

УДК 612.826.5

О СТРУКТУРНЫХ ОСНОВАХ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ: МОТОРНОЕ ПРЕДПОЧТЕНИЕ У КРЫС С РАЗНЫМИ ВИДАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Плетнева Е.В., Иоффе М.Е., Куликов М.А.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, e-mail: labdo@mail.ru

Результаты исследования показывают, что наличие генетической эпилепсии существенно влияет на предпочтение правой или левой конечности в процессе обучения пищедобывательному навыку у крыс. При этом такое влияние зависит от характера эпилепсии: при судорожной эпилепсии, вызываемой звуковыми стимулами, преобладает предпочтение правой конечности, т.е. доминирует активность левого полушария. В то же время при absence-эпилепсии преобладает предпочтение левой конечности, т.е. активность правого полушария. Среди крыс с судорожной эпилепсией преимущественно стволового происхождения (главным образом, крыс линии Wistar) доминируют «правши», тогда как в группе крыс линии WAG/Rij с «неконвульсивной» («absence») эпилепсией кортико-таламического генеза преобладают «левши». Предполагается, что межполушарная асимметрия при эпилепсии связана с соответствующей патологией: доминирование левого полушария («правшество») – с наличием судорожной патологии стволового генеза, а доминирование правого полушария («левшество») – с таламо-кортикальной патологией.

Ключевые слова: эпилепсия, моторная асимметрия

ON THE STRUCTURAL BASIS OF MOTOR ASYMMETRY: HAND PREFERENCE IN DIFFERENT KINDS OF EPILEPSY IN RATS

Pletneva E.V., Ioffe M.E., Kulikov M.A.

*Institute of Higher Nervous Activity & Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: labdo@mail.ru*

Hand preference has been studied in food-procuring forearm movement in rats with different kinds of epilepsy. It was obtained that genetic epilepsy has an influence on the motor preference. The influence depends on the kind of epilepsy. Wistar rats with generalized convulsive seizures have been found mainly right-handed whereas majority of WAG/Rij rats with non-convulsive absence epilepsy prefer to use the left hand. It is known that the convulsive epilepsy usually has a brainstem source while the absence epilepsy is generated mainly by thalamic-cortical structures. Therefore, it was suggested that the right handedness (domination of the left hemisphere) in epileptic rats is mainly connected with a brainstem pathology while the left handedness (domination of the right hemisphere) with the thalamo-cortical ones. This suggestion has been compared with clinical data on the difference of some pathological state in left- and right-handed patients.

Keywords: epilepsy, motor asymmetry

Асимметрия при выполнении манипуляционных движений у животных стала систематически исследоваться в 30-е годы XX века, когда были получены основные результаты о характере предпочтения конечности у крыс и обезьян и показано, что,

1) в отличие от человека, число «правшей» и «левшей» у животных примерно одинаково;

2) индивидуальное предпочтение при выполнении определенной двигательной задачи довольно стойко и не меняется в течение длительного времени [17].

В дальнейшем эта проблема исследовалась довольно интенсивно [1, 14, и др.]

Однако, хотя обнаружена корреляция знака предпочтения с рядом морфологических, функциональных и нейрохимических признаков [12, 15], до настоящего времени не ясны структурные основы моторной асимметрии, т.е. роль разных структур мозга в возникновении предпочтения одной конечности. Показано [17], что повреждение моторной коры контралатерально предпочитаемой конечности приводит к смене предпочтения, однако после двусторонне-

го повреждения моторной коры исходное предпочтение сохраняется. В то же время известно, что изменение двигательной активности при разных видах эпилепсии связано с изменением активности разных (стволовых или таламо-кортикальных) областей мозга [2, 16, и др.]. Возникло предположение, что животные с разными видами эпилепсии могут иметь разный знак моторного предпочтения, что позволяло бы судить о структурных основах предпочтения. Исследование этого вопроса является целью настоящей работы.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на крысах линии Wistar (100 животных), часть которых (71 животное) реагировала эпилептическими судорогами на звуковую стимуляцию (звон металлических ключей) интенсивностью 50–60 дБ («аудиогенные» животные [8]), а другая группа (29 крыс) не давала такой реакции и служила контролем, и эпилептогенных крысах линии WAG/Rij (58 животных), часть которых (32 крысы) при регистрации ЭЭГ проявляла спонтанное возникновение пик-волновых разрядов (группа «неконвульсивных» или absence-эпилептических животных), а другая часть (26 крыс) характеризовалась то-

нико-клоническими припадками в ответ на звуковую стимуляцию. Выполнение работы одобрено комитетом по этике ИВНД и НФ РАН.

Предпочтение передней конечности определяли следующим образом: у всех животных после 48-часовой пищевой депривации вырабатывали специализированную двигательную реакцию [17]: крыса должна была достать пищевой шарик из горизонтальной трубки диаметром 13 миллиметров, расположенной на высоте 5 см от пола.

По результатам первых 10 взятий пищи определяли исходное моторное предпочтение конечности. Вычисляли коэффициент асимметрии (Кас) по формуле

$$\text{Кас} = \frac{\text{П} - \text{Л}}{\text{П} + \text{Л}},$$

где П – число взятий правой лапой, а Л – число взятий левой лапой. В соответствии с величиной Кас животных делили на «правшей» ($1 \geq \text{Кас} > 0,4$), «левшей» ($-0,4 > \text{Кас} \geq -1$) и «амбидекстров» ($0,4 \geq \text{Кас} \geq -0,4$). В дальнейшем обучение продолжали до 100 взятий пищи и определяли модификацию исходного предпочтения под влиянием обучения.

Степень судорожного припадка оценивалась по пятибалльной шкале Крушинского–Молодкиной [7].

Статистическая обработка данных производилась с применением теста Стьюдента с нормализующим преобразованием ϕ Фишера и непараметрического рангового дисперсионного анализа Краскалла–Уэллеса.

Результаты исследования и их обсуждение

Таблица демонстрирует распределение животных по уровню предпочтения правой или левой конечности в исследованных группах крыс после каждых 10 последовательных взятий пищи. Из таблицы можно видеть, что крысы Wistar контроль-

ной группы, не проявлявшие никакой эпилептической реакции, практически поровну делятся на «правшей» и «левшей» с небольшим числом «амбидекстров», уменьшающимся в процессе тренировки, а в группе «аудиогенных» животных линии Wistar, реагирующих судорогами на звуковую стимуляцию, процент правшей существенно выше, чем левшей. Та же тенденция проявляется у крыс линии WAG/Rij с аудиогенной эпилепсией, тогда как у крыс WAG/Rij absence, напротив, увеличен процент «левшей». Это подтверждается расчетами значимости преобладания «правшей» по критерию Стьюдента с нормализующим преобразованием ϕ Фишера (рисунок): после исключения из выборки крыс –«истинных амбидекстров» (по 5 взятий каждой лапой) выявилось, что в группе Wistar «аудиогенные» крысы делают выбор значимо чаще правой лапой во всех отмеченных точках графика (все $p < 0,05$), в группе «Wistar контроль» при всех взятиях различия между % встречаемости крыс с правым и левым предпочтением статистически незначимы, в группе WAG/Rij «аудиогенные» встречаемость «правшей» значимо превышает 50% лишь при числе проб 10 и 30 ($p = 0,037$), при 20 пробах можно говорить о наличии тенденции к превышению ($p = 0,055$), а в дальнейшем различия становятся статистически незначимыми (вероятно, за счет уменьшения объема выборки). Наконец, в группе «WAG/Rij absence» для всех точек графика число «правшей» значимо меньше 50%.

Моторная асимметрия у крыс с различными формами эпилепсии

Число проб	Wistar аудиогенные						Wistar контроль						WAG/Rij аудиогенные						WAG/Rij absence					
	L		0		R		L		0		R		L		0		R		L		0		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
10	23	32,4	3	4,2	45	63,4	13	44,8	2	6,9	14	48,3	8	30,8	–	–	18	69,2	21	65,6	–	–	11	34,4
20	28	39,4	1	1,4	42	59,2	11	37,9	1	3,4	17	58,6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
30	27	38,0	2	2,8	42	59,2	12	41,4	2	6,9	15	51,7	8	30,8	1	3,8	17	35,4	22	68,8	–	–	10	31,2
40	29	40,8	1	1,4	41	57,7	13	44,8	2	6,9	14	48,3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
50	26	36,6	2	2,8	43	60,6	13	44,8	2	6,9	14	48,3	8	30,8	–	–	18	69,2	22	68,8	–	–	10	31,2
60	27	38,0	3	4,2	41	57,7	13	44,8	–	–	16	55,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
70	27	38,0	1	1,4	43	60,6	13	44,8	–	–	16	55,2	6	37,5	1	1,6	9	56,3	14	77,8	–	–	4	22,2
80	26	36,6	2	2,8	43	60,6	12	41,4	2	6,9	15	51,7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
90	28	39,4	1	1,4	42	59,1	12	41,4	–	–	17	58,6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
100	27	38,0	1	4,2	41	57,7	12	41,4	1	3,4	16	55,2	6	37,5	–	–	10	62,5	14	77,8	–	–	4	22,2
150													2	25,0	–	–	6	75,0	11	78,6	–	–	3	21,4

Примечание. L – число (N) и процент (%) «левшей», R – то же, «правшей», 0 – «амбидекстров».

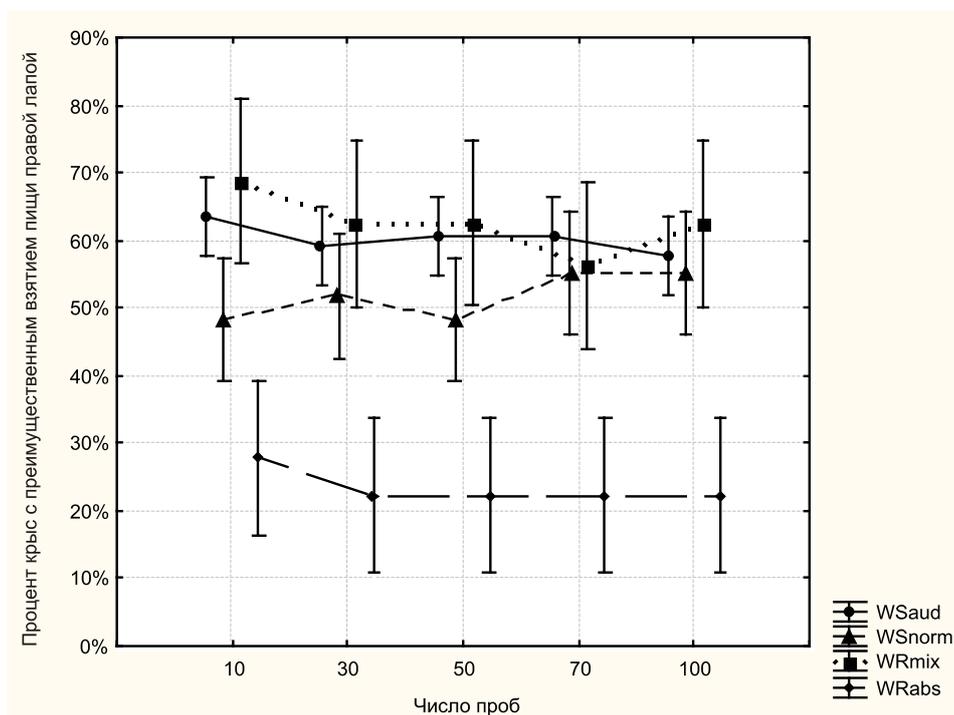
Таким образом, среди крыс с судорожной эпилепсией (главным образом крыс линии Wistar) доминируют «правши», тогда как в группе «неконвульсивных» («absence») крыс WAG/Rij преобладают «левши».

Таким образом, наличие генетической эпилепсии существенно влияет на предпочтение конечности в пищедобывательной двигательной реакции у крыс. При этом такое влияние зависит от характера эпилепсии.

лепсии: при судорожной эпилепсии, вызываемой звуковыми стимулами, преобладает предпочтение правой конечности, т.е. доминирует активность левого полушария. В то же время, при absence-эпилепсии преобладает предпочтение левой конечности, т.е. активность правого полушария.

Как известно [2, 10, 11, 13, 16 и др.], разные виды эпилепсии связаны с активностью разных структур мозга. В то время как судорожная эпилепсия у крыс разных линий имеет преимущественно стволовое происхождение, начиная с нижнего двуххолмия, absence-эпилепсия у крыс линии

WAG/Rij характеризуется возникновением пик-волновой активности таламо-кортикального происхождения с фокусом в первичной соматосенсорной коре и вовлечением вентробазального и ретикулярного ядер таламуса. Результаты настоящей работы позволяют предполагать, что межполушарная асимметрия при эпилепсии связана с соответствующей патологией: доминирование левого полушария («правшество») – с наличием судорожной патологии стволового генеза, а доминирование правого полушария («левшество») – с таламо-кортикальной патологией.



Процент животных с предпочтением правой конечности в исследованных группах крыс: WSaud – Wistar audio, WSnorm – Wistar контроль, WRmix – WAG/Rij audio, WR abs – WAG/Rij absence. По вертикали отложены ошибки средних

Высказанное предположение находит подтверждение в ряде клинических работ, посвященных анализу патологических состояний у левшей и правшей и результатов поражений левого или правого полушария [3, 4, 5], а также частоты моторного предпочтения при разных видах эпилепсии у человека [6, 9]. В частности, эпилептические припадки после травмы мозга более вероятны у левшей [5]. Можно предполагать, что в последнем случае травма может провоцировать проявление таламо-кортикальной эпилепсии, связанной с «левшеством», которая носит судорожный характер, в отличие от absence-эпилепсии у крыс.

Работа поддержана грантами РФФИ № 11-04-00132а и РГНФ № 11-06-00306.

Список литературы

1. Бианки В.Л. Асимметрия мозга животных. – Л.: Наука, 1985 – 295 с.
2. Виноградова Л.В. Аудиогенный киндлинг у крыс WAG/Rij: изменение поведенческих и электрофизиологических реакций на повторное предъявление короткой звуковой стимуляции // Журн. высш. нервн. деят. – 2004. – Т. 54, № 5. – С. 638–647.
3. Гриненко О.А., Зайцев О.С. Клинико-психопатологический анализ пароксизмальных проявлений посттравматической эпилепсии // Соц. и клин. психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 20–27.
4. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия. – М.: Бином, 2006. – 304 с.
5. Нейропсихиатрические особенности травматического поражения мозга левшей / О.С. Зайцев, О.А. Гриненко, Г.Г. Шагинян, С.В. Ураков, А.А. Потапов / Повышение эффективности лечебно-реабилитационной помощи психически больным: Всеросс. конф. / под ред. З.И. Кекелидзе и В.Н. Краснова. – СПб.: Айсинг, 2011. – С. 190.

6. Клименко Л.Л. Многоуровневая организация функциональной межполушарной асимметрии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2004. – 48 с.

7. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. – М.: Изд-во МГУ, 1960. – 265 с.

8. Кузнецова Г.Д. Аудиогенные судороги у крыс различных генетических линий // Журн. высш. нервн. деят. – 1998. – Т. 48. – С. 143–152.

9. Лысикова Т.А. Клинико-физиологическая оценка функциональной асимметрии пациентов с парциальной эпилепсией: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 144 с.

10. Кортико-таламическая теория генерализованных пик-волновых разрядов / Х.К.М. Меерен, Е.Л.Дж.М. Ван Луителлаар, Ф.Х. Лопес да Сильва, Р.К. Бердяев, Н.Е. Чепурнова, С.А. Чепурнов, А.М.Л. Кунен // Успехи физиол. наук. – 2004. – т. 33. № 1. – С. 3–19.

11. Мусина А.М. Характеристика пик-волновых разрядов второго типа, регистрируемых при абсансной эпилепсии // Фундаментальные исследования. – 2011. – Ч. 2, № 11. – С. 337–340.

12. Наливаева Н.Н., Плеснева С.А., Чекулаева У.Б., Васильева Ю.В., Варлинская Е.И., Клементьев Б.И. Некоторые биохимические особенности сенсомоторной коры крыс правой, левой и амбидекстров // Журн. эволюц. физиол. биох. – 1996. – Т. 32. № 1. – С. 75.

13. Browning R.A. Anatomy of generalized convulsive seizures / In: Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects. Eds. Malafosse A., Genten P., Hirsch E., Marescaux C, Broglin D., Bernasconi R.L. – Libbey, 1994. – P. 399–413.

14. Collins R.L. On the inheritance of handedness. I. Laterality in inbred mice // J. Hered. – 1968. – Vol. 59. № 1 – P. 9.

15. Lipp H.P., Collins R.L., Hausheer-Zarmakupi Z., Leisinger-Trigona M.C., Crusio W.E., Nosten-Bertrand M., Signore P., Schwegler H., Wolfer D.P. Paw preference and intra-/ infrapyramidal mossy fibers in the hippocampus of the mouse // Behav. Genet. – 1996. – Vol. 26. № 4. – P. 379.

16. Midzyanovskaya I.S. Absence and mixed forms of epilepsy in WAG/Rij rats: characteristics and brain aminergic modulation. – Thes. – Univ. Nijmegen. – 2006. – 229 p.

17. Peterson G.M. Mechanisms of handedness in the rat // Comp. Psychol. Monogr. – 1934. – Vol. 9. – P. 1.

References

1. Bianki V.L. Asimetriya mozga zhivotnykh [Asymmetry of the animal brain]. L., Nauka, 1985, 295 p.

2. Vinogradova L.W. Zhurnal vysshey nervnoi deyatel'nosti, 2004. no 5, pp. 638–647.

3. Grinenko O.A., Zaitsev O.S. Sotsial'naya i klinicheskaya psykhiatriya, 2012, no 1, pp. 20–27.

4. Dobrokhotova T.A. Neiropsikhiatriya [Neuropsychiatry]. M., Binom, 2006. 304 p.

5. Zaitsev O.S., Grinenko O.A., Shaginyan G.G., Urakov S.V., Potapov A.A. Vserossi'skaya Konferentsiya Povyshenie effektivnosti lechebno-reabilitatsionnoi pomoschi psykicheskii

bol'nykh [All-Russian conference Increasing efficiency of the treatment and rehabilitation of mentally ill people]. Ed. by Z.I. Kekelidze and V.N.Krasnov. SPb, Ising, 2011. p. 190.

6. Klimenko L.L. Mnogourovnevaya organizatsiya funktsional'noi meshpolusharnoi asimmetrii. [Multilevel organization of the functional hemispheric asymmetry]. Thes. M., 2004. 48 p.

7. Krushinsky L.V. Formirovanie povedenia zhivotnykh v norme i patologii [Forming animal behavior in norm and pathology]. M. MGU, 1960. 265 p.

8. Kuznetsova G.D. Zhurnal vysshey nervnoi deyatel'nosti, 1998. Vol. 48. pp. 143–152.

9. Lysikova T.A. Klinikofiziologicheskaya otsenka funktsional'noi asimmetrii patsientov s partial'noi epilepsiei [Clinicophysiological estimation of the functional asymmetry in patients with partial epilepsy]. Thes. M., 2007. 144 p.

10. Meeren H.K.M., VanLuitellaar E.L.J.M., Lopes da Silva F.X. Berdyayev R.K., Chepurnova N.E., Chepurnov S.A., Coenen A.M.L., Uspehi fiziologicheskikh nauk [Progress in physiological sciences]. 2004. Vol. 33, no 1. pp. 3–19.

11. Musina A.M. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]. 2011. pt. 2, no. 11. pp. 337–340.

12. Nalivaeva N.N., Plesneva S.A., Chekulaeva U.B., Vasil'eva Yu.V., Varlinskaya E.I., Klement'ev B.I. Zhurnal evolyutsionnoi fiziologii i biohimii [Journal of evolutionary physiology and biochemistry]. 1996. Vol. 32, no. 1. p. 75.

13. Browning R.A. Anatomy of generalized convulsive seizures / In: Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects. Eds. Malafosse A., Genten P., Hirsch E., Marescaux C, Broglin D., Bernasconi R.L. Libbey, 1994. pp. 399–413.

14. Collins R.L. On the inheritance of handedness. I. Laterality in inbred mice // J. Hered. – 1968. Vol. 59. no. 1 pp. 9.

15. Lipp H.P., Collins R.L., Hausheer-Zarmakupi Z., Leisinger-Trigona M.C., Crusio W.E., Nosten-Bertrand M., Signore P., Schwegler H., Wolfer D.P. Paw preference and intra-/ infrapyramidal mossy fibers in the hippocampus of the mouse // Behav. Genet. 1996. Vol. 26. no. 4. pp. 379.

16. Midzyanovskaya I.S. Absence and mixed forms of epilepsy in WAG/Rij rats: characteristics and brain aminergic modulation. – Thes. – Univ. Nijmegen. 2006. 229 p.

17. Peterson G.M. Mechanisms of handedness in the rat // Comp. Psychol. Monogr. 1934. Vol. 9. pp. 1.

Рецензенты:

Раевский В.В., д.б.н., профессор, зав. лаб. нейроонтогенеза Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва;

Мержанова Г.Х., д.б.н., зав. лаб. условных рефлексов и физиологии эмоций Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 17.09.2012.