

УДК 615.213.015.2

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ПИЛОКАРПИН-ВЫЗВАННОГО ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА

**Вастьянов Р.С., Копьёва Н.В.**

*Одесский государственный медицинский университет*

**Ключевые слова:** ацетилхолин, пилокарпин, эпилептический статус, хроническая судорожная активность, спонтанные судороги, системный подход, патофизиологические механизмы

### **Актуальность темы**

Одной из причин недостаточной эффективности лечения больных эпилепсией является недостаточная изученность патогенеза эпилептического синдрома. Исследование механизмов развития эпилептической активности (ЭпА) в мозге преследует основные цели: изучение механизмов развития эпилепсии и избыточного распространения ЭпА в мозге, а также экспериментальную разработку и клиническое тестирование новых методов комплексного лечения хронической ЭпА [1, 2]. Для успешного решения этих задач необходимы адекватные модели ЭпА, соответствующие основным клиническим формам заболевания и, в особенности, хроническому её течению.

В последние годы основное наше внимание уделялось исследованию патофизиологических механизмов пилокарпиновой (ПЛ) модели эпилепсии, в особенности её ранней/острой стадии [3, 4]. Цель работы – анализ данных относительно патогенетических механизмов спонтанных судорог (СС) при ПЛ-вызванном эпилептическом статусе (ЭС).

### **1. Значение холинергических механизмов в модуляции ЭпА**

В последние годы всё большее внимание привлекают экспериментальные и лабораторно-клинические исследования взаимосвязи холинергических механизмов мозга с проявлениями различных видов активностей в ЦНС. В этой связи наш интерес привлекает участие холинергических механизмов в эпилептогенезе [5, 6], что связано с показанной кли-

нико-экспериментальной аналогией между холинергическими моделями и некоторыми нозологическими формами эпилепсии у людей [7, 8]. После введения животным агонистов мускариновых рецепторов у них развивается эпилептиформные проявления, аналогичные таковым при височной эпилепсии у людей, включая, к примеру, латентную фазу, а также самопроизвольные клонические судороги [7].

Интерес в нейробиологическом отношении вызывает функциональная роль ацетилхолина (АЦХ) в регуляции функциональной активности ЦНС. Известно, что АЦХ, его аналоги и ингибиторы ацетилхолинэстеразы оказывают просудорожные эффекты при внутримозговых микроинъекциях [9] либо при системном введении [5]. Внутриамигдаллярное [10] и внутригиппокампальное [5, 11] введение агонистов мускариновых холинергических рецепторов вызывает у крыс поведенческие и ЭЭГ-корреляты лимбических судорог [11], сопровождающихся значительными участками поражения мозга, аналогичного таковому при введениях каиновой [12] и фолиевой кислоты [10], а также, что особенно важно, при исследовании мозга пациентов, умерших от эпилепсии [13]. Эти данные позволяют предполагать, что нарушение функционирования холинергической системы в ЦНС может способствовать формированию эпилептиформной активности в лимбических структурах. С другой стороны, многочисленные данные свидетельствуют о вовлечении холинергических механизмов в регуляцию мнестических про-

цессов, а также патофизиологические механизмы болезней Альцгеймера и Гентингтона. Показано также регуляция под их влиянием настроения и в целом поведения человека [14].

Все вопросы о тесном взаимодействии холинергической системы и эпилептогенеза были окончательно сняты после того, как удалось установить три основополагающих фактора: во-первых, развитие хронической ЭпА после внутримозговых введений АЦХ, его аналогов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы [15]. Во-вторых, атропин тормозил развитие электростимуляционного киндлинга миндалины у крыс [16] и, в-третьих, повышение концентрации АЦХ в ЦСЖ пациентов после судорог [17]. Следовательно, системное и внутриамигдаллярное введение животным холиномиметиков, наряду с бикикуллин-, пентилентетразол-, пикротоксин-, и электрошоковыми моделями судорог [17, 18], а также генетическими моделями эпилепсии [18], может иметь применение в качестве различных адекватных моделей хронического эпилептогенеза и быть полезным для исследования патофизиологических механизмов височной эпилепсии [5, 11].

Одной из используемых холинергических моделей хронической ЭпА стали судороги, вызываемые агонистом М-холинорецепторов (преимущественно, подтипов  $M_1$ - $M_5$ ) пилокарпином. В исследованиях, выполненных в лаборатории Cavalheiro, показано, что системное и внутрижелудочковое введение ПЛ в больших дозах (300-400 мг/кг –  $ED_{50}$  284 мг/кг) вызывает поведенческие и электрографические судорожные проявления у крыс и мышей [5]. Проблемой этой модели является высокая летальность животных, которая составляет от 28% [6] до 85% у крыс линии Sprague-Dowley [19]. Большая часть животных погибала на протяжении 1-24 часа после введения ПЛ в течение продолжающегося ЭС.

Пилокарпин при системном введении вызывает последовательные поведенческие и электрографические изме-

нения, которые могут быть разделены на три периода [6, 7, 12, 20, 21]:

- 1) острый период ЭС, который может длиться до 24 ч;
- 2) латентный период с прогрессивной нормализацией ЭЭГ и поведения, который длится в пределах от 4 до 44 дней;
- 3) хронический период со спонтанными повторяющимися судорогами 3-5 раз в неделю (они напоминают комплексные парциальные судороги у людей).

Электрографический анализ судорожной активности, индуцированной с помощью ПЛ у крыс, показал, что первые проявления ЭпА появлялись в гиппокампе раньше, чем в миндалине и неокортексе [5, 11]. В противоположность этим данным, ЭпА у крыс после введения как ПЛ, так и сочетания лития-ПЛ, началась в вентральных отделах переднего мозга, в частности, в вентральном отделе бледного шара и/или *n. accumbens* [19]. Было показано, что энторинальная кора является структурой мозга, ответственной за инициацию ЭпА при введении ПЛ, поскольку именно её афференты в поле  $CA_1$  гиппокампа осуществляют надежный тормозный контроль легковозбудимых коллатералей Шаффера поля  $CA_3$  [22].

Таким образом, анализ приведенных данных позволяет прийти к заключению, что модель ПЛ-индуцированных судорог у крыс, представляющая собой модель парциальных судорог с последующей вторичной генерализацией, ЭС, развитием СС, является весьма адекватной для исследования патофизиологических механизмов развития и прекращения ЭпА.

Основным моментом ЭС, вызываемого ПЛ, является его связывание с рецепторами постсинаптических мембран. Источником эпилептогенеза при этом становится гипервозбудимость зубчатой извилины гиппокампа. Однако, начиная с момента, когда этот тест был предложен,

и с его помощью были проверены все известные противосудорожные средства, собственно механизм инициации судорог ПЛ остается неясным. Действительно, за развитие ЭС отвечают  $M_1$ -холинорецепторы, они же участвуют в долговременных эффектах - проявлении последующих СС. Окончательно их участие доказано опытами с нокаутом гена  $M_1$ -рецепторов на мышах, у которых не удается вызвать ПЛ-вызванный ЭС [23].

Сведения, полученные в опытах с введением нейротоксинов, уточнили последствия реорганизации специфических нейрохимических межнейронных связей гиппокампа. Септальный вход в гиппокамп является холинергическим, поэтому при введении холинотоксина 192 IgG-saporin (300 нГ) в септум было показано разрушение септогиппокампальных связей, что позволило доказать нарушение связи  $M_1$ -мускариновых рецепторов с G-белками [24].

У крыс после введения ПЛ аксональные коллатерали поля  $CA_1$  гиппокампа входят в strata pyramidale и radiatum, обеспечивая таким образом морфологический субстрат для последующего самопроизвольного и возвратного возбуждения [25]. В данных условиях многократно усиливаются проекции из субикулума в поле  $CA_1$  гиппокампа [26]. Следовательно, нельзя исключить полисинаптический механизм распространения возбуждения вследствие применения ПЛ, включающий в себя инициацию возбуждения в медиальной части энторинальной коры и его последующее распространение по аберрантным коллатералям между самой энторинальной корой, субикулумом и полем  $CA_1$  гиппокампа [22, 25, 26].

Таким образом, промежуточным выводом может явиться то, что ПЛ модель хронических судорог имеет выраженную стадийность. Начальные её стадии являются экспериментальной моделью височной эпилепсии, важнейшим патофизиологическим механизмом которой является гиперактивация гиппокампа с последующим избыточным распро-

странением эпилептиформной активности. Дополнительно к этому, ПЛ непосредственно тормозит активность ГАМК-ергической системы гиппокампа, снижая до минимума высвобождение ГАМК [27]. Это интересно, учитывая то, что в условиях блокирования активности ГАМК<sub>A</sub> системы отмечается гипервозбудимость различных участков мозга [28]. Практически во всех экспериментальных моделях височной эпилепсии гипервозбудимость срезов гиппокампа является следствием блокады ГАМК<sub>A</sub>-обусловленного торможения [28], что было подтверждено на срезах гиппокампа мозга людей на аутопсии [29].

Меньше внимания уделялось изучению хронической стадии ПЛ-вызванного ЭС, характеризующейся возникновением СС. На это обращают внимание авторы, отмечая недостаточную противосудорожную эффективность новейших противосудорожных препаратов [21, 30]. Данная стадия исследуемой модели является важной в аспекте исследования её патофизиологических механизмов, что сможет дать ответ о морфологических субстратах дальнейшего распространения ЭПА в мозге, возможности тестировать эффекты противосудорожных препаратов в данном временном отрезке судорожного синдрома. Это сможет оказать влияние на разработку новых экспериментальных схем коррекции данного патологического состояния. Особо следует отметить важность исследования морфологических, поведенческих и электрографических коррелятов данной стадии ПЛ-вызванного ЭС.

## **2. Стадия спонтанных судорог в условиях модели ПЛ-вызванного ЭС**

Первые СС у крыс и мышей, выживших после ЭС, обычно появлялись в течение 5-10 дней после его индукции [5, 11]. Они соответствовали интенсивности судорог в 4-5 баллов и продолжались в течение нескольких недель. Авторы сделали вывод, что ПЛ модель хронических самопроизвольных судорог пригодна для исследования патофизиологических ме-

ханизмов, сделав особенный акцент именно на спонтанности возникающих судорог [8].

При исследовании поведения крыс в стадии хронических самопроизвольных судорог показано, что несмотря на вовлечение в судорожный процесс всего мозга крысы демонстрировали умеренно активное поведение - жевание, двигательную активность, способность реагировать на тактильные и акустические стимулы [31]. Это контрастирует с их поведением во время начальной, острой стадии ЭС, когда у животных преимущественно отмечаются постоянные клонусы мышц шеи и конечностей [32]. По всей видимости, высокая частота генерирования корковых потенциалов в хронической стадии ПЛ-вызванного ЭС не позволяет сформировать нормальный двигательный ответ структурам продолговатого и спинного мозга, однако, делает возможным генерацию локальных рефлексов. Это предположение подтверждает тот факт, что более медленная электрографическая активность мозга крыс во время начальной стадии ПЛ-вызванного ЭС положительно коррелирует с возрастанием тяжести судорог, увеличением амплитуды мышечных сокращений и потерей рефлекторной активности [31]. Следует добавить, что ранние (судорожные) стадии ЭС характеризуются ЭЭГ трансформацией от постоянного уровня спайкообразования к генерированию периодических эпилептиформных потенциалов, которые представляют собой ритмические генерализованные мономорфные высокоамплитудные спайк-волновые комплексы, разделенные эпизодами отсутствия активности на ЭЭГ. Причины таких изменений в ЭЭГ в течение раннего и отсроченного периодов ПЛ-вызванного ЭС неизвестны [31].

В самых отдаленных временных интервалах хронической стадии ПЛ-вызванного ЭС крысы просто "замирают", прекращая демонстрировать любые возможные виды поведенческих реакций. Анатомический субстрат судорог в это

время, как показали исследования с 2-диоксиглюкозой, значительно ограничен по сравнению с острой стадией, и локализован преимущественно в лимбической системе [31]. Множество других участков мозга, включая прецентральную моторную кору, демонстрируют выраженный гипометаблизм, сопоставимый со степенью поражения мозга. По мнению авторов, этот процесс способствует разрыву связей между "моторными генераторами" и "субстратом судорог", чем и объясняется урежение эпизодов судорог с течением времени.

Интересным является вопрос, какая структура мозга ответственна за возникновение отсроченных самопроизвольных конвульсий в хронической стадии ПЛ ЭС? Важную роль гиппокампа в механизмах отсроченных судорог при ЭС подтвердили молекулярные исследования по изучению роли белка кластерина, участвующего в гибели нейронов гиппокампа. ЭС, вызванный электрической стимуляцией, способствовал существенному увеличению м-РНК кластерина в астроцитах в гиппокампе спустя 24 ч. Ранняя индукция м-РНК кластерина отмечалась в гранулярных клетках зубчатой извилины, которые выжили после ЭС. В нейронах CA<sub>1</sub>, погибших после ЭС, наблюдалось незначительное количество м-РНК кластерина. В противоположность количеству м-РНК, обильная иммунореактивность на сам кластерин была обнаружена в пирамидных нейронах CA<sub>1</sub> и нейронах хилуса зубчатой извилины (причем обе эти клеточные популяции погибли вследствие ЭС), но не в гранулярных клетках зубчатой извилины. Вероятно, в условиях ЭС кластерин поглощается гибнущими впоследствии нейронами гиппокампа [33].

На протяжении 2-70 недель после индукции ПЛ-вызванного ЭС при исследовании каудального отдела гиппокампа наблюдали прогрессирующее вращение мшистых волокон в молекулярный слой. Через 10 недель и более (что по времени соответствовало стадии отсроченных СС) авторы отмечали более плотную ин-

нервацию гиппокампа. Тонкие коллатерали мшистых волокон формировали аксональные сплетения внутри внутренней трети молекулярного слоя. При более выраженном росте мшистые волокна достигали наружной трети молекулярного слоя. Внутренняя треть зубчатого молекулярного слоя содержала большое количество терминалей мшистых волокон. Так авторы показали усиленный рост моховидных волокон гиппокампа и формирование синапсов после ПЛ-вызванного ЭС у крыс в качестве одного из возможных механизмов возникновения самопроизвольных судорог [34].

Для изучения механизмов генерирования эпилептиформных разрядов *in vitro* [35] стимулировали коллатерали Шаффера на комбинированных гиппокампадно-парагиппокампадных срезах. Показано, что срезы генерировали разные типы эпилептиформных разрядов: первый - первичный разряд последствия, который начинался непосредственно после окончания серии стимуляции и прогрессировал по амплитуде и продолжительности по мере продолжения стимуляции, достигая максимума к 3-5 серии. После развития первичного разряда последствия начинал проявляться вторичный разряд последствия с латентным периодом 2-5 мин после 3-6 серий стимуляций, который прогрессировал по амплитуде и продолжительности, доходя до продолжительности более 30 мин. После развития вторичного разряда последствия 65-70% срезов генерировали продолжительную, спонтанную, самоподдерживающуюся ЭпА. Такая ЭС активность состояла из повторяющихся спонтанных, подобных иктальным разрядам продолжительностью 3-5 мин с интервалом между собой менее 15 мин и длилась в течение нескольких часов. Внутриклеточные записи активности нейронов  $CA_3$  позволили выявить клеточные корреляты ЭС-активности: иктальный разряд на клеточном уровне инициировался значительной деполяризацией, сопровождаемой тонической генерацией

потенциалов действия; по мере развития иктального разряда продолжалось падение величины мембранного потенциала, вслед за чем происходила стабилизация деполяризованного состояния, завершавшаяся постепенной реполяризацией, сопровождавшейся фазической генерацией потенциала действия. Второй тип продолжительной самоподдерживающейся ЭпА был отмечен у 5-10% срезов. Этот тип ЭпА развивался как увеличение продолжительности вторичного разряда последствия до 30-120 минут по мере продолжения стимуляции [35].

По данным многочисленных исследований, структурой, ответственной за возникновение СС в условиях ЭС различного генеза (каинатного, пикротоксического, пилокарпинового, электрического и др.), является вентральный гиппокамп, что было подтверждено нами [36].

Эти и другие данные о важной роли гиппокампа в инициации СС в отсроченной стадии ЭС, в том числе и вызванного при помощи введения ПЛ, позволили обосновать новую модель отсроченных судорог при ЭС путем электрической стимуляции перфорантного пути гиппокампа [37]. Показано, что электрическая стимуляция перфорантного пути гиппокампа способствует развитию хронической ЭпА, формированию самопроизвольных судорог и предположили, что их патфизиологические механизмы могут быть аналогичны таковым при формировании самопроизвольных судорог при киндлинг-феномене с преимущественным нарушением ГАМК<sub>B</sub>-ергической нейротрансмиссии.

Следовательно, отсроченные СС в условиях ЭС не имеют определенной видовой, временной, а также модельной зависимости, поскольку могут быть вызваны при электрических стимуляциях структур мозга, а также вследствие введения некоторых химических субстанций. Как правило, их возникновению предшествуют т.н. острые судороги, которые имеют более выраженную интенсивность и различные биохимические, поведен-

ческие, морфологические и электрографические критерии. Интересующие нас самопроизвольные судороги представляют собой модель резистентной хронической эпилепсии и являются менее изученными по сравнению с острыми судорожными реакциями.

Из приведенных выше данных можно заключить, что одними из механизмов их развития являются нарушение фармакологии ГАМК-бензодиазепин-хлориднофорного комплекса, следствием чего стало критическое снижение активности тормозной ГАМК-ергической системы, развитие выраженных морфологических изменений по апоптотическому механизму в гиппокампе, аутофосфорилирование кальмодулин-киназы II, длительная потенциация возбуждающих синапсов [38] и некоторые другие.

К числу нейропатологических механизмов ПЛ-вызванной хронической эпилепсии, помимо названных выше, можно отнести модификацию синаптической эффективности, рост новых нейритов и синаптогенез, установление новых связей и новых нервных сетей, а также потерю вследствие дегенерации нейронов ранее сформированных нервных кругов и сетей [20]. При этом происходит переорганизация мозга, причем не только мшистых афферентов, но и связей миндалины и других лимбических структур мозга: суммарно этот процесс называется 'rewiring the brain' [14]. К числу возможных механизмов, способных оказать противосудорожное действие в условиях этой модели, следует отнести нейрофизиологическую и нейрохимическую противосудорожную защиту мозга, которая имеет в том числе и нейропептидную природу [39, 40].

Анализ имеющихся данных показал, что модель ЭС, вызываемая ПЛ, характеризуется, кроме острых судорог, еще и стадией отсроченных СС, наблюдаемых в среднем через 15-44 дней после введения конвульсанта. Данная модель ЭС является экспериментальным отображением височной эпилепсии у человека,

включает в себя ряд физиологических, морфологических и биохимических нарушений в лимбической системе мозга. Преимущественному поражению при этом подвергаются образования гиппокампа, что, впрочем, сегодня оспаривается некоторыми учеными. Следовательно, нам представляется актуальным исследование патофизиологических механизмов отсроченных СС в условиях ПЛ-вызванной хронической модели ЭПА у крыс, что может помочь в понимании нейропатологических механизмов данного патологического состояния и явиться необходимым в экспериментальной разработке методов лечения резистентных эпилептических приступов.

### **3. Нарушения поведения у крыс во время спонтанных судорог**

С фундаментальной точки зрения модель отсроченных СС интересна тем, что у людей с хронической эпилепсией часто отмечаются нарушения поведения – эпизоды повышенной возбудимости, агрессивности, депрессивные состояния и др. [41]. Иногда подобного рода нарушения поведения, которые практически никогда не диагностируются специалистами, являются единственными предшественниками острых судорожных состояний, что подчеркивает важность изучения отмеченного раздела в эпилептологии.

В наших исследованиях был подтвержден факт развития СС у крыс через 20-25 дней после введения ПЛ [36]. Во время СС у животных отмечалась редукция двигательной активности и отсутствие исследовательского поведения в тесте «открытое поле», активация эмоционального поведения. При ретроспективном анализе поведения животных установлено, что отмеченные изменения поведения отмечались только у тех крыс, у которых отмечались СС: следовательно, зарегистрированные изменения поведения являются специфическими в аспекте дальнейшего развития хронических СС, и подробное исследование их патофизиологических механизмов будет способствовать изучению патогенеза хрони-

ческого судорожного синдрома.

С практической точки зрения привлекателен факт изменения эмоционального поведения у крыс со СС. Интерес специалистов вызывает вопрос, исчезают или остаются эмоциональные нарушения у пациентов после прекращения судорожных реакций? Разные взгляды существуют на решение вопроса относительно необходимости адекватной терапии эмоциональных расстройств у пациентов при височной доле эпилепсии [41, 42]. Мы изучили особенности изменений эмоционального поведения в динамике развития СС при их индукции пилокарпином. Для определения преобладания агрессивного или защитного типов исследованного поведения были выяснены особенности эмоционального поведения крыс при воспроизведении конфликтных ситуаций. Показано, что в условиях ПЛ-вызванного хронического эпилептогенеза у крыс, у которых развиваются СС, возрастает сопротивление при попытке взятия их в руки (рис. 1), а также возрастает выраженность исследовательского поведения в тесте радиального поднятого лабиринта (рис. 2). Выявлено, что развитие СС характеризуется определенной динамикой эмоционального поведения, направленного на усиление чувства страха [43]. Последний вывод соотносится с аналогичным у киндлинговых крыс [44].

В условиях изучаемой модели ЭпА была исследована динамика формирования когнитивных дисфункций как одной из особенностей исследованной модели хронического судорожного синдрома. У крыс со СС формируются когнитивные нарушения, которые проявлялись ухудшением формирования

условного рефлекса, невозможностью его сохранения, а также его более быстрым угасанием. Развитие СС не прекращает, а продолжает дальнейшее формирование когнитивных дисфункций. Формирование когнитивных дисфункций, наряду с показанными выше нарушениями иных типов поведения, по всей видимости, свидетельствует об адекватности используемой модели соответствующему клиническому состоянию.

Исследование патофизиологических механизмов ПЛ-вызванных СС требует дальнейшего комплексного системного подхода. По всей видимости, выявленные нами нарушения поведения являются характеристикой интериктального периода, который предшествует непосредственному развитию СС. С точки зрения концепции причинно-следственных отношений в патологии [45] логично заметить также вклад патоморфологических, гистопатологических, патобиохимических и нейродегенеративных нарушений нейронов и глиальных элементов подкорковых образований – преимущественно лимбической системы – и коры мозга в формирование хронической стадии ПЛ-вызванного ЭС. В этом случае развитие СС и их

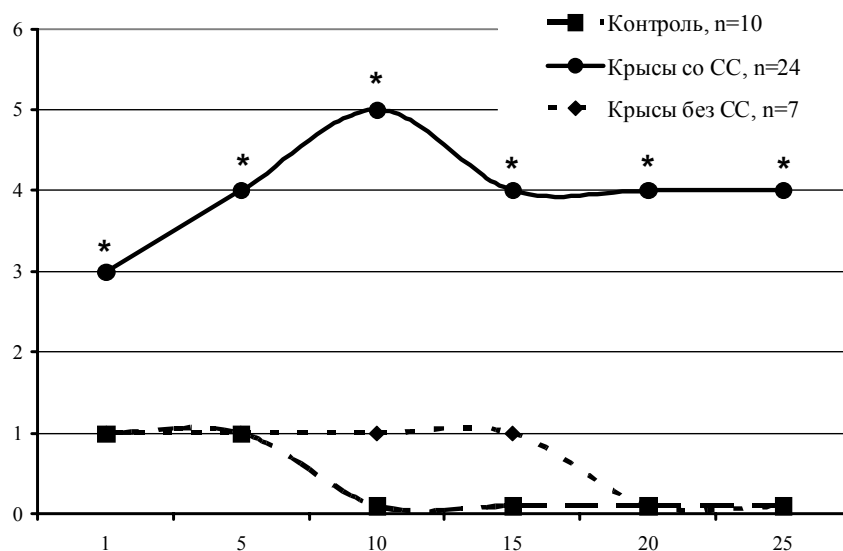


Рис. 1. Изменения показателей сопротивления взятию в руки исследователей у крыс со спонтанными судорогами.

По оси абсцисс – дни с момента введения пилокарпина.

По оси ординат – абсолютные величины, средние значения исследуемых показателей сопротивления взятию в руки исследователей.

Примечания: \* -  $P < 0.001$  – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с соответствующими показателями у крыс контрольной группы (критерий Крускал-Валлиса).

дальнейшее прогрессирование будут способствовать дальнейшему развитию нарушения исследованных типов поведения. При этом разработка комплексных методов коррекции нарушений поведения будет представлять собой патогенетический базис для купирования отсроченных СС, что соответствует представлениям Г.Н. Крыжановского [46] и А. А. Шандры [1] относительно киндлинговых судорог.

Говоря о комплексных механизмах

развития и прекращения хронического эпилептогенеза в целом, заметим, что для непосредственного развития судорог и, в особенности, СС необходим определенный минимальный уровень организации мозга, именуемый 'easy wiring' [47]. Для понимания патофизиологических механизмов хронической стадии ПЛ-вызванных СС и для разработки способов их прекращения следует выявить более сложный характер межструктурного взаимодействия образований головного мозга, объединенных в специальную нейрональную сеть. Попытки восстановить/нормализовать нарушение поведения животных при СС предполагают воздействия на нефункционирующие пока элементы специальной нейрональной сети с целью увеличения количества нормально работающих нейронов, синапсов, нейромедиаторов, синтеза новых белковых субстанций и др. [48]. Разработка подобного подхода будет представлять собой активацию эндогенных защитных механизмов мозга, обладающих противосудорожной активностью.

#### Литература

1. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С.

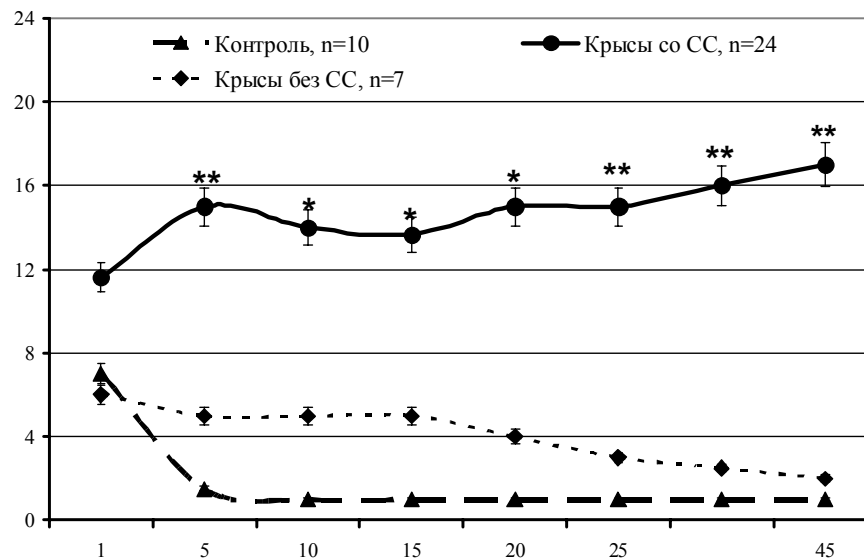


Рис. 2. Динамика исследовательского поведения в тесте радиального поднятого лабиринта у крыс в условиях пилокарпин-вызванных СС.

По оси абсцисс – дни с момента введения пилокарпина.

По оси ординат – количество попыток вхождения в рукава лабиринта до момента удачной локализации еды.

Примечания: \* -  $P < 0.05$ , \*\* -  $P < 0.01$  – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с соответствующим показателями у крыс в течение 1 суток исследования (критерий Крушккал-Валлиса).

Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.

- Kryzhanovsky G.N. Some categories of general pathology and biology: health, disease, homeostasis, sanogenesis, adaptation, immunity. New approaches and notions / G. N. Kryzhanovsky // Pathophysiology. - 2004. – Vol. 11. – P. 135-138.
- Вастьянов Р. С. Зміни поведінки щурів протягом плавання при пілокарпінових судомогах / Р. С. Вастьянов, А. А. Олійник, О. А. Кащенко // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 6. – С. 11-15.
- Кащенко О. А. Зміни біоелектричної активності головного мозку за умов хронічного епілептичного синдрому, викликаного застосуванням пілокарпіну / О. А. Кащенко, А. А. Олійник, Р. С. Вастьянов // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 4. – С. 33-37.
- Cholinomimetics produce seizures and brain damage in rats / [W. A. Turski, L. J. Czuczwar, Z. Kleinrok, L. Turski] // Experientia. - 1983. – Vol.39. – P. 1408–1411.
- Seizure produced by pilocarpine in mice: Behavioural, electroencephalographic



- and morphological analysis / [W. A. Turski, E. A. Cavalheiro, Z. A. Bortolotto et al.] // *Brain Res.* - 1984. – Vol. 321. – P. 237–253.
7. Leite J. P. Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy / J. P. Leite, Z. A. Bortolotto, E. A. Cavalheiro // *Neurosci. Behav. Rev.* - 1990. – Vol. 14. – P. 511–517.
  8. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy / [L. Turski, C. Ikonomidou, W. A. Turski et al.] // *Synapse.* - 1989. – Vol. 3. – P. 154–171.
  9. Mood and behavioral effects of physostigmine on humans are accompanied by elevations in plasma beta-endorphin and cortisol / [S. C. Risch, R. M. Cohen, D. S. Janowsky et al.] // *Science.* - 1980. – Vol. 209, N 4464. – P. 1545-1546.
  10. Olney J. W. Kainate-like neurotoxicity of folates / J. W. Olney, T. A. Fuller, T. de Gubareff // *Nature.* - 1981. – Vol. 292, N 5819. – P. 165-167.
  11. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: Behavioural, electroencephalographic and neuropathological study / [W. A. Turski, E. A. Cavalheiro, M. Schwarz et al.] // *Behav. Brain Res.* - 1983. – Vol. 9. – P. 315–335.
  12. Cavalheiro E. A. Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures / E. A. Cavalheiro, D. A. Riche, G. Le Gal La Salle // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* - 1982. – Vol. 53. – P. 581-589.
  13. Corsellis J. A. N. *Epilepsy* / J. A. N. Corsellis, B. S. Medrum // *Greensfield's Neuropathology.* /Ed. by Blackwood W., Corsellis J.A.N./ . –London : Arnold. - 1976. – P. 771-793.
  14. Mood and behavioral effects of physostigmine on humans are accompanied by elevations in plasma beta-endorphin and cortisol / [S. C. Risch, R. M. Cohen, D. S. Janowsky et al.] // *Science.* - 1980. – Vol. 209, N 4464. – P. 1545-1546.
  15. Effects of aminophylline and 2-chloroadenosine on seizures produced by pilocarpine in rats: Morphological and electroencephalographic correlates / [W. A. Turski, E. A. Cavalheiro, C. Ikonomidou et al.] // *Brain Res.* - 1985. – Vol. 361. – P. 309–323.
  16. Paterson S. L. Neurotransmitter and neuromodulator function in the kindled seizure and state / S. L. Paterson, T. E. Albertson // *Prog. Neurobiol.* - 1982. – Vol. 19. – P. 237-270.
  17. Snead O.C. On the sacred disease: the neurochemistry of epilepsy / O. C. Snead // *Int. Rev. Neurobiol.* - 1983. – Vol. 24. – P. 93-180.
  18. Experimental models of epilepsy / [D. P. Purpura, J. K. Penry, D. Tower et al.]. – New York : Raven Press, 1972. - 750 p.
  19. The functional anatomy and pathology of lithium-pilocarpine and high dose pilocarpine seizures / [D. B. Clifford, J. W. Olney, A. Maniotis et al.] // *Neuroscience.* - 1987. – Vol. 23. – P. 953–968.
  20. Status epilepticus - новые механизмы и пути торможения (литий-пилокарпиновая модель) / [С. А Чепурнов, Н. Е. Чепурнова, О. М. Редкозубова, С. А. Саакян] // *Успехи физиол. наук.* - 2005. - Т. 36, № 1. -С. 68-84.
  21. Leite J. P. New insights from the use of pilocarpine and kainate models / J. P. Leite, N. Garcia-Cairasco, E. A. Cavalheiro // *Epilepsy Res.* - 2002. - Vol. 50. - P. 93-103.
  22. Entorhinal cortex entrains epileptiform activity in CA<sub>1</sub> in pilocarpine-treated rats / [C. Wozny, S. Gabriel, K. Jandova et al.] // *Neurobiol. Disease.* - 2005. – Vol. 19. – P. 451-460.
  23. Disruption of the M1 receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizures activity in mice / [S. E. Hamilton, M. D. Loose, M. Qi et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1997. - Vol. 94. - P. 13311-13316.

24. Potter P. E. Lesion of septal-hippocampal neurons with 192 IgG-saporin alters function of M<sub>1</sub> muscarinic receptors / P. E. Potter, C. Gaughan, Y. Assouline // *Neuropharmacol.* - 1999. - Vol. 38, N 4. - P. 579-586.
25. Alterations of neuronal connectivity in area CA<sub>1</sub> of hippocampal slices from temporal lobe epilepsy patients and from pilocarpine-treated epileptic rats / [T. N. Lehmann, S. Gabriel, R. Kovacs et al.] // *Epilepsia.* - 2000. - Vol. 41, Suppl. 6. - S. 190-194.
26. Fluorescent tracer in pilocarpine-treated rats shows widespread aberrant hippocampal neuronal activity / [T. N. Lehmann, S. Gabriel, A. Eilers et al.] // *Eur. J. Neurosci.* - 2001. - Vol. 14. - P. 83- 95.
27. Krnjevic K. Disinhibitory action of acetylcholine in the rat's hippocampus: Extracellular observations / K. Krnjevic, R. J. Reiffenstein, N. Ropert // *Neuroscience.* - 1981. - Vol. 6. - P. 2465-2474.
28. Wuarin J. P. Electrographic seizures and new recurrent excitatory circuits in the dentate gyrus of hippocampal slices from kainate-treated rats / J. P. Wuarin, F. E. Dudek // *J. Neurosci.* - 1996. - Vol. 16. - P. 4438-4448.
29. The functional relationship between antidromically evoked field responses of the dentate gyrus and mossy fiber reorganization in temporal lobe epilepsy patients / [L. M. Masukawa, K. Uruno, M. Sperling et al.] // *Brain Res.* - 1992. - Vol. 579. - P. 99-127.
30. In vivo study of the effect of valpromide and valnoctamide in the pilocarpine rat model of focal epilepsy / [H. Lindkens, I. Smolders, G. M. Khan et al.] // *Pharm. Res.* - 2000. - Vol. 17. - P. 1408-1413.
31. Handforth A. Functional mapping of the late stages of status epilepticus in the lithium-pilocarpine model in rat: a <sup>14</sup>C-2-deoxyglucose study / A. Handforth, D. M. Treiman // *Neuroscience.* - 1995. - Vol. 64, N 4. - P. 1075-1089.
32. Handforth A. Functional [<sup>14</sup>C]2-deoxyglucose mapping of progressive status of status epilepticus induced by amygdala stimulation in rat / A. Handforth, R. F. Ackermann // *Brain Res.* - 1988. - Vol. 460. - P. 94-102.
33. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study / [R. C. Scott, M. D. King, D. G. Gadian et al.] // *Brain.* - 2003. - Vol. 126. - P. 2551-2557.
34. Okazaki M. M. Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: Visualization after retrograde transport of biocytin / M. M. Okazaki, D. A. Evenson, J. V. Nadler / *J. Compar. Neurol.* - 1995. - N 4. - P. 515-534.
35. Long-duration self-sustained epileptiform activity in the hippocampal-parahippocampal slice: A model of status epilepticus / [A. Rafiq, Y.- F. Zhang, R. J. De Lorenzo, D. A. Coulter ] // *J. Neurophysiol.* - 1995. - N 5. - P. 2028-2042.
36. 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.
37. Chronic epilepsy with damage restricted to the hippocampus: possible mechanisms / [C. G. Wasterlain, Y. Shirasaka, A. Mazarati, I. Spigelman] // *Epilepsy Res.* - 1996. - Vol. 26. - P. 255-265.
38. Shirasaka Y. Chronic epileptogenicity following focal status epilepticus / Y. Shirasaka, C. G. Wasterlain // *Brain Res.* - 1994. - Vol. 655. - P. 33-44.
39. Годлевский Л. С. Функциональные механизмы антиэпилептической системы мозга / Л. С. Годлевский - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1992. - 40 с.
40. Антиэпилептическая система / [Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати] // *Успехи*

- физиол. наук. - 1992. - Т. 23, № 3. - С. 53-77.
41. Marsh L. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review / L. Marsh, V. Rao // *Epilepsy Res.* – 2002. – Vol. 49. – P. 11 – 33.
  42. Strauss E. Ictal and interictal manifestations of emotions in epilepsy / E. Strauss // *Handbook of Neuropsychology.* - Vol 3 / F. Boller, J. Grafman (Eds)/. - New York : Elsevier, 1989. – P. 315-344.
  43. Вастьянов Р. С. Особливості емоційної поведінки щурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом / Р. С. Вастьянов, Н. В. Копйова // *Укр. мед. альманах.* – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 28–33.
  44. Persistence of the interictal emotionality produced by long-term amygdala kindling in rats / [ L. E. Kalynchuk, J. P. J. Pinel, D. Treit et al. ] // *Neuroscience.* – 1998. - Vol. 85, N 4. – P. 1311-1319.
  45. Causes and consequences of pathogenic processes in evolution: implications from experimental epilepsy in animals / [L. S. Godlevsky, G. van Luijtelaaar, A. A. Shandra, A. Coenen] // *Med. Hypothesis.* - 2002. - Vol. 58, N 3. - P. 237-243.
  46. Киндлинг как модель формирования нарушенного поведения / [Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати] // *Успехи физиол. наук.* - 1990. - Т. 21, № 4. - С. 50-67.
  47. Sutula T.P. Kindling, epilepsy, and the plasticity of network synchronization / T. P. Sutula // *Kindling 6* / Corcoran M. E. , Moshe S. L. (Eds.). - Springer, 2005. –P. 147-159.
  48. Shandra A. A. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation during kindling / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy* / Ed. by Feng Ru Tang. – Singapore : Research Signpost, 2009. – P. 99-120.

## Резюме

### ПАТОФИЗИОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ХРОНІЧНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ В УМОВАХ МОДЕЛІ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНОГО ЕПІЛЕПТИЧНОГО СТАТУСУ

*Вастьянов Р.С., Копйова Н.В.*

Наведений огляд даних наукової літератури та аналіз власних експериментальних досліджень, які присвячені вивченню патофізіологічних механізмів розвитку спонтанних судом в умовах пілокарпін-індукованого епілептичного статусу. Йдеться про те, що патофізіологічні механізми хронічної судомної активності при її індукції пілокарпіном нагадують такі при розвитку кіндлінг-спричиненої хронічної епілептичної активності з одним із ключевих утворень в гіпокампі. Автори висловлюють про те, що подальше дослідження патофізіологічних механізмів пілокарпін-індукованих спонтанних судом потребує системного підходу. Розробка системного підходу виявлятиме активацію ендогенних захисних механізмів мозку, які мають протисудомну активність.

## Summary

### CHRONIC SEIZURE ACTIVITY PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS IN CONDITIONS OF PILOCARPINE-INDUCED STATUS EPILEPTICUS

*Vastyanov R.S., Kopyova N.V.*

The review of literature data and original experimental investigation results are given dedicated to spontaneous seizures pathophysiological mechanisms investigation in conditions of pilocarpine-induced status epilepticus. One could see that pilocarpine-provoked seizure activity pathophysiological mechanisms are the same in case of kindling-induced epileptiform activity with the hippocampus as the key structure. The forthcoming investigation of pilocarpine-induced spontaneous seizure needs systemic approach that means endogenous brain defensive system activation.

*Впервые поступила в редакцию 15.06.2009 г. Рекомендована к печати на заседании учёного совета НИИ медицины транспорта (протокол № 4 от 10.07.2009 г.).*