

А.А. Шандра

Сравнительный патофизиологический анализ киндлинговой и пост-статусных моделей хронической эпилепсии

Одесский государственный медицинский университет

Ключевые слова: судорожная активность • эпилептический статус • киндлинг

Медико-темпоральная эпилепсия (МТЭ) является одной из наиболее часто встречающихся форм эпилептического синдрома, сопровождающегося фармакологической резистентностью. Несмотря на значительное число новых данных, полученных в последние годы с помощью электрофизиологических, нейровизуализационных и гистологических методов патофизиологические механизмы МТЭ остаются недостаточно выясненными. Прогресс в понимании механизмов эпилептогенеза во многом зависит от степени соответствия экспериментальной модели клиническому синдрому МТЭ. Наиболее широко применяемыми моделями хронической МТЭ являются электростимуляционный и химический киндлинг, а также пост-статусные модели, вызванные с помощью продолжительной электростимуляции или введения пилокарпина или каиновой кислоты. Киндлинг представляет собой феномен возникновения и прогрессирующего нарастания электрографических и поведенческих проявлений судорожного синдрома в ответ на первоначально подпороговые электрические или химические стимулы при их многократном применении.

Цель работы – сравнительный анализ киндлинговой и пост-статусных моделей хронической эпилепсии.

Материалы и методы. Опыты проводились на крысах-самцах линии Вистар массой 140 - 250 мг. Электростимуляционный киндлинг вызывали путем ежедневных стимуляций током первоначально подпороговой силы, химический киндлинг – путем ежедневного внутривентрикулярного введения ПТЗ в подпороговой дозе 30 мг/кг до формирования генерализованных клонико-тонических судорожных припадков. Эпилептический статус формировали путем внутривентрикулярного введения пилокарпина в дозах 380 мг/кг.

Результаты и их обсуждение. Анализ экспериментальных данных позволяет заключить, что патофизиологической основой прогрессирующей эпилептизации, поведенческих нарушений, а также формирования фармакологической резистентности в условиях киндлинга является формирование под влиянием детерминантных структур эпилептических систем. Показано также, что при киндлинге отмечается изменение активности структур антиэпилептической системы. Повышение активности последней играет защитно-компенсирующую роль и способствует прекращению эпилептического припадков, а с другой стороны, является патогенетической основой развития некоторых дальнейших нарушений (например, памяти). Преимуществом модели киндлинга является возможность строгого лабораторного контроля и экспериментального анализа на различных уровнях начала

формирования эпилептической активности, ее распространения, исследования механизмов вторичной эпилептизации, а также выяснения механизмов модификации и подавления эпилептической активности. Наиболее существенным ограничением киндлинга является низкая воспроизводимость одного из ключевых проявлений хронической эпилепсии – спонтанной судорожной активности даже в условиях многократных мозговых стимуляций. Вместе с тем, киндлинг является наиболее адекватной моделью для исследования генетически детерминированных и приобретенных факторов, способствующих превращению нормального мозга в эпилептический вследствие гибели нейронов, нейронной реорганизации, вызывающих избыточную синхронизацию активности нейронов.

Фактором, индуцирующим эпилептогенез в условиях пост-статусных моделей МТЭ является острый, продолжительный эпилептический статус (ЭС), проявляющийся частыми, нередко со смертельным исходом, генерализованными судорогами, а также обширными, тяжелыми билатеральными травматическими повреждениями мозга и нарушениями поведения. У животных переживших ЭС далее следует латентный или скрытый период, продолжающийся в течение нескольких недель до появления кратковременных, спонтанных судорожных припадков, сохраняющихся в течение оставшейся жизни животного. Однако остается неясной репрезентативность латентного периода, поскольку у многих пациентов с МТЭ не удается идентифицировать предшествующий ЭС, черепно-мозговую травму или наличие латентного периода. Характерно, что судорожные припадки, вызванные киндлинговой стимуляцией и спонтанные судорожные припадки, формирующиеся после ЭС являются весьма сходными по своим поведенческим и электрографическим проявлениям и для оценки тяжести спонтанных судорог используют систему оценки в баллах, предложенную Расиным для киндлинговых судорог. Как показали результаты исследований, в том числе нашей лаборатории, в условиях пост-статусных моделей, так же как и при киндлинге, наблюдаются как про-, так и антиэпилептогенные изменения на различных уровнях и создается сложная мозаика функциональной активности структур, участвующих в формировании как эпилептической, так и антиэпилептической систем и особенности течения эпилептического процесса зависят от баланса /дисбаланса между ними.

Выводы. Приведенные данные, на наш взгляд, свидетельствуют о необходимости разработки и исследований новых моделей хронической эпилепсии, воспроизводящих в большей степени клинические особенности МТЭ.