УДК 611.813.14.018: 599.323.4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ ВТОРОГО ТИПА, РЕГИСТРИРУЕМЫХ ПРИ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Мусина А.М.

Башкирский государственный университет, Уфа, e-mail: marmishka-06@mail.ru

Результаты исследования показывают наличие как качественных, так и количественных различий в характеристиках пик-волновых разрядов у двух исследованных групп крыс, имеющих различия генотипа по локусу TAG 1A DRD2. Для крыс группы A1A1 характерны длительные (более 4 сек) разряды 1-го типа, для крыс группы A2A2 – короткие (менее 4 с) разряды 1-го типа и разряды 2-го типа. Количество и длительность разрядов 1-го типа у крыс A1A1 достоверно больше по сравнению с крысами группы A2A2 ($p < 0,001$).

Ключевые слова: разряды 1-го типа, разряды 2-го типа, абсансная эпилепсия

DESCRIPTION OF PEAK-WAVE DISCHARGES OF SECOND TYPE REGISTERED IN ABSENCE EPILEPSY

Musina A.M.

Bashkir state university, Ufa, e-mail: marmishka-06@mail.ru

The results indicate the presence of both qualitative and quantitative differences in the characteristics of peak-wave discharges in the two investigated groups of rats with different genotypes in locus TAG 1A DRD2. For the group of rats is characterized by long-A1A1 (more than 4 sec) discharges of type 1, the rat groupsA2A2 – short (less than 4 sec) discharges of type 1 and level 2 of the first type. The number and duration of discharges of type 1 rats A1A1 significantly highercompared to rats of A2A2 $p < 0,001$

Keywords: peak-wave discharges of first type, peak-wave discharges second type, absence epilepsy

Крысы линии WAG/R_{ij} представляют генетическую модель absence-эпилепсии, неконвульсивной формы эпилепсии человека. Согласно современной гипотезе абсансная эпилепсия является кортикоталамическим типом эпилепсии. В ее формировании принимают участие такие структуры, как кора больших полушарий с эпилептогенной зоной, вентробазальное и ретикулярное ядра таламуса. При этом кортикальный фокус в первичной соматосенсорной коре является ведущим в распространении пик-волновой активности по кортикоталамическим нервным сетям в течение спонтанных абсансных судорог [3]. Известно, что дофаминергическая система вовлечена в патогенетические механизмы абсансной эпилепсии у крыс линии WAG/R_{ij} [6]. Предполагается, что ведущую роль при этом играет изменение функционирования рецептора дофамина второго типа (DRD2) [10]. Роль DRD2 в патогенезе многих психоневрологических заболеваний показана многочисленными исследованиями [11], однако роль его полиморфизмов оставалась до последнего времени неисследованной. Большая серия работ выполнена по изучению роли этого рецептора в механизмах когнитивных процессов и рабочей памяти у человека и животных [9]. Показано, что дофамин во фронтальной коре и в базальных ганглиях влияет на ГАМК – и глутаматергическую трансмиссию [5].

Для ЭЭГ крыс WAG/Rij характерны спонтанно возникающие генерализованные пик-волновые разряды (SWD), которые являются основным показателем absence-эпилепсии. У данной линии крыс описаны два типа пароксизмальной активности: широко генерализованные по коре разряды, состоящие из чередующихся пиков и волн с большой амплитудой, и малые разряды, отличающиеся по форме и длительности, для них характерна локальность, возникают они преимущественно в затылочной области коры. Эти два типа активности получили соответственно название разрядов «пик-волна» 1-го и 2-го типа [12].

Целью исследования явилась оценка влияния генотипа по локусу TAG 1A гена DRD2 на возникновение разрядов второго типа у крыс линии WAG/Rij.

Материал и методы исследования

Исследования проведены на двух группах крыс линии WAG/Rij, имеющих различия аллельной структуры локуса TAG 1A DRD_2. Первая группа крыс содержала в указанном локусе DRD_2 два аллеля A_1, вторая – два аллеля A_2, т.е. обе группы крыс были гомозиготными по представительству одноименных аллелей по указанному локусу. Далее эти группы крыс в данной работе обозначены как A1A1 (имеющие два аллеля A_1, т.е. генотип A_1A_1 по локусу TAG 1A DRD_2) и A2A2 (имеющие два аллеля A_2, т.е. генотип A_2A_2 по локусу TAG 1A DRD_2). Обе исследуемые группы крыс включали по 12 животных. Эти линии крыс получены на кафедре морфологии и физиологии человека и животных Башкирского государственного университета путем скрещивания гомозиготных крыс, выявленных в исходной популяции генетическим анализом локуса TAG 1A DRD2 [методика приведена ранее, в работе А.В. Ахмадеева (2010)]. [1]. К настоящему времени крысы прошли 20 поколений, при этом их селекция проводится с учетом аудиогенной чувствительности, которая регистрируется в возрасте шести месяцев.

Среди крыс группы A1A1 (аудиогенную чувствительность проявляют единичные особи) для получения потомства используются неаудиогенные особи, среди крыс A2A2 – аудиогенные, в этой группе процент аудиогенных особей от поколения к поколению возрастает и достиг к настоящему времени 95 %. Это указывает на то, что выявленная повышенная аудиогенная чувствительность крыс A2A2 наследуется. В нашем эксперименте все крысы A1A1 были неаудиогенными, A2A2 – аудиогенными. Аудиогенность крыс устанавливали предъявлением звукового сигнала «звон ключей», позволяющего выявить предрасположенность к аудиогенному судорожному припадку.

Операции вживления электродов на крысах проводили в стерильных условиях. В качестве наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 400 мг/кг. После наркотизации и местной анестезии мягких тканей головы проводили скальпирование и вживление нихромовых электродов. Электроды устанавливали в первичную соматосенсорную кору – подобласть фронтальной коры – поле 6 (AP ± 3; LM-3); в теменную кору – поле 2 (AP-0; LM-5); в затылочную кору – поле 17 (AP-6; LM-3). Индифферентный электрод располагался в кости над мозжечком. По истечении восстановительного периода (7−8 дней) производили регистрацию фоновой ЭЭГ. Запись осуществляли в программе EEGView (А.М. Спиридонов). Использовали электроэнцефалограф Bioskript 2000 (Германия), постоянная времени – 0,3 с, фильтр высокой частоты – 70 Гц, параллельно сигнал поступал в компьютер для дальнейшей обработки.

В ходе анализа осуществляли подсчет количества и определение средней длительности пик-волновых разрядов 1-го и 2-го типов за 10-минутные интервалы.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 5.5. Достоверность различий определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

У крыс группы A1A1 спонтанно возникающие пик-волновые разряды имеют максимальную амплитуду комплексов пик-волна во фронтальной области коры (рис. 1).

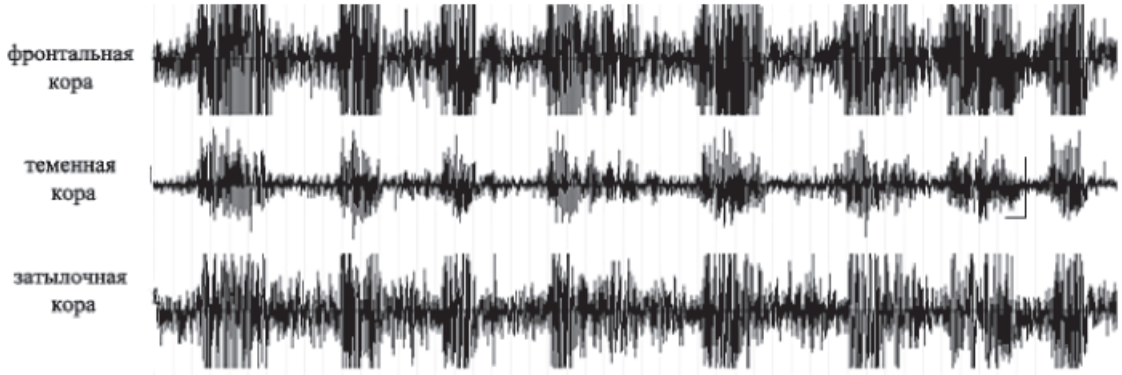

Рис. 1. Пик-волновые разряды на ЭЭГ крыс A1A1: приведена 3-канальная запись ЭЭГ (фронтальная кора, теменная кора, затылочная кора). Калибровка 1 с, 500 мкв

Пик-волновые разряды крыс A1A1 характеризуются тем, что они широко генерализованы по коре (присутствуют во всех отведениях), имеют высокую амплитуду, которая в полтора-два раза превышает основной ритм ЭЭГ, длительность большинства разрядов составляет более 4 с. Такие разряды относятся к разрядам 1-го типа. У крыс группы A1A1 было зарегистрировано и проанализировано 466 таких разрядов.

Для крыс A2A2 свойственны короткие разряды 1-го типа, продолжительность, которых менее 4 с. У данной группы крыс зарегистрировано 156 таких типичных разрядов 1-го типа. Кроме того, для животных данной группы, наряду с разрядами первого типа, был зарегистрирован другой тип − пароксизмальный, который характеризуется небольшой продолжительностью, меньшей амплитудой пиков по сравнению с разрядами первого типа, локальностью – встречаются преимущественно в затылочном отведении (рис. 2). Они отличаются также более низкой частотой (в среднем около 6 Гц), слабой выраженностью пика, состоят в среднем из 3–10 комплексов «пик-волна» и имеют продолжительность не более 3 с. Эти комплексы «пик-волна» относятся к разрядам второго типа. Разряды 2-го типа были зарегистрированы у двух животных данной группы. Их количество равно 32.

Численные характеристики пик-волновых разрядов 1-го типа у крыс A1A1 и A2A2 представлены в таблице.

Приведенные в таблице данные показывают, что:

1) крысы A1A1 имеют достоверно большую продолжительность пик-волновых разрядов 1-го типа по сравнению с крысами группы A2A2 ($p < 0,001$);

2) среднее количество пик-волновых разрядов 1-го типа на ЭЭГ, определенных за 10 мин у крыс группы A2A2, вдвое меньше (4,21 ± 0,41 против 8,6 ± 0,66), чем у крыс A1A1, что достоверно при высоком уровне значимости ($p < 0,001$).

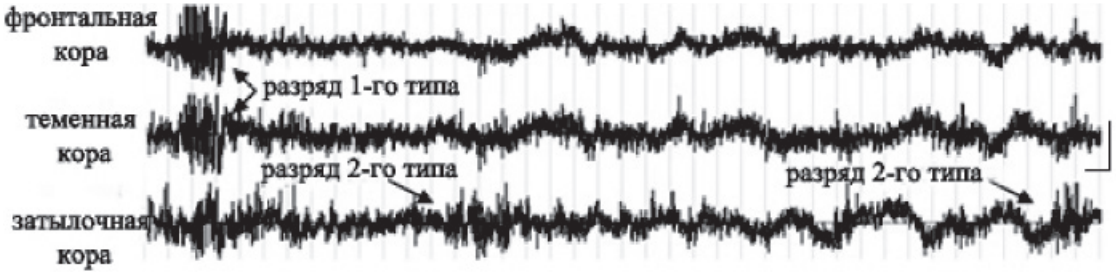

Рис. 2. Разряды 1-го и 2-го типа на трехканальной записи электроэнцефалограммы (фронтальная кора, теменная кора, затылочная кора) крыс группы A2A2. Калибровка 1с, 500 мкв

Характеристики пик-волновых разрядов 1-го типа в коре у крыс группы A1A1 и A2A2

Параметры	Средняя продолжительность SWD, с		Среднее количество SWD (шт.) за 10 мин	
Крысы	A1A1	A2A2	A1A1	A2A2
M ± m	5,6 ± 0,34	3,72 ± 0,14	8,6 ± 0,66	4,21 ± 0,41
T, p	4,29, p < 0,001		5,08, *p* < 0,001	

Результаты исследования показывают наличие как качественных, так и количественных различий в характеристиках пик-волновых разрядов у двух исследованных групп крыс, имеющих различия генотипа по локусу TAG 1A DRD2. Качественные различия (только пик-волновые разряды первого типа у крыс A1A1 и их разнообразие у крыс A2A2), на наш взгляд, обусловлены особенностями структурной организации эпилептической системы у крыс разных групп. Количественные различия, проявляющиеся в выраженности пик-волновых разрядов первого типа у крыс A1A1 и A2A2, есть следствие изменения модулирующего влияния дофаминергической трансмиссии на активность глутаматергической и ГАМКергической систем мозга.

Известно, что в формировании пик-волновых разрядов первого типа участвуют структуры кортикоталамического круга, и они являются характерным признаком абсансной эпилепсии [12]. Механизм формирования разрядов второго типа остается неизвестным, однако, показано, что дофаминергическая система также причастна к их модуляции [8]. Нет сведений в литературе и о нейроанатомическом базисе пик-волновых разрядов второго типа. Однако выявленное разнообразие паттернов пик-волновых разрядов у крыс A2A2, отличавшихся от крыс A1A1 аудиогенной предрасположенностью к формированию конвульсивного большого припадка, позволяет предполагать участие в формировании пик-волновых разрядов второго типа структур ствола мозга, т.к. известна их ведущая роль в генезе аудиогенной эпилепсии [7]. Видимо, появление пик-волновых разрядов второго типа является отражением изменения таламо-кортикальных взаимоотношений у аудиогенных крыс A2A2 за счет вовлечения в состав эпилептической системы не только ретикулярного, но и других ядер таламуса, а также ствола мозга. Основанием для этого являются результаты исследования структур эпилептической системы у крыс линии WAG/Rij после девяти больших припадков, вызванных аудиогенной стимуляцией, показавшие развитие в ретикулярном ядре таламуса (а также в ядрах вестибуло-кохлеарной системы) выраженных деструктивных процессов [4]. Следует обратить внимание и на возможность различной степени активации мозга у крыс A1A1(неаудиогенных) и аудиогенных A2A2, так как установлено, что степень активации мозга находится в прямой зависимости от его аналитической деятельности [2]. Этими авторами в различных зонах коры (в том числе и в париетальной, где регистрировались пик-волновые разряды второго типа) выявлены многочисленные активирующие пункты, обладающие таким же низким порогом для вызова реакции активации, как и неспецифические структуры ретикулярной формации среднего мозга и таламуса. Таким образом, выявленные пик-волновые разряды первого типа у крыс A1A1 характерны для абсансной эпилепсии, они формируются в структурах кортикоталамического круга. Пик-волновые разряды второго типа и разряды выявлены только у крыс A2A2, что указывает на присущие им особенности в структурном базисе процессов эпилептогенеза.

Список литературы

1. Ахмадеев А.В. Экспериментальные подходы к исследованию роли генотипа по локусу TAG 1A дофаминового Д2 рецептора в наркотической зависимости // Росс. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, №5. – С. 513–520.

2. Кратин Ю.Г., Сотниченко Т.С. Неспецифические системы мозга. – Л.: Наука, 1987. – 159 с.

3. Меерен Х.К.М., Ван Луителлаар Е.Л.Дж.М., Лопес да Сильва Ф.Х., Бердиев Р.К., Чепурнова Н.Е., Чепурнов С.А., Кунен А.М.Л. // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, №1. –С. 3–19.

4. Нагаева Д.В. Структурно-функциональная организация ретикулярного ядра таламуса крыс линии WAG/Rij до и после аудиогенной стимуляции: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Саранск, 2005 – 26 с.

5. Differential contribution of dopamine D2S and D2L receptors in the modulation of glutamate and GABA transmission in the striatum / D. Centonze, B. Picconi, C. Baunez, E. Borrelli, A. Pisani, G. Bernardi, P. Calabresi // Neuropsychopharmacology. – 2002. – № **26.** – С.164–175.

6. Deransart C., Riban V., Marescaux C., Depaulis A. Dopamine in the striatum modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat // Neuroscience. – 2000. − Vol. 100. – P. 335–344.

7. Faingold C. Neuronal networks in the genetically epilepsy-prone rat. Adv. Neurol. – 1999. – № 79. – P. 311-321.

8. Grobin A., Deuch A. Dopamine regulation of extracellular gamma-aminobuteric acid levels in the prefrontal cortex of the rat. // O Neurosci. – 1998. – №18. – P. 9139–9151.

9. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans / S.J. Lewis, A. Dove, T.W. Robbins, R.A. Barker, A.M. Owen // Eur J Neurosci. – 2004. – №19. – P. 755–760.

10. Seeman P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. Expert Opin Ther Targets. – 2006. – Aug.№10(4). – P. 515–31.

11. Van Luijtelaar E.L., Coenen A.M. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. Neurosci. Lett. – 1986. – №70. – P. 393–397.

Рецензенты:

Каюмов Ф.А., д.м.н., профессор кафедры гистологии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа;

Мурзабаев Х.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 20.09.2011.