

УДК 616.825.264/.3:616.853

ТИПОЛОГИЯ КОРКОВЫХ НЕЙРОНОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ТОРМОЖЕНИЯ И ВОЗБУЖДЕНИЯ ПРИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Ю.В. Сайко

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: головной мозг, височная кора, эпилепсия, нейроны.

Обзор литературы и данных собственных исследований структуры височной доли как одной из наиболее эпилептогенных областей головного мозга. Основу эпилептического поражения составляют врожденные нарушения развития (дисгенезии) и приобретенные, экзогенные – посттравматические и воспалительные поражения мозга. Эти нарушения на функциональном и нейрохимическом уровнях выражаются в превалировании возбуждения и дефиците тормозящих синаптических процессов. Церебральная аноксия и ишемия, сопутствующая эпилептическому приступу, а также моделируемая в эксперименте каинатная гипервозбудимость ведут к инверсии дифференцировки и элиминации нейроцитов посредством апоптоза, дефициту торможения, нарушению синаптической организации, глиозу. Становление эпилептиформной активности является следствием пластических синапсомодификаций, которые усиливают эффективность возбуждающей трансмиссии и нарушают баланс тормозных и возбуждающих медиаторных систем.

Несмотря на последние достижения в изучении высшей нервной деятельности, остается открытым вопрос о патогенезе синдрома гипервозбудимости при эпилептическом поражении головного мозга у человека. Статистика указывает на непрерывный рост заболеваемости эпилепсией и закономерное преобладание парциальных припадков над первично-генерализованными. В структуре этого заболевания височная эпилепсия представляет собой наиболее распространенную форму: на ее долю приходится до 25% от всех эпилептических синдромов и до 60% симптоматических парциальных эпилепсий [3–7].

К настоящему времени твердо установлено, что различные отделы головного мозга обладают неодинаковой готовностью к формированию гиперсинхронной активности с последующим развертыванием эпилептизации. Среди всех полей коры головного мозга наибольшую склонность к эпилептизации проявляют соматосенсорная и височная зоны [3, 4, 7, 19]. В височных долях находятся проекционные зоны слухового, статокINETического, вкусового и обонятельного анализаторов. В глубине височной доли проходит часть проводников зрительного пути [8]. Такая сложная анатомическая организация обуславливает огромное разнообразие клинических проявлений при височной локализации эпилептиформного очага, которые варьируют от психомоторных пароксизмов и вегетативных проявлений до больших судорожных припадков. В этой связи представляет значительный интерес исследование типологии корковых нейронов

височной доли больших полушарий и выяснение их значения в организации процессов возбуждения и торможения. В данном обзоре суммированы результаты собственных исследований и литературные данные о топографии и нейроархитектонике височной коры и возможном участии различных типов нервных клеток неокортекса в патогенезе судорожного синдрома.

Топография и нейроархитектоника височной коры

Основные сведения по цитоархитектонике освещены в работах Бродмана, Кемпбелла, фон Экономо, Коски-наса, фон Бонина и др. [7, 12]. Согласно цитоархитектонической классификации Бродмана в коре больших полушарий выделяют 52 поля. Следует отметить, что поля были пронумерованы в порядке их изучения и никакого отношения к функциональным особенностям полей эта нумерация не имеет. Так, в височной доле больших полушарий 22, 41 и 42-е цитоархитектонические поля соответствуют проекционной зоне слухового анализатора [12, 19]. По мнению Маунткласа, корковые колонки объединяются в распределенные системы, динамическое взаимодействие которых определяет функцию того или иного цитоархитектонического поля [7]. Фон Экономо выделял более 100 цитоархитектонических полей и пять основных типов мозговой коры: агранулярную, лобную, теменную, полюсную и гранулярную [7].

Как и все поля сенсорной коры, височная область неокортекса имеет гранулярный тип строения, где наибольшего развития достигают II и IV слои, так как все специфические и неспецифические таламокортикальные волокна оканчиваются на нейронах именно этого сектора кортикальной пластинки.

На срезах, окрашенных методом Ниссля или импрегнированных нитратом серебра, здесь обращает на себя внимание радиальное расхождение корковых колонок, что является характерной особенностью височной коры. Кроме того, височная кора является гомотипической, то есть имеет шестислойную организацию. Первый, молекулярный, слой содержит, главным образом, горизонтальные миелинизированные кортико-кортикальные волокна и нейроны Кахаля–Ретциуса, а также терминальные букеты апикальных дендритов пирамидных нейронов. Перикарионы пирамид располагаются на всех уровнях коры, за исключением I слоя; в III и V слоях их размеры увеличиваются. Тело клетки принимает пирамидную форму в результате поляризации апикального и базальных дендритов; ось пирамиды, как правило, ориентирована перпендикулярно

пиальной поверхности коры (рис. 1, а)*. Для второго наружного зернистого, или слоя малых пирамид, характерно наличие пирамидных нейронов размером 10–20 мкм, а также корзинчатых клеток, клеток-канделябров, биполярных и звездчатых нейронов. В третьем, пирамидном, слое сосредоточены пирамидные клетки малого (15–20 мкм) и среднего (21–40 мкм) размеров, а в нижней его части располагаются крупные принципиальные нейроны с размером перикариона 41–50 мкм. Четвертый, внутренний зернистый, слой представлен корзинчатыми интернейронами, звездчатыми клетками и клетками Мартинотти, мелкие проекционные нейроны присутствуют в небольшом количестве. Пятый слой глубоких пирамид характеризуется наличием большого количества волокон и редких клеточных элементов среднего и крупного размеров в верхней части и преобладанием пирамидных клеток диаметром 35–50 мкм в нижней. И наконец, шестой полиморфный слой отличается свободным расположением небольших групп проекционных нейронов, а также модифицированных пирамидных клеток (например, инвертированные «компасные» пирамиды) и интернейронов полиморфного типа (рис. 1, б)*.

Гистологическую структуру височной коры формируют возбуждающие восходящие кортикопетальные афференты; возбуждающие кортико-кортикальные и кортикофугальные проекции – аксоны пирамидных нейронов; внутрикорковые локальные связи тормозных и возбуждающих короткоаксонных интернейронов [19].

В соответствии с современными представлениями о клеточном составе височной коры, с помощью импрегнации ткани мозга по методу Гольджи и Кахалы мы идентифицировали в височной коре человека и крыс восемь типов локальных интернейронов, имеющих типологические особенности соматодендритной архитектуры и распределения аксональных сплетений. К ним относятся клетки Кахалы–Ретциуса, корзинчатые клетки и клетки-канделябры, шипиковые звездчатые клетки, нейроглиеформные клетки и клетки Мартинотти, биполярные нейроны и двухбукетные клетки, а также интерстициальные клетки белого вещества [3, 4, 6, 10].

Аксодендритные профили корковых интернейронов могут быть ограничены пределами одного слоя (нейроглиеформные клетки) либо пронизывают в вертикальном направлении несколько слоев (биполяры и двухбукетные клетки). Подобное пространственное распределение отростков определяет направление циркуляции информации по слоям коры и является нейросубстратом внутрикоркового торможения и возбуждения [7].

В зрелом неокортексе клетки Кахалы–Ретциуса являются принципиальным элементом первого слоя. Они крупной величины (от 25 до 45 мкм), полигональные, треугольные, веретеновидные или грушевидные по форме. Обычно в разные стороны от тела отходят несколько толстых раздваивающихся на концах первичных дендритов. Крона отростков иногда принимает

форму куста из веерообразно расходящихся скрученных или извилистых ветвей. Другие нейроны выглядят как типичные биполяры с горизонтальными, простирающимися на значительные расстояния дендритами (рис. 2)*. В отличие от соматодендритного полиморфизма, арборизация аксонов одноименных нейронов однотипна. Аксон обычно начинается от основания тела клетки, проходит вниз по слегка скошенной траектории и формирует в средней трети молекулярного слоя от 10 до 20 радиально направленных горизонтальных коллатералей. Далее он проникает в глубокие отделы слоя и там окончательно разветвляется на толстые тангенциальные волокна [17].

В височной коре человека корзинчатые клетки, которые выступают интеграторами аксосоматического торможения для различных по величине и медиаторной емкости пирамидных клеток, выявляются преимущественно во II, IV и VI слоях [8] (рис. 3, а)*. Их величина колеблется от 10 до 45 мкм, они имеют гладкие дендриты с едва различимыми редкими шипиками. Длинные, широкоразмашистые ветвления аксонов клеток достигают 300–700 мкм в длину и занимают большие площади. Аксонные претерминали и терминали корзинчатых клеток (корзинки) соответствуют аксосоматическим каркасам и имеют размер, равный величине тела пирамидной клетки [8].

Клетки-канделябры в неокортексе человека устанавливают аксоаксональные контакты и импрегнируются преимущественно во II и III слоях и реже встречаются в V слое. Они имеют округлую форму и диаметр 10–15 мкм; радиально и не всегда равномерно от клеточного тела отходят несколько гладких либо усеянных редкими шипиками коротких или длинных дендритов, ветви которых прослеживаются на расстоянии до 200 мкм. Аксон отходит в виде короткого стволика от пиальной либо базальной поверхности перикариона, а в некоторых случаях – от проксимальной части одного из дендритов. В зависимости от расположения инициального сегмента аксон принимает восходящее или нисходящее направление и по ходу формирует многочисленные коллатерали, образуя пышную аркадную арборизацию в форме канделябра (рис. 3, б)*. Уникальность этого типа интернейронов обусловлена наличием специализированных образований – картриджей, которые устанавливают контакт на инициальном сегменте аксона пирамидного нейрона и таким образом модулируют интегрированные принципиальным нейроном импульсы, предупреждая избыточную глутаматергическую передачу [8].

Нейроглиеформная, или паукообразная, клетка как локальный тормозной интернейрон транспонирует возбуждение от кортикопетальных и таламокортикальных афферентов на проекционные нейроны [10]. В отличие от широкоразмашистой корзинчатой системы волокон аксоны паукообразных клеток принимают участие в торможении и избирательной настройке нейронных ансамблей на уровне микромодульной

* На цветной вкладке, с. 71.

(интра- и интерламинарной) организации коры [10] (рис. 3, в)*. Это единственный тип интернейронов, чье небольшое тело (10–15 мкм) встречается во всех без исключения слоях коры. Нейроглиеформные нейроны формируют своеобразное аксональное ветвление. Чрезвычайно тонкий немиелинизированный аксон диаметром менее 0,5 мкм может начинаться от тела клетки или от проксимального участка одного из первичных дендритов. Многочисленные коллатерали аксона возникают путем многократного дихотомического деления и формируют гомогенное густоразветвленное сплетение, которое плотно оплетает отростки дендритов родительской клетки. Плотное и одновременно небольшое по размеру аксонное сплетение паукообразной клетки оказывает мощное тормозящее действие на компактные группы постсинаптических мишеней. Аксоны паукообразных нейронов конвергируют на дистальные сегменты апикальных и базальных дендритов пирамид, на стволах и шипиках которых они образуют синаптические контакты по типу *en passant* и на непиримидные клетки [10]. Дендритное дерево одноименных клеток полностью лишено шипикового аппарата, целиком располагается в пределах своего слоя и лишь в редких случаях пересекает его границы.

Другим типом идентифицированных интернейронов, которые так же, как и нейроглиеформные клетки, обеспечивают интерламинарное торможение, являются клетки Мартинотти. Их главный морфологический признак – восходящий аксон, который отходит от проксимальной части апикального дендрита или от верхнего полюса перикариона. Он дает несколько коллатералей в слое II/III, а затем идет в молекулярный слой, где имитирует арборизацию дендритных букетов пирамидных нейронов, принимая в своих конечных разветвлениях горизонтальное направление.

Биполярные клетки локализуются, главным образом, в супра- и инфрагранулярных слоях новой коры, отсутствуют в молекулярном слое и могут встречаться в меньшем количестве в IV слое (рис. 4)*. Их дендритная крона выглядит как узкий цилиндр (не более 100 мкм в диаметре). Типичный биполярный нейрон имеет овальное или веретеновидное, реже – грушевидное тело диаметром 15–18 мкм. От противоположных полюсов перикариона отходят два первичных дендрита – один апикальный (восходящий) и один базальный (нисходящий). Дендриты импрегнированных по Кахалу биполяров лишены шипиков, различаются по толщине и могут достигать значительной длины, пронизывая по вертикальной оси несколько соседних слоев.

Гладкие и редкошипикуемые двухбукетные клетки височной коры человека лежат во II–III слоях и обеспечивают торможение на уровне дистальных сегментов базальных дендритов пирамидных клеток, на которые они конвергируют (рис. 5)*. Их апикальные и базальные дендриты занимают узкое поле шириной от 50–80 до 100–150 мкм и высотой 300–350 мкм, достигая соответственно I и V слоев. Аксон отходит из нижнего

полюса клетки либо от проксимального сегмента базального дендрита. Основная ветвь аксона – нисходящая – распадается на 3–6 коллатералей. Они группируются в компактный пучок длиной 450–600 мкм, который спускается по типу «конского хвоста». Восходящая ветвь образуется при бифуркации основного ствола аксона. Мы находили двухбукетные клетки, формирующие нисходящее густоразветвленное, но узкое аксональное сплетение; нейроны с нисходящим и одновременно восходящим аксонными букетами встречались редко. Двухбукетных нейронов, имеющих только восходящий пучок, мы не наблюдали. Полагаем, что восходящее сплетение аксона является вторичным признаком двухбукетных клеток, на основании которого их можно разделить на два подтипа: 1) нейроны с нисходящим букетом, 2) нейроны с восходящим и нисходящим букетами аксона [3, 4, 7].

В конstellляции корковых нейронов особое место занимают шипиковые звезды, которые, наряду с возвратными коллатеральными пирамидных клеток, представляют собой наиболее мощный пул внутрикорткового возбуждения [7, 18, 20] (рис. 6)*. Первичные дендриты отходят равномерно по радиусам от тела клетки, бифуркационно делятся на сегменты первого, второго и третьего порядка; формируют симметричное дендритное сплетение, которое иногда смещается в горизонтальном направлении в зависимости от распределения в IV слое различных таламических аксонов. Дендриты густо усеяны шипиками, отходят радиально от клеточного тела, формируют компактные в пределах слоя IV симметричные поля диаметром от 160 до 320 мкм. Аксоны шипиковых звезд берут начало от нижнего полюса перикариона, определяя анатомическую полярность нейрона. Иногда аксон распадается на две ветви, уходящие к белому веществу. Чаще, покинув тело родительской клетки, аксоны направляются сначала к белому веществу, но вскоре формируют горизонтальные ветви и возвратные коллатерали, которые поднимаются вертикально колончатым способом, образуя параллельные контакты (*en passant*) по ходу апикальных дендритов пирамидных нейронов. Функциональное значение шипиковых звездчатых нейронов, очевидно, связано с организацией механизмов прямого и обратного возбуждения-торможения пирамидных нейронов. Этот аспект наиболее объективно отражает синаптическую организацию шипиковых звездчатых нейронов с их дистантными проекциями вдоль кортикальных слоев и неизменными контактами на пирамидных нейронах.

В свою очередь интерстициальные клетки белого вещества по строению похожи на непиримидные нитроксидергические интернейроны неокортекса, экспрессируют соматостатин, вещество P, нейропептид Y, однако в отличие от интернейронов не содержат γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). Следует отметить, что в процессе раннего эмбриогенеза интерстициальные клетки белого вещества претерпевают перестройку нейрoхимической специализации.

* На цветной вкладке, с. 71.

В эмбриональном периоде часть клеток синтезирует глутамат и нейротропный фактор мозга (BDNF – Brain-derived neurotrophic factor), но с редукцией подкорковой пластинки эти клетки становятся нитроксидагическими. Исходя из особенностей соматодендритной арборизации, среди интерстициальных клеток белого вещества выделяют два подтипа – полиморфные и веретеновидные. Веретеновидная форма нейронов характерна для взрослого мозга, а полиморфные клетки, напротив, чаще встречаются в неонатальном периоде и у детей (рис. 7)*. От мультиполярного тела этих клеток отходят длинные горизонтальные дендриты. Шипиковый аппарат последних представлен короткими тонкими выростами, которые локализуются преимущественно в проксимальных отделах отростков, дистальные же отделы дендрита имеют гладкую поверхность с небольшими варикозными утолщениями либо несут единичные шипики. Аксоны интерстициальных клеток ориентированы горизонтально, простираются на 150–500 мкм и, принимая вертикальное направление, могут достигать вышележащих отделов серого вещества. Кроме того, для интерстициальных клеток белого вещества весьма характерно объединение в кластеры по 2–6 нейронов и близкое расположение к кровеносным сосудам, которые они не только сопровождают, но и оплетают своими ветвями. Здесь эти клетки, вероятно, выступают в роли регулятора локального мозгового кровотока посредством своей нитрооксидсинтезирующей функции. Нейрохимическая специализация интерстициальных клеток белого вещества до сих пор широко дискутируется, однако их роль в кортикогенезе не вызывает сомнений. Они наряду с клетками Кахаля–Ретциуса принимают участие в формировании субкортикальной пластинки.

Кортикальные дисгенезии и дисплазии как фактор эпилептогенеза

Кортикальные дисплазии или дисгенезии наряду с медобазальным склерозом постоянно выявляются у больных височной эпилепсией при нейровизуализации и на секционном материале [7]. Гистологически дисплазия характеризуется дезорганизацией слоев коры, смещением нейронов в подкорковое белое вещество, скоплением атипичных нейроцитов и увеличением количества глиальных клеток. Некоторые авторы описывают синдром дубликатуры коры и наличие гигантских нейронов и «баллонных» клеток. В этой связи дефекты миграции нейробластов из вентрикулярной зоны в кору и нарушение их дифференцировки следует рассматривать как один из ведущих факторов эпилептогенеза [7, 13].

Примордиальный плексиформный слой у человека формируется с 35-х по 64-е сутки гестации. Маргинальная его часть дает начало нейронам Кахаля–Ретциуса, а ближе к вентрикулярному нейроэпителию располагается промежуточная зона, из которой исходят интерстициальные клетки субкортикального белого вещества. Нейроны Кахаля–Ретциуса первыми

достигают функциональной зрелости в периоде раннего эмбриогенеза. Их многочисленные горизонтальные терминали конвергируют на букеты апикальных дендритов пирамидных нейронов и как главное соединительное звено, принимающее импульсы от юной афферентной системы коры, становятся первыми ассоциативными элементами растущего неокортекса. Нейрон Кахаля–Ретциуса выступает своего рода дирижером кортикогенеза. Он секретирует гликопротеин реелин и, притягивая мигрирующие клетки к I слою, определяет первичное расположение, дальнейшую дифференцировку и последующий рост всех разновидностей корковых нейронов.

Формирование цитоархитектоники неокортекса регулируется нейрочитами подкорковой пластинки [7, 13]. Существует мнение, что основная часть проекций preplate-клеток – предшественников интерстициальных клеток белого вещества – адресована тормозным интернейронам, на которые preplate-клетки оказывают возбуждающее действие, экспрессируя глутамат. Экспериментальные данные указывают, что разрушение подкорковой пластинки в эмбриональном периоде при подведении каината ведет к необратимой перестройке естественного роста таламических афферентных волокон и нарушает их взаимодействие с клетками-мишенями IV слоя. Введение каиновой кислоты в постнатальном периоде подобных нарушений не вызывает, но препятствует сегрегации созревающих клеток в модульные системы коры – колонки. При развитии каинатного синдрома гипервозбудимости в участках дезинтеграции отмечается гиперэкспрессия мозгового нейротрофического фактора и глутаматдекарбоксилазы. Таким образом, деструкция подкорковой пластинки ведет к декомпозиции межнейронных связей на пренатальной стадии и вызывает реорганизацию трансмиссивно-рецепторных систем. Это неизбежно понижает тормозной фон в коре и повышает эффективность пула возбуждающих нейроцитов, потенцируя их к компенсаторной выработке мозгового нейротрофического фактора.

С.А. Барашкова и др. [1] полагают, что пусковым механизмом изменений нейроархитектоники и тинкториальных свойств нейроцитов при кратковременной тотальной внутриутробной ишемии является интенсификация свободнорадикального окисления липидов и окислительный стресс, которые развиваются как во время ишемии, так и в период постишемической реперфузии. Последствия такой мозговой катастрофы максимально выражены в позднем постишемическом периоде и обусловлены цитотоксическим действием свободных радикалов и активных форм кислорода. Угнетение пролиферативной активности нейробластов и торможение миграции нейронов, вызванные увеличением количества и протяженности адгезивных и коммуникативных межнейрональных контактов в результате воздействия оксидативных факторов, ведет к очаговому выпадению нейронов и диффузному разрежению нервных клеток преимущественно за счет ГАМК-иммунорепозитивных элементов [2].

* На цветной вкладке, с. 72.

Согласно гипотезе, предложенной E. Lein et al., обособление колонок в неокортексе происходит в результате конкуренции таламокортикальных волокон за доступ к нейротрофическим факторам [16]. Несомненным триггером эпиптизации мозга здесь выступает нарушение закладки подкорковой пластинки в результате воздействия эндо- и экзогенных факторов в период раннего эмбриогенеза и повышенного синтеза мозгового нейротрофического фактора, который устраняет эту конкуренцию и обуславливает формирование неупорядоченных связей, образование локальных мальформаций в синаптических контактах и дезинтеграцию модульной системы неокортекса.

Гипотеза о дефиците торможения и повышении эффективности глутаматергической трансмиссии в новой коре при синдроме гипервозбудимости соотносится с результатами клинических исследований [16, 21]. Установлено, что для электрической активности мозга при височной эпилепсии характерно повышение амплитуды суммарных нейронных потенциалов и увеличение когерентности между элементарными и суммарными процессами. При дефектности тормозных механизмов на тот же объем афферентного потока мозговые системы реагируют синхронным ответом гораздо больших популяций нейронов. В свою очередь генерируемые этими нейронами более массивные синхронные залпы возбуждающего постсинаптического потенциала обуславливают более интенсивные ответы нейронов последующих каскадов. Примечательно, что отличительной чертой больных эпилепсией и их ближайших родственников является генетически детерминированная склонность к гиперсинхронизации на всех частотных диапазонах электроэнцефалограммы. Склонность к избыточной синхронизации проявляется как в спонтанной ритмике, так и в ответах мозга на афферентную стимуляцию, что служит объективным доказательством проэпилептических механизмов, которые запускаются повышенной активностью афферентного входа. К примеру, при гипервентиляции или фотостимуляции у лиц с эпилептической наследственностью возникает смещение мощностей всех основных спектральных полос электроэнцефалограммы.

Апоптоз

Инверсия элиминации избыточных кортикальных связей и клеточных элементов является немаловажным фактором эпиптизации созревающего мозга. В пролиферативных зонах нервной трубки изначально образуется гигантское количество нейробластов, значительная часть которых в процессе миграции и дифференцировки удаляется посредством эмбрионального апоптоза. Окончательный размер каждой нейронной популяции определяется количеством функциональных связей и их специализацией [13, 15].

По данным литературы, у кошки к исходу первой недели постнатальной жизни элиминируется порядка 60% клеточных элементов подкорковой пластинки [16, 18]. В развивающейся коре человека апоптоз наиболее

интенсивно протекает в наиболее старых ее областях – молекулярном слое и подкорковой пластинке. При адекватных условиях функционирования мозга в эмбриональном и постнатальном периодах подкорковая пластинка полностью редуцируется и замещается белым веществом. Одно из ведущих мест в координации эмбрионального апоптоза отводится нейротрофическим факторам, которые обладают известными антиапоптотическими свойствами и препятствуют преждевременной гибели клеток в созревающем мозге. В процессе кортикогенеза аксоны таламических нейронов, покидая подкорковую пластинку, устремляются к своим окончательным мишеням в коре в условиях жесткой конкуренции за нейротрофины [15]. Депривация последних при разрыве контактов с первичными афферентными волокнами ведет к запуску сигнальных путей апоптоза и гибели нейрона. Однако, как указывалось выше, при разворачивании процессов эпиптизации наблюдается устойчивая гиперэкспрессия нейротрофического фактора мозга, что обуславливает инверсию паттерна элиминации клеток и образование мальформаций, дубликатуры корковой пластинки и эктопии нейроцитов [2–4, 7, 13].

При наличии эпилептогенного очага в структурах височной доли зрелого мозга наблюдается совершенно иной паттерн гибели клеточных элементов [7]. Основная масса TUNEL-позитивных нейронов сосредоточена во II и III слоях височной коры. Пораженные нейроциты расположены отдельно на фоне относительно сохранных клеток либо образуют кластеры по 2–5 и более элементов. На наших отдельных препаратах TUNEL-позитивные нейроны сплошь усеивали поле зрения, а апоптотический индекс достигал 35–40 % (рис. 8, а).

Морфологическая картина апоптоза характеризуется уплотнением и уменьшением размера клетки и отграничением ее от окружающей ткани светлым ободком (рис. 8, б). Ядерный хроматин конденсируется около ядерной мембраны в виде крупных глыбок, полулуний или свободно располагается в цитоплазме клетки. Отмечается также и уплотнение цитоплазмы, которая при окраске гематоксилином-эозином становится более эозинофильной [7, 13].

При окрашивании срезов слуховой коры больных с височно-долевой эпилепсией толудиновым синим выявляются темные, сморщенные клетки с явлениями гиперхроматоза ядра и цитоплазмы. Встречаются нейроны с полной, средней, слабой или частичной гиперхромией вещества Ниссля. Ядра таких нейронов фрагментированы или сегментированы, по форме подковообразные, бобовидные или гантелевидные (рис. 8, б).

Роль тормозных нейронов в развитии эпилепсии

Ключевая роль ГАМК-ергической передачи в патогенезе эпилепсии впервые показана в нейрофармакологических исследованиях по введению в ткань мозга топических конвульсантов пенициллина

* На цветной вкладке, с. 72.

и бикуккуллина – селективных блокаторов ГАМК_A-рецепторов. Вместе с тем ГАМК устраняет разряды нейронов при ее подведении к экспериментально вызванному очагу судорожной активности, а применение вальпроевой кислоты, повышающей содержание ГАМК, или вигабатрина – блокатора ГАМК-трансаминазы (энзима, элиминирующего ГАМК в синапсе после высвобождения медиатора), оказывает протективное действие на нейроны при их токсической гиперактивности [2, 3, 7, 23].

Редукция ГАМК-ергических нейронов и синапсов, как правило, осложняется снижением уровней активности тормозных медиаторных систем. Задержка тормозной нейротрансмиссии вызывает генерацию длительных высокочастотных разрядов в проекционных нейронах коры. На фоне мощного афферентного возбуждения этот процесс неизменно ведет к формированию очагов эпилептиформной активности в ткани мозга. Клеточные проявления эпилепсии, регистрируемые нейрофизиологическими методами, связаны с внезапным синхронным возбуждением локальных групп клеток, обусловленным снижением ингибирующего эффекта ГАМК.

Альтерация тормозных нейронов реализуется через пре- и постсинаптические компоненты ГАМК-ергической трансмиссии. Истощение тормозных систем связано с перевозбуждением одноименных клеток в результате пролонгированной и чрезмерной активации их афферентного входа. В этой ситуации развивается картина глутаматной цитотоксичности: усиление проводимости каналов N-метил-D-аспартат-рецепторов, повышение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и свободных радикалов, нарушение гомеостаза цитоплазматических ионов и как итог – гибель нервных клеток от перевозбуждения [13, 23]. Эти эффекты облегчаются структурно-функциональной модификацией ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов, одновременно взаимодействующих в локусах синаптических контактов. Их активность модулируется за счет фосфорилирования и кластеризации рецепторных субъединиц с последующим изменением проводимости через пре- и постсинаптические каналы для ионов калия и хлора. В потенциации этих процессов принимают участие различные транспортеры ГАМК (GAT-1 и GAT-2), связывающие субстрат с различными участками синаптических мембран.

Генерация судорожной активности в результате неуправляемого нарастания синхронных разрядов принципиальных нейронов представляет комплексный феномен, сочетающий цитотоксические эффекты и необратимую модификацию всех звеньев нейротрансмиссии. Даже незначительное снижение постсинаптического торможения в коре (на 10–12%) может вызвать острый эпилептический припадок [7, 8]. Первичная дегенерация ГАМК-ергических интернейронов, как и деафферентация волокон, возбуждающих эти клетки, инициирует интериктальные разряды кортикофугальных нейронов и выступает самостоятельными

патогенетическими факторами эпилептиформной активности [2].

ГАМК-ергические интернейроны представляют собой дискретные субпопуляции, которые по своему метаболическому статусу разделяются на парвальбумин-, кальбиндин-, кальретинин- и нитроксидергические подтипы, каждый из которых характеризуется специфическим паттерном электроимпульсного поведения. Например, интернейроны, аккумулирующие парвальбумин (корзинчатые клетки и клетки-канделябры), отличаются наиболее высокой тормозной активностью, генерируют быстрые ритмичные разряды и не имеют частотной аккомодации. Парвальбумин как внутриклеточный регуляторный фактор утилизирует избыток Ca²⁺, возникающий при массивной активации N-метил-D-аспартат-каналов и, таким образом, защищает интернейроны от перевозбуждения и гибели.

Значение глутаматергических нейронов в патогенезе эпилепсии.

Судя по данным Schwartzkroin, Jacobs et al. и Scharfman [7], концепция дефицита ГАМК до конца не объясняет механизмы формирования эпилепсии. Характерно, что при судорожной готовности всегда наблюдается всплеск эффективности глутаматергической нейротрансмиссии, за которым уже следует снижение ГАМК-ергической трансмиссии. Ключевые события, составляющие эти процессы, инициируются на уровне метабо- и ионотропных глутаматных рецепторов. Этот феномен сопровождается появлением на электроэнцефалограмме интериктальных волн – высокочастотных разрядов, которые регистрируются в эпилептических участках. Развитие судорожного синдрома – главного клинического признака эпилептического припадка – представляет результат генерализованной активации пирамидных клеток коры и распространения их глутаматергического влияния по нисходящим путям с лавинообразной стимуляцией всех групп мотонейронов мозгового ствола и спинного мозга.

Нейронная сеть, отвечающая за эпилептические припадки, находится преимущественно в конкретных ядерных образованиях ствола головного мозга. Последние играют иерархическую роль в формировании каждой отдельной поведенческой фазы конвульсии. Хотя эпилептический припадок вызывается в результате взаимосвязи процессов, происходящих в извилинах коры мозга, стартовым или инициирующим механизмом этого явления выступает снижение торможения в ГАМК-ергических нейронах [2, 7, 23]. В развитии и стимуляции тонико-клонического судорожного припадка принимает участие ретикулярная формация моста, ядра черной субстанции и серое вещество вокруг сливового водопровода. Механизмы, задействованные в цикле формирования судорожной реакции, требуют участия определенной критической массы нейронов ядерных и корковых образований мозга. Достижение возбуждающего уровня для данной критической массы нейронов приводит к избыточной выработке глутамата/аспартата, что влечет за собой объемную

(несинаптическую) диффузию этих нейротрансмиттеров. В свою очередь избыток возбуждающих аминокислот приводит к истощению ГАМК-ергических механизмов, которые перестают быть способными ингибировать или ограничивать объемный пул глутамат/аспартатергической медиации.

Согласно исследованиям, проведенным Babb et al., Mathern et al. и Ying et al. [7], развитие височной эпилепсии у человека и крысы сопровождается количественным увеличением GluR1-подтипов AMPA-рецепторов (AMPA – альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) и подъемом уровня их активности на проксимальных участках дендритов пирамидных нейронов. Аналогичный рост активности наблюдается в популяциях GluR2/3- и GluR2/4-рецепторов на кальцитониновых клетках коры и на N-метил-D-аспартат-рецепторах нейронов, эктопированных в подкорковое белое вещество. Вслед за возбуждением рецепторов возникают синапсомодификации, которые ведут к пролонгированной деполяризации нейронов; за ней неизменно следуют серии высокочастотных постсинаптических разрядов клеток.

Первичные и «зеркальные» эпилептические очаги

Импульсация, исходящая из одного эпилептического очага, может вызывать возникновение вторичных (зеркальных) очагов пароксизмальной активности в реципрокных участках коры, находящихся в ипсилатеральном и контрлатеральном полушариях. Вначале эти очаги – зависимые, проекционные, затем они становятся стабильными, автономными и не затухают даже при выключении первичного очага [7, 19, 20, 22, 24]. Очень высокий уровень возбуждения во вторично индуцированных очагах ведет к выходу последних из общего эпилептического комплекса, а разряды нейронов продуцируются в них в собственном пространственно-временном режиме. В этом случае вторичный очаг может становиться независимым генератором эпилептиформной активности.

Образование вторичных очагов эпилептогенеза обусловлено наличием дистантных кортико-кортикальных связей пирамидных нейронов, формирующих топически организованные проекции в соответствующие области коры «своего» и соседнего полушарий большого мозга. Зеркальный эпилептический очаг представляет специальную форму патологической пластичности нейронных цепей, а его индукция связана с гиперактивацией и перестройкой локальных и проекционных систем нейроциркуляции [21]. В первичных и зеркальных фокусах судорожной активности регистрируется экспрессия *c-fos*-генов, которая сочетается с наличием в интернейронах парвальбумина и кальбиндина. Предполагается, что становление высокого уровня возбуждения в нейронах зеркального очага сопровождается усилением эффективности передачи импульса по каналам ГАМК-ергических связей, превышающей подобные показатели в области первичной эпилептиформной активности ткани мозга.

Киндлинг

Судорожные припадки являются следствием модификации пластических свойств центральных нейронов, которые в эксперименте могут возникать при повторной стимуляции различных структур мозга субконвульсивными токами [2]. Существенно, что первичная стимуляция небольшой интенсивности вызывает лишь фокальные электрические изменения без каких-либо заметных проявлений в поведении, тогда как последующая стимуляция неизменно ведет к развитию судорожного припадка. Это постепенное развитие судорожной активности было названо Годдардом «киндлингом» (kindling – растопка) по аналогии с разгоранием огня. Киндлинг, или феномен раскочки, обычно используется как модель височной эпилепсии на животных, характеризуется прогрессирующим развитием электрографических и поведенческих припадков, следующих за повторяющейся длительной стимуляцией мозга [2, 7].

Киндлинг развивается как мультимодальный феномен в результате взаимодействия рецепторных, медиаторных, метаболических и пластических механизмов. Эпилептические повреждения мозга и реорганизация межнейронных связей после повреждения приводят к перераспределению метаболического пула ГАМК и глутамата между нейронными и глиальными компартментами. По данным Conti et al. [7], при корковом эпилептогенезе наблюдается индукция иммунореактивного глутамата в астроцитах и снижение количества глутаматергических нейронов. Если в эпилептическом или ишемическом очагах астроцитарный глутамат используется в качестве предшественника для образования ГАМК в тормозных интернейронах, значит, участие глии в интересующем нас аспекте следует рассматривать как компенсаторное.

Оксид азота как фактор эпилептогенеза

В консолидацию патологической гипервозбудимости непременно включается нитроксидаергический фактор с широким спектром нейротоксического и нейропротективного (антиконвульсантного) влияния [3, 7, 9, 11, 23]. Оксид азота регулирует уровень Ca^{2+} в цитоплазме нервной клетки посредством увеличения внутриклеточной концентрации cGMP и активации через систему G-киназ Ca^{2+} -насосов эндоплазматического ретикула. Кальциймобилизирующее действие оксида азота требует участия ADP-рибозилтрансферазы и циклической ADP-рибозы, стимулирующих высвобождение пула ионов кальция, нечувствительного к инозитол-1,4,5-трифосфату. Одновременно проницаемость Ca^{2+} -каналов регулирует внутриклеточное образование $\text{NO}^{\bullet}$ – одного из промежуточных продуктов метаболизма оксида азота. Оксид азота и родственные ему соединения выполняют функцию вторичных мессенджеров и одновременно работают как медиаторы межклеточной сигнализации, осуществляя функциональную стыковку пост- и пресинаптических нейронов [7].

Каинальный киндлинг активирует продукцию оксида азота в височной коре, причем уровень его наработки не всегда коррелирует с локализацией активности нитроксидсинтазы. Нейротоксическое действие оксида азота усиливает судорожную реакцию, которая блокируется в присутствии диазепама и L-нитроаргина [2, 7].

Многофакторный механизм протективного действия оксида азота объясняется неодинаковым его влиянием на модификацию глутаматных N-метил-D-аспартат- и не-N-метил-D-аспартат-рецепторов [9]. Как нейротропный оксид азота стимулирует S-нитрозилирование белков N-метил-D-аспартат-каналов, что приводит к их длительной десенситизации и блокирует распространение судорожных разрядов. Антikonвульсантное действие монооксида азота на моделях N-метил-D-аспартат-киндинга снижается в присутствии метиленового голубого – ингибитора гуанилатциклазы. Этот факт позволяет рассматривать нитроксидзависимую наработку cGMP ключевым фактором в реализации защитного эффекта оксида азота.

Оксид азота как ретроградный мессенджер индуцирует и пролонгирует длительную потенцию, которая в условиях патологии может выступать в качестве триггера эпилептогенеза. Длительная потенция определяется специфичностью и кооперативностью входов: она развивается исключительно в пределах активированных синапсов. Слабая стимуляция входа к постсинаптической нервной клетке будет индуцировать длительную потенцию только в паре с соседним более мощным входом на той же клетке [11, 14].

Развитие эпилепсии определяется балансом тормозных и возбуждающих входов и специфичностью химических сигналов, поступающих на нейрон. Преобразование кратковременной пластичности в долговременную зависит от семантического паттерна пресинаптической активности. Последний отражает характеристики залпа (число импульсов и межимпульсный интервал), при которых синапс переходит в состояние дефицита квантов медиатора, что приводит к резкому увеличению времени восстановления его везикулярного пула. Интенсивность нейротрансмиссии зависит от вероятности высвобождения медиатора единичным пузырьком в ответ на поступающий импульс. Усиление синаптической эффективности как важного компонента при запуске эпилептиформной активности связано с длительным высвобождением квантов нейромедиатора. Этот процесс развивается с участием вторичных и ретроградных мессенджеров, требует синтеза различных макромолекул и сопровождается структурными преобразованиями пре- и постсинапсов.

Заключение

Описанные типы интернейронов наряду с пирамидными клетками осуществляют основной кругооборот импульсов в коре. Известно, что пирамидные нейроны

находятся с интернейронами в реципрокных отношениях, и не исключено, что баланс между возвратным и латеральным торможением в коре определяется частотой разрядов потенциалов действия пирамид. Перераспределение внутрикорковой информации обеспечивается на уровне отдельных слоев обилием реципрокных взаимодействий, посредством которых тормозные нейроны ингибируют и/или дезингибируют возбуждающие шипиковые звездчатые и пирамидные клетки и в свою очередь активируются ими. Физиологические данные показывают, что морфофункциональная гетерогенность интернейронов определяет порядок их синаптических отношений между собой и пирамидными клетками. Например, если небольшой величины корзинчатые клетки избирательно тормозят малые внутрикорковые пирамиды II–III слоев, то крупные корзинчатые нейроны вызывают латеральное торможение соседних модулей коры, обеспечивая функциональную автономию или изоляцию собственной колонки [8]. Хотя в латеральном торможении принимают участие возвратные аксонные коллатерали проекционных нейронов инфрагранулярных слоев, крупные корзинчатые нейроны, ингибируя внутрикорковые тормозные интернейроны (мелкие корзинки и двухбукетные клетки), вызывают непрямую дезингибицию или фасилитацию пирамид родительской колонки.

Феномен фасилитации, т.е. облегчения и гиперактивации пирамидных клеток, имеет большое значение для понимания гистофизиологии патологической гипервозбудимости. Установлено, что аксон корзинчатого нейрона может покидать свое корковое поле, вступать в белое вещество и через мозолистое тело достигать соседнего полушария [8, 14]. Подобные корзинчатые нейроны конвергируют на ипсилатеральные пирамиды и одновременно тормозят контралатеральные корзинчатые нейроны, дезингибируя пирамиды противоположного полушария. Участие ассоциативных длинноаксонных систем тормозных интернейронов в синхронизации межполушарной активности предположительно указывает на специфическое значение тормозных функций в формировании феноменов зеркальных очагов и вторичного коркового эпилептогенеза [2, 7, 9, 14].

Другим значимым фактором формирования корковой гипервозбудимости является взаимное торможение в паре или кластерах реципрокно связанных ГАМК-ергических нейронов, которое может генерировать ритмичную клеточную активность и, в свою очередь, синхронизировать активность многочисленных пирамидных нейронов, что является непременным условием их эпилептизации.

Отмеченные механизмы формирования феномена гипервозбудимости при регулирующем участии тормозящих элементов коры будут неполными без учета корковых источников возбуждающей активности. Последняя поддерживается через функцию шипиковых

звездчатых клеток, имеющих полинейрональную иннервацию, и зависит от активности прямых и возвратных, локально циркулирующих возбуждающих путей: возвратные коллатерали пирамидных нейронов, таламические и кортико-кортикальные проекции. Этот сложный механизм дополняется локальным взаимодействием шипиковых звездчатых нейронов между собой, включая их возбуждающую самоиннервацию с помощью аутапсов. Здесь они выступают эффективными интеграторами мощного и постоянного N-метил-D-аспартат-зависимого рекуррентного возбуждения и обеспечивают возвратную афферентацию, которая умножает первоначальное прямое таламическое возбуждение интернейронов.

Итак, не вызывает сомнений, что структуры височной доли действительно являются одними из наиболее эпилептогенных областей головного мозга. Церебральная аноксия и ишемия, сопутствующая эпилептическому приступу, а также моделируемая в эксперименте каинатная гипервозбудимость ведут к различным морфофункциональным перестройкам этих элементов: инверсии дифференцировки и элиминации нейроцитов посредством апоптоза, дефициту торможения, нарушению синаптической организации, глиозу. Эти процессы дополняет избыточная разрядная спайковая активность эпилептизированных нейронов, которая еще больше усугубляет повреждение нейронов в очаге деструкции.

References

- Barashkova S.A., Pravduhina G.P., Sergeeva E.D., Pinigina I.Z. The morphofunctional development of neurons and interneuronal connections in the neocortex after undergoing of intrauterine ischemia, *Morfologija*. 2006. No. 4. P. 18.
- Dudina Ju.V. NADPH-diaphorase and calcium-binding proteins in the neurons of the rats hippocampal formation with experimental epilepsy induced by kainate, *Bulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny*. 2005. Vol. 139, No. 3. P. 287–290.
- Dudina Ju.V. The cellular and neurochemical mechanisms of cortical epileptogenesis, *Pacific Medical Journal*. 2005. No. 4. P. 11–17.
- Dudina Ju.V. The state superoxide dismutase in neurons of the rats temporal cortex with experimental epilepsy, *Morfologija*. 2006. No. 4. P. 47–48.
- Dudina Ju.V. The immunological problems of epileptic brain, *Dalnevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2007. No. 4. P. 116–118.
- Dudina Ju.V. The morphological characteristics of neocortical under temporal lobe epilepsy, *Morfologija*. 2008. No. 2. P. 43.
- Dudina Ju.V. The symptomatic temporal lobe epilepsy. Vladivostok: Reja, 2008. 300 p.
- Dudina Ju.V., Kalinichenko S.G., Motavkin P.A. The state of GABA-ergic interneurons temporal cortex in experimental epilepsy, *Jepilepsija, pril. k Zhurnaluv nevrologii i psihiatrii im. Korsakova*. 2006. No. 1. P. 83–88.
- Dudina Ju.V. i Motavkin P.A. The role of nitric oxide in the epileptogenesis, *Dalnevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2005. No. 1. P. 109–112.
- Kalinichenko S.G., Dudina Ju.V., Motavkin P.A. The neyrogliofomal cells: neurochemical characteristics, spatial organization and the role in the braking system of the neocortex, *Citologija*. 2006. Vol. 48, No. 6. P. 508–514.
- Lukjanova L.D. The modern problems of hypoxia, *Vestnik Rossijskoj akad. nauk*. 2000. No. 4. P. 3–11.
- Lurija A.R. The human higher cortical function. SPb.: Piter, 2008. 624 p.
- Motavkin P.A., Dudina Ju.V. Morphological and biochemical aspects of apoptosis in temporal lobe epilepsy in humans and animals, *Pacific Medical Journal*. 2010. No. 1. P. 8–12.
- Ohotin V.E., Kalinichenko S.G., Dudina Ju.V. NO-ergic transmission and NO as a volume neurotransmitter. NO influence on the mechanisms of synaptic plasticity and epileptic pathogenesis, *Uspehi fiziol. nauk*. 2002. V. 33, No. 2. P. 41–55.
- Henshall D.C. Apoptosis signaling pathways in seizure-induced neuronal death and epilepsy, *Biochem. Soc. Trans.* 2007. Vol. 35. P. 421–423.
- Lein E.S., Hohn A., Shatz C.J. Dynamic regulation of BDNF and NT-3 expression during visual system development, *J. Comp. Neurol.* 2000. Vol. 420. P. 1–18.
- Marin-Padilla M. Cajal–Retzius cells and the development of the neocortex, *Trends Neurosci.* 1998. Vol. 21. P. 64–71.
- Morris E.B 3rd, Parisi J.E, Buchhalter J.R. Histopathologic findings of malformations of cortical development in an epilepsy surgery cohort, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006. Vol. 130. P. 1163–1168.
- Ribak C.E., Bakay R.A. Neurocytology of a primate model of human temporal lobe epilepsy // *J. Adv. Neurol.* 1999. Vol. 79. P. 737–741.
- Sadleir L.G., Farrell K., Smith S., et al. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy, *Neurology*. 2006. Vol. 67. P. 413–418.
- Sloviter R.S., Zappone C.A., Harvey B.D., et al. “Dormant basket cell” hypothesis revisited: Relative vulnerabilities of dentate gyrus mossy cells and inhibitory interneurons after hippocampal status epilepticus in the rat, *J. Comp. Neurol.* 2003. Vol. 459. P. 44–76.
- Tejada S., Sureda A., Roca C., Gamundi A., Esteban S. Antioxidant response and oxidative damage in brain cortex after high dose of pilocarpine, *Brain Res.* 2007. Vol. 71. P. 372–375.
- Kalinichenko S.G., Dudina Yu.V., Dyuzen I.V., Motavkin P.A. Induction of NO synthase and glial acidic fibrillary protein in astrocytes in the temporal cortex of the rat with audiogenic epileptiform reactions, *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2005. Vol. 35. No. 6. P. 629–634.
- Vulliamoz S., Dahoun S., Seeck M. Bilateral temporal lobe epilepsy in a patient with Turner syndrome mosaicism, *Seizure*. 2007. Vol. 16. P. 261–265.

Поступила в редакцию 02.04.2011.

TPOLOGY OF CORTICAL NEURONS AND THEIR ROLE IN ORGANISING INHIBITORY AND EXCITATIVE PROCESSES IN CASE OF VISCERAL EPILEPTIC DISEASE

Yu. V. Sayko

Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary – The author presents an overview of literature and his own studies on the structure of temporal lobe as one of the most epileptogenic areas of brain. The epileptic lesions most often result from innate developmental disorders (dysgenesis) and acquired exogenous post-injury and inflammatory brain lesions. At functional and neurochemical levels, these disorders are characterised by prevailing inhibitory and insufficient inhibitory synaptic processes. The cerebral anoxia and ischemia associated with the epileptic seizure as well as experimentally simulated kainite hyperexcitability result in inverse differentiation and elimination of neurocytes via apoptosis, deficient inhibition, disordered synaptic arrangement, and gliosis. Epileptiform activity arises from plastic synapse modifications that appear to enhance efficiency of excitative transmission and disturb the balance of inhibitory and excitative mediatory systems.

Key words: brain, temporal cortex, epileptic disease, neurons.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 45–53.