

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ НА СПАЙК-ХВИЛЬОВУ АКТИВНІСТЬ, ІНДУКОВАНУ В РАННІЙ СТАДІЇ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Однією з моделей патологічно підвищеної збудливості нейрональних популяцій є хронічна епілептизація мозку методом кіндлінгу [1]. Незважаючи на достатню вивченість цієї моделі, залишаються нез'ясованими питання динаміки проявів судомного синдрому на ранніх стадіях формування кіндлінгу, що відповідають абсансній формі епілепсії [1]. Залишаються недослідженими впливи електричних подразнень (ЕП) палеоцеребелярної кори на абсансні прояви при кіндлінгу.

Мета цього дослідження — вивчення електрографічних і поведінкових проявів раннього періоду кіндлінгу, спричиненого застосуванням коразолу у щурів, а також дослідження ефектів різних режимів ЕП палеоцеребелярної кори на електрокортикограму (ЕкоГ) і поведінкові прояви абсансної епілепсії.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар вагою 230–270 г, яким під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, в/очер) імплантували електроди у фронтальні і потиличні відділи кори головного мозку білатерально (АР=1,2; L=3,0; Н=1,0; АР=7,8; L=3,0; Н=1,0) [4]. Індиферентний електрод фіксували в носових кіст-

ках. Для стимуляції структур мозочка під зоровим контролем імплантували ніхромові біполярні електроди (діаметр — 0,12 мм, міжелектродна відстань — 1,0 мм) у ділянку каудальних відділів палеокортекса (*nodulus, uvula*). Через 7 діб з моменту оперативного втручання у тварин починали відтворювати кіндлінг за методикою [1] за допомогою повторних щоденних введень коразолу підпороговою (30,0 мг/кг, в/очер) дозою.

При аналізі даних та у подальших спостереженнях застосовували дослідження динаміки спайк-хвильових (СХ) комплексів у тих тварин, у яких спостерігався повільний розвиток проявів кіндлінгу. Зокрема, для дослідження брали щурів, у яких клонічні судоми не розвивалися після 20 введення коразолу (11 з 37 щурів).

Реєстрацію електричної активності структур мозку здійснювали монополярно, за допомогою комп'ютерної системи (швидкість опитування каналів — 256 імп/с). Електричне подразнення структур мозочка здійснювали прямокутними імпульсами за допомогою електростимулятора ЕСУ-1 (СРСР). Для низькочастотних впливів застосовували частоту 10 Гц, для високочастотних — 100 Гц, використовуючи електричні імпульси від 0,25 до 0,5 мс. Інтенсивність ЕП підбирали, починаючи з 20–40

µА, повторювали кожні 2,5–3,0 хв з інкрементом в 20 µА доти, доки не виникала поведінкова реакція у тварин, після чого її зменшували на 20 %.

Таким чином, для ЕП палеоцеребелярної кори застосовували струм інтенсивністю 100–180 µА, що не впливало на порушення рухової активності.

Для статистичної оцінки результатів досліджень застосовували метод ANOVA та тести Newman — Keuls і Kruskal — Wallis.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження особливостей динаміки СХ-комплексів, спричинених застосуванням коразолу, засвідчило, що перші 1–3 введення епілептогену підпороговою дозою (30,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалися формуванням спайк-хвильових розрядів (СХР) з тривалістю окремих комплексів у середньому $2,7 \pm 0,2$ с. Дослідження динаміки тривалості СХ-комплексів, індукованих у корі головного мозку кіндлінгових щурів на ранній стадії його формування за допомогою підпорогової дози коразолу (30,0 мг/кг, в/очер), показало, що після 8-го введення епілептогену досліджуваний показник був більше того, що реєструвався після 2-го його введення на 41,0 % (до $3,44 \pm$

0,32 с) ($P < 0,05$). Зазначені відмінності зберігалися до кінця спостереження (рис. 1, а). Крім того, після 14-го застосування епілептогену тривалість СХ-комплексів становила $5,15 \pm 0,57$ с, що вірогідно (на 49,7 %) перевищувало аналогічний показник, після 8-го введення епілептогену ($P < 0,02$) (див. рис. 1, а).

Частота генерування комплексів СХР після 2-го введення коразолу становила $1,58 \pm 0,72$ хв, після 6-го введення зростала на 62,0 % ($P < 0,05$), а після 8-го — в 2,34 рази ($P = 0,001$). Протягом подальших введень досліджуваний показник залишався на відносно постійному рівні і після 14-го застосування коразолу становив $3,83 \pm 0,63$ за 1 хв (див. рис. 1, а).

Середня тривалість реєстрації коразол-провокованих СХ-комплексів після їх 8-го введення перевищувала ту, що реєструвалася після 4-го застосування епілептогену на 49,4 % ($P < 0,05$) (рис. 1, б). Після 12-го застосування коразолу тривалість існування СХ-комплексів становила $151,7 \pm 11,6$ хв, що було більше порівняно з аналогічним показником після 8-го застосування коразолу на 27,1 % ($P < 0,05$) (рис. 1, б).

Завданням подальшої серії досліджень було проведення порівняльного аналізу тривалості існування СХР в умовах різних режимів ЕП палеоцеребелярної кори (рис. 2). Так, під впливом високочастотного ЕП, починаючи з 60-ї хвилини від початку подразнення реєструвалося зниження тривалості СХ-комплексів порівняно з групою тварин з ЕП частотою 10 Гц на 28,2 % ($P < 0,05$) (рис. 2, а). Зазначені відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження. Слід також зазначити, що досліджуваний параметр у групі щурів з низькочастотним ЕП на 90-й хвилині спостереження був менший по-

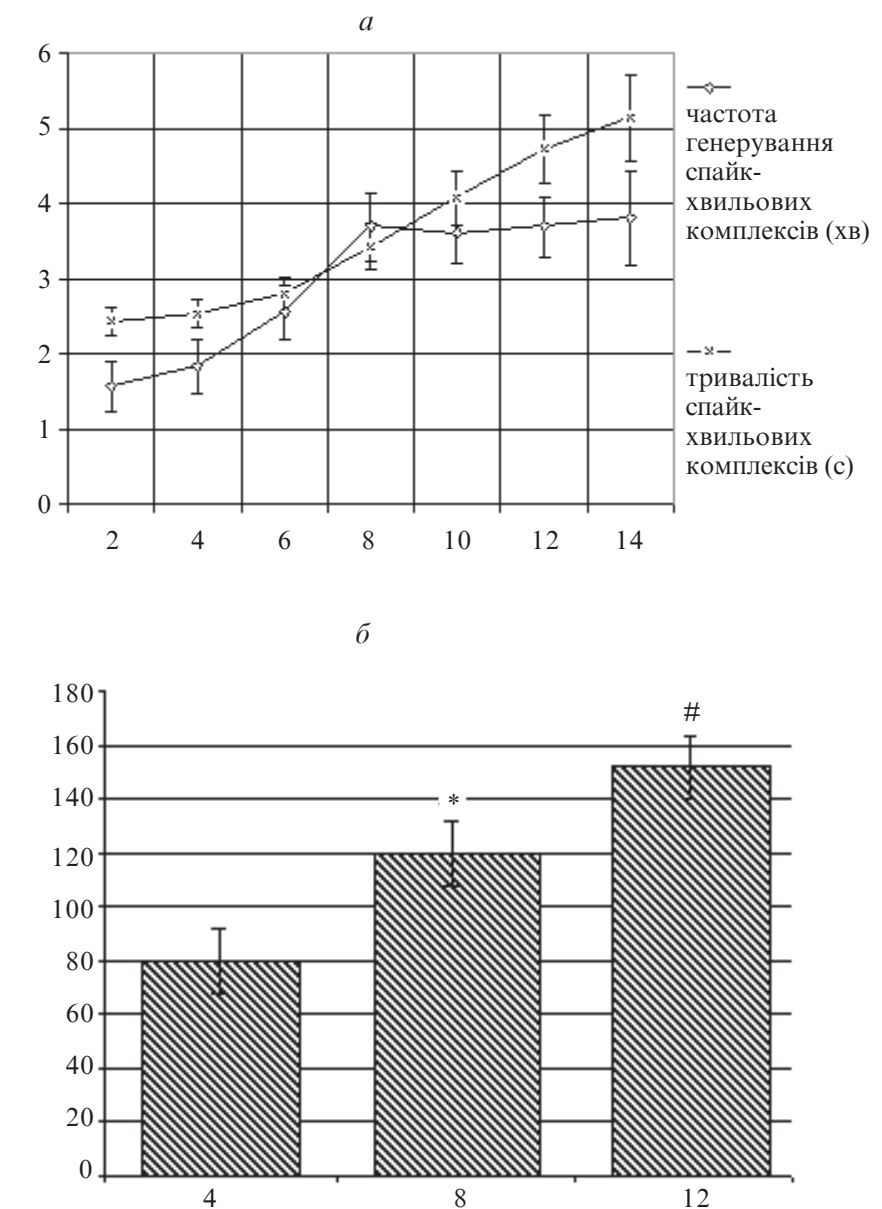


Рис. 1. Зміни показників спайк-хвильової активності при повторних введеннях коразолу:

а — динаміка тривалості й частоти спайк-хвильових комплексів. За віссю абсцис — кількість введеннь коразолу (30,0 мг/кг, в/очер), за віссю ординат — тривалість спайк-хвильових комплексів (с) і частота їх генерування (кількість комплексів за 1 хв), через 30 хв із моменту введення епілептогену;

б — тривалість реєстрації спайк-хвильової активності. За віссю абсцис — те саме, що на фрагменті а, за віссю ординат — хвилини

Примітка. * — $P < 0,05$ порівняно з тривалістю реєстрації епілептиформної активності після 4 і # — $P < 0,05$ порівняно з показником після 8 введень епілептогену.

рівняно з групою контролю на 29,1 % ($P = 0,028$) (див. рис. 2, а).

Частота генерування СХ-комплексів під впливом високо-частотного ЕП зменшувалася порівняно з такою у групі з низькочастотним ЕП на 60-й хвилині спостереження на 40,1 %

($P < 0,05$) і вірогідні відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження (рис. 2, б). При цьому були відсутні розходження між групою з низькочастотним ЕП палеоцеребелярної кори та контролем ($P > 0,05$).

Дослідження тривалості реєстрації СХ-комплексів в

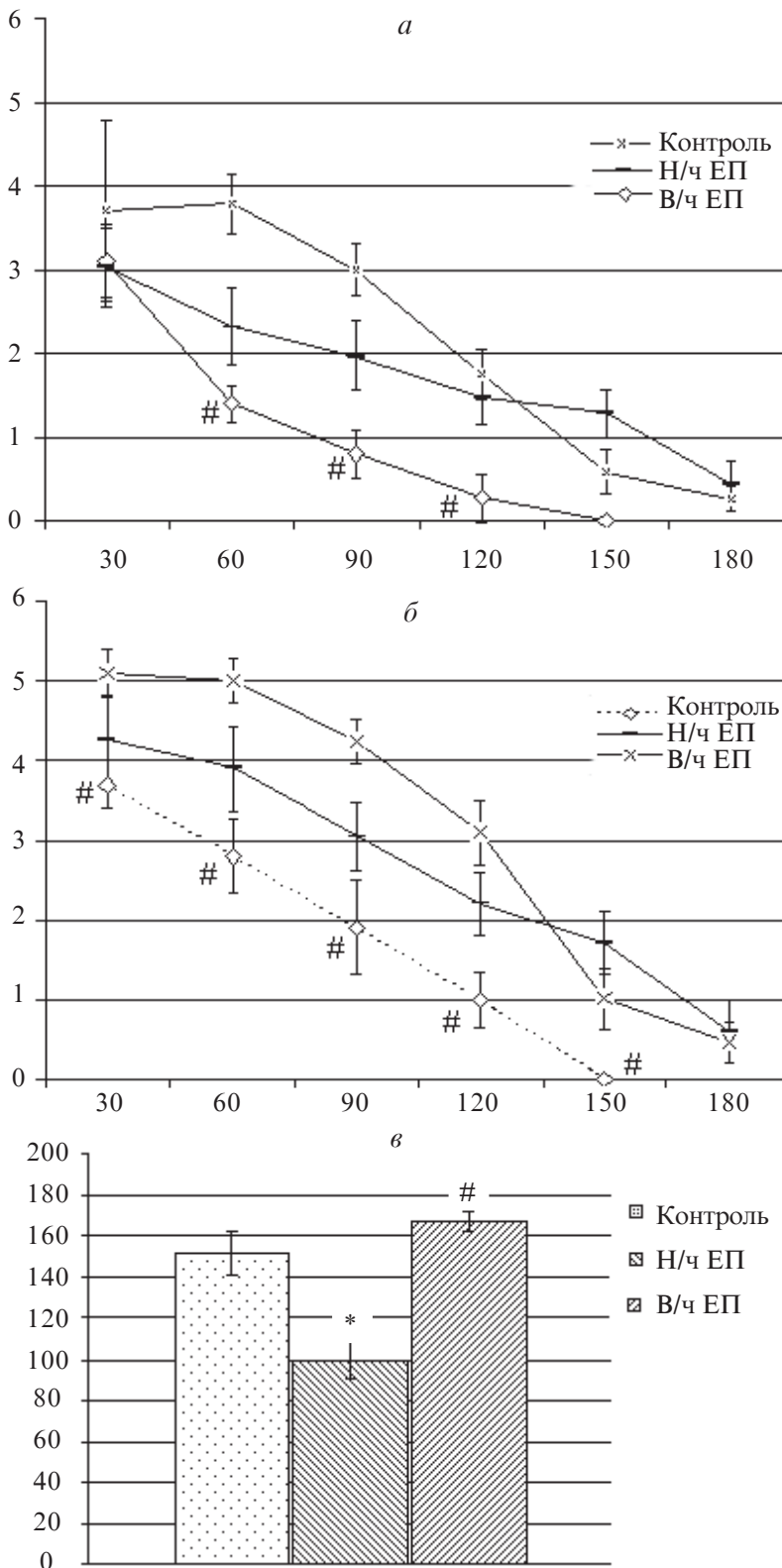


Рис. 2. Вплив ЕП палеocereбелярної кори на СХ-активність, індуковану коразолом у ранній фазі кіндлінгу:

a — динаміка тривалості СХ-комплексів: за віссю абсцис — час із моменту застосування коразолу (30,0 мг/кг, в/очер) (хв), за віссю ординат — те саме, що на фрагменті *a* (рис. 1);

б — динаміка частоти СХ, позначення ті самі, що на фрагменті *a*;

в — тривалість існування СХ-розрядів у різних умовах ЕП палеocereбелярної кори. Позначення: за віссю ординат — хвилини.

* — $P < 0,05$ порівняно з групою контролю та # — $P < 0,05$ порівняно із групою тварин з високочастотним ЕП кори палеocereбелума.

Примітка. # — $P < 0,05$ порівняно з показниками в групі щурів з низькочастотним ЕП.

умовах ЕП палеocereбелярної кори різних режимів показало, що даний показник був знижений у групі з високочастотним ЕП на 34,2 % порівняно з контролем ($P < 0,05$) (рис. 2, *в*). Тимчасом під впливом низькочастотного ЕП (10 Гц) тривалість реєстрації СХ-комплексів перевищувала таку в контролі на 9,9 % ($P > 0,05$) і на 66,9 % таку в групі щурів з високочастотним ЕП кори палеocereбелума ($P < 0,05$) (рис. 2, *в*).

Таким чином, одержані результати засвідчили, що повторні введення коразолу підпороговою дозою викликають поведінкові й електрографічні зміни, які відповідають проявам абсансної форми епілепсії. При цьому у тварин в ЕкоГ наявне формування типових СХ-комплексів, протягом яких у щурів розвиваються завмирання, тремор, а також інші маловиражені зміни (прискорене дихання, посмикування очних яблук), які досить характерні для проявів малої епілепсії [2].

Причому у пацюків, «стійких» до класичного кіндлінгу, реєструється прогресивне зростання тривалості СХ-комплексів, збільшення періоду реєстрації епілептиформної активності, що може свідчити про своєрідний кіндлінг власне проабсансних механізмів [5]. З огляду на патогенетичну протилежність ГАМК-ергічного контролю при абсансній і генералізованій судомній формах епілептичного синдрому [3] можна припускати, що подібний кіндлінг перешкоджає виникненню судомного компонента.

Проведені дослідження показали, що періодичні ЕП палеocereбелярної кори забезпечують розвиток протисудомного ефекту, особливо при високочастотному ЕП. Під впливом ЕП у цих умовах реєструвалося зменшення загальної тривалості періоду реєстрації СХ-комплексів, а також їхньої

тривалості й частоти. Тимчасом при низькочастотному режимі ЕП ефекти пригнічення СХР були виражені значно менше.

Зазначені відмінності можуть бути пов'язані з особливостями ефектів ЕП різної частоти. Так, зокрема, може йти про можливе активування таламо-кортикального синхронізуючого механізму при низькочастотних подразненнях структур мозочка [1]. Відомо, що дані механізми відіграють важливу роль у провокації СХР [2; 3]. Поза сумнівом, що ЕП палеоцеребелярної кори мають активацію ретикулярних ядер стовбура мозку, які забезпечують гальмівний протиепілептичний вплив на структури кори головного мозку [1]. Очевидно, подібна активація частково відбувається і при низькочастотному ЕП палеоцеребелума, чим можна пояснити тимчасове зменшення тривалості СХ-комплексів, виявлене у нашому дослідженні.

Отримані результати є перспективними щодо розробки методів лікування абсансного епілептичного синдрому.

Висновки

1. Рання стадія коразол-індукованого кіндлінгу являє собою модель абсансної форми епілепсії, причому у тварин спостерігається наростання вираженості електрографічних і поведінкових проявів абсансної епілепсії.

2. Електричне подразнення високої частоти (100 Гц) палеоцеребелярної кори спричинює пригнічення спайк-хвильових комплексів, що проявляється в редукції тривалості СХ-комплексів, зниженні частоти їх генерування, а також скорочує період їх реєстрації, що свідчить про «антиабсансну» ефективність подібної стимуляції.

3. Електричне подразнення низької частоти (10 Гц) палеоцеребелярної кори спричинює

короткочасне зниження тривалості СХ-комплексів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 270 с.

2. Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/rij strain of rats / A. M. L. Coenen, W. H. I. M. Drinkenburg, M. Inoue, E. L. J. M. van Luijtelaaar // *Epilepsy Res.* — 1992. — Vol. 12. — P. 75-86.

3. Kostopoulos G. K. Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis // *Clin. Neurophys.* — 2000. — Vol. 111. — P. 27-38.

4. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — Sydney: Academic Press Inc., 1998.

5. Wong M., Wozniak D. F., Yamada K. A. An animal model of generalized nonconvulsive status epilepticus: immediate characteristics and long-term effects // *Exp. Neurol.* — 2003. — Vol. 183 (1). — P. 87-99.

УДК 612.826+612.8.-009

Л. С. Годлевський, К. І. Степаненко

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ НА СПАЙК-ХВИЛЬОВУ АКТИВНІСТЬ, ІНДУКОВАНУ В РАННІЙ СТАДІЇ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ

У хронічних експериментах на щурах лінії Вістар показано, що повторне введення коразолу субконвульсивною дозою (30,0 мг/кг, в/очер) супроводжується формуванням спайк-хвильових (СХ) комплексів, тривалість яких, а також загальний період їх реєстрації зростали в процесі введення епілептогену. Високочастотне (100 Гц) ЕП палеоцеребелярної кори спричинювало зниження тривалості СХ-комплексів, загального часу їх існування, тимчасом як низькочастотне ЕП (10 Гц) викликало короткочасний ефект зниження тривалості комплексів СХ-розрядів.

Ключові слова: абсансна епілепсія, палеоцеребелярна кора, електричне подразнення, кіндлінг.

UDC 612.826+612.8.-009

L. S. Godlevsky, K. I. Stepanenko

THE INFLUENCE OF ELECTRICAL STIMULATION OF PALEOCEREBELLAR CORTEX UPON SPIKE-WAVE ACTIVITY INDUCED AT THE EARLY STAGE OF CORAZOL-INDUCED KINDLING IN RATS

In chronic experiments on Wistar rats it was shown that repeated administrations of corazol in subthreshold dosages (30.0 mg/kg, i. p.) was followed by the appearance of spike-wave (SW) bursts of discharges. Duration of such bursts as well as common period of their registration were prolonged in the course of epileptogen administrations. High-frequency (100) Hz electrical stimulation (ES) of paleocerebellar cortex induced the reduction of the duration of SW-bursts along with the reduction of life-span of bursts. Low-frequency (10 Hz) ES was resulted in timely developed effect of decreasing of the duration of SW bursts.

Key words: absence epilepsy, paleocerebellar cortex, electrical stimulation, kindling.