

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАКТИВНОСТІ МОЗКУ ЩУРІВ ЩОДО СУДОМНИХ ВПЛИВІВ ПРОТЯГОМ БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ ПІКРОТОКСИН- І ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНИХ СУДОМ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Вступ

Вивчення динаміки зміни реактивності мозку або його чутливості щодо альтеруючого впливу судомних агентів (конвульсантів) [1–3] є принциповим положенням сучасної фізіології, особливо з урахуванням значної за кількістю статистики захворюваності на різні форми судомного синдрому [4–6]. Доведено, що кількість хворих на епілепсію має прогресивну тенденцію до збільшення [4; 7; 8], що потребує від фахівців негайної розробки та впровадження у практику нових схем фармакологічного лікування вказаного контингенту пацієнтів з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання [9; 10]. Проте сьогодні механізми розвитку судомного синдрому не є дослідженими остаточно, що, насамперед, пояснюється його поліетіологічністю, складністю клінічного перебігу, наявністю значної (до третини всіх хворих) кількості пацієнтів зі стійкими до лікування формами судомного синдрому [1; 4; 11; 12]. Звичайно, що ретельне вивчення фундаментальних аспектів нормального функціонування мозку, а також «зламу» цих регуляторних механізмів за умов судомного синдрому є важливим з точки зору фізіології та, зокрема, експериментальної епілептології [13–15].

За умов деяких видів хронічного судомного синдрому,

наприклад, індукованого введеннями антагоніста В підтипу ГАМК-рецепторів пікротоксину й агоніста мускаринових холінергічних рецепторів пілокарпіну, маніфестація судомних поведінкових проявів порівнювана за терміном із безсудомними (так званими інтеріктальними) періодами, єдиними проявами яких є лише окремі порушення поведінки [16; 17]. Це надає можливості простежити зміни поведінки протягом терміну, коли відсутні максимальні судомні реакції, що загалом зумовлено зміною судомної чутливості мозку та/або його реактивністю. Таким чином, доцільними є наші спроби дослідити зміни позно-тонічної поведінки тварин протягом інтеріктального періоду при хронічному судомному синдромі.

Мета роботи — дослідити зміни позно-тонічної поведінки щурів протягом інтеріктального періоду пікротоксин- і пілокарпін-спричиненої хронічної епілептичної активності.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–230 г, яких годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною змі-

ною світла та темряви, вологістю 60 % і температурою (22 ± 1) °С. Роботу з лабораторними тваринами виконували з дотриманням загальноприйнятих вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів. За 3 доби до початку дослідів тварин поміщали у пластикові експериментальні бокси з метою швидшої адаптації та починали привчати до рук дослідників [18].

Виділяли такі групи щурів: 1-ша група — контрольні тварини ($n=12$), яким внутрішньочеревинно вводили фізіологічний розчин натрію хлориду без подальшого введення конвульсанту; 2-га група — кіндлінгові щури ($n=18$), у яких кіндлінг відтворювали щоденними внутрішньочеревинними введеннями пікротоксину (“Sigma-Aldrich”, США, CAS No 124-87-8; з порошку готували 0,5 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 0,9–1,1 мг/кг; 3-тя група — щури ($n=12$) із внутрішньочеревинним введенням пілокарпіну гідрохлориду (“Sigma”, США; з порошку готували 20 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 280 мг/кг.

За зміною поведінки щурів 2-ї групи спостерігали протягом безсудомного періоду, який становив так званий період «посткіндлінгу», а саме протягом 14 діб після останньої

24-ї ін'єкції пікротоксину [19]. Тестування поведінки проводили тричі: безпосередньо після закінчення відтворення кіндлінгу — через добу після останнього введення пікротоксину, посередині та наприкінці безсудомного періоду — відповідно через 7 та 12 діб після останнього введення пікротоксину.

Щурів 3-ї групи спостерігали протягом інтеріктального періоду, тривалість якого дорівнювала в середньому (100 ± 10) хв [17], що розвивався після стадії гострих пілокарпінових судом та епілептичного статусу. Також виділяли період безпосередньо після припинення гострих судом — через 30 хв після введення пілокарпіну гідрохлориду, посередині та наприкінці інтеріктального періоду — відповідно через 60 та 100 хв після введення пікротоксину та пілокарпіну гідрохлориду.

Для зменшення летальності щурам через 30–45 хв з моменту застосування пілокарпіну внутрішньоочеревинно вводили діазепам (“Gedeon Richter”, Угорщина) дозою 10 мг/кг.

Протягом безсудомного періоду у щурів визначали такі компоненти позно-тонічної поведінки за методикою [20]:

1. Оцінка положення передніх кінцівок тварин при їх розташуванні на горизонтальній площині. Розрізняли два типи цього симптому: а) лапи широко розставлені; б) лапи знаходяться під тулубом.

2. Рефлекс перевертання. Рефлекс вважали нормальним, якщо після перевертання на бік тварина приймала початкове положення протягом 5 с. Якщо ж цей термін перевищував 5 с, рефлекс вважали порушеним.

3. Очні симптоми. Визначали наявність або відсутність екзофтальму та птозу.

4. Рогівковий рефлекс. Якщо при торканні м'яким пензликом рогівки тварина негайно заплю-

щувала очі, рефлекс вважали нормальним. У разі заплющення очей твариною більше ніж через 2 с, рефлекс вважали порушеним.

5. Положення задніх кінцівок при підніманні тварини за хвіст («вимушена поза»). Тварину піднімали за хвіст так, щоби тільки передні кінцівки торкалися столу; при цьому розрізняли три типи поведінки тварини: а) лапи приведені до тулуба; б) лапи відведені від тулуба; в) лапи займають проміжне положення.

6. Тонус хвоста. Після закінчення дослідження «вимушеної пози» повільно відпускали хвіст тварини. Якщо хвіст залишався у попередній позиції більше 5–10 с, його тонус вважали нормальним; понад 15 с — підвищеним; менше 5 с — зниженим. У разі якщо хвіст відразу падав на стіл, його тонус вважали відсутнім.

7. Захоплення передніми лапами. Оцінювали наявність чи відсутність захоплення олівця передніми лапами при підніманні тварини над столом за хвіст.

8. Тест «місток». Передні та задні кінцівки тварини клали на горизонтальні поперечини, розташовані на відстані довжини тулуба тварини. Тест вважали позитивним, якщо тварина зберігала своє положення протягом 30 с.

9. Тест «вертикальний стрижень». Тварину поміщали на верхівку вертикально розміщеного стрижня діаметром 3 см. При цьому вважали тест позитивним, якщо тварина залишалася на верхівці стрижня протягом 10 с.

10. Больовий рефлекс. Визначали ступінь реакції тварини на больове подразнення, яке наносили защемленням кінчика хвоста, у балах: 0 балів — щур залишається нерухомим, не реагує на больове подразнення; 1 бал — щур підскакує

уперед, гризе та кусає розташовані перед ним предмети, не локалізуючи джерело подразнення; 2 бали — щур повертається в напрямку подразнення, гризе поверхню стола, вокалізує, але точно не локалізує джерело подразнення; 3 бали — щур чітко локалізує джерело больового подразнення, кидається на дослідника, намагається звільнитися.

Згідно з методикою, поведінкові прояви тварин можуть бути детерміновані опіоїдними або нейролептичними механізмами. До перших зараховують аналгезію, наявність екзофтальму, відсутність рогівкового рефлексу, гіпертонус хвоста, здатність утримувати позу «місток», а також флексорні прояви установлення тулуба та кінцівок. Відсутність або протилежний характер указаних проявів свідчили про перевагу нейролептичних механізмів рухових і позовних змін.

Отримані результати обробляли статистично з використанням параметричного критерію ANOVA. Критерієм вірогідності вважали $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Щури контрольної групи протягом усього терміну тестування демонстрували приблизно однакову вираженість симптомів, за допомогою яких дослідники оцінювали вираженість позно-тонічного синдрому. Так, у середньому у 10–12 щурів із 12 інтактних особин при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки були розставлені передні кінцівки (табл. 1–3). При перекиданні на бік усі тварини приймали первинне положення тулуба протягом 1–2 с. У жодної інтактною тварини не реєстрували екзофтальм. При торканні пензликом рогівки в усіх тварин відзначався нормальний рогівковий рефлекс. При підніманні тварин за хвіст усі

Характеристика позно-тонічного синдрому у щурів безпосередньо після закінчення судомних проявів

Показник	Група тварин		
	Контроль (інтактні щури), n=12	Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції пікротоксину, n=18	Щури, через 0,5 год після введення пілокарпіну гідрохлориду, n=12
Положення передніх кінцівок	Розставлені, n=11	Під тулубом, n=13	Розставлені, n=7
Рефлекс перевертання	Нормальний, n=12	Порушений, n=15	Порушений, n=10
Очні симптоми	Екзофтальм, n=0	Екзофтальм, n=11	Екзофтальм, n=0
Рогівковий рефлекс	Нормальний, n=12	Порушений, n=11	Нормальний, n=11
Вимушена поза	Задні кінцівки відведені, n=11	Задні кінцівки приведені, n=14	Задні кінцівки відведені, n=9
Тонус хвоста	Нормальний, n=12	Підвищений, n=11	Знижений, n=9
Захоплення передніми лапами	n=11	n=11	n=10
«Місток»	n=11	n=15	n=4
«Вертикальний стрижень»	n=11	n=13	n=1
Больовий рефлекс	2,89±0,17	2,36±0,16*	2,51±0,14
Експлозивність	n=0	n=5	n=0

Примітка. У табл. 1–3: * — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у контрольних щурів (ANOVA + Ньюмана — Кулза тест).

100 % щурів демонстрували відведені задні кінцівки. При плавному опусканні кінчика хвоста в усіх тварин він одразу ж падав на поверхню, тобто тест був нормальним. При наблизненні олівця переважна більшість щурів захоплювали його передніми лапами. Усі інтактні щури утримували позу «місток». При розміщенні на верхівці вертикально розташованого стрижня (тест «вертикальний стрижень») 10–11 щурів із 12 утримувалися на ньому більше 5 с. При защемленні кінчика хвоста 11 щурів з 12 чітко локалізували джерело нанесення больового подразнення і кидалися на руку дослідника. Експлозивні реакції не реєструвалися в жодній тварині (див. табл. 1–3).

Безпосередньо після закінчення судомних проявів 13 із 18 кіндлінгових щурів тримали передні кінцівки під тулубом при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки (див. табл. 1). Нормальний рефлекс перевертання зберігався лише у 3 щурів із 18. У 11 щурів реєстрували екзофтальм. Рогівковий

рефлекс був порушеним в 11 щурів. При підніманні за хвіст 14 щурів демонстрували приведені задні кінцівки. В 11 щурів тонус хвоста був підвищеним. Переважна більшість щурів захоплювали наблизнений олівець передніми лапами, а також утримували позу «місток» і були здатні триматися на поверхні «вертикального стрижня» понад 5 с. При защемленні кінчика хвоста лише 50 % тварин чітко локалізували джерело нанесення больового подразнення: вираженість больової реакції становила ($2,36 \pm 0,16$) бала, що було на 18,3 % менше за відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,05$; див. табл. 1). Експлозивні реакції зареєстровані у 5 щурів.

Через 30 хв після закінчення гострих пілокарпін-спричинених судом у 7 щурів із 12 при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки були розставлені передні кінцівки (див. табл. 1). Нормальний рефлекс перевертання зберігався лише у 2 щурів із 12. У жодній інтактній тварині не реєстрували екзофтальм. Рогівковий рефлекс спостерігав-

ся у переважній більшості щурів. При підніманні тварин за хвіст 9 щурів із 12 демонстрували відведені задні кінцівки. У 9 щурів тонус хвоста був зниженим. Переважна більшість щурів захоплювали наблизнений олівець передніми лапами. Позу «місток» утримували лише 4 щури. На поверхні вертикально розташованого стрижня утрималася лише 1 тварина. При защемленні кінчика хвоста всі щури чітко локалізували джерело нанесення больового подразнення. Експлозивні реакції не реєструвалися в жодній тварині (див. табл. 1).

Характеристика позно-тонічного поведінкового синдрому у щурів дослідних груп наведена в табл. 2. Проведений аналіз указує на те, що вона суттєво не розбігалася в обстежених тварин посередині інтеріктального інтервалу часу. Відзначимо лише суттєве (на 18,1 %; $p < 0,05$) зменшення вираженості больового рефлексу у щурів, яким вводили пілокарпіну гідрохлорид.

При дослідженні позних поведінкових реакцій у кіндлінго-

Характеристика позно-тонічного синдрому у щурів посередині безсудомного інтервалу

Показник	Група тварин		
	Контроль (інтактні щури), n=12	Кіндлінгові щури, через тиждень після останньої ін'єкції пікротоксину, n=18	Щури, через годину після введення пілокарпіну гідрохлориду, n=12
Положення передніх кінцівок	Розставлені, n=12	Розставлені, n=9	Розставлені, n=6
Рефлекс перевертання	Нормальний, n=11	Нормальний, n=13	Порушений, n=9
Очні симптоми	Екзофтальм, n=0	Екзофтальм, n=2	Екзофтальм, n=2
Рогівковий рефлекс	Нормальний, n=11	Нормальний, n=16	Нормальний, n=10
Вимушена поза	Задні кінцівки відведені, n=12	Задні кінцівки відведені, n=12	Задні кінцівки відведені, n=8
Тонус хвоста	Нормальний, n=11	Знижений, n=16	Знижений, n=8
Захоплення передніми лапами	n=12	n=13	n=9
«Місток»	n=12	n=8	n=5
«Вертикальний стрижень»	n=10	n=6	n=3
Больовий рефлекс	2,80±0,16	2,53±0,15	2,29±0,13*
Експлозивність	n=0	n=1	n=0

Таблиця 3

Характеристика позно-тонічного синдрому у щурів наприкінці безсудомного інтервалу

Показник	Група тварин		
	Контроль (інтактні щури), n=12	Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції пікротоксину, n=18	Щури, через 100 хв після введення пілокарпіну гідрохлориду, n=12
Положення передніх кінцівок	Розставлені, n=10	Під тулубом, n=10	Під тулубом, n=7
Рефлекс перевертання	Нормальний, n=12	Порушений, n=13	Нормальний, n=7
Очні симптоми	Екзофтальм, n=0	Екзофтальм, n=9	Екзофтальм, n=9
Рогівковий рефлекс	Нормальний, n=11	Порушений, n=9	Порушений, n=8
Вимушена поза	Задні кінцівки відведені, n=12	Задні кінцівки приведені, n=11	Задні кінцівки приведені, n=8
Тонус хвоста	Нормальний, n=12	Підвищений, n=9	Підвищений, n=10
Захоплення передніми лапами	n=11	n=12	n=8
«Місток»	n=12	n=11	n=9
«Вертикальний стрижень»	n=10	n=12	n=7
Больовий рефлекс	2,79±0,16	2,24±0,17*	1,64±0,11**
Експлозивність	n=0	n=3	n=1

Примітка. ** — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у контрольних щурів (ANOVA + Ньюмана — Кулза тест).

вих тварин через 12 діб після останньої ін'єкції пікротоксину 10 із 18 щурів тримали передні кінцівки під тулубом при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки (див. табл. 3). Рефлекс перевертання був порушеним у 13 щурів. У 9 щурів ре-

естрували екзофтальм і порушений рогівковий рефлекс. При підніманні за хвіст 11 щурів демонстрували приведені задні кінцівки. У 9 щурів тонус хвоста був підвищеним, 12 тварин захоплювали наблизений олівець передніми лапами та були здат-

ні утриматися на поверхні «вертикального стрижня» понад 5 с, а 11 щурів могли утримати позу «місток». При защемленні кінчика хвоста лише 7 щурів чітко локалізували джерело нанесення больового подразнення: вираженість больової реакції

становила ($2,24 \pm 0,17$) бала, що на 19,7% менше за відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,05$; див. табл. 3). Експлозивні реакції зареєстровано у 3 щурів.

Наприкінці інтеріктального періоду (тобто через 100 хв після введення пілокарпину гідрохлориду) у 7 щурів із 12 при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки були розставлені передні кінцівки (див. табл. 3). Нормальний рефлекс перевертання реєстрували у 7 щурів. Екзофтальм відзначений у 9 тварин. Рогівковий рефлекс виявлено лише у 4 щурів, у 8 він був відсутнім. При підніманні тварин за хвіст 8 щурів демонстрували приведені задні кінцівки. У 10 щурів тонус хвоста був підвищеним. Переважна більшість щурів захоплювали наближений олівець передніми лапами, утримували позу «місток» і були здатні утриматися на поверхні вертикально розташованого стрижня. При защемленні кінчика хвоста лише 2 щури могли чітко локалізувати джерело нанесення больового подразнення: вираженість больової реакції була на 41,2% меншою, ніж показник в інтактних щурів ($p < 0,001$), та на 26,8% меншою за відповідний показник в інтактних щурів ($p < 0,05$). Експлозивні реакції зареєстровано в 1 щура.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що в динаміці інтеріктального періоду за умов застосованих моделей хронічного судомного синдрому відбуваються виражені зміни в структурі позно-тонічного поведінкового синдрому, які виявляються переважно змінами пози, м'язової активності, больової чутливості й очних симптомів.

Виявлені зміни поведінки в запроваджених тестах: відведення задніх кінцівок, нормальний або ослаблений тонус хвоста, здатність утримувати позу «місток», а також утримування

на верхівці «вертикального стрижня» і деякі інші — у своїй сукупності свідчать про нейролептичний характер поведінки, що демонструють інтактні щури [20]. Проведені дослідження дозволили простежити зміни позно-тонічних поведінкових реакцій у двох групах тварин протягом усього терміну безсудомного періоду: на самому початку (тобто безпосередньо після закінчення судом), посередині та наприкінці. Так, кіндлінгові щури у динаміці безсудомного періоду безпосередньо після відтворення кіндлінгу демонструють переважання опіоїдних механізмів, які детермінують тестовані різновиди поведінкових реакцій. У подальшому, посередині безсудомного періоду, у структурі позно-тонічних поведінкових реакцій кіндлінгових щурів переважали нейролептичні механізми рухових і позних змін, які наприкінці двотижневого інтервалу часу «посткіндлінгу» знову змінювалися на опіоїдні з переважанням флексорних проявів установа тулуба й кінцівок, а також вираженою анальгезією. Останнє, на наш погляд, пояснюється тим, що саме протягом періоду посткіндлінгу відбувається зниження судомного порога щодо потенційного впливу антиконвульсантів, а власне судомні реакції характеризуються більшою інтенсивністю [19].

У динаміці безсудомного періоду щурів 3-ї групи чітко простежувалася поступова регресія активності нейролептичних механізмів і, ймовірно, компенсаторна активація опіоїдних механізмів, що також, на нашу думку, пояснюється тим, що обраний інтервал часу передусе розвитку у щурів пілокарпінспричинених спонтанних відтермінованих судом [17].

Висновки

1. У динаміці інтеріктально-го періоду в кіндлінгових щурів

і особин із пілокарпін-індукованими судомами відбуваються виражені зміни в структурі позно-тонічного поведінкового синдрому, які виявляються переважно змінами пози, м'язової активності, больової чутливості й очних симптомів.

2. У структурі позно-тонічного синдрому кіндлінгових щурів протягом безсудомного інтервалу часу активність опіоїдних механізмів змінюється на нейролептичні механізми, які наприкінці двотижневого інтервалу часу «посткіндлінгу» знову змінювалися на опіоїдні.

3. У динаміці безсудомного періоду щурів із пілокарпін-індукованими судомами активність нейролептичних механізмів поступово знижувалася та замінялася на гіперактивацію опіоїдних механізмів.

4. Реактивність мозку тварин за умов хронічного судомного синдрому є динамічною та проявляється балансом активності опіоїдних і нейролептичних механізмів. Мінімальна вираженість ендогенних судомних механізмів збігається з проявами «нейролептичної каталепсії» у тварин дослідних груп. Наприкінці безсудомного інтервалу часу переважає вираженість опіоїдних механізмів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? / M. Bialer // *Epilepsia*. – 2012. – Vol. 53, Suppl. 7. – P. 26–33.
2. Congenital brain dysplasias of different genesis can differentially affect susceptibility to pilocarpine — or kainic acid-induced seizures in the rat / Z. Setkowicz, D. Janicka, A. Kowalczyk [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2005. – Vol. 67, N 3. – P. 123–131.
3. Qu L. Seizures in the developing brain result in a long-lasting decrease in GABA(B) inhibitory postsynaptic currents in the rat hippocampus / L. Qu, R. Boyce, L. S. Leung // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37, N 3. – P. 704–710.
4. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. – М. : ООО

«Медицинское информационное агентство», 2002. – 415 с.

5. *Марценковський І. А.* Сучасна протиепілептична терапія: фокус на безпечності / І. А. Марценковський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 3. – С. 40–47.

6. *Sadleir L. G.* Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures / L. G. Sadleir, I. E. Scheffer // Arch. Neurol. – 2010. – Vol. 67, N 11. – P. 1345–1349.

7. *Beghi E.* Prevalence of epilepsy — an unknown quantity / E. Beghi, D. Hesdorffer // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55, N 7. – P. 963–967.

8. *Why U. S. epilepsy hospital stays rose in 2006 / V. M. Cárdenas, G. C. Román, A. Pérez, W. A. Hauser // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55, N 9. – P. 1347–1354.*

9. *Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy / W. L. Ramey, N. L. Martirosyan, C. M. Lieu [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2013. – Vol. 115, N 12. – P. 2411–2418.*

10. *Epilepsy: new advances / S. L. Moshé, E. Perucca, P. Ryvlin, T. Tomson // Lancet. – 2014. – Vol. 6736, N 14. – P. 60456–60466.*

11. *Вастьянов Р. С.* Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обгрунтованої комплексної терапії судомного синдрому / Р. С. Вастьянов // Вісник Української медичної стоматологічної академії : актуальні проблеми сучасної медицини. – 2008. – Т. 8, вип. 4 (24), ч. 1. – С. 191–197.

12. *Modulation of the state of the antiepileptic cerebral system by the influence of a ketogenic diet under conditions of the resistant epileptic syndrome / L. S. Godlevsky, V. O. Polyasny, O. G. Ovchinnikova [et al.] // Neurophysiology. – 2012. – Vol. 43, N 6. – P. 503–506.*

13. *Shandra A. A.* Pentylenetetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // Kindling 6 / ed. by M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Springer, 2005. – P. 49–59.

14. *Shandra A. A.* Epileptic and anti-epileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / ed. by Feng Ru Tang. – Singapore : Research Signpost, 2009. – P. 99–120.

15. *Sutula T. P.* Kindling, epilepsy, and the plasticity of network synchro-

nization / T. P. Sutula // Kindling 6 / eds. M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Springer, 2005. – P. 147–159.

16. *Шандра А. А.* Киндлинг как модель формирования нарушений поведения / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиологических наук. – 1990. – Т. 21, № 4. – С. 50–68.

17. *Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis / W. A. Turski, E. A. Cavalheiro, Z. A. Borlototto [et al.] // Brain Res. – 1984. – Vol. 321, N 2. – P. 237–253.*

18. *Буреш Я.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высш. школа, 1991. – 400 с.

19. *Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37, N 3. – P. 269–274.*

20. *Myslobodsky M.* Convulsive-specific architecture of the postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. – 1981. – Vol. 27, N 5. – P. 559–568.

УДК 615.213.015.2+557.146.1

Л. М. Карпов, М. М. Топал

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАКТИВНОСТІ МОЗКУ ЩУРІВ ЩОДО СУДОМНИХ ВПЛИВІВ ПРОТЯГОМ БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ ПІКРОТОКСИН- І ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНИХ СУДОМ

У щурів оцінювали реактивність мозку протягом безсудомного періоду за умов двох моделей хронічної судомної активності — пікротоксин-індукованого кіндлінгу та пілокарпінових судом. У тварин досліджували вираженість позно-тонічного поведінкового синдрому в динаміці, визначаючи його безпосередньо після закінчення судомних реакцій, посередині та наприкінці безсудомного періоду. Установлено, що в динаміці інтеріктального періоду в кіндлінгових щурів і щурів із пілокарпін-індукованими судомами відбуваються виражені зміни у структурі позно-тонічного поведінкового синдрому, які проявляються переважно змінами пози, м'язової активності, більшої чутливості й очних симптомів. У структурі позно-тонічного синдрому кіндлінгових щурів протягом безсудомного інтервалу часу активність опіоїдних механізмів змінюється на нейрореплетичні механізми, які наприкінці двотижневого інтервалу часу «посткіндлінгу» знову змінювалися на опіоїдні. У динаміці безсудомного періоду у щурів із пілокарпін-індукованими судомами активність нейрореплетичних механізмів поступово знижувалася та замінялася гіперактивністю опіоїдних механізмів. Автори роблять висновок про те, що реактивність мозку тварин за умов хронічного судомного синдрому є динамічною і проявляється балансом активності опіоїдних і нейрореплетичних механізмів.

Ключові слова: пілокарпін, пікротоксин, судоми, безсудомний період, позно-тонічна поведінка, реактивність мозку, нейрореплетичні й опіоїдні механізми.

UDC 615.213.015.2+557.146.1

L. M. Karpov, M. M. Topal

BRAIN REACTIVITY TO EPILEPTOGENIC INFLUENCES INVESTIGATION THROUGHOUT THE INTERSEIZURE PERIOD OF PICROTOXIN- AND PILOCARPINE-INDUCED CONVULSIONS

Rats brain reactivity was estimated in conditions of two chronic epileptic activity models — picrotoxin-induced kindling and pilocarpine-provoked seizures — interseizure period. The expression of postural behavioural syndrome was tested in dynamics: directly after seizures termination, in the middle and at the end of non-convulsive period. Postural behavioural syndrome structure was established to have changes in the both picrotoxin- and pilocarpine-induced seizures non-convulsive period dynamics manifested by primarily postural and muscular changes, pain sensitivity and ocular symptoms differences. Kindling rats postural syndrome architecture during the non-convulsive period showed opioid mechanisms substitution by neuroleptic ones which at the end of the 'postkindling' period again were alternated by opioids. The authors concluded that the animals brain reactivity in conditions of chronic seizures has dynamic character and appears to have the balance between neuroleptic and opioid mechanisms.

Key words: pilocarpine, picrotoxin, seizures, interseizure period, postural behaviour, brain reactivity, neuroleptic and opioid mechanisms.