 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ОДЕСЬКИЙ державний медичний університет

МіНіСТЕРСТВО охорони здоровя УКРАїНи

СМІРНОВ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 616.024-009.27.612.37

ПатофІЗІОлогІчНІ механІзмИ патологічно посиленої збудливості головного мозку за умов застосування бактеріального ліпополісахариду (експериментальне дослідження)

14.03.04-патологічна фізіологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Одеса-2009

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському державному медичному університеті МОЗ України.

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий керівник | доктор медичних наук, професор  ***Годлевський Леонід Семенович***  Одеський державний медичний університет  МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри  біофізики, інформатики та медичної апаратури |
| Офіційні опоненти: | доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України  ***Шандра Олексій Антонович***,  Одеський державний медичний університет,  МОЗ України, м. Одеса,завідувач кафедри фізіології |
|  | доктор медичних наук, професор  ***Клименко Микола Олексійович*,**  Харківський національний медичний університет,  МОЗ України, м. Харків, завідувач кафедри патологічної фізіології |

Захист дисертації відбудеться «18» березня 2009 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському державному медичному університеті (65082, м. Одеса, пров.Валіховський, 2)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету (65082, м. Одеса, пров.Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «16» лютого 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої ради

д.мед.н., професор Годован В.В.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС)– компонент стінки грам-негативної бактерії викликає центральні нейротропні ефекти шляхом зв’язування зі специфічними toll-рецепторами (TLR-рецептори) [Chakavarty S., Herkenham M., 2005; Kerfoot S.M., Kubes P., 2005; Vezzani A, Granata T., 2005]. На основі ЛПС створено ряд імуномодуляторів, вакцин, тощо. Сьогодні встановлено, що ефекти, які викликає ЛПС, поширюються практично на всі напрями діяльності нервової системи, і механізми їх розвитку розглядаються в контексті проблеми впливу медіаторів запалення на діяльність нейрональних структур [Крыжановский Г.Н. и соавт., 1997; Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., 2004; Нєнова О.М., 2005; Степаничев М.Ю., 2005; Годлевський Л.С., Нєнова О.М., 2006; Kovacs Z. et al., 2006; Добротина Н.А. и соавт., 2007; Qin L. et al., 2007].

Показано, що застосування ЛПС викликає блокування тривалої потенціації, а також нейродегенеративні зміни в структурах гіпокампу [Nolan Y et al., 2002]. За умов використання ЛПС виникає дегенерація нейронів компактної частини чорної речовини головного мозку, що розглядається в якості можливої причини розвитку хвороби Паркінсона [Qin L. et al., 2007]. Механізми нейродегенерації пояснюються посиленням нейротоксичних впливів ендогенної системи збуджуючих амінокислот [Lee S. et al., 2000; Auvin S. et al., 2007], порушеннями мозкового кровотоку [Moller K. et al., 2002], викликаних ЛПС. Пошкоджуючий вплив ЛПС має місце і щодо мієлінових оболонок нервових волокон [Hagberg H. et al., 2003 ].

За умов застосування ЛПС виникають також порушення функціонального стану нейромедіаторних систем мозку, зокрема, блокування серотонінергічних рецепторів 5-НТ-1А [Hrupka B.J., Langhans W., 2001; von Meyenburg C. et al., 2003], а також підвищення функції холінергічних нейронів [Ni L. et al., 2007].

На моделі пілокарпин-індукованих судом показано посилення пошкодження нейронів поля СА1 гіпокампу, яке спостерігалось на тлі застосування ЛПС [Auvin S. et al., 2007; Sankar R. et al., 2007], а результатом розвитку пілокарпінових судом було збільшення експресії специфічних TLR2 рецепторів, які зв’язують ЛПС [Turrin N.P., Rivest S., 2004]. Застосування ЛПС в неонатальному періоді у щурят забезпечує високу судомну готовність на пізніх термінах розвитку тварин [Dube C. et al., 2005; Heida J.G. et al., 2005]. З іншого боку, на моделі мигдаликового кіндлінгу встановлено уповільнення формування судомних проявів за умов введення ЛПС [Sayyah V. et al., 2003].

Однак, подібні розрізнені та розбіжні за характером дані не дають можливості проведення систематичної оцінки патогенетичного значення ЛПС-залежних механізмів в патогенезі епілептичного синдрому.

Тому необхідним було з’ясувати ефекти ЛПС на моделях епілептичного синдрому, які відображають особливості хронічного епілептогенезу. Однією з таких моделей є коразол-індукований кіндлінг, який широко використовується для досліджень патогенезу епілептичного синдрому, а також досліджень механізмів нейротропної дії різних факторів [Шандра А.А. и соавт., 1999; Shandra A.A., Godlevsky L.S., 2005]. До останнього часу ця модель не використовувалась для досліджень ЛПС- залежних патогенетичних механізмів розвитку судомних проявів.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри біофізики, інформатики та медичної апаратури Одеського державного медичного університету (ОДМУ), затвердженої МОЗ України «Вивчити дію фізичних факторів на головний мозок лабораторних тварин» (№ держреєстрації 0198U007842). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета і задачі дослідження.** *Метою* роботи є визначенні патогенезу експериментального епілептичного синдрому за умов активації імунологічної системи шляхом застосування бактеріального ліпополісахариду.

Відповідно до поставленої мети вирішувались наступні *задачі*:

1. Дослідити особливості розвитку коразолового кіндлінгу, а також особливості кіндлінгових судом на стадії їх генералізації за умов застосування ЛПС.

2. Дослідити збудливість головного мозку стосовно дії епілептогенів, які відрізняються механізмами нейротропних ефектів, за умов застосування різних доз ЛПС.

3. Вивчити електрографічні характеристики, особливості рухової активності, циклу неспання-спання, структури депресивного постсудомного синдрому у тварин за умов використання ЛПС.

4. З’ясувати ефективність транскраніального магнітного подразнення та електричного подразнення палеоцеребелярної кори на виразність ефектів ЛПС відносно пеніцилін-викликаної генералізованої епілептичної активності.

5. Дослідити показники функціонального стану тіол-дисульфідної та аскорбатної систем крові за умов використання ЛПС.

*Об’єкт дослідженн* – патогенез епілептичного синдрому.

*Предмет дослідження* – патофізіологічні механізми розвитку і припинення епілептичного синдрому за умов впливу ЛПС.

*Методи дослідження* – нейропатофізіологічні, біофізичні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на моделі коразол- індукованого кіндлінгу встановлено ефект уповільнення формування поведінкових та електрографічних судомних проявів під впливом ЛПС. Вперше показано, що ЛПС викликає посилення генералізованого гострого та хронічного (кіндлінгового) судомного синдрому у ранньому періоді своєї дії (2,0-4,0 год з моменту введення), в той час як у віддаленому періоді (12,0- 18,0 год) спостерігається розвиток протисудомного впливу ЛПС. Вперше показано, що ефект зниження рухової активності кіндлінгових щурів у відкритому полі, збільшення числа опіатергічних компонентів в структурі постсудомного депресивного синдрому, які спостерігаються у віддаленому періоді дії ЛПС, блокуються під налоксоном. Вперше встановлено, що під впливом ЛПС в ранньому періоді дії на моделі коразолового кіндлінгу посилюються механізми, які є відповідальними за формування фази поверхневого повільнохвильового сну і слабшають механізми генерування парадоксального сну, в той час як у віддаленому періоді впливу ЛПС зміни носять протилежний характер. На моделях гострих осередкових та генералізованих форм епілептичної активності (ЕпА), які викликані бензилпеніциліном, каїновою кислотою, стрихніном, встановлено посилення ЕпА в ранньому періоді (від 2,0 до 8,0 год з моменту введення ЛПС), яке змінювалось періодом налоксон-чутливого пригнічення ЕпА через 12,0-18,0 год з моменту його застосування. Досліджено особливості змін електроенцефалограми на різних фазах дії ЛПС. Вперше показана эфективність блокування ЛПС-викликаного ефекту посилення ЕпА на ранній фазі його дії під впливом транскраніального магнітного подразнення і електричного подразнення палеоцеребелярної кори і посилення протисудомного ефекту ЛПС на пізній фазі його дії на моделі гострих генералізованих пеніцилін-індукованих судом. Вперше встановлено зниження антиоксидантних резервів тіол-дисульфідної та аскорбатної антиоксидантних систем крові на ранній фазі дії бактеріального ліпополісахариду.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених досліджень представлено патогенетичні особливості перебігу епілептичного синдрому при активації імунної системи бактеріальним ЛПС, що є обгрунтуванням корекції протиепілептичних заходів за відповідних умов виникнення бактеремії.

Доведено перспективність подальшого дослідження протиепілептичної дії ЛПС на пізній стадії його впливу та використання цього ефекту з метою пригнічення епілептичної активності, а також перспективність подальшої розробки експериментальної моделі патологічного підвищення збуливості головного мозку, що спостерігається на ранній стадії впливу ЛПС.

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес на кафедрах: біофізики, інформатики та медичної апаратури, фізіології, загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Здобувач самостійно вивчив і узагальнив сучасний стан проблеми за даними інформаційних джерел, сформулював мету і завдання дослідження, здійснив планування. Самостійно опанував методи експериментальних досліджень і виконав запланований обсяг експериментів. Зробив узагальнення і провів аналіз отриманих результатів, опублікував і апробував основні дані, написав і оформив дисертаційну роботу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині» (Одеса, 2006, 2007); міжнародних науково-практичних конференціях молодих вчених «Вчені майбутнього» (Одеса, 2006, 2007) та «Молодь - медицині майбутнього» (Одеса, 2008); науковій конференції «Читання ім. В.В. Підвисоцького» (Одеса, 2008); IV-й конференції Українського товариства нейронаук, присвяченої 100-річчю з дня народження академіка НАН України Ф.М.Сєркова (Донецьк, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації надруковано 15 наукових праць: 1 монографія, 7 статей в профільних журналах, які рекомендовані ВАК України (з них 3 одноосібні), а також 7 тез.

**Структура і обсяг дисертації.** Зміст роботи викладено на 169 сторінках комп’ютерного тексту і включає вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, два розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів, висновки і список використаної літератури. Робота ілюстрована 14 таблицями і 26 рисунками. Бібліографічний покажчик містить 209 джерел, із яких 73 викладено кирилицею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи досліджень.** Екcперименти виконані на щурах- самцях лінії Віcтар маcoю 180-320 г, кoтрі знаходились за стандартних умов утримання віварію ОДМУ. Досліди проводили згідно вимог GLP та комісії біоетики ОДМУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). В експериментах на моделях епілептичної активності використовували препарат «Пірогенал» (НДІ ім. М.Ф.Гамалеї РАМН, РФ), що містить ЛПС, і котрий вводили в дозах від 0,05 до 1,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/очер). Тваринам контрольної групи за аналогічних умов застосовували 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду.

Фармакологічний кіндлінг відтворювали за допомогою повторних введень коразолу (“Sigma”, США) (25,0- 30,0 мг/кг, в/очер) [Шандра А.А. и соавт., 1999]. Осередки епілептогенезу моделювали шляхом застосування розчину бензилпеніциліну натрію ("Sandoz GmbH", Австрія) (10000 ОД/мл), каїнової кислоти (2,0 мг/мл) і стрихніну (30,0 мг/мл) (“Sigma”, США), які вводили в гіпокамп за координатами стереотаксичного атласу у об’ємі 2,0 мкл.

Гострі генералізовані судоми моделювали шляхом застосування розчину бензилпеніциліну-натрію ("Sandoz GmbH", Австрія) (3000000 ОД/кг, в/очер) [Mrangoz C., Bagrici F., 2003], а також за допомогою внутрішньошлуночкового застосування розчину каїнової кислоти в дозі 0,6 мкг/тварину, яка викликала клонічні судоми [White H.S. et al., 1992]. Розраховували середньоефективні дози епілептогенів (ED50).

Оцінку рухової активності здійснювали методом відкритого поля [Александрова Н.Г. и др., 1984]. Дослідження післянападової депресії- поведінкових та позно-тонічних реакцій здійснювали за методикою M.Myslоbоdsky et al. (1981). Крім того, досліджували показники циклу сон-неспання, для чого проводили безперервне 4-годинне спостереження щурів.

Тваринам імплантували ніхромові електроди в структури мозку під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, в/очер) та використовували в дослідженні через 7-14 діб з моменту оперативного втручання.

Запис електроенцефалограми (ЕЕГ) проводили за частоти опитування каналів 256 імп/с з допомогою аналого-цифрового перетворювача («DX-Системи», Харків) - дані візуалізували на екрані і зберігали на жорсткому диску для наступної off-line обробки. Частотний діапазон сигналів складав 0,5-40 Гц. На фрагментах ЕЕГ визначали показники потужності сигналу (мкВ2).

Для визначення вмісту в білковій та небілковій фракціях крові сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп використовували амперометричне титрування нітратом срібла [Соколовский В.В., 1996]. Роздільне визначення вмісту аскорбінової кислоти, її окиснених форм в сироватці крові здійснювали за методом В.В.Соколовского (1996), який базується на здатності 2,4-динітрофенілгідразину при взаємодії з окисненими формами аскорбінової кислоти набувати червоного кольору.

Транскраніальні магнітні подразнення проводили за допомогою апарату «Авімп», який генерував імпульси з індукцією на висоті їх розвитку в 1,5 Тл. Магнітними імпульсами впливали з відстані 2,0-3,5 см на потиличну зону черепу тварин, яких тимчасово фіксували в пластмасових футлярах. Електричні подразнення розпочинали через 10-14 діб з моменту оперативного втручання і проводили за допомогою апарату «ЭСУ-2» (Україна) (100-300 Гц, 0,25 мс, 3,0-5,0 В, інтервал між подразненями - 2,5-3,5 хв).

Для визначення опіат-залежних механізмів ефектів ЛПС застосовували налоксон (1,0-10,0 мг/кг, в/очер) (“Sigma”, США).

Вcі отримані результати обробляли за допомогою параметричних та непараметричних методів статистичного аналізу [Бyреш Я. і співавт., 1991].

**Результати досліджень та їх обговорення.** *Ефекти ЛПС на розвиток коразолового кіндлінгу.* Після 4-ї ін’єкції коразолу, який вводили на тлі застосування ЛПС (0,1 мг/кг, в/очер, за 60 хв до епілептогену), реєструвались окремі судомні здригання у 4 щурів із 10. Після 11-12-го введень коразолу в підгрупі щурів з використанням ЛПС тяжкість судом на 51,5 % була меншою, ніж в групі контролю (P<0,05). В цей період часу у щурів з введенням ЛПС в дозі 0,5 мг/кг, в/очер тяжкість судом також була в два рази меньшою, ніж в групі контролю (P<0,05). Подібні достовірні відмінності зберігались до моменту завершення кіндлінгових введень коразолу (20 ін’єкцій). Причому, латентний період перших судом у щурів з введенням ЛПС в дозі 0,1 мг/кг достовірно зростав після 20-ї ін’єкції коразолу (на 20,5 %), а в групі щурів з введенням ЛПС в дозі 0,5 мг/кг - після 13-го введення (на 18,2 %) (P<0,05).

В ЕЕГ після 20-го введення коразолу (30,0 мг/кг, в/очер) у щурів групи контролю через 7,5 хв з моменту введення епілептогену розвивались синхронізовані епілептиформні розряди, амплітуда яких складала від 200 до 750 мкВ, а частота генерування - до 1-2 на с. Їх генерування супроводжувалось генералізованими клоніко-тонічними судомними проявами, які повторювались на протязі двух годин спостереження. В ЕЕГ у щурів, яким до застосування коразолу вводили ЛПС (0,1 мг/кг, в/очер), епілептоген викликав поодинокі спайкові потенціали, які реєструвались в досліджуваних утвореннях мозку з частотою від 10 до 20 на хв. Амплітуда розрядів складала від 100 до 400 мкВ, і їх генерування супроводжувалось клонічними судомами м’язів тулуба та кінцівок. Подібні спайки реєструвались на протязі від 0,5 до 1,5 год з моменту їх виникнення.

*Вплив ЛПС на судоми, які провоковано у віддаленому періоді кіндлінгу.* Застосування коразолу в дозі 20,0 мг/кг через 24 год з моменту 21-ї ін’єкції епілептогену викликало клонічні судомні реакції у чверті кіндлінгових тварин, а при збільшенні дози коразолу до 25,0 мг/кг судоми реєструвались у 80,0 % щурів. Причому, у 5 із 8 тварин розвивались генералізовані клоніко- тонічні судомні напади. ED50 коразолу склала 21,6 мг/кг.

У віддаленому періоді кіндлінгу коразол вже в дозі 15,0 мг/кг викликав судоми у третини тварин, а в дозі 25,0 мг/кг - у більш, ніж 90 % всіх щурів. Причому, у більшості щурів (8 із 10) розвивались генералізовані клоніко- тонічні напади. ED50 коразолу склала 16,0 мг/кг, що було достовірно менше у порівнянні з відповідним показником у ранньому періоді кіндлінгу (P<0,05).

У ранньому періоді дії ЛПС (4,0 г з моменту введення ЛПС, 0,1 мг/кг, в/очер) коразол в дозі 15,0 мг/кг викликав судомні клонуси у більш, ніж половини кіндлінгових тварин. ED50 в цей період склала 13,9+1,8 мг/кг, що було на 13,2 % менше у порівнянні з показником в групі контролю (P>0,05). За аналогічних умов відтворення кіндлінгу, але на тлі застосування ЛПС в дозі 0,5 мг/кг, ED50 коразолу склала 12,9+2,2 мг/кг (P>0,05).

У віддаленому періоді дії ЛПС (14,0 год з моменту введення), який застосовували в дозі 0,1 мг/кг, в/очер, найбільша з досліджуваних доз епілептогену – 30,0 мг/кг викликала клонічні судоми у половини кіндлінгових тварин. ED50 коразолу склала 28,5+2,9 мг/кг, що в 1,78 рази перевищувало аналогічний показник в групі контролю (P<0,05). ED50 за умов застосування ЛПС в дозі 0,5 мг/кг склала 26,7+3,7 мг/кг, що було в 1,67 рази більше, ніж в групі контролю (P<0,05).

*Динаміка змін біоелектричної активності у кіндлінгових щурів за умов застосування ЛПС*. Вже через 1,0-3,0 хв з моменту введення коразолу (26,0 мг/кг, в/очер, ED100 доза коразолу) у щурів, яким за 4 год до цього вводили ЛПС (0,1 мг/кг, в/очер), виникали перші спайки, частота яких склала 40-60 на хв, а амплітуда - 500-800 мкВ. Ще через 1,0-4,5 хв у всіх тварин в ЕЕГ реєструвалась поява генералізованої судомної активності частотою окремих розрядів до 5-7 на с. При цьому максимальна величина розрядів (500-800 мкВ) реєструвалась у вентрально-базальних відділах мигдалика білатерально. Періоди подібної генералізованої епілептичної активності мали тривалість від 30 с до 2,5 хв та виникали з частотою від 0,5 до 3,0 на хв протягом від 1,0 до 3,5 год і супроводжувались генералізованими клоніко-тонічними нападами.

Через 14,0 год з моменту застосування ЛПС коразол (26,0 мг/кг, в/очер) викликав у кіндлінгових щурів розвиток спайків через 5,5-11,5 хв з моменту застосування. Розряди амплітудою від 100 до 300 мкВ реєструвались з частотою від 15 до 35 на хв протягом 15-35 хв безперервного спостереження та супроводжувались клонічними скороченнями м’язів кінцівок та тулуба. В жодному випадку не виникали генералізовані судомні напади (P<0,025).

*Особливості рухової активності тварин за умов застосування ЛПС*. Введення ЛПС в дозі 0,1 мг/кг в/очер на ранньому періоді дії ЛПС (4,0 год з моменту його застосування) приводило до зниження кількості пересічених центральних квадратів на 40,0 % у порівнянні з контролем (P<0,05). Через 14,0 год з моменту використання вказаної дози ЛПС у щурів спостерігалась тенденція до зниження загальної кількості числа пересічених квадратів (в 1,53 рази порівняно з контролем, P<0,05). При цьому також спостерігалось зменшення кількості стійок без опори в 4,3 рази (P<0,05).

Через 14,0 год з моменту застосування ЛПС в дозі 0,5 мг/кг у кіндлінгових тварин спостерігалось зменшення загальної кількості пересічених квадратів- в 1,94 рази порівняно з контролем (P<0,05). У 4,4 рази знижувалась кількість пересічених центральних квадратів і в 6,0 раз кількість стійок без опори (P<0,05).

Кількість стійок з опорою зменшувалось у 3,7 рази (P<0,05). Кількість заглядань в отвори підлоги, кількість епізодів грумінгу, а також урінацій та дефекацій знижувались відповідно у 2,8; 4,4 і в 4,5 рази (P<0,05).

Досліджувані показники рухової активності кіндлінгових щурів, які реєструвались через 14,0 год з моменту застосування ЛПС (0,1 мг/кг, в/очер) під впливом налоксону (10,0 мг/кг, в/очер) не мали достовірних відмінностей порівняно з контролем, в тому числі, і при порівнянні з групою кіндлінгових тварин, яким застосовували налоксон в аналогічній дозі.

*Позно-тонічні рухові реакції кіндлінгових щурів протягом післянападової депресії.* ЛПС в ранньому періоді його впливу (4,0 год з моменту введення, 0,1 мг/кг, в/очер) викликав практично у всіх тварин виразну експлозивність, відведення задніх лап, зниження тонусу хвоста і больового порога, а також здатності утримувати позу «місток». У 19 із 25 щурів спостерігався птоз. Таким чином, ЛПС викликав послаблення опіат- обумовлених симптомів, виразність яких не змінювалась під впливом налоксону (1,0 і 10,0 мг/кг, в/очер).

У віддаленому періоді дії ЛПС (12,0 год з моменту введення препарату, 0,1 мг/кг, в/очер) в структурі постсудомного кіндлінгового синдрому спостерігалась виразна здатність до приведення передніх кінцівок, экзофтальм мав місце у 21 із 25 щурів, задні лапи були приведені при піднятті тварини за хвіст, у 15 із 25 щурів був підвищеним тонус хвоста, спостерігалось чітке зниження больової чутливості. Провокація тестуючою дозою коразолу кіндлінгових судом за умов аналогічного використання ЛПС (0,1 мг/кг, в/очер) на тлі введення налоксону (10,0 мг/кг, в/очер) не приводило до виникнення симптомів з боку очей, передні та задні лапи були розставлені, знижувався тонус м’язів хвоста, а також зростала виразність больових реакцій у відповідь на зтиснення хвоста корнцангом.

*Вплив ЛПС на показники циклу неспання-спання у кіндлінгових щурів.* У віддаленому періоді дії ЛПС (з 12,0 до 16,0 год з моменту його введення, 0,1 мг/кг, в/очер) скорочувалась тривалість фази поверхневого повільнохвильового сну-на 9,5 % порівняно з відповідним показником у кіндлінгових щурів (P<0,05) (рис. 1).



Рис. 1. Тривалість фаз циклу неспання-спання у кіндлінгових щурів у віддаленій фазі впливу ЛПС.

Примітка : ПХСI – поверхневий повільнохвильовий сон; ПХСII- глибокий повільнохвильовий сон;

У рис. 1-2 : #-P<0,05 порівняно з відповідними показниками групи контролю.

При цьому в 2,33 рази збільшувалась тривалість парадоксального сну (P<0,05), а також скорочувався латентний період виникнення парадоксального сну на 28,9 % (P<0,05), знижувалась кількість циклів сну в 1,5 рази порівняно з відповідними показниками у кіндлінгових щурів (група контролю) (P<0,05).

*Ефекти ЛПС на бензилпеніцилін-викликані судоми у інтактних щурів.* Застосування розчину бензілпеніцилін-натрію (3000000 ОД/кг, в/очер) через 2 год з моменту введення ЛПС (1,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось формуванням перших судомних реакцій, латентний період яких був на 25,5 % меньшим, ніж в контролі (P<0,05) (рис. 2). Через 4,0 год з моменту використання ЛПС спостерігалось скорочення латентного періоду перших судом на 32,7 % (P<0,05), а тяжкість судом зростала на 29,7 % (P<0,05). У всіх тварин реєструвались генералізовані клоніко-тонічні судомні напади, які у 4 із 11 щурів носили повторний характер. Через 8,0 год з моменту введення ЛПС не спостерігалось відмінностей параметрів судом, які досліджувались в групах спостереження і контролю (P>0,05), в той час як через 12,0 год латентний період перших судом збільшувався на 43,4 % (P<0,05), а їх тяжкість знижувалась на 37,8 % (P<0,05). Через 18,0 год латентний період перших судом перевищував аналогічний показник в групі контролю на 57,8 %, а тяжкість судом була практично вдвічі меньшою (P<0,05). У щурів були відсутні генералізовані судомні прояви. Протисудомний ефект був відсутнім через 24,0 год з моменту застосування ЛПС (P>0,05) (див. рис. 2).



Рис. 2. Вплив ЛПС в дозі 0,1 мг/кг, в/очер на генералізовану судомну активність, яку викликали шляхом застосування натрієвої солі бензилпеніциліну (3000000 ОД/кг).

*Ефекти на каїнат-викликані судоми в інтактних щурів.* Застосування каїнової кислоти (0,6 мкг, в/шлуночково) через 4,0 год з моменту в/очер введення ЛПС (0,1 мг/кг) викликало більш ніж двохкратне скорочення латентного періода перших судом порівняно з контролем, - до 1,93+0,26 хв (P<0,05). У 8 із 10 щурів спостерігались генералізовані клоніко- тонічні судомні напади. Тяжкість судом у 2,54 рази перевищувала таку в щурів групи контролю (P<0,05). У тварин, яким каїнову кислоту вводили через 8,0 год з моменту застосування ЛПС, латентний період перших судом склав 2,97+0,6 хв, що було на 28,1 % меньше, ніж у тварин групи контролю (P<0,05). При цьому тяжкість судом склала 2,3+0,2 балів і була на 88,5 % вищою від такої у щурів групи контролю (P<0,05). Тестування каїнат- провокованих судом через 18,0 год показало подовшення латентного періоду на 27,5 %, яке поєднувалось з редукцією тяжкості судом на 25,6 % (P<0,05).

*Вплив ЛПС на біоелектричну активність головного мозку*. Через 4,0 год з моменту застосування ЛПС (0,1 мг/кг в/очер) потужність дельта- активності у вентральному гіпокампі перевищувала на 21,3 % таку, яка спостерігалась до його введення (P<0,05). Потужність активності тета-діапазону знижувалась як в лобній корі (на 25,0 %), так і в структурах гіпокампу – максимально (на 42,1 %) в лівому вентральному гіпокампі (P<0,05). Активність альфа-діапазону збільшувалась в структурах гіпокампу – відповідно на 23,0 % і 30,0 % в лівому і правому гіпокампі, а також в 1,67 рази в правому дорзальному гіпокампі (P<0,05). Реєструвалась редукція потужності активності бета-діапазону, яка зменшувалась в утвореннях дорзального гіпокампу на 45,5 % (P<0,05). Потужність гама-активності також була зниженою в правому вентральному гіпокампі на 42,9 %, (P<0,05).

Через 12,0 год з моменту застосування ЛПС у щурів спостерігалось зменшення потужності активності дельта-діапазону порівняно з аналогічним показником до застосування препарату - на 22,7 % в правому дорзальному гіпокампі (P<0,05). Наряду з цим, збільшувалась потужність активності тета-діапазону на 23,5 % (P<0,05) і редукувалась потужність активності альфа- діапазону - максимально на 25,0 % в лівому вентральному гіпокампі (P<0,05). Також в цей період мало місце зростання потужності бета-активності на 36,4 % в правому дорзальному гіпокампі (P<0,05). Збільшення потужності гама-активності було найбільшим у правому дорзальному гіпокампі (на 42,8 %) (P<0,05).

*Судомна готовність мозку відносно до епілептогенів з різними механізмами нейротропної дії за умов застосування ЛПС*. В ранньому періоді дії ЛПС (4,0 год з моменту його введення) латентний період пеніцилін-індукованих судом зменшувався порівняно з контролем на 14,7 % (P>0,05), а максимальна потужність осередків зростала на 9,4 %, (P>0,05), в той час як збільшення тривалості їх існування відбувалося на 29,1 % (P<0,05). Латентний період виникнення осередків, які індукували каїновою кислотою, зменшувався більше ніж вдвічі (на 54,6 %, P<0,01). Причому, максимальна потужність епілептогенного збудження зростала в 2,3 рази, а тривалість існування осередків - в 1,84 рази (P<0,01). Показники епілептогенезу стрихнін-індукованих осередків не змінювались в цей період дії ЛПС (P>0,05).

Індукція осередків епілептогенезу шляхом внутрішньогіпокампального застосування розчину бензилпеніциліну, яке здійснювали через 12,0 год з моменту введення ЛПС, супроводжувалось виникненням спайкових розрядів, латентний період яких перевищував показник контролю на 36,5 % (P<0,01), а максимальна потужність осередків знижувалась на 35,7 % (P<0,01). Тривалість існування епілептогенних осередків скорочувалась на 31,3 % (P<0,05). Латентний період виникнення каїнат-індукованих осередків зростав на 44,2 % порівняно з контролем (P<0,01). Потужність осередкового епілептогенезу склала 64,3 % від такої в групі контролю (P<0,05), а тривалість існування була на 16,7 % меньшою, ніж в групі контролю (P>0,05). Стрихнін-індуковані осередки виникали з латентним періодом, який був на 20,3 % більшим від такого в контролі (P<0,05), а максимальна потужність осередків і їх тривалість існування – меньшими на 26,8 та 24,4 % (P<0,05).

Застосування розчину бензилпеніциліну натрію на тлі попереднього (за 12,0 год) введення ЛПС, а також попереднього (за 0,5 год) застосування налоксону (10,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось появою спайкових потенціалів, латентний період яких склав 81,4 % від такого ж показника в групі контролю (P<0,05). Спостерігалось збільшення тривалості існування осередків на 14,2 % (P<0,05).

*Вплив електричного подразнення мозочка та транскраніального магнітного подразнення на збудливість мозку за умов застосування ЛПС.* Застосування натрієвої солі бензилпеніциліну (3000000 ОД/кг, в/очер), яке здійснювали через 4,0 год з моменту введення ЛПС на тлі транскраніальних подразнень (10 сеансів) супроводжувалось виникненням перших судом латентний період яких був на 42,5 % більшим від такого в групі контролю (P<0,05). Тяжкість судом склала 3,0+0,2 балів, що було на 32,1 % меньше від відповідного показника в групі контролю (P<0,05). Збільшення числа імпульсів при транскраніальному подразненні до 20 викликало збільшення латентного періоду перших судом на 56,8 % (P<0,01), а їх тяжкість складала 41,4 % від такої в групі контролю (P<0,01).

Під впливом електричного подразнення палеоцеребелярної кори (5 сеансів) латентний період перших судом збільшувався порівняно з контролем на 23,4 % (P<0,05). За цих умов тяжкість судом склала 4,1+0,2 балів (P>0,05). Після 10 сеансів електричних подразнень, латентний період пеніцилін-викликаних судом був на 36,2 % більшим, ніж в контролі (P<0,05), а їх тяжкість на 20,8 % меньшою (P<0,05). На тлі 20 електричних подразнень палеоцеребелярної кори латентний період судом був більшим, ніж в контролі на 41,4 % (P<0,05), а тяжкість меньшою на 32,1 % (P<0,05).

Застосування попередніх транскраніальних магнітних подразнень (10 сеансів) і наступне введення пеніциліну через 12,0 год з моменту застосування ЛПС супроводжувалось збільшенням латентного періоду перших судом на 53,4 % порівняно з контролем (P<0,05). Тяжкість судом склала 27,3 % від такої в групі контролю (P<0,01). На тлі попередніх 10 електричних подразнень палеоцеребелярної кори виникало збільшення латентного періоду перших судом на 21,5 % порівняно з контролем (P<0,05), а їх тяжкість була на 16,7 % меньшою (P>0,05).

*Вплив ЛПС на антиоксидантні окиснювально-відновлювальні системи крові. Тіол-дисульфідна система.* В крові щурів через 2,0 год з моменту введення ЛПС в дозі 0,1 мг/кг, в/очер реєструвалось зростання вмісту SH- і SS-груп на 35,4 % порівняно з контролем (P<0,05). Причому, на цьому фоні вміст SH-груп знижувався як в небілковій, так і в білковій фракціях цільної крові-відповідно на 32,2 і 15,4 % і в цілому - на 17,1 %. Через 12,0 год загальний вміст небілкових SH- і SS-груп був на 14,7 % меньшим, ніж через 2,0 год з моменту введення ЛПС (P<0,05). При цьому вміст SH-груп залишався меньшим, ніж в контролі на 34,9 % (P<0,05) і перевищував рівень, який реєструвався через 2,0 год з моменту застосування ЛПС на 12,4 % (P>0,05). Рівень білкових SH-груп був нижчим, ніж в контролі на 11,0 % (P<0,05), і на 5,2 % перевищував зареєстрований через 2,0 год з моменту застосування ЛПС (P>0,05). Подібні тенденції зберігались і на більш пізніх термінах (18,0 год з моменту застосування ЛПС).

*Аскорбатна система.* Через 12,0 год з моменту застосування ЛПС було зареєстровано значне зменшення рівня відновлених та окиснених форм аскорбінової кислоти - на 12,8 % у порівняно із зареєстрованим через 2,0 год з моменту введення ЛПС (P<0,05). Вміст аскорбінової кислоти підвищувався у порівнянні з її рівнем, який спостерігався через 2,0 год з моменту введення ЛПС, на 29,5 % (P<0,05), хоча залишався меньшим, ніж в групі контролю на 11,9 % (P<0,05). Вміст дікетогулонової кислоти також зменшувався на 37,8 % (P<0,05) і залишався більшим, ніж в групі контролю на 20,6 % (P<0,05). Вказані тенденції зберігались і на більш пізніх термінах спстереження - через 18,0 год з моменту застосування ЛПС.

Таким чином, за умов впливу ЛПС патофізіологічні механізми епілептичного синдрому характеризуються збільшенням активності системи збуджуючих амінокислот, що відбувається в ранньому періоді дії препарату (2,0-4,0 год з моменту його застосування). Посилення опіатергічних, а також ГАМК-ергічних механізмів, спостерігається у більш віддаленому періоді дії ЛПС (12,0-18,0 год з моменту введення).

**ВИСНОВКИ**

В роботі вирішена важлива науково-практична проблема – виявлені особливості центральної дії бактеріального ліпополісахариду за різних умов моделювання епілептичного синдрому. Встановлені особливості формування відповідних поведінкових та електрографічних проявів, в основі яких знаходяться різні патогенетичні механізми розвитку за різних умов застосування ліпополісахариду.

1. ЛПС, який застосовували перед введенням коразола, викликав уповільнення розвитку кіндлінгового судомного синдрому, що проявлялось у збільшенні латентного періоду судом, зменшенні вдвічі тяжкості судом на стадії завершення формування кіндлінгу, попередженні формування розрядів іктального типу. Виразність дії ЛПС порівняльно була однаковою при його введенні в дозах 0,1 та 0,5 мг/кг, в/очер.

2. У віддаленому періоді коразолового кіндлінгу средньоефективна доза коразолу, яка викликала клонічні судоми, і яка визначалась у термін через 4,0 год з моменту застосування ЛПС (0,5 мг/кг, в/очер), була на 19,4 % меньшою, ніж у щурів групи контролю, в той час як у віддаленому періоді (14,0 год з моменту застосування ЛПС) цей показник був у 1,67 рази більшим, ніж в контролі.

3. В ранньому періоді дії ЛПС (4,0 год з моменту застосування) спостерігався полегшуючий генералізацію коразол-провокованої кіндлінгової епілептичної активності ефект, який мав найбільшу виразність в утвореннях лімбічної системи (вентральний гіпокамп, вентрально-базальний мигдалик). Віддалений період (14,0 год з моменту застосування ЛПС) характеризується зниженням частоти та амплітуди коразол-провокованих спайкових потенціалів, а також попередженням формування синхронизованої генералізованої іктальної активності.

4. В раньому періоді дії ЛПС (0,1 мг/кг, в/очер) викликав у кіндлінгових щурів зниження кількості пересічених центральних квадратів в тесті «відкрите поле» на 40 %, а у віддаленому – в 1,53 рази порівняно з контролем. У віддаленому періоді дії ЛПС (0,5 мг/кг, в/очер) викликав зниження загальної кількості пересічених квадратів- в 1,94 рази, кількості стійок в 3,7 рази порівняно з контролем (P<0,05). Ефекти пригнічення рухової активності кіндлінгових щурів блокувались налоксоном в дозі 10,0 мг/кг, в/очер. У віддаленому періоді дії ЛПС в структурі післянападової депресії у кіндлінгових щурів превалювали опіатергічні симптоми, виразність яких блокувалась налоксоном.

5. На моделі розвинутого кіндлінгу в ранній фазі дії ЛПС (0,1 мг/кг, в/очер) зростала тривалість фази поверхневого та одночасно скорочувалась тривалість глибокого повільнохвильового сну (на 9,2 % і 8,8 % відповідно). Також збільшувалась тривалість парадоксального сну - на 38,8 % і кількість його циклів – на 36,5 % порівняно з контролем. Протягом з 12 до 16-ї години з моменту застосування ЛПС скорочувалась тривалість поверхневого повільнохвильового сну (на 9,5 %) і зростала в 2,33 рази тривалість парадоксальної фази сну, скорочувався латентний період парадоксального сну (на 28,9 %), зменшувалась в 1,5 рази кількість циклів цієї фази сну.

6. На моделі гострих генералізованих судом, індукованих натрієвою сіллю бензилпеніциліну, каїновою кислотою, осередкової епілептичної активності, яка викликалась локальним введенням в утворення вентрального гіпокампу вказаних епілептогенів, а також стрихніну показано розвиток проепілептогенної дії ЛПС в ранньому періоді (від 2,0 до 8,0 год з моменту застосування), який змінювався ефектом пригнічення епілептичної активності через 12,0-18,0 год з моменту його введення. Ефективними були дози ЛПС 0,1 і 0,5 мг/кг, в/очер, і гальмівний ефект осередків епілептичної активності блокувався налоксоном в дозі 10,0 мг/кг, в/очер.

7. ЛПС (0,1 мг/кг, в/очер) викликав через 2,0-4,0 год з моменту введення підвищення потужності дельта- і альфа-активності, редукцію тета-, бета- і гамма-активності, більш виразні в утвореннях гіпокампу. У віддаленому періоді (12,0-18,0 год з моменту використання ЛПС) спостерігалась редукція дельта- і альфа-ритмів і збільшення потужності тета- бета- і гамма-ритмів, що свідчить про підвищення десинхронизуючих впливів на утворення кори головного мозку і пригнічення активності таламо-кортикальної синхронизуючої системи.

8. Під впливом попередніх транскраніальних магнітних подразнень чи електричних подразнень палеоцеребелума у щурів виникає пригнічення епілептиформних проявів, які були провоковані на моделі пеницилін-індукованої генералізованої епілептичної активності в ранньому періоді дії ЛПС. Найбільш виразним цей ефект був за умов використання деякої «середнього» за своїми значеннями кількості подразнень – для транскраніального магнітного подразнення – 20 сеансів і для електричного подразнення – 10-20 сеансів. В піздньому періоді дії ЛПС 10 сеансів транскраніального магнітного подразнення суттєво посилювали протисудомний ефект ЛПС у відношенні до пеніцилін-провокованих генералізованих судомних проявів.

9. Ранній період дії ЛПС (2,0 год з моменту введення) характеризувався зниженням вмісту SH-груп як в небілковій, так і в білковій фракціях цільної крові - відповідно на 32,2 і 15,4 %, а також зростанням рівня SS-груп - небілкових в 3,74 рази, білкових - на 30,3 %. В цей термін рівень аскорбінової кислоти знижувався на 30,0 %, а вміст окислених форм аскорбінової кислоти зростав в 1,76 рази. Вказані порушення мали тенденцію до відновлення протягом наступних 16,0 год спостереження. Зміни функціонального стану окиснювально-відновлювальних систем крові можуть грати роль у розвитку ефектів ЛПС на збудливість мозку.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Годлевский Л.С. Стимуляция мозга. Механизмы прекращения судорожной активности / Л.С. Годлевский, Е.В. Коболев, И.В. Смирнов.- Одеса : Нептун-Технология, 2006.- 184 c. *Дисертантом проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення матеріалів до друку.*

2. Smirnov I.V. Influence of transcranial magnetic stimulation on spike- wave discharges in a genetic model of absence epilepsy / I.V.Smirnov, L.S.Godlevsky, E.V.Kobolev, E.L.J.M. van Luijtelaar, A.M.L.Coenen, K.I.Stepanenko // Indian Journal of Experimental Biology. - 2006.- Vol. 44. - P. 949-954. *Дисертантом проведено аналіз експериментального матеріалу, оформлення статті до друку.*

3. Smirnov I.V. Are there different mechanisms of synchronization in the course of spike-wave discharges (SWDs) burst development in WAG/Rij rats?/ I.V. Smirnov, L.S. Godlevsky, G.N. Vostrov, E.V.Kobolev, E.L.J.M. van Luijtelaar, A.M.L.Coenen, M.N.Iorgachova, V.A.Pereverzev // Acta Neurobiologica Experimentale (Poland). - 2006. - Vol. 66.- P. 189-194. *Дисертантом проведено аналіз результатів і підготовка статті до друку.*

4. Смирнов И.В. Эффекты интерферона 2-альфа на судорожные проявления при коразол- индуцированном киндлинге / И.В. Смирнов, В.И. Кресюн, Е.В. Коболев, та ін. // Бюлл. Экспер. Биол. и мед. - 2007. - Т. 144, №7. - С. 11-15 *Дисертантом проведений аналіз і інтерпретація експериментального матеріалу та оформлення статті до друку.*

5. Смірнов І.В. Модуляція впливу бактеріального ліпополісахариду на перебіг епілептичного синдрому транскраніальним магнітним подразненням мозку й електричною стимуляцією мозочка / І.В. Смірнов, Л.С. Годлевський, Є.В. Коболєв // Одеський медичний журнал. - 2008.- № 3.- С. 6-9. *Дисертантом проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів та оформлення статті до друку.*

6. Смірнов І.В. Особливості перебігу вогнищевого епілептогенезу за умов застосування бактеріального ліпополісахариду (ЛПС) та роль опіатергічної системи мозку в виникненні протиепілептичного впливу ЛПС / І.В. Смірнов // Запорожский медицинский журнал. - 2008. - Т. 1, № 2. - С. 64- 67.

7. Смірнов І.В. Вплив бактеріального ліпополісахариду на генералізовані клоніко-тонічні та клонічні судоми у щурів / І.В. Смірнов // Досягнення біології та медицини. - 2008. - № 1. С. 26-30.

8. Смірнов І.В. Особливості циклу неспання- спання у щурів на різних стадіях відтворення коразолового кіндлінгу / І.В. Смірнов // Одеський медичний журнал. - 2008. - № 2.- С. 20-22.

9. Смірнов І.В. Вплив інтерферону 2-альфа на показники перекисного окиснення ліпідів у щурів та особливості ефекту на тлі застосування галоперидолу / І.В. Смірнов, О.М. Нєнова // Вчені майбутнього : науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 25-26 жовт. 2006 р. : тези доп.-Одеса: ОДМУ, 2006. - С. 33-34. *Дисертантом проведений аналіз отриманих результатів і написання тез.*

10. Смирнов И.В. Влияние интерферона 2-альфа на развившийся коразоловый киндлинг / О.Н.Ненова, К.И.Степаненко, И.В.Смирнов, Л.С.Годлевский // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : наук.-практ. конф., листопад 2006 р. : матеріали.- Одеса, 2006. - С. 61-63. *Дисертант приймав участь у проведенні досліджень, статистичній обробці отриманих даних, підготовці матеріалів до друку.*

11. Смирнов И.В. Влияние бактериального липополисахарида (ЛПС) на экспериментальную судорожную активность / И.В. Смирнов, О.Н. Ненова // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині: наук.-практ. конф., листопад 2007 р. : матеріали.- Одеса, 2007. - С. 78-79. *Дисертантом проведений аналіз експериментальних даних і оформлення тез до друку.*

12. Смірнов І.В. Вплив бактеріального ліпополісахариду (ЛПС) на епілептичну активність у кіндлінгових тварин / І.В. Смірнов // Вчені майбутнього : науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 15-16 жовт. 2007 р. : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2007. -С. 35.

13. Смірнов І.В. Вплив бактеріального ліпополісахариду на судомні прояви кіндлінгу, викликаного застосуванням натрієвої солі бензилпеніциліну / І.В. Смірнов, О.М. Нєнова // Молодь-медицині майбутнього: міжнародна наукова конф.молодих вчених, 24-25 квітня 2008 р. : тези доп.-Одеса : ОДМУ, 2008. - С. 68-69. *Дисертантом проведений аналіз і інтерпретація експериментального матеріалу і оформлення тез до друку.*

14. Смірнов І.В. Оосбливості судом, що викликані агоністами рецепторів збуджуючих амінокислот у щурів із застосуванням бактеріального ліпополісахариду (ЛПС) / І.В. Смірнов, Є.В. Коболєв, Л.С. Годлевський // VII читання ім. В.В.Підвисоцького, 22-23 травня 2008 р. : матеріали.-Одеса, 2008.- С. 77-78. *Дисертантом проведений аналіз отриманих даних і написання тез.*

15. Смірнов І.В. Вплив бактеріального ліпополісахариду на прояви коразол-індукованого кіндлінгу / І.В. Смірнов, Л.С. Годлевський // Нейронауки : теоретичні та клінічні аспекти. - 2008.- Т. 4, № 1, (додаток). - С. 60 (IV конференція Українського товариства нейронаук, присвяченої 100-літтю з дня народження академіка НАН України Ф.М.Сєркова, 10-12 червня 2008 р. : тези доп.-Донецьк, 2008). *Дисертантом проведений аналіз і інтерпретація експериментального матеріалу і оформлення тез до друку.*

**АНОТАЦІЯ**

***Смірнов І.В.* Патофізіологічні механізми патологічно посиленої збудливості головного мозку за умов застосування бактеріального ліпополісахариду (експериментальне дослідження).** - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія. – Одеський державний медичний університет МОЗ України.- Одеса, 2009.

В дослідженні на моделі коразол-індукованого кіндлінгу встановлено, що застосування бактеріального ліпопролісахариду (ЛПС) затримує формування генералізованих судом, пригнічує електрографічні епілептиформні прояви. На відставлених в часі генералізованих кіндлінгових судомах визначено зниження середньоефективної дози коразолу, яка викликає клонічні судомні прояви на ранній фазі дії ЛПС, а також підвищення середньоефективної дози епілептогену у пізньому періоді дії ЛПС. Подібні ефекти спостерігались відносно гострих судом, які викликались у інтактних щурів системним, або внутрішньогіпокампальним застосуванням розчинів пеніциліну, каїнової кислоти та стрихніну. Протиепілептична дія ЛПС усувались налоксоном, посилювались під впливом транскраніального магнітного подразнення мозку та електричного подразнення палеоцеребелуму. ЛПС викликав зниження рівня тіолових груп, відновлених форм аскорбінової кислоти в крові щурів.

**Ключові слова**: коразоловий кіндлінг, епілептичний синдром, бактеріальний ліпополісахарид, транскраніальне магнітне подразнення, електричне подразнення палеоцеребелуму.

**АННОТАЦИЯ**

***Смирнов И.В.* Патофизиологические механизмы патологически усиленной возбудимости головного мозга в условиях применения бактериального липополисахарида (экспериментальное исследование).** - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. – Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины.- Одесса, 2009.

На модели киндлингового синдрома, индуцированного у крыс линии Вистар путем повторных воздействий коразола в подпороговой дозе (25,0-30,0 мг/кг, в/бр) показано, что бактериальный липополисахарид (ЛПС), применяемый за 60 мин до введения эпилептогена (0,1; 0,5 мг/кг, в/бр) приводит к замедлению формирования генерализованного судорожного синдрома- после 21-го применения коразола тяжесть судорог в условиях применения ЛПС была вдвое меньше, чем в группе контроля. В отдаленном периоде киндлинга (трехнедельный перерыв во введениях коразола) ED50 коразола, вызывавшая клонические судороги через 4,0 ч с момента введения ЛПС (0,5 мг/кг, в/бр) составила 12,9 мг/кг, что было на 19,4% меньше (P>0,05), а через 14,0 ч - 26,7 мг/кг, что было в 1,67 больше (P<0,05), чем в группе контроля. Сходное действие ЛПС оказывал в дозе 0,1 мг/кг, в/бр.

В тесте «открытое поле» ЛПС (0,5 мг/кг, в/бр) в отдаленном периоде (14,0 ч с момента введения) вызывал снижение общего числа пересеченных квадратов в 1,94 раза, в 3,7 раз числа стоек и в 2,8; 4,4 и в 4,5 раз - число эпизодов груминга, уринаций и дефекаций. Указанные эффекты подавления двигательной активности крыс блокировались налоксоном (10,0 мг/кг, в/бр).

В отдаленном периоде действия ЛПС (0,1 мг/кг, в/бр, регистрация с 12 по 16-й часы с момента применения) у киндлинговых крыс со стороны цикла бодрствование отмечалось сокращение продолжительности фазы поверхностного медленноволного сна на 9,5% и выраженное (в 2,33 раза) возрастание продолжительности парадоксальной фазы сна (P<0,05).

Через 4,0 ч с момента применения ЛПС (0,1 мг/кг, в/бр) интаткным крысам под влиянием раствора пенициллина (3000000 ЕД/кг, в/бр) наблюдалось сокращение латентного периода первых судорог на 32,7% (P<0,05), а тяжесть судорог возрастала на 29,7% (P<0,05). Через 12 ч латентный период первых судорог увеличивался на 43,4% (P<0,05), а их тяжесть снижалась на 37,8% (P<0,05). Через 18 ч отмечалось удлинение латентного периода каинат- провоцируемых судорог на 27,5%, сочетающееся с редукцией их тяжести на 25,6% (P<0,05). Противоэпилептические эффекты ЛПС отмечались и в отношении пенициллин, каинат, а также стрихнин- индуцированных очагов в структурах гиппокампа. Под влиянием ЛПС в ранней фазе действия отмечалось увеличение мощности дельта-, альфа- ритма при редукции мощности тета-, бета- и гамма- ритмов в структурах неокортекса и лимбической системы в то время как в отдаленном сроке действия ЛПС изменения носили противоположный характер.

Облегчающие эпилептогенез эффекты ЛПС, отмечаемые в ранней фазе его действия, проявлявшиеся в усилении пенициллин- индуцированных судорог, подавлялись под влиянием транскраниальных магнитных стимуляций, а также электрических стимуляций палеоцеребеллума (10- 20 сеансов). Противоэпилептические эффекты, наблюдаемые в отдаленном периоде действия ЛПС усиливались под влиянием указанных факторов.

Ранний период действия ЛПС (0,1 мг/кг, в/бр, 2,0 ч с момента введения характеризуется снижением содержания SH- групп как в небелковой, так и в белковой фракциях цельной крови- соответственно на 32,2 и 15,4%, а также возрастанием SS-групп - небелковых в 3,74 раза, белковых - на 30,3%. В эти сроки уровень АК снижался на 30,0%, а содержание окисленных форм АК возрастало в 1,76 раз

**Ключевые слова**: коразоловый киндлинг, эпилептический синдром, бактериальный липополисахарид, транскраниальная магнитная стимуляция, электрическая стимуляция палеоцеребеллума.

**SUMMARY**

**Smirnov I.V. Pathophysiological mechanisms of pathologically enhanced excitability of brain under condition of bacterial lypopolysacharide administration (experimental investigation).- Manuscript*.***

Thesis for scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.04.- pathological physiology.- Odessa State Medical University Ministry of Health Care of Ukraine, Odessa, 2009.

On the model of corazol- induced kindling it was established that bacterial lypopolysacharide (LPS) caused the retardation of generalized seizures formation along with the suppression of electrographic epileptiform manifestations. The effective dosage of corazol, which induced clonic seizures in 50% animals was reduced during the early stage of LPS action as well as increasing of that dosage in postponed period of LPS action on the postponed generalized kindled seizures was seen. Similar effects have been registered with regard to action of LPS on acute seizures, which have been induced by systemic and intrahippocampal administration of penicillin, kainic acid and strychnine solutions. Antiepileptic effects of LPS have been abolished by naloxone and were intensified by transcranial magnetic stimulation of brain as well as by electric paleocerebellar stimulations. LPS caused the reduction of thiol groups and ascorbic acid level in rat’s blood.

**Key words**: corazol kindling, epileptic syndrom, bacterial lypopolysacharide, transcranial magnetic stimulation, electrical paleocerebellar stimulation.

Підписано до друку 12.02.2009. Формат 60х90/16.

Папір письмовий. Друк різографічний. Обл.-вид. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. 1273.

Одеський державний медичний університет.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК №668 від 13.11.2001.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>