

Denisenko O B, Shandra Al Al, Vastyanov R S. Особливості нейрональної активності фронтальної кори щурів при пентиленететразоловому кіндлінзі = The peculiarities of rats frontal cortex neuronal activity during pentylenetetrazol kindling. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(5):342-354. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.17879](https://doi.org/10.5281/zenodo.17879)
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%285%29%3A342-354>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/561485>
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17879>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014 <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.

Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 15.02.2015. Revised 27.04.2015. Accepted: 20.05.2015.

УДК 612.825.1

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ФРОНТАЛЬНОЇ КОРИ ЩУРІВ ПРИ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛОВОМУ КІНДЛІНЗІ

THE PECULIARITIES OF RATS FRONTAL CORTEX NEURONAL ACTIVITY DURING PENTYLENETETRAZOL KINDLING

^{1,2}О. В. Денисенко, ¹Ол. Ол. Шандра, ¹Р. С. Вастьянов

^{1,2}O B Denisenko, ¹Al Al Shandra, ¹R S Vastyanov

¹Одеський національний медичний університет, Одеса;

²Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса

¹Odessa National Medical University, Odessa;

²Odessa I. I. Mechnikov National University, Odessa

Summary. The article deals with the characteristics of interictal neuronal activity changes in frontal cortex different layers of rats during the pentylenetetrazol kindling development. Two types of EEG activity were shown to be presented in these conditions. The 1st type of neuronal activity characterized by motor cortex II/III layers neuronal activity hyperactivation. The 2nd type neuronal activity characterized by the motor cortex deep (IV-VI) layers neurons hyperactivation. The authors conclude that the registered neuronal activity differences in the conditions of the chronic seizures experimental model mark the functional relationship between the epileptic and antiepileptic brain systems. They are also the basis for cortical networks formation and activation peculiarities further investigation in conditions of neurons excessive activation development during the prolonged convulsive influences.

Key words: kindling, pentylenetetrazol, frontal cortex, interictal intracellular activity, proconvulsive and anticonvulsive mechanisms.

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ КРЫС ПРИ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗоловом КИНДЛИНГЕ. В работе исследовали особенности изменений интериктальной нейрональной активности в различных слоях фронтальной коры мозга крыс при формировании пентилентетразолового киндлинга. Показано, что в этих условиях у крыс формируются два типа ЭЭГ-активности. Первый тип нейрональной активности характеризуется гиперактивацией активности нейронов II/III слоев моторной коры. Второй тип нейрональной активности характеризуется гиперактивацией нейронов глубоких (IV-VI) слоев коры мозга. Авторы уверены, что зарегистрированные разновидности нейрональной активности в условиях развития экспериментальной модели хронической судорожной активности знаменуют функциональные взаимоотношения между активностью эпилептической и антиэпилептической систем мозга и являются основанием для дальнейшего выяснения особенностей формирования и активации кортикальных сетей при развитии чрезмерной активации нейронов при действии длительных просудорожных воздействий.

Ключевые слова: киндлинг, пентилентетразол, фронтальная кора, интериктальная внутриклеточная активность, просудорожные и противосудорожные механизмы.

Резюме. В роботі досліджували особливості змін інтеріктальної нейрональної активності у різних шарах фронтальної кори мозку щурів при формуванні пентилентетразолового кіндлінгу. Показано, що за цих умов у щурів відзначається формування двох типів ЕЕГ-активності. Перший тип нейрональної активності характеризується гіперактивацією активності нейронів II/III шару моторної кори. Другий тип нейрональної активності характеризується гіперактивацією нейронів глибинних (IV-VI) шарів кори мозку. Автори впевнені, що зареєстровані різновиди нейрональної активності протягом розвитку експериментальної моделі хронічної судомної активності висвітлюють функціональні взаємовідносини між активністю епілептичної та антиепілептичної систем мозку та є підставою для подальшого з'ясування особливостей формування та активації кортикальних мереж при розвитку надмірної активації нейронів за умов дії тривалих просудомних впливів.

Ключові слова: кіндлінг, пентилентетразол, фронтальна кора, інтеріктальна внутрішньоклітинна активність, просудомні та протисудомні механізми.

Дослідження нейрофізіологічних механізмів формування, розвитку епілептичних та протиепілептичних систем мозку залишається одним із актуальних питань експериментальної епілептології [1, 4, 8, 10]. Функціональний дисбаланс активності епілептичної та антиепілептичної систем розглядається в якості одного із системних механізмів епілептогенезу або саногенезу за умов хронічної епілептиформної активності (ЕпА) [3]. Існує декілька релевантних моделей хронічного епілептичного синдрому. Кіндлінг, як одна із найбільш адекватних моделей хронічної епілепсії, дає можливість дослідити закономірності виникнення, розвитку інтеріктальної та іктальної ЕпА [1, 3]. Однією з широко використовуваних моделей кіндлінгу є такий, що викликають шляхом системного введення пентилентетразолу (ПТЗ) [3].

В розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу можливо виділити три періоди: перший період характеризується формуванням фокальної ЕпА в гіпокампі та корі; другий – розвитком перехідних форм ЕпА; третій – формуванням генералізованої високоамплітудної ЕпА з розвитком важких судом [3]. Дослідження *in vivo* змін особливостей нейрональної активації протягом розвитку кіндлінгу може допомогти з'ясувати особливості механізмів, що сприяють чи запобігають виникненню та довготривалому зберіганню патологічно зміненого типу активності нейронів.

Мета роботи - дослідження особливостей змін інтеріктальної нейрональної активності у різних шарах фронтальної кори мозку щурів за умов формування другого періоду ПТЗ-спричиненого кіндлінгу.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти були проведені на 25 білих нелінійних щурів масою 180–250 г. Тварин утримували на звичайному раціоні віварію, у стандартних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви. На першому етапі, 19 щурам протягом восьми днів, щоденно одноразово внутрішньоочеревинно (в/очер) вводили ПТЗ (“Sigma-Aldrich”, Німеччина) дозою 25 мг/кг, яка спершу не викликала судомних прояв. Епілептоген вводили в об'ємі 0,2 мл в однакових умовах (в один і той самий час доби, в лабораторії з однаковою освітленістю, вогкістю, температурою і шумовим фоном). Щурам контрольної групи (n=6) щоденно в тому же об'ємі вводили фізіологічний розчин.

На другому етапі, через добу після восьмої ін'єкції ПТЗ та перед початком реєстрації ЕпА тваринам дослідної та контрольної груп здійснювали підготовчі операції під етаміналовим наркозом (30 мг/кг, в/очер). Усі точки фіксації, ранові поверхні обробляли розчином новокаїну. Під час досліду тварин знерухомлювали d-тубокурарином (10 мг/кг, в/очер) і переводили на штучне дихання. Трепанційні отвори висвердлювали відповідно до координат

стереотаксичного атласу [14]. Оголювали фронтальну зону нової кори згідно координатам: AP = 0-5 мм; L = 0,5-5,5 мм.

Електрокортикограму (ЕКоГ) реєстрували за допомогою поверхневого кулькового золотого електроду. Внутрішньокоркові подразнення (ВКП) здійснювали монополярно прямокутними імпульсами струму (1-40 В, 0,2 мс) ніхромовим електродом (діаметр 200 μm) за допомогою електростимулятора ЕСЛ-2. Для реєстрації ЕЕГ-активності ніхромові електроди у лаковій ізоляції з діаметром кінчика 100-150 μm імплантували стереотаксично в структури вентрального гіпокампу (AP=-4,8; L=5,0; H=7,5). Трепанаційні отвори після встановлювання електродів заливали теплим 3 % розчином агар-агару.

Скляні мікроелектроди для внутрішньоклітинних відведень були заповнені розчином цитрату калію (2,0 М) з опором 20-40 МОм. Позаклітинну активність нейронів відводили скляними мікроелектродами з опором 7-15 МОм, які були заповнені розчином ацетату калію (3,0 М). Переміщення мікроелектродів в корі здійснювали за допомогою мікроманіпулятора ИПМ-2 з шагом 5 μm .

Для внутрішньоклітинних реєстрацій використовували підсилювач постійного току УБП-1-02 та двоканальний осцилограф С1-18. Осцилограми записували за допомогою фотореєструючої приставки ФОР-2. Для позаклітинних та ЕЕГ реєстрацій використовували диференційний підсилювач DL304 («НейроБиоЛаб», РФ), підключений до АЦП (L-154, «Л-КАРД», РФ). Запис і аналіз ЕЕГ активності, клітинної нейрональної активності здійснювали в середовищі програми багатоканального осцилографа «PowerGraph» (ООО «ДИСофт», РФ).

Оцінювали особливості генерації електроенцефалографічних інтеріктальних розрядів в корі та гіпокампі. За інтеріктальні спайки (ІС) приймали високо-амплітудні (>300-400 μV), швидкі розряди, які склалися з істинних спайків (з тривалістю не більш 50 мс) та гострих хвиль (50-200 мс) [11].

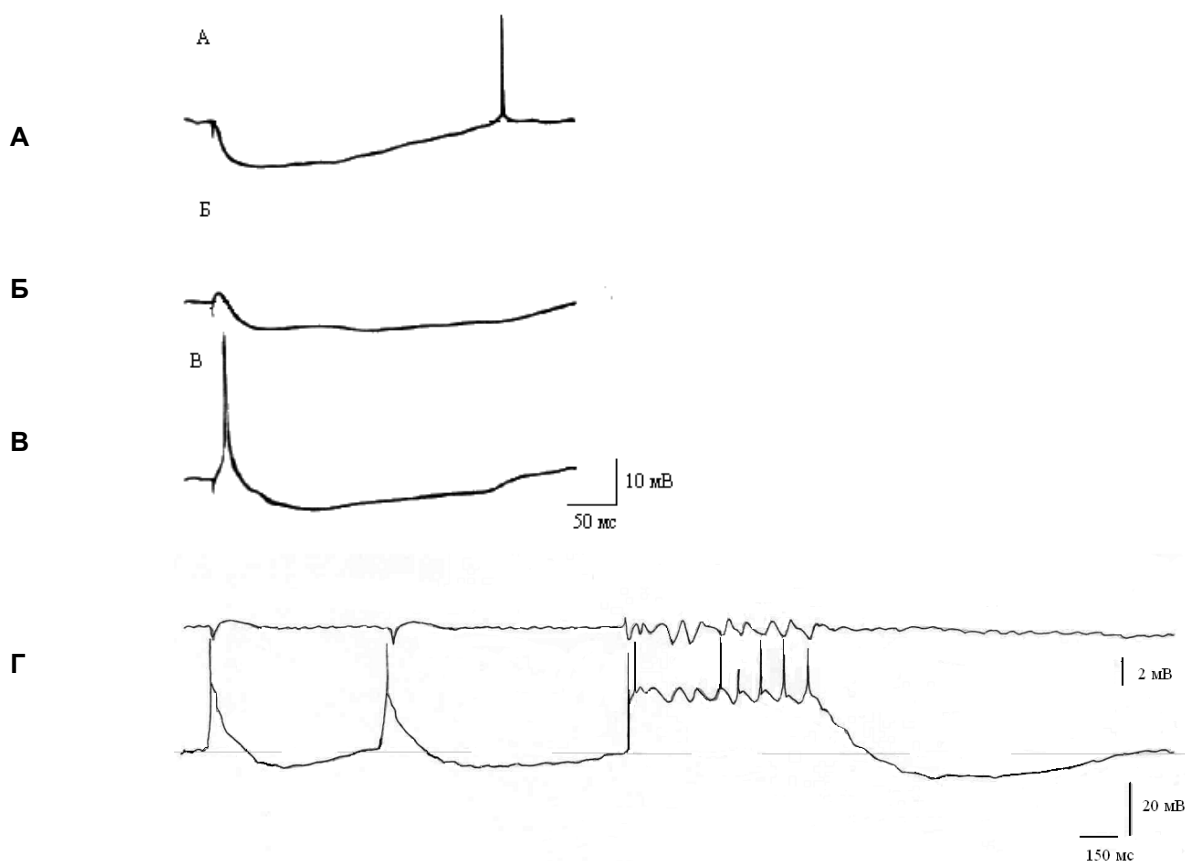
Вважали, що розвиток інтеріктальної активності відбувається з регулярним типом генерації ІС, коли ці розряди повторювалися з періодом в 3–20 с. При внутрішньоклітинних відведеннях оцінювали амплітудні та часові характеристики пароксизмальних деполяризаційних зсувів (ПДЗ) мембранного потенціалу (МП) та слідових гіперполяризаційних потенціалів (СГП). При позаклітинних відведеннях оцінювали амплітуду, частоту активності нейронів та тривалість міжімпульсних інтервалів у кожному шарі фронтальної кори.

Числові результати обробляли статистично із розрахунком середнього значення та стандартного відхилення, а також довірчого інтервалу (Р); оцінку ступеня вірогідності міжгрупових відмінностей виконували за допомогою критерію ANOVA. Відмінності вважалися статистично вірогідними при $p < 0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Розвиток ЕпА в середньому періоді кіндлінгу супроводжувався формуванням ЕЕГ-активності двох типів.

ЕЕГ-активність першого типу була характерною для 12 із 19 (63,2 %) щурів. У таких тварин після восьмої ін'єкції ПТЗ реєстрували генерацію регулярної ІС-активності в гіпокампі та корі мозку. Інший тип ЕЕГ-активності спостерігався в решті щурів (семи тварин, 36,8 %). У таких щурів після восьмого введення конвульсantu у гіпокампі та в корі реєстрували лише поодинокі ІС. При цьому переважала генерація спайк-хвильових комплексів.

При проведенні дослідження з внутрішньоклітинними відведеннями у тварин контрольної групи дослідили реакції 5 клітин фронтальної кори, які знаходилися на глибині II/III-VI шарів. Нейрони на ВКП відповідали стандартними реакціями типу: збуджуючий постсинаптичний потенціал (ЗПСП) – гальмівний постсинаптичний потенціал (ГПСП), ЗПСП-пік-ГПСП (рис. 1, А-В).



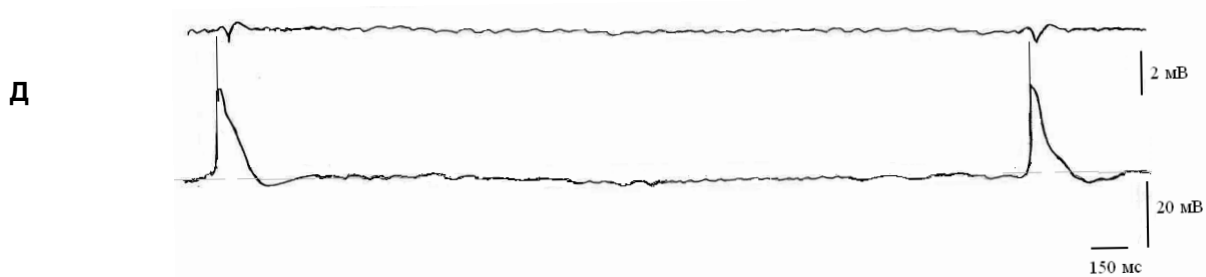


Рис. 1. Постсинаптичні реакції нейронів фронтальної кори контрольних (фрагменти А, Б, В) та експериментальних щурів після 8-ої ін'єкції ПТЗ (фрагменти Г, Д).

А – первинний ГПСП; Б – ЗПСП-ГПСП; В – ЗПСП-пік-ТПСП; Г – ПДЗ МП з короткою слідовою гіперполяризацією у щурів з першим типом ЕпА; Д – ПДЗ МП нейронів и тривала слідова гіперполяризація у щурів з другим типом ЕпА.

Амплітуда ЗПСП в середньому складала $7,5 \pm 0,3$ мВ, а їх тривалість $18,1 \pm 0,1$ мс. Амплітуда та тривалість ГПСП в середньому складала $5,0 \pm 0,6$ мВ і $140,5 \pm 7$ мс. Величина МП нейронів в середньому складала $59,7 \pm 1,0$ мВ.

У кіндлінгових щурів зареєстрували реакції 9 нейронів. Більша частина досліджених клітин ($n=8$) знаходилася на глибині IV-V шарів. Реакції 4 нейронів були зареєстровані у щурів з першим типом ІС-активності, реакції 5 нейронів – у тварин з другим типом активності. Величина МП нейронів у щурів з регулярною та нерегулярною ІС-активністю дорівнювала $58,5 \pm 1,2$ мВ та $56,3 \pm 1,4$ мВ, відповідно.

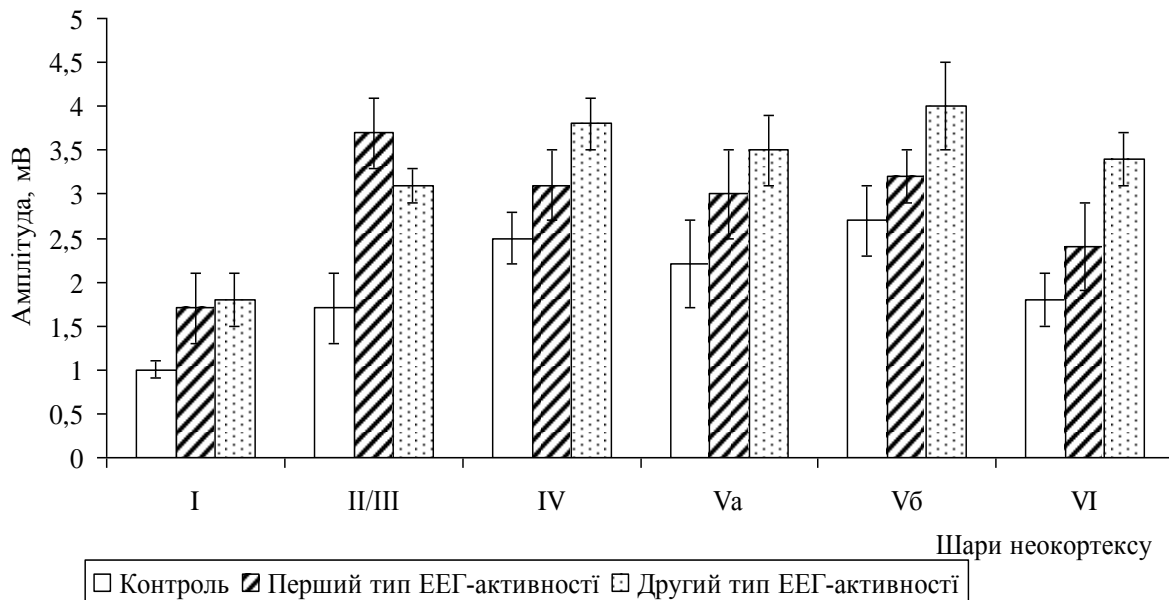
Для спонтанної внутрішньоклітинної пароксизмальної активності першого типу характерними були регулярні синхронізовані з ІС на ЕКоГ високо амплітудні та тривалі хвилі ПДЗ МП (рис. 1, Г). Амплітуда та тривалість ПДЗ в середньому сягали $21,0 \pm 2$ мВ та $152,2 \pm 14,7$ мс, відповідно.

У тварин із другим типом ЕЕГ-активності реєстрували спонтанні синхронні з ІС кори поодинокі ПДЗ МП тривалістю $149,4 \pm 11,5$ мс та триваліші ПДЗ МП ($563,7 \pm 110,2$ мс), які генерувалися синхронно зі спайк-хвильовими розрядами на ЕКоГ (рис. 1, Д). Усі зареєстровані клітинні реакції у глибинних шарах кори супроводжувалися СГП. У щурів з різним типом ЕЕГ-активності виділяли короткі (тривалістю 150-250 мс) і тривалі (400-1000 мс) СГП (рис. 1, Г-Д).

Дані, отримані при позаклітинних відведеннях, показали, що різні варіанти імпульсації клітин, можна було поділити на три типи: поодинокі спайки, спайки згруповані у вигляді окремих “пачок” (*‘bursts’*), а також проміжні або сумісні форми. Зареєстрований у щурів контрольної групи тип активності за основними параметрами не відрізнявся описаного раніше [9].

Повторне введення ПТЗ протягом другого періоду ПТЗ-індукованого кіндлінгу спричиняло розвиток високоамплітудної та високочастотної спонтанної нейрональної активності у всіх шарах фронтальної зони неокортексу (рис. 2, А, Б).

А



Б

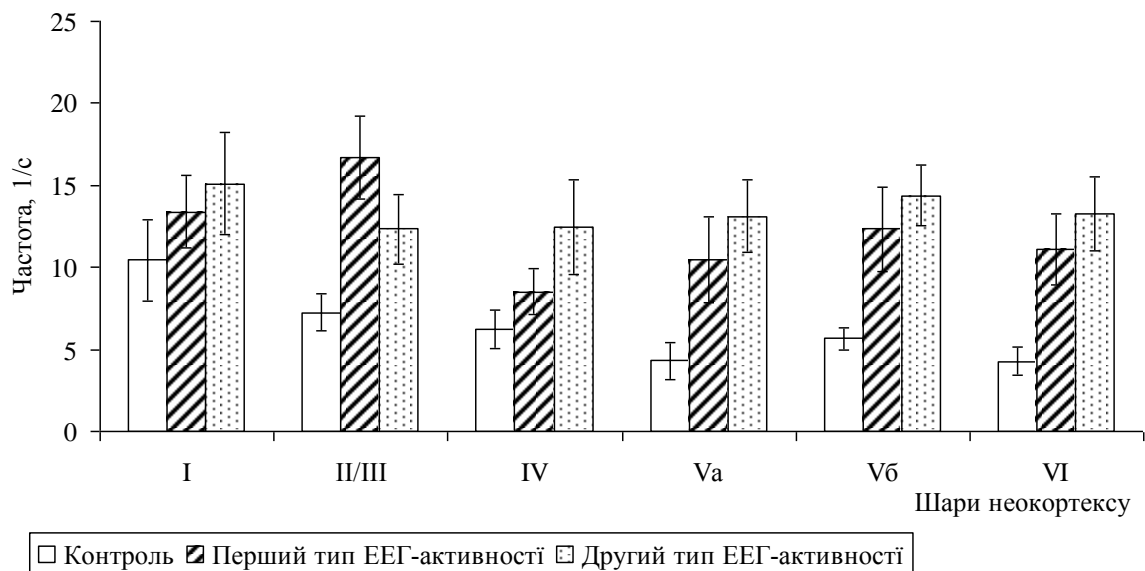


Рис. 2. Пошарові відмінності амплітуди (А) та частоти імпульсації (Б) нейрональної активності у другий період пентилентетразолового кіндлінгу

У тварин з першим типом ЕЕГ-активності найбільше посилення збуджуючої передачі проявлялося зміною параметрів імпульсації нейронів II/III, V - VI шарів, які реагували значним

зростанням амплітуди активності (рис. 2, А) та частоти (рис. 2, Б). У таких тварин не спостерігали значних змін типу нейрональної активності: на ЕЕГ у них реєстрували поодинокі розряди та нетривалі «пачки».

У щурів з другим типом ЕЕГ-активності спостерігали значне збільшення активності IV, Vб та VI шарів (рис. 2). У цих тварин після восьми введень ПТЗ виявили два різних варіанти змін паттерна фонові імпульсації нейронів II/III та Vб, VI шарів. В глибинних шарах реєстрували суттєве посилення “пачкоподібного” типу та збільшення частоти спайків у групі і тривалості генерації “пачок” (у Vб шарі у щурів контрольної групи - $655,6 \pm 78,4$ мс, у кіндлінгових щурів з нерегулярним ІС – $1581,5 \pm 44,5$ мс; у VI шарі тривалість складала у щурів контрольної групи – $406,8 \pm 21,3$ мс, у кіндлінгових щурів з нерегулярним ІС – $766 \pm 34,5$ мс; в усіх випадках $p < 0,01$). В той же час у II/III шарах не спостерігали значних змін ЕЕГ-активності, яка переважно була представлена нетривалими “пачками” спайок або, на відміну від глибинних шарів, поодинокими спайками.

Одночасно з цим у V-VI шарах відбувалося підвищення тривалості міжімпульсних інтервалів (рис. 3).

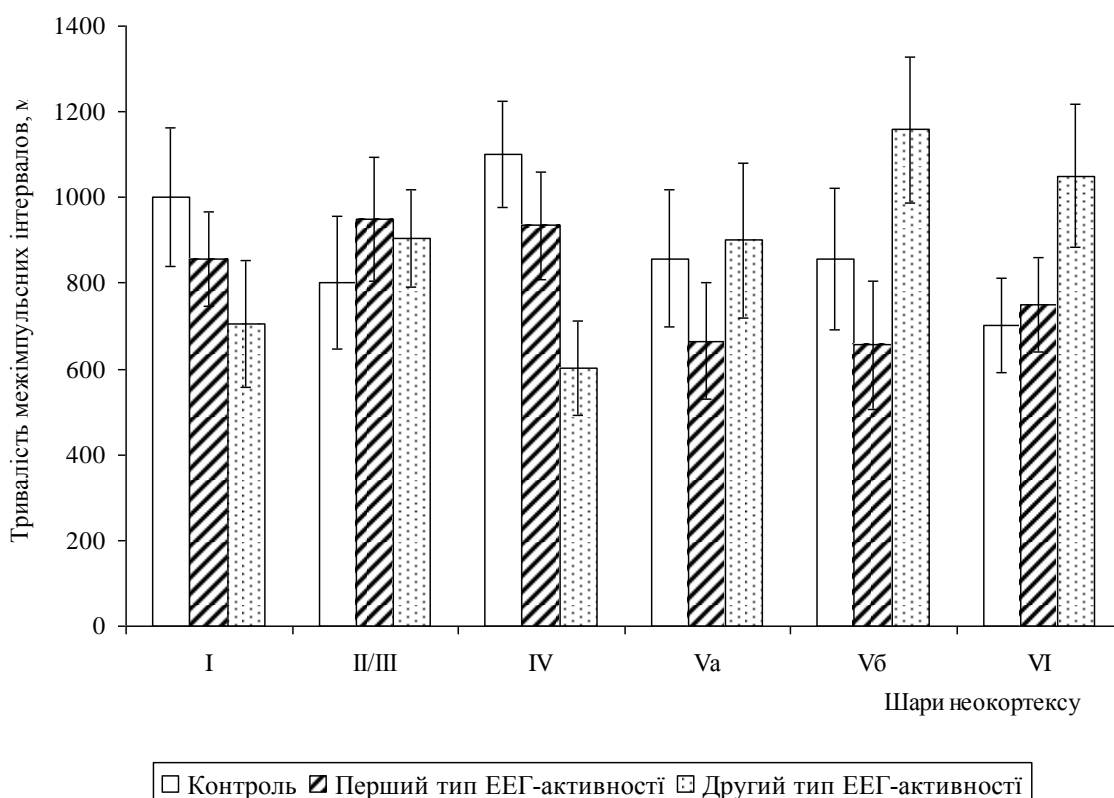


Рис. 3. Пошарові відмінності тривалості міжімпульсних інтервалів нейрональної активності в середній період ПТЗ-індукованого кіндлінгу

Таким чином, результати ЕЕГ-досліджень та внутрішньоклітинних нейрональних реєстрацій свідчать про те, що ЕпА у щурів в другому періоді кіндлінгу можна поділити на два типи, які значним чином відрізняються один від одного та, відповідно, мають ґрунтовні патофізіологічні відмінності.

Після восьмого введення ПТЗ у щурів було зареєстровано гіперактивацію нейронів IV-VI шарів кори мозку, що ми трактували як другий тип ЕЕГ-активності за умов досліду. Механізми гіперактивації нейронів при тривалому введенні субконвульсивних доз ПТЗ пов'язані, скоріше за все, з дисбалансом між функціональним станом гальмівних і збудливих систем. Таке розбалансування відбувається на фоні блокування конвульсантом хлорного іонофору ГАМК_A-бензодіазепінового рецепторного комплексу з посиленням ГАМК_B-опосередкованої медіаторної передачі, а також активації рецепторів збудливих амінокислот [1, 3,]. Особливості зареєстрованої нами вираженої гіперактивації нейронів фронтальної кори пояснюються важливою роллю нейронів глибинних шарів кори у збуджуючій синаптичній передачі [12, 13]. Не слід також відкидати й можливість розвитку довготривалої потенціації за модельних умов, що, по-перше, пояснює відзначені нами ЕЕГ-феномени гіперактивації нейронів глибинних шарів кори мозку та, по-друге, підтверджує думку стосовно односпрямованості механізмів довготривалої потенціації та кіндлінгу [7].

Часовий перебіг розвитку синхронізованих розрядів нейронів цих шарів кори мозку свідчить про те, що при посиленні деполяризаційного потенціалу пригнічення зазнавав ранній СІ-залежний компонент СГП із збереженням пізнього. В цілому, зсув в бік зростання упорядкованості імпульсного потоку, що відповідає посиленню “пачкоподібного” типу активності з подовженням інтервалів «мовчання» між цими групами імпульсів, пов'язують з активацією гальмівних клітин середніх шарів кори мозку, аксони яких йдуть у висхідному та низхідному напрямках. Це спричиняє синхронізацію активності нейронів з активацією збуджуючих синаптичних впливів по всьому зрізу кори [10, 15].

Слід відзначити, що в моторній корі, яка знаходиться у фронтальних ділянках неокортексу, не виявлено розвинутої перемикаючої гальмівної системи [13]. Вважається, що ця ділянка кори у щурів є агранулярною, при цьому окремі автори взагалі не виділяють, наприклад, IV шар [4, 11, 13]. При аналізі отриманих даних ми базувалися на результатах електрофізіологічних досліджень активності нейронів моторної кори, які виявили наявність особливого IV шару пірамідних нейронів з вираженими таламо-кортикальними зв'язками [5]. Але і ці дослідники указують на відсутність класичного шару інтернейронів.

Інтересними вважаємо результати досліджень, які показують на те, що основою розвитку спайк-хвильових розрядів є ГАМК_B-опосередковані механізми [6, 10]. Синхронізація високоамплітудної пароксизмальної активності, ймовірно, відбувається у сусідніх сенсорних

ділянках кори і через потужні горизонтальні зв'язки залучає до цих патологічних змін нейрони V, а далі - через вертикальні шляхи - й клітини IV та VI шарів моторної кори.

У тварин з першим типом ЕЕГ-активності перш за все реєстрували активацію нейрональної активності II/III шару моторної кори, який теж тісно пов'язаний горизонтальними шляхами з іншими ділянками, зокрема, з утвореннями гіпокампу [12, 15]. Протисудомні впливи за умов розвитку цього типу ЕЕГ-активності на початкових та проміжних етапах формування ПТЗ-кіндлінгу були показані раніше [2]. Аналіз позаклітинних відведень виявив, що посилення нейрональної імпульсації при кіндлінзі відбувалося без значної синхронізації активності у глибинних шарах неокортексу. Внутрішньоклітинні реєстрації не супроводжувалися тривалими СГП. Отже, формування такого різновиду патологічної активності із запобіганням значної синхронізації та гіперактивації відбувається, скоріше за все, через залучення локальних збуджувальних кортикальних мереж.

Таким чином, отримані результати можуть бути використані для подальшого вивчення про- та протисудомних механізмів розвитку різних типів ЕпА, сприяти подальшому з'ясуванню особливостей формування та активації кортикальних мереж при розвитку надмірної активації нейронів за умов дії тривалих просудомних впливів.

Висновки. 1. У щурів протягом формування пентилентетразолового кіндлінгу відзначається формування двох типів ЕЕГ-активності.

2. Перший тип нейрональної активності характеризується гіперактивацією активності нейронів II/III шару моторної кори.

3. Другий тип нейрональної активності характеризується гіперактивацією нейронів глибинних (IV-VI) шарів кори мозку.

4. Зареєстровані різновиди нейрональної активності протягом розвитку експериментальної моделі хронічної судомної активності висвітлюють функціональні взаємовідносини між активністю епілептичної та антиепілептичної систем мозку та є підставою для подальшого з'ясування особливостей формування та активації кортикальних мереж при розвитку надмірної активації нейронів за умов дії тривалих просудомних впливів.

Перелік літератури

1. Годухин О. В. Клеточно-молекулярные механизмы киндлинга / О. В. Годухин // Успехи физиол. наук. – 2005. – Т. 36, № 2. - С. 41-54.
2. Аналіз інтеріктальної спайкової активності в гіпокампі та неокортексі при розвитку пентилентетразолового кіндлінгу у щурів / Денисенко О. В., Бузика Т. В., Кащенко О. А., Шандра О. А. // Досягнення біології та медицини. - 2007. - № 3. – С. 32–36.

3. Дизрегуляционная патология нервной системы ; под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. - 512 с.
4. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность/ А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.
5. A genuine layer 4 in motor cortex with prototypical synaptic circuit connectivity / Yamawaki N., Borges K., Suter B.A. [et al.] // eLife. - 2014. - 3:e05422. – P. 1–16.
6. Asanuma H. The Motor Cortex / H. Asanuma. - N.Y. : Plenum, 1989. - 386 p.
7. Cain D. P. Long-term potentiation and kindling: how similar are the mechanisms? / D. P. Cain // Trends Neurosci. – 1989. – Vol. 12, N 1. – P. 6-10.
8. de Curtis M. Interictal spikes in focal epileptogenesis / M. de Curtis, G. Avanzini // Prog. Neurobiol. - 2001. - V. 63, N 5. - P 541–567.
9. Destexhe A. Spike-and-wave oscillations based on the properties of GABAB receptors / A. Destexhe // J. Neurosci. – 1998. - Vol. 18. – P. 9099–9111.
10. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory / Meeren H., van Luijckelaar G., Lopes da Silva F., Coenen A. // Arch. Neurol. – 2005. – Vol. 62. – P. 371–376.
11. Hess G. Facilitation of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of rat motor cortex following layer I stimulation: route of effect and cholinergic contributions / G. Hess, J. P. Donoghue // Exp. Brain Res. - 1999. - Vol. 127. - P. 279–290.
12. Houk J. C. Neurophysiology of frontal-subcortical loops / J. C. Houk // Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatry and Neurology / D. G. Lichten, J. L. Cammings (Eds.). - N. Y. : Guilford Publ., 2001. - P. 92–113.
13. Kaneko T. Local connections of excitatory neurons in motor-associated cortical areas of the rat / T. Kaneko T. // Front. Neural Circuits. – 2013. - Vol. 7 doi: 10.3389/fncir.2013.00075. eCollection 2013.
14. 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.
15. The columnar and laminar organization of inhibitory connections to neocortical excitatory cells / Kätzel D., Zemelman B. V., Buetfering C. [et al.] // Nat. Neurosci. – 2011. – Vol. 14, N 1. – P. 100–107.

References

1. Godukhin O. V. Cellular-molecular mechanisms of kindling / O. V. Godukhin // *Adv, Physiol. Sci.* – 2005. – Vol. 36, N 2. - P. 41-54 (In Russian).
2. The analysis of the interictal spiking activity in rat's hippocampus and frontal cortex during pentylenetetrazol-induced kindling / Denisenko O. V., Buzyka T. V., Kashchenko O. A., Shandra O. A. // *Adv. Biol. Med.* - 2007. - N 3. – P. 32–36 (In Ukrainian).
3. *Dysregulative Pathoilogy of the Neural System* / Ye. I. Gusev, G. N. Kryzyhanovsky (Eds.). – M.: OOO “Medical Informative Agency”, 2009. - 512 p (In Russian).
4. Shandra A. A. Kindling and epileptic activity / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, A. I. Brusentsov. – Odessa : Astroprint, 1999. – 191 p (In Russian).
5. A genuine layer 4 in motor cortex with prototypical synaptic circuit connectivity / Yamawaki N., Borges K., Suter B.A. [et al.] // *eLife.* - 2014. - 3:e05422. – P. 1–16.
6. Asanuma H. *The Motor Cortex* / H. Asanuma. - N.Y. : Plenum, 1989. - 386 p.
7. Cain D. P. Long-term potentiation and kindling: how similar are the mechanisms? / D. P. Cain // *Trends Neurosci.* – 1989. – Vol. 12, N 1. – P. 6-10.
8. de Curtis M. Interictal spikes in focal epileptogenesis / M. de Curtis, G. Avanzini // *Prog. Neurobiol.* - 2001. - V. 63, N 5. - P 541–567.
9. Destexhe A. Spike-and-wave oscillations based on the properties of GABAB receptors / A. Destexhe // *J. Neurosci.* – 1998. - Vol. 18. – P. 9099–9111.
10. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory / Meeren H., van Luijtelaar G., Lopes da Silva F., Coenen A. // *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol. 62. – P. 371–376.
11. Hess G. Facilitation of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of rat motor cortex following layer I stimulation: route of effect and cholinergic contributions / G. Hess, J. P. Donoghue // *Exp. Brain Res.* - 1999. - Vol. 127. - P. 279–290.
12. Houk J. C. Neurophysiology of frontal-subcortical loops / J. C. Houk // *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatry and Neurology* / D. G. Lichter, J. L. Cammings (Eds.). - N. Y. : Guilford Publ., 2001. - P. 92–113.
13. Kaneko T. Local connections of excitatory neurons in motor-associated cortical areas of the rat / T. Kaneko T. // *Front. Neural Circuits.* – 2013. - Vol. 7 doi: 10.3389/fncir.2013.00075. eCollection 2013.
14. *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.

15. The columnar and laminar organization of inhibitory connections to neocortical excitatory cells / Kätzel D., Zemelman B. V., Buetfering C. [et al.] // Nat. Neurosci. – 2011. – Vol. 14, N 1. – P. 100–107.