

бензодиазепиновой системы, представляющей собой один из возможных механизмов патогенеза киндлинг-индуцированной эпилептической активности.

Выводы

1. Бактериальный липополисахарид (0,1 мг/кг, в/бр) вызывает подавление пенициллин-индуцированной очаговой эпилептической активности у крыс с моделированным фармакологически резистентным эпилептическим судорожным синдромом. Данный эффект наблюдается через 12–14 ч с момента применения ЛПС.

2. В дозе, которая самостоятельно не оказывает эффекта снижения амплитуды и частоты

эпилептических разрядов пенициллин-индуцированных очагов, диазепам на фоне предварительного применения ЛПС вызывает противоэпилептический эффект, проявляющийся как в период 12–14 ч, когда противосудорожный эффект ЛПС выражен и при самостоятельном применении препарата, и через 24 ч, когда данный эффект не определяется.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Годлевский Л. С.* Влияние бактериального липополисахарида на пенициллин-индуцированную судорожную активность у крыс / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов // *Нейрофизиология*. — 2008. — Т. 40, № 3. — С. 236-241.

2. *Смирнов И. В.* Вплив бактеріального ліпополісахариду на генералізовані клоніко-тонічні та клонічні судоми у щурів / І. В. Смирнов // *Досягнення біології та медицини*. — 2008. — Т. 11, № 1. — С. 26-31.

3. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — Одесса : Астропринт, 1999. — 270 с.

4. *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.

5. *Woodbury D. M.* Convulsant drug: Mechanisms of action / D. M. Woodbury // *Antiepileptic drugs: Mechanism of action*. — N. Y. : Raven Press, 1980. — P. 249-303.

УДК 612.826+612.8.-009

Е. В. Коболев, О. Г. Овчинникова

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА И ДИАЗЕПАМА НА ЭПИЛЕПТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

В опытах на крысах-самцах линии Вистар, у которых с помощью повторного применения коразола (25,0–30,0 мг/кг, в/бр) формировали киндлинг-синдром и через три недели с момента его возникновения в условиях острого наблюдения на модели пенициллин-индуцированных очагов в коре головного мозга исследовали эффекты применения ЛПС (0,1 мг/кг, в/бр) и диазепам (0,1 и 0,5 мг/кг, в/бр). Установлено развитие потенцированного противосудорожного эффекта диазепам в отдаленном периоде действия ЛПС (12–14 ч с момента применения).

Ключевые слова: бактериальный липополисахарид, экспериментальный судорожный синдром, пенициллин, коразоловый киндлинг, диазепам.

UDC 612.826+612.8.-009

Ye. V. Kobolyev, O. G. Ovchinnikova

THE INFLUENCE OF COMBINED USAGE OF BACTERIAL LYPOPOLYSACCHARIDE AND DIAZEPAM UPON EPILEPTIC ACTIVITY

Under conditions of acute observation in rats kindled with corazol repeated administration (25–30 mg/kg, i. p.) in three-week period free from epileptogen administrations the influence of bacterial lipopolysaccharide LPS (0,1 mg/kg, i. p.) and diazepam (0,1 and 0,5 mg/kg, i. p.) administrations upon penicillin-induced foci in frontal cortex have been investigated. The development of potentiated antiseizure effect of diazepam revealed in postponed period of LPS action (12–14 h from the moment of administration) have been described.

Key words: bacterial lipopolysaccharide, experimental seizure syndrome, penicillin, corazol kindling, diazepam.

УДК 616.853-08:615.213:616-092.9

Н. В. Копйова

СПОНТАННА СУДОМНА АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНОГО ЕПІЛЕПТИЧНОГО СТАТУСУ: ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛІ

Одеський державний медичний університет

Однією з найбільш суттєвих і клінічно релевантних особливостей епілепсії є розвиток спонтанних судом, що значно лімітує кількість експериментальних моделей, за умов яких мож-

на відтворити хронічну судомну активність. Для проведення експериментальних досліджень, присвячених вивченню патологічних механізмів хронічного епілептогенезу та до-

сконаленню методів патогенетичного лікування епілепсії, загальноприйнятими вважаються модель кіндлінгу та постстатусні моделі. З використанням зазначених моделей можна до-

слідити патофізіологічні механізми мимовільних судом, зміни збудливості нейронів підкіркових утворень і кори великих півкуль, а також особливостей взаємодії утворень мозку.

Епілептичний статус (ЕС) є однією з моделей хронічного епілептичного синдрому [3; 4]. Відомо, що ця модель також характеризується наявністю відстрочених мимовільно виникаючих судом [6; 14]. Показано, що після введення пілокарпіну (Пі) у тварин послідовно реєструються поведінкові й електрографічні зміни, які характеризують три основні періоди формування Пі-спричиненого судомного синдрому: гострий період ЕС, який може тривати до 24 год; латентний період із прогресивною нормалізацією електроенцефалограм (ЕЕГ) і поведінки, що триває у середньому від 4 до 40 діб; хронічний період зі спонтанними судомами, які повторюються до 3–5 разів на тиждень (вони нагадують комплексні парціальні судоми у пацієнтів) [11; 19; 20]. Останніми роками основну увагу дослідників привертала дослідження патофізіологічних механізмів ранньої (гострої) стадії Пі-спричиненої моделі ЕС у щурів [2; 7]. Значного інтересу набуває вивчення патофізіологічних механізмів формування відстрочених судом, для чого необхідно обрати адекватну модель даного патологічного стану.

З цією метою ми дослідили характер й особливості розвитку спонтанних судом у відстроченому періоді Пі-спричиненого ЕС, а також часові й електрофізіологічні особливості вказаної моделі хронічної епілепсії. Окремим завданням роботи було з'ясування впливу тривалості ЕС на розвиток спонтанної судомної активності (ССА).

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 50 щурах-самцях лінії Вістар

масою від 170 до 220 г. Щурів утримували у стаціонарних умовах із природною 12-годинною зміною світла та темряви, 60%-ю вологістю і температурою (22 ± 1) °С. Роботу з експериментальними тваринами проводили з дотриманням загальноприйнятих вимог до проведення лабораторних та інших дослідів з участю тварин. За 3 доби до початку дослідів тварин утримували у пластикових експериментальних боксах із метою якомога скорішої адаптації та починали привчати до рук дослідників [1].

Упродовж передопераційної підготовки щурів під кетаміновою анестезією (2,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) імплантували монополярні електроди (ніхромовий дріт, діаметр кінчика 0,10–0,15 мм, з лаковою ізоляцією, окрім кінчиків) за координатами стереотаксичного атласу [15] білатерально в лобову кору [AP = 2,7; L = 2,2, H = 1,8] і вентральний гіпокамп [AP = -4,8; L = 4,5; H = 7,0]. Для запобігання розвитку інфекції тваринам щодня одноразово протягом 5 днів після операції вводили стрептоміцин (30 000 МО/кг внутрішньочеревинно). Після операції тварин брали до дослідів через 7–10 діб.

Пілокарпін готували у розчині NaCl (рН = 7,4) безпосередньо перед початком дослідів і вводили внутрішньочеревинно дозою 380 мг/кг. За 30 хв до цього тваринам із метою запобігання розвитку периферичних холіноміметичних ефектів Пі, пов'язаних із гіперактивацією холінергічної системи (bronхоспазм і посилене слизеутворення в бронхах), вводили М-скополамін (1,0 мг/кг, підшкірно). Інтактним щурам (контрольні тварини; n=50) вводили однакові об'єми М-скополаміну та 0,9%-го фізіологічного розчину. За станом і поведінкою тварин, а також за судомною активністю після введення Пі спостерігали візуально впродовж 40 діб з моменту виникнення мимовільних судом [13] й оцінювали за шка-

лою, описаною у дослідженнях Racine [16]. Для зниження летальності через 30–120 хв із моменту розвитку ЕС щурам вводили діазепам (10 мг/кг, внутрішньочеревинно).

Поведінку тварин реєстрували цілодобово за допомогою відеокамери "JVC" з подальшим аналізом й оцінкою поведінки кожного щура.

Реєструвати ЕЕГ у щурів починали у середньому через 10–12 діб після введення Пі. Термін реєстрації ЕЕГ був однаковим для всіх тварин — з 10.00 до 16.00. Для оцінки ЕЕГ використовували частоту дискретизації 256 імпл/с за допомогою АЦП (National Instruments, США): дані візуалізували на екрані комп'ютера і записували на носій інформації для подальшої off-line обробки. Частотний діапазон сигналів становив 0,5–40 Гц; 16-секундні епохи запису ЕЕГ піддавали аналізу Фур'є за допомогою програми "Labview-5,0" (США). При цьому на основі візуального аналізу вилучали ділянки ЕЕГ, які містили артефакти. Програма надавала також усереднені показники потужності впродовж усього запису ЕЕГ по кожному з активних каналів, що використовувалося для on-line оцінки часу початку, піку та згасання мимовільних судом.

Отримані дані обчислювали за допомогою додаткового статистичного пакета в оболонці програми "Labview-5,0", а також програми статистичного аналізу "Statgraph" із застосуванням параметричних критеріїв; P < 0,05 обирали як критерій вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

Пілокарпін, який застосовували у дослідженнях для відтворення хронічної епілептичної активності (ЕпА), є потужним холіноміметичним засобом. Тому впродовж перших 2–5 хв (рис. 1) після його застосування у 46 щурів із 50 переважали вегетативні порушення, які про-



Рис. 1. Схема організації експериментального дослідження Пі-індукованого епілептичного статусу

являлися гіперсаливацією, підвищеним занепокоєнням, посиленням грумінгу, обнюхуванням, зростанням показників рухової активності, почастишанням дихання, посиленням дефекації. У 4 тварин вказані вище вегетативні реакції були виражені незначним чином із переважанням гіперсаливації, епізодів завмирання та посилення дефекації.

У всіх щурів дослідної групи у середньому через 17–25 хв після введення Пі розвивалися поведінкові судоми, які спочатку мали характер міоклонічних здригань і тремору м'язів морди, голови та передніх кінцівок. Упродовж наступних 15–20 хв ці судоми трансформувалися у клонічні скорочення м'язів тулуба, передніх і задніх кінцівок, після чого в усіх тварин розви-

нулися генералізовані клоніко-тонічні напади.

Після 1–6 генералізованих нападів у тварин розвинувся ЕС, який тривав у середньому 70–90 хв (див. рис. 1). В 1 (2 %) щура із 50 тривалість Пі-спричинених судом дорівнювала 13,7 хв. У 3 (6 %) тварин із 50 їхня тривалість становила у середньому $(23,6 \pm 3,2)$ хв (рис. 2). У 17 (34 %) щурів гостра стадія Пі-спричиненого ЕС тривала від 31 до 60 хв, у 29 (56 %) тварин — більше 61 хв. Загинули 8 (16 %) тварин.

У 37 (74 %) щурів спостерігалися повторні генералізовані судомні напади, що відповідало 5 балам за загальноприйнятою шкалою оцінки тяжкості судомних реакцій (до них увійшли також і загиблі тварини). У 11 (22 %) щурів відмічались

одноразові генералізовані судомні напади. Судомні прояви у 2 (4 %) тварин відповідали 3 балам (рис. 3).

У 39 щурів із 42, які вижили після гострої стадії ЕС, упродовж наступних 20–25 діб реєструвались інтенсивні дослідницькі реакції, посилення грумінгу, незначне зростання горизонтальної рухової активності (див. рис. 1). У 3 тварин відзначалася гіподинамія, вони були нерухомими і загальмованими. Судомні реакції відсутні.

Після закінчення зазначеного терміну у 35 (83,3 %) щурів із 42 виникли спонтанні судомні реакції, які спочатку мали вигляд незначних міофасціальних здригань і похитувань голови та потім упродовж 24 год у 26 із них трансформувалися в незначні за вираженістю, дрібно-амплітудні міоклонічні скорочення м'язів передніх кінцівок. У решти 9 щурів упродовж усього терміну спостереження реєструвались незначні за вираженістю міофасціальні здригання. У 7 (16,7 %) тварин ССА була відсутньою протягом усього терміну спостереження (40 діб).

Аналіз кореляції між тривалістю та інтенсивністю ЕС і частотою розвитку ССА показав, що якщо ЕС припиняли через 15 хв після його початку, то

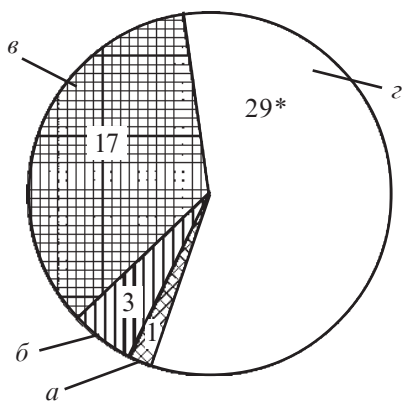


Рис. 2. Середня тривалість гострої стадії у щурів із Пі-спричиненим епілептичним статусом: а — до 15 хв; б — 16–30 хв; в — 31–60 хв; г — 61–120 хв. Цифри вказують на кількість щурів із зазначеною тривалістю судом; * — загибель тварин

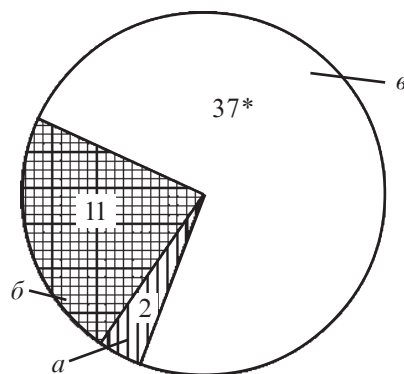


Рис. 3. Враженість гострих генералізованих судом у щурів із Пі-спричиненим епілептичним статусом: а — 3 бали; б — 4 бали; в — 5 балів. Цифри вказують на кількість щурів із зазначеною тяжкістю судом; * — загибель тварин

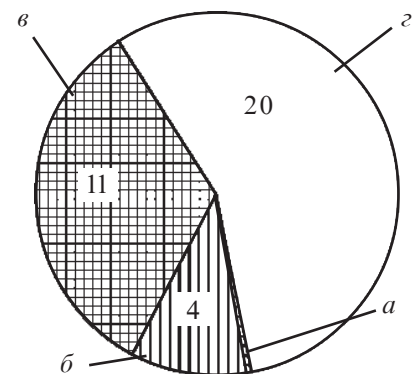


Рис. 4. Кількість тварин із ССА залежно від тривалості гострих генералізованих судом у щурів із Пі-спричиненим епілептичним статусом: а — до 15 хв; б — 16–30 хв; в — 31–60 хв; г — 61–120 хв. Цифри вказують на кількість щурів із ССА

ССА не реєструвалася. У групах тварин із тривалістю ЕС 30 хв, до 1 і 2 год відповідно відмічалася прогресивне збільшення кількості тварин зі ССА від 11,4 до 31,4 і 57,2% ($P < 0,05$; рис. 4).

Максимальну кількість епізодів ССА (12) ми спостерігали в одного щура впродовж усього терміну спостереження. Тривалість гострих генералізованих судом у нього дорівнювала 107 хв (таблиця). Мінімальна кількість епізодів мимовільних відстрочених судом також була відмічена у 1 щура: гострі генералізовані судоми тривали у цього щура протягом 21,5 хв. Простежується тенденція прямої залежності кількості епізодів ССА від тривалості стадії гострих судомних реакцій за умов моделі ЕС, яку було використано (див. таблицю).

Упродовж латентного періоду, який тривав після генералізованих Пі-спричинених судом (див. рис. 1), на ЕЕГ більшої частини щурів реєструвалася асинхронна активність, яка характеризувалася низькоамплітудними асинхронно виникаючими спайковими потенціалами з амплітудою, яка не перевищувала 180 мкВ у лобовій корі та 250–300 мкВ — у гіпокампі (рис. 5, а).

Упродовж терміну, який передував розвитку ССА (за 2 хв), на ЕЕГ відмічалася переважно синхронізована високоамплітудна активність із частотою потенціалів до 7–9/хв (рис. 5, б).

Протягом виникнення ССА в ЕЕГ щурів суттєво зросла амплітуда спайкових потенціалів, які генерувалися з частотою до 11–13/хв у гіпокампі (рис. 5, в). У неокортексі частота потенціалів дорівнювала 8–9/хв. Амплітуда потенціалів у лобовій корі та гіпокампі становила 1,2–1,6 мВ.

Тривалість ССА становила у середньому 50–70 с і характеризувалася появою в ЕЕГ високочастотної спайкової активності, яка мала бути зареєстрованою незалежно лише в одно-

Таблиця
Особливості розвитку спонтанних судом залежно від тривалості гострої стадії Пі-спричиненого епілептичного статусу

Тривалість гострої стадії Пі-спричиненого ЕС, хв, $M \pm m$	Кількість щурів зі спонтанними судомами	Кількість епізодів спонтанних судом
21,5	1	1
25,1 \pm 2,7	2	3
42,5 \pm 4,3	3	5
49,3 \pm 3,9	4	6
54,1 \pm 4,4	4	7
70,7 \pm 7,1	7	9
76,1 \pm 6,9	8	10
83,0 \pm 7,4	4	11
107	1	12
Усього	35	64

му гіпокампі або в обох водночас із розрядами в неокортексі (див. рис. 5, а, б; рис. 6, а, б). Після закінчення цього терміну в 23 щурів із 35 відмічалася трансформація ЕЕГ, що можна побачити на такому прикладі. У частини щурів високоамплітудна активність на ЕЕГ, пов'язана з розвитком ССА, протягом 1 хв трансформувалася у гострі спайкові потенціали з частотою 11–13/хв і амплітудою до 1,6–1,7 мВ (рис. 5, в), що відповідало дрібноамплітудним ско-

роченням м'язів морди, голови та передніх кінцівок (2 бали за загальноприйнятою шкалою оцінки судом). У решти 12 щурів ЕЕГ-картина була іншою. Наприклад, епілептиформна активність на ЕЕГ різко припинялася та змінювалася низькоамплітудною повільною активністю, ідентичною такій до початку ССА з переважанням повільно-хвильових комплексів, найбільша амплітуда яких (20–30 мкВ) відмічалася в неокортексі (рис. 6, в).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у щурів після введення Пі розвивається комплекс поведінкових та електрографічних порушень, характерних для ЕС, який характеризується високою летальністю, стадійністю та розвитком ССА. Ці дані узгоджуються з результатами багатьох авторів [6–9; 11], які вивчали адекватність і відтворюваність Пі-індукованої моделі ЕС, механізми її формування, а також послідовність розвитку поведінкових й електрографічних змін. Слід зазначити відносно високі показники летальності за умов застосованої моделі, що відповідає даним інших авторів і підтверджує клінічну адекватність Пі-спричиненої моделі хронічної епілепсії

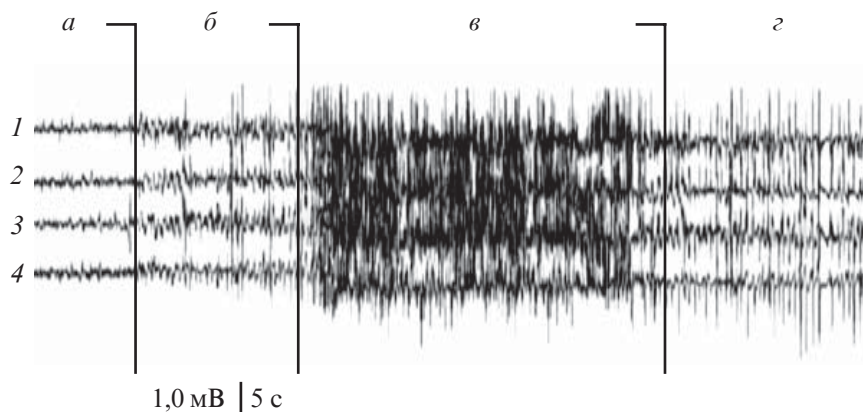


Рис. 5. Електроенцефалограма щурів в умовах Пі-спричиненого епілептичного статусу: фрагмент а — фонові активності через 22 доби після введення Пі; фрагмент б — через 9 хв після а; фрагмент в — через 11 хв після а; фрагмент г — через 12 хв після а; 1 — права лобова кора; 2 — ліва лобова кора; 3 — правий вентральний гіпокамп; 4 — лівий вентральний гіпокамп. Відмітка часу — 5 с, калібрування сигналу — 1,0 мВ

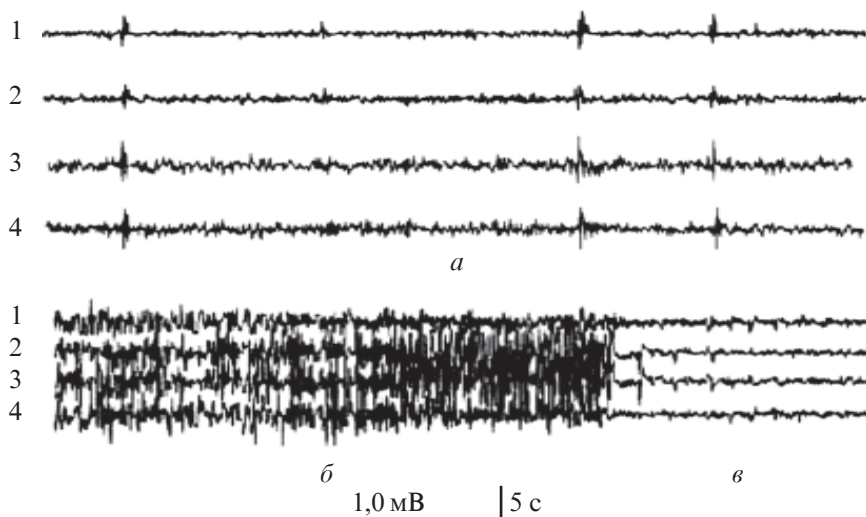


Рис. 6. Електроенцефалограма щурів за умов Пі-спричиненого епілептичного статусу: фрагмент *a* — фоновая активність через 26 діб після введення Пі; фрагмент *б* — через 6 хв після *a*; фрагмент *в* — через 8 хв після *a*; 1 — права лобова кора; 2 — ліва лобова кора; 3 — правий вентральний гіпокамп; 4 — лівий вентральний гіпокамп. Відмітка часу — 5 с, калібрування сигналу — 1,0 мВ

відповідному патологічному стану в людей.

У дослідженнях було підтверджено факт розвитку ССА у щурів через 20–25 діб після введення Пі. Наведені вище результати трохи різняться з даними авторів [18], на думку яких перші спонтанні судоми в щурів і мишей, які вижили після ЕС, звичайно з'являлися впродовж 5–10 діб після ЕС. Проте, скоріше за все, такі термінові розбіжності щодо виникнення мимовільних відстрочених судом можуть бути пов'язані з різним дозуванням Пі та різними видами експериментальних тварин.

При аналізі результатів, отриманих при ЕЕГ-реєстрації, очевидно, що у більшості щурів вентральний гіпокамп є першим утворенням мозку, в якому підсилюється активність при ініціації спонтанних відстрочених судом. Цікаво, що у досліді з використанням 2-діоксиглюкози протягом хронічної стадії Пі-спричиненого ЕС було показано значне зниження метаболізму практично усіма утвореннями головного мозку щурів, що свідчило про їхнє вилучення із переліку можливих кандидатів до утворень, відповідальних за

генерацію мимовільних судом [12]. При цьому незначний рівень метаболізму зберігався в ростральній ольфакторній ділянці кори великих півкуль, у базолатеральному та центромедіальному ядрах мигдалика, у каудальній частині неокортекса, у латеральному дорзальному, латеральному задньому та латеральному колінчатому ядрах таламуса. Важливо, що протягом заключного терміну Пі-спричиненого ЕС було виявлено лише одне утворення зі збереженим метаболізмом, вираженість якого корелювала з даними ЕЕГ, — Аммонів ріг гіпокампа.

Важливу роль гіпокампа в механізмах відстрочених судом при ЕС підтвердили молекулярні дослідження, присвячені вивченню ролі білка кластерину, який бере участь у загибелі клітин і нейронів гіпокампа. За умов ЕС, індукованого електричною стимуляцією, відбувалося значне зростання кількості м-РНК кластерину в астроцитах гіпокампа через 24 год. Рання індукція м-РНК кластерину відмічалася у гранулярних клітинах зубчатої звивини, які вижили після ЕС. У нейронах CA₁, що загинули після ЕС,

реєструвалася дуже незначна кількість м-РНК кластерину. На противагу кількості м-РНК, надмірну імунореактивність на кластерин було виявлено у пірамідних нейронах CA₁ і нейронах хілусу зубчатої звивини (причому обидві ці клітинні популяції загинули внаслідок ЕС), але не в гранулярних клітинах зубчатої звивини. Автори припустили, що кластерин за умов ЕС поглинається нейронами гіпокампа, які гинуть [17].

Численні дослідники вважають вентральний гіпокамп утворенням, яке відповідає за розвиток спонтанних судом за умов ЕС різного генезу (каїнатного, пікротоксинового, пілокарпінового, електричного тощо). Аналогічної думки додержуються автори [5; 8], які показали провідну роль гіпокампа в генерації хронічної ЕПА при кіндлінзі, що також узгоджується з наведеними вище результатами.

Більша вираженість ЕЕГ-активності утвореннями лобової кори щурів протягом ССА свідчить про необхідність подальшого дослідження механізмів їхнього залучення до опосередкування хронічного Пі-спричиненого судомного синдрому, а також про складність, неоднозначність трактування та системності комплексу змін у мозку щурів, які розвиваються у відстроченому періоді Пі-індукованого ЕС. Варту уваги особливість ЕЕГ упродовж стадії ССА, коли в окремих тварин потужність потенціалів, які генеруються, раптово знижувалася, а у більшості щурів ЕЕГ змінювалася та виявлялася спайковими потенціалами, можна пояснити результатами, отриманими А. Hadthforth, D. Treiman (1995), щодо градації терміну спонтанних судом на ранній період, період паузи з генеруванням спайкових потенціалів і пізній спонтанний період. З урахуванням цього, ймовірно, у більшості щурів ЕЕГ реєструвалася протягом періоду паузи або пізнього періоду під час ССА [12].

Загалом, зареєстрований нами характер ЕЕГ-змін при спонтанних судомач у щурів узгоджується з даними R. P. Brenner про чергування в ЕЕГ упродовж спонтанних судом епізодів зі спайковими потенціалами й епізодів із низькоамплітудною активністю [10].

Висновки

У щурів після введення Пі відмічаються стадійні поведінкові, біохімічні та ЕЕГ-зміни, внаслідок яких у середньому через 20–25 діб розвиваються відстрочені мимовільні судомач. Їхньому виникненню, зазвичай, передують гострі судомач, які мають більш виражену інтенсивність і різні поведінкові й електрографічні критерії. Простежується тенденція прямої залежності кількості епізодів ССА від тривалості стадії гострих судомних реакцій за умов моделі ЕС, яку було використано.

Пі-спричинені мимовільні судомач є моделлю резистентної хронічної епілепсії [16], вони менше досліджені порівняно з гострими судомними реакціями. Подальше дослідження патолофізіологічних механізмів хронічної стадії Пі-індукованого ЕС дозволить експериментально обґрунтувати методи фармакологічної корекції вказаного патологічного стану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. — М.: Высш. шк., 1991. — 400 с.
2. Протисудомні ефекти карбамазепіну, але не вальпроєвої кислоти в умовах відтворення пікротоксин- та пілокарпін-спричинених моделей хронічної епілептичної активності у щурів різного віку / Р. С. Вастьянов, Н. А. Черненко, О. А. Кашенко [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2003. — № 1. — С. 29-38.
3. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 415 с.

4. Карлов В. А. Судорожный эпилептический статус / В. А. Карлов. — М., 2003. — 63 с.

5. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге / Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1985. — Т. 99, № 5. — С. 527-532.

6. Status epilepticus — новые механизмы и пути торможения (литий-пилокарпиновая модель) / С. А. Чепурнов, Н. Е. Чепурнова, О. М. Редкозубова, С. А. Саакян // Успехи физиологических наук. — 2005. — Т. 36, № 1. — С. 68-84.

7. Шандра О. А. Модели й основні патолофізіологічні механізми хронічної епілепсії / О. А. Шандра, О. А. Кашенко // Досягнення біології та медицини. — 2003. — № 1. — С. 80-88.

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

9. Alldredge B. K. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus / B. K. Alldredge, A. M. Gelb, S. M. Isaacs // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 631-637.

10. Brenner R. P. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus / R. P. Brenner // J. Clin. Neurophysiol. — 2004. — Vol. 21. — P. 319-331.

11. 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.

12. Handforth A. Functional mapping of the late stages of status epilepticus in the lithium-pilocarpine model in rat: a ¹⁴C-2-deoxyglucose study / A. Handforth, D. M. Treiman // Neuroscience. — 1995. — Vol. 64, N 4. — P. 1075-1089.

13. 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.

14. 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.

15. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture

Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates / L. Kruger, S. Saporta, S. Swanson, W. Larry. — Publ. by Cambridge Univ. Pr. (Sd), 1995. — 299 p.

16. Racine R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure / R. J. Racine // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. — 1972. — Vol. 32, N 3. — P. 281-294.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. Ther seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy / L. Turski, C. Ikonomidou, W. A. Turski [et al.] // Synapse. — 1989. — N 3. — P. 154-171.

СПОНТАННА СУДОМНА АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНОГО ЕПІЛЕПТИЧНОГО СТАТУСУ: ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛІ

Наводяться результати експериментальних досліджень, присвячених вивченню особливостей розвитку спонтанних судом у щурів за умов пілокарпін-індукованого епілептичного статусу (ЕС). Вивчалися особливості розвитку спонтанних судом у відстроченому періоді Пі-спричиненого ЕС, а також термінові й електрофізіологічні особливості вказаної моделі хронічної епілепсії. Показано, що у середньому через 20–25 днів після введення пілокарпину у щурів розвиваються відстрочені мимовільні судоми, виникненню яких передують гострі судоми, що мають більш виражену інтенсивність і різні поведінкові й електрографічні критерії. При ЕЕГ-реєстрації у більшості щурів вентральний гіпокамп є першим утворенням мозку, в якому підсилюється активність при ініціації спонтанних відстрочених судом. Простежується тенденція до прямої залежності кількості епізодів спонтанної судомної активності від тривалості стадії гострих судомних реакцій за умов моделі епілептичного статусу, яку було використано.

Ключові слова: спонтанна судомна активність, епілептичний статус, пілокарпін, гіпокамп, електроенцефалографія.

SPONTANEOUS SEIZURE ACTIVITY IN CONDITIONS OF PILOCARPINE-INDUCED STATUS EPILEPTICUS: THE CHARACTERISTIC OF MODEL

The experimental data are given dedicated to spontaneous seizures development in conditions of pilocarpine-induced status epilepticus (SE). Spontaneous seizures formation peculiarities together with time-dependent electrophysiological features of the model were studied in SE postponed period. Spontaneous seizures were shown to develop approximately 20–25 days after pilocarpine injection with the acute seizures first appearance which have usually greater intensity and different behaviour and electrographic criteria's. Ventral hippocampus was the first structure generated enhanced electrographic activity in the majority of rats during the postponed spontaneous seizures initiation. One could see also the tendency of the spontaneous seizure activity episodes dependency on acute pilocarpine-induced seizures duration under conditions of the used ES model.

Key words: spontaneous seizure activity, status epilepticus, pilocarpine, hippocampus, electroencephalogram.

УДК 612.015.11:541.64:616-092.9

О. А. Наконечна, канд. мед. наук

СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Вступ

Організм людини підлягає впливу різних факторів, зокрема багатьох чужорідних хімічних сполук. Серед різноманітних класів ксенобіотиків особливу увагу привертають прості поліефіри (ППЕ), які широко використовуються в різних галузях промисловості для виготовлення синтетичних миючих засобів, флотореагентів, емульгаторів, епоксидних смол, пластмас, у практичній медицині як пролонгатори та протектори лікарських препаратів тощо. Об'єктом даного дослідження була група ППЕ на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу та пропіленгліколів (ГлПГ), пентолу і пропіленгліколів (ПнПГ).

У попередніх роботах було встановлено посилення вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в організмі щурів під впливом ППЕ [1], що може призвести до порушення балансу між оксидантною й антиоксидантною системами внаслідок зниження рівня антиоксидантів або гіперпродукції вільних радикалів. Тому представляло інтерес дослідити активність системи антиоксидантного захисту (АОЗ) і проаналізувати баланс між прота антиоксидантами в організмі експериментальних тварин за дії досліджуваних ППЕ.

Метою дослідження було вивчення стану системи антиоксидантного захисту в організмі білих щурів за умов впливу

простих поліефірів на основі пропіленгліколів, гліцеролу та пентолу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на 120 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тваринам дослідних груп перорально за допомогою зонда щодня протягом 30 днів вводили водні розчини ППЕ на основі ПГ з молекулярною масою 540, 2106 (ПГ-540, ПГ-2106); на основі Гл і ПГ з молекулярною масою 1136 (ГлПГ-1136); на основі Пн і ПГ з молекулярною масою 790 (ПнПГ-790). Розрахунок необхідної для введення дози прово-