

---

# ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ (ЭС) ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ КОРЫ НА ПЕНИЦИЛЛИН-ВЫЗВАННЫЕ ОЧАГИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КИНДЛИНГОВЫХ КРЫС

**Л.С. Годлевский, Е.В. Коболев, О.Г. Овчинникова**

Кафедра биофизики, информатики и медицинской аппаратуры  
Одесский государственный медицинский университет  
*Валеховский пер., 2, Одесса, Украина, 65082*

**В.Ф. Мустяца, Г.А. Дроздова**

Кафедра патологической физиологии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

Электрическая стимуляция (ЭС) (0,25 мс, 100 Гц, 150—250 мкА) палеocerebellарной коры (пирамидная доля, верхушка), осуществляемая через три недели после последнего киндлингового введения коразола (30,0 мг/кг, в/бр) крысам-самцам линии Вистар, сопровождалась угнетением активности эпилептических очагов, созданных в лобных отделах коры головного мозга аппликацией раствора пенициллина (16 000 МЕ/мл). Противозэпилептическое действие выражалось в подавлении частоты и амплитуды разрядов в очагах, сокращении времени их существования. ЭС меньшей или более высокой интенсивности не вызывало эффекта подавления очаговой эпилептической активности.

**Ключевые слова:** электрическая стимуляция, палеocerebellарная кора, киндлинговое введение коразола, эпилептический очаг, бензилпенициллин.

Ранее было установлено, что под влиянием ЭС палеocerebellарной коры отмечается подавление эпилептической активности (ЭПА), индуцированной у крыс системным применением натриевой соли бензилпенициллина (3,0 млн МЕ/кг, в/бр) [2]. Противозэпилептические эффекты выражались в предотвращении развития икталных разрядов, а также в сокращении общего времени регистрации судорожной активности. Представляет интерес исследование противозэпилептической эффективности ЭС структур мозжечка у крыс, подвергнутых коразоловому киндлингу, поскольку отдаленный период киндлинга представляет собой модель фармакологически резистентной формы эпилептического синдрома [3, 5, 7].

**Целью настоящего исследования** явилось изучение особенностей ЭС палеocerebellарной коры у крыс в отношении очаговой формы эпилептогенеза, индуцируемой в отдаленном периоде коразол-вызванного киндлинга. Дополнительной задачей работы было изучение особенностей активности очагов при воздействиях ЭС различной интенсивности.

**Материал и методы исследования.** Исследования проведены в условиях острого эксперимента на крысах-самцах линии Вистар, у которых киндлинг воспроизводили на протяжении трех недель ежедневными внутривентральными инъекциями коразола («Sigma», США) в подпороговой дозе (30,0 мг/кг). Для исследований отбирали тех животных, у которых три последние инъекции эпилептогена

сопровождались развитием генерализованных тонико-клонических судорожных приступов. Моделирование устойчивой к действию антиэпилептических препаратов формы эпилептического синдрома осуществляли после трехнедельного перерыва во введениях коразола [3, 5]. По прошествии данного промежутка времени в условиях острого эксперимента под кетаминным наркозом (100,0 мг/кг, в/бр) осуществляли трепанацию черепа, рассекали твердую мозговую оболочку и на лобные отделы коры головного мозга апплицировали фильтровальную бумажку (2 × 2 мм), смоченную в свежеприготовленном растворе натриевой соли бензилпенициллина (16 000 МЕ/мл). Края операционных ран инфильтрировали 0,5% раствором новокаина. Местное обезболивание повторялось каждые 1,5—2,0 часа.

Электрическую активность регистрировали монополярно, для чего индифферентный электрод крепили в носовых костях черепа. Запись ЭКоГ проводили на компьютерном электроэнцефалографе («DX-технология», Харьков). Для характеристики активности очагов исследовали динамику частоты и амплитуды спайковых разрядов, а также общую продолжительность их существования [4].

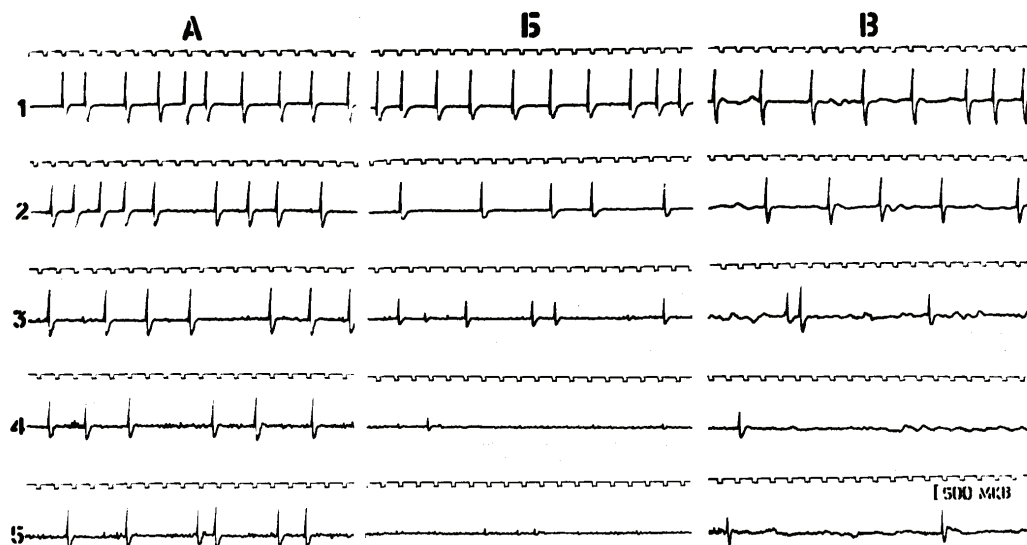
Для стимуляции применяли электростимулятор ЭСУ-2, генерирующий прямоугольные импульсы длительностью 0,25 мкс, частотой 100 Гц, длительностью ЭС 2—3 с. Стимуляции начинали в период генерирования устойчивой ЭпА в очагах и проводили каждые 3,0—4,5 мин. Использовали диапазон относительно низкой интенсивности ЭС (75—120 мкА, ЭС средней интенсивности (150—250 мкА) и ЭС высокой интенсивности (300—400 мкА) [2].

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением принятых в медико-биологических исследованиях критериев.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Нанесение раствора пенициллина (16 000 МЕ/мл) на фронтальные отделы коры головного мозга животного сопровождалось возникновением первых спайковых потенциалов через 2,5—5,5 мин. с момента аппликации эпилептогена. При этом амплитуда разрядов в течение последующих 3,0—7,5 мин. возрастала до 1,0—2,0 мВ, а частота генерирования разрядов составляла от 25 до 40 в мин. (рис. 1, А, 1). Подобная устойчивая по своим параметрам ЭпА регистрировалась на протяжении от 15,0 до 35,0 мин., после чего на протяжении от 20,0 до 45,0 мин. происходило постепенное снижение амплитуды и частоты эпилептических потенциалов и их полное исчезновение. Таким образом, общая длительность существования очагов ЭпА составляла от 65,0 до 95 мин. (в среднем —  $75,4 \pm 7,9$  мин.).

Амплитуда эпилептических потенциалов, зарегистрированная через 5,0 мин. с момента воздействия на головной мозг ЭС низкой интенсивности (75—120 мкА), проводившейся на фоне генерирования в очагах устойчивой по своей мощности ЭпА, составила от 1,0 до 1,75 мВ, а частота генерирования потенциалов составляла от 20 до 35 в мин. (рис. 1, А, 2). Еще через 20 мин. амплитуда потенциалов в очаге составляла 0,75 до 1,70 мВ, частота их генерирования — от 15 до 30 в мин. (рис. 1, А, 3). Через 60 мин. с момента аппликации раствора эпилептогена и через 52,0 мин. с момента начала ЭС амплитуда разрядов в очаге составляла от 0,7 до 1,4 мВ, а частота генерирования — от 10 до 25 в мин. (рис. 1, А, 4). В течение последующих 15,0—30 мин. происходило дальнейшее снижение амплитудно-частотных характеристик очаговой ЭпА и полное ее исчезновение.

Таким образом, в условиях воздействия на очаговую форму ЭпА, индуцированную у киндлинговых животных аппликацией раствора бензилпенициллина ЭС низкой интенсивности (75—120 мкА), общая длительность существования очагов составила от 58,5 до 90,0 мин. ( $73,0 \pm 8,1$  мин.), что не отличалось от соответствующего показателя в группе контроля ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 1.** Влияние ЭС палеоцереbellлярной коры различной интенсивности на активность очагов эпилептической активности, индуцированных в коре головного мозга киндлинговых крыс (три недели с момента последнего применения коразола) аппликацией раствора натриевой соли бензилпенициллина (16 000 МЕ/мл):

фрагмент «А» — эффекты ЭС интенсивностью 120 мкА, «Б» — 250 мкА и «В» — 350 мкА.

1 — через 12,5 мин. с момента аппликации на кору головного мозга раствора эпилептогена; 2 — через 8,0 мин. после «1» и 5,0 мин. с момента начала ЭС; 3, 4 и 5 соответственно через 20, 40 и 55 мин. после «2».

Калибровка: 500 мкВ, отметка времени — 1 с

В результате применения ЭС интенсивностью 150—250 мкА, которое осуществляли на фоне генерирования в очаге устойчивой по частоте и амплитуде спайковой активности через 5,0—9,0 мин., в течение продолжающегося воздействия наблюдалось снижение амплитуды разрядов в очаге до 1,0—1,5 мВ и частоты их генерирования до 12—20 в мин. (рис. 1, Б и В, фрагмент 2). Эффект угнетения активности очагов ЭпА сохранялся после прекращения ЭС, и через 18,0—23,0 мин. с момента начала ЭС в очаге регистрировались разряды амплитудой от 0,6 до 0,8 мВ, возникавшие с частотой до 10 до 20 в мин. (рис. 1, В, 3). На протяжении последующих 20 мин. имело место полное подавление активности очаговой ЭпА (рис. 1, Б, 4), которая не восстанавливалась самопроизвольно в течение последующих 30,0 мин. непрерывного наблюдения (рис. 1, Б, 5).

Таким образом, при применении ЭС средней интенсивности (150—250 мкА) длительность существования очаговой ЭпА составила от 35,0 до 55,0 мин. (в среднем  $42,0 \pm 5,3$  мин.), что было достоверно меньше в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Под влиянием ЭС относительно высокой интенсивности (300—400 мкА) через 25,0—30,0 мин. от начала стимуляций в очагах регистрировались спайковые

потенциалы, имевшие амплитуду от 0,7 до 1,2 мВ и частоту генерирования — от 8 до 15 в мин. (рис. 1, В, 3). Эффект угнетения очаговой ЭпА сохранился на протяжении 15,0—25,0 мин. с момента начала стимуляций (рис. 1, В, 4), после чего в 5 из 7 наблюдений регистрировалось спонтанное восстановление спайковых потенциалов, амплитуда которых составляла от 0,5 до 1,1 мВ, а частота генерирования — от 6 до 12 в мин. (рис. 1, В, 5). Подобная спайковая активность регистрировалась еще на протяжении от 10,0 до 27,5 мин., после чего отмечалось ее подавление.

Таким образом, в условиях ЭС палеоцеребеллярной коры, проводимой ЭС относительно высокой интенсивности (300—400 мкА), общая длительность существования очагов ЭпА составила от 67,0 до 107,5 мин. ( $82,4 \pm 9,1$  мин.), что не отличалось от соответствующего показателя в группе контроля ( $P > 0,05$ ).

Представленные результаты показали, что воздействие ЭС палеоцеребеллярной коры на очаговую форму ЭпА, моделируемую с помощью аппликаций раствора натриевой соли бензилпенициллина на кору головного мозга крыс в отдаленном периоде коразол-индуцированного киндлинга, характеризуется зависимым от интенсивности ЭС противоэпилептическим действием. При этом подавление очагов ЭпА имеет место при некоторых «средних» величинах интенсивности ЭС (150—250 мкА). Уменьшение интенсивности ЭС не сопровождается развитием противоэпилептического действия, в то время как увеличение интенсивности ЭС обеспечивает временное противоэпилептическое действие с последующим восстановлением активности эпилептических очагов и тенденцией к возрастанию длительности их существования. Подобная зависимость выраженности противосудорожного действия ЭС структур (коры и ядер) мозжечка от параметров ЭС показана на моделях очаговой и генерализованной ЭпА у интактных крыс [2]. В основе подобных эффектов, по-видимому, находятся различные механизмы активации антиэпилептической системы мозга и в условиях хронического эпилептического синдрома возможности осуществления контроля возбудимости эпилептизированных нейронов существенно снижаются [2, 3, 5].

Таким образом, в настоящем исследовании и в условиях воспроизведения фармакологической резистентности сохраняется возможность получения эффекта подавления очаговой ЭпА при ЭС палеоцеребеллярной коры. Подобная возможность соответствует данным других авторов, которые показали подавление резистентных форм судорожной активности при стимуляциях мозга и блуждающего нерва [6].

Можно полагать, что оптимизация деятельности антиэпилептической системы мозга и, в частности, образований мозжечка, представляет собой важное направление разработки подходов к купированию проявлений, резистентных к действию.

### **Выводы.**

1. ЭС палеоцеребеллярной коры (100 Гц) вызывает подавление пенициллин-индуцированной очаговой ЭпА в коре головного мозга крыс в отдаленном периоде коразолового киндлинга, что выражается в подавлении частоты и амплитуды спайковых разрядов и сокращении общего времени существования ЭпА.

2. Противозепилептический эффект ЭС палеоцеребеллума в отношении очаговой пенициллин-индуцированной ЭпА в отдаленном периоде коразолового киндлинга наблюдается при «средних» значениях интенсивности ЭС (150—250 мкА).

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии // *Международ. неврол. журн.* — 2005. — № 4. — С. 72—83.
- [2] Годлевский Л.С., Коболев Е.В., Смирнов И.В. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности. — Одесса: НТ, 2006. — 183 с.
- [3] Коболев Е.В. Патогенетические механизмы фармакологической устойчивости эпилептического синдрома. — Одесса: КПОГТ, 2009. — 240 с.
- [4] Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С., Мазарати А.М. Антиэпилептическая система // *Успехи физиол. наук.* — 1992. — Т. 23. — № 3. — С. 38—59.
- [5] Шандра А.А., Годлевский Л.С., Гнатковский В.В. Системные механизмы фармакологической резистентности судорожной активности // *Архив клин. и экспер. медицины.* — 2002. — Т. 11. — № 1. — С. 108—114.
- [6] French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology.* — 2004. — V. 62. — P. 1261—1273.
- [7] Loscher W. Animal models of drug resistant epilepsy. In: Ling V, ed. *Mechanisms of drug resistance in epilepsy: lessons from oncology.* — Chichester. Wiley. — 2002. — P. 149—158.

## THE INFLUENCE OF ELECTRICAL STIMULATION (ES) OF PALEOCEREBELLAR CORTEX UPON PENICILLIN-INDUCED FOCI INDUCED IN BRAIN CORTEX OF KINDLED RATS

L.S. Godlevsky, E.V. Koboлев, O.G. Ovchinnikova

Department of Biophysics, Informatics and Medical Devices  
Odessa State Medical University  
Valehovskiy Lane 2, Odessa, Ukraine, 65082

G.A. Drozdova

Department of Pathological Physiology  
Medical faculty  
Peoples' Friendship University of Russia  
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

Electrical stimulation (ES) (0,25 ms, 100 Hz, 150—250 mcA) of paleocerebellar cortex (pyramis and culmen) caused the suppression of epileptogenic foci, induced in frontal cortex via application of penicillin solution (16 000 IU/ml) to male Wistar rats in three weeks from the moment of last corazol kindled administration. Antiepileptic effects have been pronounced in form of suppression of amplitude and frequency of spikes as well as in the net shortening of life-span of foci. Lower and higher intensities of ES did not cause suppression of focal epileptogenesis.

**Key words:** electrical stimulation, paleocerebellar cortex, corazol kindling, epileptic focus, benzilpenicillin.