

Л. С. Годлевський, І. В. Смірнов, Є. В. Коболев

МОДУЛЯЦІЯ ВПЛИВУ БАКТЕРІАЛЬНОГО ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ НА ПЕРЕБІГ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ТРАНСКРАНІАЛЬНИМ МАГНІТНИМ ПОДРАЗНЕННЯМ МОЗКУ Й ЕЛЕКТРИЧНОЮ СТИМУЛЯЦІЄЮ МОЗОЧКА

Одеський державний медичний університет

Вступ

Встановлено, що бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС) полегшує генерування епілептичних розрядів через 2–4 год і пригнічує епілептогенез протягом 12–18 год із моменту його застосування [3; 5]. Ці ефекти пов'язані з поліпшенням функціональної активності ендогенної системи збуджувальних амінокислот і зменшенням тонусу ГАМК-ергічної системи мозку [3].

Судомна готовність мозку знижується під впливом транскраніального магнітного подразнення (ТМП) мозку й електричного подразнення (ЕП) палеоцеребелярної кори мозочка [1; 2; 6]. До останнього часу не було досліджено особливостей впливів ЛПС на фоні попередньої стимуляції мозку вказаними факторами. Втім, механізми впливу зазначених подразнень дозволяють проводити аналіз патогенезу резистентних до лікування форм епілептичного синдрому [2; 6], у тому числі фебрильних судом, у патогенезі яких важливу роль відіграє ЛПС [7]. Вказані особливості доводять актуальність проведення такого дослідження.

Метою нашої роботи було вивчення особливостей перебігу епілептичного синдрому, викликаного пеніциліном на фоні застосування ЛПС за умови попереднього впливу на головний мозок ТМП, а також ЕП палеоцеребелярної кори.

Матеріали та методи дослідження

Спостереження проведено за умов гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г.

Здійснювали ТМП за допомогою апарата «Авімп», який генерував імпульси з індукцією на висоті їх розвитку 1,5 Тл. Впливи магнітними імпульсами виконували з відстані 2,0–3,5 см на потиличну зону черепа тварин, яких тимчасово фіксували у пластмасових футлярах. Тварин першої контрольної групи утримували протягом аналогічного періоду часу у футлярах без впливу імпульсним магнітним полем. У спостереженні тварин використовували через 30,0 хв після припинення подразнень.

Під кетаміновим наркозом (100,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) щурам, згідно з топографічними даними атласу [9], імплантували ніхромові біполярні електроди (діаметр 0,12 мм, міжелектродна відстань — 0,2 мм) у каудальні відділи палеоцеребелума (*nodulus, uvula*) і кріпили до окципітальної кістки за допомогою швидкотвердіючого полімеру «Норакрил». Електричні подразнення розпочинали через 10–14 діб із моменту оперативного втручання і проводили за допомогою апарата «ЭСУ-1» (100–300 Гц; 0,25 мс; 3,0–5,0 В; інтервал між ЕП — 2,5–3,5 хв). Контролем (друга контрольна група) служили хібнооперовані тварини, у яких сти-

мульовальні електроди з'єднували з апаратом «ЭСУ-1», але не впливали струмом. Для верифікації місця положення стимульовальних електродів здійснювали електрокоагуляцію тканини мозочка анодом постійного струму (5,0 мА, 30 с), катодом служила рама стереотаксичного приладу.

Для моделювання генералізованого судомного синдрому використовували свіжий розчин натрієвої солі бензилпеніциліну (3,0 млн МО/кг, внутрішньочеревинно) [8]. За щурами спостерігали протягом 60,0 хв з моменту застосування епілептогену.

Препарат ЛПС «Пірогенал» (НДІ ім. М. Ф. Гамалєї РАН, Росія) застосовували в дозі 1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно [3]. Тваринам групи контролю за аналогічних умов вводили фізіологічний розчин NaCl.

Тяжкість судомних реакцій оцінювали за шестибальною шкалою [4]:

0 балів — відсутність судом;

1 бал — судомні здригання окремих груп м'язів;

2 бали — клонічні судоми м'язів кінцівок і тулуба;

3 бали — нападаподібні клонічні судоми передніх кінцівок;

4 бали — клоніко-тонічні генералізовані судоми з падінням тварин на бік, післянападовою депресією;

5 балів — повторні генералізовані судомні напади.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з



використанням методу ANOVA та критерію Newman — Keuls (латентний період судом), а також критерію Kruskal — Wallis (тяжкість судом) за допомогою програми "Biostatistics", США.

Результати дослідження та їх обговорення

Ранній розвиток ефектів ЛПС (4 год з моменту застосування)

Відтворення епілептичного синдрому шляхом внутрішньочеревинного застосування розчину натрієвої солі бензилпеніциліну супроводжувалося виникненням перших судом, латентний період яких тривав ($4,5 \pm 0,7$) хв. Причому у 5 з 11 щурів виникали генералізовані клоніко-тонічні судоми. Таким чином, тяжкість судом у групі становила ($3,5 \pm 0,2$) бала.

У першій контрольній групі (введення ЛПС й епілептогену у тварин із несправжнім ТМ подразненням) латентний період перших судом дорівнював ($3,7 \pm 0,9$) хв, а тяжкість судом — ($4,4 \pm 0,2$) бала. Генералізовані

клоніко-тонічні напади реєструвалися у всіх 12 експериментальних тварин, причому у п'яти з них вони мали повторний характер.

Аналогічне застосування епілептогену, проведене через 4 год з моменту введення ЛПС і на фоні ТМП (10 сеансів), супроводжувалося виникненням перших судом, латентний період яких виявився на 42,5 % більшим, ніж відповідний показник в групі контролю ($P < 0,05$; рис. 1, а). Протягом години у 4 із 7 щурів спостерігалось формування клонічних судом передніх кінцівок із підйомом тварин на задні кінцівки (3 бали). У решти тварин виникали клонічні судоми, які охоплювали все тіло. Таким чином, тяжкість судом сягала ($3,0 \pm 0,2$) бала, що на 32,1 % менше за відповідний показник у групі контролю ($P < 0,05$). Збільшення кількості ТМП до 20 супроводжувалося деяким підвищенням виразності протиепілептичного впливу. За цих умов латентний період перших судом подовжувався порівняно з контролем на

56,8 % ($P < 0,01$), у 5 з 6 експериментальних тварин реєструвалися клонічні судоми усього тулуба. Їх тяжкість становила 41,4 % від показника у групі контролю ($P < 0,01$; див. рис. 1, а). Водночас подальше збільшення кількості ТМП (до 40) не викликало зростання виразності протиепілептичного впливу: латентний період судом був більшим на 25,6 %, а тяжкість судом становила 72,8 % від показника у групі контролю ($P < 0,05$; див. рис. 1, а).

У другій контрольній групі (10 хибнооперованих тварин) латентний період перших судом дорівнював ($4,0 \pm 0,7$) хв, а їх тяжкість — ($4,4 \pm 0,3$) бала.

Під впливом ЕП палеоцеребелярної кори (5 сеансів) латентний період перших судом подовжувався порівняно з контролем на 23,4 % ($P < 0,05$; рис. 1, б). За цих умов у всіх щурів спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні напади. В однієї тварини вони виникли повторно і сягали ($4,1 \pm 0,2$) бала. Цей показник не відрізнявся від показника у контрольній групі ($P > 0,05$).

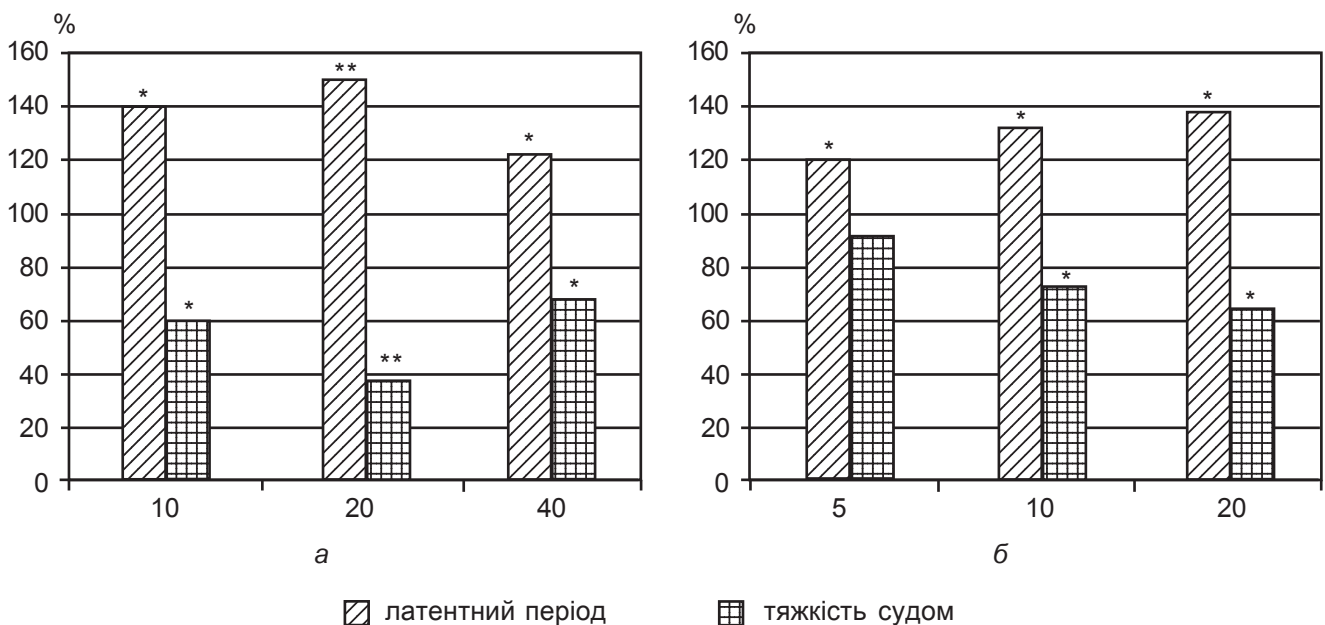


Рис. 1. Вплив ТМП (а) та ЕП палеоцеребелярної кори (б) на прояви бензилпеніцилін-викликаних судом через 4 год з моменту внутрішньочеревинного застосування ЛПС (1,0 мг/кг)

Позначки: за віссю абсцис — кількість подразнень; за віссю ординат — досліджувані параметри епілептичного синдрому у відсотках щодо відповідних показників у групах контролю (100 %); * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ порівняно з контролем.



Аналогічне застосування епілептогену після проведення 10 сеансів ЕП викликало судом, латентний період появи яких був на 36,2 % більшим від показника у групі контролю ($P < 0,05$). Тяжкість судом також була на 20,8 % меншою, ніж у групі контролю: у 4 із 8 щурів розвинулися генералізовані клоніко-тонічні напади ($P < 0,05$; див. рис. 1, б). Використання розчину бензилпеніциліну натрію на фоні попередніх 20 ЕП палеоцеребелярної кори супроводжувалося виникненням перших судом, латентний період яких був тривалішим від аналогічного показника у групі контролю на 41,4 % ($P < 0,05$), а тяжкість судом — меншою на 32,1 % ($P < 0,05$; див. рис. 1, б).

Пізній розвиток ефектів ЛПС (12 год із моменту застосування)

Протягом 12 год із моменту застосування ЛПС введення розчину натрієвої солі бензилпеніциліну супроводжувалося виникненням перших судом, латентний період яких становив ($6,5 \pm 1,0$) хв ($P < 0,05$). У цей період часу в більшості щурів групи з несправжніми ТМП (7 із 11 тварин) спостерігалось виникнення клонічних судом м'язів тулуба, ще у 3 — повторні клонічні скорочення м'язів передніх кінцівок. Середня тяжкість судом сягала ($2,2 \pm 0,3$) бала і була на 37,2 % меншою, ніж у групі щурів, яким застосовували лише розчин епілептогену ($P < 0,05$). У групі контролю (хибнооперовані щури) відповідні показники дорівнювали ($6,8 \pm 1,1$) хв ($P < 0,05$) і ($2,4 \pm 0,3$) бала ($P < 0,05$).

Застосування попередніх ТМП (10 сеансів) і подальше введення пеніциліну у віддаленому періоді з моменту застосування ЛПС супроводжувалося збільшенням латентного періоду перших судом на 53,4 % порівняно з показником у відповідній групі контролю ($P < 0,05$). Причому протягом цього періоду лише у 6 із 10 тварин виник-

ли поодинокі клонічні судом, тобто тяжкість судом становила 27,3 % від показника у групі контролю ($P < 0,01$; рис. 2). Аналогічне введення епілептогену на фоні попередніх 10 ЕП палеоцеребелярної кори викликало збільшення латентного періоду перших судом на 21,5 % порівняно з показником у відповідній групі контролю ($P < 0,05$; див. рис. 2). Тяжкість судом була на 16,7 % меншою, ніж у групі контролю. У всіх щурів реєструвалися клонічні судом м'язів тулуба ($P > 0,05$; див. рис. 2).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умови попередніх ТМП у щурів виникає пригнічення епілептиформних проявів, спровокованих у ранньому періоді з моменту застосування ЛПС. Найбільш виразний цей ефект за умови застосування деякої «середньої» за своїм значенням кількості ЕП (20). Цей результат відповідає попереднім даним, отриманим авторами роботи [2], які встановили найбільшу ефективність даної кількості ТМП щодо показників поведінки тварин у тесті відкритого поля.

Виявлено, що попередні ЕП палеоцеребелярної кори спричинюють пригнічення судом, які були викликані системним застосуванням натрієвої солі бензилпеніциліну на фоні використання ЛПС. Причому досліджувані показники як при ТМП, так і ЕП не відрізнялися від даних у групі щурів з одним тільки застосуванням епілептогену. Йдеться про те, що під впливом ТМП й ЕП усувається полегшення пеніцилін-викликаного епілептогенного збудження, що спричинюється ЛПС на ранній фазі його дії.

Через 12 год із моменту застосування ЛПС спостерігався ефект пригнічення пеніцилін-викликаного генералізованого судомного синдрому: подовжувався латентний період перших судом, зменшилася їх тяжкість. Цей результат відповідає раніше отриманим даним [3]. У пізньому періоді відзначалася можливість значного посилення протиепілептичної дії ЛПС за умови застосування ТМП: 10 сеансів ТМП запобігали виникненню судом майже у половині експериментальних тварин. Натомість ЕП палеоцеребеляр-

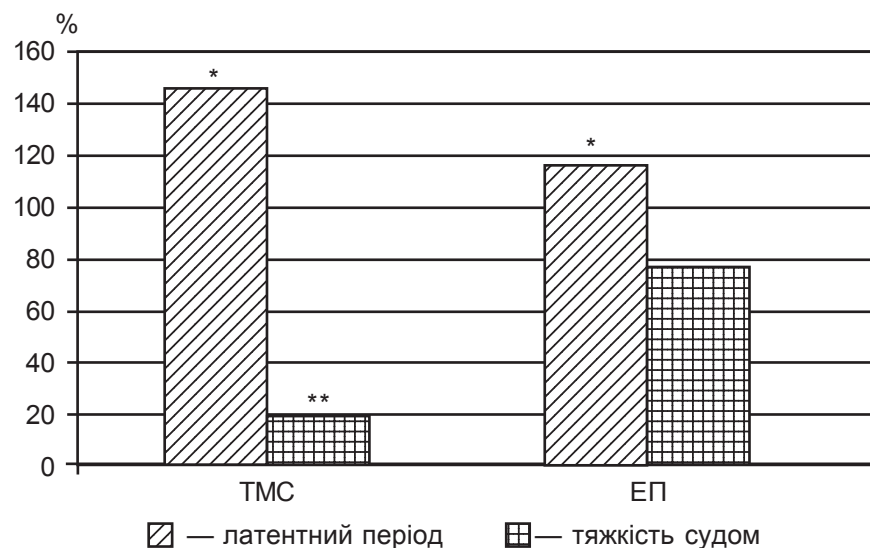


Рис. 2. Вплив подразнень мозку на прояви генералізованого пеніцилін-індукованого судомного синдрому через 12 год з моменту внутрішньочеревиного застосування ЛПС (1,0 мг/кг)

Позначки: за віссю абсцис: ТМС — транскраніальна магнітна стимуляція; ЕП — електричне подразнення палеоцеребелярної кори мозочка; за віссю ординат — досліджувані параметри епілептичного синдрому у відсотках щодо відповідних показників у групах контролю (100 %); * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ порівняно з контролем.



ної кори спричинювала лише подовження латентного періоду перших судом. Такі відмінності можна пояснити залученням до ефекту пригнічення епілептогенного збудження різних нейрофізіологічних механізмів мозку. Зокрема, слід зазначити, що для дії ТМП більш значущими є процеси активації ендогенної опіатергічної системи, збудження якої може викликати пригнічення епілептогенезу завдяки активації каппа-опіатних рецепторів [4].

Також отримані результати свідчать про те, що ТМП може здійснювати протиепілептичний вплив без участі утворень мозочка.

Висновки

1. У ранньому періоді (4 год з моменту його застосування) ЛПС спричинює полегшення генералізованої клоніко-тонічної форми судомної активності, викликані системним застосуванням натрієвої солі бензилпеніциліну, а в пізній фазі (12 год із моменту застосування), навпаки, запобігає розвитку генералізованих клоніко-тонічних судом.

2. Запобігають полегшенню пеніцилін-індукованого епілептогенезу, викликаного застосуванням ЛПС, ТМП (20 сеансів) та ЕП (10–20 сеансів) палеоцеребелярної кори.

3. У пізньому періоді дії ЛПС ТМП (10 сеансів) суттєво посилює протиепілептичну дію та запобігає виникненню пеніцилін-індукованих судом у щурів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про доцільність розробки методів припинення резистентних до лікування проявів епілептичного синдрому на основі подразнень утворень мозку преформованими фізичними факторами.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на эпилептиформную активность у крыс с электростимуляционным kindлингом* / Годлевский Л. С., Барняк Е. М., Мацко А. М. и др. // *Нейрофизиология*. — 2001. — Т. 33, № 2. — С. 129-133.
2. *Годлевский Л. С.* Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Кобелев, И. В. Смирнов — Одесса : Нептун-Технология, 2006. — 184 с.
3. *Смирнов И. В.* Вплив бактеріального ліпополісахариду на генералізо-

вані клоніко-тонічні та клонічні судоми у щурів / І. В. Смирнов // *Досягнення біології та медицини*. — 2008. — № 1. — С. 26-30.

4. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов — Одесса : Астропринт, 1999. — 272 с.

5. *The neuronal excitability time-dependently changes after lipopolysaccharide administration in mice: possible role of cyclooxygenase-2 induction* / E. S. Akarsu, S. Ozdayi, E. Algan, F. Ulupinar // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 71, N 2-3. — P. 181-187.

6. *Influence of transcranial magnetic stimulation on spike-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy* / Godlevsky L. S., Kobolev E. V., Luijtelaar E. L. J. M. et al. // *Indian J. of Exp. Biology*. — 2006. — Vol. 44. — P. 949-954.

7. *Heida J. G.* Febrile convulsions induced by the combination of lipopolysaccharide and low-dose kainic acid enhance seizure susceptibility, not epileptogenesis, in rats / J. G. Heida, G. C. Teskey, Q. J. Pittman // *Epilepsia*. — 2005. — Vol. 46, N12. — P. 1898-1905.

8. *Mrangoz C.* Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats / C. Mrangoz, F. Bagrici // *Jpn. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 297-301.

9. *Paxinos G.* The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. — Sydney : Academic Press Inc., 1998.

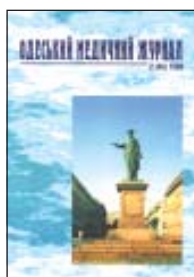
*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ *Теорія і експеримент*
- ◆ *Клінічна практика*
- ◆ *Профілактика, реабілітація, валеологія*
- ◆ *Нові технології*
- ◆ *Огляди, рецензії, дискусії*



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

