

15. Ostrowska Z., Buntner B., Zwirska-Korczala K. et al. Wplyw warunków długiego i krótkiego dnia na rytm dobowy testosteronu u szczurów // Ann. Acad. med. silles.— 1990.— 21.— P. 17—23.
16. Paxinos G. The septum: neural systems involved in eating, drinking, irritability, muricide, copulation and activity in rats // J. Comp. and Physiol. Psychol.— 1975.— 89, N 10.— P. 1154—1168.
17. Pévet P., Buijs R. M., Masson-Pévet M. Effect of pinealectomy and a constant high level of circulating melatonin or of 5-methoxytryptamine on the vasopressinergic innervation in the brain of the European hamster (*Cricetus cricetus*, L) // J. Neural Transmiss.— 1987.— 70, N 3—4.— P. 287—294.
18. Pévet P., Masson-Pévet M., Hermes M. L. H. J. et al. How the pineal times the different seasonal functions // 31 Int. Congr. Physiol. Sci., Helsinki, 9—14 July, 1989: Abstr.— Oulu, 1989.— P. 466.
19. Sherwood N., Timiras P. A stereotaxic atlas of the developing rat brain.— Los Angeles, London: University of California press Berkeley, 1970.— 204 p.
20. Srinivasan V. The pineal gland: Its physiological and pharmacological role // Indian. J. Physiol. and Pharmacol.— 1989.— 33, N 4.— P. 263—272.
21. Staiger J. F., Nürnberger F. Pattern of afferents to the lateral septum in the guinea pig // Cell. and Tissue Res.— 1989.— 257, N 3.— P. 471—490.
22. Vaněček J., Illnerová H. Effect of short and long photoperiods on pineal N-acetyltransferase rhythm and on growth of testes and brown adipose tissue in developing rats // Neuroendocrinology.— 1985.— 41, N 3.— P. 186—191.
23. Vivien-Roels B. Role of the pineal gland in the environmental control of seasonal reproduction in vertebrates // Gen. and Comp. Endocrinol.— 1989.— 74, N 2.— P. 239.

Чернів. мед. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 15.07.92

УДК 616.831—009.24:616.831—001.34

О. А. Шандра, Г. О. Волохова, Л. С. Годлевський

Вплив ушкодження каїновою кислотою лімбічних структур і стріатума на судорожні реакції тварин, що перенесли черепно-мозкову травму

В работе показано, что повреждение вентрального гиппокампа, энторинальной коры, миндалины и ретикулярной части черной субстанции, производимое до черепно-мозговой травмы, снижает выраженность поведенческих и электрографических судорожных реакций, индуцируемых внутрижелудочковым введением каиновой кислоты. Вероятно, что в условиях черепно-мозговой травмы происходит повышение возбудимости лимбических структур, возможно, посредством активации возбуждающих входов к этим образованиям. Делается, также, вывод о важной противосудорожной роли хвостатого ядра в условиях активации возбуждающих механизмов мозга в посттравматический период.

Вступ

Показано, що черепно-мозкова травма (ЧМТ) призводить до збільшення чутливості щурів до епілептогенної дії агоніста рецепторів збудливих амінокислот — каїнової кислоти (КК) і не спричинює змін чутливості до пікротоксину, що впливає на ГАМК-іонофорний комплекс [4]. Нейрофізіологічні механізми такої підвищеної чутливості до епілептогену залишаються невиявленими. У зв'язку з цим, представляє інтерес дослідження ролі окремих утворень мозку, що входять до складу структури епілептичної і антиепілептичної систем, у механізмах розвитку каїнат-індукованої епілептичної активності (ЕпА) у щурів з ЧМТ. З цієї мети ми досліджували вплив деструкції вентрального гіпокампа,

енторинальної кори, мигдалика, що мають важливе значення у формуванні епілептичної системи [2, 3], а також хвостатого ядра і ретикулярної частини чорної субстанції (РЧС), ще беруть участь у придушенні ЕпА [10, 15], на судорожну активність, індуковану КК у тварин, які перенесли ЧМТ.

Методика

Досліди виконані на 210 щурах-самцях лінії Вістар масою 180—210 г. Ушкодження структур мозку здійснювали шляхом білатеральної мікроін'єкції 1 мкг КК («Sigma», США), розчиненої в 1,5 мкл фосфатного буфера (рН 7,4). В умовах нембуталового наркозу (35 мг/кг, внутрішньоочередово) за координатами атласу [16] КК вводили в такі утворення мозку: вентральний гіпокамп (АР — 4,8, І — 5,0, Н — 7,8), енторинальну кору (АР — 6,3, І — 5,0, Н — 9,0), мигдалик (АР — 2,8, І — 3,0, Н — 9,0), хвостате ядро (АР — 0,8, І — 3,5, Н — 4,7), РЧС (АР — 4,8, І — 3,0, Н — 8,0). Тваринам контрольної групи в аналогічних умовах вводили 1,5 мкл 0,9 %-ого розчину NaCl. Через 30 діб після введення КК тваринам наносили ЧМТ. Для цього, під ефірним рауш-наркозом голову тварини прижимали пальцями до поролонової прокладки і з висоти 65 см по жолобу, який направляє, опускали вантаж масою 50 г перпендикулярно до тім'яно-потиличної області. Частина вантажу, що виступала, була виготовлена у вигляді циліндру ударною площею 10 см² [6]. Через 40—60 хв після нанесення ЧМТ вводили під ефірним рауш-наркозом КК (0,01 мкг КК, розчиненого у фосфатному буфері, рН якого становила 7,4) у боковий шлуночок мозку (АР — 0,8, І — 1,5, Н — 3,5) з метою провокації ЕпА.

Для реєстрації електричної активності імплантували ніхромовий електрод (0,15 мм) у вентральний гіпокамп, енторинальну кору, мигдалик, хвостате ядро, РЧС, верхній горбик чотиригорбикового тіла, сенсомоторну кору. Індиферентний електрод закріплювали у носових кістках. Реєстрацію електричної активності здійснювали на 8-канальному електроенцефалографі EEG-8-S (Угорщина). Рухові реакції у тварин спостерігали в індивідуальних скляних камерах розміром 40×50×50 см. Всі внутрішньомозкові введення препаратів здійснювали за допомогою мікрошприця SGE (Австралія), швидкість введення складала 0,5 мкл/хв. Інтенсивність судорожних реакцій оцінювали за 5-бальною шкалою [3]. Визначення вірогідності місця знаходження електродів та розміру ушкодження структур здійснювали гістологічно. Результати обробляли статистично з застосуванням варіаційних і непараметричних методів [1].

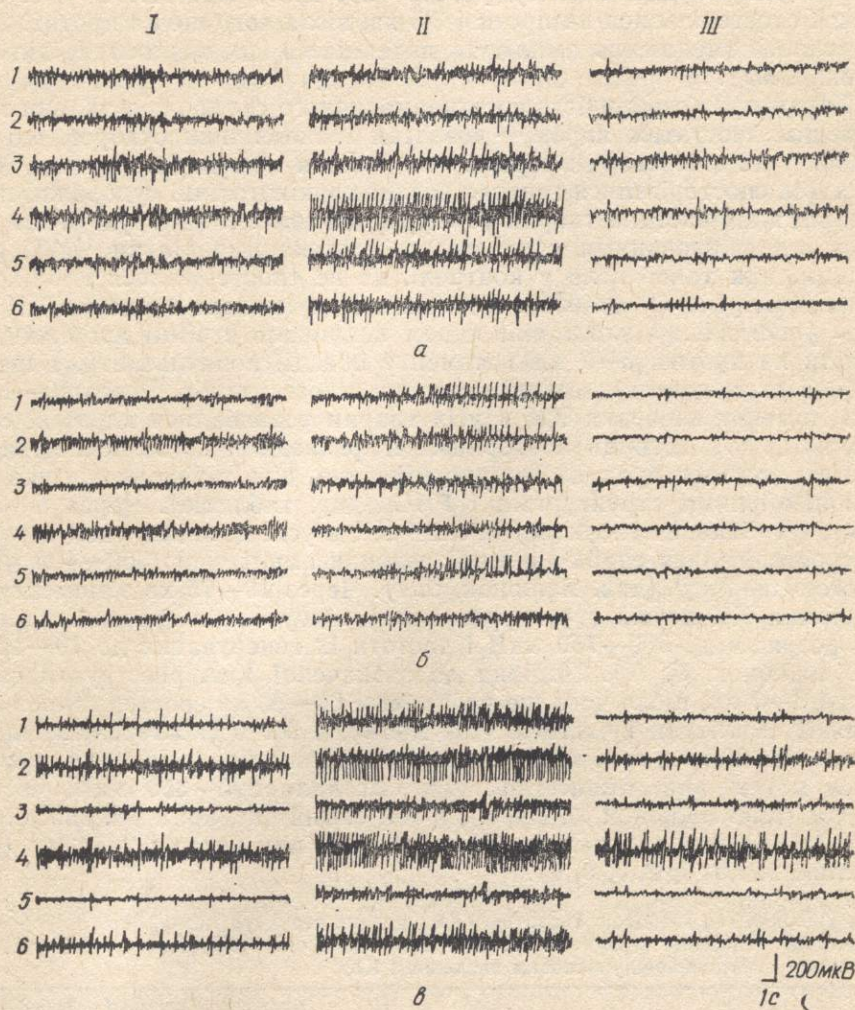
Результати та їх обговорення

Рухова активність щурів контрольної групи після внутрішньошлуночкового введення КК характеризувалася періодами акінезії тривалістю від 30 с до 2,5 хв, що спостерігалися 1—2 рази за 2—3 хв. Після введення епілептогену в усіх тварин виникали клонічні судороги м'язів тулуба, і в 55—70 % щурів розвивалися епілептичні приступи, які полягали у паданні на бік, депресії і вегетативних розладах (таблиця).

Через 7—10 хв від моменту ін'єкції КК у тварин контрольної групи в корі та підкоркових структурах мозку реєструвалися спайки і гострі хвилі, амплітуда яких складала від 180 до 250 мкВ, а частота 8—9 с⁻¹ (малюнок, а, I). На протязі наступних 15 хв відбувалося зростання амплітуди розрядів, яка в зоні енторинальної кори складала 400—500 мкВ при частоті 9—10 с⁻¹ (див. малюнок, а, II, 4). В інших утвореннях мозку реєструвалися потенціали амплітудою 850 мкВ і частотою 5—8 с⁻¹. Подібна до зазначеної ЕпА реєструвалася ще на протязі 4—5 хв, після чого ще на протязі 45 хв відбувалось зниження амплітуди і частоти розрядів і їх повне зникнення (див. малюнок, а, III).

У щурів з ушкодженням мигдаликом через 5—7 хв після внутрішньошлуночкової ін'єкції КК спостерігалися локомоторні акти, які вини-

кали періодично і тривали 2,5—5 хв. Потім через 10—12 хв після застосування епілептогену у тварин спостерігалися клонічні судороги м'язів тулуба і кінцівок. Інтенсивність судорожних реакцій була на 71 % меншою у порівнянні з інтенсивністю судорог у тварин контрольної гру-



Вплив ушкодження каїновою кислотою (КК) лімбічних структур і структур стріатума мозку щурів, здійснене до нанесення черепно-мозкової травми, на епілептичну активність мозку, індуковану КК: *a* — у щурів контрольної групи через 5 (I), 20 (II), 30 (III) хвилин після введення конвульсанту у шлуночок мозку (відведення від 1 — лівого, 2 — правого вентрального гіпокампа, 3 — верхнього горбика чотиригорбикового тіла, 4 — енторинальної кори, 5 — ретикулярної частини чорної субстанції, 6 — хвостового ядра); *б* — у щурів з попередньо ушкодженим мигдаликом через 7 (I), 12 (II), 40 (III) хвилин після введення конвульсанту у шлуночок мозку (відведення від 1 — лівого і 2 — правого вентрального гіпокампу, 3 — хвостатого ядра, 4 — верхнього горбика чотиригорбикового тіла, 5 — енторинальної кори, 6 — ретикулярної частини чорної субстанції); *в* — у щурів з попередньо ушкодженим хвостатим ядром, через 5 (I), 15 (II), 80 (III) хвилин після введення конвульсанту у шлуночок мозку (відведення від 1 — сенсомоторної кори, 2 — мигдалика, 3 — верхнього горбика чотиригорбикового тіла, 4 — правого вентрального гіпокампа, 5 — ретикулярної частини чорної субстанції, 6 — енторинальної кори).

пи ($P < 0,001$; див. таблицю). Через 5—7 хв після ін'єкції КК тваринам з ушкодженим мигдаликом в зоні вентрального гіпокампа спостерігалися спайк-хвильові розряди амплітудою 130—140 мкВ, частотою 1—2 с⁻¹ (див. малюнок, *б*, 1, 2). Через 9—11 хв після моменту введення рееструвалися спайк-хвильові комплекси в зоні вентрального гіпокампа і енторинальної кори, амплітуда розрядів яких складала 160—180 мкВ,

частота генерування — 2—4 с⁻¹ (див. малюнок, б, II, 1, 2, 5). На протязі наступних 5—10 хв спостерігалось зростання амплітуди потенціалів до 200—210 мкВ при частоті їх виникнення 3—5 с⁻¹. В 3 з 10 спостережень в утвореннях енторинальної кори і вентрального гіпокампа реєструвалися розряди амплітудою 240—250 мкВ, частотою 3—6 с. Стійка ЕпА спостерігалися на протязі 3,5 хв, після чого ще на протязі 20 хв відбувалося зменшення амплітуди потенціалів і їх зникнення (див. малюнок, б, III).

Характерна особливість посттравматичного синдрому у тварин з ушкодженням хвостатим ядром — розвиток міоклонічних судорог, що відбувався у 12 з 19 тварин через 2—10 с після моменту нанесення ЧМТ. У 7 щурів спостерігалися генералізовані клонікотонічні судорожні приступи, від яких частина тварин (3 щура) загинула. В цій групі число тварин з генералізованими судорогами, викликаними тільки ЧМТ, було більшим, ніж таке число у контролі, де не спостерігалось клонікотонічних приступів ($P < 0,025$). Внутрішньошлуночкове введення КК щурам з ушкодженням хвостатим ядром викликало стрімкі пробіжки, а ще через 5—7 хв виникали клонічні судороги всього тулуба. Через 10—15 хв після моменту введення КК в усіх тварин розвивалися клонічні судороги, які у 6 з 16 були повторними і призводили до загибелі тварин. Тяжкість судорог була достовірно більшою, ніж у тварин з ушкодженнями лімбічними структурами і РЧС (див. таблицю). Через 5—7 хв після внутрішньошлуночкової ін'єкції КК в усіх досліджуваних структурах спостерігалися спайк-хвильові розряди амплітудою 300—400 мкВ і частотою 6—7 с⁻¹ (див. малюнок, б, I). Через 10—15 хв з моменту застосування КК в усіх структурах мозку відбувалося зростання амплітуди розрядів до 500—750 мкВ і частоти їх генерування до 10—12 с⁻¹ (див. малюнок, б, II). Подібна до зазначеної ЕпА реєструвалася на протязі 5—7 хв, після чого ще на протязі 60—80 хв спостерігалось зниження її амплітуди і частоти. При цьому, в 5 з 9 спостережень ще на протязі 15—20 хв в зоні вентрального гіпокампа продовжували реєструватися потенціали, амплітуда яких складала 290—350 мкВ, частота 3—4 с⁻¹ (див. малюнок, б, III, 4), в той самий час, коли в інших структурах їх амплітуда складала 200—240 мкВ при частоті 2—3 с⁻¹ (див. малюнок, б, III, 1, 2, 3, 5, 6).

Вплив ушкодження кайновою кислотою (КК) деяких структур мозку, яке здійснене до нанесення черепно-мозкової травми, на прояв судорожної активності, індукованої внутрішньошлуночковим введенням КК

Досліджувана структура, схема експерименту	Число тварин	Показник судорожної активності	
		латентний період судорог, с	інтенсивність судорог, бал
Мигдалики:			
введення КК (дослід)	26	21,3±2,4*	1,1±0,3*
введення NaCl (контроль)	17	9,1±2,9	3,8±0,1
Енторинальна кора:			
введення КК	29	26,2±3,7**	1,1±0,3*
введення NaCl	14	12,5±1,9	3,7±1,1
Вентральний гіпокамп:			
введення КК	25	23,3±2,7	1,6±0,3*
введення NaCl	14	21,2±2,3	3,7±0,1
Ретикулярна частина чорної субстанції:			
введення КК	25	15,6±2,7	2,0±0,3*
введення NaCl	18	11,1±2,2	3,6±0,1
Хвостате ядро:			
введення КК	19	12,0±2,4	4,5±0,3*
введення NaCl	14	14,2±2,7	3,9±0,1

Примітки: * $P < 0,001$ (критерій t Стьюдента), ** $P < 0,025$ (точний критерій Фішера). Порівняння провадилося між дослідною та відповідною контрольною групами.

У тварин з ушкодженою РЧС після введення КК спостерігалися нерухомість тривалістю від 1,5 до 3 хв та подальше її відновлення. Через 12—15 хв після моменту застосування КК у щурів виникали судорожні здригання і клонуси м'язів тулуба і кінцівок. Інтенсивність судорожних проявів була на 45 % нижчою за аналогічний показник у тварин контрольної групи ($P < 0,001$; див. таблицю). Введення КК щурам, яким ЧМТ наносили після попереднього пошкодження вентрального гіпокампа, супроводжувалося нерухомістю тварин на протязі 3—6 хв. У 8 тварин із 25 в цей період спостерігалися екзофтальм, збільшення тону хвоста, у інших — загальмованість, відсутність реакції на зовнішні подразники. Через 10—15 хв після моменту застосування КК у цих тварин виникали судорожні здригання м'язів тулуба і кінцівок. Інтенсивність судорожних реакцій була на 57 % меншою за аналогічний показник у тварин контрольної групи ($P < 0,001$; див. таблицю).

У тварин з ушкодженою енторинальною корою застосування КК після ЧМТ призводило через 3—5 хв до виникнення у 18 з 29 щурів безперервних локомоторних актів, обнюхувань, підведень на задні лапи, які тривали до 7—10 хв. У інших тварин цієї групи безперервні локомоторні акти були відсутні, інтенсивне обнюхування стінок камери чергувалося з підведенням на задні лапи. Ще через 5—7 хв виникали міоклонічні судороги кінцівок і тулуба. Інтенсивність судорожних проявів була на 70 % меншою за таку у тварин контрольної групи ($P < 0,001$; див. таблицю).

Таким чином, наведені результати показують, що зниження судорожної чутливості досягалося ізолюванням ушкодженням вентрального гіпокампа, енторинальної кори, мигдалика, а також РЧС. Пошкодження кожної з зазначених структур знижує прояв поведінкових і електрографічних судорожних реакцій, що індукуються внутрішньошлунковим введенням КК після ЧМТ. Треба думати, що за умов ЧМТ відбувається підвищення збудливості кожної з зазначених структур мозку, можливо, через активацію збудливих входів до цих утворень. Слід відзначити, що усі структури, ушкодження яких супроводжувалося зниженням ЕпА, індукованої КК у посттравматичний період, грають патогенетичну роль у виникненні і розвитку судорожного синдрому, викликаного активацією системи збуджуючих амінокислот [9, 13, 14]. Природно думати, що для розвитку епілептиформних реакцій, індукованих КК, необхідна реверберація епілептогенного збудження в полісинаптичних шляхах, яка здійснюється за участю лімбічних структур.

Дослідження показали, що ЧМТ у тварин, з ушкодженням хвостатим ядром супроводжувалася розвитком генералізованих судорожних реакцій відразу після травми і виникненням електроенцефалографічних змін. Ці результати узгоджуються з даними, які показують гальмування електростимуляційного кіндлінгового післярозряду у щурів в лімбічних структурах під впливом внутрішньостріатумного введення NMDA [10]. Раніш було показано [5], що руйнування хвостатого ядра у щурів призводить до більш швидкого формування ЕпА в умовах моделі коразолового кіндлінгу, а електроподразнення хвостатого ядра гальмує ЕпА. Одержані нами результати свідчать про важливу протиепілептичну роль хвостатого ядра в умовах активації збудливих механізмів мозку в посттравматичний період.

Таким чином, ушкодження структур, які в умовах епілептизації мозку забезпечують функціональну активність елементів епілептичної і антиепілептичної систем, призводить до зміни чутливості мозку до епілептогенної дії КК у тварин, які перенесли ЧМТ. Оскільки ушкодження структур мозку здійснювалося за допомогою КК, яка викликає дегенеративні зміни нейрональних елементів і не впливає на нейрональні волокна [8], треба думати, що відзначені ефекти є специфічними для відповідних утворень мозку, а сам феномен викликаного ЧМТ збільшення чутливості до епілептогенної дії КК обумовлений системними механізмами взаємодії структур.

THE INFLUENCE OF LIMBIC STRUCTURES AND STRIATUM
LESION BY KAINIC ACID ON SEIZURE REACTIONS
OF POSTTRAUMATIC ANIMALS

It has been established that hippocampus, entorhinal cortex, amygdala and substantia nigra (pars reticulata) lesions before head injury lead to a decrease of kainic acid-induced behavioral and electrographic seizure expressions. It can be concluded that after head injury the activation of limbic structures excitability due to excitation of «inputs» to these formations takes place. The obtained data indicate the significant role of nucleus caudatus in activation of posttraumatic brain excitatory mechanisms.

М. І. Пирогов Medical Institute,
Academy of Sciences of Ukraine, Odessa

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.— Л.: Медицина, 1973.— 142 с.
2. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейропатологических синдромов.— М.: Медицина, 1980.— 360 с.
3. Крыжановский Г. Н., Макулькин Р. Ф., Шандра А. А., Годлевский Л. С. Гиппокамп как детерминантная структура, генерируемая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге // Бюл. эксперим. биологии.— 99, № 3.— С. 527—532.
4. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Мазарати А. М., Волохова Г. А. Роль лимбических структур в механизмах посттравматической эпилепсии // Там же.— 112, № 3.— С. 241—245.
5. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Годлевский Л. С. и др. Влияние разрушения гиппокампа и хвостатых ядер на развитие эпилептической активности при коразоловом киндлинге // Там же.— 1985.— 100, № 10.— С. 407—409.
6. Лукьянов Т. Т. Устройство для нанесения черепно-мозговой травмы // Рационализаторские предложения и изобретения в медицине.— К.: Наук. думка, 1974.— С. 89—91.
7. Раевский К. С., Георгиев В. П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты.— М.: Медицина, 1986.— 239 с.
8. Ноздрачев А. Г., Поляков Е. Л., Гнетов А. В. Исследования функций головного мозга.— Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1987.— 160 с.
9. Bonhaus D. M., McNamara J. O. Anti convulsant action of intranigral γ -inil — GABA, role of noradrenergic neurotransmission // Brain Res.— 1988.— 438, N 3.— P. 391—394.
10. Cavalheiro E. A., Turski L. Introstrial N-methyl D-aspartate prevents amygdala kindled seizure in rats // Brain Res.— 1986.— 77, N 1.— P. 173—176.
11. De Sarro G., Meldrum B. S. Reavill C Anticonvulsant action of 2-amino — phosphonohepatonic acid in the substantia nigra // Eur. J. Pharmacol.— 1984.— 106, N-1.— P. 175—179.
12. De Sarro G., Meldrum B. S. Anticonvulsant action of a kainate antagonist j-d — glutamylaminomethylsulphonic acid injected focally into the substantia nigra and entopeduncular nucleus // Eur. J. Pharmacol.— 1986.— 32, N 2—3.— P. 229—236.
13. Garant D. S., Gala K. Substantia nigra, medited anticonvulsant action: role of nigral output pathways // Exp. Neurol.— 1987.— 97, N 1.— P. 143—160.
14. Gale K. Role of the substantia nigra in GABA — mediated anticonvulsant actions // Advanced in Neurogy / Ed. by Delgado-Escueta A. V., Ward A. A., Woodbury D. M., Porter R. J. / — New York: Raven press, 1986.— 44.— P. 343—364.
15. Meldrum B. S. Cetrol of basal input of limbic seizure // Neurosci. Lett.— 1989.— 36, Suppl.— P. 14.
16. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain Stereotaxis Coordinates.— New York: Acad. press, 1982.— 255 p.

Одес. мед. ін-т ім. М. І. Пирогова
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 12.06.92