

## РЕОРГАНІЗАЦІЯ КОРТИКАЛЬНИХ МОТОРНИХ ЗОН ПЕРЕДНЬОЇ КІНЦІВКИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПТИФОРМНОЇ АКТИВНОСТІ

Надійшла 25.05.14.

Використовуючи мікроелектростимуляцію (МЕС) кори щурів, вивчали організацію зон, подразнення котрих викликало скорочення окремих груп м'язів передніх кінцівок; дослідження проводили в умовах кіндлінгу, індукованого введення пікротоксину, та в період посткіндлінгу. В «кіндлінгових» щурів відмічено істотне (більш ніж удвічі) збільшення площі ділянок кори, МЕС яких викликала рухи передніх кінцівок, у порівнянні з відповідними показниками в інтактних тварин ( $P < 0.01$ ). Результати МЕС моторних ділянок кори в межах періоду посткіндлінгу виявилися аналогічними. Зі збільшенням тривалості стимулів від 50 мс до 1.0 с тривалість моторних відповідей в умовах кіндлінгу та посткіндлінгу вірогідно збільшувалася ( $P < 0.05$ ). Збільшення площі коркових представництв м'язів передніх кінцівок при викликаній кіндлінгом епілептиформній активності, вірогідно, відзеркалює системні зміни активності кори мозку в зазначених умовах.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** кіндлінг, посткіндлінг, мікроелектростимуляція (МЕС) кори, м'язи передніх кінцівок, системні зміни.

### ВСТУП

Однією з головних причин недостатньої ефективності лікування пацієнтів із різними формами епілепсії є відсутня недостатність даних щодо патогенезу епілептичних синдромів. Кіндлінг є моделлю, котра до певної міри відповідає клінічній формі темпоральної мезіальної епілепсії. Феномен кіндлінгу розглядається як можливий універсальний механізм, залучений в епілептогенез не тільки в експериментальних, але й у реальних клінічних умовах [1–3]. Було показано, що епілептиформна активність (ЕФА), індукована у щурів в умовах кіндлінгу, зберігається через два тижні після закінчення відповідної процедури. Вона кваліфікується як так званий посткіндлінг і є резистивною щодо дії антиепілептичних препаратів [4]. Саме тому ми вважали доцільним провести дослідження патогенетичних механізмів хронічного судомного синдрому, використовуючи моделі кіндлінгу та посткіндлінгу; це є можливим адекватним підходом для відтворення фармакологічно резистивного патерну хронічного епілептогенезу [1, 4, 5].

Формування певної патологічної системи (ПС) під впливом тієї або іншої патофізіологічної детермінанти є загальною закономірністю в розвитку невропатологічних феноменів, для яких характерна гіперактивність залучених систем. ПС є новою патодинамічною організацією, первинно або вторинно сформованою модифікованими структурами ЦНС; її активність відіграє дезадаптивну або безпосередньо патогенну роль в організмі [6]. Цей процес належить до типових фізіологічних процесів у нервовій системі; він розвивається при різних нервових розладах та має універсальну природу. Епілептична ПС при кіндлінгу формується із залученням модифікованих мереж кортикальних нейронів.

У нашій роботі ми досліджували розподіл кортикальних центрів, відповідальних за скорочення певних груп м'язів передньої кінцівки у щурів. Це відбувалося в умовах пікротоксин (ПТ)-індукованого кіндлінгу. Ми також спостерігали динаміку відповідних показників у період посткіндлінгу. При цьому ми оцінювали патерн та тривалість рухів передньої кінцівки, викликаних мікростимуляцією (МС) моторної зони неокортексу; параметри такої стимуляції варіювалися.

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет МОЗ України (Україна).  
Ел. пошта: vastyanov@mail.ru (Р. С. Вастьянов).

## МЕТОДИКА

Хронічні експерименти проводили на самцях щурів лінії Вістар, котрим ін'єкували ПТ у субконвульсивних дозах [1]. Після ін'єкції ПТ ми протягом 30–40 хв спостерігали патерн судомних реакцій; інтенсивність судом оцінювали за шестибальною шкалою. Були досліджені щури в стані кіндлінгу, щури, в котрих був відтворений посткіндлінг, та контрольні тварини. Техніка експериментів була детально описана раніше [7]. Числові дані обробляли з використанням стандартних статистичних методів;  $P < 0.05$  розглядали як свідчення вірогідності міжгрупових різниць.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У щурів із кіндлінгіндукованою ЕФА площа кортикальної зони, стимуляція якої викликала скорочення проксимальних м'язів передньої кінцівки (у середньому  $2.8 \pm 0.4 \text{ мм}^2$ ), дорівнювала 220 % відповідного показника в інтактних щурах ( $P < 0.01$ , рис. 1). Площа зони, МС якої викликала моторні відповіді дистальних м'язів цієї кінцівки, складала 230 % площі аналогічної зони в корі інтактних щурів ( $P < 0.01$ ). Сумарна площа кортикальної поверхні, відповідальної за викликані МС моторні реакції м'язів передньої кінцівки, дорівнювала  $7.9 \pm 0.08 \text{ мм}^2$  (близько 220 % аналогічного показника в контрольних спостереженнях;  $P < 0.01$ ).

На 15-й день посткіндлінгового періоду кортикальне представництво рухів передньої кінцівки не відрізнялося вірогідно від такого у щурів на час формування ПТ-індукованого кіндлінгу (рис. 1). Загальна площа моторної зони щодо рухів цієї кінцівки складала в середньому  $7.8 \pm 0.8 \text{ мм}^2$  ( $P < 0.01$ ; рис. 1).

Коли тривалість стимулів, що прикладалися до моторної кори інтактних щурів, була збільшена від 50 мс до 1.0 с, патерн викликаних рухів істотно змінювався. Тривалість моторних ефектів у цьому разі збільшувалася приблизно вчетверо ( $P < 0.01$ ) порівняно з такою при використанні коротких стимулів (рис. 2). Якщо така зміна параметрів стимуляції проводилася в групі «кіндлінгових» щурів, інтенсивність викликаних рухів істотно не змінювалася, але середня тривалість моторних ефектів ( $126 \pm 13 \text{ мс}$ ) ставала на 91 % більшою, ніж аналогічний показник у цих самих щурів, моторну кору яких подраз-

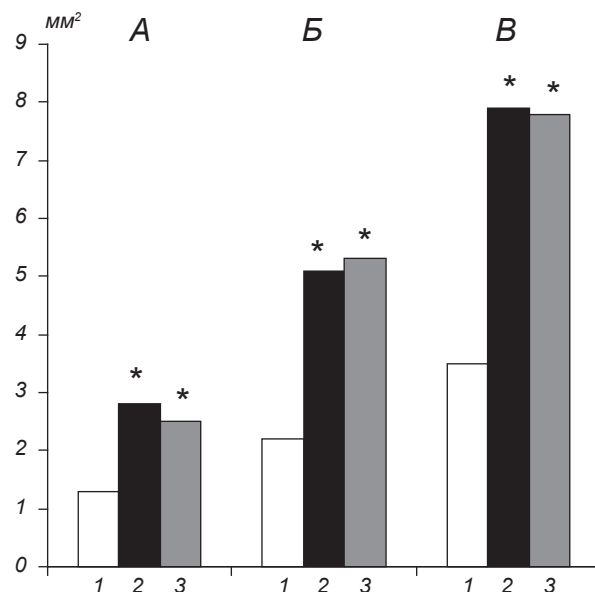
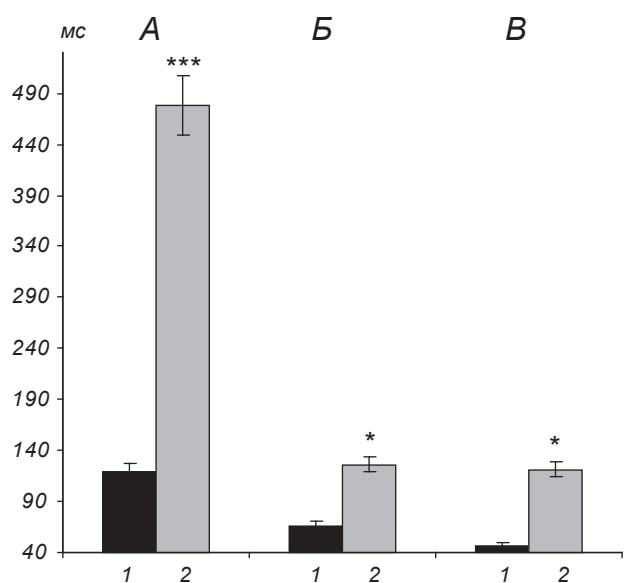


Рис. 1. Зумовлені станами кіндлінгу та посткіндлінгу зміни середніх площ ( $\text{мм}^2$ ) кортикальних зон, відповідальних за рухи передньої кінцівки, у щурів. А та Б – представництва проксимальних та дистальних м'язів відповідно, В – загальна площа представництва м'язів передньої кінцівки. Білі, темні та сірі стовпчики – значення відповідних площ у контролі та в станах кіндлінгу та посткіндлінгу відповідно. Зірочками позначені випадки вірогідних різниць щодо контролю з  $P < 0.01$  (ANOVA).

нювали короткими (50 мс) стимулами ( $P < 0.05$ ).

Коли моторну кору піддавали МС з використанням коротких стимулів протягом посткіндлінгового періоду, моторні відповіді в усіх тварин за своїм патерном (залученням різних м'язів та параметрами рухів) були аналогічні таким у щурів в умовах кіндлінгу. Тривалість моторних ефектів складала при цьому в середньому  $47 \pm 4 \text{ мс}$ . Даний показник був приблизно таким самим, як і в «кіндлінгових» щурах, але складав лише 39 % відповідного значення в контрольній групі ( $P < 0.05$ ). Прикладання одnoseкундних стимулів до моторної кори в період посткіндлінгу викликало подібні моторні ефекти, але їх середня тривалість була  $121 \pm 11 \text{ мс}$  (тобто 257 % відповідного показника при 50-мілісекундних стимулах;  $P < 0.05$ , рис. 2).

Отже, наші спостереження показали, що кортикальна моторна зона, відповідальна у щурів за ініціацію рухів передньої кінцівки із залученням певних груп м'язів, істотно збільшується в умовах ПТ-індукованого кіндлінгу. В подібній ситуації площі зон для проксимальних та дистальних м'язів



**Р и с. 2.** Середні тривалості рухових ефектів, викликаних мікростимуляцією моторної кори при тривалостях стимулів 50 мс та 1.0 с (темні та сірі стовпчики відповідно). А–В – значення у групах інтактних щурів та тварин в стані кіндлінгу та посткіндлінгу відповідно. Однією та трьома зірочками позначені випадки вірогідних відмінностей від значень при тривалості стимулів 50 мс з  $P < 0.05$  та  $P < 0.001$  відповідно.

передньої кінцівки збільшуються приблизно в однаковій мірі. У період же посткіндлінгу спостерігалася певна тенденція до значнішого збільшення площі зони, що керує дистальними м'язами кінцівок.

Вірогідно, заслуговує на увагу ще один факт. Протягом двотижневого періоду посткіндлінгу не відбувалось істотних змін динаміки параметрів моторної кортикальної зони передніх кінцівок. Це є свідченням відсутності значних модифікацій збуджувальних процесів у мозку таких тварин і, вірогідно, відсутності змін чутливості відповідних нейронних мереж до дії антиконвульсантів [4]. Те, що протягом двох тижнів після зникнення «кіндлінгових» судомних реакцій не відбувається ані зменшення, ані збільшення даних показників, свідчить, що відповідні зміни є тривалими і дія зовнішніх епілептогенних впливів не потрібна для збереження таких модифікацій. Є вірогідним, що механізми збільшення моторних кортикальних зон, від-

повідальних за рухи передніх кінцівок, в умовах надлишкового розповсюдження судомної активності базуються на полегшенні синаптичної передачі, ефектах синаптичної пластичності та феномені постсинаптичної потенціації.

Таким чином, щури з ПТ-індукованим кіндлінгом демонструють значне збільшення розмірів кортикальних зон, стимуляція яких може викликати рухи передніх кінцівок. Ці зміни зберігаються протягом двох тижнів після формування кіндлінгу. В зазначений період розміри кортикальних зон, що визначають рухи передньої кінцівки, істотно не змінюються. Характер індукованої кіндлінгом функціональної реорганізації моторних кортикальних нейронних мереж, відповідальних за контроль м'язів передніх кінцівок, є свідченням того, що вплив хронічної епілептизації на функціональну активність мозкової кори має системну природу.

Дослідження було виконано згідно з положеннями Міжнародної конвенції із захисту тварин, які використовуються в експериментах, та настановами Комітету з біоетики Одеського національного медичного університету.

У авторів роботи – Р. С. Вастьянова та О. А. Шандри – відсутній конфлікт інтересів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов, *Киндлинг и эпилептическая активность*, АстроПринт, Одесса (1999).
2. D. C. McIntyre and M. O. Poulter, "Kindling and the mirror focus," *Int. Rev. Neurobiol.*, **45**, 387-407 (2001).
3. K. Morimoto, M. Fahnestock, and R. J. Racine, "Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain," *Prog. Neurobiol.*, **73**, No. 1, 1-60 (2004).
4. A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, and R. S. Vastyanov, "Chemical kindling: implications for antiepileptic drugs-sensitive and resistant epilepsy models," *Epilepsia*, **37**, No. 3, 268-274 (1996).
5. О. А. Шандра, О. А. Кашенко, "Моделі й основні патофізіологічні механізми хронічної епілепсії", *Досягнення біології та медицини*, № 1, 80-88 (2003).
6. Г. Н. Крыжановский, "Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляционной патологии нервной системы", в кн.: *Дизрегуляционная патология нервной системы*, под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского, Мед. информ. агентство, Москва (2009), с. 19-192.
7. Р. С. Вастьянов, "Кіндлінг-спричинені зміни кортикального представництва рухів", *Вестн. неотлож. восстанов. медицины*, **9**, № 3, 384-386 (2008).