

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МОДЕЛЮВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ

Харківський державний медичний університет

Нині епілепсія є одним із найрозповсюдженіших захворювань центральної нервової системи. Поширеність епілепсії у розвинутих країнах становить 5–10 випадків на 1000 населення. У країнах СНД, включаючи Україну, цей показник коливається від 0,96 до 10 випадків на 1000 населення [1]. З огляду на часто тяжкий перебіг даного захворювання і високий відсоток інвалідизації та соціальної дезадаптації хворих, епілепсія є не тільки серйозною медичною, але й соціально-економічною проблемою.

Епілептичний процес у головному мозку можна розглядати як складний комплекс взаємозалежних і взаємозумовлених електрофізіологічних, морфологічних і біохімічних зрушень, що стосуються практично всіх біофізичних, медіаторних й обмінних процесів у ЦНС. Незважаючи на тривалу історію вивчення епілепсії, дотепер немає чітких уявлень про механізми даного захворювання, а методи лікування, як консервативні, так і хірургічні, здебільшого мають симптоматичний характер.

Розробка нових методів лікування епілепсії потребує моделювання даного захворювання в експерименті. Відмітимо, що у деяких тварин, переважно ссавців, у природних умовах трапляється захворювання, за своїми морфофункціональними ознаками ідентичне епілепсії [2]. Експериментальне вивчення епілепсії відкриває великі можливості у розумінні механізмів розвитку даного захворю-

вання і розробці нових, більш ефективних методів його лікування.

Велике значення у вивченні механізмів патогенезу епілепсії має дослідження біохімічних змін, які є проявом даного захворювання. Тимчасом як у пацієнтів перелік субстратів, які можна піддати дослідженню з метою виявлення зумовлених захворюванням біохімічних зрушень, обмежений екскретамі організму, кров'ю і спинномозковою рідиною, у лабораторних тварин взяттю і прямому дослідженню доступні будь-які середовища і тканини організму, через що картина біохімічних зрушень при епілепсії стає більш повною. Електроенцефалографічні методи дослідження у вивченні патогенезу епілепсії посідають особливе місце, оскільки дозволяють безпосередньо реєструвати і вивчати основний пусковий механізм даного захворювання — патологічну електричну активність головного мозку. В експерименті скальпова електроенцефалографія не набула широкого застосування, тимчасом як методи електрокортикографії та електросубкортикографії застосовуються досить широко і регламентовані лише рівнем технічного оснащення та навичками дослідника.

Однією з основних причин розвитку епілепсії вважають органічні зміни гіпокампа. Ще в XIX ст. у хворих на епілепсію відзначено спустошення зомерівського сектора Аммонового рога з одночасним гліальним склерозом (поле CA1 гіпокампа) [3]. Пізніше ці зміни почали

розглядати як класичні патологоанатомічні ознаки епілепсії. Більш пізні дослідження виявили зниження щільності нейронів і гліоз у всіх полях гіпокампа, а також у хілусі та гранулярному шарі зубчастої фасції [4]. Крім того, було виявлено розростання і реорганізацію моховитих волокон (спрутинг) із вростанням окремих волокон у гранулярний та молекулярний шари зубчастої фасції [4; 5]. На ультраструктурному рівні визначається збіднення цитоплазми органелами, розширення цистерн ендоплазматичної сітки, набряк цистерн апарату Гольджі, помірне набрякання мітохондрій, збільшення кількості лізосом та ядерних пор [4]. Спектр змін, пов'язаних із судомною активністю, що виявляються в лабораторних тварин, у цілому подібний до таких у хворих на епілепсію. Він складається з реорганізації системи моховитих волокон, загибелі нейронів зубчастої фасції і, як вже зазначалося, пірамідних нейронів гіпокампа, явищ набряку. На ультраструктурному рівні гіпокампі визначається збільшення профілів мітохондрій у нейронах, синапсах і постсинаптичних дендритах, синаптична реорганізація моховитих волокон з новоутворенням синапсів [3; 6].

Вивчення епілепсії в експерименті потребує розробки методик відтворення цієї патології в лабораторних тварин. Дані методики мають бути досить простими у виконанні, порівняно малотравматичними, щоб не спричинити загибелі лабораторних тварин.



Виділяють 4 основні групи моделей епілепсії: 1) моделі з локальним і системним використанням хімічних речовин; 2) моделі на тваринах з генетично детермінованою високою судомною готовністю; 3) моделі, викликані впливом електричного струму надграничної частоти; 4) кіндлінгові моделі.

Моделі епілепсії з використанням хімічних речовин можна умовно розділити на аплікаційні, ін'єкційні та моделі з системним впливом.

Відтворення епілепсії аплікаційним методом здійснюється шляхом аплікацій на ділянки кори мозку стрихніну, ацетилхоліну, амонію, солей важких металів, окису срібла та ін.

Відома методика відтворення осередків епілептичної активності шляхом аплікації шматочків фільтрувального паперу, змоченого 0,1–0,5%-м розчином азотнокислого стрихніну на ділянку сенсомоторної кори. Для відтворення стійких епілептичних осередків для аплікацій використовувалися 1–3%-й розчин. Крім того, існує методика створення епілептичних комплексів у сенсомоторній корі. Детермінантні осередки створювалися шляхом аплікацій 3%-го розчину азотнокислого стрихніну, а залежні — аплікаціями 0,5%-го розчину [7; 8]. Г. Н. Крижановський і співавтори (1991) створювали осередки епілептичної активності шляхом аплікації на кору головного мозку щурів фільтрувального паперу, змоченого розчином натрієвої солі бензилпеніциліну у концентрації 20 000 МО/мл [9].

Ін'єкційні моделі відтворюються шляхом введення певних речовин у різні відділи головного мозку лабораторних тварин, звичайно з використанням стереотаксичного методу.

Каїнова кислота — конформаційно ригідний аналог глутамату, досить часто використовується для відтворення епілепсії у тварин. Структурна подібність каїнової кислоти з глутаміновою кислотою забезпечує можливість взаємодії каїнової кислоти з постсинаптичними рецепторами глутамату, що призводить до тривалої деполяризації всіх нейронів, які мають такі рецептори [3; 10]. С. Л. Левін і співавтори (1983) з успіхом застосовували каїнову кислоту для відтворення експериментальної епілепсії (шляхом введення речовини у гіпокамп і мигдалеподібний комплекс), а також хореї Гентінгтона при введенні каїнової кислоти у ділянку смугастого тіла. Введення даної речовини кількістю 0,25–2 мкг у медіальні відділи скроневої частки призводить до розвитку в тварин фокальних судом із наступною їхньою генералізацією. При морфологічному дослідженні визначається загибель нейронів переважно у полі СА3 гіпокампа гомолатерально введенню. При внутрішньозлуночковому введенні каїнової кислоти спостерігається загибель нейронів у полях СА1 та СА3 гіпокампа з двох боків [10]. К. Wu et al. (2001) використовували для відтворення епілепсії білатеральні ін'єкції каїнової кислоти у гіпокамп кількістю 0,5 мкг [11]. R. Miettinen et al. (1998) відтворювали генералізовані моторні судоми шляхом ін'єкцій каїнової кислоти (25 нг/250 нл) у ділянку моторної кори [12]. Введення в ділянку гіпокампа розчину натрієвої солі пеніциліну спричинює розвиток у тварин генералізованих судомних нападів. Н. А. Лосєв і Є. Й. Ткаченко (1983) відтворювали епілепсію на кроликах шляхом введення 250 ОД натрієвої солі пеніциліну в ділянку СА1 і СА2 гіпокампа. У відповідь на введення пеніциліну

у тварин розвивалися тонікоклонічні судомні напади. На електроенцефалограмі визначалися поодинокі та згруповані спайки, а також комплекси спайк — хвиля [13]. І. Б. Михайлов і співавтори (1997) створювали епілептогенні осередки в щурів шляхом введення 100 ОД натрієвої солі пеніциліну в об'ємі 1 мкл. На думку авторів, таке дозування пеніциліну дозволяє домогтися виникнення епілептогенного осередку в 100 % тварин. Механізм епілептогенної дії пеніциліну, можливо, пов'язаний з його взаємодією з М-метил-В-аспарагіновими рецепторами гіпокампа [14]. Морфологічно при цьому визначається загибель нейронів у полях СА1 і СА2 гіпокампа.

Кайіма М. (1984) для моделювання судомних нападів та епістатусу в кішок з успіхом застосовував ін'єкції фолієвої кислоти у ділянку мигдалеподібного ядра. Відзначено ішемічне ушкодження нейронів СА1 і СА3 полів гіпокампа [15].

G. T. Finnerty et al. (2002) використовували введення правцевого токсину у гіпокамп дозою 5 нг для відтворення епілепсії у щурів [16].

Для відтворення судом шляхом системного впливу звичайно застосовують внутрішньовенне або внутрішньочеревинне введення речовин, здатних провокувати судоми. Генералізовані судоми спостерігаються при введенні бікукуліну [17], коразолу, пікротоксину та ін.

Purpura et al. (1960) встановили, що введення метилпіридоксину не тільки призводить до судом, але й спричиняє специфічний вплив у вигляді ушкодження нейронів у полі СА3 гіпокампа [18].

Системне застосування алігліцину — інгібітора глутаматдекарбоксилази — призводить до генералізованих судом. Морфологічно при цьому



визначається ішемічне ушкодження нейронів у полі CA1 гіпокампа [19].

Для моделювання аудіогенних судом з успіхом застосовуються лінії тварин з генетично детермінованою судомною готовністю. Лінії таких тварин виведені в гризунів. Це щури лінії Крушинського — Молодкіної [20], Sprague Dawley [21], WAG/Rij [22] та лінії високосудомних піщанок [23]. Після декількох аудіогенно спровокованих судомних нападів у цих тварин визначається зниження кількості нейронів у полях CA2 і CA3 гіпокампа.

Суть використання стимуляції електричним струмом надграничної частоти в моделюванні епілепсії полягає в тому, що подібний вплив викликає післярозряди, що нагадують фокальні міжпападні епізоди у хворих на епілепсію. Встановлено, що інтенсивність і тривалість стимуляції впливають на ступінь ушкодження, причому провідна роль у механізмах даного ушкодження належить судомній активності нейронів [24].

Визнаючою моделлю епілепсії є кіндлінг, уперше запропонований G. Goddard (1967) [25]. Процедура кіндлінгу (від англ. *kindle* — розпалювати) полягає в застосуванні початково підпорогових судомних впливів, які можуть бути представлені як електричним стимулом, так і системним застосуванням хімічної речовини, що може спричинювати судоми [3; 21]. Залежно від типу впливу можна виділити фармакологічний кіндлінг, а також кіндлінг за допомогою електричного впливу. При цьому відбувається поступове зниження судомного порога, а вплив, який раніше не призводив до яких-небудь судомних реакцій, починає викликати зростаючу судомну активність. Для кіндлінгу виявлено дві основні закономірності. По-перше, за-

стосовуване подразнення повинне викликати локальний післярозряд у структурі, що стимулюється. При цьому динаміка розвитку кіндлінгу не корелює з інтенсивністю стимулу. По-друге, вирішальне значення має вибір інтервалу між впливами. Однак, за даними різних авторів, кіндлінг вдавалося відтворювати при тривалості інтервалу від 15 хв до 7 діб [3].

У найбільш ранніх роботах процедура кіндлінгу успішно здійснювалася шляхом електростимуляції мигдалеподібного ядра серіями прямокутних імпульсів із силою струму 100 мкА, тривалістю 1 мс, частотою 25–250 Гц [25].

Фармакологічний кіндлінг можна відтворювати із застосуванням широкого спектра різних речовин, які вводяться в організм тварини різними шляхами. Так, для здійснення процедури кіндлінгу використовувалися повторні локальні ін'єкції карбохолу в мигдалик [26], морфіну — в гіпокамп [27]. Багаторазове системне введення флуоротилу [28], коразолу [29], лідокаїну [30] призводило до розвитку судом. Коли кіндлінг сформований, у тварин з'являються спонтанні спалахи епілептиформної активності у лімбічних структурах і спонтанні судомні напади, що можна розглядати як патологію, еквівалентну скроневій епілепсії. Морфологічні зміни у лімбічній системі в цілому ідентичні таким при інших формах епілепсії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзяк Л. А., Зенков Л. Р., Кириченко Г. А. Епілепсія: Рук. для лікарів. — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
2. Погодаев К. И. Эпилептология и патохимия мозга. — М.: Медицина, 1986. — 288 с.
3. Архипов В. И., Сочивко Д. Г., Годухин О. В. Механизмы нарушения процессов памяти в экспериментальных моделях эпилепсии

// Успехи совр. физиологии. — 2001. — Т. 121, № 2. — С. 211-222.

4. Попова Э. П., Яхин Ф. А. Изменения структуры нейронов, глиальных клеток и капилляров при аудиогенной эпилепсии // Казан. мед. журнал. — 1997. — Т. LXXVIII, № 3. — С. 182-184.

5. Sloviter R. S. Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the "dormant basket coil" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy // Hippocampus. — 1991. — Jan-1 (1). — P. 41-66.

6. Степаненко А. Ю., Карамышев В. Д. Морфологические изменения в гиппокампе в условиях экспериментальных моделей эпилепсии // Вестн. проблем биологии и медицины. — 1997. — № 1. — С. 44-51.

7. Крыжановский Г. Н., Макулькин Р. Ф., Шандра А. А. Принцип детерминанты и образование комплексов эпилептической активности // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1978. — Вып. 4. — С. 547-556.

8. Новицкий С. А. Роль хвостатого ядра в механизмах подавления эпилептической активности головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1990. — 24 с.

9. Крыжановский Г. Н., Карпова М. Н., Панков О. Ю. Влияние PN200-110 на пенициллининдуцированную эпилептическую активность в коре головного мозга крысы // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 1991. — Т. 111, № 4. — С. 351-353.

10. Левин С. Л., Сытинский И. А. Токсическое действие каиновой кислоты как модель хореи Гентингтона и эпилепсии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1983. — Т. 83, вып. 5. — С. 754-763.

11. Wu K., Leung L. S. Enhanced but Fragile Inhibition in the dentate gyrus in vivo in the kainic acid model of temporal lobe epilepsy: a study using Current source density analysis // Neuroscience. — 2001. — Vol. 104, N 2. — P. 379-396.

12. Hippocampal damage after injection of kainic acid into the rat entorhinal cortex / R. Miettinen, T. Kottili, J. Tuunanen et al. // Brain Res. — 1998. — Vol. 813. — P. 9-17.

13. Лосев Н. А., Ткаченко Е. И. Влияние n- и m-холинопотенцирующих и холиноблокирующих средств на эпилептогенез пенициллинового очага в гиппокампе // Журнал невро-



патологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1983. — Т. 83, вып. 3. — С. 436-438.

14. Михайлов И. Б., Гузева В. И., Мельникова Н. В. Ксантуреновая кислота тормозит активность экспериментального эпилептогенного очага в гиппокампе крыс // Экспер. и клин. фармакология. — 1997. — Т. 60, № 2. — С. 7-9.

15. Kajjima M. Electroencephalographic, behavioral and histopathological features of seizures induced by intra-amygdaloid application of folic acid in cats // Experimental Neurology. — 1984. — Vol. 86. — P. 313-321.

16. Finnerty G. T., Jefferys J. G. R. Investigation of the Neuronal Aggregate Generating Seizures in the Rat Tetanus Toxin Model of Epilepsy // J. Neurophysiol. — 2002. — Vol. 88. — P. 2919-2927.

17. Meldrum B. S. Metabolic factors during prolonged seizures and their relations to nerve cell death / R. J. Delgado-Escueta eds. // Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment. — N. Y.: Raven Press, 1983 (Adv. In Neurology, 34). — P. 261-276.

18. Purpura D. P., Gonzales-Montagueado G. Acute effect of metformin on hippocampal endplate neurons: an experimental study of "special patocлизм" the cerebral

cortex // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 1960. — N 19. — P. 421-432.

19. Модель аудиогенной эпилепсии — крысы линии Крушинского — Молодкиной. Доказательство генетической однородности / А. Н. Семиохина, А. Э. Ратькин, И. Б. Федотова и др. // Журнал высшей нервной деятельности. — 1996. — Т. 46, вып. 3. — С. 592-595.

20. Mouritzen-Dam A. et al. Hipocampal neuron loss in epilepsy and after experimental seizures // Acta Neuropathol. Scand. — 1982. — N 66. — P. 601-642.

21. Киндлинг как модель формирования эпилептической активности / Г. И. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, Р. Ф. Макулькин // Успехи физиол. наук. — 1988. — Т. 19, № 4. — С. 12-32.

22. Manuel A. Castro-Alamancos. Neocortical Synchronized Oscillations Induced by Thalamic Disinhibition In Vivo // The Journal of Neuroscience. — 1999. — Vol. 19. — RC27. — P. 1-7.

23. Cortical Focus Drives Widespread Corticothalamic Networks during Spontaneous Absence Seizures in Rats / Hanneke K. M. Meerem, Jan Pieter M. Pijn, Egidius L. J. M. Van Luijtelaaar et al. // The Journal of Neuroscience. — 2002. — February 15, N 22 (4). — P. 1480-1495.

24. Goddard G. V. Development of epileptic seizures through brain sti-

mulation of low intensity // Nature. — 1967. — Vol. 214, N 5092. — P. 1020-1021.

25. Racine R. L., Zaide J. A. Further investigation into the mechanisms underlying the kindling phenomenon // Limbic mechanisms. — N. Y.: Plenum press, 1978. — P. 457-493.

26. Wasterlain C. C., Jones V. Cholinergic kindling of the amygdala requires the activation of muscarinic receptors // Exp. Neurol. — 1981. — Vol. 73, N 3. — P. 595-599.

27. Effect of daily saline, drug, or blank injections on the convulsant effect drugs / I. J. Insquirdo, R. Fernandez, R. Olivera, F. Settineri // Pharmacol. and Biochem. Behav. — 1975. — Vol. 3, N 4. — P. 721-722.

28. Prichard J., Gallagher B., Glaser G. Experimental seizure — threshold testing with fluorotyl // J. Pharmacol. and Exp. Therap. — 1969. — Vol. 166, N 2. — P. 170-178.

29. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Семенюк Н. Д. Формирование генерализованной судорожной активности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговых дозах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1983. — № 4. — С. 20-22.

30. Post R. M. Lidocaine-kindled limbic seizures: behavioral implications // Kindling 2. — N. Y.: Raven press, 1981. — P. 149-160.

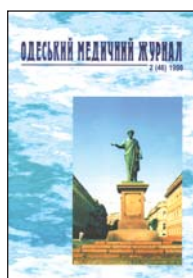
Передплачуйте
і читайте

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.

