

УДК 616.831.321—853—007

Р. Ф. Макулькин, С. А. Новицкий

Влияние разрушения и активации хвостатых ядер на судорожные эффекты коразолового киндлинга

Показано [4], что при коразоловом киндлинге эпилептизация мозга связана с формированием в гиппокампе (ГИПП) генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), который по мере увеличения количества введений конвульсанта приобретает свойства гиперактивной детерминанты [3], индуцирующей образование эпилептической системы. Это создает предпосылки для изучения на данной модели судорожного синдрома противоэпилептических эффектов одного из важнейших тормозных образований переднего мозга — хвостатого ядра (ХЯ) [8, 13].

Методика

Опыты проводили на крысах линии Вистар массой 180—230 г. Для двустороннего фармакологического разрушения ХЯ или ГИПП под эфирным рауш-наркозом в соответствии с координатами стереотаксического атласа [10] с помощью микрошприца в указанные структуры вводили по 0,75 мкг каннонй кислоты, растворенной в 0,5 мкл нейтрального фосфатного буфера (рН 7,4). Использование для разрушения мозговых структур канната позволяет добиться селективного повреждения нейронов в зоне его введения, при этом транзитивно проходящие волокна остаются интактными [14]. Координаты ХЯ: AP=—1,0; L=2,5; H=4,0; ГИПП: AP=+3,0; L=2,5; H=3,0. Скорость инъекций составляла 1 мкл/мин. Контрольным животным в том же количестве вводили только фосфатный буфер. Для предупреждения деструкции мозговых структур, отдаленных от области микроинъекций канната, сразу после их окончания внутривентриально вводили диазепам (20 мг/кг) [12]. Через 14 сут после операции на протяжении трех недель животным 6 раз в неделю внутривентриально вводили коразол (35 мг/кг) и в течение 45 мин после этого наблюдали за их поведением. Тяжесть судорожных реакций определяли по пятибалльной шкале [4].

В отдельной серии опытов после завершения формирования коразолового киндлинга под нембуталовым наркозом (35 мг/кг, внутривентриально) в сенсомоторную кору, хвостатое ядро и гиппокамп одного из полушарий имплантировали электроды из манганиновой проволоки диаметром 0,08 мм, межэлектродное расстояние биполярного каудатного электрода составляло 1 мм. Индифферентный электрод крепили в костях носа. Для раздражения ХЯ использовали электростимулятор ЭСУ-2. Параметры электростимуляции (ЭС): продолжительность прямоугольных импульсов 0,1—0,5 мс, частота 100—300 Гц. Такой режим ЭС является адекватным для формирования в зоне раздражения ГПУВ [3]. Интенсивность стимуляций (20—30 мкА) подбирали для каждого животного так, чтобы она являлась подпороговой для судорожных реакций. Продолжительность серии ЭС составляла 1—5 с, число серий в день — 4, интервалы между ними — 3 ч. Биопотенциалы неокортекса и гиппокампа отводили монополярно и записывали их на электроэнцефалографе ЭЭГП4-02. Локализацию зон разрушений и положение электродов определяли гистологически.

Для создания математических моделей киндлинга у интактных животных в условиях деструкции ХЯ или ГИПП, а также эффектов стимуляции неостриатума про-

изводили аппроксимацию динамических рядов тяжести судорог (в баллах) методом наименьших квадратов [9]. Применение данного методического приема позволяло оперировать при дальнейшем анализе и интерпретации полученных результатов не отдельными экспериментальными величинами, а математическими моделями, достоверно описывающими их динамику. При этом свободный член уравнений регрессии отражал значение тяжести судорожных реакций в начале эксперимента, а коэффициент регрессии — интенсивность изменения этого значения во времени. Результаты опытов обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента [1, 9] на персональной ЭВМ «Альфа-БК».

Результаты и их обсуждение

Как показали эксперименты контрольной серии (12 животных) в течение 15—35 мин после первых введений коразола у крыс отмечались замирания, сопровождающиеся периодами полной локомоторной неподвижности, жеванием и/или легким тремором головы продолжительностью 1—3 с. После 3—6 введений конвульсанта наблюдались отдельные миоклонические вздрагивания мышц морды, ушей, подергивания вибрис, средняя тяжесть судорожных реакций составляла $(0,83 \pm 0,30)$ и $(1,42 \pm 0,34)$ балла соответственно. Последующие инъекции коразола (9—12-е введения) сопровождались появлением миоклонических вздрагиваний головы, отдельных групп скелетной мускулатуры и клонических судорог туловища. У 3 и 6 крыс после 9 и 12 инъекций соответственно наблюдались вставания на задние лапы, сопровождавшиеся клоническими судорогами передних конечностей («поза кенгуру»). Средняя тяжесть конвульсий при этом составляла $(1,67 \pm 0,26)$ и $(2,25 \pm 0,33)$ балла. По мере увеличения числа введений коразола отмечалось прогрессивное повышение тяжести судорожных реакций — после 15—18 инъекций у крыс наблюдались выраженные повторные клонические судороги всего туловища, вставания на задние лапы и приступы крупноамплитудных клонусов передних конечностей. У 3 животных отмечались генерализованные тонико-клонические припадки с падением крыс на бок и выделением пенистой слюны (у одной из них припадки были повторными). Продолжительность генерализованных судорожных приступов варьировала у разных животных от 7 до 20 с и в среднем составляла $(14,00 \pm 2,18)$ с. Тяжесть судорожных реакций в этот период составляла $(2,42 \pm 0,42)$ и $(2,67 \pm 0,33)$ балла.

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что при повторных введениях коразола у животных отмечается постепенное нарастание тяжести судорожных реакций. Изучение динамики этого процесса показало, что он осуществляется не монотонно, а имеет тенденцию к некоторой волнообразности (рис. 1, а). Этот факт указывает на то, что при формировании коразолового киндлинга, наряду с активацией проэпилептических структур усиливается активность и функционально антагонистичных им антиэпилептических систем мозга; проэпилептическая активация в условиях серии введений подкрепляющих доз конвульсанта, однако, является более выраженной.

После разрушения ХЯ тяжесть первых судорожных реакций по сравнению с контролем увеличивалась в $(3,6 \pm 1,5)$ раза ($P < 0,001$) и составляла $(2,17 \pm 0,06)$ балла. У всех животных с деструкцией ХЯ после первых 3—5 инъекций конвульсанта наблюдались выраженные миоклонические вздрагивания, ритмические подергивания всего туловища, а также клонические судороги с вовлечением передних конечностей, т. е. судорожные реакции тяжестью 1—3 балла. В этот период только у 4—5 животных контрольной группы наблюдались судорожные реакции, оцениваемые в 1—2 балла. Генерализованные тонико-клонические судороги у животных опытной группы также развивались раньше, чем контрольной, после 9—12 введений коразола, тогда как у интактных животных генерализованные припадки наблюдались только после 14—15 инъекций конвульсанта. При этом у животных с деструкцией ХЯ отмечались более тяжелые, часто повторные судорожные при-

падки, в 5 случаях тяжести с интактных крыс (рис. 1, б). Динамическими ХЯ и надпороговых д

В условиях разность нарас

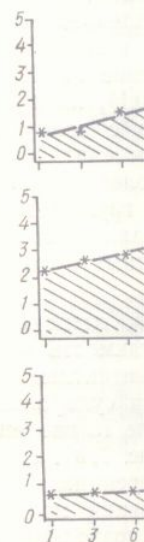


Рис. 1. Динамика в условиях фарма По оси абсцисс — ч баллы.

Рис. 2. Влияние жести судорожны 1 — линия регрессии животных, 2 — то я выраженность судор

После 18 разрушенными больше ($P < 0,001$). На этой наблюдались существенно пре ной группы (P таблицы), где продолжительности готовности по тяжесть судороги коразола балла и оста $(3,60 \pm 0,25; P$

Ранее отм ет развитие к при этом кро на, представл тормозной «к тегментальног эпилептогенез

падки, в 5 случаях они оказались летальными. Интенсивность нарастания тяжести судорожных реакций у животных опытной группы и интактных крыс оставалась без существенных различий ($P > 0,1$; рис. 1, б). Динамика повышения тяжести этих реакций у крыс с разрушенными ХЯ напоминала таковую при введении в режиме киндлинга надпороговых доз коразола [11].

В условиях деструкции неостриатума отмеченная выше волнообразность нарастания тяжести судорог значительно уменьшалась после 3-го введения коразола $P = 0,05$ по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни. Этот результат подтверждает высказанное предположение о дестабилизирующем влиянии антиэпилептической системы мозга на формирование коразолового киндлинга. После разрушения ХЯ противосудорожное влияние структур этой системы ослабевало, что и находит свое отражение в уменьшении волнообразности нарастания тяжести судорог как процесса, обусловленного контрвзаимотношением про- и противоэпилептических систем мозга при эпилептогенезе.

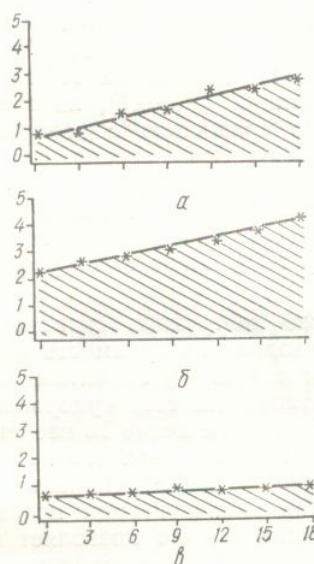
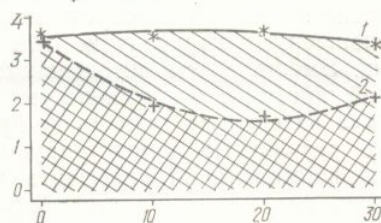


Рис. 1. Динамика формирования коразолового киндлинга у интактных животных (а), в условиях фармакологического разрушения хвостатого ядра (б) и гиппокампа (в). По оси абсцисс — число введений коразола; по оси ординат — выраженность судорожных реакций, баллы.

Рис. 2. Влияние серии электрических стимуляций (ЭС) хвостатого ядра (ХЯ) на тяжесть судорожных реакций при коразоловом киндлинге:

1 — линия регрессии, отражающая расчетные значения тяжести судорожных реакций у контрольных животных, 2 — то же у животных с ЭС ХЯ. По оси абсцисс — число ЭС ХЯ; по оси ординат — выраженность судорожных реакций, баллы.



После 18 введений конвульсанта тяжесть судорог у животных с разрушенными ХЯ составляла ($4,15 \pm 0,12$) балла, что было достоверно больше ($P < 0,001$), чем у крыс контрольной группы ($2,77 \pm 0,17$ балла). На этой стадии генерализованные тонико-клонические судороги наблюдались у 85,7 % животных с деструкцией неостриатума, что существенно превышает значение этого показателя у животных контрольной группы ($P = 0,025$ по точному критерию Фишера для четырехпольной таблицы), где они отмечались только у 25,0 % крыс. При исследовании продолжительности существования состояния повышенной судорожной готовности после завершения формирования киндлинга выявлено, что тяжесть судорожных реакций через 1 и 2 мес после последней инъекции коразола у животных с разрушенными ХЯ составляла ($4,60 \pm 0,25$) балла и оставалась достоверно больше, чем в контрольной группе ($3,60 \pm 0,25$; $P < 0,05$ и $3,40 \pm 0,25$; $P < 0,01$ соответственно).

Ранее отмечено, что и электролитическое разрушение ХЯ облегчает развитие коразолового киндлинга [5]. Однако следует указать, что при этом кроме нейронов неостриатума повреждаются также и волокна, представляющие собой проходящую через ХЯ восходящую часть тормозной «каудатной петли» [7, 8], а также волокна дорсального тегментального пути, которые опосредуют проведение ингибирующей эпилептогенез импульсации от стволовых структур, контролирующей

парадоксальный сон [2, 6]. Использование в качестве альтертирующего агента каиновой кислоты, оставляющей интактными находящиеся в зоне ее введения волокна указанных систем, позволяет сделать заключение, что отмеченное при этом усиление тяжести судорог связано с угнетением подавляющего влияния нейронов ХЯ на гиппокампы.

Опыты с фармакологическим разрушением ХЯ показали, что при коразоловом киндлинге исходная возбудимость мозга не оказывает существенного влияния на саму динамику его эпилептизации. Данные факты позволяют считать, что механизмы, определяющие общую возбудимость мозга, и таковые при его эпилептизации, не идентичны. Это послужило основанием для проведения опытов с повреждением гиппокампа, который, как известно, играет критическую роль в эпилептизации мозга при коразоловом киндлинге [4, 5]. Разрушение ГИПП не влияло на тяжесть первых судорожных реакций ($P > 0,1$), но значительно — в $(10,1 \pm 8,7)$ раз — уменьшало по сравнению с контролем интенсивность развития конвульсий ($P < 0,001$). При систематическом введении коразола клонические судороги тяжестью более 2 баллов нерегулярно отмечались только у 1 из 12 животных этой группы, после 18 инъекций конвульсанта ни у одного из них не наблюдались генерализованные тонико-клонические судороги, у 50 % животных судорожных реакций не было.

Таким образом, при фармакологической деструкции гиппокампа в отличие от опытов с повреждением ХЯ исходная возбудимость мозга по отношению к коразолу не отличалась от таковой у интактных животных. Вместе с тем интенсивность нарастания тяжести судорожных реакций при этом значительно уменьшалась, и даже после 18 введений коразола их средняя тяжесть не превышала 1 балла (рис. 1, в). Полученные результаты демонстрируют возможность дифференциации на стадии формирования киндлинга механизмов эпилептизации мозга и структур, регулирующих его общую возбудимость, что позволяет наметить новый подход к пониманию сущности термина «судорожная готовность». В контексте изложенных результатов содержательная сторона понятия «судорожная готовность» должна увязываться с функциональными характеристиками формирующейся при киндлинге гиперактивной эпилептической системы.

В следующей серии экспериментов исследовали влияние на поведенческие и электрографические проявления коразолового киндлинга электрической стимуляции ХЯ. В этих условиях отмечено значительное ослабление тяжести судорожных реакций, которая через 10 сеансов ЭС уменьшалась ($P < 0,01$) по сравнению с контролем в $(1,8 \pm 0,5)$ раза — до $(1,99 \pm 0,47)$ баллов, а после 20 и 30 сеансов — до $(1,57 \pm 0,72)$ и $(2,10 \pm 1,06)$ баллов ($P < 0,01$), что в $(2,3 \pm 1,1)$ и $(1,6 \pm 0,9)$ раза соответственно меньше, чем в контрольной группе (рис. 2). Под влиянием стимуляций ХЯ отмечалось также и уменьшение числа животных с генерализованными тонико-клоническими судорогами. Перед началом серии ЭС припадки были у 10 из 20 животных опытной и у 11 из 19 животных контрольной группы ($P > 0,1$). После 10 и 20 сеансов каудатной стимуляции тонико-клонические судороги наблюдались уже только у 2 животных опытной группы, тогда как в контрольной — у 9 и 11 животных соответственно из 18 ($P < 0,025$ по точному критерию Фишера для четырехпольной таблицы).

Электростимуляции ХЯ угнетали не только судорожные поведенческие реакции, но и эпилептическую активность (ЭпА). В интериктальный период в гиппокампе наблюдались высокоамплитудные (до 800—900 мкВ) эпилептические разряды, в неокортексе при этом ЭпА не регистрировалась, а поведенческих судорожных реакций вообще не было. При раздражении ХЯ на таком фоне отмечалось подавление пиковых потенциалов в гиппокампе (рис. 3, а), что согласуется с данными некоторых авторов [13]. После введения тестирующей дозы коразола на фоне сформированного киндлинга в неокортексе появлялись эпи-

лептические разряды гиппокампальных нейронов. Нанесение на (рис. 3, б), что в неокортексе и пиковых потенциалов $< 0,05$) и на (3 пек (до 445,01 м



Рис. 3. Влияние эпилептического периода (введения конвульсанта) на электрограммы: 1 — неокортекс, 2 — гиппокамп.

ХЯ рассинхронизировались, не сохранялись и $(48,32 \pm 11,47)$ мВ, но по сравнению с контролем снижались на $\pm 94,57$ мкВ амплитуды разрядов ($P > 0,1$).

Описанные результаты свидетельствуют о том, что при коразоловом киндлинге (патологическом состоянии неокортекса) в гиппокампе наблюдались высокоамплитудные эпилептические разряды, а в неокортексе — нет. Это свидетельствует о том, что при коразоловом киндлинге в гиппокампе развивалась эпилептическая активность, а в неокортексе — нет.

R. F. Makulkin, S.

INFLUENCE OF THE CAUDATE NUCLEI ON THE DEVELOPMENT OF THE CORAZOL-INDUCED EPILEPTIC ACTIVITY

Chronic experimental stimulation of the caudate nuclei leads to the development of the epileptic activity in the hippocampus.

Физиол. журн., 1990, т. 36 № 1

лептические разряды амплитудой 270—690 мкВ, синхронизированные с гиппокампальными пиковыми потенциалами амплитудой 410—860 мкВ. Нанесение на этом фоне ЭС ХЯ вызывало ингибирование ЭпА (рис. 3, б), что проявлялось в рассинхронизации пиковых потенциалов в неокортексе и гиппокампе, уменьшении на $(69,6 \pm 19,4) \%$ амплитуды пиковых потенциалов в неокортексе (до $146,24 \text{ мкВ} \pm 93,27 \text{ мкВ}$, $P < 0,05$) и на $(30,0 \pm 10,0) \%$ амплитуды пиковых разрядов в гиппокампе (до $445,01 \text{ мкВ} \pm 63,73 \text{ мкВ}$, $P < 0,05$). После окончания стимуляции

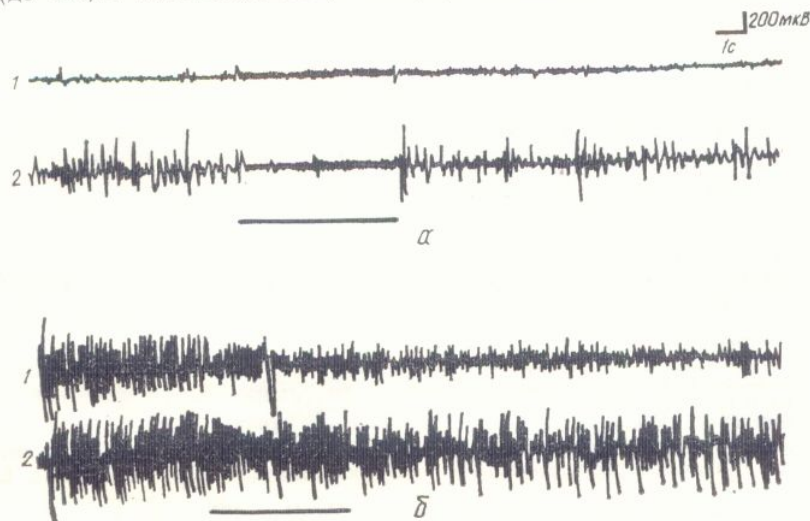


Рис. 3. Влияние электростимуляции (ЭС) ХЯ на эпилептические разряды в интериктальный период (а) и на эпилептический комплекс (5 мин после тестирующего введения коразолового киндлинга) при коразоловом киндлинге (б): 1 — неокортекс, 2 — гиппокамп. Линия под ЭЭГ — отметка нанесения ЭС (100 Гц; 0,5 мс; 20 мкА).

ХЯ рассинхронизация пиковых потенциалов в неокортексе и гиппокампе сохранялась: $(13,44 \pm 7,22)$ эпилептических разряда за 30 с, $P < 0,01$ и $(48,32 \pm 11,47)$ эпилептических разряда за 30 с, $P < 0,05$ соответственно по сравнению с таковыми фона до ЭС ХЯ. Эти изменения сопровождались снижением амплитуды судорожных потенциалов до $(200,03 \pm 94,57) \text{ мкВ}$ ($P < 0,05$) в неокортексе; в гиппокампе уменьшение амплитуды разрядов было выражено меньше — $(511,98 \pm 72,31) \text{ мкВ}$ ($P > 0,1$).

Описанные факты являются электрографическим показателем того, что при коразоловом киндлинге: 1) даже на стадии сформированного патологического процесса эпилептический комплекс (гиппокамп — неокортекс) возникает только под влиянием тестирующих доз коразола; 2) ЭпА в гиппокампе обладает значительно большей резистентностью, чем в неокортексе, к противосудорожным влияниям ЭС ХЯ, что свидетельствует о наличии гиперактивной детерминантной структуры в гиппокампе. Этот вывод подкрепляется также и нашими результатами изучения влияния фармакологического разрушения ГИПП на формирование коразолового киндлинга.

R. F. Makulkin, S. A. Novitsky

INFLUENCE OF DESTRUCTION AND ACTIVATION OF THE CAUDATE NUCLEI ON SEIZURE EFFECTS OF THE CORAZOL KINDLING

Chronic experiments on the rats have shown that the pharmacological destruction of caudate nuclei significantly elevates the general brain excitation and induces rapid development of the corazol kindling. The hippocampal destruction exerts an opposite effect.

Regression analysis of this processes has shown that mechanism of the general brain excitation and those of epileptogenesis are different on the stage of the developing kindling. Caudate nucleus activation induces powerful inhibition of kindling behavioral convulsive reactions and its electrographic epileptic activity. These data suggest that the caudate nucleus is a significant structure of the antiepileptic brain system and confirm G. N. Kryzhanovskiy's concept about the system-antisystem interrelationship in case of neuropathologic syndromes as a result of the system hyperactivity.

N. I. Pirogov Medical Institute, Ministry of Public Health
of the Ukrainian SSR, Odessa

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях.— М.: Медицина, 1969.— С. 9—16.
2. Кратин Ю. Г., Сотниченко Т. С. Неспецифические системы мозга.— Л.: Наука, 1987.— 160 с.
3. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы.— М.: Медицина, 1980.— 360 с.
4. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Макулькин Р. Ф., Годлевский Л. С. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1985.— № 5.— С. 527—532.
5. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Макулькин Р. Ф. и др. Влияние разрушения гиппокампа и хвостатого ядра на развитие эпилептической активности при коразоловом киндлинге // Там же.— № 10.— С. 407—410.
6. Оленев С. Н. Конструкция мозга.— Л.: Медицина, 1987.— С. 89—90.
7. Мухина Ю. К., Андрианов О. С., Мухин Е. И. К вопросу о каудато-кортикальных связях // Таламо-стрио-кортикальные взаимоотношения.— М.— 1981.— вып. 10.— С. 61—64.
8. Ракич Л. Регуляторные системы поведения.— М.: Мир, 1984.— 136 с.
9. Сепетлаев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1968.— 419 с.
10. Фифкова Е., Маршал Дж. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы // Буреш Я., Петрань М., Захар М. Электрофизиологические методы исследования.— М.: Изд-во иностр. лит., 1962.— С. 405.
11. 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.
12. Ben-Ari Y., Tremblay E., Ottersen O. P., Meldrum B. S. The role of epileptic activity in hippocampal and «remote» cerebral lesions induced by kainic acid // Brain Res.— 1980. 191, N 1.— P. 79—97.
13. La Grutta V., Sabatino M., Ferraro G. et al. Hippocampal seizures and striatal regulation: a possible functional pathway // Neurosci. Lett.— 1986.— 72, N 3.— P. 277—282.
14. McGeer E. C., Onley J. W., McGeer P. L. Kainic Acid as a Tool in Neurobiology.— New York: Raven press, 1978.— 271 p.

Одес. мед. ин-т им. Н. И. Пирогова
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 15.12.88

УДК 612.822.3

Г. А. Хасабов, Т. П. Тананакина, Г. П. Панасюк

Одиночные слуховые вызванные ответы височной и ассоциативной областей коры головного мозга бодрствующих кошек

Вызванные ответы (ВО) кортикальных структур на сенсорный стимул как интегративные биоэлектрические проявления деятельности разнообразных воспринимающих механизмов могут с достаточной полнотой отражать эту деятельность лишь в условиях хронического эксперимента, которые исключают отрицательное действие таких факторов, как

наркоз, паралич и т. п. При этом претация ВО к она основана п периментах, в к зитивно-негатив некоторых особ ных, остается н вания этого в в эксперимента. человека.

Выявление ностями, обусло леваются в боли ления постстиму ненный ВО явля наиболее вероя пределах эпохи. В качестве посл ВО, который не реакции [12, 1 усреднения один

Учитывая п ние основных х возникающих в ной) областей в свободного пове

Методика

Исследование про височную (g. ectos и лобную (g. roge

Электроды и 0,25 мм, изолиров униполярно. Индиф несимметрично в о ной луженой пров тодного осциллогра использовали щелч

Регистрировал ластей одного полу ными интервалами течение трех посл

Для выделения перпозиции. Затем ции пикового врем тификации и измер компонента рассчит его относительную компонента к числу

Результаты

ВО на звуковой латентным пери и тех же преде 6,0—30,0 мс, дл вотных ВО име следовательно