, Leite MC, de Oliveira DL, Gonçalves CAJ (2018) Effects of dexamethasone on the Li-pilocarpine model of epilepsy: protection against hippocampal inflammation and astrogliosis. *Neuroinflammation* 15(1): 68. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1109-5>
47. Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G (2012) Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency – a worldwide patient survey. *BMC Endocr Disord* 12: 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-8>
48. Chopde CT, Hote MS, Mandhane SN, Muthal AV (1995) Glucocorticoids attenuate haloperidol-induced catalepsy through adrenal catecholamines. *J Neural Transm Gen Sect* 102(1): 47–54. <https://doi.org/10.1007/BF01276564>
49. Capasso A, Di Giannuario A, Loizzo A, Pieretti S, Sorrentino L (1995) Dexamethasone reduces the behavioural effects induced by baclofen in mice. *J Pharm Pharmacol* 47(5): 425–430. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1995.tb05823.x>
50. Capasso A, Di Giannuario A, Loizzo A, Pieretti S, Sorrentino L (1996) Dexamethasone modifies the behavioral effects induced by clonidine in mice. *Pharmacology* 27(8): 1429–1434. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)02144-2](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)02144-2)
51. Фирстова ЮЮ, Абаимов ДА, Сурина НМ, Поletaева ИИ, Федотова ИБ, Ковалёв ГИ (2012) Связывание специфических лигандов D2- и NMDA-рецепторами клеток стриатума крыс двух линий, контрастных по предрасположенности к аудиогенной эпилепсии. *Бюл эксп биол мед* 154(8): 158–161. [Firstova JJ, Abaimov DA, Surina NM, Poletaeva II, Fedotova IB, Kovalev GI (2012) Binding of specific ligand by D2- and NMDA-receptors of striatum cells in two rat strains predisposed and resistant to audiogenic seizures. *Bull Exp Biol Med* 154(2): 196–198. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1910-6>
52. Ozer H, Ekinci AC, Starr MS (1997) Dopamine D1- and D2-dependent catalepsy in the rat requires Dopamine D1- and D2-dependent catalepsy in the rat requires functional NMDA receptors in the corpus striatum, nucleus accumbens and substantia nigra pars reticulata. *Brain Res* (1–2): 51–59. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00706-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00706-3)
53. Myslobodsky MS, Mintz M, Kofman O (1981) Pharmacologic analysis of the postictal immobility syndrome in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 15(1): 93–100. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90345-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90345-2)

The Effects of Acute and Chronic Infusions of Dexamethasone on Audiogenic Seizures and Catalepsy in Rats of Krushinsky–Molodkina and “0” Strains

N. M. Suruna^{a,*}, I. B. Fedotova^a, and I. I. Poletaeva^a

^aLomonosov Moscow State University, Biology Department, Moscow, Russia

*e-mail: Opera_ghost@inbox.ru

Dexamethasone is a synthetic glucocorticosteroid with anti-inflammatory and immunosuppressive effects. In order to identify new targets for pharmacotherapy, as well as to study immune mechanisms in the pathogenesis of epilepsy, the influence of dexametha-

sone on audiogenic epilepsy and catalepsy in Krushinsky–Molodkina (KM) rats has been studied. The chronic (but not acute) infusion of dexamethasone decreased the audiogenic seizure fits intensity in male rats of Krushinsky–Molodkina (KM) strain which is highly susceptible to audiogenic epilepsy, but was accompanied by part of animal deaths. In a month after dexamethasone injections the audiogenic sensitivity of the rescued animals restored to the control levels. The “0” strain rats, bred from F2 KM × Wistar hybrids, no dexamethasone induced mortality was found. The acute and chronic dexamethasone action in rats of “0” strain induced the emergence of catalepsy after the sound exposure, although the audiogenic seizure was found only one animal. The chronic and acute dexamethasone decreased the postictal catalepsy in KM rats. Thus, pro-inflammatory mechanisms are involved in the pathogenesis of audiogenic epilepsy. Dexamethasone had a distinct anticonvulsant effect in the chronic experiment.

Keywords: audiogenic epilepsy, catalepsy, rat, Krushinsky–Molodkina strain, “0” strain, dexamethasone