

доби визначалося більш інтенсивне накопичення глибоких і дифузно розташованих PAS-позитивних речовин у цитоплазмі гепатоцитів тварин (рис. 3), лікованих МІГУ-1, ніж у всіх інших групах. При вивченні розподілу ліпідів виявлено дрібно-осередкову пілоподібну жирову дистрофію у цитоплазмі гепатоцитів при використуванні МІГУ-1 і дрібнокрапельну осередкову жирову дистрофію гепатоцитів у групах, лікованих есенціалом і гептралом.

#### Висновки

1. Вивчені гепатопротектори нормалізують розвинуті гемодинамічні та дистрофічні розлади в тимусі, селезінці і мезентеріальних лімфатичних вузлах, а також стимулюють репаративні процеси в органах імунної системи.

2. Гептрал, есенціалом і МІГУ-1 знижують ступінь вираженості гемодинамічних і дистрофічних процесів у тканині печінки, ха-

рактерних для експериментального токсичного гепатиту, але протекторний ефект більш виражений при вживанні гептралу і МІГУ-1, ніж есенціалом.

3. Проведені дослідження дозволяють у майбутньому провести порівняльний імуногістохімічний і морфометричний аналіз ступеня вираженості імунокоригуючої дії гепатопротекторів в умовах токсичного ураження печінки  $CCl_4$ .

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. — М.: Медицина, 1986. — 255 с.
2. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов / Под ред. проф. И. М. Ганджи. — К.: Здоров'я, 1988. — 276 с.
3. Печень и иммунологическая реактивность / И. П. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, Н. В. Ильчевич. — К.: Наук. думка, 1991. — 234 с.
4. Арцимович Н. Г., Настоящая Н. Н. Печень как орган иммунобиоло-

гической системы гомеостаза // Успехи совр. биологии. — 1992. — Т. 112. — Вып. 1. — С. 88-89.

5. Дранник Г. М., Гриневич Ю. Я., Ризик Г. М. Иммунотропные препараты. — К.: Здоров'я, 2000. — 247 с.

6. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевич, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович и др. — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.

7. Hongo R. Clinical usage of the new hepatoprotector Securion: Review. — Masao Ohrishi Medical Information department. — 1998. — 32 p.

8. Effect of carboxyethylgermanium sesquioxide on cultured normal neonatal rat myocardial cells and cells injured by isoproterenol / Y. O. Chen, B. Tian, X. M. Li et al. // Yao Hsueh Hsueh Pao. — 1992. — Vol. 27, N 7. — P. 481-485.

9. Сейфуллина И. И. Растворяющие и комплексообразующие функции органических кислот в направленном синтезе координационных соединений: Дис. ... д-ра хим. наук. — Одесса, 1990. — 350 с.

10. Годован В. В. Фармакология гепатозащитного действия новых координационных соединений германия с биолгандами: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1998. — 234 с.

11. Луппа Х. Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.

УДК 612.826+612.8.-009

К. І. Степаненко

## ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНИМ ПОДРАЗНЕННЯМ МОЗОЧКА ТРАНСФОРМАЦІЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СУДОМНОЇ ПЕНІЦИЛІН-СПРИЧИНЕНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ В АБСАНСНУ ЕПІЛЕПСІЮ

Одеський державний медичний університет

#### Вступ

Аспірація мозочка, як і ушкодження його кори та ядер, супроводжується зростанням збудливості структур мозку поряд зі збільшенням виразності епілептиформних проявів [1–3]. Електричне подразнення (ЕП) структур мозочка може спричинити як інтенсифікацію, так і пригнічення епілептичних феноменів; розвиток даних проявів залежить від властивостей моделі епілепсії, функціонального стану мозку, параметрів і режимів ЕП [3; 4]. Синаптична організація еферентних виходів зони мозочка, що подразнюється, також має важливе значення: ЕП палеоцеребелярної кори спричинює активацію ретикулярної формації стовбура мозку з наступним пригніченням епілептиформної активності, тимчасом як неоцеребелярні відділи мозочка модулюють ак-

тивність таламічних ядер й активують таламокортикальний синхронізуючий механізм при низькочастотній стимуляції [1; 3]. Тому можна припустити, що протиепілептичний характер ефектів активації мозочка більш характерний для структур палеоцеребелума.

Протиепілептичні ефекти ЕП мозочка виявлено при генералізованих судомних формах епілепсії; як правило, вони є показанням до застосування методів ЕП глибоких структур мозку в клінічних умовах [4; 5]. При цьому ефекти ЕП структур мозочка на моделях абсансної епілепсії не є предметом систематичних досліджень. Разом з тим, через протилежні патогенетичні механізми розвитку генералізованих судомної та абсансної форм епілепсії (відповідно недостатність і активація ГАМК-ергічної медіації [3; 6; 7]), можна очікувати на активацію спайк-хви-



льової (СХ) активності в умовах ЕП структур мозочка.

Метою нашого дослідження стало вивчення ефектів ЕП палеоцеребелярної кори на пеніцилін-спричинену генералізовану судомну модель епілепсії у щурів. Оскільки пеніцилін-спричинені епілептиформні зміни відповідають основним формам проявів епілептичного синдрому (інтеріктальні, іктальні й абсансні спайк-хвильові розряди (СХР)), у роботі вивчали динаміку окремих електрографічних проявів разом із поведінковими реакціями щурів, яким проводили ЕП палеоцеребелярної кори.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використали 17 щурів-самців лінії Вістар масою 230–270 г, яким під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) імплантували електроди у фронтальні та потиличні відділи кори головного мозку білатерально (AP=1,2; L=3,0; H=1,0; AP=7,8; L=3,0; H=1,0) [10]. Для стимуляції структур мозочка під зоровим контролем імплантували ніхромові біполярні електроди (діаметр 0,12 мм, міжелектродна відстань 1,0 мм) у ділянку каудальних відділів палеокортексту (*nodulus, uvula*). Спостереження починали не раніше ніж через 7 діб від моменту оперативного втручання. Генералізовану форму судомного синдрому спричинювали шляхом внутрішньоочеревинного введення натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/100 г об'ємом 0,5 мл 0,9%-го розчину NaCl).

Реєстрацію електричної активності структур мозку здійснювали за допомогою комп'ютерної системи (швидкість опитування каналів — 256 імп/с). Застосовували таку біполярну систему реєстрації ЕЕГ активності: відведення 1 — лобно-потиличні відділи лівої і 2 — правої півкулі; відведення 3 — лобові відділи кори обох півкулі; відведення 4 — потиличні відділи кори обох півкулі.

Враховували потужність епілептичних розрядів за 1-хвилинний період запису — середню величину добутку амплітуди спайкових потенціалів на їх частоту [3]. Постійна часу становила 0,1 с; верхньою межею пропускну здатності фільтра була частота 70 Гц. Дослідження показників потужності епілептичної активності проводили в інтеріктальному періоді. Тривалість існування епілептичної активності визначалась як період з моменту реєстрації першого і до останнього спайкового потенціалу [3].

Електричне подразнення структур мозочка здійснювали прямокутними імпульсами за допомогою електростимулятора ЕСУ-2. Параметри інтенсивності стимулювального струму підбирали, починаючи ЕП при силі струму в 20–40  $\mu\text{A}$  (60 Гц, тривалість 1 мс, тривалість 1 с) і здійснюючи його кожні 2,5–3,0 хв. Інтенсивність кожного наступного ЕП у тварини збільшували

на 20  $\mu\text{A}$  доти, поки під впливом ЕП у тварини не розвивалася поведінкова реакція (поворот голови, завмирання). Після цього інтенсивність ЕП зменшували на 20 % і використовували для подальшої стимуляції. Таким чином, для ЕП палеоцеребелярної кори застосовували струм інтенсивністю 100–180  $\mu\text{A}$ , вплив яким не супроводжувався порушеннями рухової активності. Електрокоагуляцію структур, що знаходилися під електродами, здійснювали з метою верифікації структур, анодом постійного струму (10,0  $\mu\text{A}$  протягом 45 с). Катодом були широкі металеві електроди, розташовані на задніх кінцівках тварин. Контрольна група складалася з псевдооперованих тварин, яким застосовували таку ж дозу епілептогену.

Для статистичної оцінки результатів досліджень — тривалості існування епілептичної активності — застосовували критерій Kruskal — Wallis, для оцінки потужності осередків — ANOVA+Newmann-Keuls тест.

### Результати дослідження та їх обговорення

**Динаміка пеніцилін-індукованої епілептичної активності в щурів контрольної групи.** У тварин контрольної групи перші судомні розряди реєструвалися через 2,5–9,5 хв з моменту введення розчину натрієвої солі бензилпеніциліну.

Перші іктальні потенціали розвинулися через 16–122 хв із моменту введення пеніциліну і протягом 6 год спостереження реєструвалися від 2 до 20 іктальних розрядів; тривалість інтеріктальних проміжків становила від 2 до 50 хв.

Епілептична активність у структурах мозку реєструвалася протягом 6 год з моменту введення епілептогену (313,2 $\pm$ 14,9 хв).

**Ефекти ЕП мозочка.** У 9 щурів дослідної групи через 5,0–7,0 хв після появи спайкових потенціалів починали здійснювати періодичні ЕП палеоцеребелярної кори.

Через 30 хв після початку ЕП у щурів відзначалося зменшення частоти генерування епілептичних потенціалів на 32 % порівняно з частотою їхнього генерування в групі контролю (рис. 1, б). При цьому показник потужності епілептогенезу був на 27,0 % меншим порівняно з показником у групі контролю ( $P<0,05$ ). Вірогідні розбіжності порівняно з контролем зберігалися до кінця спостереження. Слід зазначити, що іктальні потенціали розвинулися у 2 з 9 щурів, і загальна кількість цих потенціалів за весь період спостереження дорівнювала 2 і 5. Період існування епілептичної активності становив (237,4 $\pm$ 25,8) хв ( $F(1, 12)=6,47$ ,  $P=0,026$ ).

У 6 з 9 щурів у період між 112-ю і 173-ю хвилинами від початку ЕП відзначався розвиток СХР (5–6/с) (рис. 2, б). Амплітуда розрядів становила від 120 до 150 мкВ (рис. 2, б, в), а в 5 із 6



тварин СХР реєструвалися у фронтальних відділах неокортексу (див. рис. 2, б, зони 1 і 3), тимчасом як у потиличних відділах подібна активність була відсутня або була незначною (див. рис. 2, б, зони 2 і 4). При цьому на фоні розвитку СХР у лобових відділах кори головного мозку реєструвалося зниження частоти генерування спайкових розрядів (у 1,3–2,1 разу порівняно з відповідним періодом еволюції епілептичної активності в групі контролю), а також їхньої амплітуди (у 1,8–2,4 разу). Крім того, у цих відведеннях у 4 із 6 щурів реєструвався розвиток вираженого первинного позитивного компонента спайкових розрядів (див. рис. 2, б). Тривалість періодів генерування СХР становила від 20,0–30,0 с до 7,5 хв. В інших 3 щурів відзначалися більш короткі періоди СХР (від 1,5 до 5,0 с), що виникали з частотою 0,5–3,5 хв.

Таким чином, кількість тварин, у яких формувалися виражені СХР в умовах ЕП мозочка, була вірогідно більшою, ніж у контролі (відповідно 6 з 9 і 0 з 7,  $P < 0,025$ ).

**Поведінкові реакції.** Іктальна ЕкоГ-активність супроводжувалася формуванням генералізованих клоніко-тонічних реакцій: тварини падали на бік, відзначався розвиток післясудомної депресії та вегетативних розладів. Інтеріктальний період характеризувався клонічними судомами м'язів тіла і кінцівок, що збігались із генеруванням спайкових потенціалів.

Протягом періодів СХР-активності у тварин спостерігалися: завмирання, легкий тремор голови і вібрис, відсутність клонічних скорочень м'язів тіла і кінцівок. У цей період також реєструвалися й інші, характерні для абсансної форми епілепсії прояви [1; 6; 8]: у 8 з 9 щурів — поодинокі посмикування вібрис і «фіксований» погляд, у 5 щурів — прискорене дихання і «кивання» головою, у 2 щурів — ністагм. Крім того, в усіх щурів реєструвалися короткочасні (1–3 с) жування і лизання. Якщо ЕП палеоцеребелярної кори здійснювалося протягом СХР, то воно не спричинювало змін ЕЕГ і поведінкових реакцій.

Таким чином, результати показали, що періодичні ЕП палеоцеребелярної кори у щурів в умовах їх вільного поведінки запобігали формуванню іктальних потенціалів і скорочували період існування пеніцилін-спричиненої епілептичної активності. Період зниження епілептичної активності за умов ЕП палеоцеребелярної кори характеризувався появою СХР із частотою 5–6/с. Дана активність мала найбільшу амплітуду у фронтальних відведеннях, що свідчить про роль даних відділів неокортексу в її генеруванні. Розвиток СХР супроводжувався істотною редуцією частоти й амплітуди спайкових інтеріктальних розрядів, передував їхньому повному пригніченню. Слід зазначити, що у фронтальній корі реєструвався розвиток вираженого первинного по-

зитивного компонента розрядів, що пояснюється активацією механізмів «оточуючого» гальмування [3] і, таким чином, може слугувати непрямим доказом активації гальмівних внутрішньо-

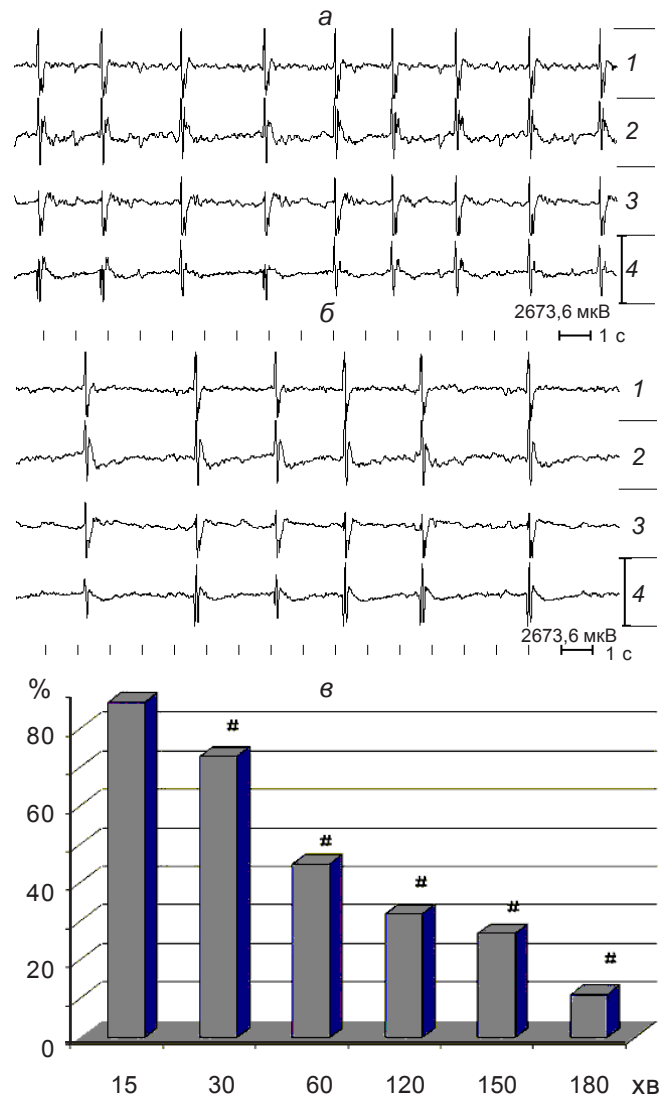


Рис. 1. Пригнічення пеніцилін-спричиненої генералізованої епілептичної активності під впливом ЕП палеоцеребелярної кори: а — 36 хв з моменту внутрішньоочеревинного застосування натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/100 г) у щурів контрольної групи (хибне ЕП кори мозочка); б — 35 хв після внутрішньоочеревинного застосування натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/100 г) та 2,5 хв після 9-го ЕП кори палеоцеребелума. Відведення: 1 — лобно-потилічні відділи лівої; 2 — правої півкулі; 3 — лобові відділи; 4 — потилічні відділи білатерально. Калібрування: відстань між двома горизонтальними лініями справа становить 2673,6 мкВ (фрагменти а та б). Час 1 с — позначено вертикальними штрихами в нижній частині фрагментів а і б; в — потужність епілептичної активності (відведення 3) в динаміці ЕП кори палеоцеребелума. Параметри ЕП: 100 Гц, 1 мс, 120 мкА. Абсциса: час від початку ЕП, хв; ордината — потужність епілептичної активності (проценти) до відповідного показника в аналогічному відведенні у щурів контрольної групи, прийнятому за 100 %. # —  $P < 0,05$  порівняно з групою контролю (ANOVA+ Newmann-Keuls)



кортикальних механізмів під впливом ЕП палеоцеребелярної кори.

Розглядаючи поведінкові реакції у щурів, слід наголосити, що в процесі ЕП відбувався перехід від клонічних судомних скорочень, яким відповідало виникнення спайків у ЕкоГ, до періодів замирання, «фіксованого погляду» і незначного тремору, з характерною для абсансної епілепсії спайк-хвильовою картиною в ЕкоГ [7; 9]. Крім того, реєструвалися й інші прояви, характерні для абсансної форми епілепсії: прискорене дихання, кивання головою і посмикування очних яблук. При цьому подібні зміни були відсутні в групі контролю.

Слід зазначити, що для СХР, що реєстрували у щурів зі спадковими формами абсансного судомного синдрому, в щурів ліній WAG/

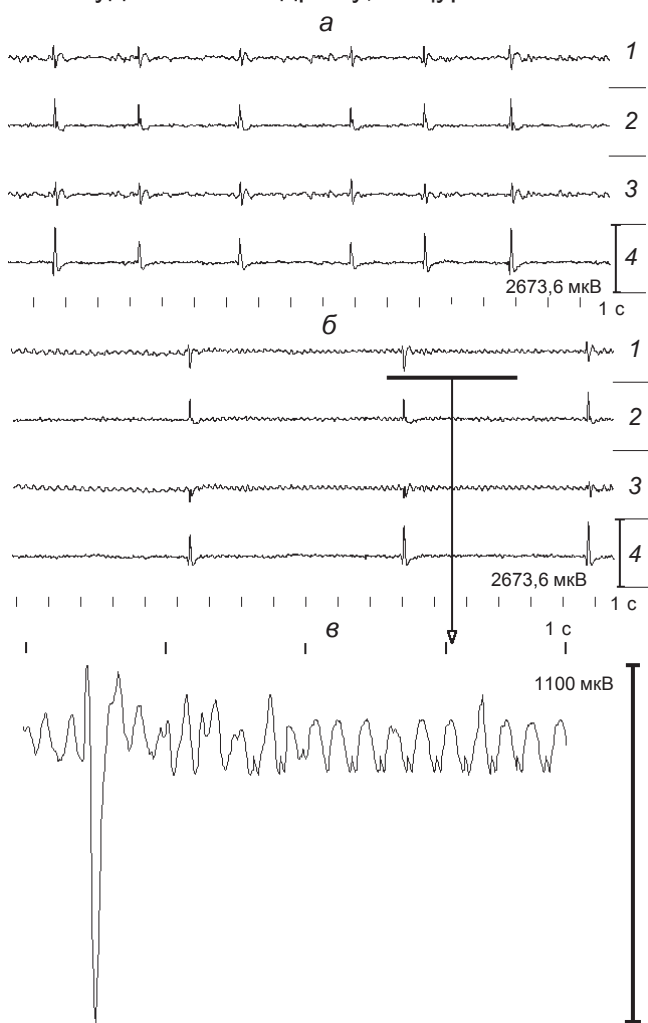


Рис. 2. Розвиток СХР під впливом ЕП палеоцеребелярної кори у щурів з пеніцилін-спричиненою генералізованою епілептичною активністю: а — 175 хв з моменту внутрішньоочеревиного застосування натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/100 г, проведено 40 ЕП); б — 50 хв після впливу (проведено додатково 13 ЕП). Суцільною чорною лінією помічено період запису ЕЕГ, який наведений при більшому масштабі в фрагменті в. Відведення — ті ж, що й на рис. 1. Калібрування для а і б ті ж, що й на рис. 1; для в — 1100 мкВ. Позначка часу — 1 с.

rij і GAERS характерною є частота розрядів 7–11 за 1 с [7; 9]. З деяким наближенням можна стверджувати, що частота ритму, зареєстрована в нашому дослідженні, була вдвічі меншою. Схожий «розділ» ритму відомий для спричинених відповідей у корі головного мозку, його можна пояснити посиленням гальмівних механізмів у нейрональних ланцюгах [8]. Подібні СХР частотою 3–5 Гц були описані після хімічного ушкодження ретикулярного ядра таламуса у щурів: після аплікації розчину пеніциліну на кору головного мозку щурів процес переходу сонних веретен у спайк-хвильову активність, що характеризує абсансні прояви, був пов'язаний зі зменшенням удвічі початкового ритму розрядів сонних веретен [7].

Розглядаючи можливу роль мозочка в механізмах розвитку абсансної епілепсії, слід зазначити, що збільшення функціональної активності нейрональних елементів церебелуму супроводжується пригніченням рухової активності, розвитком тремору, а також «фіксованого погляду» [8]. З огляду на гальмівний вплив мозочка на структури насамперед рухової кори мозку можна припустити, що внаслідок гіперфункціонального стану структур мозочка відбувається короточасне «вимикання» рухової кори, що є самостійним патогенетичним компонентом абсансної епілепсії.

Зважаючи на важливе значення нейромедіаторних/нейрохімічних механізмів у контролі СХР, варто наголосити, що активування ГАМК-ергічних механізмів за допомогою мусцимолу збільшує кількість СХР, тимчасом як антагоніст ГАМК-рецепторів бікукулін, навпаки, редує виразність СХР [9]. Кількість СХР зростає в умовах застосування тіагабіну — інгібітора зворотного захоплення ГАМК [9]. Такі дані відповідають виявленій у нашому дослідженні провокації СХР під впливом ЕП палеоцеребелярної кори, тому що при цьому відмічено збільшення викиду ГАМК в цереброспінальну рідину [3]. Крім того, встановлений нами факт появи у ЦСР при ЕП мозочка агоністів опіатних рецепторів [1] також відповідає отриманим результатам, тому що стимуляція  $\mu$ -опіатних рецепторів активує СХР [7; 9].

Отримані результати мають перспективне значення для з'ясування нейропатфізіологічних механізмів контролю збудливості мозку при розвитку абсансної форми епілепсії.

## Висновки

1. Високочастотне ЕП кори палеоцеребелума призводить до пригнічення генералізованої судомної активності, спричиненої у щурів за умов їх вільного поведінки системним застосуванням бензилпеніциліну.
2. Пригнічення пеніцилін-спричиненої генералізованої епілептичної активності, викликане ЕП палеоцеребелярної кори, приводить до

формування електрографічних і поведінкових проявів абсансного епілептичного синдрому, який передує повному пригніченню епілептичної активності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Cause and effect relations in disease; lessons from epileptic syndromes in animals / L. S. Godlevsky, E. L. J. M. van Luijtelaa, A. A. Shandra, A. M. L. Coenen // Medical Hypothesis (London). — 2002. — Vol. 58. — P. 237-243.
2. Kolodziejak A., Dziduszko J. Influence of acute cerebellar lesions on somatosensory evoked potentials (SEPs) in cats // J. Physiol. Pharmacol. — 2000. — Vol. 51. — P. 41-55.
3. Antiepileptic Properties of Cerebrospinal Fluid After Activation of the Antiepileptic System of the Brain / G. N. Kryzhanovsky, A. A. Sandra, L. S. Godlevsky, M. Y. Karganov // Epilepsia. — 1989. — Vol. 30, N 5. — P. 631-635.
4. Majkowska-Zwolinska B., Zurawska J. Cerebellar

electrostimulation in patients with drug-resistant epilepsy // Neurol. Neurochir. (Pol.). — 1998. — Vol. 32 (Suppl 2). — P. 181-189.

5. Davis R. Cerebellar stimulation for central palsy spasticity, function and seizures // Arch. Med. Res. (USA). — 2000. — N 3. — P. 290-299.

6. Fromm G. H. Concepts of the neurophysiological action of antiepileptic drugs // Am. J. EEG. chnol. — 1988. — Vol. 28. — P. 185-195.

7. Meeren H. K. M. Cortico-thalamic mechanisms underlying generalized spike-wave discharges of absence epilepsy // PhD thesis. — Nijmegen University. — 2002.

8. Guyton A. C., Hall J. E. Medical Physiology. // W. B. Saunders Company: N. Y.; Chichester; London; Toronto, 1996. — 1024 p.

9. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat / L. Danober, C. Deransar, A. Depaulis et al. // Prog. Neurobiol. — 1998. — Vol. 55. — P. 27-57.

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

*Передплачуйте  
і читайте*

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

