

Коруова N. V., Lyashenko S. L., Topal M. M. Дослідження потужності електричної активності утворень мозку за умов пілокарпін-індукованої спонтанної судомної активності = The investigation of brain structures magnitude in conditios of pilocarpine-induced spontaneous activity. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(8):159-176. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.28046](https://doi.org/10.5281/zenodo.28046)
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.28046>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%288%29%3A159-176>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/607585>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014 <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.
Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.
The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).
© The Author (s) 2015;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 05.06.2015. Revised 15.07.2015. Accepted: 12.08.2015.

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТУЖНОСТІ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ УТВОРЕНЬ МОЗКУ
ЗА УМОВ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНОЇ СПОНТАННОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ
THE INVESTIGATION OF BRAIN STRUCTURES MAGNITUDE IN CONDITIOS OF
PILOCARPINE-INDUCED SPONTANEOUS ACTIVITY**

Н. В. Копйова, С. Л. Ляшенко, *М. М. Топал

N. V. Koryova, S. L. Lyashenko, *M. M. Topal

Одеський національний медичний університет, Одеса;

***Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса**

Odessa National Medical University, Odessa;

***Odessa I. I. Mechnikov National University, Odessa**

Summary

The article deals with the results of the trials devoted to pilocarpine-induced spontaneous seizure activity pathophysiologic mechanisms investigation. With this aim the main factors determining spontaneous seizure onset were studied as well as hippocampus and frontal cortex pathogenetic role was investigated in conditions pilocarpine-induced chronic epileptogenesis. Status epilepticus development and its duration were shown to be the main factors determining pilocarpine-induced spontaneous seizures. Hippocampal hyperactivation was found to precede the spontaneous seizures formation that afterwards followed by the brain frontal cortex f the electrical activity strengthening. These brain structures electrical activity hyperactivation occurs due to α - and δ -rhythms.

Key words: pilocarpine, spontaneous seizures, the hippocampus, cerebral cortex, the power of the electrical activity, pathophysiologic mechanisms.

Резюме

В роботі наведені результати досліджень, присвячених з'ясуванню патофізіологічних механізмів спонтанної судомної активності, індукованої введенням пілокарпіну. З цією метою вивчали основні чинники, що визначають розвиток спонтанних судом, а також з'ясовували патогенетичну роль гіпокампу і фронтальної кори в умовах пілокарпін-викликаного хронічного епілептогенезу. Показано, що розвиток епілептичного статусу, а також його тривалість детермінують формування спонтанних пілокарпін-викликаних судомних реакцій. Визначено, що формуванню спонтанних судом передуює гіперактивація нейронів гіпокампу, слід за чим посилюється електрична активність фронтальної кори мозку. Посилення електричної активності зазначених утворень мозку відбувається за рахунок α - та δ -діапазонів.

Ключові слова: пілокарпін, спонтанні судоми, гіпокамп, кора мозку, потужність електричної активності, патофізіологічні механізми.

Резюме

ИЗУЧЕНИЕ МОЩНОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СТРУКТУР МОЗГА В УСЛОВИЯХ ПИЛОКАРПИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ СПОНТАННОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ. В работе приведены результаты исследований, посвященных выяснению патофизиологических механизмов спонтанной судорожной активности, индуцированной введением пилокарпина. С этой целью изучали основные факторы, определяющие развитие спонтанных судорог, а также выясняли патогенетическую роль гиппокампа и фронтальной коры в условиях пилокарпин-вызванного хронического эпилептогенеза. Показано, что развитие эпилептического статуса, а также его продолжительность детерминируют формирование спонтанных пилокарпин-вызванных судорожных реакций. Выяснено, что формированию спонтанных судорог предшествует гиперактивация нейронов гиппокампа, за которой потом следует усиление электрической активности фронтальной коры мозга. Усиление электрической активности отмеченных структур мозга происходит за счет α - и δ -диапазонов.

Ключевые слова: пилокарпин, спонтанные судороги, гиппокамп, кора мозга, мощность электрической активности, патофизиологические механизмы.

Показано розвиток спонтанних судом після введення пілокарпіну [3, 8, 10], що надає переваги цій моделі хронічного епілептогенезу порівняно з аналогічними, оскільки провідним проявом епілепсії є розвиток спонтанних судом [2] та повертає до холінергічної моделі епілепсії суттєву увагу з точки зору дослідження патофізіологічних механізмів хронічного епілептогенезу [6, 7]. Пілокарпін-спричинені судоми характеризувалися стадійністю, яка проявлялася спочатку вегетативними розладами, розвитком гострої стадії з достатньо високою

летальністю (загинуло 16 % щурів), латентного періоду, а також спонтанних судомних реакцій в середньому через 20-25 діб після введення конвульсанту [1].

З'ясовано також періодичність в динаміці загального кумулятивного числа спонтанних судом з середньою тривалістю періоду в 7-10 діб [4]. Встановлено також, що серединні ядра таламусу, вентральний гіпокамп, верхні горбики чотирибугір'я та фронтальні відділи кори детермінують розвиток пілокарпін-індукованих спонтанних судом [9].

Проте візуальний контроль та безпосередня відеореєстрація розвитку спонтанних судом у щурів не дозволяють точно з'ясувати, які утворення мозку та в якій послідовності детермінують розвиток спонтанних судом, а також визначити потужність епілептиформної активності (ЕпА) протягом вказаного періоду.

Мета роботи – визначення чинників, які детермінують розвиток спонтанних судом, а також реєстрація електрографічної активності утворень мозку та дослідження потужності електричних потенціалів, які генеруються підкірковими утвореннями мозку та його корою при хронічній пілокарпін-індукованій судомній активності.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти були проведені на 50 білих щурах масою 180–250 г за умов хронічного досліду відповідно вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях, а також комісії з біоетики ОНМедУ. Під кетаміновою анестезією за координатами стереотаксичного атласу [11] щурам у фронтальні відділи кори та гіпокамп білатерально імплантували константанові електроди в лаковій ізоляції з діаметром кінчика 0,10-0,15 мм, які фіксували до кісток черепа стоматологічною пластмасою.

Пілокарпін готували у 0,9 % фізіологічному розчині NaCl (рН=7,4) безпосередньо перед початком дослідів і вводили в/очер дозою 380 мг/кг. За 30 хв до цього для запобігання розвитку периферичних холіномиметичних ефектів вводили М-скополамін (1,0 мг/кг; п/шк). Для зниження летальності через 45 хв з моменту розвитку епілептичного статусу щурам вводили діазепам (10 мг/кг, в/очер). Розвиток спонтанних судом в щурів, яким вводили пілокарпін, вважали за такий при наявності принаймні 1 епізоду спонтанних судом упродовж всього терміну спостереження.

ЕЕГ у щурів починали реєструвати в середньому через 10-12 діб після введення пілокарпіну, з 10.00 до 16.00. Для оцінки ЕЕГ використовували частоту опитування 256 імпл/с за допомогою АЦП (National Instruments, USA) - дані візуалізували на екрані і записували на жорсткий диск для подальшої off-line обробки. Частотний діапазон сигналів склав 0,5-40 Гц. Частотні діапазони класифікували наступним чином: 0,5-4, 4-8, 8-12, 12-25, 25-40 Hz. 16-секундні епохи запису ЕЕГ піддавали аналізу Фур'є («Labview- 5,0 », США). При цьому на основі візуального аналізу виключали ділянки ЕЕГ, що містили артефакти. Програма представляла також усереднені показники потужності протягом всього запису ЕЕГ по кожному

з реєструвальних каналів, що використовувалося нами для *on-line* оцінки часу початку, піку і стихання спонтанних судом.

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням параметричного (одноваріантного теста АНОВА, який у випадку відповідності супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Кулліза). Відмінності вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Спонтанні пілокарпін-індуковані судоми розвивалися в щурів, починаючи в середньому з 26-ї доби після введення конвульсанту. Їм передували період гострих судом, які визначали як епілептичний статус (протягом якого загинули 8 щурів) та вільний від судомних проявів латентний (прихований) період (Рис. 1).

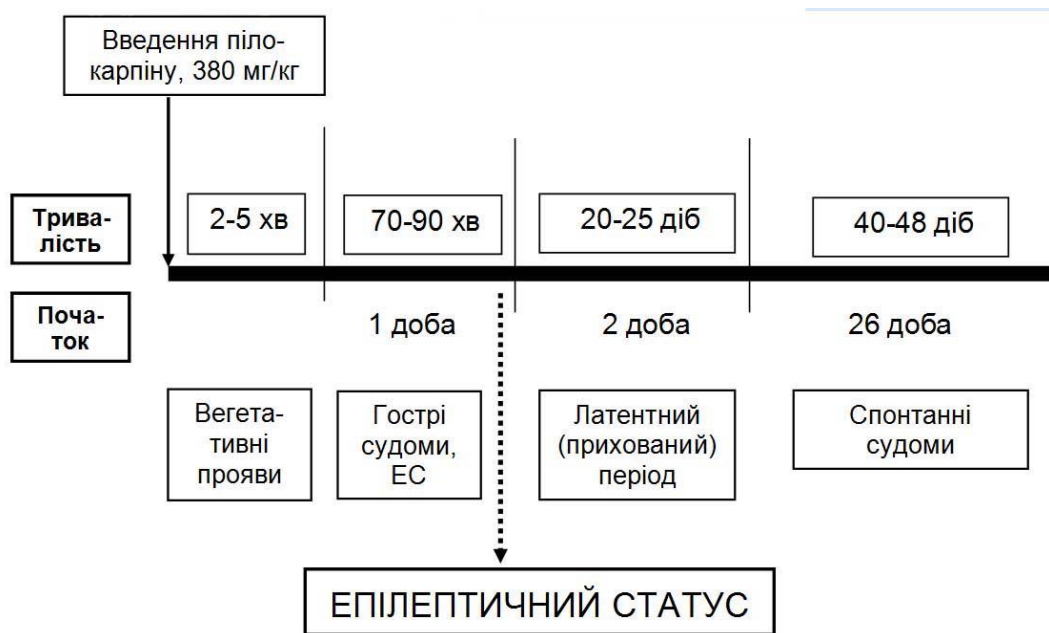


Рис. 1. Періоди розвитку пілокарпін-індукованих судом

На 26-у добу після введення пілокарпіну у 35 щурів з 42 (83,3 %) розвинулися спонтанні судомні реакції, які спочатку мали вигляд незначних міофасціальних здригань і сіпань голови. У 7 тварин (16,7 %) спонтанна судомна активність (ССА) була відсутньою протягом усього часу спостереження (48 діб після введення пілокарпіну) до 74 дня з моменту початку досвіду. Отже, пілокарпін-спричинені спонтанні судомні реакції були зареєстровані у 35 тварин.

Спонтанні судоми проявлялися переважно незначними за вираженістю, дрібноамплітудними міоклонічними скороченнями м'язів передніх кінцівок, які реєструвалися у 26 щурів з 35 (74,3 %, таблиця 1).

Поведінкові характеристики спонтанних судом у щурів із пілокарпін-спричиненими судомами

| Характеристика судомних реакцій | Кількість щурів із відповідними судомними проявами |
|---|--|
| Міофасціальні здригання і автоматизми | 7 |
| Міоклонічні скорочення м'язів передніх кінцівок | 26 |
| Міоклонічні скорочення м'язів передніх та задніх кінцівок | 2 |

Спонтанні судоми зазначеної вираженості реєструвалися у щурів в середньому протягом 40 діб з моменту їх ініціації (тобто, до 66 доби з моменту початку спостережень; Рис. 1). Потім протягом 8 діб (з 67 до 74 доби з початку дослідів) реєстрували регрес судомних проявів - знижувалася їх інтенсивність, частота реєстрації, у більшій кількості щурів судоми не виявлялися. На 49 добу з моменту ініціації спонтанних судом, що відповідає 75-й добі досліду, спонтанні судоми були відсутні у всіх тварин.

Аналізуючи кореляції між тривалістю та інтенсивністю епілептичного статусу і частотою розвитку ССА, виявлено максимальну вираженість та інтенсивність пілокарпінових спонтанних судом в разі значної (протягом 1-2 год) тривалості епілептичного статусу (таблиця 2).

Таблиця 2

Розвиток пілокарпін-індукованої ССА залежно від тривалості періоду епілептичного статусу

| Тривалість епілептичного статусу | Кількість щурів із спонтанними пілокарпін-спричиненими судомами |
|----------------------------------|---|
| До 15 хв | - |
| 16-30 хв | 4 |
| 31-60 хв | 11 |
| 61-120 хв | 20 |

При статистичній обробці отриманих результатів встановлено пряму залежність між досліджуваними показниками: коефіцієнт рангової кореляції Спірмена дорівнює 0.77, що вказує на високу ступінь кореляції досліджуваних явищ.

По 10 і 11 епізодів ССА було зареєстровано у 8 і 4 щурів, відповідно (таблиця 3). При цьому тривалість пілокарпін-викликаного епілептичного статусу у цих тварин дорівнювала $76,1 \pm 6,9$ хв і $83,0 \pm 7,4$ хв. При статистичній обробці простежується тенденція прямої залежності кількості епізодів ССА від тривалості пілокарпін-викликаного епілептичного статусу: коефіцієнт Спірмена при цьому дорівнює 0.68, що свідчить про помірно виражений зв'язок досліджуваних явищ.

Розвиток пілокарпін-індукованої ССА залежно від тривалості періоду епілептичного статусу та кількості епізодів спонтанних судом протягом доби

| Тривалість пілокарпін-викликаного епілептичного статусу, $M \pm m$, хв | Число щурів зі спонтанними судомами | Число епізодів спонтанних судом протягом доби |
|---|-------------------------------------|---|
| 21,5 | 1 | 1 |
| 25,1 \pm 2,7 | 2 | 3 |
| 42,5 \pm 4,3 | 3 | 5 |
| 49,3 \pm 3,9 | 4 | 6 |
| 54,1 \pm 4,4 | 5 | 7 |
| 70,7 \pm 7,1 | 7 | 9 |
| 76,1 \pm 6,9 | 8 | 10 |
| 83,0 \pm 7,4 | 4 | 11 |
| 107 | 1 | 12 |

При реєстрації електричної активності в одного з щурів протягом латентного періоду (через 22 доби після введення конвульсанту) на ЕЕГ відзначали асинхронну активність з переважно низькоамплітудними асинхронно виникаючими спайковими потенціалами з амплітудою не вище 180 мкВ в правій і лівій лобовій корі і 250-300 мкВ - у правому та лівому гіпокампі (Рис. 2, А).

При амплітудно-частотному аналізі хвиль діапазонів ЕЕГ в цей інтервал часу виявлено переважання активності хвиль дельта діапазону, які були найбільш виражені в гіпокампі (Рис. 3. А). Але при цьому потужність всіх частотних ритмів була суттєво менше, ніж за умов фонові реєстрації ($p < 0,05$).

Активність електричної активності τ -діапазону в досліджуваних структурах мозку становила в середньому 17,7 \pm 2,5 %, α -діапазону - 9,6 \pm 1,1 %, β -діапазону - 11,6 \pm 1,6 % та γ -діапазону - 6,2 \pm 0,8 % порівняно з висхідним фоном, що мало розбіжності при статистичному обрахуванні ($p < 0,05$).

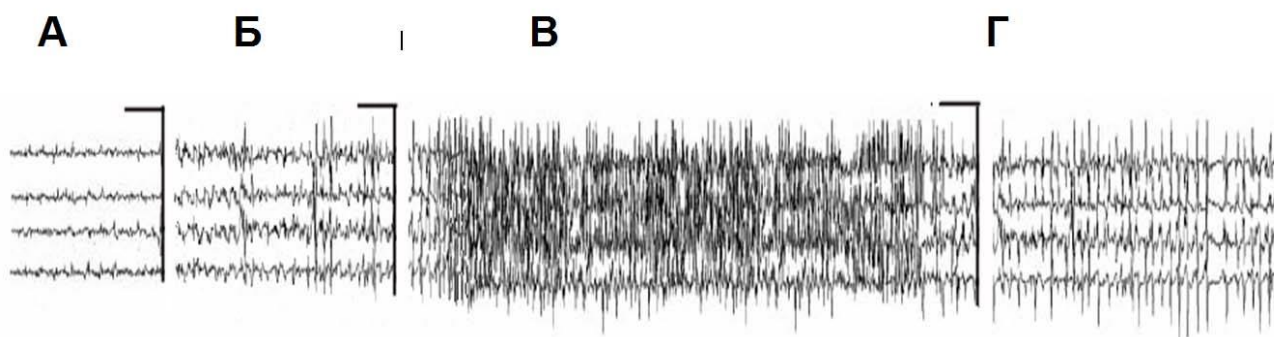


Рис. 2. Зразок ЕЕГ щура в умовах пілокарпін-індукованих спонтанних судом
Фрагмент А - фонові активність, через 22 доби після введення пілокарпіну;
Фрагмент Б - через 9 хв після А; Фрагмент В - через 11 хв після А;
Фрагмент Г - через 12 хв після А.

Позначення: 1-4, відповідно, права лобова кора, ліва лобова кора, правий вентральний гіпокамп, лівий вентральний гіпокамп.

Відмітка часу - 5 сек, калібрування сигналу - 1,0 мВ.

Протягом часу, що передував розвитку ССА, тобто, за 2 хв до появи спонтанних судом, у всіх досліджуваних утвореннях мозку на ЕЕГ цього щура відзначалася переважно синхронізована високоамплітудна активність з частотою потенціалів до 7-9 за хв (рис. 2, Б).

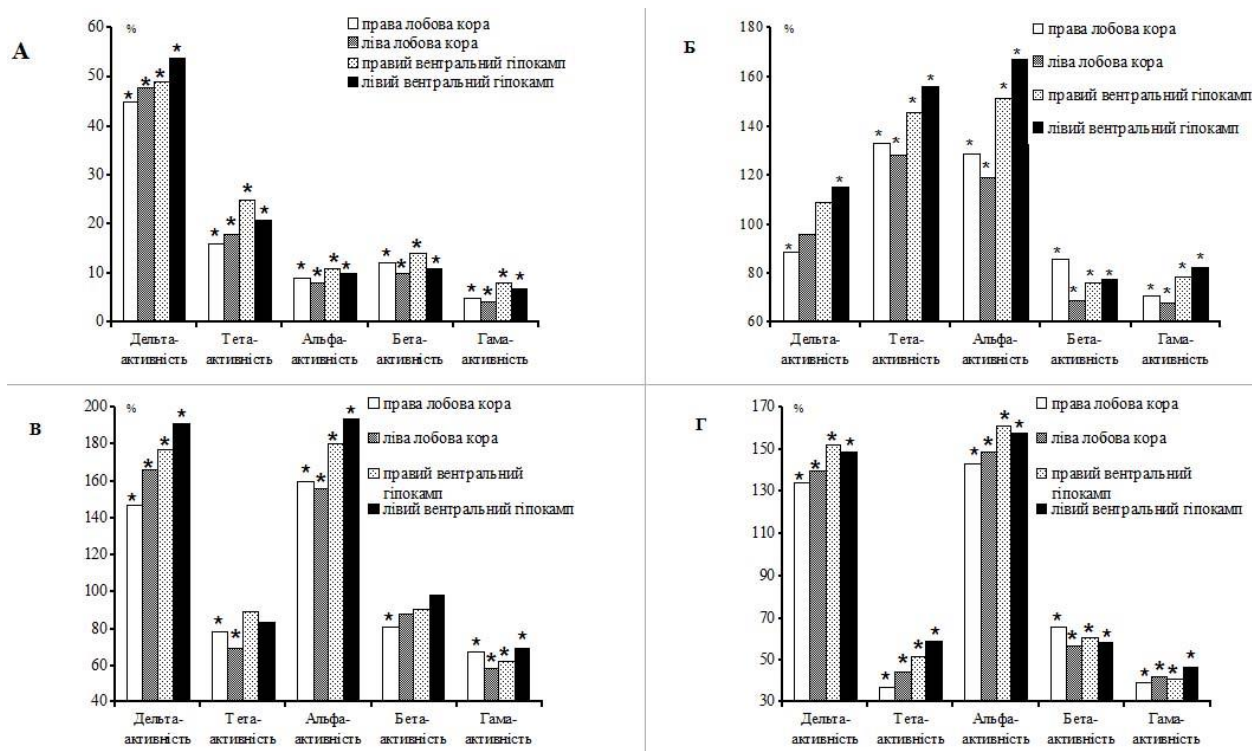


Рис. 3. Потужність ЕЕГ-хвиль в мозку щурів в умовах пілокларпін - викликаних спонтанних судом.

Примітки: А-Г відповідають інтервалам часу реєстрації ЕЕГ, як це вказано на рис. 2. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності порівняно з висхідними даними.

Амплітудно-частотний аналіз ЕЕГ-активності в цей час виявив у щурів суттєве зростання потужності хвиль переважно α -, τ - та δ -діапазонів (рис. 3. Б). У всіх випадках суттєво більшою виявилася потужність, яка генерувалася лівим та правим гіпокампом, порівняно з такими показниками в правій та лівій лобній корі. В найбільшому ступені – на 67 % та на 56 % - збільшувалася потужність α - та τ -хвиль, які генерувалися лівим гіпокампом, що перевищувало відповідні висхідні значення ($p < 0,05$). В корі мозку потужність хвиль τ - та α -діапазонів також суттєво зростали при порівнянні з їх висхідними значеннями ($p < 0,05$; рис. 3, Б).

Під час виникнення ССА в ЕЕГ істотно зросла амплітуда спайкових потенціалів, які генерувалися з частотою до 11-13 за хв в обох гіпокампах (рис. 3, В). У неокортексі частота потенціалів складала 8-9 за хв. Амплітуда потенціалів в лобовій корі і гіпокампі становила 1,2-1,6 мВ. Тривалість ССА становила в середньому 50-70 с і характеризувалася появою в ЕЕГ

високочастотної спайкової активності, яка могла спостерігатися незалежно лише в одному гіпокампі або в обох одночасно з розрядами в неокортексі (Рис. 2, Б, В).

Це підтверджувалося суттєвим зростанням потужності хвиль δ - та α -діапазонів, які в цьому випадку максимальними були також в лівому гіпокампі (на 91 % та на 94 % більше, ніж на початку реєстрації; $p < 0,05$). Достатньо високими є сумарні дані потужності коркових нейронів лівої та правої боків – в середньому $161,7 \pm 17,1$ % та $159,8 \pm 16,7$ % ($p < 0,05$). В цей інтервал часу маніфестація пілокарпін-спричинених судом супроводжується пригніченням активності τ -, β - та γ -діапазонів ($p < 0,05$; Рис. 3, В).

Після закінчення цього періоду відзначалася трансформація ЕЕГ: такий варіант електричної активності мозку був домінуючим у 23 щурів з 35 (65,7 %). У частини щурів високоамплітудна активність на ЕЕГ, пов'язана з розвитком ССА, протягом 1 хв трансформувалася у гострі спайкові потенціали частотою 11-13 за хв і амплітудою до 1.6-1.7 мВ (рис. 2, Г), що поведінково відповідало дрібноамплітудним скороченням м'язів морди, голови і передніх кінцівок (2 бали за прийнятою шкалою оцінки тяжкості судом).

При частотно-амплітудному аналізі ЕЕГ протягом цього періоду пілокарпін-індукованих спонтанних судом виявлено переважання δ - та α -активності в гіпокампі та корі мозку ($p < 0,05$; рис. 3., Г). Потужність хвиль τ -, β - та γ -діапазонів була мінімальною, що було менше, ніж до введення пілокарпіну ($p < 0,05$).

У деяких щурів ЕЕГ-картина була іншою. Так, фоновая активність утворень мозку (Рис. 4, А), яка реєструвалася через 26 діб після введення пілокарпіну, трансформувалася у ЕпА (рис. 4, Б), вираженість якої потім пригнічувалася і змінювалася низькоамплітудною повільною активністю, ідентичною такій, яка реєструвалася до ініціації ССА з переважанням повільно-хвильових комплексів, найбільша амплітуда яких (20-30 мкВ) відзначалася в неокортексі (Рис. 4, В).

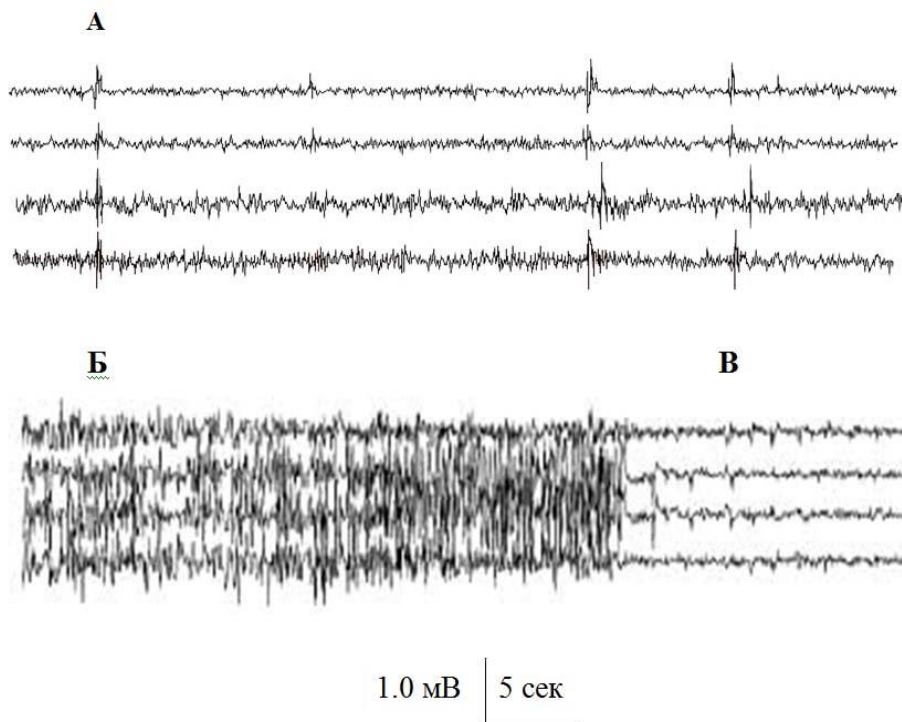


Рис. 4. Зразок ЕЕГ щура в умовах пілокарпін-викликаної судомної активності
 Фрагмент А - фоновая активність, через 26 діб після введення пілокарпіну;
 Фрагмент Б - через 6 хв після А; Фрагмент В - через 8 хв після А.

Позначення та відмітка часу – такі ж самі, як на рис. 2.

Наші дані свідчать, скоріше за все, що в більшій частині випадків перші епілептиформні розряди генерують нейрони гіпокампу, після яких з незначним відставанням починають генерувати активність коркові нейрони (рис. 5), що відображає частотно-амплітудний аналіз ЕЕГ щура, подану на рис. 4.

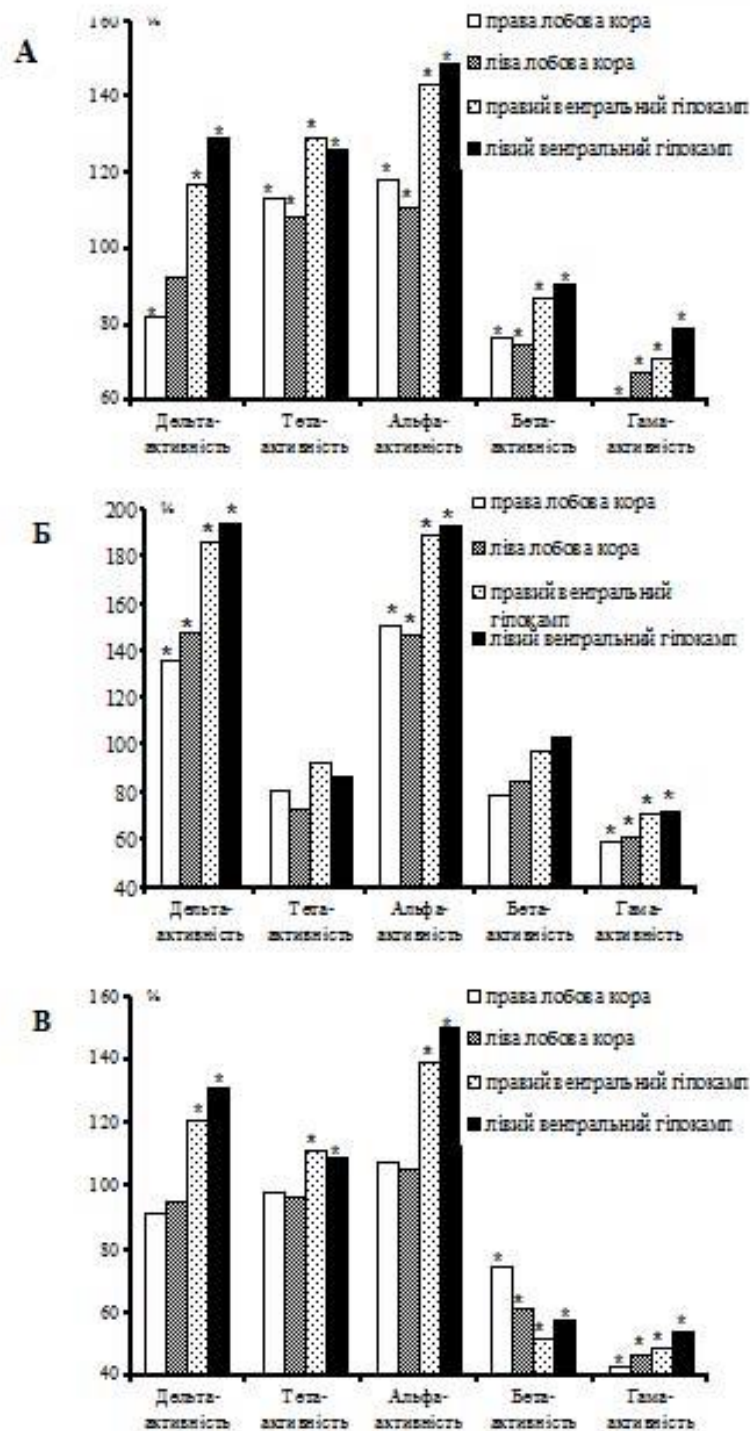


Рис. 5. Потужність EEG-хвиль в мозку щурів в умовах пілокарпін-викликаних спонтанних судом

Примітки: А-В відповідають інтервалам часу реєстрації EEG, як це вказано на рис. 4. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності порівняно з висхідними даними.

Проведений частотно-амплітудний аналіз EEG (рис. 3) також виявив первинну гіперактивацію нейронів гіпокампу, що, насамперед, випереджало за часом гіперактивацію коркових нейронів. Такий характер розвитку ССА був виявлений у 13 щурів з 35 (37.1 %).

При аналізі амплітудно-частотних характеристик цієї EEG-реєстрації виявлено, що за умов фонові активності виявилось переважання потужності α - (в середньому на 47-49 %

більше), τ - (в середньому на 26-29 % більше) та δ - (в середньому на 17-29 % більше, ніж висхідні дані) діапазонів, яка генерувалася нейронами гіпокампу (в усіх випадках $p < 0,05$; Рис. 5, А). При цьому потужність хвиль α -діапазону, що їх генерували нейрони гіпокампу, на 29 % перебільшували відповідну усереднену потужність α -діапазону коркових нейронів ($p < 0,05$). Потужність хвиль δ -діапазону нейронів гіпокампу виявилася на 43 % більше, ніж усереднена потужність хвиль δ -діапазону коркових нейронів ($p < 0,05$). В подальшому амплітудно-частотний аналіз виявив ще більше переважання хвиль α - та δ -діапазонів за мірою розвитку відстрочених пілокарпін-індукованих судом (рис. 5, Б, В).

У 9 щурів (25,8%) ЕЕГ активність, яка передувала розвитку спонтанних судом, характеризувалася більш раннім залученням до генерування ЕпА кори мозку, що відзначено на фрагменті наступної ЕЕГ щура (рис. 6). Повільні спайк-хвильові комплекси і наступні за ними загострені спайкові потенціали раніше генеруються нейронами лівої кори мозку.

Аналіз амплітудно-частотних характеристик цієї ЕЕГ-реєстрації виявив, що за умов фонові активності виявилася переважання потужності α -активності (в середньому на 29-43 % більше, ніж висхідні дані), яка генерувалася кортикальними нейронами ($p < 0,05$; рис. 7, А). Потужність хвиль δ - та τ -діапазонів не розбігалася суттєво з відповідними показниками нейронів гіпокампу ($p > 0,05$).

Потужність хвиль α -діапазону коркових нейронів на 27 % була більше такої усередненої потужності α -діапазону нейронів гіпокампу ($p < 0,05$). Потужність хвиль τ -діапазону коркових нейронів на 37 % перевищувала усереднену потужність хвиль δ -діапазону нейронів гіпокампу ($p < 0,05$). При співставленні потужностей генерації хвиль τ -діапазонів нейронами кори мозку та гіпокампу розбіжності виявилися незначними ($p > 0,05$; Рис. 7, А).

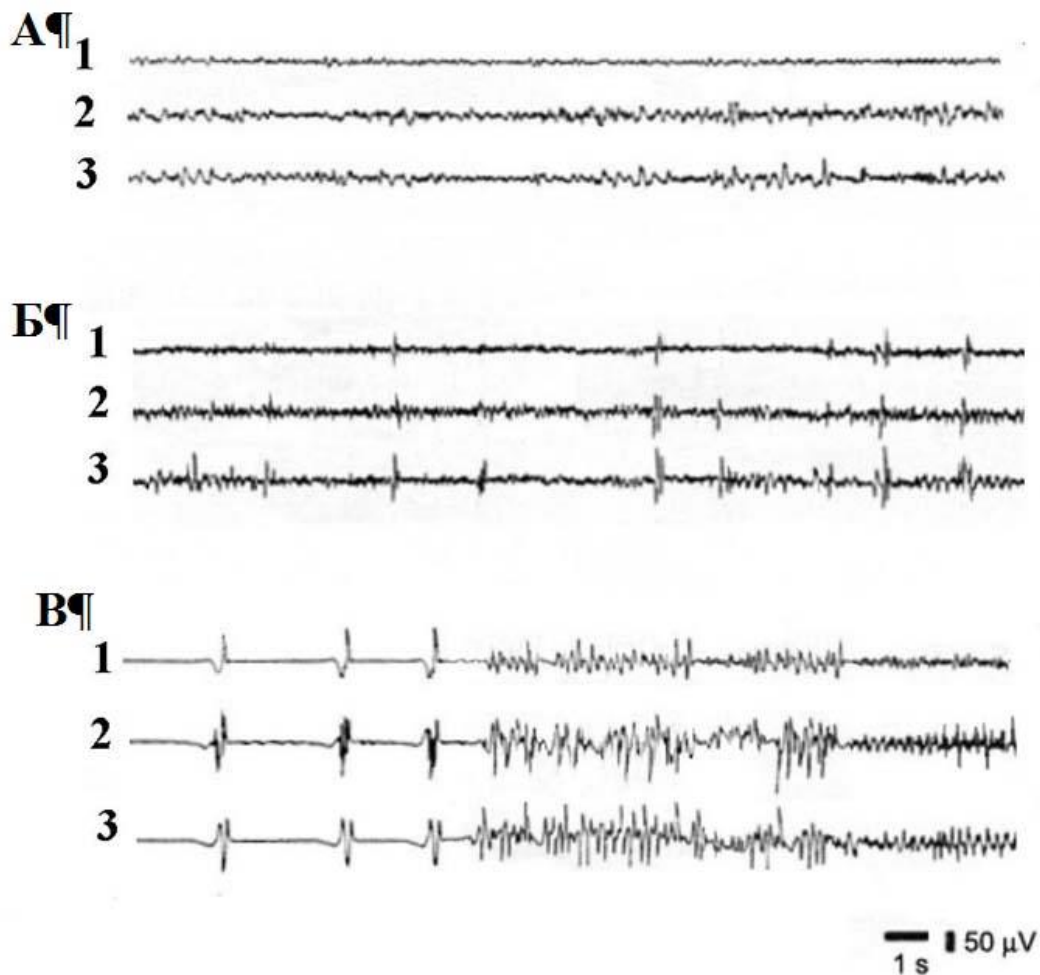


Рис. 6. Зразок ЕЕГ щура в умовах пілокарпін-викликаної судомної активності
 Фрагмент А - фоновая активність, через 21 добу після введення пілокарпіну;
 Фрагмент Б - через 2 доби після А; Фрагмент В - через 60 хв після Б.

Позначення: 1-3, відповідно, права лобова кора, ліва лобова кора, лівий вентральний гіпокамп.

Відмітка часу - 1 сек, калібрування сигналу - 50 мкВ.

В подальшому амплітудно-частотний аналіз виявив ще більше переважання активності α - (в середньому на 76-87 % більше) та δ - (в середньому на 66-79 % більше, ніж висхідні дані) діапазонів, яка генерувалася кортикальними нейронами, за мірою розвитку відстрочених пілокарпін-індукованих судом ($p < 0,05$; Рис. 7, Б).

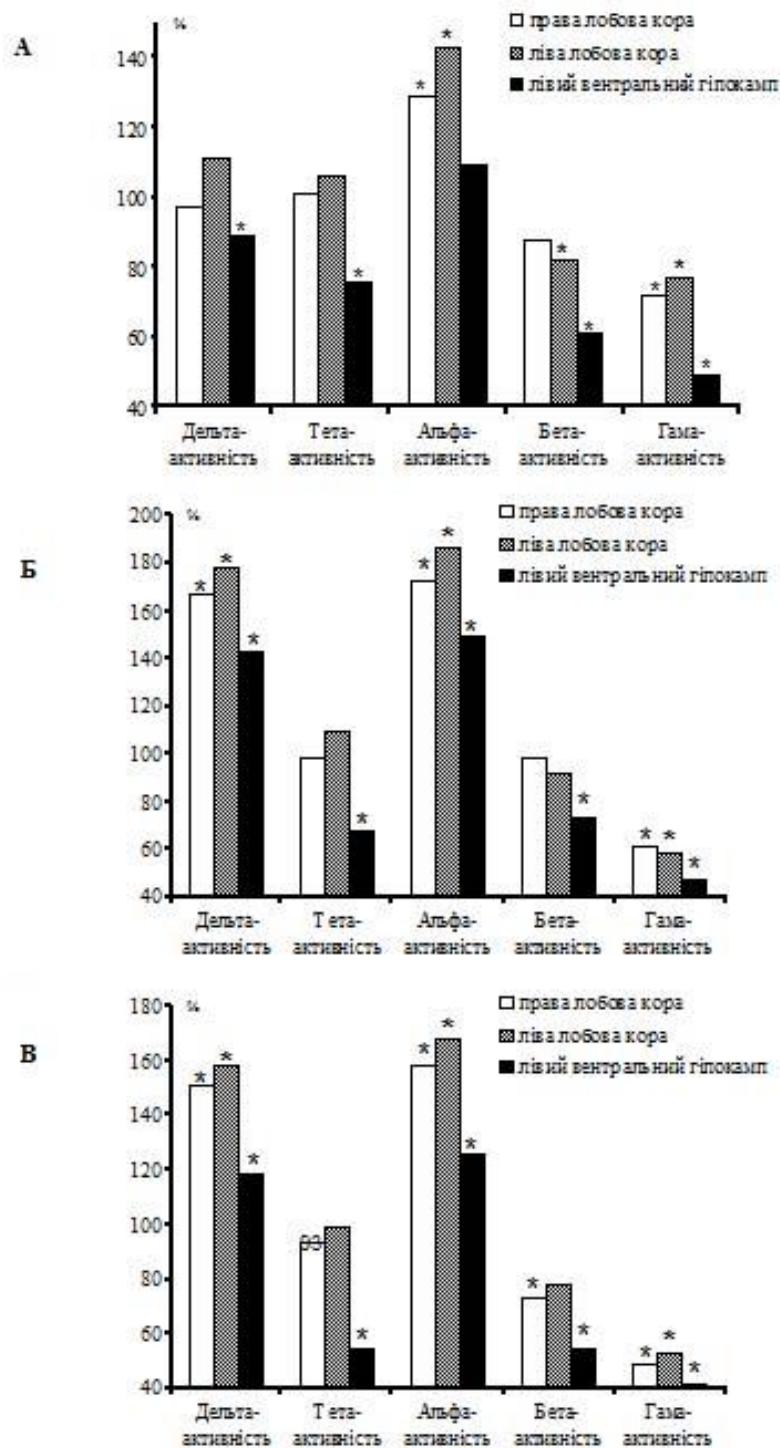


Рис. 7. Потужність EEG-хвиль в мозку шурів в умовах пілокарпін-викликаних спонтанних судом

Примітки: А-В відповідають інтервалам часу реєстрації EEG, як це вказано на рис. 6. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності порівняно з висхідними даними.

Переважання потужностей α - та δ -ритмів нейронів кори мозку порівняно з такими показниками у нейронів гіпокампу було встановлено при частотно-амплітудному аналізі EEG при її подальшій реєстрації на момент демонстрації щурами відстрочених пілокарпінових судом (Рис. 7, В).

У решти 13 щурів (37,1 %) при реєстрації ЕЕГ-активності не було виявлено переважання активності жодного з досліджуваних утворень мозку. І гіпокамп, і кортикальні нейрони синхронно починали генерувати надлишкову електричну активність, яка передувала розвитку спонтанних судом (рис. 8).

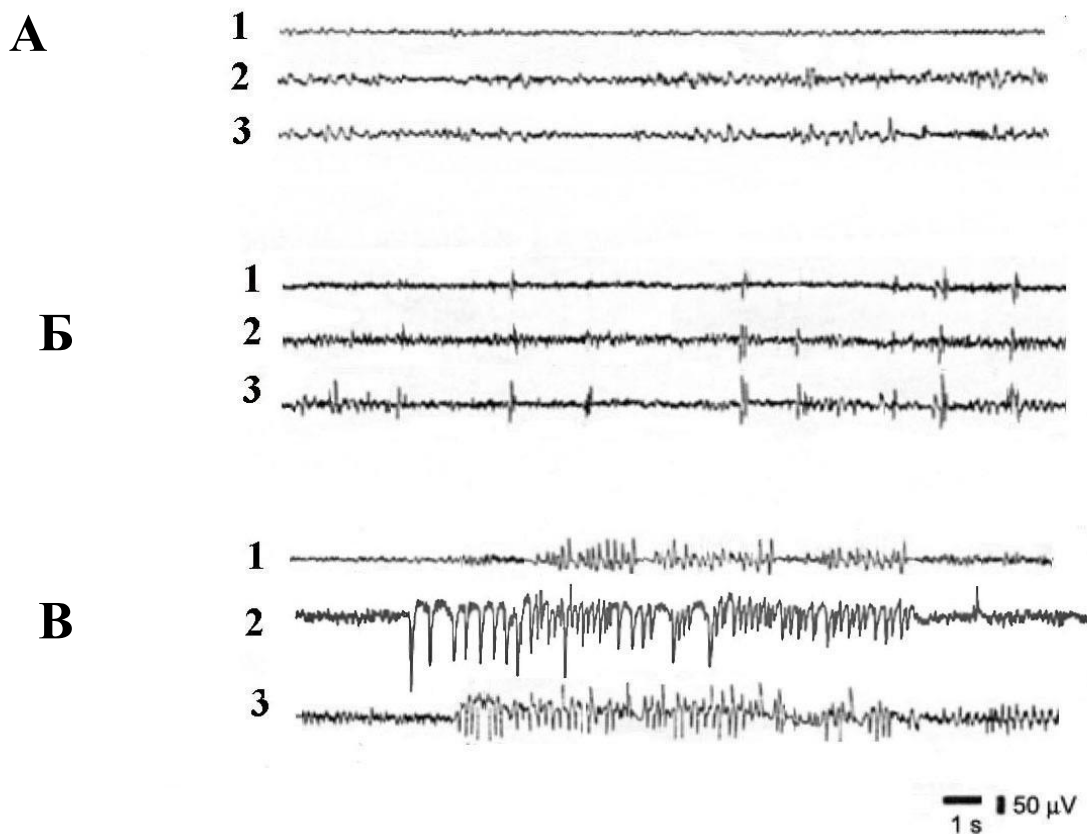


Рис. 8. Зразок ЕЕГ щура в умовах пілокарпін-викликаної судомної активності
Фрагмент А - фоновая активність, через 24 доби після введення пілокарпіну;
Фрагмент Б - через 3 год після А; Фрагмент В - через 3.5 год після А.

Позначення: 1-3, відповідно, права лобова кора, ліва лобова кора, лівий вентральний гіпокамп.

Відмітка часу - 1 сек, калібрування сигналу - 50 мкВ.

При частотно-амплітудному аналізі цієї ЕЕГ встановлено підвищені активність α - (на 27-44 %) та δ - (на 18-22 %) ритмів порівняно з відповідними початковими значеннями ($p < 0,05$; рис. 9, А). Потужності хвиль β - та γ -діапазонів були менше, ніж раніше ($p < 0,05$). Але загалом активність нейронів кори мозку та гіпокампу виявилася співставною за досліджуваних умов.

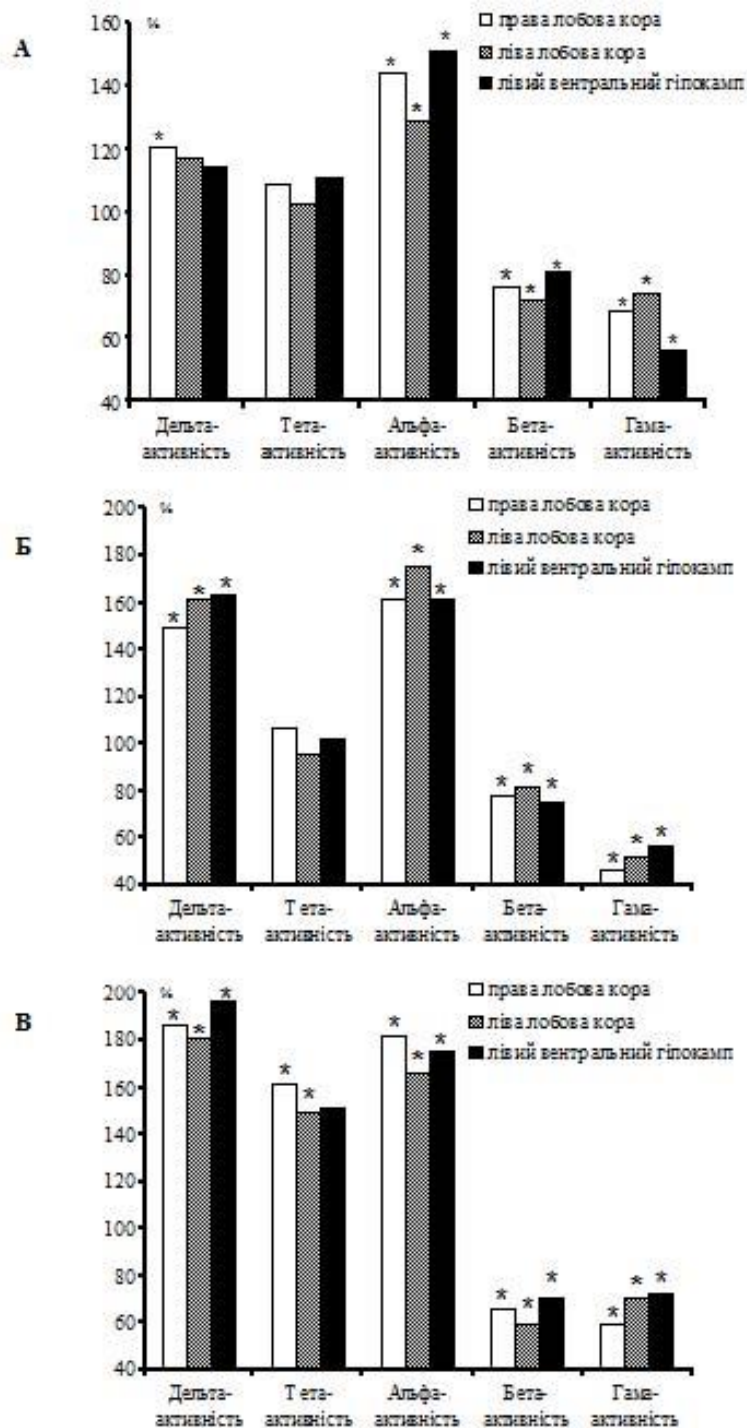


Рис. 9. Потужність ЕЕГ-хвиль в мозку щурів в умовах пілокарпін- викликаних спонтанних судом

Примітки: А-В відповідають інтервалам часу реєстрації ЕЕГ, як це вказано на рис. 8. * - $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності порівняно з висхідними даними.

В подальшому потужність кортикальних та гіпокампальних нейронів зростала, проте також залишалася співставною поміж нейронами обох утворень мозку (Рис. 9, Б, В).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що в середньому через 20-25 днів після введення пілокарпину у 70 % щурів розвиваються спонтанні судоми, які дозволяють

віднести цю модель хронічного епілептогенезу, разом із кіндлінговою та постстатусними моделями, до найбільш адекватних відповідним клінічним проявам епілепсії [5]. Поведінкові характеристики спонтанних судом розрізнялися від незначних по виразності міофасціальних здригувань і оральних автоматизмів (у 20 %) до міоклонічних скорочень м'язів передніх і задніх кінцівок з переважанням м'язової активності м'язів передніх кінцівок (у 5.7 %).

Аналіз отриманих даних дозволяє вважати, що одними з основних критеріїв, які сприяють розвитку спонтанних судом в умовах пілокарпін-викликаного хронічного ЕпА, є розвиток епілептичного статусу, його значна тривалість, а також посилення електричної активності в гіпокампі і в лобній корі головного мозку з деяким випередженням в утвореннях гіпокампу.

Висновки. 1. Розвиток спонтанних судом за умов пілокарпін-індукованої моделі хронічного епілептогенезу свідчить про адекватність цієї моделі клінічному перебігу захворювання.

2. Тривалість періоду, протягом якого у щурів після введення пілокарпіну розвиваються спонтанні судоми, складає в середньому 40-48 діб з максимальною їх представленістю протягом 40 діб з моменту ініціації.

3. Виявлено пряму залежність частоти розвитку спонтанних судом у щурів від тривалості гострих пілокарпін-викликаних судом.

4. У 37,1 % щурів вентральний гіпокамп є першим утворенням мозку, в якому посилюється активність при ініціації спонтанних відстрочених судом. У 25,8% щурів ЕЕГ активність, що передувала розвитку спонтанних судом, характеризувалася більш раннім «включенням» кори мозку. У 37,1 % випадків гіпокамп і кора мозку синхронно починали генерувати надлишкову електричну активність, що передувала розвитку спонтанних судом.

5. Ініціація ЕЕГ-активності в мозку частини щурів структурами лобової кори під час ССА свідчить про необхідність подальшого дослідження механізмів залучення даних утворень в опосередкування хронічного пілокарпін-викликаного судомного синдрому, а також про складність та системність комплексу змін, які відбуваються в мозку щурів за умов розвитку спонтанних судом.

6. Одними з основних критеріїв, що спричиняє розвиток спонтанних судом в умовах пілокарпінової моделі хронічного епілептогенезу є розвиток у щурів пілокарпін-викликаного епілептичного статусу, його значна тривалість (протягом 16-120 хв), а також посилення електричної активності переважно α - та δ -діапазонів в гіпокампі і фронтальній корі мозку з деяким випередженням в гіпокампі.

Перелік літератури

1. Вастьянов Р. С. Патофизиологические механизмы хронической судорожной активности в условиях модели пилокарпин-вызванного эпилептического статуса / Р. С. Вастьянов, Н. В. Копьёва // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 3 (17). – С. 135-145.
2. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л.Р. Зенков -М. : ООО Медицинское информационное агентство, 2002. -415 с
3. Копйова Н. В. Спонтанна судомна активність за умов пілокарпін-індукованого епілептичного статусу: характеристика моделі / Н. В. Копйова // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 1 (13). – С. 17 – 23.
4. Копьёва Н.А. Патофизиологические механизмы отсроченных пилокарпин-вызванных спонтанных судорог / Н. В. Копьёва // Актуальные проблемы клинической неврологии. – Тез. докл. Всерос. Юбил. научно-практ. конф., посв. 85-летию профессора Лобзина В.С. – С-Пб, 2009. – С. 212-213
5. Шандра О. А. Моделі й основні патофізіологічні механізми хронічної епілепсії / О. А. Шандра, О. А. Кащенко // Досягнення біології та медицини. – 2003. - №1. – С. 80 - 88.
6. Шандра О. А. Патофизиологические механизмы развития спонтанной судорожной активности / О. А. Шандра, Н. В. Копйова // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2008. – № 2 (14). – С. 7–17.
7. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy / Turski L., Ikonomidou C., Turski W. A. et al. // Synapse. - 1989. – Vol. 3. – P. 154–171.
8. Intracerebral cholinomimetics produce seizure-related brain damage in rats / Cavalheiro E. A., Czuczwar S. J., Kleinrok K. Z. et al. // Brit. J. Pharmacol. - 1983. – Vol. 79. – P. 284-286.
9. Kopyyova N. V. Roles of the Frontal Cortex and Subcortical Structures in the Mechanisms Underlying the Development of Pilocarpine-Induced Seizures in Rats / N. V. Kopyyova // Neurophysiology. – 2014. - Vol. 46, N 3. – P. 281-283
10. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: Behavioural, electroencephalographic and neuropathological study / Turski W. A., Cavalheiro E. A., Schwarz M. et al. // Behav. Brain Res. - 1983. – Vol. 9. – P. 315–335.
11. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. - / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). - Cambridge University Press, 1995. -299 p

References

1. Vastyanov R. S. Chronic seizure activity pathophysiological mechanisms in conditions of pilocarpine-induced status epilepticus / R. S. Vastyanov, N. V. Kopyova // Actual Problems of Transport Medicine. – 2009. – N3 (17). – P.135-145 (In Russian).
2. Zenkov L. R. Clinical epileptology (with the elements of neurophysiology) / L. R. Zenkov - M. : OOO Medical informative agency, 2002. - 415 p (In Russian)
3. Kopyova N. V. Spontaneous seizure activity in conditions of pilocarpine-induced status epilepticus: characteristic of the model / N. V. Kopyova // Adv. Biol. Med. – 2009. – N 1 (13). – P. 17 – 23 (In Ukrainian).
4. Kopyova N. V. Pathophysiologic mechanisms of postponed pilocarpine-induced spontaneous seizures / N. V. Kopyova // Actual problems of Clinic Neurology. – Proc. Russian Anniversary Sci. Conf. devoted to Prof. V. S. Lobzin. – S-Pb, 2009. – P. 212-213 (In Russian).
5. Shandra A. A. Models and main pathophysiologic mechanisms of chronic epilepsy / A. A. Shandra, O. A. Kashchenko // Adv. Biol. Med. – 2003. – N1. – P. 80 – 88 (In Ukrainian).
6. Shandra A. A. Pathophysiologic mechanisms of spontaneous seizure activity development / A. A. Shandra, N. V. Kopyova // J. Psych. Pshychopharmacotherapy. – 2008. – N2 (14). – P. 7–17 (In Russian).
7. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy / Turski L., Ikonomidou C., Turski W. A. et al. // Synapse. - 1989. – Vol. 3. – P. 154–171.
8. Intracerebral cholinomimetics produce seizure-related brain damage in rats / Cavalheiro E. A., Czuczwar S. J., Kleinrok K. Z. et al. // Brit. J. Pharmacol. - 1983. – Vol. 79. – P. 284-286.
9. Kopyova N. V. Roles of the Frontal Cortex and Subcortical Structures in the Mechanisms Underlying the Development of Pilocarpine-Induced Seizures in Rats / N. V. Kopyova // Neurophysiology. – 2014. - Vol. 46, N 3. – P. 281-283
10. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: Behavioural, electroencephalographic and neuropathological study / Turski W. A., Cavalheiro E. A., Schwarz M. et al. // Behav. Brain Res. - 1983. – Vol. 9. – P. 315–335.
11. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. - / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (Eds.). - Cambridge University Press, 1995. -299 p.