

# АКТУАЛЬНІЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ

ACTUAL PROBLEMS OF TRANSPORT MEDICINE



АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ



ISSN 1818-9385 (print)

ISSN 1818-9385 (online)

• **о́кружающая среда**

навколишнє середовище

environment

• **профессиональное**

**здоровье**

професійне здоров'я

occupational health

• **патология**

патологія

pathology

**2022**

**№ 4 (70)**

*Медицинский научный журнал*

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 4 (70), 2022 р.

Заснований у серпні 2005 р.



**Журнал є офіційним виданням Українського наукового товариства патофізіологів**

Головний редактор	д.м.н. А.І.Гоженко	The editor-in-chief	A.I.Gozhenko
Науковий редактор	д.м.н. Л.М.Шафран	The scientific editor	L.M.Shafran
Відповідальний секретар	к.б.н. Д.В.Большой	The responsible secretary	D.V.Bolshoy

**Редакційна колегія**

PhD П.Бартік (Словачія), PhD Н.С.Бадюк (Україна), д.м.н. Є.П.Белобров (Україна), PhD Е.А.Бормусова (Ізраїль), д.м.н. Р.С.Вастьянов (Україна), д.м.н. Л.І.Власик (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Р.Гжеготський (Україна), акад. НАМНУ, д.б.н. М.Я. Головенко (Україна), д.м.н. В.С.Гойдик (Україна), д.м.н. О.В.Горша (Україна), д.м.н. В.Жуков (Польща), д.м.н. С.В.Зяблицев (Україна), д.м.н. Л.А.Ковалевська (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.О.Колісник (Україна), д.м.н. М.О. Клименко (Україна), д.б.н. І.А.Кравченко (Україна), д.м.н. Б.А.Насібуллін (Україна), д.м.н. Б.В.Панов (Україна), д.б.н. О.Г.Пихтєєва (Україна), д.м.н., чл.-кор. НАМНУ М.Г.Проданчук (Україна), д.б.н. Е.М.Псядло (Україна), д.м.н., М.С.Переда (Україна), д.м.н., д.м.н. Р.Мускієта (Польща), д.м.н. А.Рзаєва (Азербайджан), д.м.н. І.В.Савицький (Україна), д.м.н. І.В.Сергета (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ А.М. Сердюк (Україна), д.м.н. Д.Г.Ставрев (Болгарія), д.м.н. А.Н.Стоянов (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ, чл.-кор. НАНУ І.М.Трахтенберг (Україна), д.б.н. Третякова О.В., д.м.н. К.Ш.Шайсултанов (Казахстан), д.м.н. К.О.Шарі-пов (Казахстан), PhD К.Л.Шафран (Великобританія), д.м.н. В.В. Шевляков (Білорусь), д.м.н. О.М.Шевченко (Україна), д.м.н. В.В.Шухтін (Україна), д.м.н., акад. НАМНУ О.П.Яворовський (Україна)

**Editorial board**

P.Bartik (Slovakia), N.S.Baduk (Ukraine), Ye.P.Belobrov (Ukraine), E.A. Bormusova (Israel), R.S.Vastyanov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzhegotzky (Ukraine), N.Ya.Golovenko (Ukraine), V.S.Gojdyk (Ukraine), O.V.Gorsha (Ukraine), V.Zhukov (Poland), S.V.Ziablitsev (Ukraine), L.A.Kovalevskaya (Ukraine), M.O.Kolosnyk (Ukraine), M.A.Klymenko (Ukraine), I.A.Kravchenko (Ukraine), B.A.Nasibullin (Ukraine), B.V.Panov (Ukraine), E.G.Pykhtieieva (Ukraine), N.G.Prodanchuk (Ukraine), E.M.Psiadlo (Ukraine), M.S. Regeda (Ukraine), R.Muszkietta (Poland), A.Rzayeva (Azerbaijan), I.V.Savytskyi (Ukraine), V.Sergeta (Ukraine), A.M.Serdyuk (Ukraine), D.G.Stavrev (Bulgaria), A.N.Stoyanov (Ukraine), A.I.M.Trakhtenberg (Ukraine), Tretyakova E.V. (Ukraine), K.Sh.Shaisultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.L.Shafran (Great Britain), V.V.Shevlyakov (Belarus), Shevchenko O.M. (Ukraine), V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

3

<b>Адреса редакції:</b> вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна Тел.: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04 E-mail: med_trans@ukr.net	<b>The address of editorial office:</b> Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine Phone: +380-50-988-98-94, +380-48-753-18-04 E-mail: med_trans@ukr.net
--	---

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України  
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія КВ № 9901  
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine  
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901  
ISSN 1818-9385 (print.), ISSN 1818-9393 (online)

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retains the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Категорія «Б», наказ міністра науки і освіти України № 886 від 02.07.2020)  
Журнал зареєстрований в міжнародній наукометричній базі Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Редакційною колегією журналу після сліпого рецензування

Періодичність — 4 рази на рік  
Передплатний індекс 95316  
Адреси електронної версії:

<http://aptm.com.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua/>; [http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem\\_Biol/Aptm/texts.html](http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html)

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Підписано до друку 30.12.2022 р. Гарнітура Pragmatica. Формат 64x90 / 8. Друк офсетний. Ум. печ. лист. 15,2.  
Надруковано з готового макету в друкарні "ART-V". м Одеса, вул. Комітетська, 24А.

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

**окружающая среда; профессиональное здоровье; патология**

## НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Украинского научно-исследовательского  
 института медицины транспорта  
 Министерства здравоохранения Украины и  
 Физико-химического института  
 им. А.В.Богатского Национальной академии  
 наук Украины



№ 4 (70), 2022 г.  
 Основан в августе 2005 г.

4

<b>Зміст:</b>		<b>Content:</b>
<b>Оглядові статті</b>	<b>7</b>	<b>Review Articles</b>
МАГНІЙ І СТРЕС — <i>Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Комлевой О.М., Горошков О.В.</i>	7	МАГНІЙ І СТРЕС — <i>Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Комлевой О.М., Горошков О.В.</i>
<b>Клинические аспекты медицины транспорта</b>	<b>18</b>	<b>Clinical Aspects of Transport Medicine</b>
ПРОГНОСТИЧНІ ПОГЛЯДИ НА ОПЕРАТИВНЕ ВТРУЧАННЯ ПРИ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕННЯХ З ДЕФЕКТАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН — <i>Хоменко І.П., Лурін І.А., Макаров В.В., Негодуйко В.В., Тертишний С.В., Майданюк В.П., Вайс Б.</i>	18	PROGNOSTIC VIEWS ON SURGICAL INTERVENTION IN GUNSHOT WOUNDS WITH SOFT TISSUES DEFECTS — <i>Khomenko I.P., Lurin I.A., Makarov V.V., Nehoduiko V.V., Tertyshnyi S.V., Maydanyuk V.P., Weiss B.</i>
ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ НА ОСНОВІ ВИВЧЕННЯ ЗМІН БІОФІЗИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ ВИДИХНУТОГО ПОВІТРЯ — <i>Комлевой О.М., Осінцева В.І., Корнієнко С.М.</i>	26	PREDICTION OF DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN BASED ON STUDY OF CHANGES IN BIOPHYSICAL INDICATORS OF MOISTURE CONDENSATE OF EXHAUSTED AIR — <i>Komlevoy O.M., Osintseva V.I., Korniyenko S.M.</i>
ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ АКУБАРОТРАВМИ У ВІЙСЬКОВО-СЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ — <i>Тещук В. Й., Тещук Н.В., Руських О.О., Максютов О.О., Москаленко Є.І.</i>	36	PSYCHONEUROLOGICAL ASPECTS OF ACUBAROTRAUMA IN MILITARY SERVICES OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE — <i>Teshchuk V.J., Teshchuk N.V., Russkykh O.O., Maksjutov O.O., Moskalenko Y.I.</i>
ПРОБЛЕМИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ ЛІКАРІВ-НЕВРОПАТОЛОГІВ) — <i>Ковтун Г. І.</i>	47	PROBLEMS OF ORGAN TRANSPLANTATION (BASED ON THE MATERIALS OF A SOCIOLOGICAL SURVEY OF NEUROPATHOLOGISTS) — <i>Kovtun G.I.</i>
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ІМУНІТЕТУ ТА ЗАПАЛЕННЯ У БОЛЬНИХ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, ЯКІ ЗАХВОРИЛИ SARS-COV-2, ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ — <i>Якіменко О.О., Гуркалова І.П., Кузьменко І.А., Закатова Л.В., Антіпова Н.М., Ясіновська В.В.</i>	54	PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE IMMUNITY AND INFLAMMATION UNDER RHEUMATOID ARTHRITIS AND COVID-19, AND MANAGEMENT OF CORRECTION — <i>Yakimenko E.A., Gurkalova I.P., Kuzmenko I.A., Zakatova L.V., Antipova N.N., Jasynovska V.V.</i>

<b>Зміст:</b>		<b>Content:</b>
<b>Экспериментальные исследования</b>	<b>60</b>	<b>The Experimental Researches</b>
ОЦІНКА ЦИТОТОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГАФНІЮ МЕТАЛЕВОГО ТА ГАФНІЮ ОКСИДУ В ДОСЛІДАХ <i>IN VITRO</i> — <i>Дмитруха Н.М., Короленко Т.К., Лагутіна О.С.</i>	<b>60</b>	ASSESSMENT OF CYTOTOXIC ACTIVITY OF HAFNIUM METAL AND HAFNIUM OXIDE IN EXPERIMENTS <i>IN VITRO</i> — <i>Dmytrukha N.M., Korolenko T.K., Lagutina O.S.</i>
ДІЯ ТІОЦЕТАМУ НА ЗМІНЕНІ МАРКЕРИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРАДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ— <i>Регада М.С., Олекшій П.В.</i>	<b>67</b>	EFFECT OF THIO CETAM ON ALTERED MARKERS OF NON-SPECIFIC RESISTANCE UNDER THE CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND IMMOBILIZATION STRESS FORMATION — <i>Reheda M.S., Olekshij P.V.</i>
ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ НА ВИРАЖЕНІСТЬ ГОСТРИХ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ СУДОМ— <i>Вастьянов Р.С.</i>	<b>71</b>	CALCIUM CHANNEL BLOCKERS INFLUENCE ON ACUTE GENERALIZED CONVULSIONS— <i>Vastyanov R.S.</i>
ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ЗА УМОВ ЗМОДЕЛЬОВАНОГО ПЕРИТОНИТУ— <i>Гуцулюк В.Г., Савицький І. В.</i>	<b>82</b>	STUDY OF THE DYNAMICS INDICATORS OF THE LIPID PEROXIDATION SYSTEM AND ANTIOXIDANT PROTECTION UNDER CONDITIONS OF SIMULATED PERITONITIS— <i>Gutsulyuk V.G., Savytskyi I.V.</i>
РОЛЬ ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ В РОЗВИТКУ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ — <i>Савицький В.І.</i>	<b>88</b>	THE ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE DEVELOPMENT OF ANTI PHOSPHOLIPID SYNDROME AND ITS CORRECTION — <i>Savytskyi V. I.</i>
ВМІСТ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ — <i>Заяць Л.М., Федорченко Ю.В.</i>	<b>93</b>	THE CONTENT OF THE MOLECULES OF MIDDLE MASS IN THE BLOOD OF RATS UNDER THE CONDITIONS OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES — <i>Zaiats L.M., Fedorchenko Yu.V.</i>
ДИНАМІКА КОМПОНЕНТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ РЕГМАТОГЕННИМ ВІДШАРУВАННЯМ СІТКІВКИ — <i>Левицька Г.В., Савицький І.В.</i>	<b>101</b>	DYNAMICS OF COMPONENTS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN RATS WITH EXPERIMENTAL RHEMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT — <i>Levytska G.V., Savytskyi I.V.</i>
ВИЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ АРГІНІН-ЕСТЕРАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ ЕЛАСТАЗИ В КРОВІ ТА СЕКРЕТІ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПРОСТАТИТУ — <i>Каштелян О. А., Савицький І.В.</i>	<b>107</b>	DETERMINATION OF TOTAL ARGININE ESTERASE ACTIVITY AND LEUKOCYTE ELASTASE IN THE BLOOD AND SECRETION OF THE PROSTATE GLAND ON THE BACKGROUND OF CHRONIC PROSTATITIS — <i>Kashtylyan O.A., Savytskyi I.V.</i>
ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ОКРЕМИХ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ — <i>Сольвар З.Л.</i>	<b>113</b>	CHARACTERISTICS OF CHANGES IN INDIVIDUAL CYTOKINES IN THE BLOOD OF GUINEA PIGS UNDER THE CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS. — <i>Solvar Z.</i>

<b>Зміст:</b>		<b>Content:</b>
ПІЛОКАРПІН-СПРИЧИНЕНІ ЗМІНИ БІОЕЛЕКТРОГЕНЕЗУ В КОРІ ТА ПІДКОРКОВИХ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ — <i>Кащенко О.А., Волохова Г.О., Талалаєв К.О.</i>	118	PILOCARPINE-INDUCED CHANGES IN BRAIN BIOELECTROGENESIS IN THE CORTEX AND SUBCORTICAL STRUCTURES — <i>Kashchenko O.A., Volokhova G.O., Talalayev K.O.</i>
<b>Гігієна та профілактична медицина</b>	131	<b>Hygiene and Preventive Medicine</b>
НОРМУВАННЯ ЯКОСТІ ВОДИ: СТАРІ ПРОБЛЕМИ І НОВІ ВИКЛИКИ — <i>Мокієнко А.В.</i>	131	WATER QUALITY STANDARDIZATION: OLD PROBLEMS AND NEW CHALLENGES — <i>Mokienko A.V.</i>
<b>Психологія медичної освіти</b>	142	<b>Psychology of Medical Education</b>
НАШ ДОСВІД МЕДИЧНОЇ ОНЛАЙН ОСВІТИ ПІД ЧАС ВІЙНИ — <i>Бондар О.В., Рибін А.І., Кузнецова О.В., Пацков А.О., Максимовський В.Є.</i>	142	OUR WARTIME ONLINE MEDICAL EDUCATION EXPERIENCE — <i>Bondar O.V., Rybin A.I., Kuznetsova O.V., Patskov A.O., Maksimovskii V.E.</i>
<b>Історія медицини</b>	151	<b>History of Medicine</b>
К СТОЛЕТІЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА ГЕОРГИЯ НИКОЛАЕВИЧА КРЫЖАНОВСКОГО (1922-2013)	151	TO THE CENTENARY OF THE BIRTHDAY OF ACADEMICIAN GEORGIY NIKOLAEVYCH KRYZHANOVSKY (1922-2013)
<b>Наші вітання!</b>	153	<b>Our Congratulations!</b>
ПЕДАГОГ, ЛЕКТОР, ВЧЕНИЙ, КАНДИДАТ МЕДИЧНИХ НАУК ІННА ПАВЛІВНА ГУРКАЛОВА (до 90-ліття з дня народження та 60 років праці на кафедрі загальної та клінічної патофізіології)	153	EDUCATOR, LECTURER, SCIENTIST, CANDIDATE OF MEDICAL SCIENCES INNA PAVLIVNA GURKALOVA (until her 90th birthday and 60 years of work at the Department of General and Clinical Pathophysiology)
<b>Некролог</b>	156	<b>Obituary</b>
ПАМ'ЯТІ ШАНДРИ ОЛЕКСІЯ АНТОНОВИЧА	156	IN MEMORY OF SHANDRA OLEKSIY ANTONOVYCH
<b>Правила для авторів</b>	160	<b>Rules for authors</b>

УДК 615.213.015.2+557.146.1

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7495391>

## **ПІЛОКАРПІН-СПРИЧИНЕНІ ЗМІНИ БІОЕЛЕКТРОГЕНЕЗУ В КОРИ ТА ПІДКОРКОВИХ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

*Кашченко О.А., Волохова Г.О., Талалаєв К.О.*

*Одеський національний медичний університет, oll.reliable@gmail.com*

## **ПИЛОКАРПИН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИОЭЛЕКТРОГЕНЕЗА В КОРЕ И ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

*Кашченко О.А., Волохова Г.А., Талалаев К.А.*

*Одесский национальный медицинский университет, oll.reliable@gmail.com*

## **PILOCARPINE-INDUCED CHANGES IN BRAIN BIOELECTROGENESIS IN THE CORTEX AND SUBCORTICAL STRUCTURES**

*Kashchenko O.A., Volokhova G.O., Talalayev K.O.*

*Odessa National Medical University,, oll.reliable@gmail.com*

### **Summary/Резюме**

A single pilocarpine administration leads to status epilepticus development and chronic epileptic activity formation. High doses of pilocarpine systemic and intraventricular administration to rats and mice induces behavioral and electrographic seizures in both species. Scientific studies of chronic forms of epileptiform activity induced by pilocarpine or other cholinergic agonists were not systemic that causes the pathogenetic mechanisms of pilocarpine-induced seizure activity development, progression, spread and termination not to be completely understood. The purpose of this work is to investigate the peculiarities of brain bioelectrical activity and behavioral reactions in animals under conditions of epileptic activity induction by pilocarpine. It was established that pilocarpine leads to bioelectrogenesis increase in rats cerebral cortex and subcortical structures. Cortical and subcortical formations of the brain are responsible for pilocarpine-induced epileptic activity initiation and further propagation, relationship between these events determines the nature of its generation and the corresponding behavioral correlates. An ictal epileptiform potentials power increase was shown to occur to a greater extent in the q- and a-diapasones while d- and b-activity changed to a minimal extent. It was also shown that during the interictal period, powerful electrical activity predominantly in the q- and a-bands was generated in the substantia nigra and was slightly less pronounced in the caudate nucleus against the background of electrical activity in the hippocampus desynchronization. The authors suggest that synchronizing thalamocortical influences activation is one of the mechanisms of hypersynchronization during the use of pilocarpine. Further study of epilepsy pathogenetic mechanisms in conditions of this epileptic activity model will contribute to a detailed determination of the mechanisms of excessive epileptiform activity occurrence and spread in case of cholinergic mechanisms activation and new and effective pathogenetically substantiated methods development for seizures pharmacological correction.

**Key words:** *seizures, epileptic activity, pilocarpine, ictal and interictal spikes, pathogenetic mechanisms*

Одноразове введення пілокарпіну призводить до розвитку епілептичного статусу і формуванню хронічної епілептичної активності. Системне та внутрішньошлункове введення пілокарпіну у великих дозах щурам і мишам, викликає поведінкові та електрографічні судорожні прояви у тварин обох видів. Наукові дослідження хронічних форм епілептиформної активності, яка викликана пілокарпіном або іншими холінергічними агоністами, не мали всеосяжного систематичного характеру, що і зумовлює не до кінця вивчений характер патогенетичних механізмів розвитку, прогресування, поширення і припинення пілокарпін-викликаного судорожного активності. Мета роботи — дослідження особливостей біоелектричної активності мозку і поведінкових реакцій у тварин за умов індукції епілептичної активності пілокарпіном. Встановлено, що пілокарпін спричиняє підсилення біоелектрогенезу в корі головного мозку щурів та підкоркових структурах. Відповідальними за ініціацію та розповсюдження пілокарпін-спричиненої епілептичної активності є комплекс коркових та підкоркових утворень головного мозку, взаємовідносини поміж якими визначають характер її генерування та відповідні поведінкові кореляти. Показано зростання потужності іктальних епілептиформних потенціалів відбувалося в більшому ступені в q- і a- діапазонах, у той час як d- і b- активність змінювалася в мінімальному ступені. Показано також, що протягом інтеріктального періоду потужна електрична активність переважно q- і a-діапазонів генерувалася в чорній речовині і ледве менш була виражена у хвостатому ядрі на фоні десинхронізації електричної активності в гіпокампі. Автори припускають, що активація синхронізуючих таламо-кортикальних впливів є одним з механізмів гіперсинхронізації за умов застосування пілокарпіну. Подальше вивчення патогенетичних механізмів епілептогенезу за умова цієї моделі епілептичної активності сприятиме детальному визначенню механізмів виникнення та розповсюдження надмірної епілептиформної активності за умов активації холінергічних механізмів та розробці на цій підставі нових та ефективних патогенетично обґрунтованих методів фармакологічної корекції судомного синдрому.

**Ключові слова:** *судоми, епілептична активність, пілокарпін, іктальні та інтеріктальні потенціали, патогенетичні механізми*

Однократное введение пилокарпина приводит к развитию эпилептического статуса и формированию хронической эпилептической активности. Системное и внутривентрикулярное введение пилокарпина в больших дозах крысам и мышам вызывает поведенческие и электрографические судорожные проявления у животных обоих видов. Научные исследования хронических форм эпилептиформной активности, вызванной пилокарпином или другими холинергическими агонистами, не носили всеобъемлющего систематического характера, что и обуславливает не до конца изученный характер патогенетических механизмов развития, прогрессирования, распространения и прекращения пилокарпін-вызванной судорожной активности. Цель работы — исследование особенностей биоэлектрической активности мозга и поведенческих реакций у животных в условиях индукции эпилептической активности пилокарпином. Установлено, что пилокарпін приводит к усилению биоэлектрогенеза в коре головного мозга крыс и подкорковых образованиях.

Ответственными за инициацию и распространение пилокарпин-вызванной эпилептической активности являются корковые и подкорковые образования головного мозга, взаимоотношения между которыми определяют характер ее генерирования и соответствующие поведенческие корреляты. Показан рост мощности иктальных эпилептиформных потенциалов происходил в большей степени в q- и a-диапазонах, в то время как d- и b- активность изменялась в минимальной степени. Показано также, что во время интериктального периода мощная электрическая активность преимущественно q- и a-диапазонов генерировалась в черном веществе и чуть менее была выражена в хвостатом ядре на фоне десинхронизации электрической активности в гиппокампе. Авторы предполагают, что активация синхронизирующих таламокортикальных воздействий является одним из механизмов гиперсинхронизации при применении пилокарпина. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов эпилептогенеза в условиях данной модели эпилептической активности будет способствовать детальному определению механизмов возникновения и распространения чрезмерной эпилептиформной активности при активации холинергических механизмов и разработке на этом основании новых и эффективных патогенетически обоснованных методов фармакологической коррекции судорог.

**Ключевые слова:** судороги, эпилептическая активность, пилокарпин, иктальные и интериктальные потенциалы, патогенетические механизмы

### Вступ

В теперішній час з метою вивчення судорожних і несудорожних проявів епілептичного синдрому все частіше використовуються експериментальні моделі, викликані за допомогою пілокарпіну [12]. Відомо, що одноразове його застосування призводить до розвитку епілептичного статусу і формуванню хронічної епілептичної активності (ЕпА) [7].

Важливими є роботи, у яких доведено, що внутрішньомигдаликове [15] або системне [17] введення різних М-холінолітичних препаратів спричиняє появу тривалих судорог, що поєднуються зі значним ушкодженням структур переднього мозку. Доведено, що, системне та внутрішньошлуночкове введення пілокарпіну у великих дозах щурам і мишам, викликає поведінкові та електрографічні судорожні прояви у тварин обох видів [16, 17].

Доведено, що застосування антагоністів ГАМК (бікукуліну, пікротоксину), а також агоністів збуджуючих амінокислот NMDA сприяє зниженню середньоелектричних доз пілокарпіну, необхідних для

розвитку епілептичного статусу [9]. Слід зазначити, що деякі протиепілептичні препарати виявляються неефективними у запобіганні судорожної активності, викликаній застосуванням пілокарпіну, що може свідчити про різні механізми формування ЕпА [11]. Частіше за все наукові дослідження хронічних форм епілептиформної активності, яка викликана пілокарпіном або іншими холінергічними агоністами, не мали всеосяжного систематичного характеру, що і зумовлює не до кінця вивчений характер патогенетичних механізмів розвитку, прогресування, поширення і припинення пілокарпін-викликаній судорожної активності.

Наявні дані не дозволяють зробити висновок про провідну структуру мозку, з якої починається ЕпА і/або яка детермінує формування епілептичної системи при пілокарпін-викликаному епілептичному синдромі [2, 3, 5]. Ці й інші дані свідчать про необхідність подальших досліджень особливостей цієї моделі, зокрема, необхідне дослідження механізмів, які залучені у формування



епілептичної системи.

**Метою дослідження** є дослідження особливостей біоелектричної активності мозку і поведінкових реакцій у тварин за умов індукції ЕпА пілокарпіном.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Робота з експериментальними тваринами провадилася у відповідності до вимог, викладених у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях, нормах і вимогах стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, №3447-IV). Роботу з лабораторними тваринами проводили, дотримуючись норм проведення дослідів, прийнятих комісією з етики проведення експериментальних досліджень ОНМедУ, та правил, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.. Експериментальні дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на 25 щурах-самцях лінії Вістар статевозрілого віку масою від 180 до 250 г. З метою приручення тварин і відсутності у них стресової реакції у відповідь на взяття їх корнцангом, щурів перед початком експерименту тримали в руках по 2-3 хв. протягом 5 днів, що полегшувало подальші експериментальні дослідження з тваринами [1].

Досліди були проведені на 24 щурах-самцях лінії Вістар масою 160-180 г, за умов хронічного експерименту. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх містили у стаціонарних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви при температурі  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ . Роботу з експериментальними тваринами здійснювали дотримуючись загальноприйнятих вимог по проведенню лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Тваринам, наркотизованим кетаміном (2.0 мг/кг, в/оч), імплантували монополярні електроди (ніхромовий дріт, діаметр кінчика 0.10-0.15 мм, з лаковою ізоляцією, окрім кінчиків) за координатами стереотаксичного атласу [13] у наступній структурі: лобова кора (AP = 2,7; L = 2,2, H = 1,8), тім'яна кора (AP = -2,8; L = 2,4, H = 1,6), потилична кора (AP = -6,8; L = 3,4, H = 1,5), вентральний гіпокамп (AP = -4,8; L = 4,5; H = 7,0), хвостате ядро (AP = +0,2; L = 3,0; H = 5,5).

З метою запобігання розвитку інфекції, тваринам щодня одноразово протягом 5 днів після операції вводили стрептоміцин дозою 30000 МО/кг (в/очер). Після операції тварин брали до дослідів через 7-10 діб.

Пілокарпін готували в розчині NaCl ( $p = 7,4$ ) безпосередньо перед початком досліджень і вводили внутрішньочеревно дозою 280 мг/кг.

ЕЕГ реєстрували впродовж протягом 240 хв після застосування пілокарпіну. Для її оцінки використовували частоту дискретизації 256 імп/с за допомогою АЦП (National Instruments, USA) — дані візуалізували на екрані комп'ютера і записували на носій інформації для подальшої off-line обробки. Частотний діапазон сигналів становив 0,5-40 Hz. 16 — секундні епохи запису ЕЕГ піддавали аналізу Фур'є ("Labview- 5,0", США). При цьому на основі візуального аналізу вилучали ділянки ЕЕГ, які містили артефакти, і визначали показники загальної і спектральної потужності ЕЕГ ( $\text{mV}^2$ ). Досліджувані показники подавали абсолютними, відносними величинами (контроль приймали за 100 %). Частотні діапазони класифікували в такий спосіб: d — 0,5-4,0; q — 4-8; a — 8-12; b — 12-25 і g — 25- 40 Гц.

Результати досліджень обробляли на персональному комп'ютері за допомогою програми «Arcus Biostat» (США,

1998) з використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу.  $p < 0.05$  вважали мінімальною статистичною вірогідністю.

### Результати дослідження та їх обговорення

У середньому через  $18.5 \pm 3.5$  хв після введення пілокарпіну у 10 з 12 щурів відзначалися безперервні міоклонічні скорочення м'язів передніх кінцівок, що розвивалися на фоні посиленних дрібних-амплітудних рухів голови. Протягом наступних 20-25 хв у всіх тварин клонічні скорочення м'язів передніх кінцівок трансформувалися, у 7 щурів з'явилися клонічні скорочення м'язів тулубу, передніх і задніх кінцівок. У 1 щура з 12 на 34-й хвилині після введення пілокарпіну розвився генералізований судорожний напад. Середня інтенсивність судорожних реакцій у групі склала  $3.4 \pm 0.4$  бала.

У середньому через  $92.0 \pm 7.0$  хв судорожні реакції у всіх щурів дослідної групи носили характер міоклонічних скорочень м'язів морди і передніх кінцівок, які тривали в середньому протягом  $112.8 \pm 10.2$  хв. По закінченні іктальних судорожних процесів поведінка щурів

характеризувалася відсутністю судорожних реакцій і практично повною адінамією, яка тривала протягом  $31.5 \pm 3.0$  хв. Після цього у щурів мимовільно відновлялися судорожні прояви, котрі мали характер періодичних міофасціальних скорочень м'язів морди і передніх кінцівок. Відзначені поведінкові реакції були підтверджені даними ЕЕГ-досліджень біоелектричної активності визначених структур головного мозку, які зумовлюють характер ініціації і поширення ЕпА.

Фонова біоелектрична активність (до введення пілокарпіну) у більшості утворень головного мозку щурів характеризувалася амплітудою 20-70 мкВ і частотою 1-2 на с. Найбільша амплітуда потенціалів відзначалася в лобовому і тім'яному відділах кори великих півкуль головного мозку, де переважали хвилі переважно b- і d-діапазону. Виражені низькочастотні коливання реєструвалися в хвостатому ядрі. У вентральному гіпокампі переважала d- і q-хвильова активність, при цьому реєструвалися потенціали з амплітудою в середньому  $32,5 \pm 2,1$  мкВ і  $26,1 \pm 1,8$  мкВ, відповідно. Найменша амплітуда ЕЕГ серед усіх

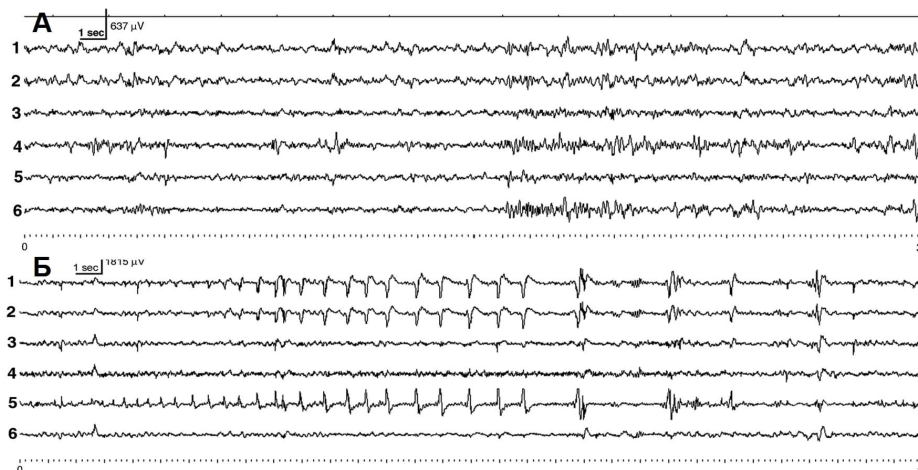


Рис. 1. Епілептиформні зміни біоелектричної активності мозку щурів після введення пілокарпіну.

Позначення: А — фонова активність; Б — через 20 хв після введення пілокарпіну (280 мг/кг). 1-6, відповідно, лобова кора, тім'яна кора, потилична кора, чорна речовина, хвостате ядро, вентральний гіпокамп.

Оцінка часу — 1 с. Калібрування: 637 мкВ/см (фрагмент А) і 1815 мкВ/см (фрагмент Б)

досліджуваних структур відзначалася в потиличній області кори великих півкуль і не перевищувала 30 мкВ (Рис. 1, А).

Після введення тваринам пілокарпіну характер ЕЕГ протягом перших 16-20 хв істотно не змінювався у всіх досліджуваних структурах мозку. На 20-25-й хв після введення пілокарпіну відзначалося поступове збільшення потужності біоелектричної активності, що було найбільш значним у вентральному гіпокампі, лобовому і тім'яному відділах кори великих півкуль.

Частотний аналіз електричних процесів у досліджуваних структурах мозку показав, що посилення біоелектричної активності відбувалося в основ-

ному за рахунок активації повільнохвильового ритмогенезу d- і q-діапазону. Слід зазначити, що при цьому на фоні посилення амплітуди біопотенціалів у вентральному гіпокампі, а також у лобових і тім'яних відділах кори великих півкуль з'являлися нерегулярні спайк-хвильові комплекси з частотою 8-15 на с і амплітудою — до 1,5 мВ (Рис. 1, Б). Загальна тривалість генерації спайк-хвильової активності склала  $57,2 \pm 8,4$  хв. Величина ЕЕГ-потенціалів була найбільшою у вентральному гіпокампі і лобовій корі (усереднені значення склали  $171,3 \pm 12,1$  мV<sup>2</sup> і  $164,8 \pm 11,7$  мV<sup>2</sup>, відповідно). Слід зазначити, що за цих умов найбільш вираженою була активність d-діапазону (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка ЕЕГ-змін в мозку щурів через 20 хв після введення пілокарпіну

Структури мозку	Потужність ритмів ЕЕГ, М ± m, μV <sup>2</sup>				
	δ	θ	α	β	γ
вихідний фон (n = 11)					
1 Лобова кора	55,1 ± 3,1	33,7 ± 2,2	15,4 ± 0,9	22,8 ± 1,7	7,1 ± 0,2
2 Тім'яна кора	51,9 ± 3,0	38,6 ± 2,5	14,6 ± 0,9	20,5 ± 1,6	8,5 ± 0,1
3 Потилична кора	30,9 ± 2,1	22,2 ± 1,7	12,1 ± 0,7	20,6 ± 1,6	9,2 ± 0,1
4 Хвостате ядро	53,4 ± 3,0	47,3 ± 2,7	23,2 ± 1,8	27,5 ± 1,9	6,6 ± 0,1
5 Гіпокамп	32,5 ± 2,1	26,1 ± 1,8	16,6 ± 1,0	18,2 ± 1,2	6,9 ± 0,1
6 Чорна речовина	39,5 ± 2,5	37,4 ± 2,4	19,3 ± 1,2	22,9 ± 1,7	6,6 ± 0,1
пілокарпін (280 мг/кг) (n = 12)					
1 Лобова кора	164,8 ± 11,7***	99,1 ± 6,4***	35,3 ± 2,6***	51,3 ± 3,0***	22,7 ± 1,7***
2 Тім'яна кора	131,2 ± 8,4*** P <sub>1-2</sub> < 0.05	79,7 ± 4,9*** P <sub>1-2</sub> < 0.05	27,2 ± 1,7*** P <sub>1-2</sub> < 0.05	36,5 ± 2,7*** P <sub>1-2</sub> < 0.01	18,8 ± 1,1***
3 Потилична кора	77,5 ± 4,1*** P <sub>1-3</sub> < 0.001 P <sub>2-3</sub> < 0.001	64,1 ± 4,4*** P <sub>1-3</sub> < 0.05 P <sub>2-3</sub> < 0.05	25,4 ± 1,6*** P <sub>1-3</sub> < 0.05	31,7 ± 2,6** P <sub>1-3</sub> < 0.001	17,4 ± 1,0*** P <sub>1-3</sub> < 0.05
4 Хвостате ядро	122,4 ± 7,6*** P <sub>1-4</sub> < 0.01 P <sub>3-4</sub> < 0.001	55,2 ± 3,9 P <sub>1-4</sub> < 0.001 P <sub>2-4</sub> < 0.01	30,1 ± 2,5*	46,5 ± 2,8*** P <sub>2-4</sub> < 0.05 P <sub>3-4</sub> < 0.05	8,4 ± 0,5** P <sub>1-4</sub> < 0.001 P <sub>2-4</sub> < 0.001 P <sub>3-4</sub> < 0.001
5 Гіпокамп	171,3 ± 12,1*** P <sub>2-5</sub> < 0.05 P <sub>3-5</sub> < 0.001 P <sub>4-5</sub> < 0.05	131,8 ± 8,3*** P <sub>1-5</sub> < 0.01 P <sub>2-5</sub> < 0.001 P <sub>3-5</sub> < 0.001 P <sub>4-5</sub> < 0.001	61,9 ± 2,6*** P <sub>1-5</sub> < 0.001 P <sub>2-5</sub> < 0.001 P <sub>3-5</sub> < 0.001 P <sub>4-5</sub> < 0.001	50,6 ± 3,0*** P <sub>2-5</sub> < 0.05 P <sub>3-5</sub> < 0.05	21,7 ± 1,7*** P <sub>4-5</sub> < 0.001
6 Чорна речовина	152,3 ± 10,9*** P <sub>3-6</sub> < 0.001	86,5 ± 4,3*** P <sub>3-6</sub> < 0.01 P <sub>4-6</sub> < 0.001 P <sub>5-6</sub> < 0.001	22,7 ± 1,5 P <sub>4-6</sub> < 0.05 P <sub>5-6</sub> < 0.001	38,1 ± 2,7*** P <sub>1-6</sub> < 0.05 P <sub>4-6</sub> < 0.05 P <sub>5-6</sub> < 0.05	12,3 ± 0,7*** P <sub>1-6</sub> < 0.001 P <sub>2-6</sub> < 0.001 P <sub>3-6</sub> < 0.001 P <sub>4-6</sub> < 0.001 P <sub>5-6</sub> < 0.001

Примітки: \* — P < 0.05, \*\* — P < 0.01, \*\*\* — P < 0.001 — достовірні розходження досліджуваних показників щодо вихідного фону (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

Амплітудно-частотний аналіз електричних процесів у досліджуваних структурах мозку довів, що в лобовій корі практично в однаковому ступені (у середньому, у 2.3-3.0 рази) зростала активність усіх діапазонів щодо таких показників фонові активності (P < 0.001, табл. 1). Аналогічне посилення всіх ритмів ЕЕГ відзначалося в тім'яній корі (у середньому, у 1.8-2.5 рази), починаючи з 25-ї хв після введення пілокарпіну (P < 0.001).

У потиличній корі на даний момент часу найбільшою мірою (у 2.5-2.9 разів) у порівнянні з початковою фонові активністю зрос-

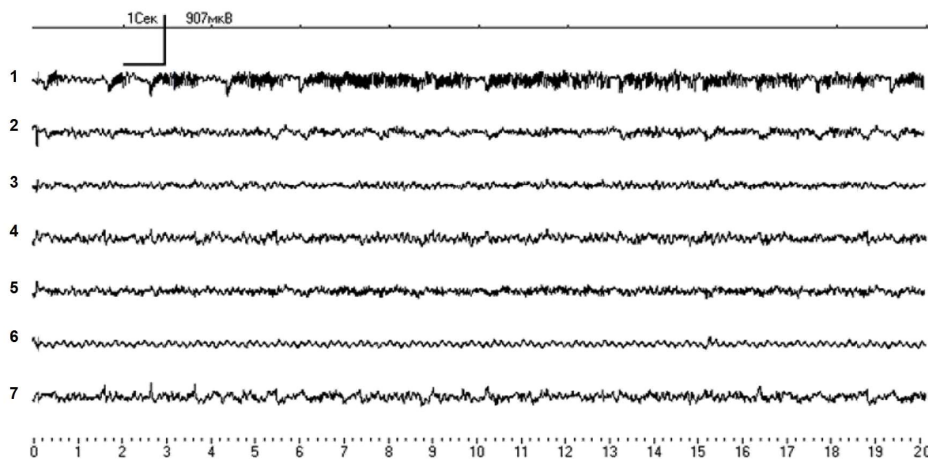


Рис. 2. Епілептиформні зміни біоелектричної активності мозку щурів через 25 хв після введення пілокарпіну.

Позначення: 1-7, відповідно, лобова кора, права та ліва тім'яна кора, потилична кора, чорна речовина, хвостате ядро, вентральний гіпокамп. Оцінка часу — 1 с. Калібрування: 907 мкВ/см

тала активність ритмів d- і q-діапазону ( $P < 0.001$ ), у той час як активність a-діапазону склала  $25,4 \pm 1,6 \text{ мВ}^2$  і в порівнянні з фоновою реєстрацією зростала в 2 рази ( $P < 0.001$ , табл. 1.).

У хвостатому ядрі активність a-діапазону склала  $30,1 \pm 2,5 \text{ мВ}^2$ , що перевищило аналогічні показники фонової активності на 29 % ( $P < 0.05$ ). Потужність d- ритму дорівнювала  $122,4 \pm 7,6 \text{ мВ}^2$ , що перевищувало відповідний показник фонової активності в 2.3 рази ( $P < 0.001$ , табл. 1).

Найменш вираженим у вентральному гіпокампі було зростання активності a- і b-діапазонів, яке складало, відповідно,  $61,9 \pm 2,6 \text{ мВ}^2$  і  $50,6 \pm 3,0 \text{ мВ}^2$ . Ці показники були в 3.6 і 2.8 разів більше у порівнянні за такі при реєстрації фонової активності ( $P < 0.001$ ). Представленість низькочастотних ритмів d- і q- діапазону у вентральному гіпокампі підсилювалася в більшому ступені, відповідно, у 5.3 і 5.1 рази ( $P < 0.001$ , табл. 1).

Частотно-амплітудний аналіз електричної активності в чорній речовині довів, що потужність a- ритму склала  $22,7 \pm 1,5 \text{ мВ}^2$ , що істотно не відрізнялося від відповідних показників при реєст-

рації фонової активності. При цьому, представленість низькочастотних ритмів d- і q-діапазону в чорній речовині підсилювалася, відповідно, у 3.9 і 2.3 рази ( $P < 0.001$ , табл. 1).

У всіх щурів на 25 хв після введення пілокарпіну відзначається чітко виражена синхронізація електричної активності в лобовій і тім'яній ділянках кори великих півкуль, а також у хвостатому ядрі й гіпокампі (Рис. 2). Частотно-амплітудний аналіз електричної активності довів істотне посилення потужності потенціалів d-, q- і a-діапазонів, які генерувалися лобовою, тім'яною корою, хвостатим ядром і вентральним гіпокампом.

Виявлені нами ЕЕГ-зміни на 34 хв співпадають з максимальними судорожними проявами і виявляються істотним збільшенням амплітуди електричних потенціалів, що генеруються лобовою і фронтальною корою великих півкуль, хвостатим ядром і вентральним гіпокампом. Зокрема, у 7 щурів із 12 в ділянках фронтальної кори і вентрального гіпокампа відзначалися епілептичні потенціали амплітудою до 0.8-1.0 мВ і частотою 12-17 на с (Рис. 3). Проведений частотно-амплітудний аналіз довів істот-

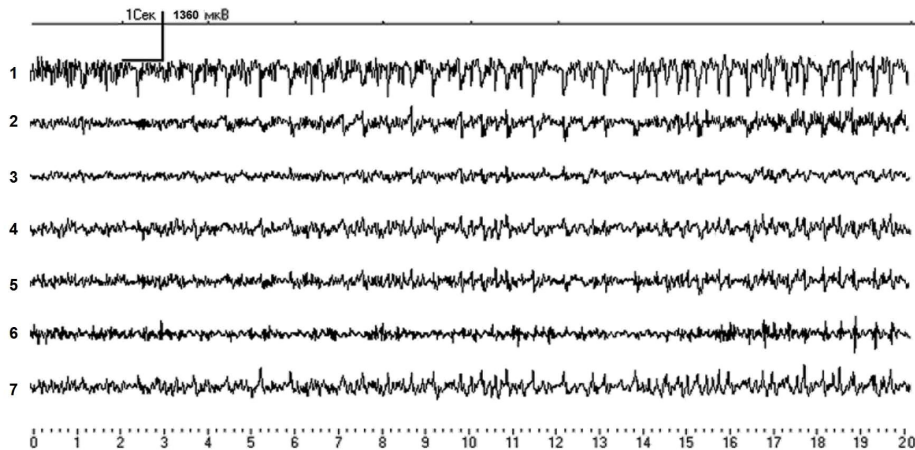


Рис. 3. Епілептиформні зміни біоелектричної активності мозку щурів через 34 хв після введення пілокарпіну.

*Позначення:* 1-7, відповідно, лобова кора, права та ліва тім'яна кора, потилична кора, чорна речовина, хвостате ядро, вентральний гіпокамп.  
Оцінка часу — 1 с. Калібрування: 1360 мкВ/см

ну перевагу потужності потенціалів  $\alpha$ - і  $\beta$ -діапазонів, що генерувалися лобовою, тім'яною корою, хвостатим ядром і вентральним гіпокампом.

У 3 щурів із 12 максимальні пілокарпін-спричинені судороги мали ініціацію у ділянці правої тім'яної кори, що підтверджувалося при реєстрації ЕЕГ. Зокрема, в ділянці правої тім'яної кори реєструвалися спайкові потенціали з амплітудою 0.5-0.6 мВ та частотою 2-3

на с (Рис. 4).

Ще у 2 випадках пілокарпінові судороги мали електрографічне походження у чорній речовині, що реєструвалося нами збільшенням амплітудно-частотних характеристик. Так, спайкові потенціали на даний інтервал часу в ділянці чорної речовини мали амплітуду 0.35-0.45 мВ та частотою 2-3 на с (Рис. 5).

ЕЕГ зміни, виявлені нами на 110 хв

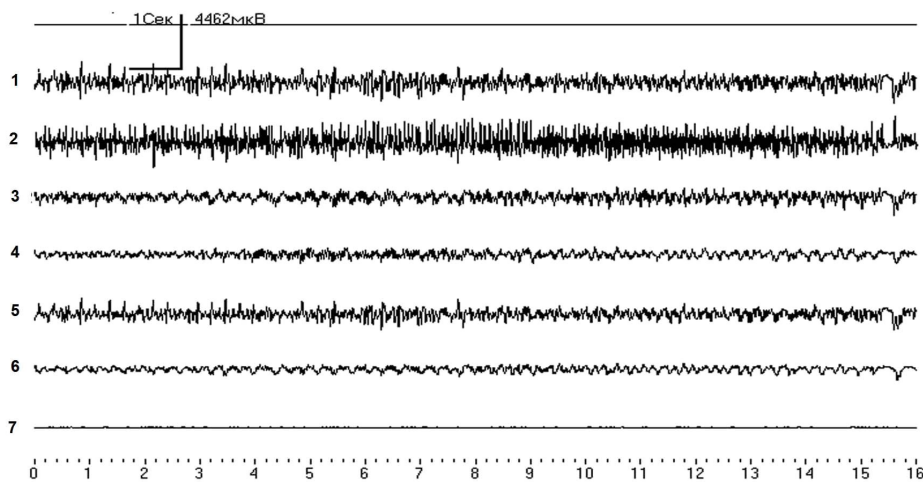


Рис. 4. Епілептиформні зміни біоелектричної активності мозку щурів через 34 хв після введення пілокарпіну.

*Позначення:* 1-7, відповідно, лобова кора, права та ліва тім'яна кора, потилична кора, чорна речовина, хвостате ядро, вентральний гіпокамп.  
Оцінка часу — 1 с. Калібрування: 4462 мкВ/см.  
Оцінка часу — 1 с. Калібрування: 1360 мкВ/см

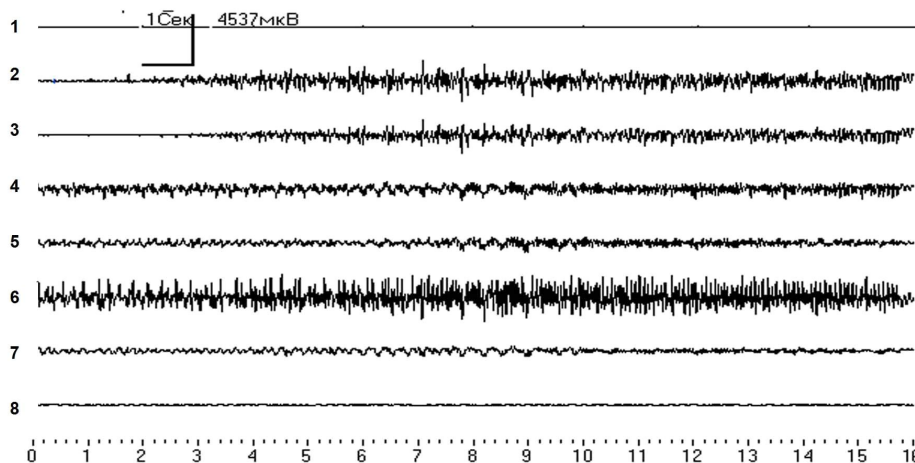


Рис. 5. Епілептиформні зміни біоелектричної активності мозку щурів через 34 хв після введення пілокарпіну.

Позначення: 1-7, відповідно, лобова кора, права та ліва тім'яна кора, потилична кора, чорна речовина, хвостате ядро, вентральний гіпокамп. Оцінка часу — 1 с. Калібрування: 4537 мкВ/см.

після введення щурам пілокарпіну, полягали в десинхронізації активності в більшості досліджуваних структур мозку з амплітудою від 150-180 мкВ (потилічна кора) до 300-350 мкВ (вентральний гіпокамп), що генерувалася з частотою від 4 до 9 на с (Рис. 6). На цьому фоні в чорній речовині генерувалися потенціали з амплітудою 450-550 мкВ із частотою в середньому 6-9 на с.

Проведений частотно-амплітудний аналіз довів істотне зниження потуж-

ності потенціалів  $\alpha$ - і  $\delta$ -діапазонів, що генерувалися лобовою, тім'яною і потиличною корою великих півкуль, а також вентральним гіпокампом (табл. 2). При цьому, потужність потенціалів, які генерувалися в чорній речовині і хвостатому ядрі, була максимальною у всіх досліджуваних діапазонах щодо потужності потенціалів, які генерувалася іншими досліджуваними структурами.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що внаслідок однора-

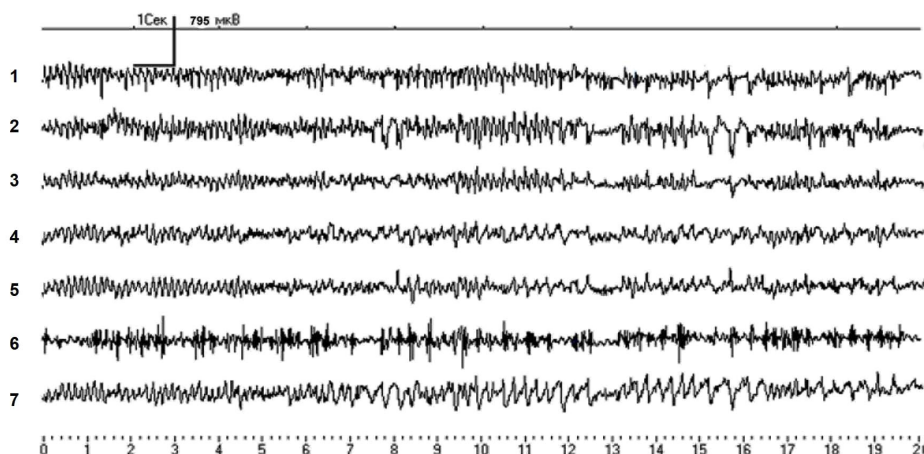


Рис. 6. Епілептиформні зміни біоелектричної активності мозку щурів через 110 хв після введення пілокарпіну.

Позначення: 1-7, відповідно, лобова кора, права та ліва тім'яна кора, потилична кора, чорна речовина, хвостате ядро, вентральний гіпокамп. Оцінка часу — 1 с. Калібрування: 795 мкВ/см.

Таблиця 2

Динаміка ЕЕГ-змін у мозку щурів через 110 хв після введення пілокарпіну (щодо відповідних фонових показників)

Структури мозку		Потужність ритмів ЕЕГ, $M \pm m, \mu V^2$				
		$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
1	Лобова кора	149,4 ± 10,9***	89,1 ± 7,9***	43,7 ± 3,8***	48,1 ± 4,4***	19,8 ± 1,6***
2	Тім'яна кора (права)	128,4 ± 9,2***	65,7 ± 6,3*** $P_{1-2} < 0,05$	33,6 ± 3,1***	33,7 ± 3,1*** $P_{1-2} < 0,05$	16,7 ± 1,9***
3	Потилична кора	72,1 ± 6,5*** $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	52,6 ± 5,8*** $P_{1-3} < 0,05$	21,0 ± 1,9*** $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,01$	26,8 ± 2,7** $P_{1-3} < 0,01$	17,2 ± 1,5***
4	Чорна речовина	234,7 ± 18,2*** $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	262,1 ± 25,8*** $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	186,5 ± 17,3*** $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	99,1 ± 8,3*** $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	81,4 ± 8,3** $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
5	Хвостате ядро	144,7 ± 13,6*** $P_{3-5} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,001$	153,6 ± 14,9*** $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-5} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,01$	137,2 ± 12,8*** $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-5} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	78,2 ± 6,9*** $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-5} < 0,001$	63,6 ± 6,7*** $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-5} < 0,001$
6	Гіпокамп	83,3 ± 8,6*** $P_{1-6} < 0,001$ $P_{2-6} < 0,001$ $P_{4-6} < 0,001$ $P_{5-6} < 0,001$	96,1 ± 8,8*** $P_{2-6} < 0,05$ $P_{3-6} < 0,01$ $P_{4-5} < 0,001$ $P_{5-6} < 0,001$	63,8 ± 6,6*** $P_{1-6} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,01$ $P_{3-6} < 0,001$ $P_{4-6} < 0,001$ $P_{5-6} < 0,001$	47,4 ± 4,3*** $P_{3-6} < 0,01$ $P_{4-6} < 0,001$ $P_{5-6} < 0,01$	16,2 ± 1,9*** $P_{4-6} < 0,001$ $P_{5-6} < 0,001$

Примітки: \*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\* —  $P < 0,001$  — достовірні розходження досліджуваних показників щодо вихідного фону (статистичний критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

зового введення щурам агоністу холінергічних мускарінових рецепторів пілокарпіну відзначається посилення процесів біоелектрогенезу в досліджуваних структурах головного мозку. Цей факт відповідає наявним сучасним *in vitro* дослідженням ізольованих зрізів утворень лімбічної системи, у яких доведено, що пілокарпін знижує пороги збудливості нейронів [6]. Серед можливих механізмів формування довгострокових електрофізіологічних змін під впливом пілокарпіну відзначають дизрегуляцію мускарінових і дофамінових рецепторів базальних гангліїв [10], зниження чутливості постсинаптичної мембрани до дії ГАМК [14] і порушення в системі глутамату через гальмування активності GAD і активацію NMDA рецепторів [8]. Результати даної серії досліджень довели, що генерація епілептиформної активності під впливом пілокарпіну

здійснюється за рахунок посилення процесів біоелектрогенезу, насамперед, в структурах вентрального гіпокамп, а також лобової і тім'яної кори великих півкуль мозку щурів.

Водночас нам неможливо зараз стверджувати, що саме названі структури головного мозку є тими, що відповідають за процеси ініціації та розповсюдження пілокарпін-спричиненої ЕпА. По-перше, через те, що у певній частині щурів ми відзначили гіперактивність чорної речовини на ЕЕГ протягом

максимальних поведінкових судом. А, по-друге, й зараз досить дискусійним постає питання, чи є відповідальним за генерування епілептиформної активності саме ті структури, які на електроенцефалограмі надає нам гіперсинхронні спайкові потенціали? Чому в даному разі неможливо говорити про наведену електричну активність з інших утворень головного мозку, навіть з протилежних, маючи на увазі велику потужність епілептиформних потенціалів?

Отже, враховуючи отримані дані, на наш погляд, слід висловити припущення про те, що відповідальними за ініціацію та розповсюдження пілокарпін-спричиненої ЕпА є комплекс коркових та підкоркових утворень головного мозку, взаємовідносини між якими визначають характер її генерування та відповідні поведінкові кореляти.

Раніше було доведено, що гіпо-

камп є детермінантною структурою розвитку ЕпА при кіндлінзі, який викликається за допомогою коразолу чи пікротоксину [4]. Доведено також, що в зазначених вище структурах мозку внаслідок дії пілокарпіну відзначаються найбільш виражені зміни концентрації ацетилхоліну і збуджуючих амінокислот, що може бути одним з обґрунтувань виявлених нейрофізіологічних змін, що полягають в основі розвитку ЕпА за цих умов. При цьому на фоні посиленої біоелектричної активності в досліджуваних структурах мозку зростання потужності епілептиформних потенціалів відбувалося в більшому ступені в q- і a-діапазонах, у той час як d- і b-активність змінювалася в мінімальному ступені. З огляду на особливості будівлі мозку і таламічного походження a-ритму, можна припустити, що одним з механізмів гіперсинхронізації за умов застосування пілокарпіну є активація синхронізуючих таламо-кортикальних впливів.

Цікавим виявився аналіз ЕЕГ-змін у мозку щурів під час вільного від судорожних реакцій періоду — інтеріктального періоду. Потужна електрична активність переважно q- і a-діапазонів генерувалася за цих умов у чорній речовині і ледве менш була виражена — у хвостатому ядрі, на фоні десинхронізації електричної активності в гіпокампі. Нам уявляється, що відзначене посилення електричної активності чорної речовини і хвостатого ядра свідчить про їх гіперактивацію під час інтеріктального періоду й індукції активності ендогенних протисудомних механізмів. Схожий варіант електричної активності мозку, який також вісвітлює активацію саногенних протисудомних механізмів, був зареєстрований при внутрішньо мозковому введенні антагоністу інтерлейкіну-1 рецепторів [18].

Отже, отримані дані свідчать про істотні зміни процесів біоелектрогенезу у щурів при відтворенні пілокарпінових

судорог, що є патофізіологічною основою формування хронічної ЕпА. Подальше вивчення патогенетичних механізмів епілептогенезу за умова цієї моделі ЕпА сприятиме детальному визначенню механізмів виникнення та розповсюдження надмірної епілептиформної активності за умов активації холінергічних механізмів та розробці на цій підставі нових та ефективних патогенетично обґрунтованих методів фармакологічної корекції судомного синдрому.

#### Висновки:

1. Агоніст холінергічних мускарінових рецепторів пілокарпін спричиняє підсилення біоелектрогенезу в корі головного мозку щурів та підкоркових структурах.
2. Відповідальними за ініціацію та розповсюдження пілокарпін-спричиненої ЕпА є комплекс коркових та підкоркових структур головного мозку, взаємовідносини між якими визначають характер її генерування та відповідні поведінкові кореляти.
3. Зростання потужності іктальних епілептиформних потенціалів відбувалося в більшому ступені в q- і a-діапазонах, у той час як d- і b-активність змінювалася в мінімальному ступені.
4. Ймовірно, що активація синхронізуючих таламо-кортикальних впливів є одним з механізмів гіперсинхронізації за умов застосування пілокарпіну.
5. Протягом інтеріктального періоду потужна електрична активність переважно q- і a-діапазонів генерувалася в чорній речовині і ледве менш була виражена — у хвостатому ядрі на фоні десинхронізації електричної активності в гіпокампі.
6. Подальше вивчення патогенетичних механізмів епілептогенезу за умова цієї моделі ЕпА сприятиме детальному визначенню механізмів виник-



нення та розповсюдження надмірної епілептиформної активності за умов активації холінергічних механізмів та розробці на цій підставі нових та ефективних патогенетично обґрунтованих методів фармакологічної корекції судомного синдрому.

### Література

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О., Бурешова Д. Хьюстон. — М.: Высшая школа, 1991. — 400 с.
2. Вастьянов Р.С. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження) / Р.С. Вастьянов. — Дис. ... доктора медичних наук. — Одеса, 2013. — 329 с.
3. Вастьянов Р.С. Зміни поведінки щурів протягом плавання при пілокарпін-нових судомомах / Р.С. Вастьянов, А.А. Олійник, О.А. Кащенко // Одеський медичний журнал. — 2002. — №6. — С. 11-15.
4. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство». — 2009. — 512 с.
5. Кащенко О.А. Іктальні та інтеріктальні поведінкові розлади у щурів за умов пілокарпін-викликаної моделі епілепсії / О.А. Кащенко, А.А. Олійник, Р.С. Вастьянов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2002. — Т.3, №3. — С.432-435.
6. Calcagnotto M.E., Barbarosie M., Avoli M. Hippocampus-entorhinal cortex loop and seizure generation in the young rodent limbic system / M.E. Calcagnotto, M. Barbarosie, M. Avoli // J. Neurophysiol. — 2000. — Vol. 83, N 5. — P. 3183-3187.
7. Cavalheiro E.A The pilocarpine model of epilepsy / E.A Cavalheiro // Ital. J. Neurol. Sci. — 1995. — Vol. 16, N1-2. — P. 33-37.
8. DeLorenzo R.J. Basic mechanisms in status epilepticus: role of calcium in neuronal injury and the induction of epileptogenesis / R.J. DeLorenzo, D.A Sun // Adv. Neurol. — 2006. — Vol. 97. — P. 187-197.
9. Freitas R.M. Pilocarpine-induced status epilepticus in rats: lipid peroxidation level, nitrite formation, GABAergic and glutamatergic receptor alterations in the hippocampus, striatum and frontal cortex / R.M. Freitas, F.C. Sousa, S.M. Vasconcelos, G.S. Viana, M.M. Fonteles // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2004. — Vol. 78, N 2. — P. 327-332.
10. Imran I. Early metabolic responses to lithium/pilocarpine-induced status epilepticus in rat brain / I. Imran, M.H. Hillert, J. Klein // J. Neurochem. — 2015. — Vol. 135, N 5. — P. 1007-1018.
11. Knopp A Loss of GABAergic neurons in the subiculum and its functional implications in temporal lobe epilepsy / A Knopp, C. Frahm, P. Fidzinski, O.W. Witte, J. Behr // Brain. — 2008. — Vol. 131, N 6. — P. 1516-1527.
12. de Oliveira D.L. Effects of early-life LiCl-pilocarpine-induced status epilepticus on memory and anxiety in adult rats are associated with mossy fiber sprouting and elevated CSF S100B protein / D.L. de Oliveira, A Fischer, R.S. Jorge, M.C. da Silva, M. Leite, C.A Gonzalves, J.A Quillfeldt et al. // Epilepsia — 2008. — Vol. 49, N 5. — P. 842-852.
13. 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, W. Larry (Eds.). — Cambridge University Press, 1995. — 299 p.
14. Sun H.Y. The pervasive reduction of GABA-mediated synaptic inhibition of principal neurons in the hippocampus during status epilepticus / H.Y. Sun, H.P. Goodkin // Epilepsy Res. — 2016. — Vol. 119. — P. 30-33.
15. Turski W.A Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study / W.A Turski, E.A Cavalheiro, M. Schwarz, S.J. Czuczwar, Z. Kleinrok, L. Turski // Behav. Brain Res. — 1983. — Vol. 9, N3. — P. 315-335.
16. Turski W.A Intrahippocampal bethanechol in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological correlates / W.A Turski, E.A Cavalheiro, L. Turski, Z. Kleinrok // Behav. Brain Res. — 1983. — Vol. 7, N3. — P. 361-370.
17. Turski W.A Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis / W.A Turski, E.A Cavalheiro, Z.A Bortolotto, L.M. Mello, M. Schwarz, L. Turski // Brain Res. — 1984. — Vol. 321, N2. — P. 237-253.

18. Vastyanov R.S. Interleukin-1 receptors antagonist intracerebral administrations anticonvulsive efficacy in conditions of kindling model of epileptogenesis / R.S. Vastyanov, AN. Stoyanov, Yu.S. Krepec, AF. Dzygal, Ya.V. Beseda, AV. Puchkova // World of Medicine and Biology. — 2020. — N4 (74). — P. 168-174.

### References

1. Byresh Ya., Byreshova O., Kh'yucton D. Metodiki i osnovnyye ekcnerimenty no izycheniyu mozga i novedeniya M: Vycshaya shkola, 1991: 400 [In Russian].
2. Vastyanov R.S. Patofiziologichni mekhanizmy epileptychnoyi aktyvnosti pry khronichniy epilepsiyi (eksperymental'ne doslidzhennya). Dys. ... doktora medychnykh nauk. Odessa, 2013: 329 [In Ukrainian].
3. Vastyanov R.S., Oliynyk AA, Kashchenko O.A. Zminy povedinky shchuriv shchuriv protyhom plavannya pry pilokarpinovykh sudomakh. OdesN<sup>o</sup>kyy medychnyy zhurnal. 2002; 6: 11-15 [In Ukrainian].
4. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy / Ye.I. Gusev, G.N. Kryzhanovskiy (Eds.). M: OOO "Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo", 2009: 512 [In Russian].
5. Kashchenko O.A., Oliynyk AA, Vastyanov R.S. IktalN<sup>o</sup>ni ta interiktalN<sup>o</sup>ni povedinkovi rozlady u shchuriv za umov pilokarpin-vyklykanoyi modeli epilepsiyi. Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsyny. 2002; 3 (3): 432-435 [In Ukrainian].
6. Calcagnotto ME, Barbarosie M, Avoli M. Hippocampus-entorhinal cortex loop and seizure generation in the young rodent limbic system. J Neurophysiol. 2000; 83 (5): 3183-3187.
7. Cavalheiro EA The pilocarpine model of epilepsy. Ital J Neurol Sci. 1995; 16 (1-2): 33-37.
8. DeLorenzo RJ, Sun DA Basic mechanisms in status epilepticus: role of calcium in neuronal injury and the induction of epileptogenesis. Adv Neurol. 2006; 97: 187-97.
9. Freitas RM, Sousa FC, Vasconcelos SM, Viana GS, Fonteles MM. Pilocarpine-induced status epilepticus in rats: lipid peroxidation level, nitrite formation, GABAergic and glutamatergic receptor alterations in the hippocampus, striatum and frontal cortex. Pharmacol Biochem Behav. 2004; 78 (2): 327-332.
10. Imran I, Hillert MH, Klein J. Early metabolic responses to lithium/pilocarpine-induced status epilepticus in rat brain. J Neurochem. 2015; 135 (5): 1007-1018
11. Knopp A, Frahm C, Fidzinski P, Witte OW, Behr J. Loss of GABAergic neurons in the subiculum and its functional implications in temporal lobe epilepsy. Brain. 2008; 131 (6): 1516-1527.
12. de Oliveira DL, Fischer A, Jorge RS, da Silva MC, Leite M, Gonzalves CA, Quillfeldt JA et al. Effects of early-life LiCl-pilocarpine-induced status epilepticus on memory and anxiety in adult rats are associated with mossy fiber sprouting and elevated CSF S100B protein. Epilepsia 2008; 49 (5): 842-852.
13. 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, W. Larry (Eds.). — Cambridge University Press, 1995. 299.
14. Sun HY, Goodkin HP. The pervasive reduction of GABA-mediated synaptic inhibition of principal neurons in the hippocampus during status epilepticus. Epilepsy Res. 2016; 119: 30-33.
15. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. Behav Brain Res. 1983; 9 (3): 315-335.
16. Turski WA, Cavalheiro EA, Turski L, Kleinrok Z. Intrahippocampal bethanechol in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological correlates. Behav Brain Res. 1983; 7 (3): 361-370.
17. Turski WA, Cavalheiro EA, Bortolotto ZA, Mello LM, Schwarz M, Turski L. Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis. Brain Res. 1984; 321 (2): 237-253.
18. Vastyanov RS, Stoyanov AN, Krepec YuS, Dzygal AF, Beseda YaV, Puchkova AV. Interleukin-1 receptors antagonist intracerebral administrations anticonvulsive efficacy in conditions of kindling model of epileptogenesis. World of Medicine and Biology. 2020; 4 (74): 168-174.

*Вперше надійшла до редакції 05.10.2022 р.  
Рекомендована до друку на засіданні  
редакційної колегії після рецензування*