

РОЛЬ ФРОНТАЛЬНОЇ КОРИ МОЗКУ ТА ПІДКІРКОВИХ УТВОРЕНЬ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ПІЛОКАРПІНІНДУКОВАНИХ СУДОМ У ЩУРІВ

Надійшла 05.05.14

Досліджували патогенетичну роль центральних структур, що належать до епілептогенної та антиепілептичної систем, – вентрального гіпокампа (ВГ), верхніх горбиків чотирибугір'я (ВГЧ) та фронтальної кори – в патогенезі пілокарпініндукованого епілептичного статусу з наявністю спонтанних судом (СС). З використанням стереотаксичної техніки вказані структури піддавали попередній локальній деструкції (мікроін'єкціями іботенової кислоти) або електростимуляції в перебігу експерименту. Пілокарпініндуковані СС рееструвалися в щурів із активацією ВГ та фронтальної кори, а також з деструкцією ВГЧ, тоді як у щурів із деструкцією ВГ та фронтальної кори і з активацією ВГЧ не було зареєстровано жодного епізоду СС. Таким чином, вказані центральні структури відіграють істотну патогенетичну роль у механізмах розвитку пілокарпініндукованого епілептичного стану, причому ВГ та фронтальна кора знаходяться з ВГЧ у реципрокних відношеннях.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пілокарпін, хронічний судомний синдром, вентральний гіпокамп, верхні горбики чотирибугір'я, фронтальна кора, патогенетичні механізми

ВСТУП

Введення пілокарпіну (ПК) призводить до розвитку у тварин хронічного судомного синдрому з маніфестацією іктальних судомних проявів, інтеріктальних поведінкових змін, емоційних та когнітивних дисфункцій, що надалі може переходити до гострої судомної стадії (розвитку епілептичного статусу зі спонтанними судомами – СС) [1]. Це привертає істотну увагу дослідників до холінергічної моделі хронічної епілепсії в аспекті можливості з'ясування патофізіологічних механізмів хронічного епілептогенезу [2–4]. Показано, що до патофізіологічних механізмів розвитку спонтанних ПК-індукованих судом залучені середні ядра таламуса – медіодорсальне та сполучне [5, 6]. Питання патогенезу СС в умовах цієї експериментальної моделі є складними та ще неостаточно з'ясованими. Є підстави вважати, що до процесу формування СС, імовірно, залучені певні підкіркові утворення, а також окремі ділянки кори мозку. Ретельне вивчення патогенетичних механізмів СС

має бути експериментальним підґрунтям щодо розробки комплексної патогенетично орієнтованої терапії цієї форми хронічного судомного синдрому.

Ми досліджували роль структурних утворень, які належать до епілептогенної та антиепілептичної систем, – вентрального гіпокампа (ВГ), верхніх горбиків чотирибугір'я (ВГЧ) та фронтального відділу кори мозку – в патогенезі ПК-індукованих СС.

МЕТОДИКА

Досліди були проведені на щурах-самцях лінії Вістар в умовах хронічного експерименту.

За координатами стереотаксичного атласу у щурів виконували локальну деструкцію (під кетаміновою анестезією за допомогою мікроін'єкції іботенової кислоти) ВГ, ВГЧ, або фронтального відділу кори мозку, а також електричну стимуляцію (60 с⁻¹, 0.1 мс, 400–450 мкА, тривалість 1 с) цих структур протягом досліду.

ПК розводили розчином NaCl (рН 7.4) безпосередньо перед початком дослідів і вводили внутрішньоочеревинно (доза 380 мг/кг). За 30 хв до цього

¹Одеський національний медичний університет МОЗ України (Україна).
Ел. пошта: kopyova_n@mail.ru (Н. В. Копійова)

для запобігання розвитку периферичних холіноміметичних ефектів вводили М-скополамін (1.0 мг/кг, підшкірно). За поведінкою (зокрема, судомною активністю) тварин спостерігали візуально впродовж 42 діб з моменту введення ПК. Для зниження летальності через 45 хв після сеансу електричної стимуляції щурів вводили діазепам (10 мг/кг, внутрішньоочеревино). Розвиток СС у щурів, яким вводили ПК, вважали за такий при наявності принаймні одного епізоду СС упродовж терміну спостереження. Виділяли такі групи спостережень: група 1 – контроль (введення ПК), група 2 – деструкція ВГ + ПК, група 3 – активація ВГ + ПК, група 4 – деструкція ВГЧ + ПК, група 5 – активація ВГЧ + ПК, група 6 – деструкція фронтальної кори + ПК, група 7 – активація фронтальної кори + ПК. В усіх групах було по 18 щурів.

Отримані дані обробляли статистично із застосуванням параметричного (одноваріантний тест АНОВА, який у разі відповідності супроводжувався *post-hoc*-тестом Ньюмана–Кеулза) та непараметричного (тест Крускала–Уолліс) критеріїв. Різницю вважали вірогідними при $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом перших 2–5 хв після введення ПК у більшості щурів усіх груп переважали вегетативні порушення, які проявлялися гіперсалівацією, занепокоєнням, посиленням грімінгу, обнюхуванням, зростанням показників рухової активності, почастішанням дихання, частішими актами дефекації. В подальшому, через 12–25 хв, у всіх тварин розви-

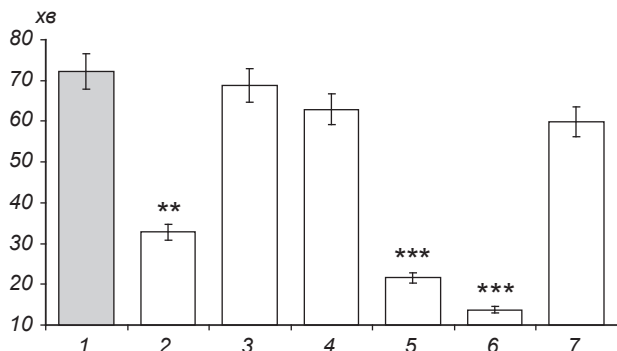


Рис. 1. Тривалість (хв) гострої стадії пілокарпініндукованого епілептичного стану в умовах експериментів.

По горизонталі – групи тварин 1–7 (відповідно до переліку груп в тексті). ** $P < 0.01$ та *** $P < 0.001$ – розбіжності досліджуваного показника порівняно з таким в контролі є вірогідними.

валися судоми, які спочатку мали характер міоклонічних здригань та тремору м'язів морди, голови і передніх кінцівок. Впродовж наступних 7–15 хв такі симптоми трансформувались у клонічні скорочення м'язів тулуба, передніх і задніх кінцівок, після чого в усіх тварин розвивалися генералізовані клоніко-тонічні напади. Найбільша тривалість гострої стадії ПК-індукованого епілептичного статусу (ЕС) реєструвалась у щурів контрольної групи – 72.3 ± 6.7 хв, а також у щурів із активацією ВГ, деструкцією ВГЧ та активацією фронтальної кори (рис. 1). Значення досліджуваного показника були істотно меншими в групах щурів із деструкцією ВГ ($P < 0.01$), активацією ВГЧ ($P < 0.001$) та деструкцією фронтальної кори ($P < 0.001$; рис. 1).

У 12 із 18 щурів контрольної групи, які вижили після гострої стадії ЕС, упродовж наступних 20–25 діб виникали спонтанні судомні реакції, що мали вигляд незначних низькоамплітудних міоклонічних скорочень м'язів передніх кінцівок. Розвиток СС був відзначений також у щурів із активацією ВГ, деструкцією ВГЧ та активацією фронтальної кори (рис. 2). У жодного щура із груп з деструкцією ВГ, активацією ВГЧ та деструкцією фронтальної кори епізодів виникнення СС протягом 35 днів спостереження не було виявлено ($P < 0.01$; рис. 2).

Кількість епізодів СС у щурів із активацією ВГ, деструкцією ВГЧ та активацією фронтальної кори дорівнювала в середньому сім, шість та п'ять у кожної тварини відповідно, а їх середня тривалість складала 36 ± 6 с (рис. 2).

Таким чином, отримані дані дозволяють інтерпретувати деякі патофізіологічні механізми формування спонтанних ПК-індукованих судом. Раніше

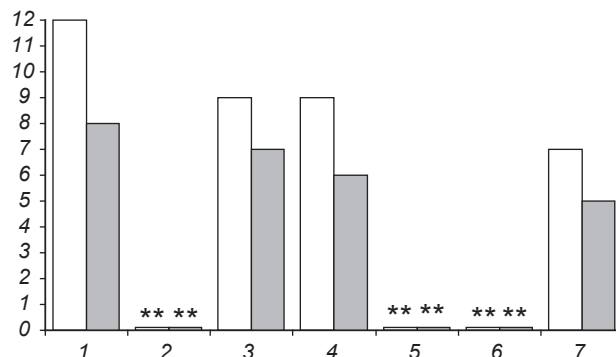


Рис. 2. Характеристика пілокарпініндукованих спонтанних судом (СС) в умовах експерименту.

По горизонталі – групи 1–7 тварин (відповідно до переліку груп у тексті). Світлі стовпчики відповідають кількості щурів із СС, темні – кількості епізодів СС. Решта позначень ті ж самі, що й на рис. 1.

ми довели, що термін формування таких судом становить у середньому 20–25 діб і що ступінь їх розвитку знаходиться в прямій залежності від тривалості гострої стадії ПК-індукованого ЕС [6].

Наші дані свідчать про те, що процес розповсюдження ПК-викликаного судомної активності опосередковується підкірковими утвореннями та фронтальним відділом кори мозку. На це вказують характеристики розвитку СС в умовах активації ВГ і фронтальної кори та деструкції ВГЧ, а також більша тривалість ПК-індукованого ЕС у щурів зазначених груп, що було співставно з такими показниками у щурів контрольної групи. Протилежні результати були отримані при деструкції ВГ і фронтальної кори та активації ВГЧ.

Ці дані є цікавими в аспекті теорії системних механізмів розвитку нейропатологічних синдромів, у тому числі й судомного [2], зважаючи на належність ВГ до утворень епілептогенної системи, а ВГЧ – до утворень антиепілептичної системи [3]. Динамічні зрушення інтенсивності функціональної активності названих структур є показниками потужності хронічної судомної активності [6].

Встановлена патогенетична роль серединних ядер таламуса в механізмах генерації СС в умовах ПК-моделі хронічної епілептичної активності [5] дозволяє вважати, що цей патологічний процес опосередковується фронтальними відділами кори. Показано наявність таламо-кортикальних синаптичних проєкцій до I, III та VI шарів префронтальної кори, причому термінальні проєкційні ділянки серединних ядер таламуса утворюють у корі дифузну нейронну мережу [7]. Відомо, що з II та V шарів префронтальної кори реципрокні проєкції повертаються до таламуса, формуючи нейронний механізм таламічних рекруїтних ритмів [8]. Останні, окрім всього, модулюють функціональний стан кори головного мозку в цілому [9].

Таким чином, уведення ПК індукувало в щурів розвиток ЕС, який характеризувався появою гострих судом та відстрочених спонтанних судомних реакцій. Спонтанні ПК-індуковані судомні

реакції рееструвалися в щурів із активацією ВГ та фронтальної кори, а також із деструкцією ВГЧ. Жодного епізоду СС не було зареєстровано в щурів із деструкцією ВГ і фронтальної кори та з активацією ВГЧ. Стан вентрального гіпокампа, ВГМ та фронтальних відділів кори мозку відіграє істотну патогенетичну роль у механізмах розвитку ПК-індукованих СС.

Робота була проведена відповідно до міжнародних вимог до використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях (Страсбург, 1985), а також відповідно до рекомендацій Комісії з біоетики Одеського національного медичного університету МОЗ України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. L. Turski, C. Ikonomidou, W. A. Turski, et al., "Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy," *Synapse*, **3**, No. 2, 154-171 (1989).
2. Л. Р. Зенков, *Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии)*, ООО Мед. информ. агентство, Москва (2002).
3. О. А. Шандра, О. А. Кашенко, "Моделі й основні патофізіологічні механізми хронічної епілепсії", *Досягнення біології та медицини*, № 1, 80-88 (2003).
4. С. А. Чепурнов, Н. Е. Чепурнова, О. М. Редкозубова, С. А. Саакян, "Status epilepticus – новые механизмы и пути торможения (литий-пилокарпиновая модель)", *Успехи физиол. наук*, **36**, № 1, 68-84 (2005).
5. Р. С. Вастьянов, Н. В. Копіова, "Дослідження ролі серединних ядер таламуса в механізмах розвитку спонтанних судом", *Здобутки клін. експерим. медицини*, № 1 (14), 118-120 (2011).
6. О. А. Шандра, Н. В. Копіова, "Патофізіологические механизмы развития спонтанной судорожной активности", *Вісн. психіатрії та психофармакотерапії*, № 2 (14), 7-17 (2008).
7. L. Negyessy and P. S. Goldman-Rakie, "Morphometric characterization of synapses in the primate prefrontal cortex formed by afferents from the mediodorsal thalamic nucleus," *Exp. Brain Res.*, **164**, 148-154 (2005).
8. D. M. Sloan and E. D. III Bertram, "Changes in midline thalamic recruiting responses in the prefrontal cortex of the rat during the development of chronic limbic seizures," *Epilepsia*, **50**, No. 3, 556-565 (2009).
9. R. P. Vertes, "Differential projections of the intralimbic and prelimbic cortex in the rat," *Synapse*, **51**, No. 1, 52-58 (2004).