

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853

© Р.С. Вастьянов, О.А. Шандра, 2012.

## ФУНКЦИОНАЛЬНА ПЕРЕБУДОВА ТА ЗМІНА ЛОКАЛІЗАЦІЇ КОРКОВИХ МОТОРНИХ НЕЙРОНІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Р.С. Вастьянов, О.А. Шандра

*Одеський національний медичний університет, кафедра фізіології (зав. – проф. О.А. Шандра), м. Одеса.*

### FUNCTIONAL REBUILDING AND CORTICAL MOTONEURONS LOCALIZATION CHANGE IN CONDITIONS OF CHRONIC EPILEPTIC ACTIVITY

R.S. Vastyanov, A.A. Shandra

## SUMMARY

The types of the motor response reactions are investigated using microelectrostimulation method in kindling rats and rats that were trained to grasp food using forelimbs. Kindled rats were shown to increase significantly the cortical representation of the neurons responsible for forelimbs and hindlimbs motor movements. The majority of these movements were transformed into the distal joints movements. The same cortical motor maps changes were revealed in rats with conditioned reflexes formation. It was supposed that kindling-induced chronic epileptic activity spreading throughout the whole brain occurs due to other brain regions and brain cortex involvement into the epileptogenesis.

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА И ИЗМЕНЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ КОРКОВЫХ МОТОРНЫХ НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Р.С. Вастьянов, А.А. Шандра

## РЕЗЮМЕ

В работе при помощи микроэлектростимуляций исследуются виды ответных моторных реакций у киндлинговых крыс, а также у крыс, предварительно обученных брать пищу передними лапами. Показано, что у киндлинговых крыс значительно расширяется корковая локализация нейронов, ответственных за движения передних и задних конечностей. При этом характер движений трансформируется в движения преимущественно дистальными суставами. Аналогичные изменения зарегистрированы у крыс с предварительно сформированными условными рефлексам. По всей видимости, в основе распространения киндлинг-вызванной хронической эпилептической активности лежит вовлечение других участков мозга и коры больших полушарий в эпилептогенез.

#### Ключові слова: кіндлінг, хронічна епілептична активність коркові нейрони.

У прецентральної звивині людини локалізовані соматотопічні мапи репрезентації рухів, що вперше було конкретизовано видатним епілептологом Дж. Пенфілдом внаслідок мікроелектростимуляцій (МЕС) хворих на епілепсію пацієнтів. Проте, низка досліджень в останні роки свідчить про помилковість уявлень Дж. Пенфілда про неінвертовану орієнтацію кортикального представництва рухів, які, як показано в здорових осіб, мають інвертоване зображення. Ймовірно, що розвиток, виникнення та перебіг судомної активності впливають певним чином на кортикальну топографію рухів, що непрямим чином підтверджують недавні спостереження за хворими на хронічні форми епілепсії, а також низка експериментальних досліджень.

Однією з адекватних моделей хронічного епілептогенезу, яка відображає механізми розвитку скроневої епілепсії в людини, є модель кіндлінгу, важливою особливістю якої є її прогресивний та перманентний характер, якій зумовлює надлишкове розповсюдження осередкових епілептиформних потенціалів, ускладнюючи їх вираженість, форму, частоту та тривалість генерації та поступово залучаючи до їхнього розповсюдження все більшу кількість утворень мозку, навіть розташованих на

відстані [6]. Відомо, що безпосередньо лімбічні структури мозку не здатні ініціювати складні рухові судомні відповіді, оскільки не має прямих моторних проєкцій на моторні частини кори великих півкуль [9]. Проте, генералізовані судомні приступи, які розвиваються в пацієнтів, хворих на епілепсію, беззаперечно свідчать про те, що первинні фокальні потенціали, які виникли переважно в структурах лімбічної системи, спромоглися певним чином охопити моторну частину кори та підкоркових структур головного мозку з охопленням частини спинальних мотонейронів. Нез'ясованим є широкий комплекс суто анатомічних, патохімічних та патофізіологічних питань стосовно напрямків розповсюдження хронічної ЕПА та механізмів охоплення ним моторних центрів та лімбічних ділянок. В якості кандидатів на "посаду" відповідальних ділянок мозку стосовно розповсюдження лімбічних фокальних потенціалів інтенсивно досліджувалися піріформна кора [7], периринальна кора [5] та окремі ділянки фронтальної кори [4]. Інтенсивні дослідження тривають зараз, присвячені з'ясуванню ролі первинної та вторинної моторної кори неокортекса, а також низки додаткових кортикальних ділянок саме в механізмах розвитку моторних судом. Ми вирішили

з'ясувати, чи зміниться характер, представленість та вираженість рухових відповідей за умов мікроелектростимуляції (МЕС) V шару моторної дялінки неокортексу в умовах фармакологічного кіндлінга, що й було метою даної роботи.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар з дотриманням вимог патофізіологічного експерименту. Кіндлінг відтворювали в щурів одноразовими щоденними в/очер введеннями підпорогової дози пікротоксину (ПКТ) протягом 24 діб [1]. Виділяли а) групу кіндлінгових щурів, контрольну групу, тваринам якої в/очер вводили аналогічні об'єми фізіологічного розчину, та б) групу інтактних щурів, яких впродовж 7 діб навчали виконувати рухові функції, а саме, брати зі спеціального місця в клітині, яке було розташовано на певній відстані від полу, кульку їжі передніми кінцівками.

Через 3 доби після завершення ПКТ кіндлінгу, а також після навчання щурів застосовували МЕС кори великих півкуль [11]. Після анестезії за допомогою кетаміну та ксилазіну робили краніотомію розмірами 6x5 мм в лівій півкулі кори контралатерально до кінцівок, за якими намагалися спостерігати. Віконце, яке було висвердлене, охоплювало ділянку від 2 мм позаду брегми до 4 мм попереду брегми та сягало 5 мм латерально від брегми. Для зменшення внутрішньокраніального тиску робили пункцію великої цистерни. МЕС (частота 333 Гц; монофазний струм; тривалість імпульсу 200 мс; затримка імпульсу 5 мс) проводили ізольованим стимулятором за допомогою ніхромових електродів з імпедансом від 1 до 5 MW. Щільність стимуляції застосовували 500 мА на глибині 1500 мкм від поверхні кори – за координатами стереотаксичного атласу така відстань відповідала V шару кори півкуль. В кожній пенетрації спочатку застосовували мінімальну силу струму для ініціації рухів (за звичай, 10 мА), яку потім збільшували до 60 мА для визначення порогу ініціації рухів. На підставі зареєстрованих рухів суглобів передніх та задніх кінцівок, вібрис, шиї, рота, хвоста або повній відсутності ініціації рухів створювали карти кортикальної репрезентації відповідних рухів у тварин. Кожній тварині сеанси МЕС робили впродовж максимум 7 год, після чого їх виводили з досліду та проводили верифікацію місць розташування електродів.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В інтактних щурів ділянки представництва рухів дистальних (пальці та зап'ястя) та проксимальних відділів передніх кінцівок (ліктьові та плечові суглоби) локалізовані переважно впродовж 2-4 мм проксимально від брегми. Їхня площа дорівнює в середньому  $3.9 \pm 0.4$  мм<sup>2</sup>, більшість якої відповідає

представництву рухів проксимальних відділів передніх кінцівок, які мають представництво посередині висвердленого віконця кори великих півкуль, в середньому між 1.5 та 3.0 мм в латеральному та передньо-задньому (антеріопостеріорному) напрямкам. В цій площині представлена більшість (від 68% до 100% вірогідності) нейронів, які при МЕС індукують рухову відповідь, проте є позиції, де вірогідність рухової відповіді передніми кінцівками менша. Ділянка представництва рухів суглобів задніх кінцівок (колінного та гомілкового) розташована поміж +1 та -2 мм від брегми, поміж 2.0 та 2.5 мм в латеральному напрямку, площа якої становить в середньому  $2.4 \pm 0.3$  мм<sup>2</sup>.

У кіндлінгових тварин реєструвалося значне (на 47% більше порівняно з відповідними показниками в групі некіндлінгових щурів;  $P < 0.05$ ) зростання площини нейронів, МЕС яких ініціювала рухи передніх кінцівок. Інтересно, що в кіндлінгових тварин в більшому ступені були представлені рухи дистальних суглобів – пальців – порівняно з різновидами рухів, які демонстрували некіндлінгові щури при МЕС. Ділянка представництва рухів передніх кінцівок була розташована поміж 1.5-4.0 в передньо-задньому та 1.5-3.5 в латеральному напрямках з максимальною вірогідністю знаходження в цьому квадранті нейронів, відповідальних за рухи передніх кінцівок.

Площина представництва нейронів, МЕС яких ініціювала рухи задніх кінцівок в кіндлінгових щурів також суттєво зросла (на 27%;  $P < 0.05$ ) порівняно з аналогічними даними в контрольній групі щурів. В цілому загальна площа ділянок нейронів, МЕС яких ініціювала рухи в кіндлінгових тварин, була значно більшою відповідно до такої в некіндлінгових щурів ( $P < 0.05$ ). Суттєвих розбіжностей в корковій топографії рухів шиї, рота, вібрис та хвоста в щурів досліджуваних груп відмічено не було.

Слід відзначити, що у тренуваних щурів, яких навчали пальцями брати кульку їжі, спостерігалася картина репрезентації рухів передніх та задніх кінцівок, ідентична такій, що була в кіндлінгових щурів.

Таким чином, отримані дані свідчать про значне розширення площини нейронів, відповідальних за рухи кінцівками в щурів із ПКТ кіндлінгом. В більшому ступені за даних умов зростала площа нейронів, МЕС яких ініціювала рухи передніх кінцівок порівняно з задніми, а серед рухів передніх кінцівок – зростала локалізація нейронів, МЕС яких ініціювала рухи дистальних суглобів. При цьому значно збільшувалися рухи щурів пальцями у відповідь на МЕС. Розширення площини нейронів, відповідальних за рухи передніх та задніх кінцівок, відбувалося переважно в ростральному та латеральному напрямку за рахунок тих ділянок, які є неактивними в контрольних тварин.

Інтерес викликає той факт, що ідентична картина локалізації нейронів, при МЕС яких реєструвалися

скорочення переважно дистальних суглобів передніх та задніх кінцівок, відмічалася в некіндлінгових щурів після завершення процесу навчання. Це, на наш погляд, можливо пояснити тим, що модель ПКТ кіндлінга, окрім моделі хронічного епілептогенезу, є також моделлю навчання. Розширення площини нейронів, які при МЕС генерували рухові відповіді, у кіндлінгових щурів та у інтактних щурів після процесу навчання свідчить про пластичність нервової системи та кори півкуль зокрема [10].

Ймовірно, що зазначені зміни рухової активності ділянок премоторної кори відбувалися внаслідок певних функціональних змін, що були спричинені розвитком кіндлінг-спричиненої хронічної ЕпА. Відомо, що Browning розподілив судом на два класи в залежності від анатомічних шляхів розповсюдження судом за цих умов [3]. Перший тип судом, за його думкою, які проявлялися скороченнями м'язів морди тварин та клонічними судомами передніх кінцівок, охоплював головний мозок переважно за допомогою утворень фронтальної кори. Другий тип судом – симетричний біг та постійні клонічні скорочення м'язів тулубу та передніх кінцівок з наявністю тонічного компоненту, за його думкою, виникав за допомогою середнього, довгастого мозку та ретикулярної формації [2]. З іншого боку, відомо, що розповсюдження кіндлінг-спричинених судом по всьому головному мозку залежить певним чином від наявності зв'язків мигдалика з іпсілатеральною корою головного мозку [13], після чого ЕпА вільно охоплює більшість ділянок кори великих півкуль [12].

Отримані дані про розширення кортикальних карт рухових відповідей при ПКТ кіндлінзі узгоджується з даними [8], які показали аналогічне розширення кортикальних рухових карт внаслідок електричного кіндлінгу. Автори пояснюють механізми зареєстрованих ефектів процесами синаптичної сенситизації та потенціації, що, ймовірно, також відбувається за умов хімічного кіндлінгу.

#### ВИСНОВКИ

1. За умов пікротоксинового кіндлінга в щурів розширюються площа локалізації нейронів, які є відповідальними за рухи передніми та задніми кінцівками.

2. Розширення кортикальної топографії нейронів, відповідальних за вказані рухи, у кіндлінгових щурів відбувається переважно за рахунок таких нейронів, активація яких ініціює рухи дистальними суглобами передніх кінцівок.

3. Розширення площини локалізації нейронів, відповідальних за рухи переважно передніми кінцівками, відбувалося за рахунок тих ділянок, які є неактивними в контрольних тварин.

4. Процес розвитку хронічної ЕпА за умов ПКТ кіндлінгу залучає до себе функціональну трансформацію мотонейронів, які внаслідок дефіциту

гальмування, в більшому ступені включаються до процесу надмірного розповсюдження збудження по мозку та організму в цілому.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Шандра А.А. Киндлинг и эпилептическая активность / А.А. Шандра, Л.С. Годлевский, А.И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 276 с.
2. Browning R.A. Role of the brain stem reticular formation in tonic clonic seizures: lesion and pharmacological studies / R.A. Browning // Fedn. Proc. – 1985. – Vol. 44. – P. 2425 – 2431.
3. Browning R.A. Antagonism of experimentally induced tonic seizures following a lesion in the midbrain tegmentum / R.A. Browning, R.L. Simonton, F.J. Turner // Epilepsia. – 1981. – Vol. 22. – P. 595 – 601.
4. Differential sensitivity of various temporal lobe structures in the rat to kindling and status epilepticus induction / Mohapel P., Dufresne C., Kelly M. E., McIntyre D.C. // Epilepsy Res. - 1996. - Vol. 23. - P. 179 - 187.
5. Kelly M.E. Perirhinal cortex involvement in limbic kindled seizures / M.E. Kelly, D.C. McIntyre // Epilepsy Res. - 1996. – Vol. 26. – P. 233 – 243.
6. Kelly M.E. Cortical spreading depression reversibly disrupts convulsive motor seizure expression in amygdala-kindled rats / M.E. Kelly, R.A. Battye, D.C. McIntyre // Neuroscience. – 1999. - Vol. 91, N. 1. – P. 305 – 313.
7. McIntyre D.C. Long-lasting changes in the origin of spontaneous discharges from amygdala-kindled rats: piriform vs perirhinal cortex in vitro / D.C. McIntyre, J.R. Plant // Brain Res. - 1993. - Vol. 624. - P. 268 – 276.
8. Motor map expansion following repeated cortical and limbic seizures is related to synaptic potentiation / Teskey G.C., Monfils M.-H., Vandenberg P., Kleim J.A. // Cereb. Cortex. -2002. -Vol.702. -P.77-86.
9. de Olmos J. Amygdala. / J. de Olmos, G.F. Alheid, C.A. Beltramino // The Rat Nervous System (ed. Paxinos G.) – Sydney: Academic, 1985. -Vol. 1. –P.223–334.
10. Sanes J.N. Plasticity and primary motor cortex / J.N. Sanes, J.P. Donoghue // Annu. Rev. Neurosci. – 2000. – Vol. 23. – P. 393 – 415.
11. Single electrode micro-stimulation of rat auditory cortex: an evaluation of behavioral performance / Rousche P., Otto K.J., Reilly M.P., Kypke D.R. // Hearing Res. – 2003. – Vol. 179. – P. 62 - 71.
12. Weiser H.G. Human limbic seizures: EEG studies, origin, and patterns of spread / H.G. Weiser // Current Problems in Epilepsy: Anatomy of Epileptogenesis (eds Meldrum B.S., Ferrendell J.A., Weiser H. G.). – London: John Libbey, 1988. –P.127–138.
13. Williamson P.D. Complex partial seizures / P.D. Williamson, J. Jr. Engel // Epilepsy: A Comprehensive Textbook. / Engel J.Jr, Pedley T.A. (Eds.). – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. –P.557–566.